

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
EFECTO DE LA ADIPOSIDAD SOBRE EL SISTEMA TNF α -LEPTINA
Mònica Bulló Bonet
ISBN:978-84-691-1902-0/DL:T-355-2008



DEPARTAMENT DE CIÈNCIES MÈDIQUES BÀSIQUES
FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT DE REUS
UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFECTO DE LA ADIPOSIDAD SOBRE EL SISTEMA TNF α -LEPTINA

MÒNICA BULLÓ BONET

Unitat de Nutrició Humana

Reus, 2001

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
BIBLIOTECA



1700231728

C 2013- 92160

0163- 74360



DEPARTAMENT DE CIÈNCIES MÈDIQUES BÀSIQUES
FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT DE REUS
UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DE LA ADIPOSIDAD SOBRE EL SISTEMA TNF α -LEPTINA

- T. 158

- EXCIÒS -

Mònica Bulló Bonet
Unitat de Nutrició Humana
Reus, 2001



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT DE REUS

Dr. Jordi Salas i Salvadó
Professor Titular

Jordi Salas Salvadó, Doctor en Medicina, Professor Titular de Nutrició i Bromatologia de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus, Universitat Rovira i Virgili,

FA CONSTAR:

Que na Mònica Bulló Bonet ha realitzat sota la meva direcció la Tesi Doctoral *Efecto de la adiposidad sobre el sistema TNF α -Leptina*, estant en l'actualitat en condicions de ser presentada per a l'obtenció del grau de Doctor.

I perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo la present

Dr. Jordi Salas i Salvadó
Unitat de Nutrició Humana

Reus, 5 d'abril de 2001



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT
DEPARTAMENT DE CIÈNCIES MÈDIQUES BÀSIQUES

Carrer Sant Llorenç, 21
43201 Reus
Tel. 977 759 300
Fax 977 759 322

Victòria Arija Val, Doctora en Medicina, Professora Titular d'Escola Universitària de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de Reus, Universitat Rovira i Virgili,

FA CONSTAR:

Que na Mònica Bulló Bonet ha realitzat sota la meva tutoria la Tesi Doctoral *Efecto de la adiposidad sobre el sistema TNF α -Leptina*, estant en l'actualitat en condicions de ser presentada per a l'obtenció del grau de Doctor.

I perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo la present

Dra. Victòria Arija Val
Unitat de Medicina Preventiva

Reus, 5 d'abril de 2001

Es tan vertiginoso el ritmo al cual bailan los innumerables avances científicos, que es sinceramente difícil hipotetizar acerca de lo que nos depara el nuevo siglo. Si en el siglo XX el hombre fue capaz de evolucionar hasta la secuenciación del genoma humano y la clonación de seres vivos, ¿qué seremos capaces de hacer a partir de este momento?. En cualquier caso, debemos confiar en que todo nuevo progreso científico esté siempre a merced de la humanidad.

No obstante, todo tiene un precio, y el progreso empieza a cobrarse el suyo. De modo que la obesidad sea muy probablemente el resultado de un cada vez más acusado sedentarismo y una desmesurada disponibilidad energética de los países desarrollados, que contrasta todavía con la desnutrición que afecta a una buena parte de la población que comparte este planeta.

El reciente descubrimiento de nuevas sustancias con ciertas propiedades ponderostáticas, si bien y contra algunos pronósticos, no han permitido fundamentar una terapia efectiva, han servido al menos para alentar a la comunidad científica y médica en el estudio de esta metabolopatía.

Pero la realidad del paciente obeso se aleja todavía de la euforia científica que acompaña cada nuevo descubrimiento, puesto que sigue sufriendo en silencio su enfermedad. Así pues, para realmente poder ayudar a este paciente sin necesidad de sacrificar su libertad gustativa ni atentar deliberada y agresivamente contra su propia integridad física, no dudo ni un instante que desde el mayor de los intentos de mejorar su calidad de vida, es necesario conocer mucho más acerca de la bioquímica y la biología molecular del metabolismo energético y sobretodo inculcar un costumbrismo conductual y alimentario que permita, no solo curar, sino prevenir esta enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr Jordi Salas, por compartir la ilusión en este y otros proyectos y permitirme aprender a su lado. Por su integridad personal y profesional, su confianza y sinceridad.

A todos y cada uno de los componentes de la Unidad de Nutrición con quien he compartido tantas horas, siempre agradables.

Al Dr Daniel del Castillo y a todo el equipo médico del Servicio de Cirugía del Hospital Universitari Sant Joan de Reus que colaboraron en la obtención de las muestras.

A todas las pacientes que han participado en este estudio, puesto que sin ellas nada de esto habría sido posible. Por transmitirme su ilusión y sus ganas de luchar.

A Carles Munné, por ser quien es y estar donde está, porque sin él las cosas hubieran sido, sinceramente, muy diferentes. Gracias por permitirme conocerte y compartir contigo algunos secretos.

A Mar Velasco, porque desde siempre has apostado por mí. Porque en realidad eres adorable!

A Jaume Folch, por encontrarte cuando te he necesitado, compartiendo conmigo tu experiencia y algunos buenos y malos momentos. Gracias por recoger algunos de mis pedazos cuando ha sido preciso, incluso cuando aprendía a bajar en cuña!

A Mercé Moncusí, por la labor realizada en el procesamiento de las muestras de tejido y por su ilusión en el trabajo y en la vida. Nos quedan todavía muchos caminos por conquistar, y los conquistaremos!

A Roser Rosa, por tu sincera amistad, tu ayuda incondicional, por compartir conmigo algunos momentos de tu vida, y yo contigo de la mía.

A Rosa Sánchez, contagio matutino de alegría y vitalidad, cuya incorporación, a pesar de que algo tardía, ha sido y es siempre, decisiva.

A todo el equipo de la Unidad de Histología, especialmente a Manel Santafé por su dedicación siempre incondicional y desinteresada. A Rosa Fenoll, por todos sus certeros consejos. A M^{ra} Angel Lanuza y a Neus Sancho por compartir su experiencia y su cariño.

A Amparo Aguilar por brindarme todo su saber.

Y a todos y cada uno de los miembros de esta facultad, de los cuales no digo nombres porque me reprocharía mil veces olvidar a ninguno, con quienes he compartido buenos momentos. Gracias por acogermme entre vosotros con tanto cariño.

A mis padres, que aunque la vida no me ha permitido conocerlos mejor, os quiero.

A mis tíos, M^o de la Serra y Josep M^o, porque lo habéis dado todo por mí y yo solo puedo ofrecerlos mi más sincero agradecimiento y todo el cariño del que soy capaz.

A mi hermana, Gemma, porque te lo debo casi todo. Esta tesis es, al igual que otras muchas cosas, el resultado de tu más sincera confianza en mí.

A todos los miembros de mi nueva familia, que desde el primer día me abrieron las puertas de su casa y su corazón.

A Jordi, por todo. Por brindarme una nueva ilusión cada día, por todo lo bueno que hemos pasado y todo lo bueno que nos queda por vivir. Porque la vida a tu lado parece tan fácil!

A todos

ABREVIATURAS

- ACTH.** Hormona adrenocorticotropa
- AGL.** Ácidos grasos libres
- AGRP.** Péptido análogo a la proteína agouti
- AMPc.** Adenosín monofosfato cíclico
- ASP.** Proteína de señal agouti
- ATP.** Adenosín trifosfato
- C/EBP α .** Proteínas que se ligan al elemento CAAT del promotor
- CART.** Tránsito análogo a la cocaína amfetamina
- CCK.** Colecistoquinina
- CETP.** Proteína transferidora de ésteres de colesterol
- CRH.** Hormona liberadora de corticotropina
- CRH-BP.** Proteína de unión a la hormona liberadora de corticotropina
- FSH.** Hormona estimulante folicular
- GER.** Gasto energético de reposo
- GETD.** Gasto energético total diario
- GH.** Hormona de crecimiento
- GLUT4.** Transportador de glucosa de tipo 4
- GMB.** Gasto metabólico basal
- HDL.** Lipoproteínas de alta densidad
- HPLC.** Cromatografía líquida de alta resolución
- IGF-1.** Factor de crecimiento análogo a la insulina 1
- IL-1.** Interleuquina 1
- IMC.** Índice de masa corporal
- IRS-1.** Señal del receptor de insulina 1
- LDL.** Lipoproteínas de baja densidad
- LH.** Hormona luteínica
- LPL.** Lipoproteína lipasa
- LSH.** Lipasa sensible a hormonas
- MAGL.** Monoacilglicerol lipasa
- MCR-3.** Receptor 3 de melanocortinas
- MCR-4.** Receptor 4 de melanocortinas
- MIF.** Factor inhibidor de la migración de monocitos
- MLG.** Monoacil glicerol lipasa
- MRNA.** Ácido deoxirribonucleico mensajero

α MSH. Hormona estimulante de melanocitos
NPY. Neuropeptido Y
PAI-1. Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PCR. Proteína C reactiva
POMC. Proopiomelanocortina
PPAR γ . Receptor de los activadores de la proliferación de peroxisomas γ
RNA. Ácido desoxirribonucleico
RT-PCR. Transcripción reversa y reacción en cadena de la polimerasa
T₃. Triyodotironina
TAB. Tejido adiposo blanco
TAM. Tejido adiposo marrón
TF. Factor tisular
TGF β . Factor de crecimiento tumoral β
TNF α . Factor de necrosis tumoral α
TSH. Hormona tirotrópica
UCP. Proteína desacopladora de la fosforilación oxidativa
VCO₂. Producción de dióxido de carbono
VLDL. Lipoproteínas de muy baja densidad
VO₂. Consumo de oxígeno

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

Introducción	1
1. LA OBESIDAD COMO UN PROBLEMA DE SALUD DE LOS PAÍSES DESARROLLADOS	3
1.1. Definición y clasificación de la obesidad	3
1.2. Prevalencia de la obesidad	5
1.3. Características demográficas y socioculturales de la población obesa	11
1.3.1. Características demográficas de la población obesa española	11
1.3.2. Características socioculturales de la población obesa española	12
1.4. La obesidad como factor de riesgo para determinadas patologías	12
1.4.1. Hipertensión arterial	12
1.4.2. Dislipemias	13
1.4.3. Enfermedades cardiovasculares	13
1.4.4. Diabetes tipo 2	13
1.4.5. Alteraciones biliohepáticas	14
1.4.6. Trastornos respiratorios	14
1.4.7. Enfermedades neoplásicas	15
1.4.8. Otras patologías	15
1.5. Coste económico de la obesidad	16
1.6. Etiología de la obesidad	17
1.6.1. Factores genéticos que condicionan la obesidad	17
1.6.2. Factores ambientales que condicionan la obesidad	20
2. REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL Y OBESIDAD	21
2.1. Balance energético	22
2.1.1. Aporte energético	22
2.1.2. Componentes del gasto energético total diario	23
2.1.2.1. Gasto metabólico basal (GMB)	23
2.1.2.2. Gasto energético debido a la termogénesis	23
2.1.2.2.1. Mecanismos termogénicos: proteínas desacopladoras de la fosforilación oxidativa (UCPs)	24
2.1.2.3. Gasto energético debido a la actividad física	25
2.2. Factores predictores de la ganancia de peso corporal	26
2.2.1. Índice metabólico	26
2.2.2. Cociente respiratorio	26
2.2.3. Otros factores predictores de la ganancia de peso corporal	27
2.3. Regulación del balance energético	27
2.3.1. Sustancias adipostáticas: insulina y leptina	28
2.3.1.1. Insulina	28
2.3.1.2. Leptina	29
2.3.2. Mecanismos efectores centrales para el control del balance energético a largo plazo	29
2.3.2.1. Sustancias con capacidad orexígena	31

2.3.2.1.1. Vía del neuropéptido Y	31
2.3.2.2. Sustancias con capacidad anorexígena	32
2.3.2.2.1. Vía de las melanocortinas o vías de los receptores de las melanocortinas MCR-4	32
2.3.2.2.2. Vía catabólica de la hormona liberadora de corticotropina (CRH)	34
2.3.2.2.3. Vía del transcrito regulado por la cocaína y anfetamina (CART)	34
2.3.2.3. Otras vías orexígenas y anorexígenas	35
2.4. Regulación del balance energético a corto plazo. Péptidos saciantes	36
3. TEJIDO ADIPOSO: DE LA ESTRUCTURA A LA FUNCIÓN	37
3.1. Clasificación del tejido adiposo	37
3.1.1. Tejido adiposo blanco	38
3.1.1.1. Características histológicas	38
3.1.1.2. Distribución del tejido	38
3.1.2. Tejido adiposo marrón	39
3.1.2.1. Características histológicas	39
3.1.2.2. Distribución del tejido	39
3.1.2.3. Funciones	40
3.2. Embriogénesis del tejido adiposo	40
3.3. Mecanismos moleculares implicados en la diferenciación adipocitaria	42
3.4. Distribución del tejido adiposo: subcutáneo y visceral	43
3.4.1. Cortisol	44
3.4.2. Testosterona y estrógenos	45
3.4.3. Hormona de crecimiento (GH)	46
3.5. Metabolismo del tejido adiposo	47
3.5.1. Lipólisis	48
3.5.2. Lipogénesis	50
3.6. El tejido adiposo como ponderostato	51
3.6.1. Papel de la oleoil-estróna en la regulación del peso corporal	52
3.6.2. La leptina en la regulación del balance energético	54
3.6.3. Papel del TNF α en la fisiopatología de la obesidad	54
3.6.4. Otras citoquinas implicadas en la obesidad	55
4. OBESIDAD, RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES TIPO 2	55
4.1. Insulina y metabolismo de la glucosa	56
4.2. Acción de la insulina sobre los tejidos diana	56
4.2.1. Efectos de la insulina sobre el músculo esquelético	56
4.2.2. Efectos de la insulina sobre el tejido adiposo	57
4.2.3. Efectos de la insulina sobre el hígado	58
4.3. Causas de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2	58
4.3.1. Factores genéticos	59
4.3.2. Factores ambientales	59
4.4. De la obesidad a la resistencia a la insulina	59
4.4.1. Ácidos grasos libres y diabetes tipo 2	60

4.4.2. Leptina y diabetes tipo 2	60
4.4.3. TNF α y diabetes tipo 2	61
4.5. De la resistencia a la insulina a la diabetes tipo 2	61
4.6. Importancia evolutiva del genotipo obesidad-diabetes tipo 2	62
5. INFLAMACIÓN, OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2	63
5.1. Reacción inflamatoria local en la obesidad	64
5.2. Reacción inflamatoria sistémica en la obesidad	65
5.3. La inflamación en la obesidad y otras patologías asociadas	68
6. NUEVAS SUSTANCIAS RELACIONADAS CON LA OBESIDAD Y LA DIABETES	70
6.1. Inducción de la adiposidad mediada por la grelina	70
6.2. Resistina: posible link entre la obesidad y la diabetes	71
JUSTIFICACIÓN	75
OBJETIVOS	79
MATERIAL Y MÉTODOS	
1. SUJETOS DE ESTUDIO	83
1.1. Criterios de exclusión	84
1.2. Diseño experimental del estudio	84
2. ESTUDIO DEL METABOLISMO ENERGÉTICO Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL	86
2.1. Control de la ingesta	86
2.2. Recogida de orina de 24 h	86
2.3. Pruebas de composición corporal y determinación del gasto energético de reposo	87
3. DETERMINACIONES ANALÍTICAS	87
4. ESTUDIO MORFOLÓGICO, BIOQUÍMICO Y MOLECULAR DEL TEJIDO ADIPOSO	88
4.1. Recogida de grasa abdominal subcutánea	88
5. METODOLOGÍA	88
5.1. Clasificación de las pacientes	88
5.1.1. Según el grado de obesidad	88
5.1.2. Según la presencia o ausencia de diabetes tipo 2	89
5.2. Estimación del gasto energético de reposo mediante calorimetría indirecta	90
5.3. Estimación de la utilización de nutrientes mediante calorimetría indirecta	90
5.4. Determinación del nitrógeno total en orina. Método de Kjeldhal	91
5.5. Evaluación de la composición corporal	
5.5.1. Evaluación de la composición corporal mediante impedancia bioeléctrica tetrapolar	93
5.5.2. Evaluación de la composición corporal mediante antropometría	95
5.6. Evaluación de la distribución de la grasa corporal	92
5.7. Determinaciones bioquímicas	96
5.8. Determinación de estrona libre y ésteres de estrona en plasma	97
5.9. Determinación de leptina plasmática	97
5.10. Determinación de leptina en el tejido adiposo	98

5.11. Determinación del TNF α plasmático	100
5.12. Determinación del TNF α en tejido adiposo	102
5.13. Determinación de la actividad lipoproteína lipasa adipocitaria	102
5.14. Cuantificación de DNA en homogenados de tejido adiposo	104
5.15. Determinación de la concentración de los receptores solubles de TNF α	105
5.16. Determinación de los niveles de insulina en plasma	105
5.17. Cuantificación de la expresión de leptina y TNF α en tejido adiposo	106
5.17.1. Extracción de RNA	107
5.17.2. RT-PCR para la leptina y el TNF α	109
5.17.2.1. Transcripción Inversa	109
5.17.2.1.1. Transcripción reversa del gen de la leptina	110
5.17.2.1.2. Transcripción reversa del gen del TNF α	110
5.17.2.2. PCR semicuantitativa	110
5.17.2.2.1. Síntesis de los oligonucleótidos	111
5.17.2.2.2. Amplificación del gen de la leptina	113
5.17.2.2.3. Amplificación del gen del TNF α	113
5.17.3. Electroforesis de DNA	110
5.17.4. Semicuantificación del producto de PCR	113
5.18. Estudio morfométrico adipocitario	115
5.18.1. Preparación del tejido adiposo para microscopía óptica	115
5.18.1.1. Proceso de fijación de la muestra	115
5.18.1.2. Inclusión del tejido adiposo en parafina	117
5.18.1.3. Obtención de cortes histológicos	118
5.18.1.4. Tinción y montaje de las preparaciones	119
5.18.2. Análisis morfométrico de los adipocitos	120
5.18.2.1. Corrección de los diámetros celulares	121

RESULTADOS

Sección 1. Leptin concentration do not correlate with fat mass nor with metabolic risk factors in morbidly obese females	125
Sección 2. Plasma acyl-estrone levels are altered in obese women	149
Sección 3. Serum sTNF receptors and leptin levels in normal-weight and obese women: effect of adiposity and diabetes	163
Sección 4. TNF expression of subcutaneous adipose tissue in obese and morbid obese females: relationship to adipocyte LPL activity and leptin synthesis	187
Sección 5. Patrón inflamatorio en mujeres con obesidad y diabetes tipo 2	211
DISCUSIÓN	229
CONCLUSIONES	245
BIBLIOGRAFÍA	251

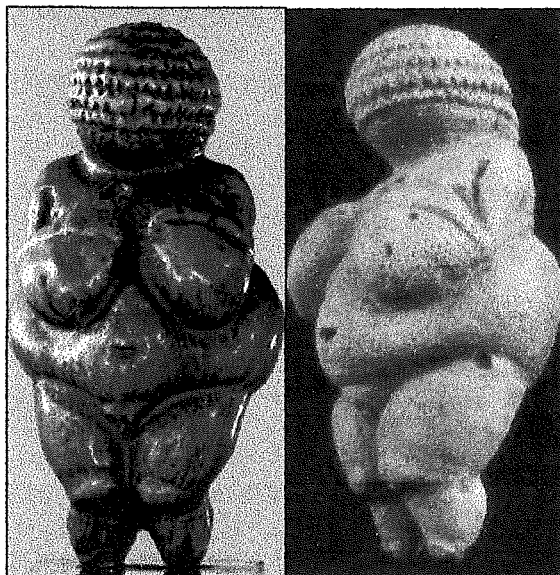
ANEXOS

ANEXO I.	La leptina en la regulación del balance energético	285-A
ANEXO II.	Papel del factor de necrosis tumoral en el control de las reservas grasas y la obesidad	313-A
ANEXO III.	Tumour necrosis factor, a key role in obesity?	323-A
LÁMINA 1	331-L

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La imagen del hombre acerca de su peso corporal está, y ha estado, desde hace siglos, sujeta a las modas que han marcado todas y cada una de las distintas épocas por las cuales ha pasado la humanidad. Siendo, en tiempos de prehistoria, el resultado de las propias habilidades de caza, fue durante siglos símbolo de opulencia y distinción social. Una opulencia que ya en épocas posteriores se asoció al quinto pecado capital, la gula, siendo por tanto motivo de menosprecio y burla social. En la era moderna, marcada sobretudo por la revolución industrial y el progreso económico, la obesidad se ha convertido en la caducidad de una moda. Pero más allá del puro concepto estético, se alza un serio problema de salud pública, que ha adquirido las dimensiones de una epidemia.



VENUS DE WILLENDORF
25.000 22.000 aC
Piedra caliza 10,5 cm

1. LA OBESIDAD COMO UN PROBLEMA DE SALUD DE LOS PAÍSES DESARROLLADOS

1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial que se caracteriza por un incremento de las reservas grasas del organismo que supone un riesgo para la salud del individuo.

Resulta difícil, sin embargo, trasladar esta definición a la práctica clínica debido a la dificultad en estimar correctamente *in vivo* la cantidad de grasa depositada en el organismo. Existen en la actualidad diversos métodos de estimación de la masa grasa corporal, sin embargo la escasa reproducibilidad en algunos casos (plicometría), la dificultad técnica y el elevado coste en otros (análisis de elementos mediante activación de neutrones), así como la importancia del error cometido cuando se emplean en obesidad, bien sea por la transgresión de las asunciones propias de estos métodos (impedancia bioeléctrica, densitometría hidrostática) o por las limitaciones inherentes a la metodología (DXA), su uso en la evaluación clínica del paciente obeso resulta muy limitado.

Por otra parte, la estimación visual en el contexto de la exploración física del paciente si bien permite aportar un primera idea del grado de adiposidad del paciente, no deja de ser una estimación totalmente subjetiva y por tanto muy variable entre los diversos observadores. Por tanto, se requieren otros indicadores más objetivos que permitan determinar la presencia y el grado de obesidad de un paciente, puesto que de ello dependen su evolución y tratamiento y que, al mismo tiempo, resulten suficientemente sencillos y reproducibles como para ser empleados en la práctica clínica. Actualmente el método más utilizado es el índice de masa corporal (IMC) o Índice de Quetelet, que se define como el resultado del cociente $\text{peso}(\text{kg})/\text{talla}^2(\text{m})$, tanto por su facilidad en ser determinado como por la exactitud y reproducción de la medida. En base a este índice y a partir de datos obtenidos en estudios epidemiológicos de riesgo de morbimortalidad se ha clasificado la obesidad en diferentes categorías. En la Tabla 1 se recogen los criterios que la Sociedad Española para el Estudio de

la Obesidad ha consensuado para definir la obesidad en función del IMC (SEEDO 2000). El IMC es un buen indicador de grado de corpulencia del individuo pero está sujeto al grado de desarrollo de la masa muscular. Por ello y en determinados casos, si únicamente se considera este índice de corpulencia, algunos individuos podrían erróneamente ser clasificados como obesos.

