

Monografía

La obesidad: Conceptos actuales sobre fisiopatogenia y tratamiento

Arturo Zárate¹, Lourdes Basurto Acevedo¹, Renata P. Saucedo García¹

¹Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional

Introducción

La obesidad tiene graves implicaciones sobre la salud y la estética, por lo que se ha despertado gran interés por su fisiopatología y tratamiento. El tipo y la distribución del tejido adiposo marcan diferencias en la actividad del sistema nervioso autónomo y sobre otras hormonas como la insulina y los andrógenos. El descubrimiento de la leptina, hormona secretada por el adipocito, ha reconsiderado al tejido adiposo como órgano endocrino en el equilibrio energético. Se ha identificado también, la participación de diversos factores en el control del apetito y la saciedad, lo que ha permitido el desarrollo de medicamentos que actúan a nivel hipotalámico y regulan el gasto energético.

Obesidad

El incremento de la masa corporal por arriba de los límites que se han establecido como deseables, tiene implicaciones graves sobre la salud y la estética. En la mujer tiene un impacto mayor por estar sometida a una cultura de belleza que elogia a “personas delgadas”. La obesidad se considera como riesgo de patología variada: hipertensión arterial, diabetes mellitus, gota, enfermedad cardiovascular, litiasis vesicular, cáncer de colon, cervix y mama (cuadro 1). Anteriormente para el diagnóstico de obesidad se consideraban la edad, estatura, sexo y peso corporal; ahora se acepta el índice de masa corporal (IMC) que se obtiene al dividir el peso en kg entre la estatura en metros al cuadrado. Un IMC entre 25 y 29.9 se considera como “sobrepeso”, y por arriba de 30 como “obesidad” (cuadro 2). El sobrepeso indica un simple aumento en la masa corporal; en cambio de la obesidad representa un exceso de grasa corporal por depósito de triglicéridos en los adipocitos.^{1,2}

Distribución anatómica de la obesidad

La obesidad se clasifica de acuerdo con la distribución de la grasa, cuando se acumula preferentemente en las nalgas y parte alta de las piernas se denomina “ginoide” como la apa-

riencia corporal de “pera”; en cambio cuando la grasa se localiza en el abdomen se le llama “androide” o de manzana (figura 1). Mediante la medición de la circunferencia de la cintura se puede conocer el tipo de obesidad; en la mujer una medida mayor de 90 cm indica una obesidad de tipo androide; en el hombre se considera obesidad cuando la circunferencia es igual o por arriba de 100 cm. La relación entre las medidas de la cintura y la cadera también establecen el tipo de obesidad. Desde el punto de vista metabólico, en el tipo “ginoide”, el adipocito es resistente a los cambios de actividad del sistema