Tabla 1. Clasificación del sobrepeso y la obesidad según el IMC.

	Valores límites del IMC (kg/m²)
Peso insuficiente	<18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27-29,9
Obesidad de tipo I	30-34,9
Obesidad de tipo II	35-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	>50

Por otra parte, la distribución corporal del exceso de grasa resulta también un factor determinante en la evaluación de la obesidad y en la tipificación del riesgo asociado. Si bien las técnicas de imagen (tomografía computerizada, resonancia magnética) son consideradas las técnicas de referencia en la evaluación de este factor, las limitaciones a su uso en la práctica diaria han hecho necesario el desarrollo de parámetros de estimación indirecta de la distribución adiposa como el perímetro de la cintura o el cociente cintura/cadera (Tabla 2).

Tabla 2. Valores de riesgo según la distribución de la grasa corporal (SEEDO 2000).

Criterio diagnóstico	Valores límite en varones	Valores límite en mujeres
Índice cintura-cadera	>1	<0,90
Circunferencia de la cintura	>95 cm	>82 cm valores de riesgo
	>102 cm	>89 cm valores de riesgo elevados

Aunque estos índices se han aceptado como indicadores de la obesidad central y se han correlacionado con la acumulación de grasa perivisceral y el riesgo cardiovascular en estudios poblacionales, debe tenerse en cuenta que, a diferencia de las técnicas de imagen, no permiten diferenciar si se trata de una acumulación perivisceral o subcutánea.

1.2. PREVALENCIA DE LA OBESIDAD

Actualmente la obesidad se ha convertido en un serio problema de salud pública ya que es la enfermedad metabólica más frecuente en los países desarrollados y su prevalencia aumenta de manera progresiva. Esta patología empieza también a afectar algunos países en vías de desarrollo, en los cuales hasta el momento el principal problema endémico era la malnutrición (Van Itallie 1994, Hodge 1994).

Debido a la diversidad de criterios utilizados en la definición del grado de obesidad y a la heterogeneidad de las muestras poblacionales estudiadas, frecuentemente no es posible la realización de un análisis comparativo sobre la prevalencia de esta patología entre los diversos estudios publicados. En 1985 tuvo lugar la conferencia de consenso sobre Implicaciones de la Obesidad en la Salud, apoyada por el Instituto Nacional de Salud en EEUU. A partir de ese momento y en diversos países se han desarrollado diferentes consensos para la evaluación de la obesidad. Recientemente, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), ha publicado el último consenso español sobre la metodología a utilizar para clasificar la obesidad y determinar la prevalencia de esta patología en los estudios epidemiológicos (SEEDO'2000).

La prevalencia de la obesidad en EEUU ha aumentado de modo alarmante en las últimas décadas. Los datos obtenidos en el estudio NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) pertenecientes al período 1988-94 mostraron que el 20% de la población masculina y el 25% de la femenina padecían obesidad, siendo las mujeres afroamericanas y otras poblaciones americanas minoritarias las más afectadas (Kuczmarski 1994).

A nivel mundial, el estudio que más datos ha aportado sobre la prevalencia de la obesidad y su repercusión social, clínica y económica es sin duda el estudio MONICA. En él se recogió información de varones y mujeres de edades comprendidas entre los 35 y los 65 años en un período de tiempo de 4 años y en un total de 48 poblaciones, la mayor parte de ellas europeas, estimándose una prevalencia de obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) superior al 20% en los países del este, e inferior al 15% para los países del norte de Europa. Este mismo estudio desveló una prevalencia de obesidad del 17% para la población española (WHO MONICA Project, 1989).

El análisis de los datos obtenidos en el Estudio de los Siete Países reveló un patrón norte-sur sobre la prevalencia de obesidad ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$), siendo ésta del 13% en los varones del norte de Europa, frente al 23,1% obtenido en los países de sur (Kluthe 1985). Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Seidell y Deerenberg a partir de la compilación de datos procedentes, en su mayoría, del proyecto MONICA, estableciendo una mayor prevalencia de la obesidad en los países de la franja mediterránea y del este de Europa respecto a los países del norte y centro-oeste europeo (Seidell 1994) (Tabla 3).

En España, los diversos estudios epidemiológicos sobre obesidad han sido realizados sobre muestras aleatorias representativas de la población de diferentes comunidades autónomas (Aranceta 1995, Serra-Majem 1996, Quiles-Izquierdo 1996) (Tabla 4). A partir de los datos obtenidos por el Ministerio de Sanidad y Consumo en la Encuesta Nacional de Salud de 1987, Gutiérrez-Fisac y colaboradores publicaron en 1994 los datos sobre la prevalencia de la obesidad en la población española (Gutiérrez-Fisac 1994). Estos autores observaron que el 7,3% de la población masculina y el 8,4% de la población femenina presentaba un IMC superior a 30 kg/m^2 . Si se evalúa la obesidad en España considerando únicamente la población adulta de edades comprendidas entre los 25 y los 60 años, la prevalencia aumenta, pudiéndose considerar como obesos el 9,6% de los varones y el 14,6% de las mujeres.

Tabla 3. Prevalencia de la obesidad en diferentes países.

País	Año	Edad	Hombres (%)	Mujeres (%)	Tendencia
Finlandia (1)	1992	30-59	19	18	
Suecia (1)	1988/9	18-84	5,3	9,1	
Dinamarca (2)	1999	30-60	13	11	Incremento
Alemania (3)	1992	≥ 18	10,6	11,6	Incremento
Países Bajos (4)	1998	25-65	7	9	Incremento
Reino Unido (1)	1990	16-64	8,3	12,5	Incremento
Inglaterra (3)	1990	16-64	13	15	
Bélgica (5)	1998	40-54	14,5	---	Incremento
Suiza (6)	1999	≥ 15	6,1	5,2	
Rusia (3)	1996	≥ 20	11	28	
Francia (7)	1996	25-79	9,6	10,5	Incremento
España (1)	1997	25-64	11	15	
Italia (8)	1992	15-64	7	6,1	
EEUU (9)	1998	≥ 18	17,7	18,1	Incremento
Canadá (10)	1991	18-74	15	15	
China (1)	1992	20-45	1,2	1,6	
Japón (11)	1995	35-64	1,8	2,9	
Australia (3)	1995	25-64	6,0	8,0	
Sudáfrica (12)	1992	15-64	14,7	18	

(1) Aranceta 1998, (2) Heitmann 1999, (3) WHO 1998, (4) Seidell 1995, (5) Stam-Moraga 1998, (6) Eichholzer 1999, (7) Maillard 1999, (8) Pagano 1994, (9) Mokdad 1999, (10) Ziegler 1998, (11) Yoshiike 1998, (12) Van Itallie 1994.

Tabla 4. Tabla comparativa de los datos de sobrepeso y obesidad obtenidos en distintos estudios realizados sobre la población española.

Comunidad Autónoma	n	Edad	Sexo	Criterio	SP (%)	OB (%)
País Vasco (Aranceta 1994)	2.348	25-60	H	SP=IMC \geq 25-30	36,5	11,9
			M	OB= IMC \geq 30	23,1	16,5
Cataluña (Font 1993)	2.886	\geq 2	H	SP=IMC \geq 27-30	17,1	8,4
			M	OB= IMC \geq 30	14,3	14,4
Cataluña (Serra-Majem 1996)	2.757	\geq 2	H	SP=IMC \geq 25-30	26,5	8,4
			M	OB= IMC \geq 30	29,2	14,4
Madrid (Aranceta 1994)	2.277	25-60	H	SP=IMC \geq 27-30	20,5	9,8
			M	OB= IMC \geq 30	16,5	15,2
País Valenciano (Quiles 1996)	1.787	\geq 14	H	SP=IMC \geq 25-30	41,30	14,7
			M	OB= IMC \geq 30	30,6	17,8
Murcia (Tormo 1995)	3.091	18-65	H	SP=IMC \geq 25-30	49,7	17,3
			M	OB= IMC \geq 30	40,9	20,5
León (Álvarez 1992)	586	\geq 18	H	SP=IMC \geq 25-30	42,7	20,6
			M	OB= IMC \geq 30	35,5	25,5
España (Encuesta N. de Salud) (Gutiérrez-Fisac 1994)	29.647	20	H	OB= IMC \geq 30		7,3
			M			8,4
País Vasco (Aranceta 1991)	410	\geq 60	H	SP=IMC \geq 27-30	27	15
			M	OB= IMC \geq 30	30	27
SENECA-Galicia (Carbajal 1993)	210	\geq 70	H			10
			M	OB= IMC \geq 30		21
España (SEEDO'97) (Aranceta 1998)	5.388	25-60	H	OB= IMC \geq 30		11
			M			15

El estudio SEEDO'97 realizado a partir de datos procedentes de diversos estudios epidemiológicos realizados entre 1989 y 1994 en diferentes comunidades autónomas

españolas, estimó una prevalencia de obesidad ($IMC \geq 30$) para la población española entre 25 y 60 años del 13,4%, siendo del 11,5% en varones y de 15,2% en mujeres (Figura 1).

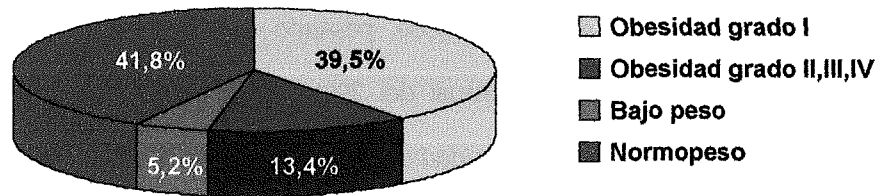


Figura 1. Prevalencia de la obesidad en España según datos de la SEEDO'97. Índice de masa corporal en la población española de 25 a 60 años.

Cuando el criterio diagnóstico incluía también los valores de sobrepeso ($IMC \geq 25$) la prevalencia establecida fue de 58,9% en los hombres y de 46,8% en las mujeres (Aranceta 1998) (Figura 2).

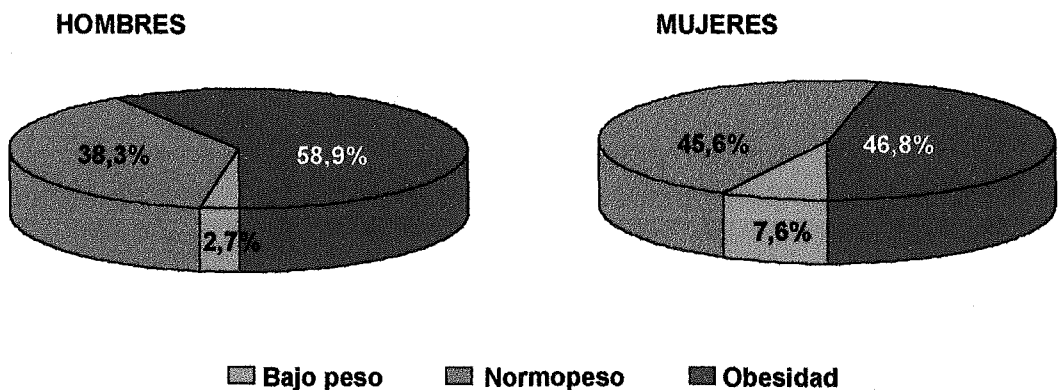


Figura 2. Prevalencia de la obesidad en España según datos de la SEEDO'97 distribuido por sexos cuando el criterio diagnóstico es $IMC \geq 25$ Kg/m².

Sin embargo, el principal problema de esta patología no es su prevalencia actual sino el continuo y cada vez más acusado incremento que padece. En EEUU, durante la década de los

años 80 y principios de los 90 se observaron incrementos anuales de prevalencia de entre el 0,5% y el 1% (Galuska 1996). En algunos países como Inglaterra y Gales ha incrementado desde un 6% en hombres y un 8% en mujeres en el año 1980 hasta un 17% y un 20% respectivamente en 1997. En España la prevalencia de la obesidad ha aumentado de manera similar a la observada en otros países, pasando del 7,7% en 1987 al 9,9% en 1993, suponiendo un incremento porcentual del 29% en un período de 6 años. El espectacular incremento en la incidencia de obesidad que se refleja en la Figura 3 sitúa esta patología entre una de las epidemias más importantes del siglo XXI.

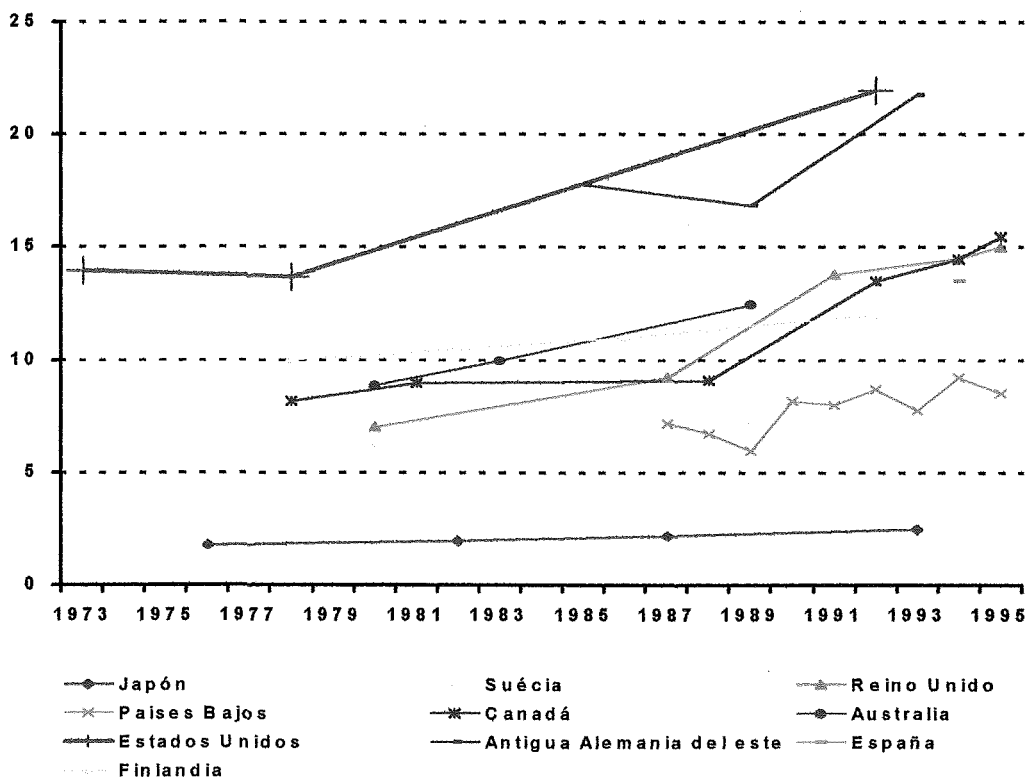


Figura 3. Evolución de la prevalencia de la obesidad. 1973-1995. OMS 1997.

Pero la obesidad en España sigue aumentando, puesto que el último estudio realizado por la SEEDO (SEEDO'2000) muestra una mayor prevalencia de obesidad en la población española

respecto a los datos facilitados en el año 1997 (SEEDO'97). Así pues los datos más recientes indican que el 39% de la población adulta española presenta sobrepeso (IMC entre 25-29,9 kg/m²) mientras que el 14,5% es obesa (IMC superior a 30kg/m²), presentando el 2% de éstos un IMC superior a 35 kg/m². Por Comunidades Autónomas la prevalencia de obesidad más elevada se encuentra en Andalucía (21,6%), y en orden de mayor a menor prevalencia de obesidad se distribuyen Canarias (18,2%), Valencia (16,5%), País Vasco (14,5%), Galicia (14,05%), Baleares (12,1%), Madrid (11,8%) y Cataluña (11,6%).

1.3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SOCIOCULTURALES DE LA POBLACIÓN OBESA

Los estudios sobre prevalencia de la obesidad han permitido identificar un conjunto de factores que, a nivel poblacional, se asocian significativamente con esta patología, siendo más prevalente entre la población femenina, aumentando progresivamente con la edad y presentando diferencias raciales dentro de un mismo país.

1.3.1. Características demográficas de la población obesa española

A nivel español, los registros obtenidos en la Encuesta Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo obtenidos en 1987 mostraron una mayor prevalencia de obesidad para las mujeres (8,4%) que para los varones (7,3%), y en cualquiera de los dos sexos las prevalencias fueron superiores en los individuos de edad más avanzada. Así mismo, la prevalencia varía con la edad, siendo del 1% en los individuos de 20 a 24 años, y del 14% en la población de 55 a 64 años (Gutiérrez-Fisac 1994).

Según los datos obtenidos entre el año 1987 y 1993, distribuyéndose por comunidades autónomas, en Cataluña, La Rioja, Canarias o Asturias la prevalencia de la obesidad era estable con el tiempo o disminuyó ligeramente, mientras que Extremadura, Andalucía o Murcia fueron las comunidades autónomas que presentaron un mayor incremento en la prevalencia de la obesidad (Gutiérrez-Fisac 1999).

1.3.2. Características socioculturales de la población obesa española

En la mayor parte de los estudios epidemiológicos se ha observado una relación negativa entre la prevalencia de la obesidad y el nivel cultural, y una relación positiva con el nivel socioeconómico de los sujetos (Sobal 1989, Deurenberg 1989, Seidell 1995). Esta tendencia se mantuvo en el estudio SEEDO'97, siendo la prevalencia de obesidad ajustada por la edad de 23,8% y 16,6% en mujeres y varones con un menor nivel sociocultural. La mayor prevalencia de obesidad se observó entre las mujeres mayores de 45 años que presentaron un nivel cultural bajo (Aranceta 1998).

1.4. LA OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA DETERMINADAS PATOLOGÍAS

La obesidad se asocia frecuentemente a determinadas alteraciones psicológicas, fisiológicas y patológicas que contribuyen a la disminución de la calidad de vida del paciente. La trascendencia del problema socio sanitario y económico de esta enfermedad se agrava con relación a las patologías asociadas, entre las que cabe destacar alteraciones psicológicas y psiquiátricas, osteoarticulares, dermatológicas, biliohepáticas, cardiorrespiratorias, neoplásicas y sobre todo ciertas alteraciones metabólicas como la diabetes tipo 2, la dislipemia y la hipertensión arterial.

1.4.1. Hipertensión arterial

La asociación entre hipertensión arterial y obesidad está claramente demostrada en humanos (Berchtold 1981, Van Itallie 1985). El estudio Framingham evidenció que un incremento de peso del 15% se asociaba con un aumento de la presión sistólica del 18% (Kannel 1967). Por otro lado la pérdida ponderal conlleva la reducción de la presión sistólica y diastólica, a pesar de mantener constante la ingesta de sal. Los mecanismos implicados en esta asociación se mantienen parcialmente desconocidos. No obstante, el hiperinsulinismo y la intolerancia a la glucosa pueden aumentar el tono simpático y la retención renal de sodio, pudiendo de este modo contribuir al desarrollo de la hipertensión arterial.

1.4.2. Dislipemias

La disminución de los niveles plasmáticos de la fracción de colesterol unida a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), más marcada en varones, y el incremento de la fracción transportada por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son las alteraciones lipídicas más frecuentemente observadas en los pacientes obesos. Esta distorsión del perfil lipídico y la hipertrigliceridemia debida al incremento de la secreción hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) confieren al paciente obeso un mayor riesgo de padecer cardiopatía isquémica.

1.4.3. Enfermedades cardiovasculares

Numerosos estudios epidemiológicos han observado una estrecha relación entre la obesidad y la morbi-mortalidad debida a enfermedad coronaria (Manson 1990, Lapidus 1984), siendo el riesgo relativo de mortalidad por esta causa 4,1 veces superior en mujeres (Nurses Health Study) y 3,3 veces superior en varones, cuando éstos son obesos. Manson y colaboradores observaron (después de ajustar por la edad, el estado menopáusico, el consumo de tabaco o la toma de contraceptivos orales) que el riesgo relativo de mortalidad por infarto de miocardio aumentaba con el IMC tanto en los pacientes que presentaban factores de riesgo asociados (hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia o antecedentes familiares de cardiopatía isquémica) como en aquellos que presentaban solamente obesidad (Manson 1990). Por tanto, la obesidad puede considerarse un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. La insuficiencia cardiaca congestiva y la muerte súbita son también más frecuentes entre la población obesa (Messerli 1987).

El incremento del volumen de sangre circulante, del volumen diastólico del ventrículo izquierdo y del gasto cardiaco asociado a la obesidad, son los mecanismos responsables, a medio-largo plazo, de la hipertrofia y la dilatación del ventrículo izquierdo.

1.4.4. Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en el hombre,

estimándose en un 5% su prevalencia en la población general, siendo el riesgo de padecer diabetes 5 veces superior en aquellos pacientes que presentan obesidad moderada e incrementando notablemente en los pacientes con obesidad severa (Colditz 1995).

El incremento de peso corporal se asocia frecuentemente a un aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina debido a un incremento de la secreción pancreática de esta hormona así como a una disminución en el número y actividad de sus receptores (Colditz 1995). Pero no únicamente la proporción de grasa corporal sino también su distribución en el organismo modulan la producción de esta hormona y la capacidad de respuesta del tejido adiposo. Así por ejemplo cuando el perímetro de la cintura es superior a 102 cm, el riesgo de padecer diabetes tras corregir por las diferencias en el IMC es 3,5 veces superior (Lean 1998).

1.4.5. Alteraciones biliohepáticas

La litiasis biliar se ha relacionado con el grado y la distribución de la adiposidad, siendo más frecuente en las mujeres jóvenes y en aquellos individuos obesos con una distribución predominantemente visceral de la grasa (Bray 1996). La formación de los cálculos biliares se favorece por el incremento de la síntesis de colesterol asociado a la obesidad, que se traduce en la formación de una bilis más saturada y por tanto más susceptible de formar acúmulos biliares. No obstante, los repetidos episodios de pérdida ponderal incrementan el riesgo de formación de cálculos biliares (Syngal 1999). La obesidad también se acompaña frecuentemente de esteatosis hepática asociada a un ligero aumento de las transaminasas, siendo reversible con la pérdida ponderal.

1.4.6. Trastornos respiratorios

Es frecuente en el paciente obeso que exista un mayor grosor del panículo adiposo que reviste la pared torácica y abdominal, dificultándose notablemente los movimientos respiratorios, especialmente cuando la persona se encuentra en posición de decúbito supino. En la obesidad

extrema, esto condiciona una disminución del volumen y la elasticidad pulmonar, pudiéndose modificar a largo plazo la capacidad vital, el volumen inspiratorio y el volumen residual.

El problema de más importancia en el paciente obeso es el síndrome de Pickwick que ocurre en individuos extremadamente obesos. Más frecuente es el síndrome de apnea del sueño que, aunque no ocurre únicamente en pacientes obesos, sí es más frecuente y sus consecuencias más graves en este tipo de pacientes (Millmann 1995).

En los últimos años algunas citoquinas sobreexpresadas en el tejido adiposo del paciente obeso se han relacionado también con la etiología de los trastornos respiratorios del paciente obeso (Strohl 1996, Vgontzas 2000).

1.4.7. Enfermedades neoplásicas

A pesar de que los estudios de asociación entre los diferentes tipos de cáncer y la obesidad son bastante contradictorios, actualmente se acepta que el cáncer colorrectal y el prostático presentan una mayor incidencia en varones obesos (Giovanucci 1995, Martínez 1996), mientras que las mujeres obesas presentan una mayor predisposición a padecer cáncer de endometrio, ovarios, cérvix, vesícula biliar y mama (Garfinkel 1986, Schottenfeld 1996). En los casos de cáncer de endometrio y mama posmenopáusicos, la razón podría encontrarse en la conversión aumentada de estrógenos a partir de los andrógenos en el propio tejido adiposo.

1.4.8. Otras patologías

El exceso de peso corporal, por simple efecto mecánico, propicia el desarrollo de pies planos, osteoartritis de rodilla, caderas y columna lumbar. La aparición de lesiones cutáneas, principalmente en zonas de pliegue o roce, es también más frecuente en el paciente obeso. Así mismo, la acantosis nigricans suele asociarse con la resistencia a la insulina.

La obesidad en mujeres se asocia con frecuencia a irregularidades en el ciclo ovárico,

hirsutismo e infertilidad, alteraciones que pueden revertir tras la pérdida de peso corporal (Kumar 1993, Wabistz 1995). En el varón, la oligospermia, la impotencia y los niveles bajos de testosterona son las irregularidades más frecuentes relacionadas con el sistema reproductor.

También frecuentes en los pacientes obesos son los problemas psicológicos derivados del propio concepto de imagen corporal. El rechazo del propio cuerpo conduce, en algunas ocasiones, a alteraciones de la conducta alimentaria, ansiedad y depresión. Los trastornos psicológicos y funcionales se agravan en la obesidad mórbida (Rand 1990).

1.5. COSTE ECONÓMICO DE LA OBESIDAD

El coste económico de la obesidad debe estimarse teniendo en cuenta los costes directos producidos por el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la propia enfermedad y de las enfermedades asociadas (atención primaria, fármacos, dietas) pero también considerando los costes indirectos producidos por la pérdida de productividad laboral transitoria o permanente y la mortalidad prematura.

Existen diferentes estudios que analizan los costes económicos relativos a la obesidad en diversas poblaciones. En los Países Bajos, Australia, EEUU, Finlandia, Suecia y Francia se ha estimado, en los últimos años un gasto sanitario vinculado a la obesidad entre el 4% y el 7% del presupuesto sanitario total (WHO 1997). En España, el informe de Bernard Krief sobre costes sociales y económicos de la obesidad lo sitúa entre el 3% y el 4% del gasto sanitario global. A todos estos costes médicos debe añadirse el movimiento económico que genera toda la industria dedicada a la pérdida de peso corporal y al mantenimiento de un peso saludable, frecuentemente de dudoso rigor científico.

1.6. ETIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La obesidad se concibe en la actualidad como el resultado de la interacción de un conjunto de factores genéticos predisponentes y unas condiciones ambientales óptimas que favorezcan la disponibilidad ilimitada de alimentos, así como el seguimiento de unos hábitos eminentemente sedentarios.

1.6.1. Factores genéticos que condicionan la obesidad

Los primeros estudios sobre el componente hereditario de la obesidad se fechan a principios del siglo XX. Pero no fue hasta las últimas décadas del mismo, cuando los estudios de gemelos y los estudios de adopción, realizados sobretodo por Claude Bouchard, permitieron obtener datos objetivos sobre la importancia de la genética en la obesidad (Bouchard 1988, Bouchard 1997a).

Uno de los principales problemas en el estudio de la heredabilidad es la elección del rasgo fenotípico a estudiar. El más sencillo de determinar sea probablemente el IMC, pero éste no siempre es un buen reflejo de la distinción de fenotipo obeso. El porcentaje de grasa corporal, aunque presenta una mayor dificultad en la medida es probablemente un mejor indicador de obesidad. Como se muestra en la Figura 4, ambos parámetros se encuentran genéticamente determinados.

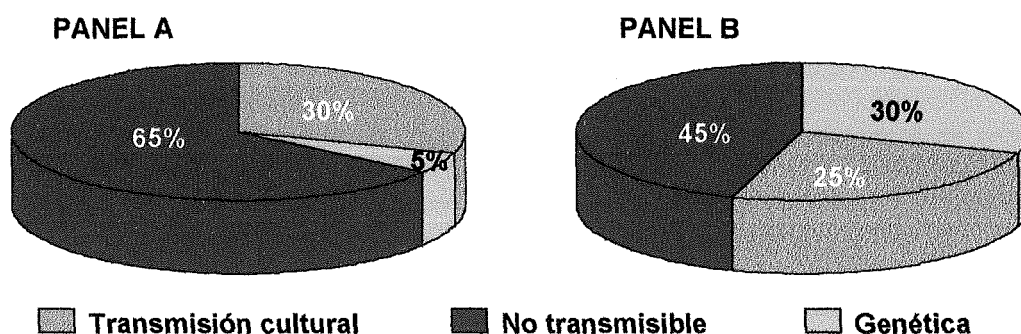


Figura 4. Componente genético y ambiental del IMC y la cantidad de grasa subcutánea (Panel A). Componente genético y ambiental del porcentaje de grasa corporal (Panel B) (Bouchard 1991).

Hace más de 50 años que se conocen varios modelos experimentales de obesidad de origen genético. No obstante en el hombre, a pesar de que se han descrito algunos síndromes genéticos que cursan con una elevada agregación familiar de obesidad asociada a otros trastornos dismórficos (como el síndrome de Bardet Biedl, Prader-Willi, Ahlström, Cohen y Carpenter) éstos no permiten explicar el rápido aumento en la prevalencia de la obesidad observado en las últimas décadas. De modo que deben existir otros componentes genéticos que, aunque no son determinantes, al menos conceden una predisposición a la adquisición del fenotipo obeso.

La descripción de genes candidatos es realmente dificultosa si se considera la enorme complejidad de vías metabólicas y de su regulación que afecta, de modo más o menos directo, al metabolismo energético y al control del peso corporal. A pesar de ello los resultados obtenidos en un gran número de estudios han permitido la elaboración de un mapa genético de la obesidad cuya última versión fue publicada a principios del año 2000 (Figura 5), en el cual se describen los genes, los marcadores cromosómicos y las regiones cromosómicas que han presentado algún tipo de asociación o ligamiento con la obesidad humana (Chagnon 2000).

En los últimos años se han descrito mutaciones en el gen de la leptina y su receptor, en el gen de la proopiomelanocortina, en el gen del receptor 4 de melanocortina y de la prohormona convertasa 1 (PCSK1) causantes de obesidad en algunos miembros de determinadas familias. A pesar de ello, otros genes mayores identificados en sistemas modelo y fuertemente implicados en el metabolismo energético o lipídico siguen siendo objeto de estudio para un gran número de investigadores (Tabla 5).

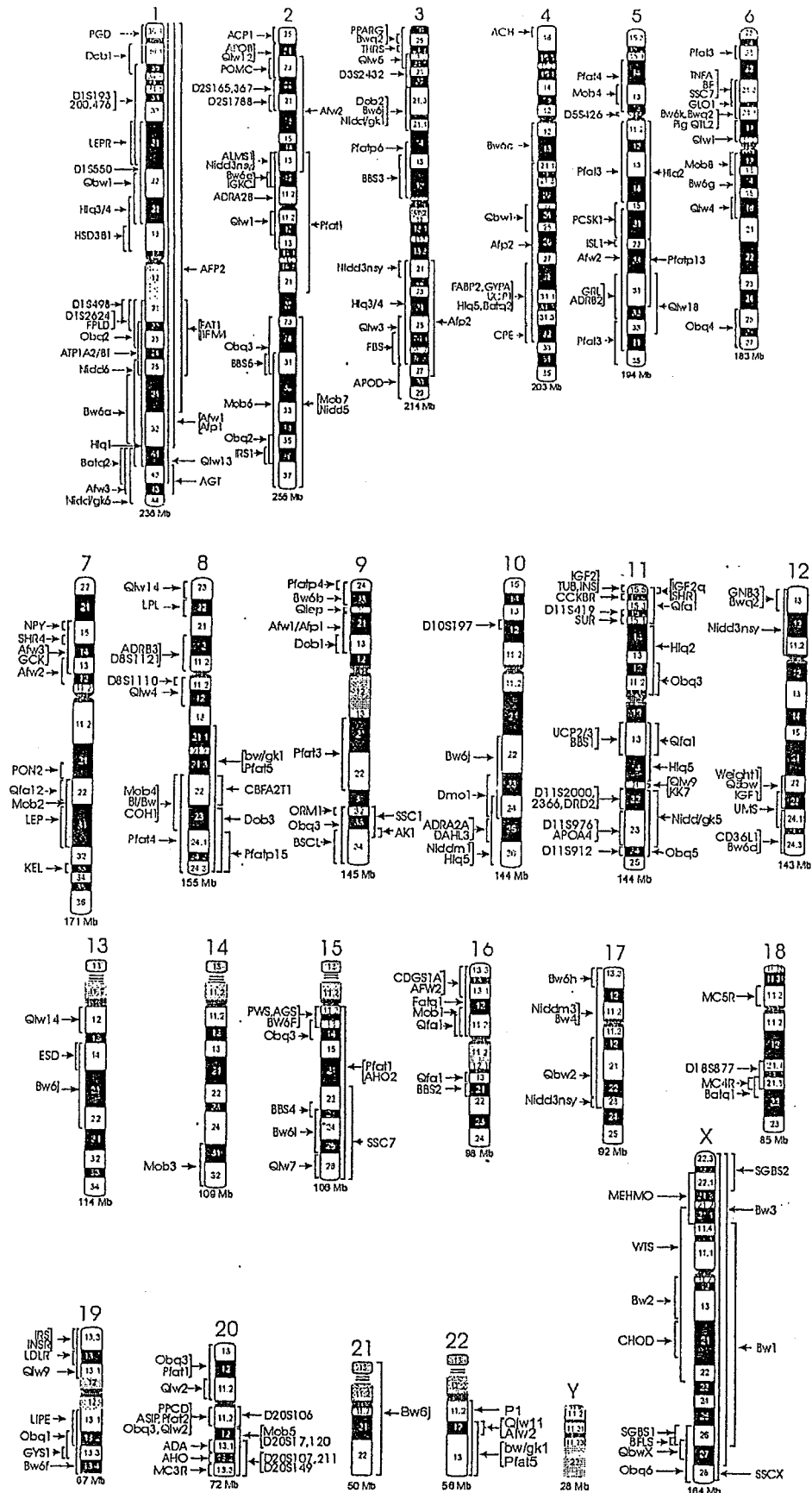


Figura 5. Mapa genético de la obesidad humana (Chagnon 2000)

Tabla 5. Genes candidatos para la obesidad humana identificados en sistemas modelo.

GEN	PRODUCTO	FENOTIPO
ASIP	Proteína Agouti	Obesidad
CPE	Carboxipeptidasa E	Obesidad
Lep	Leptina	Obesidad
LepR	Receptor de leptina	Obesidad
TUB	Fosfodiesterasa	Obesidad
UCP1	Proteína desacoplante 1	Balance energético
UCP2	Proteína desacoplante 2	Balance energético
UCP3	Proteína desacoplante 3	Balance energético
MC3R	Receptor melanocortina 3	Conducta alimentaria
MC4R	Receptor melanocortina 4	Conducta alimentaria
POMC	Proopiomelanocortina	Obesidad
NPYR5	Receptor Neuropeptido Y	Regulación apetito
CCKAR	Receptor colecistoquinina	Saciedad
MSTN	Miostatina	Crecimiento músculo esquelético
TNF α	Factor de necrosis tumoral α	Obesidad
PC1	Prohormona convertasa 1	Regulación del apetito
MCH	Hormona concentradora de melanina	Regulación del apetito
PPAR γ	Receptor del proliferador de peroxisomas	Diferenciación adipocitaria
ADRB3	Receptor beta3 adrenérgico	Diferenciación adipocitaria

Adaptado de: Cuatrecases G, Formiguera X, Foz M Bases genéticas de la obesidad. En: Foz M, Formiguera X, editores. Obesidad. Harcourt Brace SA, España 1998; 85-93.

1.6.2. Factores ambientales que condicionan la obesidad

Los estudios de gemelos monozigotos dados en adopción han permitido identificar la contribución del entorno sobre el fenotipo de obesidad, siendo éste de mayor importancia que la propia contribución genética. De hecho, nuestro patrimonio genético no se ha modificado sustancialmente en las últimas décadas, por tanto la etiología de la obesidad debe responder sin duda a un estrecho compromiso entre genética y ambiente (Stunkard 1986, Bouchard 1991).

A pesar de que el análisis detallado de los factores ambientales que predisponen para la ganancia de peso corporal es costoso, debido sobretodo a la interacción de múltiples variables no siempre de fácil control, la cantidad y la composición de la dieta, así como la intensidad de la actividad física, se han propuesto como los principales condicionantes ambientales.

En las sociedades desarrolladas actuales existe una gran oferta de productos alimentarios de gran palatabilidad y de fácil acceso para el consumidor, contribuyendo todo ello a incrementar el riesgo de un balance energético positivo. No obstante, los resultados obtenidos en estudios de ingesta comparando individuos obesos y no obesos son en ocasiones contradictorios. Esta discrepancia podría explicarse en parte por la dificultad metodológica que existe a la hora de evaluar la ingesta, sobretodo en la población obesa. El contenido graso de la dieta se ha relacionado también positivamente con la obesidad (Lissner 1995), a pesar de que existen algunos estudios contradictorios (Bell 1998).

Los avances en la tecnología y el transporte, inherentes al desarrollo económico de un país, propician una actividad física peligrosamente reducida que se asocia indudablemente a un mayor riesgo de desarrollar la obesidad (Hill 1998).

2. REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL Y LA OBESIDAD

Tradicionalmente la obesidad se ha asociado a un exceso de glotonería y a una marcada tendencia al sedentarismo cada vez más frecuente en las sociedades desarrolladas, capaces de provocar un desequilibrio en la clásica ecuación del balance energético. Por este motivo, tanto el aporte energético como los diversos componentes del gasto metabólico total diario y sus principales determinantes han sido objeto de múltiples estudios.

2.1. BALANCE ENERGÉTICO

El balance energético del organismo podría definirse como el equilibrio dinámico que existe entre el aporte calórico de la dieta y el resultado de la suma del gasto energético total diario (GETD), la energía perdida por las heces y la orina, y la energía almacenada en los tejidos. Este último componente es sobretodo importante durante las etapas del desarrollo, en las cuales existe una importante tasa de síntesis tisular.

Para mantener estable el peso corporal, el organismo ha desarrollado diversos mecanismos adaptativos de los diferentes componentes de esta ecuación del balance energético, de modo que un incremento del aporte calórico no necesariamente debe suponer un mayor aumento de la energía que se deposita en el organismo, sino que puede provocar modificaciones en el GETD y en la cantidad de energía excretada.

2.1.1. Aporte energético

A pesar de que no explicaría la elevada prevalencia de la obesidad, es posible que uno de los mecanismos implicados en el desarrollo de esta patología sea el exceso de energía ingerida, puesto que la obesidad es más frecuente en aquellas poblaciones en las que existe una mayor biodisponibilidad de alimentos. Además, la hiperfagia se ha descrito como una característica común en la mayor parte de los estudios realizados sobre animales de experimentación que desarrollan obesidad. No obstante en el hombre, puesto que relacionar la magnitud de la ingesta energética con el grado de obesidad es sumamente difícil, ya que el paciente obeso tiende a infraestimar su propia ingesta, es arriesgado afirmar que la obesidad sea la consecuencia y no la causa de una alteración en el aporte energético.

No obstante, y puesto que los nutrientes se diferencian tanto en la palatabilidad como en los efectos saciantes, parece razonable pensar que, al menos la composición de la dieta, pueda ejercer algún efecto regulador sobre el tamaño de las reservas grasas del individuo. Así pues, se ha observado que el grado de obesidad se relaciona positivamente con el consumo de

grasas e inversamente con el porcentaje de energía relativa a los carbohidratos de la dieta (Dreon 1988, Tremblay 1989, Bandini 1990, Mertz 1991, Danforth 1992, Lissner 1995).

2.1.2. Componentes del gasto energético total diario

2.1.2.1. Gasto metabólico basal (GMB)

El metabolismo basal representa la energía mínima necesaria para poder llevar a cabo y con éxito las funciones metabólicas imprescindibles para el mantenimiento de la viabilidad corporal, contribuyendo entre un 60-70% al gasto energético total. Por tanto, es fácil suponer que una modesta disminución del GMB mantenida en el tiempo, podría explicar un importante incremento ponderal. No obstante no existen hasta la actualidad datos concluyentes que permitan afirmar que la obesidad pueda atribuirse a la cronificación de este proceso. Contrariamente a lo esperado, el gasto energético basal (GEB) de los individuos obesos es directamente proporcional a la cantidad de masa magra y comparable al de los individuos normopeso, cuando este valor se corrige por las diferencias de composición corporal (Ravussin 1986, Weststrate 1990). Sin embargo, estudios longitudinales realizados sobre indios Pima adultos mostraron que aquellos sujetos que presentaron un menor gasto energético basal experimentaron un mayor incremento ponderal en el tiempo (Ravussin 1988)

2.1.2.2. Gasto energético debido a la termogénesis

En la mayoría de los modelos animales de obesidad se han observado alteraciones en la ingesta calórica y en la termogénesis, pero existe una fuerte controversia respecto al comportamiento y la importancia de este aspecto en el paciente obeso. Así, mientras algunos autores han descrito un menor efecto térmico de los alimentos en este tipo de pacientes (Pittet 1976, Salas-Salvadó 1993), otros estudios no encontraron diferencias significativas en la estimación de la termogénesis posprandial de estos pacientes. En cualquier caso, las variaciones de la termogénesis asociada a los alimentos no podrían contribuir significativamente a la etiología de la obesidad, puesto que representan menos del 10% del GETD. No obstante, la reciente identificación de nuevas proteínas desacopladoras de la

fosforilación oxidativa ofrece una nueva perspectiva sobre la regulación de la termogénesis y sobre el control del peso corporal.

2.1.2.2.1. *Mecanismos termogénicos: Proteínas desacopladoras de la fosforilación oxidativa (UCPs).*

A nivel celular la termogénesis es el resultado de un conjunto de reacciones endotérmicas y exotérmicas ligadas a la producción de ATP. Las proteínas UCP funcionan como canales iónicos situados en la membrana mitocondrial interna, alterando el flujo de protones utilizado en la síntesis del ATP y disipando en forma de calor la energía que, de otro modo, se hubiera almacenado en el organismo (Figura 6). La actividad de las proteínas UCP es por tanto un buen mecanismo de regulación para el control del balance energético.

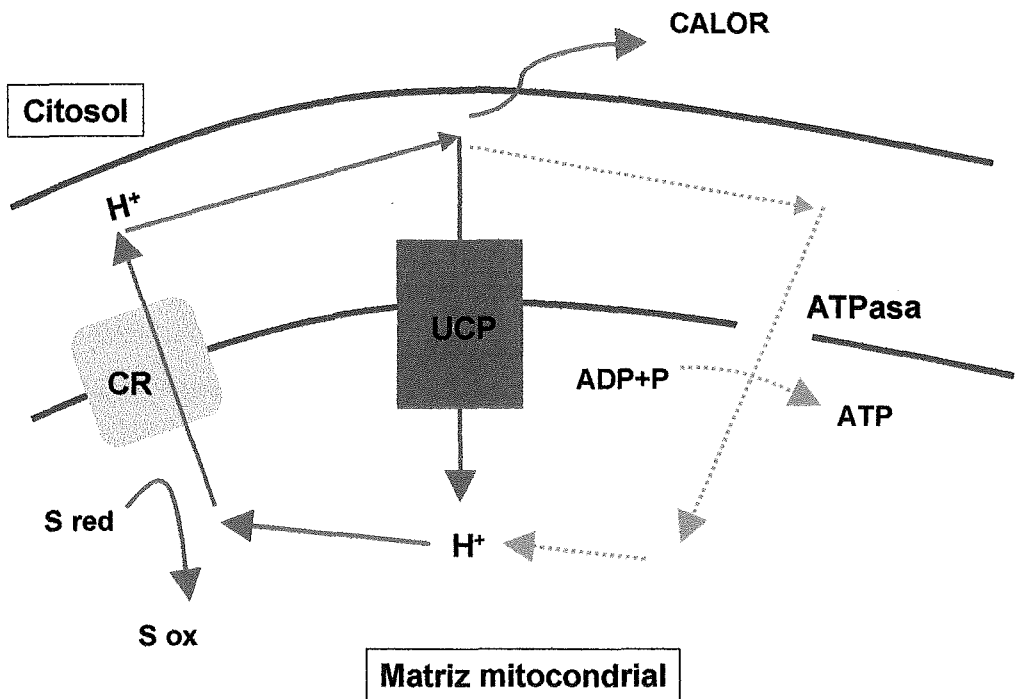


Figura 6. Desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mediado por las proteínas UCP mitocondriales. CR=cadena respiratoria. UCP=proteínas desacopladoras.

En 1985 se identificó la UCP-1 en el tejido adiposo marrón de ratones (Jacobson 1985), posteriormente Boulliaud y colaboradores identificaron esta proteína en el tejido adiposo marrón humano, aunque la reducida magnitud de este tejido no le proporcionaba una importante función termogénica en el hombre (Boulliaud 1988). No obstante, la reciente identificación de la expresión de otras proteínas UCP en el tejido adiposo blanco y en el músculo esquelético humano (Fleury 1997, Vidal Puig 1997, Boss 1997, Boss 1998) y la identificación de tejido termogénico difuso entre la estructura del tejido adiposo blanco, sugieren que estas proteínas podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis de la obesidad. Las asociaciones observadas entre algunos polimorfismos genéticos descritos para estas proteínas y el gasto energético de reposo, la presencia de obesidad o la tasa de oxidación de grasas apoyan esta hipótesis (Bouchard 1997b, Argyropoulos 1998).

2.1.2.3. Gasto energético debido a la actividad física

El sedentarismo, que cada vez más se asocia a los países desarrollados, se ha sugerido también como una de las posibles causas de obesidad. La energía utilizada para el ejercicio físico es el componente del gasto energético más variable y hasta hace pocos años más difícil de medir. A pesar de ello, Ferraro y colaboradores demostraron que efectivamente el gasto energético ligado a la actividad física espontánea se relacionaba negativamente con el peso corporal o el porcentaje de masa grasa del individuo (Ferraro 1991). Estos autores concluyeron que, a pesar que una misma actividad física requiere un mayor coste energético para el individuo obeso, estos tienden a ser menos activos e invierten menos energía en el movimiento durante su estancia en una cámara calorimétrica.

En la actualidad, la utilización de isótopos estables ha permitido estudiar el gasto energético total diario en condiciones de vida habituales y durante largos períodos de tiempo, a partir de lo cual, y en combinación con otros métodos, podemos deducir el compartimento energético ligado a la actividad física.

2.2. FACTORES PREDICTORES DE LA GANANCIA DE PESO CORPORAL

Todos estos aspectos descritos anteriormente permiten dilucidar algunos de los mecanismos implicados en la instauración o desarrollo de la obesidad, pero son necesarios estudios longitudinales para identificar los factores predictores o de riesgo para esta patología. A pesar de la dificultad que representa la realización de este tipo de estudios, se han identificado hasta la actualidad algunos factores de riesgo para el incremento de peso corporal.

2.2.1. Índice metabólico

La presencia de un menor índice metabólico relativo (respecto al tamaño y la composición corporal) se ha propuesto como un factor predictor de la ganancia de peso corporal. Roberts y colaboradores en 1988 determinaron el consumo energético de 18 niños a los tres meses de edad clasificándolos al año de vida según presentaran o no sobrepeso, pudiendo observar que aquellos niños con sobrepeso presentaban un gasto energético inferior, alrededor de un 20%, respecto a los niños que presentaron valores de peso normales para su edad, sexo y talla (Roberts 1988). Un estudio posterior encontró una relación negativa entre el gasto energético infantil de un grupo de niñas determinado a los cinco años de edad y su IMC en la adolescencia (Griffiths 1990). Los estudios realizados sobre una población de indios Pima adultos obtenían resultados similares (Ravussin 1988).

2.2.2. Cociente respiratorio

Otros estudios longitudinales realizados sobre esta misma población de indios Pima americanos observaron que el cociente respiratorio elevado (índice de oxidación de hidratos de carbono/grasas) era un factor que predisponía para la ganancia de peso corporal (Ravussin 1988, Zurlo 1990). Resultados similares fueron obtenidos por Seidell y colaboradores en una población caucásica (Seidell 1992). De modo que aquellos individuos que presentan una mayor facilidad para oxidar los carbohidratos tienden a conservar la grasa y a ganar peso más rápidamente que los individuos con mayor capacidad para oxidar las grasas. Estudios recientes han demostrado que los pacientes post-obesos tienen una menor tasa de oxidación lipídica

(Larson 1995). No obstante, aquellos individuos capaces de mantener una pérdida de peso corporal presentan una mayor tasa de oxidación lipídica que los pacientes que recuperan su peso (Froidevaux 1993, Astrup 1994, Valtueña 1997a), sugiriéndose pues que un mayor cociente respiratorio es un factor pronóstico de la recuperación ponderal del paciente (Valtueña 1997b).

2.2.3. Otros factores predictores de la ganancia de peso corporal

Otros factores predictores de la ganancia de peso corporal identificados son la disminución de la actividad física espontánea (Zurlo 1992), la disminución de la actividad del sistema nervioso simpático (Spraul 1993, Astrup 1995), la mayor sensibilidad a la insulina (Valdez 1994, Hoag 1995, Yost 1995) y la menor concentración de leptina plasmática (Ravussin 1997).

2.3. REGULACIÓN DEL BALANCE ENERGÉTICO

La estabilidad del peso y la composición corporal del organismo responde a un riguroso control tanto del aporte como del gasto energético, (Edholm 1977) así como a una estricta regulación en el balance de nutrientes (Flatt 1987).

Para mantener la homeostasis energética nuestro organismo ha dispuesto un complejo sistema de mecanismos neuronales de control a largo plazo, susceptibles de ser modulados por diversas sustancias que reflejan las alteraciones producidas en la magnitud de las reservas grasas del organismo, y que a su vez permiten generar una respuesta eferente adecuada dirigida a modular tanto el aporte como el gasto energético. La actividad de estos circuitos neuronales está también regulada por señales que responden a otros influjos periféricos como los ritmos circadianos, la tasa de utilización diferencial de cada nutriente y las propias señales de saciedad inducidas por la dieta (Gibbs 1973). Todas estas sustancias permiten disponer de una modulación del metabolismo energético también a corto plazo (Kaiyala 1995) (Figura 7).

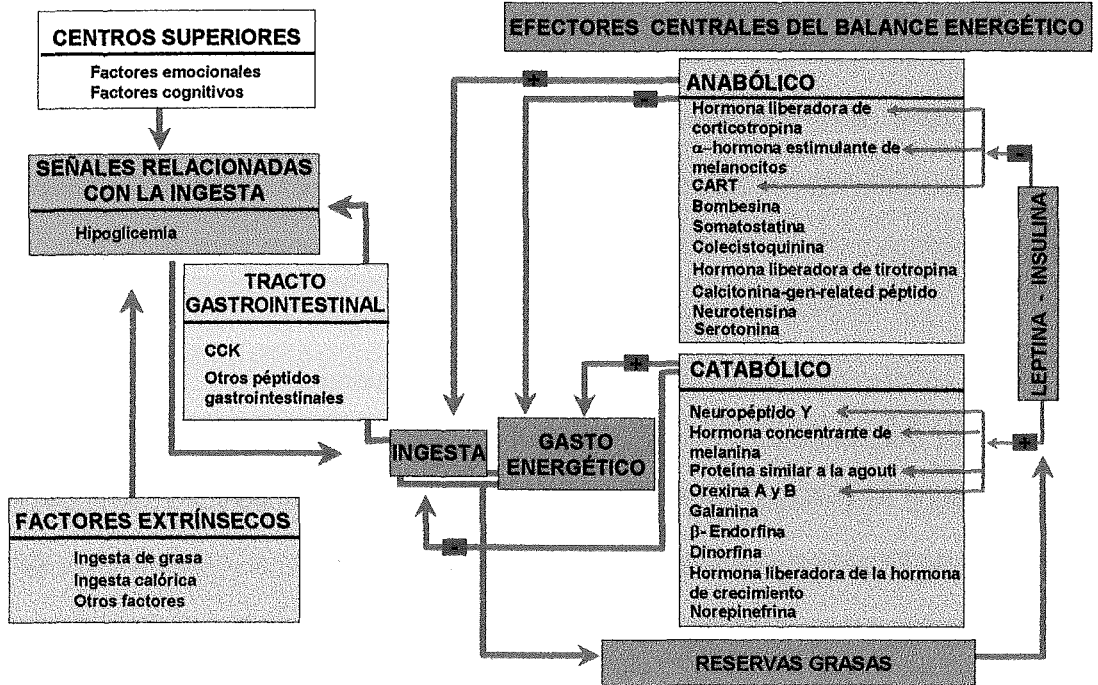


Figura 7. Modelo de regulación central del balance energético y la adiposidad.

2.3.1. Sustancias adipostáticas: insulina y leptina

Los estudios de parabiosis realizados por Coleman en 1973 sugirieron la existencia de determinadas sustancias capaces de regular la ingesta energética de manera proporcional a la magnitud de las reservas grasas y a los cambios en el balance energético (Coleman 1973). Hasta el momento, la insulina (Woods 1975) y la leptina (Zhang 1994) se han propuesto como posibles adipostatos.

2.3.1.1. Insulina

La insulina, una hormona secretada por las células beta pancreáticas, es liberada a la circulación en cantidades proporcionales al grado de adiposidad (Bagdade 1967, Polonsky 1988). Esta hormona cruza la barrera hematoencefálica mediante un transporte saturable (Baura 1993, Wu 1997) y se une a receptores específicos localizados en las mismas áreas hipotalámicas donde posteriormente se han identificado los receptores para la leptina (Baskin

1988). Diversos estudios realizados sobre modelos animales de obesidad han demostrado que la administración de esta hormona a nivel central provoca la disminución del apetito y la pérdida de peso corporal (Woods 1996).

2.3.1.2. Leptina

En 1994, Zhang y colaboradores identificaron la leptina como una sustancia con capacidad adipostática (Zhang 1994). A diferencia de la insulina, la leptina es sintetizada por el propio adipocito a concentraciones relacionadas con el tamaño de las reservas grasas (Considine 1996). Esta proteína se libera a la circulación y, al menos en modelos animales de obesidad, es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y unirse a sus receptores hipotalámicos generando un sistema de señales eferentes dirigidas a disminuir la ingesta y activar el gasto energético. Los únicos estudios realizados en humanos que evalúan las concentraciones de leptina en el líquido cerebroespinal sugieren la existencia de una saturación de los transportadores de esta proteína a través de la barrera hematoencefálica quedando pues en entredicho los posibles efectos centrales de la leptina (Schwartz 1996, Caro 1996).

A pesar de ello, todo indica que la leptina debe ejercer un papel más importante que la insulina en la regulación central de la homeostasis energética. En este sentido, se ha observado que la deficiencia en la síntesis de la leptina causa una obesidad severa, y persiste la hiperfagia a pesar del incremento de los niveles de insulina (Montague 1997, Strobel 1998). Contrariamente la deficiencia en insulina no necesariamente se asocia a la obesidad.

2.3.2. Mecanismos efectores centrales para el control del balance energético a largo plazo

Diversos neuropéptidos y monoaminas son capaces de modificar la ingesta y el gasto energético cuando se administran a nivel central a través de la modulación de las vías anabólicas o catabólicas. Las vías anabólicas actúan principalmente favoreciendo la ingesta e inhibiendo el gasto energético mediante la modulación de los procesos metabólicos dirigidos a frenar la asimilación y el almacenamiento de la energía aportada por la dieta. Contrariamente,

mediante la reducción de la ingesta y la activación de procesos como la lipólisis y la termogénesis, las vías catabólicas promueven la movilización y utilización de las reservas grasas, favoreciendo la pérdida de peso. Estos efectos metabólicos periféricos se mediatizan a través de la regulación de la actividad del sistema nervioso autónomo, de modo que el aumento de la actividad simpática promueve los efectos catabólicos mientras que la disminución de esta actividad determina un conjunto de respuestas anabólicas (Bray 1990, Bray 1992). La modulación de la actividad parasimpática condiciona también la respuesta catabólica o anabólica periférica (Bray 1990, Scheurink 1990).

Hasta la actualidad se han descrito diversas sustancias de acción hipotalámica sobre el control del peso corporal, como el neuropéptido Y, las orexinas, la hormona liberadora de tirotrópina, la hormona concentradora de melanina, la proopiomelanocortina, la proteína relacionada con el gen agouti, el transcrito regulado por la cocaína y anfetamina y la hormona liberadora de la corticotropina, entre otras (De Lecea 1998, Kristensen 1998) (Tabla 6). Algunas de las vías utilizadas por estas sustancias están moduladas por la leptina o la insulina (Schwartz 2000).

Tabla 6. Moléculas candidatas para la regulación central del balance energético.

Sustancias catabólicas	Sustancias anabólicas
Leptina	NPY
α MSH	AGRP
CRH	MCH
CART	Orexinas A y B
Bombesina	Galanina
Somatostatina	Beta-endorfina
Colecistoquinina	Dinorfina
TRH	GR.
Calcitonin-gene related peptide	Norepinefrina
Neurotensina	
Serotonina	

2.3.2.1. Sustancias con capacidad orexígena

2.3.2.1.1. Vía del neuropéptido Y

La primera vía de regulación hipotalámica del peso corporal mediada por la leptina fue descrita poco tiempo después de la clonación del gen *ob* (Stephens 1995, Bing 1996). En la actualidad se conocen otros posibles intermediarios con acción anorexígena, la mayor parte de los cuales parecen estar también modulados por la leptina (Sakurai 1998).

El neuropéptido Y, identificado en 1984, es uno de los péptidos más abundantes y ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central (Minth 1984). Sus efectos se mediatizan a través de diversos tipos de receptores específicos, de los cuales se han descrito hasta 5 formas diferentes, distribuidos sobretodo en el cerebro, pero también en otros tejidos periféricos como el Y1 (ampliamente expresado en cerebro, bazo, intestino corto, riñón, testículos y placenta) el Y5 expresado en cerebro, y el Y6 que se expresa en el músculo esquelético y cardíaco.

Diversos estudios evidencian la importancia de este neuropéptido en la estimulación del apetito y en la inhibición de la actividad del sistema nervioso simpático, disminuyendo por tanto el gasto energético, a través sobretodo del receptor Y5 (Clark 1984, Stanley 1986, Bray 1992). Así pues se ha observado que la administración continuada de NPY en los ventrículos cerebrales o directamente sobre el hipotálamo de ratones provoca un incremento del peso corporal debido sobretodo a la estimulación de la ingesta energética (Billington 1991, Stanley 1986). Pero los efectos anabólicos del NPY están mediados también por mecanismos metabólicos y hormonales que favorecen la deposición de las grasa, incluyendo el incremento de la expresión y actividad de la LPL adipocitaria (Billington 1991), la estimulación de la lipogénesis a nivel hepático y adipocitario, y favoreciendo la liberación de insulina y glucocorticoides a la circulación (Zarjevski 1993). Los efectos del neuropéptido Y sobre la regulación del peso corporal se ejercen también a través de la modulación de la termogénesis mediada por la acción del sistema nervioso autónomo sobre las proteínas UCPs del tejido

adiposo marrón (Bray 1990, Billington 1991).

La actividad del neuropéptido Y responde a la intensidad de la señal de determinadas hormonas reguladoras como la leptina, la insulina o los glucocorticoides, todas ellas relativas a los cambios en la adiposidad y el balance energético (Sahu 1988, White 1989, Bardy 1990). Así pues, la administración intracerebroventricular de leptina o insulina inhibe la respuesta mediada por el neuropéptido Y (Schwartz 1992, Sipols 1995), mientras que la administración de glucocorticoides estimula la expresión de este neuropéptido (Larsen 1994).

Puesto que el NPY ejerce demostrados efectos sobre el control de la homeostasis energética y su expresión es elevada en modelos animales de obesidad (Beck 1990, Sanacora 1990, Wilding 1993), se ha considerado que la vía del neuropéptido Y debe desempeñar sin duda un papel importante, aunque no exclusivo, en la etiología de la obesidad.

Hasta el momento no se han descrito mutaciones en el gen NPY asociadas a la obesidad en humanos. El único polimorfismo genético descrito se relaciona con unos niveles sustancialmente elevados de colesterol y LDL colesterol séricos pero no con la obesidad (Karvonen 1998).

2.3.2.2. Sustancias con capacidad anorexígena

2.3.2.2.1. Vía de las melanocortinas o vías de los receptores de melanocortinas MCR-4

Las melanocortinas son una familia de péptidos hipotalámicos que se generan a partir de la escisión de la proopiomelanocortina, siendo posteriormente reconocidos por diversos receptores específicos localizados en las neuronas del núcleo arcuado del cerebro.

En los últimos años y a partir de un modelo genético de obesidad animal, el ratón obeso amarillo o ratón agouti, se ha caracterizado un complejo sistema de regulación de la ingesta energética relacionado con los receptores de melanocortinas de tipo 4. La coloración del pelaje

de los animales que presentan las formas salvajes de la proteína agouti es el resultado de un compromiso entre la síntesis de eumelanina modulada por la hormona estimulante de melanocitos (alfa MSH) y la síntesis de feomelaninas, pigmento responsable del color amarillento modulado por la proteína agouti. No obstante el fenotipo amarillo del ratón responde a una expresión tisular generalizada del péptido agouti que normalmente solo se localiza en los folículos pilosos de la piel troncular. Paralelamente a los efectos periféricos de este péptido sobre el receptor MCR-1, las formas mutadas de esta proteína antagonizan los efectos mediados a través de los receptores MCR-4 hipotalámicos, provocando hiperfagia y obesidad.

El péptido agouti no se expresa en el hombre, pero se han identificado otras sustancias endógenas similares a la proteína agouti, como el AGRP (Agouti Related Protein) y el ASP (Agouti Signaling Protein) (Kown 1994), que se expresan normalmente en el cerebro, y son capaces también de antagonizar los efectos de la α MSH sobre los receptores MCR-3 y MCR-4, pudiendo por tanto ejercer un papel importante en la obesidad humana (Ollmann 1997). El péptido AGRP provoca hiperfagia cuando se administra a nivel intracerebroventricular o cuando se sobreexpresa en un modelo transgénico (Graham 1997). Contrariamente a lo que sucede con otras sustancias orexígenas, el efecto del AGRP sobre la regulación de la ingesta se mantiene durante una semana post-administración de una dosis única administrada a nivel intracerebroventricular (Hagan 2000), por tanto es hasta el momento el péptido orexígeno más potente.

Esta vía catabólica está también modulada por la leptina, que actuaría doblemente sobre este sistema favoreciendo por un lado la formación de α MSH a partir de la proopiomelanocortina (POMC) y por otro lado inhibiendo la expresión de AGRP.

Las mutaciones conocidas en el gen del receptor MCR-4 y descritas en humanos se han asociado también a la obesidad (Vaisse 1998, Yeo 1998, Hinney 1999).

2.3.2.2.2. Vía catabólica de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH)

La CRH se sintetiza en el núcleo paraventricular del cerebro siendo el principal mediador de la respuesta al estrés a través de la regulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. Su expresión ha sido también descrita a nivel periférico en linfocitos T y sobretodo en placenta humana, donde su efecto es importante para determinar la longitud del período de gestación (Robinson 1988).

Esta hormona ejerce también un efecto catabólico sobre el control del balance energético. Así algunos estudios de intervención realizados sobre modelos animales de obesidad han observado una disminución del peso corporal tras la administración de CRH o de sustancias inhibitoras de las proteínas de unión a la CRH (CRH-BP). Esta pérdida de peso era debida a la disminución de la ingesta, al incremento de la lipólisis y la estimulación de la actividad del sistema nervioso simpático (Arase 1988) así como al incremento de la actividad termogénica del tejido adiposo marrón (Rothwell 1989).

Algunos estudios han descrito también una sobreexpresión de esta hormona en algunas situaciones relacionadas con la anorexia o la pérdida de peso corporal (Brady 1990, Seeley 1996), mientras que los estados de hiperfagia y activación de los mecanismos anabólicos se asocian con una menor expresión de CRH (Brady 1990, Sipols 1995).

2.3.2.2.3. Vía del cocaine and amphetamine regulated transcript (CART)

El péptido CART se expresa ampliamente en el cerebro, siendo esta expresión modulada por la ingesta y por la leptina (Thim 1998). Así pues, la privación energética provoca, en modelos animales, una disminución en la expresión del péptido CART en el núcleo arcuato, mientras que la administración periférica de leptina estimula su expresión (Kristensen 1998). Por otro lado, la inyección intracerebroventricular de CART recombinante inhibe la ingesta, mientras que la administración de un anticuerpo anti-CART provoca el incremento de la ingesta energética (Vrang 1999). Estos resultados sugieren que el péptido CART puede actuar como

un importante inhibidor del apetito, al menos en modelos animales. Sin embargo, los posibles efectos del péptido CART en el hombre son todavía desconocidos. De hecho, los dos polimorfismos genéticos descritos en el hombre estudiados en poblaciones diversas no se asocian a la obesidad (Echwald 1999, Walder 2000, Challis 2000).

2.3.2.3. Otras vías orexígenas y anorexígenas

Paralelamente a las vías descritas anteriormente, existen una serie de sustancias neuronales, que a través de mecanismos tal vez menos caracterizados pero no por ello menos importantes, pueden contribuir también a potenciar la respuesta anabólica o catabólica cuando coexistan las señales inductoras. La mayor parte de estas sustancias se distribuyen ampliamente tanto en el sistema nervioso central como a lo largo del tracto gastrointestinal, donde ejercen un control importante sobre la liberación hormonal, la secreción de otros péptidos gastrointestinales, pudiendo determinar también la contracción del estómago y el vaciamiento gástrico. No obstante, algunas de ellas se ubican exclusivamente en el sistema nervioso.

Algunos estudios de intervención realizados sobre modelos animales han contribuido a caracterizar la función de estas sustancias como moduladoras del balance energético del organismo. Así por ejemplo, la administración central de orexinas en ratas provoca la estimulación de la ingesta (Sakurai 1998). Por otro lado, se ha observado que tras la generación de un ratón deficiente en el receptor de la bombesina (BRS-3) mediante técnicas de recombinación génica, este animal mostraba una reducida tasa metabólica, desarrollaba hiperfagia, obesidad e hipertensión, sugiriendo que el BRS-3 es necesario para la correcta regulación de los procesos metabólicos y endocrinos responsables del balance energético y el control de la adiposidad (Ohki-Hamazi 1997). A pesar de los resultados obtenidos en estos y otros muchos estudios, existen todavía muchas incógnitas sobre las posibles conexiones e interacciones, que sin duda deben existir entre todas estas sustancias, necesarias para tejer el complejo sistema neuroquímico que regula el apetito y el gasto energético.

2.4. REGULACIÓN DEL BALANCE ENERGÉTICO A CORTO PLAZO. PÉPTIDOS SACIANTES

Las señales de saciedad originadas durante la ingesta llegan al cerebro a través de las fibras vagales aferentes o a través de la circulación procedente del tracto gastrointestinal (Ritter 1994). Se han descrito diversas sustancias con propiedades saciantes que se enumeran en la Tabla 7. Todas estas señales aferentes convergen y son integradas en el núcleo del tracto solitario, una región cerebral modulada también por las señales relacionadas con la regulación del balance energético como la leptina (Matson 1999) y la insulina (Figlewicz 1986).

Tabla 7. Péptidos saciantes.

Péptido	Modo de acción	Efecto sobre el SNS
CCK	Nervio vago	Activación
Glucagón	Nervio vago	Activación
Bombesina	Administración central o periférica	Activación
Somatostatina	Administración central o periférica	???
Enterostatina	Administración central o periférica	???
Insulina	Acción central	Activación
Apolipoproteína AIV	Acción central	???

Diversas evidencias apoyan la hipótesis de que existe una regulación de la homeostasis energética mediada a través de la modulación de la señal de los péptidos saciantes. Por un lado se ha descrito la expresión tanto de receptores MCR-4 (Mountjoy 1994) como de leptina en la región del núcleo del tracto solitario. Por otro lado, este área cerebral contiene neuronas que responden a la proopiomelanocortina y a la leptina (Bronstein 1992, Mercer 1998). Recientemente se ha identificado la producción de leptina en el estómago en respuesta a la alimentación y a la administración de colecistoquinina (Bado 1998). Todos estos mecanismos podrían contribuir en la adaptación de la dieta como respuesta a los cambios en la homeostasis energética. A pesar de todo estamos todavía lejos de comprender el complejo sistema de interrelaciones entre las señales y los mecanismos efectores que regulan el control del balance energético.

3. TEJIDO ADIPOSO: DE LA ESTRUCTURA A LA FUNCIÓN

Durante décadas, el tejido adiposo ha sido considerado como un tejido metabólicamente inerte, encargado de almacenar grasa de forma pasiva a modo de reservorio energético, proporcionando a su vez aislamiento térmico y soporte mecánico en algunas zonas del organismo. El interés creciente en el estudio de la obesidad, considerada conceptualmente como un incremento de la masa de tejido adiposo corporal, con consecuencias deletéreas para la salud, así como el continuo avance tecnológico en el campo de la biología celular y molecular y el establecimiento de sistemas de cultivo celulares apropiados para el estudio de los adipocitos, han contribuido a proporcionar una visión metabólica mucho más dinámica de este tejido. De hecho, en la actualidad, el tejido adiposo se concibe como un tejido endocrinológicamente activo, importante en la regulación del apetito y en el control del metabolismo energético, implicándose también en procesos inmunológicos y en algunos aspectos esenciales de la función vascular del organismo.

Para comprender mejor los mecanismos implicados en el desarrollo de la obesidad y poder desarrollar estrategias terapéuticas efectivas, es necesario conocer de manera exhaustiva los procesos celulares y moleculares que intervienen en la diferenciación adipocitaria, así como las sustancias implicadas en la regulación de estos procesos.

3.1. CLASIFICACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo puede clasificarse, en la mayor parte de los mamíferos, en dos grandes tipos, tanto por lo que se refiere a sus características histológicas como por su distribución, regulación o funcionalidad. El primero y más abundante en el hombre, ya que constituye la mayor masa de grasa corporal, es el tejido adiposo blanco (TAB). El segundo tipo, el tejido adiposo marrón (TAM) es menos abundante y se localiza en regiones más concretas del organismo.

3.1.1. Tejido adiposo blanco

3.1.1.1. Características histológicas

El tejido adiposo blanco está constituido por células grandes y esféricas, con un diámetro aproximado de 120 μm , a pesar de que frecuentemente se deforman entre ellas adoptando las características formas poliédricas observadas en los cortes histológicos que se visualizan con microscopía óptica. Prácticamente la totalidad del citoplasma celular se encuentra ocupado por una única vacuola lipídica que desplaza lateralmente al núcleo, al pequeño aparato de Golgi, unas pocas mitocondrias, restos de las vesículas del retículo endoplasmático y algunos ribosomas. A nivel extracelular, este tejido se caracteriza por una compleja red de pequeños vasos sanguíneos que garantizan la existencia de un flujo bidireccional constante de sustancias de naturaleza proteica y lipídica.

3.1.1.2. Distribución del tejido

El tejido adiposo blanco se localiza principalmente en la región subcutánea, abdominal e intramuscular representando en el hombre entre un 15 y un 22% del peso corporal total, y entre un 22 y un 27% en la mujer (Braginsky 1996). Estos porcentajes pueden incrementar o disminuir en aquellos pacientes que presentan obesidad o en aquellas patologías que cursan con un cuadro clínico de desnutrición.

La distribución y la magnitud del panículo adiposo están sometidas a importantes cambios en función de la edad y del sexo del individuo. Así por ejemplo, en lactantes, la distribución del tejido adiposo es uniforme en todo el cuerpo, representando aproximadamente el 12% del peso corporal. Este porcentaje aumenta hasta el 25% a los seis años de edad, para después disminuir hasta el 15-18% en el periodo prepuberal. Los depósitos de grasa en el adulto difieren considerablemente entre sexos, distribuyéndose en las áreas subcutáneas que recubren el músculo deltoide y tríceps y en la región lumbosacra en el hombre, mientras que en la mujer se distribuye sobretodo en la región mamaria, la región epitrocánterea y las caras laterales y anteriores de las nalgas. Aparte de esta distribución subcutánea de grasa se

localizan también importantes acúmulos en la región del epiplón, los mesenterios y las regiones retroperitoneales, que son importantes en la cesión de grasa durante el período de ayuno.

3.1.2. Tejido adiposo marrón

3.1.2.1. Características histológicas

El tejido adiposo marrón se caracteriza por células de perfil poligonal y de menor tamaño que las células que constituyen los acúmulos de tejido adiposo blanco. A nivel intracelular, la grasa se acumula en forma de pequeñas vesículas de tamaño variable que permiten a la célula mantener un mayor citoplasma y una posición menos excéntrica del núcleo. Estas células poseen una importante batería mitocondrial necesaria para la actividad termogénica del tejido. El adipocito marrón, al igual que el resto de tipos celulares, mantiene un pequeño aparato de Golgi, un completo retículo endoplasmático, y un conjunto de ribosomas y vesículas de glucógeno distribuidas ampliamente por el citoplasma celular. A nivel extracelular, posee también una importante vascularización y abundantes terminaciones nerviosas que le permiten una respuesta termogénica rápida a la modulación por el sistema nervioso.

3.1.2.2. Distribución del tejido

El tejido adiposo marrón es sobre todo abundante en los mamíferos invernantes y, en general, en todos aquellos mamíferos bien adaptados al frío, quedando reducido a pequeños acúmulos locales en el hombre.

En el hombre el tejido adiposo marrón aparece durante la vida embrionaria formándose pequeños acúmulos de grasa parda en regiones muy concretas, recubriendo sobretodo la mayoría de los centros vitales (corazón, riñones, aorta y otros vasos sanguíneos). Posteriormente en la vida adulta, este tipo de tejido sufre una importante regresión a la vez que, mediante la fusión interna de las vacuolas de grasa, adopta una apariencia mucho más similar a la del tejido adiposo blanco. Únicamente en algunas personas de edad avanzada, en

ciertas enfermedades conjuntivas crónicas o en situaciones de ayuno prolongado, pueden reaparecer algunas masas glanduloídes de grasa multivacuolar en las mismas localizaciones que presentaban al inicio de la vida.

3.1.2.3. Funciones

A pesar de que este tipo de tejido mantiene la característica de reservorio lipídico, está altamente especializado en la función termogénica facultativa inducida por la exposición al frío o por la dieta. Esta propiedad se basa principalmente en la expresión de las proteínas desacopladoras de la fosforilación oxidativa, denominadas UCPs (Uncoupling Protein) las cuales funcionan como canal iónico derivando el gradiente protónico generado en la cadena respiratoria hacia la producción de calor.

3.2. EMBRIOGÉNESIS DEL TEJIDO ADIPOSO

En las últimas décadas el estudio de la embriología humana ha evolucionado notablemente, pero a pesar de ello existen todavía grandes lagunas de conocimiento que afectan sobretodo a los cambios que suceden en los primeros estadios del desarrollo embrionario. El conocimiento de estos cambios anatómo-fisiológicos es importante puesto que son los procesos que van a determinar la formación del individuo adulto.

La histogénesis del tejido adiposo ha sido motivo de controversia durante muchos años, y todavía en la actualidad existe un importante desconocimiento en parte debido a los graves problemas metodológicos que existen y a la dificultad para diferenciar las células en las distintas etapas del desarrollo. No fue hasta el año 1978 cuando Bjorntörp y colaboradores identificaron las células precursoras del tejido adiposo (Bjorntörp 1978). Más recientemente se han conseguido identificar diversas sustancias de naturaleza hormonal y factores de crecimiento que intervienen en los procesos de proliferación y diferenciación del tejido, así como caracterizar algunos de los procesos moleculares implicados (Ailhaud 1992). Quedan todavía por dilucidar los factores que derivan la célula precursora hacia la formación del tejido

adiposo blanco o del tejido adiposo marrón.

El desarrollo temporal de los diversos tejidos es variable en función de la especie animal. Así por ejemplo en ratones la formación del tejido adiposo blanco se desarrolla básicamente durante la etapa post-natal, mientras que en el hombre sucede a lo largo del periodo fetal (Burdí 1985), durante el último tercio del periodo de gestación a partir de células intersticiales pluripotenciales de origen mesenquimático (Poissonet 1988). Estas células presentan una forma ameboidea con un gran número de prolongaciones y son precursoras de diversos tipos celulares, principalmente de tejidos de soporte como el muscular y el cartilaginoso (Ailhaud 1992). Los primeros depósitos de grasa que se observan en el embrión humano se localizan en la región peribucal, en la cara y en el cuello, donde posteriormente y como fenómeno propio del desarrollo, van a desaparecer. Es a partir de la semana 24 de gestación cuando ya se empiezan a localizar depósitos grasos en aquellas zonas dónde se mantendrán durante la vida adulta.

La génesis del tejido adiposo se atribuye inicialmente a un proceso de hiperplasia celular que se desarrolla sobretodo a partir de la semana 26 del período fetal. Se ha observado que se inicia con la formación de agrupaciones celulares en las regiones circundantes de pequeños vasos sanguíneos. Puesto que el tamaño de estos acúmulos celulares va incrementando de manera proporcional a la cantidad de vasos sanguíneos, los factores angiogénicos, algunos de los cuales pueden ser sintetizados por el propio adipoblasto (Hyman 1982, Serrero 1991) deben ser indispensables al menos para la expansión clonal del tejido adiposo (Ailhaud 1992). A finales del periodo fetal y sobretodo durante la etapa post-natal el propio adipoblasto es capaz de sintetizar factores transcripcionales tardíos reguladores del ciclo celular que van a permitir la diferenciación de los adipoblastos a adipocitos maduros (Cowherd 1999).

3.3. MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA DIFERENCIACIÓN ADIPOCITARIA

En los últimos años, los cultivos de líneas celulares preadipocitarias murinas y los cultivos primarios de preadipocitos humanos, han permitido caracterizar con suficiente precisión la secuencia cronológica de los diversos mecanismos moleculares involucrados en la diferenciación adipocitaria, aunque todavía existen importantes dudas acerca de cuáles son las señales reguladoras de estos procesos. No obstante, todavía no se ha podido describir ni tan solo un esbozo de los procesos moleculares y las sustancias que intervienen en la formación de los preadipocitos a partir de las células embrionarias.

Durante la fase de crecimiento, los adipocitos en cultivo mantienen una morfología más bien alargada, muy similar a la de los fibroblastos. Cuando llegan a la confluencia sus formas se suavizan progresivamente hasta adquirir la forma redondeada y la composición característica de estas células. Estos cambios morfológicos se acompañan, sin duda, de importantes modificaciones bioquímicas tanto intracelulares como extracelulares.

La etapa de diferenciación se inicia con la interrupción del crecimiento clonal caracterizado por la dramática disminución de la expresión del factor 1 preadipocitario (Pref-1) necesario para la aparición de marcadores tempranos de la diferenciación (colágeno tipo IV, lipoproteína lipasa, translocasa de los ácidos grasos, etc.) (Gregoire 1998). Simultáneamente se expresan dos factores de transcripción consecutivos: CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP- α) y PPAR- γ , ambos con demostrada capacidad antimitótica (Gregoire 1998). Estos factores de transcripción se expresarán, en mayor o menor grado, durante todo el proceso de diferenciación celular, combinándose con la expresión de otras señales. Todos estos cambios que suceden a nivel intracelular se acompañan también de modificaciones en la composición del citoesqueleto y de las proteínas de la matriz extracelular, los cuales, indudablemente, condicionan los cambios morfológicos y los procesos metabólicos del proceso de diferenciación celular. Las etapas finales de la adipogénesis se caracterizan por la expresión tardía de determinados genes involucrados en el metabolismo lipídico, incluyendo la ATP citrato liasa, el enzima málico, la

Acetil CoA carboxilasa, estearil CoA desaturasa o la glicerol 3 fosfato deshidrogenasa, entre otros, que permiten el acumulo de grasa en el citoplasma y por tanto contribuyen a la adquisición, tanto fenotípica como funcional, del adipocito maduro (Ailhaud 1997). En esta fase del desarrollo adipocitario aparecen también los transportadores de glucosa y los receptores insulínicos (Gregoire 1998).

Todos estos procesos de diferenciación celular se encuentran bajo una estricta regulación hormonal, por factores de transcripción o determinadas citoquinas, tales como la hormona de crecimiento, la triiodotironina (T3), la insulina, los glucocorticoides, las prostaglandinas o el factor de necrosis tumoral (TNF α).

La etapa final de la diferenciación adipocitaria culmina con la secreción de determinadas sustancias como la monobutirina, adiposina, Acrp30/Adipo Q, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), angiotensinógeno 2 y la leptina, entre otras.

3.4. DISTRIBUCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO: SUBCUTÁNEO Y VISCERAL

Los diferentes patrones de distribución de la grasa corporal en el hombre se asocian a un mayor o menor riesgo de morbimortalidad. Diversos estudios relacionan la presencia de enfermedad cardiovascular, diabetes u otras alteraciones metabólicas con un patrón de distribución mayoritariamente perivisceral de la grasa (Björntorp 1991, Kissebah 1994). Parte de esta variabilidad es el resultado de diferencias hormonales, nutricionales, circulatorias o neurológicas del paciente, pero otra parte se debe a factores intrínsecos adipocitarios que incluyen diferencias en la capacidad de respuesta frente a un mismo estímulo o incluso variaciones en la capacidad de diferenciación celular.

Poco se conoce acerca de los posibles mecanismos que determinan el patrón de distribución de los acúmulos grasos en el hombre, aunque sin duda deben responder a diferencias

genéticas que van a traducirse en variaciones del propio metabolismo lipídico. Diversas alteraciones endocrinas, resultado de una hipersensibilidad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, se han asociado a la obesidad visceral. Estas alteraciones incluyen un incremento de las hormonas con capacidad lipolítica como el cortisol, la insulina y los andrógenos (en las mujeres) y una disminución de la síntesis de la hormona de crecimiento (GH), del factor de crecimiento análogo a la insulina-1 (IGF-1) y la testosterona (en hombres) (Björntorp 1995) (Tabla 8).

Tabla 8. Diferencias en los factores sintetizados en el tejido adiposo en función de la distribución grasa.

Factor	Tejido adiposo visceral	Tejido adiposo subcutáneo
Lipoproteína lipasa	+	+
Proteína estimulante de la acilación	+	++ (obesidad mórbida)
Prot. transferidora de ésteres de colesterol	++	+
Proteína de unión al retinol	+	+
Inhibidor del activador del plasminógeno 1	++	+
Estrógenos	+	+
Leptina	+	++
Angiotensinógeno	++	+
Adiponectina	++	+
Factor de necrosis tumoral	+	+
Interleuquina 6	++	+
Factor de crecimiento análogo a la insulina	+	+
Proteína de unión al IGF-1	+	+
Monobitirina	+	+
PPAR γ	+	++
UCP-1	+	++
UCP-2	+	++

(Wajchenberg 2000)

3.4.1. Cortisol

La obesidad se caracteriza por un incremento de los niveles sanguíneos de cortisol, sobretodo en aquellos pacientes con una distribución predominantemente visceral de la grasa. Estudios

in vitro realizados sobre adipocitos animales y humanos han demostrado que los efectos del cortisol, mediados a través de sus receptores específicos, sobre el adipocito son dependientes de la insulina y se traducen en un incremento de la actividad de la lipoproteína lipasa adipocitaria (LPL) (Ottoson 1995). Esta regulación es debida a las alteraciones transcripcionales en el gen de la LPL y a la modulación de la estabilidad de la actividad de este enzima. Se ha observado también en varones un incremento de la actividad LPL inducida por el cortisol en el tejido adiposo abdominal subcutáneo cuando se compara con la grasa femoral (Appel 1992). A pesar de que no existen estos tipos de estudios realizados sobre adipocitos procedentes de acúmulos viscerales de grasa, algunas evidencias sugieren que ésta actividad podría estar incrementada también en los adipocitos viscerales. Por un lado, la mayor expresión y densidad de receptores de glucocorticoides que podemos encontrar en la grasa visceral independientemente del grado de obesidad (Rebuffé-Scrive 1989) y por otro lado el incremento de la actividad LPL observada en el tejido adiposo visceral (Rebuffé-Scrive 1990), son indicadores indirectos que sugieren que los efectos del cortisol sobre la actividad LPL adipocitaria puede ser mayor en el tejido adiposo visceral respecto al tejido adiposo subcutáneo y por tanto contribuyen a su expansión.

3.4.2. Testosterona y estrógenos

La densidad de los receptores de andrógenos específicos varía en función de la región, presentando, al menos en ratas y parece ser que también en humanos, una mayor densidad en la región abdominal que en la subcutánea. Así pues deben existir diferencias relativas a la acción de esta hormona sobre los diferentes acúmulos adipocitarios que afectan la regulación de la LPL y de la lipólisis. Sin embargo existen también diferencias relativas al sexo. Mientras que la obesidad abdominal masculina se relaciona negativamente con los niveles circulantes de testosterona y con la proteína de transporte específica (SHBG), éstos parámetros se correlacionan positivamente con la obesidad visceral femenina. Estas discrepancias podrían explicarse a través del efecto inhibitorio de los estrógenos sobre los receptores androgénicos (Björntorp 1997).

3.4.3. Hormona de Crecimiento (GH)

La reducción de la adiposidad visceral observada en la acromegalia o en aquellos pacientes que tras ser sometidos a tratamiento quirúrgico por tumoración pituitaria y a terapia de sustitución hormonal (incluyendo GH) demuestran que la hormona de crecimiento debe estar implicada en la regulación de la distribución de la grasa corporal. La GH regula la adiposidad mediante la inhibición de la LPL y la estimulación de la lipólisis. Puesto que estas acciones actúan sinérgicamente con la presencia de determinadas hormonas esteroideas los receptores de las cuales se distribuyen con mayor densidad en el tejido adiposo visceral, esta hormona podría ejercer un mayor efecto sobre la grasa visceral.

Además de la respuesta diferencial observada entre el tejido adiposo visceral y subcutáneo ante los efectos de determinadas hormonas, existen diferencias morfológicas importantes que condicionan, indudablemente, el metabolismo celular. Por un lado, los adipocitos viscerales suelen ser de menor tamaño que los adipocitos que forman la grasa subcutánea. Por otro lado, la adiposidad visceral se acompaña de un incremento en la vascularización e inervación, de modo que existe un mayor flujo bidireccional de sustancias reguladoras entre el adipocito y su entorno. Esto le permite al tejido adiposo visceral una mayor sensibilidad y una mayor rapidez de respuesta frente a determinados estímulos externos.

A pesar de la dificultad para realizar estudios *in vivo* en humanos, Jensen y colaboradores pudieron observar un incremento del recambio de ácidos grasos en diferentes regiones adiposas del organismo tras la infusión constante de ácidos grasos libres marcados en un grupo de mujeres obesas, observando que la liberación de ácidos grasos libres a la circulación proviene predominantemente del tejido adiposo visceral y retroperitoneal (Jensen 1989). Puesto que la grasa visceral drena directamente a la circulación portal, y que el incremento de los ácidos grasos libres (AGL) hepáticos se ha asociado con diversas alteraciones del

metabolismo lipídico, se ha sugerido que muy probablemente la mayor capacidad lipolítica que presenta el acumulo visceral de grasa podría explicar, al menos en parte, las complicaciones metabólicas asociadas a este tipo de distribución adipocitaria.

3.5. METABOLISMO DEL TEJIDO ADIPOSO

Los procesos metabólicos más importantes del tejido adiposo como reservorio energético son la captación y la liberación de lípidos durante los procesos de alimentación y ayuno del organismo. El aporte lipídico, mayoritariamente en forma de ácidos grasos, procede de los quilomicrones intestinales y de la propia síntesis hepática a partir de la glucosa, o bien en forma de triglicéridos sintetizados en las propias células adiposas. La cesión energética corresponde a la hidrólisis enzimática de los triglicéridos y la liberación de ácidos grasos libres a la sangre (Figura 8). Todas estas vías metabólicas están rigurosamente controladas por factores nutricionales, metabólicos y neurohormonales.

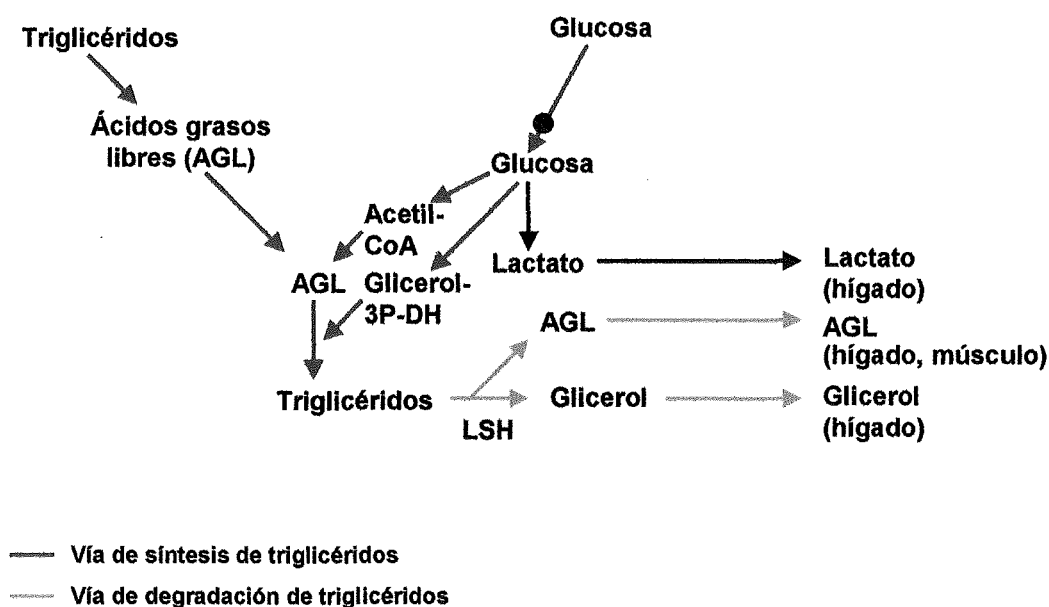


Figura 8. Esquema de las principales vías del metabolismo lipídico.

3.5.1. Lipólisis

La hidrólisis de los triglicéridos a glicerol y ácidos grasos libres se produce principalmente en el tejido adiposo, a pesar de que en el hígado y en el músculo esquelético y cardíaco existen también procesos lipolíticos dirigidos a proporcionar sustratos energéticos para la propia oxidación local. La lipólisis adipocitaria completa libera 3 moléculas de ácidos grasos libres y una de glicerol por cada uno de los triglicéridos hidrolizados, aunque una fracción minoritaria de la lipólisis (<10%) corresponde a reacciones incompletas liberándose mono- o diacilgliceroles (Arner 1990).

Este conjunto de reacciones hidrolíticas está catalizado por un complejo enzimático formado por la lipasa sensible a hormonas (LSH), que cataliza las dos primeras etapas de la reacción y cuya regulación es la limitante de la lipólisis, y por la monoacilglicerol lipasa (MAL) responsable de la escisión de la última molécula de glicerol. La LSH se expresa en el tejido adiposo, en el músculo esquelético y en menor cantidad en los testículos y su actividad depende de mecanismos de fosforilación-desfosforilación de los residuos serina que están regulados por estímulos hormonales y neuronales. En algunas ocasiones la regulación enzimática se ejerce a nivel de la translocación del enzima a través de las proteínas transportadoras perilipinas (Londos 1996).

Las catecolaminas son las principales hormonas reguladoras de la actividad LSH en el hombre y su acción está mediada por los receptores beta-adrenérgicos situados en la superficie celular que activan las cascadas de fosforilación asociadas a la formación del AMPc. En la mayoría de especies animales es el receptor beta-3-adrenérgico el dominante en la regulación de la lipólisis. No obstante en el hombre, a pesar de que los tres tipos de receptores β -adrenérgicos están involucrados en la regulación de esta vía metabólica (Enocksson 1995), parece ser que es el receptor beta-2 el predominante. Otras hormonas como la tirotrópina (TSH) (Marcus 1988), el glucagón (Carlson 1993), la colecistoquinina (Richte 1989) y la hormona paratiroidea (Taniguchi 1987) estimulan también la lipólisis a través de mecanismos similares a los

utilizados por las catecolaminas.

A pesar de que las catecolaminas son potentes activadores de la lipólisis cuando actúan vía receptores beta-adrenérgicos, poseen también una importante actividad inhibitoria cuando vehiculizan sus efectos a través de los receptores adrenérgicos de tipo alfa, de modo que la acción de las catecolaminas en el tejido adiposo dependerá del balance entre las actividades de ambos tipos de receptores. Normalmente la actividad de los receptores beta es la predominante.

La insulina inhibe la lipólisis en el hombre a través de los efectos mediados por la fosfodiesterasa-3, un enzima que causa la inactivación del AMPc por conversión directa a 5-AMP. Pero esta hormona inhibe también la adenilato ciclasa (Illiano 1971) y es capaz de internalizar los receptores beta-3-adrenérgicos generando una resistencia a la regulación mediada por las catecolaminas (Engfeld 1988). El factor de crecimiento análogo a la insulina-1 (IGF-I) tiene también un pronunciado efecto antilipolítico en el hombre (Guler 1987), aunque no se conoce si esto es debido a la interacción con sus propios receptores o bien debido a la interacción con los receptores de insulina, los cuales presentan una importante afinidad para el IGF-I (Kern 1989, Bolinder 1987).

La actividad lipolítica responde también a determinados influjos fisiológicos que van más allá de la modulación debida al estado post-absortivo o post-pandrial. La práctica de ejercicio físico moderado incrementa la tasa de lipólisis en respuesta al incremento de los requerimientos energéticos en el músculo, muy probablemente a través de las catecolaminas, puesto que la administración de agentes simpatolíticos bloquea la respuesta lipolítica al ejercicio (Arner 1990). La cantidad y la composición de la dieta son también moduladores fisiológicos importantes de la lipólisis. Así una dieta rica en carbohidratos disminuye la actividad lipolítica puesto que favorece la acción de la insulina sobre los receptores alfa-adrenérgicos. Contrariamente las dietas ricas en ácidos grasos favorecen la lipólisis (Kather 1987).

Finalmente las diferencias regionales de los depósitos grasos parecen determinar también la actividad lipolítica, siendo de particular importancia para comprender algunas de las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad de tipo androide o ginoide. Así, la lipólisis es más activa en la grasa visceral que en la subcutánea abdominal o periférica como respuesta a la sensibilidad diferencial frente a los distintos estímulos lipolíticos que presentan estos acúmulos grasos (Arner 1995).

Recientemente se han implicado algunas citoquinas como el $\text{TNF}\alpha$, la interleuquina 1, y los interferones α , β y γ , las cuales interactúan con diferentes receptores celulares incrementando la lipólisis en cultivos de adipocitos murinos (Feingold 1992).

3.5.2. Lipogénesis

La lipogénesis es el proceso de formación de triglicéridos bien sea a partir de la glucosa (lipogénesis de novo) o bien a partir de los ácidos grasos liberados de los quilomicrones por la lipoproteína lipasa.

La lipogénesis de novo se produce sobretodo en adipocitos y hepatocitos, pero también en menor grado en otros tejidos como el riñón, los pulmones o el cerebro a partir de la polimerización de moléculas de Acetil-CoA. La actividad de la enzima limitante de esta vía biosintética, la Acetil-CoA-carboxilasa, se estimula por la insulina y el citrato y es inhibida por el palmitoil-CoA, la adrenalina, el glucagón y el AMP (Kim 1994).

La LPL es una glucoproteína sintetizada sobretodo por el tejido adiposo, el músculo cardíaco y la glándula mamaria, que se localiza en la superficie endotelial de los capilares sanguíneos catalizando la hidrólisis de los triglicéridos transportados por las lipoproteínas y que puede desempeñar un papel importante en la regulación del peso corporal. La regulación de la síntesis y actividad de la LPL adipocitaria se encuentra modulada por la acción de diferentes sustancias que responden a cambios del estado nutricional y/o metabólico. Entre estas, se han

caracterizado la insulina (Sadur 1982) o los glucocorticoides (Appel 1992) como moduladores positivos y las catecolaminas o ciertas citoquinas como el $TNF\alpha$ (Fried 1989) y otras citoquinas como moduladores negativos (Ogawa 1989, Greenberg 1992).

3.6. EL TEJIDO ADIPOSEO COMO PONDEROSTATO

La mayoría de los mamíferos han especializado las células adipocitarias para almacenar la máxima cantidad de energía posible en el mínimo espacio imprescindible. Esta visión del tejido adiposo como un reservorio energético y con ciertas funciones estructurales y de soporte, pero en cualquier caso considerado como un tejido metabólicamente inerte, se ha mantenido durante años, pero en la actualidad se le atribuye un mayor dinamismo metabólico y se ha implicado en la regulación de diferentes procesos biológicos.

La teoría lipostática, postulada en 1953 (Kennedy 1953), según la cual alguna sustancia sintetizada en cantidades proporcionales a las reservas grasas del organismo sería liberada a la circulación y reconocida a nivel cerebral provocando la reducción de la ingesta y el incremento del gasto energético, proponía ya que el TAB podía ser un tejido activo en la regulación del metabolismo energético. La función endocrina de este tejido se puso de manifiesto cuando se describió la síntesis endógena de esteroides sexuales (Sliteri 1987). Más recientemente se ha descrito la síntesis de otras sustancias también con función endocrina, autocrina o paracrina. Entre estas sustancias cabe destacar la leptina (Caro 1996), algunas citoquinas como el $TNF\alpha$ (Hotamisligil 1996), la IL-6 (Mohamed-Ali 1997) y sus respectivos receptores solubles, algunas sustancias reguladoras del metabolismo lipoproteico como la LPL, la colesteryl ester transfer protein (CETP) o la apolipoproteína E (Mohamed-Ali 1998), y otras sustancias como la oleoil-estrone (Esteve 1999), la proteína estimulante de la acilacion (ASP) (Cianflone 1997), el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I) (Juhan-Vague 1997), el factor de crecimiento transformante beta ($TGF\beta$) (Ailhaud 1992), el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), el angiotensinógeno (Zorad 1995) y el factor de crecimiento

análogo a insulina-1 (Chen 1996). Actualmente el tejido adiposo se define pues como un órgano de secreción endocrina y paracrina implicado en la regulación del balance energético y en una gran variedad de otros procesos fisiológicos (Deslyper 1985, Siiteri 1987).

3.6.1. Papel de la oleoil-estróna en la regulación del peso corporal

El papel regulador del peso corporal atribuible a las hormonas esteroideas está ampliamente documentado tanto en humanos como en modelos animales (Gray 1979, Cleary 1986, Björntorp 1995). Los estrógenos se sintetizan principalmente en el tejido ovárico, estimulando el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos y favoreciendo también la deposición y la distribución de la grasa corporal. Sin embargo, el tejido adiposo es también capaz de sintetizar estas hormonas a partir de la aromatización de la androstendiona (Frost 1980), siendo esta producción más elevada en aquellos pacientes que presentan obesidad, pudiendo ello contribuir en ciertos rasgos de la feminización observada en algunos varones con obesidad severa.

Las hormonas esteroideas, entre ellas los estrógenos, circulan en sangre en forma esterificada (Leszczynski 1989) aunque pueden también encontrarse, en pequeñas cantidades, almacenadas en algunos tejidos (Pahuja 1989, Roy 1989). Mientras que algunos autores atribuyen este hecho a un error en el sistema de esterificación del colesterol (Leszczynski 1989), otros sugieren que estas formas tisulares esterificadas podrían tener un papel más activo en el metabolismo, representando un importante reservorio hormonal (Borg 1995). En el hombre la mayor parte de la estróna que circula en sangre en forma esterificada viaja unida a lipoproteínas plasmáticas, especialmente unida a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), siendo el ácido oleico el ácido graso de esterificación más frecuente (Virgili 1997).

Una fracción importante de la oleoil-estróna que se detecta en las lipoproteínas de alta densidad proviene de la dieta (Remesar 1999), no obstante, el tejido adiposo es capaz de incorporar la estróna libre circulante y esterificarla. En un estudio reciente realizado sobre

células en cultivo se ha observado que la presencia de leptina en el medio de cultivo es capaz de modular positivamente la esterificación de la estrona (Esteve 1999).

Existen algunas evidencias que confieren a la oleoil-estrona un posible efecto catabólico al menos en modelos animales de obesidad (Sanchis 1996, Balada 1997a, Balada 1997b). Por un lado, la infusión intracerebroventricular de esta hormona provoca una disminución de la ingesta y una pérdida de peso dosis-dependiente en el animal debida, básicamente, a la utilización de las reservas grasas y, en menor proporción, a la disminución del contenido hídrico corporal así como a una pequeña utilización de las reservas proteicas (Sanchis 1996). Por otro lado, se ha observado también un incremento de la expresión y la actividad de las proteínas desacopladoras del tejido adiposo (Sanchis 1997a, Yubero 1998).

El efecto anabolizante atribuible a la estrona y el efecto catabólico sugerido para la oleoil-estrona, así como las vías de interconversión descritas entre ambas sustancias, han permitido postular la existencia de un sistema de equilibrio ponderostático mediado por la relación estrona/oleoil-estrona (Sanchis 1997b, Balada 1998). Así pues, cualquier incremento en el aporte de estronas, bien sea de origen dietético o debido a la alteración de la síntesis endógena, que no pueda ser contrarrestada por el mecanismo de esterificación, o bien una disminución de la expresión o actividad de la leptina que dificulte también este mecanismo (Fernández-López 1997, Sanchis 1997), podría favorecer el acúmulo de grasa corporal.

A pesar de que no existen estudios dosis-respuesta realizados en humanos, algunos resultados indirectos apoyarían la hipótesis de que la oleoil-estrona podría englobarse, también en el hombre, en el grupo de señales ponderostáticas del organismo. Así pues, en cultivos adipocitarios humanos se ha descrito un efecto modulador positivo de la oleoil-estrona sobre la actividad lipolítica (Yubero 1999). Por otro lado, y al igual que ocurre en modelos animales de obesidad, los niveles circulantes de estrona se correlacionan con el IMC o el grado de adiposidad, sin embargo esta relación desaparece en los rangos altos de adiposidad

(Fernández-Real 1999). Estos resultados sugieren la existencia de un posible déficit en la producción de oleoil-estrona en la obesidad mórbida, que probablemente pueda atribuirse también a la resistencia a la leptina que presentan este tipo de pacientes, lo cual disminuiría su capacidad anorexígena pudiendo contribuir de este modo al desarrollo de la obesidad. No obstante son necesarios más estudios en humanos que permitan dilucidar el verdadero efecto de la oleoil-estrona en la regulación de la adiposidad corporal.

3.6.2. La leptina en la regulación del balance energético

Desde la identificación de la leptina en el año 1994 por el grupo de Friedman y colaboradores (Zhang 1994) han surgido un sinnúmero de estudios realizados en animales y en humanos en un intento de caracterizar todos y cada uno de sus múltiples efectos. Hasta la actualidad se le han reconocido diversas funciones asociadas con el metabolismo energético y el control central y periférico del peso corporal que se revisan exhaustivamente en el *Anexo I*. No obstante, su funcionalidad parece ir más allá de estas barreras llegando a modular procesos inflamatorios, angiogénicos y reproductores.

La importancia de la leptina en el hombre como sustancia ponderostática se ha puesto seriamente en jaque, sobretodo tras los estudios de intervención realizados en el hombre. Muy probablemente, lo que en un principio prometía ser la respuesta a una infinidad de preguntas, y tal vez la solución definitiva al problema que padece el paciente obeso, tenga un papel mucho más modesto, aunque eso sí, generalizado, en la fisiología humana. Sin embargo, la identificación de la leptina ha contribuido sin duda a potenciar el estudio riguroso de la obesidad humana.

3.6.3. Papel del TNF α en la fisiopatología de la obesidad

Cada vez más las citoquinas están adquiriendo un papel relevante en determinados procesos fisiológicos, no necesariamente relacionados con la respuesta inmunitaria ante la agresión de agentes externos. Al TNF α se le atribuye una función adipostática, habiéndose implicado en

diversos mecanismos periféricos relacionados con la regulación del metabolismo glucídico y lipídico, así como con la producción de leptina. Todos estos mecanismos se revisan extensamente en los *Anexos II y III*.

3.6.4. Otras citoquinas implicadas en la obesidad

El papel de las citoquinas como proteínas inmunitarias se ha visto en la actualidad claramente superado por su implicación en múltiples efectos metabólicos. No únicamente la leptina y el $TNF\alpha$, sino también la interleuquina-1 (IL-1), la interleuquina-6 (IL-6), el factor de crecimiento tumoral beta (TGF β), entre otros se sintetizan en el tejido adiposo y parecen involucrarse también en determinados aspectos del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Además, la producción de algunas de estas citoquinas aumenta con la obesidad y disminuye tras la pérdida de peso, comportándose como un buen indicador del tamaño de las reservas grasas (Bastard 2000). La implicación de estas citoquinas en la fisiopatología de la obesidad y en las complicaciones asociadas con el incremento de peso ponderal se describen en el apartado 5 de este capítulo.

4. OBESIDAD, RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES TIPO 2

La diabetes tipo 2 es una metabolopatía de etiología desconocida frecuentemente asociada a la obesidad. Los estudios epidemiológicos han sugerido que la resistencia a la insulina parece ser un estado metabólico previo y casi fundamental en la aparición de esta alteración metabólica y de otras alteraciones como la hipertensión, las hiperlipidemias o la arteriosclerosis (Taskinen 1995, Gerich 2000). Puesto que la obesidad es un factor modulador importante de la resistencia a la insulina, este mecanismo debería ser un estado metabólico intermedio en la evolución desde la obesidad a la diabetes tipo 2.

A pesar de que todavía se desconocen los mecanismos bioquímicos exactos mediante los

cuales la obesidad es capaz de inducir la resistencia a la insulina y finalmente la diabetes, los estudios realizados en las últimas décadas han permitido ahondar más en el conocimiento de la regulación del eje insulín-adipocitario, permitiendo establecer una secuencia cronológica sobre el desarrollo de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 en el paciente obeso (Schwartz 1995, Khan 2000).

4.1. INSULINA Y METABOLISMO DE LA GLUCOSA

La insulina es capaz de modular la actividad de determinados mecanismos metabólicos localizados en los tejidos periféricos. Todos estos mecanismos están dirigidos a controlar los niveles circulantes de glucosa y a favorecer su captación para la posterior oxidación o bien para el acumulo en forma de ácidos grasos o glucógeno. Esta captación tisular de la glucosa depende de la actividad de las proteínas transportadoras específicas localizadas en las membranas celulares, algunas de los cuales son dependientes de insulina (GLUT4). Igualmente esta hormona regula la glucemia a través de la disminución de la síntesis hepática *de novo* y de la capacidad de escisión de la molécula de glucógeno. La alteración de todos estos mecanismos, provocada por la resistencia a la insulina, puede acabar incrementando peligrosamente la glucemia en sangre.

4.2. ACCIÓN DE LA INSULINA SOBRE LOS TEJIDOS DIANA

4.2.1. Efectos de la insulina sobre el músculo esquelético

La asociación entre la insulina y el metabolismo de la glucosa está ampliamente documentado y existen pruebas evidentes de una clara inhibición de este metabolismo glucídico en los pacientes diabéticos (Yki-Järvinen 1995). Puesto que el músculo esquelético es, por su actividad metabólica y magnitud relativa, el principal lugar de captación de la glucosa, en los pacientes insulinoresistentes o claramente diabéticos debe existir, sin duda, un defecto en la utilización de la glucosa inducida por esta hormona (De Fronzo 1985). No obstante, la

resistencia muscular a la utilización de la glucosa ha sido descrita también en sujetos no diabéticos y normoglucémicos (Hollenbeck 1987), sugiriéndose que este estado de insulinoresistencia no es suficiente para desarrollar la hiperglucemia (Gerich 2000).

Los sujetos insulinoresistentes no presentan alteraciones ni en el número de receptores musculares de insulina ni en la unión insulina-receptor, sugiriéndose que cualquier posible defecto debe acontecer en las señales post-receptor. A pesar de que no se conocen todavía los defectos bioquímicos primarios en la acción muscular de esta hormona, se ha sugerido que algunas alteraciones en la actividad cinasa del receptor en el metabolismo del glucógeno, en la síntesis de GLUT4 o de productos intermediarios de la cascada de señalización, podrían ser la causa de la resistencia muscular a la insulina (Kim 1999).

4.2.2. Efectos de la insulina sobre el tejido adiposo

La insulina ejerce un papel importante en la regulación de la diferenciación adipocitaria y es un potente regulador del metabolismo glucídico y lipídico en el adipocito adulto, estimulando el transporte de glucosa y la actividad lipoproteína lipasa e inhibiendo la vía lipolítica.

A pesar de que la insulina modula también la incorporación de glucosa en el tejido adiposo mediado por transportadores GLUT4 (James 1994), muy probablemente el principal causante de la hiperglucemia relativa a la actividad metabólica de este tejido sea la activación de la lipólisis (Howard 1979). Los pacientes insulinoresistentes presentan una mayor actividad lipolítica adipocitaria, generando un incremento de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres (AGL) (Fraze 1985, Groop 1989). Los AGL reducen la captación de la glucosa mediada por la insulina (Bonadonna 1990), estimulan su propia oxidación a nivel hepático y pueden incluso inhibir la secreción pancreática de insulina (Sako 1990, Zhou 1994), contribuyendo todo ello a incrementar la glucemia en plasma.

4.2.3. Efectos de la insulina sobre el hígado

A nivel hepático la resistencia a la insulina se traduce en un incremento en la producción de glucosa inducida por el mayor aporte de ácidos grasos procedentes del tejido adiposo (Ferranini 1983) (Figura 9).

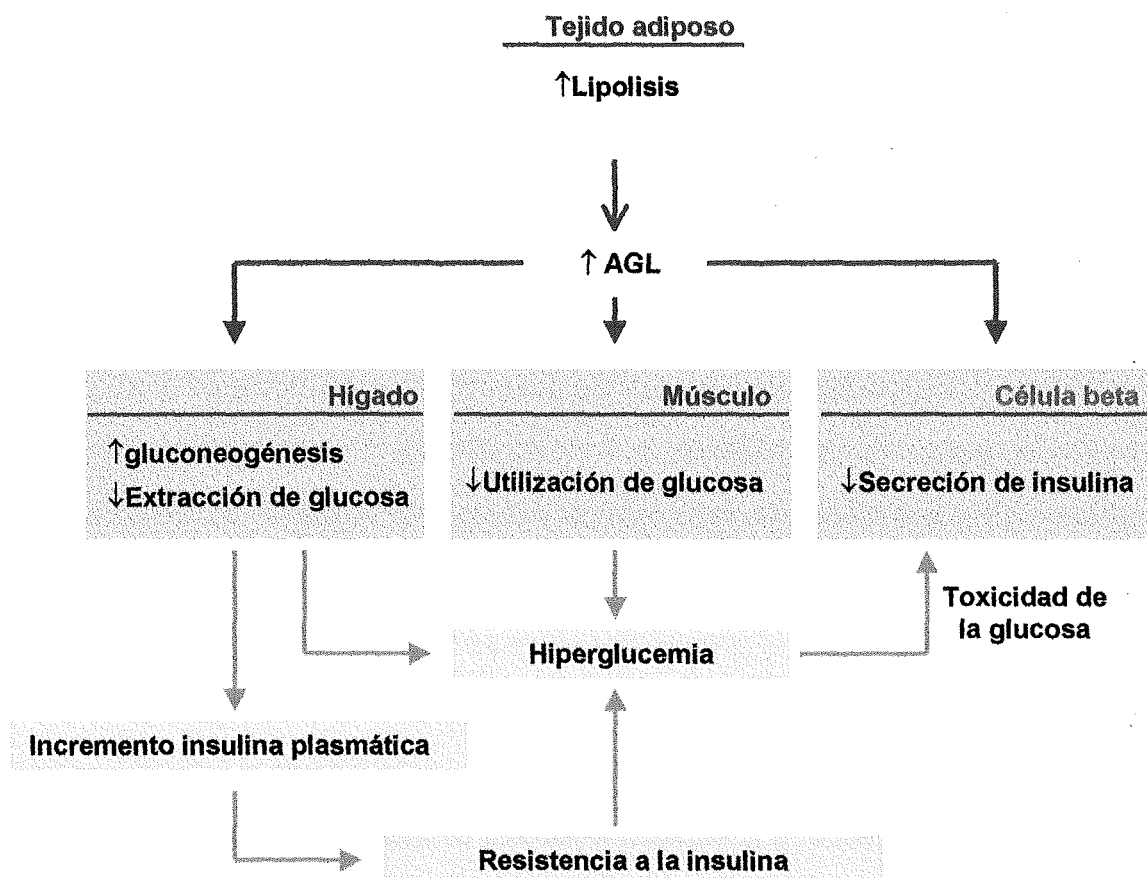


Figura 9. Interacciones entre el adipocito, la célula beta pancreática, el músculo esquelético y el hígado en la patogénesis de la hiperglucemia.

4.3. CAUSAS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LA DIABETES TIPO 2

Diversos factores de tipo genético y ambiental se han sugerido como posibles determinantes de la resistencia a la insulina.

4.3.1. Factores genéticos

Existen algunas evidencias de que la resistencia a la insulina se transmite como un rasgo hereditario en algunos grupos poblacionales (Lillioja 1987), pero hasta la actualidad se han descrito contadas mutaciones en genes mayores que no pueden explicar la prevalencia de la diabetes tipo 2 (Odawara 1989, Accili 1989, Barbetti 1992). Algunos polimorfismos genéticos identificados en el sustrato 1 del receptor de la insulina (IRS-1) (Almind 1993, Calusen 1995), en la sintetasa del glucógeno (Groop 1993, Zouali 1993) y en la subunidad reguladora de la fosfatasa 1 (Hansen 1995) se han asociado también con la diabetes tipo 2.

4.3.2. Factores ambientales

La malnutrición infantil (Hales 1991), la disminución de la actividad física (Krotievski 1985), o la edad son factores condicionantes de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Pero es sin duda el grado y la distribución de la adiposidad corporal el mayor condicionante de la diabetes tipo 2.

4.4. DE LA OBESIDAD A LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La relación entre la obesidad y la resistencia a la insulina o la diabetes tipo 2 ha sido descrita en diferentes grupos poblacionales en función de la cantidad de grasa corporal (Colditz 1990). No obstante, no es la proporción de tejido adiposo sino su distribución en el organismo el mayor condicionante de la resistencia a la insulina, siendo la obesidad central (o intra-abdominal) la que presenta una mayor asociación con la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (Kissebah 1994). Se ha sugerido que la mayor actividad lipolítica que ofrece el tejido visceral ante la acción de determinadas hormonas podría ser la causa de esta alteración endocrina. No obstante, la identificación reciente de la leptina y el TNF α como sustancias implicadas en la etiología de la obesidad y la descripción de algunos efectos de estas sustancias sobre el metabolismo glucídico y lipídico del organismo han abierto nuevas vías de investigación sobre las causas que generan la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

4.4.1. Ácidos grasos libres y diabetes tipo 2

Hasta la actualidad la teoría más plausible, al menos en el hombre, se relaciona con el efecto de los ácidos grasos liberados en la lipólisis. La mayor actividad lipolítica presentada por el tejido adiposo visceral (Rebuffé-Scrive 1990) debida a su generosa vascularización, la innervación simpática densa y la expresión de un gran número de receptores β 3-adrenérgicos (Rosell 1979, Lönnqvist 1995) contribuye a una mayor liberación de ácidos grasos libres al sistema portal. Éstos son directamente liberados hacia el hígado, aumentando la síntesis *de novo* de glucosa e inhibiendo la eliminación hepática de la insulina (Peiris 1986). Estos mecanismos contribuyen a agravar la hiperinsulinemia periférica. La insulina circulante es capaz de inhibir la síntesis y la actividad de sus propios receptores en los tejidos periféricos, provocando finalmente una resistencia a los efectos de esta hormona. Los niveles elevados de ácidos grasos y la aparición de la resistencia a la insulina, contribuyen a la disminución de la captación periférica de glucosa y por tanto al aumento, superando el rango de normalidad, de la concentración plasmática de glucosa (hiperglucemia). La insulinoresistencia fuerza una mayor producción insulínica por parte del páncreas en un intento de subsanar los efectos adversos provocados por la falta de captación tisular de esta hormona. Si este mecanismo es efectivo los niveles plasmáticos de glucosa se mantienen dentro del rango de normalidad (normoglucemia). Si se supera la capacidad secretora de la célula beta pancreática es imposible generar una respuesta adecuada ante una carga de glucosa estableciéndose un cuadro de intolerancia a los hidratos de carbono y llevado a su máximo exponente, hasta extremos que definen la diabetes tipo 2.

4.4.2. Leptina y diabetes tipo 2

La posible existencia de una relación entre la leptina y la etiología de la diabetes tipo 2 surge de la observación de los modelos animales deficientes en la señal de la leptina, los ratones ob/ob y db/db. Estos ratones se caracterizan por una marcada obesidad pero también por la presencia de diabetes no insulino-dependiente. La administración periférica de leptina en el primer modelo animal, el cual presenta una deficiencia en la síntesis de leptina, mejora

notablemente la diabetes (Haalas 1995). Puesto que la mayor parte de los efectos de la leptina se ejercen a nivel hipotalámico al menos en roedores, la inhibición del eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical provocada por la leptina podría ser el mecanismo de acción mediante el cual esta hormona regulara la sensibilidad a la insulina. Ningún estudio ha podido demostrar un efecto regulador directo de la leptina sobre el receptor de la insulina o los transportadores GLUT4. Contrariamente a lo que sucede en estos modelos genéticos animales de obesidad, las pocas mutaciones en el gen de la leptina o sus receptores descritas en humanos no se asocian con la resistencia a la insulina o la diabetes, probablemente debido al poco efecto a nivel hipotalámico de la leptina descrito en el hombre (ver Anexo I).

4.4.3. TNF α y diabetes tipo 2

También el TNF α parece desempeñar un papel importante en la etiología de la diabetes tipo 2 del paciente obeso. La regulación de la actividad de los receptores de insulina (Peraldi 1998, Hotamisligil 1999) y la síntesis o el transporte hacia la membrana de los transportadores GLUT4 podrían ser los mecanismos implicados (ver Anexo II y III).

4.5. DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA A LA DIABETES TIPO 2

La resistencia a la insulina se define como un estado de incapacidad de esta hormona para ejercer sus efectos biológicos habituales a concentraciones circulantes normales. Inicialmente el organismo es capaz de mantener una función hormonal normal a expensas de incrementar la producción pancreática y disminuir el aclaramiento renal. Cuando los requerimientos de insulina superan la capacidad de secreción hormonal y ya no es posible mantener la glicemia dentro del rango de normalidad, se establece el diagnóstico de diabetes tipo 2.

A pesar de que existen todavía algunas dudas sobre cuál es el mecanismo primario que genera la diabetes tipo 2, diversos estudios apoyan la hipótesis de que es la insulinoresistencia, consecuencia de factores hereditarios o ambientales, el principal inductor

de esta patología. Así pues, mientras que algunos sujetos insulinoresistentes conservarían la capacidad para mantener un estado crónico de hiperinsulinemia compatible con una glucemia normal (Bennett 1990), otros no serían capaces de conservar este equilibrio y acabarían generando la hiperglucemia crónica asociada a la diabetes (Warram 1990, Lillioja 1993).

4.6. IMPORTANCIA EVOLUTIVA DEL GENOTIPO OBESIDAD-DIABETES TIPO 2

En 1962 Neel apuntó ya el concepto de gen economizador para explicar la persistencia evolutiva de la obesidad y la diabetes (Neel 1962). La adquisición de un genotipo economizador favorecería la deposición de grasas, siendo seleccionado entre las poblaciones que padecían períodos de hambruna por ser un genotipo protector. No obstante, la modificación ambiental caracterizada actualmente por la inactividad física y la disponibilidad de alimentos energéticos no es compatible con este genotipo. El mejor ejemplo de ello se observa en los indios Pima americanos, los cuales a principios de siglo abandonaron sus costumbres agrícolas por una dieta industrializada. La prevalencia de la diabetes aumentó desde un único caso descrito a principios de siglo (Hrdlicka 1907) hasta afectar al 45% de la población en la actualidad (Zimmet 1991).

Por tanto la prevalencia actual de la obesidad y la diabetes sería el resultado de un desajuste evolutivo entre el rápido crecimiento económico de las poblaciones industrializadas y la lenta evolución genética del hombre.

Esta teoría ha sido formulada a partir de datos obtenidos en poblaciones muy concretas que han padecido períodos de hambruna a lo largo de su historia y la mayor parte de trabajos que respaldan esta hipótesis provienen de un estudio realizado en una cohorte de niños británicos nacidos entre 1920 y 1930. En este estudio se observó que el 40% de los varones que presentaron un peso al nacer menor o igual a 2,5 kg presentaban intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2 al llegar a los 64 años de edad mientras que únicamente se observaron estas

alteraciones metabólicas en el 14% de aquellos que presentaron un peso al nacer igual o superior a 4,3 kg (Hales 1991). No obstante y hasta la actualidad no hay datos concluyentes que permitan demostrar que las personas con un genotipo economizador sobrevivan mejor durante las épocas de privación de alimentos. Por otro lado, la prevalencia de la intolerancia a la glucosa ha disminuido casi a la mitad en los últimos 20 años en algunas poblaciones (Douse 1991), y además la diabetes afecta a las mujeres europeas mayoritariamente a partir de la menopausia y no a edades tempranas como sucedía en la población de indios Pima. Por ello, a pesar del enorme atractivo de la teoría del gen economizador, numerosos argumentos han puesto en duda la fiabilidad de esta teoría.

5. INFLAMACIÓN, OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2

La definición de obesidad adquiere actualmente una nueva perspectiva que podría incluir a este síndrome metabólico en la clasificación de patologías de carácter inflamatorio. Estaríamos pues ante un proceso inflamatorio crónico del tejido adiposo de etiología todavía desconocida.

La inflamación se describe tradicionalmente como el resultado de un conjunto de alteraciones histológicas y bioquímicas locales, que incluyen la dilatación y la mayor permeabilidad de pequeños vasos sanguíneos (arteriolas, vénulas y capilares) así como la producción de determinadas sustancias, todas ellas dirigidas a incrementar la migración leucocitaria hacia el foco de infección y activar así la respuesta inmunológica celular. Este proceso se acompaña también de una reacción sistémica, y por tanto generalizada, basada en la drástica modificación de la síntesis de determinadas proteínas plasmáticas capaces de provocar alteraciones neurológicas, metabólicas y endocrinas dirigidas a restaurar la homeostasis del organismo (Gabay 1999). Si nos fijamos detenidamente, la obesidad presenta muchas de estas características.

5.1. REACCIÓN INFLAMATORIA LOCAL EN LA OBESIDAD

Son muchas las similitudes morfológicas y fisiológicas que comparten los adipocitos y las células de la línea blanca a lo largo de las diversas etapas de su desarrollo (Cousin 1999). *In vitro* se ha observado que las células preadipocitarias presentan una capacidad fagocítica similar a la atribuida a los macrófagos (Krawisz 1981). Esta característica desaparece durante el proceso de diferenciación adipocitaria, muy probablemente debido a la transcripción del factor PPAR γ , puesto que estudios realizados *in vitro* han observado que el factor de transcripción PPAR γ ejerce un potente efecto inhibitor sobre la actividad de los macrófagos (Jiang 1998, Ricote 1998).

La expresión y la síntesis adipocitaria de algunas citoquinas pro-inflamatorias y otras sustancias relacionadas con la respuesta inmunológica está ampliamente documentada tanto en modelos animales como en el hombre (Ferlito 1990, Mohamed-Ali 1998). Algunos componentes del sistema del complemento como la adipsina/factor D (White 1992) y los factores C3 y B (Choy 1992), la proteína estimulante de la acilación (Cianflone 1995), algunas citoquinas como el TNF α (Kern 1995) o sus receptores solubles, la IL-1 (Burysek 1993), la IL-6 (Mohamed-Ali 1997, Fried 1998, Bastard 2000), el TGF β , el MIF (Hirokawa 1997) y la leptina (Zhang 1994), expresados normalmente a concentraciones marginales, se sintetizan también en el tejido adiposo y se sobreexpresan en el paciente obeso

Algunas de estas sustancias, como la leptina, son capaces de incrementar la capacidad angiogénica del tejido, permitiendo mantener un balance adecuado entre el aporte sanguíneo de nutrientes y su almacenamiento en el adipocito, a la vez que modula la disipación del calor generado en los procesos de termogénesis (Sierra-Hinigmann 1998). Otras, son capaces de actuar sobre las células endoteliales aumentando la permeabilidad (Maruo 1992), o regulando la migración, activación y proliferación de las células inmunitarias, contribuyendo todo ello a incrementar la respuesta inflamatoria local (Gainsford 1996, Granowitz 1997, Cousin 1999, Gottschinling-Zeller 1999).

Sin embargo, muchas de estas sustancias podrían ejercer también algún efecto modulador sobre la regulación del balance energético, sobre el metabolismo lipídico o bien sobre el metabolismo de la glucosa. Así por ejemplo, al menos la expresión pancreática de MIF, un potente factor reclutador de macrófagos (Sakaue 1999), o la síntesis adipocitaria de adiposina, una serín-proteasa crítica en la vía alternativa del complemento (Choy 1992), se encuentran bajo el influjo hormonal de la insulina, de la glucosa y del tamaño de las reservas grasas, sugiriéndose que podrían desempeñar una función importante en la etiología de la obesidad y la diabetes asociada. Hasta la actualidad, se han descrito algunos mecanismos de regulación del balance energético y lipídico mediados por algunas citoquinas como el $TNF\alpha$, la IL-6 y la leptina. Pero probablemente tengamos solo conocimiento de una pequeña parte de las funciones atribuibles a estas citoquinas. Debemos pues dejar al tiempo y al avance científico el realizar una ardua lucha para conseguir dilucidar el complejo entramado tejido por estas citoquinas en nuestro organismo.

5.2. REACCIÓN INFLAMATORIA SISTÉMICA EN LA OBESIDAD

La reacción inflamatoria sistémica, o respuesta de fase aguda, se caracteriza por la drástica modificación de la concentración plasmática de determinadas proteínas causada por una disminución en su producción a nivel hepático como respuesta a una infección vírica, bacteriana o parasitaria (Tabla 9). Sin embargo, la concentración sistémica de algunas de estas proteínas relacionadas con la respuesta de fase aguda, aún no siendo producidas por el propio adipocito, responde también al grado de adiposidad.

Recientemente, algunos estudios realizados en grupos poblacionales amplios y bien caracterizados en cuanto al grado de obesidad, han observado un incremento de la concentración sérica de proteína C reactiva (PCR), considerada como uno de los principales marcadores de inflamación sistémica en el hombre, relativo a la adiposidad corporal (Visser 1999, Hak 1999, Yudkin 1999), siendo esta relación independiente de la presencia de otras

patologías de carácter inflamatorio asociadas al exceso de peso corporal (Visser 2001).

A pesar de que no se conocen detalladamente todos los mecanismos implicados en la síntesis de la proteína C reactiva del paciente obeso, ésta podría considerarse un reflejo de la mayor actividad IL-6 debida a la sobreexpresión adipocitaria de $TNF\alpha$ descrita en este tipo de pacientes. El mecanismo regulador positivo descrito para la IL-6 sobre la síntesis de PCR en el hígado (Banks 1995) y la relación positiva que se ha observado entre los niveles plasmáticos de $TNF\alpha$, IL-6 y PCR en los pacientes con obesidad apoyarían esta hipótesis (Yudkin 1999).

Pero no únicamente el grado de adiposidad, sino también la distribución de la grasa corporal, determina la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias y proteínas de fase aguda. Así, se ha descrito una mayor expresión de $TNF\alpha$, leptina e IL6 en el tejido adiposo visceral del organismo respecto a los acúmulos periféricos (Dusserre 2000) y se ha observado que la concentración sistémica de proteína C reactiva se relaciona positivamente con el cociente cintura-cadera (Shinohara 1997, Hak 1999).

Tabla 9. Proteínas de fase aguda (Gabay 1999).

Proteínas de fase aguda positivas	Proteínas de fase aguda negativas
<u>Proteína C reactiva</u>	Albúmina
Amiloide sérico A	Transferrina
α -glicoproteína	Transtirretina
Fibronectina	α -HS Glicoproteína
Ferritina	Globulina de unión a la tiroxina
Angiotensinógeno	Factor de crecimiento análogo a Insulina-1
<u>Sistema del complemento</u>	Factor XII
C3,C4,C9	α -fetoproteína
Factor B	
Inhibidor C1	
Proteína de unión al C4b	
Lecitina de unión a la manosa	
<u>Sistema de coagulación y fibrinólisis</u>	
Fibrinógeno	
Plasminógeno	
Activador tisular del plasminógeno	
Uroquinasa	
Proteína S	
Vitronectina	
Inhibidor 1 del activador del plasminógeno	
<u>Antiproteasas</u>	
Glicoproteína ácida	
α 1-Antiquimiotripsina	
<u>Proteínas de transporte</u>	
Ceruloplasmina	
Haptoglobina	
Hemopexina	
<u>Participantes en la respuesta inflamatoria</u>	
Proteína de unión al lipopolisacárido	
Factor de estimulación de las colonias de granulocitos (GCSF)	

5.3. LA INFLAMACIÓN EN LA OBESIDAD Y OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS

Considerando pues que la obesidad es el resultado de la cronificación de una reacción inflamatoria del tejido adiposo, y habiéndose descrito algunos efectos metabólicos importantes de estas sustancias inflamatorias (Tabla 10), una modesta respuesta inflamatoria sistémica podría explicar la asociación de determinadas patologías con el grado y la distribución de la adiposidad.

Tabla 10. Alteraciones hormonales y metabólicas ligadas a la respuesta de fase aguda (Gabay 1999).

	Fenómenos de fase aguda
Cambios metabólicos	Pérdida de masa muscular y balance nitrogenado negativo Disminución gluconeogénesis Incremento de la lipogénesis hepática Incremento lipólisis adipocitaria Disminución actividad LPL adipocitaria y muscular
Cambios neuroendocrinos	Fiebre, somnolencia, anorexia Incremento de la secreción de CRH, ACTH y cortisol Incremento de la secreción de arginina y vasopresina Incremento de la secreción adrenal de catecolaminas Disminución de la producción de IGF-1
Cambios hematopoyéticos	Anemia de patologías crónicas Leucocitosis Trombocitosis
Cambios hepáticos	Incremento de las metalotioneinas, hemooxigenasa, síntasa del óxido nítrico, superóxido dismutasa dependiente de manganeso, inhibidor tisular de la metaloproteínasa-1
Cambios en los constituyentes plasmáticos no proteicos	Disminución del zinc y hierro plasmáticos Incremento del cobre, retinol y glutatión plasmático

Un grado mínimo de activación de la respuesta inmunológica sistémica, determinado básicamente por la concentración sérica de proteína C reactiva, se ha asociado con la artritis reumatoide, la diabetes tipo 2 y con un mayor riesgo cardiovascular (Kuller 1996, Pickup 1997,

Ridker 1998, Danesh 1998), patologías todas ellas asociadas a la obesidad (Cassano 1992, Voigt 1994, Rimm 1995).

Los resultados obtenidos en diversos estudios prospectivos muestran que las concentraciones séricas elevadas de PCR son un factor predictor de riesgo para la enfermedad coronaria (Danesh 1998, Cook 2000). A pesar de que no se conocen con exactitud los mecanismos moleculares que pueden provocar este efecto, la inducción de la producción de un potente agente procoagulante como el factor tisular (TF) descrita en los monocitos (Cermak 1993) podría ser un posible mecanismo efector (Visser 2001). Otros marcadores de inflamación como el fibrinógeno, el factor VIII de la cascada de coagulación, el PAI-1, la albúmina, la ferritina y la ceruloplasmina, cuya síntesis es también relativa al grado de adiposidad corporal, se han asociado con un mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (Russell 1998).

La insulinoresistencia y la diabetes tipo 2 se han sugerido como posibles mecanismos implicados en el control de las reservas de grasa corporal. Al menos una parte de este mecanismo efector podría estar mediado por la respuesta inflamatoria sistémica asociada a la diabetes. Por un lado, el incremento de las concentraciones plasmáticas de diversas proteínas de fase aguda se ha asociado con la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (McMillan 1989, Kumon 1994, Hak 1999). Por otro lado, algunas citoquinas como la IL-1, la IL-6 y probablemente la leptina (Wang 1997), actúan como estimuladores de la expresión de las proteínas de fase aguda, siendo su efecto atenuado por la insulina (Campos 1992, O'Riordan 1995). Por tanto, la falta de acción insulínica sobre estas citoquinas que acontece en aquellos pacientes insulinoresistentes, condicionaría una reacción de fase aguda prolongada, dirigida al control del incremento de la adiposidad corporal, mediante la regulación de algunas vías metabólicas periféricas (disminución de la LPL adipocitaria y muscular, incremento de la lipólisis adipocitaria, etc) (ver Tabla 9).

6. NUEVAS SUSTANCIAS RELACIONADAS CON LA OBESIDAD Y LA DIABETES

6.1. INDUCCIÓN DE LA ADIPOSIDAD MEDIADA POR LA GRELINA

En los últimos años se han desarrollado pequeños péptidos sintéticos y sustancias no peptídicas (GHSs) que se unen a los receptores GHS-R provocando la estimulación de la hormona de crecimiento. En 1999, Kojima y colaboradores identificaron un péptido endógeno con las mismas propiedades que las GHSs, la grelina, la cual se expresa exclusivamente en las células del estómago, y en menor medida, en el hipotálamo (Kojima 1999).

Estudios de administración intracerebroventricular e intraperitoneal de esta sustancia sobre modelos de experimentación animal han demostrado que, además de potenciar la liberación de la GH, ejerce también un efecto estimulador sobre la ingesta energética. De hecho, los receptores GSH-R se han identificado en las neuronas NPY/AGRP, sugiriéndose por tanto que la grelina debe poseer propiedades orexígenas. En este sentido, tras la administración periférica diaria de esta sustancia se observó un incremento de peso corporal del animal debido a una disminución en la utilización de la grasa corporal determinado mediante calorimetría indirecta (Tschöp 2000). Así mismo, otros autores observaron también la estimulación de la expresión de NPY y la inhibición del control de la ingesta mediado por la leptina tras la administración de grelina, sugiriendo que el control de la ingesta pueda ser el resultado de la interacción competitiva de ambas sustancias (Shintani 2001, Asakawa 2001, Nakazaka 2001).

La grelina ha sido identificada también en humanos presentando una elevada homología con el péptido murino (Kojima 1999). Esta proteína se encuentra en el plasma a concentraciones de $117,2 \pm 32,2$ fmol/mL en sujetos sanos. No obstante, no se ha realizado todavía ningún estudio que evalúe el comportamiento de la grelina en la obesidad. Algunos estudios de intervención realizados en humanos han observado un incremento específico de la GH tras la

administración de grelina, no observándose ninguna modificación en los niveles circulantes de otras hormonas como la hormona luteínica (LH), la hormona estimulante folicular (FSH), la hormona tirotrópica (TSH), la prolactina o la hormona adrenocorticotrópica ACTH (Takaya 2000, Peino 2000, Arvat 2001).

6.2. RESISTINA: POSIBLE LINK ENTRE LA OBESIDAD Y LA DIABETES

Un grupo de investigadores de Pensilvania ha identificado una proteína, la resistina, como posible nexo de unión entre la obesidad y la diabetes tipo 2 (Steppan 2001a). Esta proteína se sintetiza exclusivamente en el tejido adiposo, predominantemente en el tejido adiposo blanco que se localiza en la región de las gónadas femeninas. La inducción de la expresión génica acontece durante el proceso de diferenciación adipocitaria, no obstante se desconocen todavía cuáles son los factores moduladores de este proceso. La resistina es liberada a la circulación, siendo su concentración plasmática superior en los modelos genéticos y dietéticos de obesidad murina. No obstante hasta la actualidad no existen estudios que evalúen la secreción de esta proteína en el paciente obeso.

Diversas evidencias indirectas sustentan la hipótesis de que la resistina pueda estar implicada en el desarrollo de la diabetes tipo 2 asociada a la obesidad. Por un lado, esta proteína adipocitaria se sobreexpresa en diversos modelos experimentales de obesidad. Por otro lado, la administración farmacológica de resistina provoca la disminución de la captación de glucosa y disminuye también la sensibilidad a los efectos de la insulina, mientras que la neutralización de la resistina reduce la hiperglucemia y mejora la resistencia a la insulina. Estos resultados sugieren que esta proteína debe ejercer algún efecto todavía desconocido sobre el músculo esquelético y el hígado.

Estos mismos autores han identificado una familia de proteínas similares a la resistina (resistin-like molecules RELM) que presentan una distribución tisular específica (Steppan

2001b). Así pues, mientras que algunos transcritos ($RELM\alpha$) se localizan sobretodo en el tejido adiposo, en el tejido mamario, en el páncreas y minoritariamente en la lengua, otros únicamente se localizan en el tracto gastrointestinal ($RELM\beta$). Sin embargo, los pocos estudios realizados hasta el momento son únicamente descriptivos y no permiten determinar la trascendencia de estas sustancias en la obesidad o la diabetes humana.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

En plena era de la teoría lipostática, existen todavía importantes dudas acerca de cuál es la sustancia que mejor se adapta al papel del adipostato perfecto. A pesar de ello, diversos estudios han atribuido a leptina y al TNF ciertas propiedades lipostáticas que contribuyen a acercar estas sustancias hacia el posible adipostato. Desde que se identificó la leptina a finales de 1994 como una sustancia con ciertas propiedades ponderostáticas, se han publicado más de 2000 trabajos sobre esta proteína que intentan evaluar su implicación en el metabolismo energético y en la regulación del peso corporal. Paralelamente, la identificación del TNF α como una citoquina pleiotrópica, involucrada en determinados mecanismos dirigidos a controlar la expansión de la grasa corporal, surgía también como un mecanismo independiente a la leptina.

Sin embargo, en el momento en que se planteó este estudio la mayor parte de los trabajos que habían versado sobre estas sustancias habían sido realizados en poblaciones reducidas, muchas veces heterogéneas, incluyendo hombres y mujeres, y frecuentemente no bien tipificadas en función del grado de obesidad, obteniéndose, en algunas ocasiones, resultados contradictorios. Así mismo, mientras que algunos estudios basados en resultados observacionales y algunas evidencias indirectas, han sugerido la existencia de diversos tipos de obesidades, no existen prácticamente estudios que intenten caracterizar, desde un punto de vista bioquímico y molecular estas distintas poblaciones.

Por este motivo, nos planteamos estudiar el comportamiento de estas sustancias en una población homogénea respecto al sexo, distribuida en un amplio rango de adiposidad, incluyendo un grupo bien caracterizado de pacientes con obesidad mórbida, y considerando la presencia de diabetes tipo 2, frecuentemente asociada al incremento ponderal.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Analizar los determinantes de la leptinemia en una cohorte de mujeres con obesidad mórbida en comparación a mujeres normopeso y con obesidad moderada, y establecer las relaciones entre la leptina y algunas alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.
2. Evaluar los efectos de la adiposidad, la leptina y la insulina plasmática sobre los niveles circulantes de oleoil-estrón.
3. Evaluar los efectos de la adiposidad y la presencia de diabetes sobre las concentraciones plasmáticas de leptina, $\text{TNF}\alpha$ y receptores solubles del $\text{TNF}\alpha$ (sTNFR1 y sTNFR2) en una cohorte de mujeres distribuidas en un amplio rango de adiposidad.
4. Determinar la expresión de $\text{TNF}\alpha$ adipocitario en función del grado de adiposidad y la presencia o no de diabetes tipo 2. Analizar la relación entre esta citoquina y la actividad lipoproteína lipasa adipocitaria, el grado de insulinoresistencia y la leptina en esta población.
5. Evaluar el comportamiento de algunos marcadores de inflamación en función del grado de adiposidad corporal y la presencia de diabetes tipo 2, así como determinar la relación de estos parámetros con los niveles plasmáticos de leptina y receptores solubles de $\text{TNF}\alpha$ y con la expresión adipocitaria de leptina y $\text{TNF}\alpha$.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. SUJETOS DE ESTUDIO

Las pacientes que participaron en este estudio eran mujeres de entre 18 y 65 años de edad, residentes en la provincia de Tarragona y que fueron reclutadas a través de los Dispensarios de Nutrición y Obesidad y a través del Servicio de Cirugía del Hospital Universitario Sant Joan de Reus.

Todas las voluntarias consintieron por escrito a participar en el estudio, habiendo sido previamente informadas de todas las pruebas que se les iba a realizar, así como habiéndoseles garantizado la total confidencialidad de los resultados obtenidos.

De cada paciente se confeccionó una historia clínica completa, en la cual se hacía especial énfasis en la evolución del peso corporal a lo largo de la vida (peso en el momento del nacimiento, peso habitual, edad de inicio del incremento de peso, ganancia o pérdida de peso en el último año). También se consideró la presencia o no de determinadas patologías directamente asociadas con la obesidad como la diabetes, la hipertensión y la dislipemia. Así mismo, se recogieron los datos referentes a los antecedentes familiares de obesidad y de presencia o ausencia de otras metabolopatías asociadas, confeccionándose, de modo esquemático, el árbol genealógico de tres generaciones.

1.1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- pacientes y/o controles que presentaran enfermedades infecciosas, endocrinas, inflamatorias, hematológicas o neoplásicas activas no relacionadas con la patología de estudio.
- pacientes con obesidad secundaria a otras enfermedades.
- pacientes que en el momento del estudio estuvieran ingiriendo algún tipo de medicación antiinflamatoria, corticoides, hormonas o antibióticos que pudieran afectar los parámetros analizados en el estudio.
- realización de una dieta ampliamente restrictiva durante la última semana previa al estudio
- cualquier drogodependencia exceptuando el tabaquismo

Este estudio fue evaluado por el Comité de Ética del Hospital Sant Joan de Reus el cual emitió una resolución favorable.

1.2. DISEÑO EXPERIMENTAL DEL ESTUDIO

Las pruebas realizadas se engloban en tres grandes grupos: el estudio del metabolismo energético y la composición corporal de las pacientes, el análisis sanguíneo de determinados parámetros bioquímicos y hormonales, y finalmente el estudio morfológico, bioquímico y molecular del tejido adiposo. Sin embargo, la totalidad de estas pruebas no fueron realizadas en todas las pacientes de estudio.

En una primera fase del estudio se recogieron muestras sanguíneas de un grupo de mujeres con distintos grados de adiposidad. Las pacientes reclutadas en la segunda fase del estudio responden al diseño que se muestra en la Figura 1. A estas últimas se les realizaron todas las pruebas de metabolismo energético, así como el análisis bioquímico y adipocitario que se describe en este capítulo.

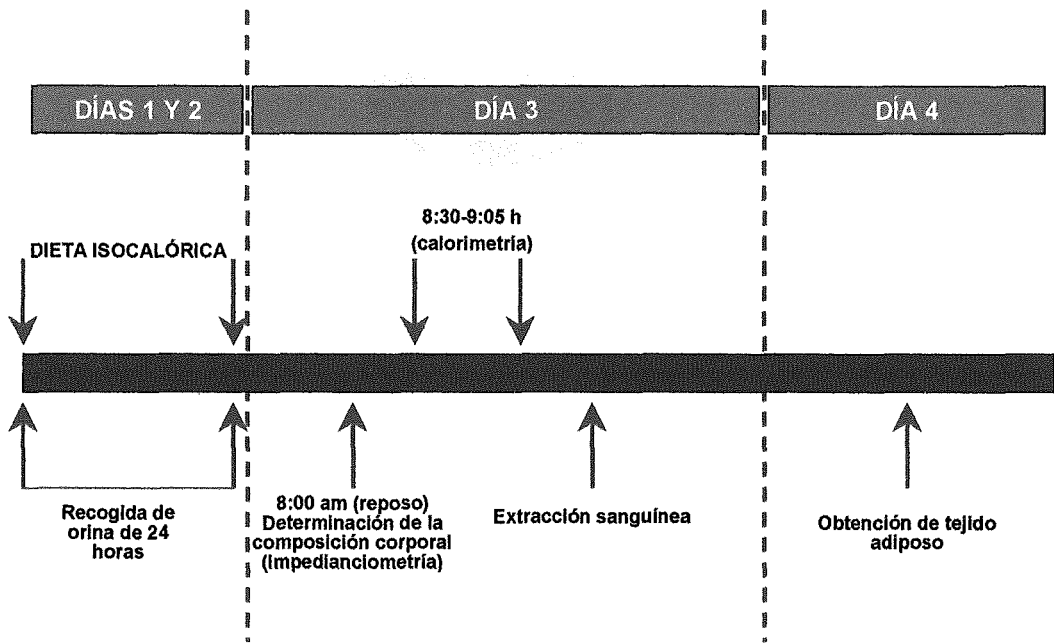


Figura 1. Diseño gráfico del estudio.

Por tanto, y a modo de resumen, el estudio del metabolismo energético fue realizado en 87 de las 157 pacientes estudiadas, la obtención de grasa abdominal subcutánea se practicó en 93 mujeres, y la obtención de sangre periférica para el estudio bioquímico y hormonal se realizó en la totalidad de las mujeres que participaron en el estudio (n=157).

A pesar de poder realizar la extracción de grasa subcutánea en más de la mitad de las pacientes, en algunos casos no fue posible obtener suficiente muestra de tejido para realizar el total de determinaciones propuestas. Por ello, la cronología de las determinaciones respondió a la cuantificación de la expresión génica de leptina y $TNF\alpha$, la determinación de la actividad lipoproteína lipasa y finalmente el estudio morfométrico adipocitario (Figura 2).

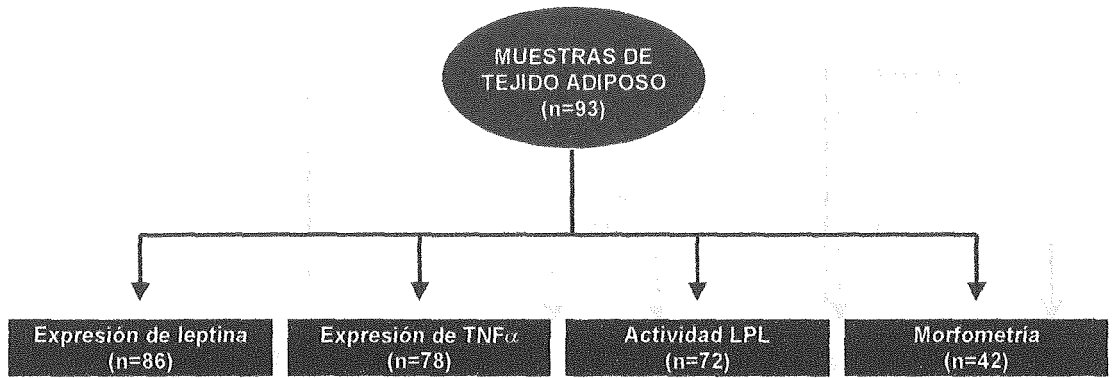


Figura 2. Determinaciones realizadas sobre las muestras de tejido adiposo abdominal subcutáneo.

2. ESTUDIO DEL METABOLISMO ENERGÉTICO Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

2.1. CONTROL DE LA INGESTA

Durante los dos días previos a la realización de las pruebas metabólicas, las pacientes siguieron una dieta isocalórica estimada a partir de su peso, talla y edad según las ecuaciones descritas por Harris-Benedict (Harris 1919). Para ello se les facilitó una dieta tipo con equivalencias, siendo además asesoradas por una dietista del equipo.

2.2. RECOGIDA DE ORINA DE 24 HORAS

Durante las 24 horas previas al estudio metabólico todas las pacientes recogieron la orina total para determinar las concentraciones de nitrógeno. Se anotó el volumen diurético y se guardaron 40 mL de orina para su posterior análisis.

2.3. PRUEBAS DE COMPOSICIÓN CORPORAL Y DETERMINACIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO DE REPOSO

El día previo a la intervención quirúrgica, o a lo sumo dos días antes de la misma, en función de la disponibilidad de cada paciente, éstas fueron citadas a las 8 de la mañana, en ayuno desde el día anterior, al laboratorio de metabolismo energético de la Unidad de Nutrición Humana. Todas estas pacientes fueron sometidas a un reposo absoluto durante un periodo de 30 minutos durante el cual se aprovechó para determinar la composición corporal mediante impedancia bioeléctrica tetrapolar. Se recogieron también los datos antropométricos y de distribución de la grasa corporal mediante la medida de los pliegues cutáneos y la relación perímetro de la cintura y perímetro de la cadera. El gasto energético se estimó mediante calorimetría indirecta en circuito abierto.

3. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

A todas las pacientes se les practicó una extracción sanguínea en el Servicio de Extracciones del Hospital Sant Joan de Reus. Una parte de los parámetros bioquímicos y hormonales fueron determinados en el laboratorio clínico del propio hospital. Estas determinaciones incluían la glicemia y la hemoglobina glicosilada, el perfil lipídico en plasma (colesterol total, fracciones del colesterol unidas a lipoproteínas, triglicéridos), la función hepática (transaminasas), hemograma, tiempo de protrombina y tirotrópina. El plasma restante y el suero obtenido fue congelado a -80°C para la ulterior determinación de otros parámetros sanguíneos en el laboratorio de la Unidad de Nutrición Humana.

4. ESTUDIO MORFOLÓGICO, BIOQUÍMICO Y MOLECULAR DEL TEJIDO ADIPOSO.

4.1. RECOGIDA DE GRASA ABDOMINAL SUBCUTÁNEA

De cada una de las pacientes se obtuvo un fragmento de grasa abdominal subcutánea de aproximadamente 2,5 gr de peso a partir de cirugía electiva (hernias o eventraciones, varices, cirugía bariátrica y colecistectomías) ya sea general o mediante laparoscopia, o bien a partir de una biopsia en cuña realizada en la región abdominal. La cantidad de tejido obtenido fue, en algunos casos, bastante inferior, sobretodo en las pacientes normopeso o en aquellas con obesidad moderada que eran operadas mediante laparoscopia, por cuestiones obvias relativas a las propias limitaciones quirúrgicas. Cabe reseñar que la utilización de diversos tipos de anestesia (total o parcial) no parecía modificar en absoluto los parámetros a estudiar (Large 1997, Hogevoid 2000).

Las muestras de grasa se procesaron en el mismo momento de su obtención de manera adecuada para cada una de las pruebas a realizar. El tejido sobrante se congeló inmediatamente en nitrógeno líquido y posteriormente se almacenó convenientemente rotulado en un congelador de -80°C .

5. METODOLOGÍA

5.1. CLASIFICACIÓN DE LAS PACIENTES

5.1.1. Según el grado de obesidad

La clasificación en diferentes grupos según el grado de obesidad se realizó en función del Índice de Quetelet (índice de masa corporal o IMC) y según los criterios establecidos por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad y publicados en 1996 (SEEDO'95). El Índice de Quetelet se define como el cociente entre el peso (expresado en kilogramos) y el cuadrado

de la talla (expresado en centímetros). Por su propia definición se comporta como un indicador indirecto del grado de corpulencia del individuo. Por su facilidad de cálculo y la buena correlación que tiene con el porcentaje de tejido adiposo, actualmente se considera un índice clínico internacional utilizado para clasificar la obesidad.

Seguendo los criterios de estas clasificaciones las pacientes se distribuyeron en los siguientes grupos según:

- Grupo anorexia: cuando $IMC < 18 \text{ kg/m}^2$ y presentaron diagnóstico de anorexia nerviosa definida según los criterios del DMS-IV
- Grupo control (C): cuando $20 \text{ kg/m}^2 < IMC \leq 27 \text{ kg/m}^2$
- Grupo obesidad (O): cuando $27 \text{ kg/m}^2 < IMC < 40 \text{ kg/m}^2$
- Grupo obesidad mórbida (OM): cuando $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$

5.1.2. Según la presencia o ausencia de diabetes tipo 2

Fueron clasificadas como diabéticas todas aquellas pacientes que presentaron una glicemia ≥ 7 mmols/L así como aquellas que, no presentando glicemias elevadas en el momento del estudio, disponían de un diagnóstico previo de diabetes tipo 2 (no considerando la diabetes gestacional). El diagnóstico fue realizado según los criterios establecidos por la American Diabetes Association (ADA 1998).

En función del grado de obesidad y la presencia o ausencia de diabetes tipo 2, las pacientes fueron clasificadas en cinco grupos:

- Grupo control: cuando $20 \text{ kg/m}^2 < IMC \leq 27 \text{ kg/m}^2$, no diabéticas
- Grupo obesidad : cuando $27 \text{ kg/m}^2 < IMC < 40 \text{ kg/m}^2$
- Grupo obesidad y diabetes tipo 2: cuando $27 \text{ kg/m}^2 < IMC < 40 \text{ kg/m}^2$ y diabetes tipo 2
- Grupo obesidad mórbida: cuando $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$
- Grupo obesidad mórbida y diabetes tipo 2: cuando $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ y diabetes tipo 2

5.2. ESTIMACIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO DE REPOSO MEDIANTE CALORIMETRÍA INDIRECTA

La estimación del gasto energético en reposo se realizó a partir del consumo de oxígeno y la producción de anhídrido carbónico medido con un calorímetro indirecto de circuito abierto (DELTATRAC) durante un periodo de tiempo de 30 minutos.

Este método se basa en la estimación de la cantidad de calor producida por el organismo a partir de la medida del volumen de oxígeno que se consume y del CO₂ que se libera durante el intercambio gaseoso pulmonar del organismo, asumiendo que la extracción de la energía química de los diferentes sustratos energéticos (carbohidratos, lípidos y proteínas) se obtiene a partir de su completa oxidación a nivel celular.

El calorímetro Datex DELTATRAC incorpora un analizador por infrarrojos de CO₂ y un analizador paramagnético de O₂. De modo que, a partir de las medidas del consumo y de la producción de ambos gases, y del cálculo de la excreción del nitrógeno en orina es posible estimar el gasto energético de reposo (GER). Para ello utilizamos la ecuación descrita por Weir (Weir 1949).

$$\text{GER (KJ/día)} = ((3,941 * \text{VO}_2) + (1,108 * \text{VCO}_2) - (2,173 * \text{N}_2)) * 4,184$$

Donde,

VO₂ es el volumen de oxígeno consumido en litros; VCO₂ es la producción de CO₂ expresado en litros, N₂ es la excreción de nitrógeno urinario expresado en g/día.

5.3. ESTIMACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE NUTIENTES MEDIANTE CALORIMETRÍA INDIRECTA

El cociente respiratorio es un indicador indirecto del tipo de sustratos energéticos utilizados preferentemente por el organismo. Este índice se define como el cociente entre el CO₂ liberado

y el O₂ producido por el organismo medido en condiciones basales.

$$CR = VCO_2/VO_2$$

5.4. DETERMINACIÓN DEL NITRÓGENO TOTAL EN ORINA. MÉTODO DE KHJELDHAL

Durante el proceso de oxidación proteica se produce una liberación de nitrógeno en forma de urea y otros compuestos nitrogenados todavía oxidables y por tanto energéticos. De modo que para la correcta estimación del gasto energético es necesario cuantificar la energía liberada en forma de compuestos nitrogenados. Considerando que el nitrógeno corresponde al 16% del peso proteico total estimado en un pool teórico de proteínas, se asume que la liberación de 1 gr de nitrógeno ureico corresponde a la energía producida en la oxidación de 6,25 gr de proteína.

La determinación del nitrógeno en orina mediante el método de Khjeldhal (Khjeldhal 1883) se basa en la transformación del nitrógeno orgánico de la muestra en nitrógeno inorgánico en forma de sulfato de amonio mediante la ebullición de la orina a 300°C en un medio ácido (ácido sulfúrico concentrado). La destilación del nitrógeno amoniacal sobre un medio alcalino permite su cuantificación mediante volumetría con ácido clorhídrico 0,1N.

Material

- Bloque digestor provisto de unidad de control de tiempo y temperatura, con sistema colector de humos conectado a un mecanismo de generación de vacío. Bloc-digest (J.P.Selecta, Barcelona, España)
- Campana extractora de humos con filtro para vapores orgánicos corrosivos
- Tubos de digestión (J.P. Selecta, Barcelona, España)
- Sistema de destilación por arrastre de vapores Pro-Nitro (J.P. Selecta, Barcelona, España)
- Sistema de valoración ácido/base

Reactivos

- Ácido sulfúrico concentrado al 99,5 % (SO_4H_2)
- Hidróxido sódico al 35% (NaOH)
- Mezcla catalítica: 80 gr sulfato potásico (K_2SO_4), 20 gr de sulfato de cobre (CuSO_4), 2 gr de selenio
- Indicador mixto: 0,125 gr rojo de metilo, 0,08 gr azul de metilo disuelto en 100mL de alcohol etílico
- Solución acuosa de ácido bórico (BO_3H_3) al 4% con indicador mixto
- Ácido clorhídrico 0,1N (HCl), factorizado con carbonato sódico (NaCO_3)

Protocolo

Tras descongelar las muestras de orina se procedió a su total homogeneización mediante una pipeta. Se añadió a cada tubo digestor un volumen de 5 mL de orina (cada una de las muestras se valoró por duplicado) junto con 3 gr de mezcla catalítica que acelera la reacción e incrementa la temperatura de ebullición del ácido. Así mismo se añadieron 5 mL de ácido sulfúrico al 99.5%, depositándolo en las paredes del tubo para evitar posibles salpicaduras. Estos tubos se depositaban en el digestor previamente calentado a 300°C y se tapaban con el colector de humos. Mientras dura la digestión es necesario tener conectado el sistema de vacío para la aspiración simultánea de los gases formados.

Transcurrido este tiempo la muestra deber quedar transparente, lo cual indica que el proceso de digestión ha finalizado con éxito. Es importante que el digestor esté colocado en el interior de una campana extractora con el filtro adecuado para gases orgánicos corrosivos.

Finalizada la digestión se dejaban enfriar los tubos y se añadía entre 3 y 4 gotas de fenoftaleína diluida en agua al 1%. Este reactivo permite observar mejor la neutralización del ácido sulfúrico cuando se valora con sosa cáustica, puesto que incrementa el contraste colorimétrico de la valoración. Por ello, este paso es prescindible.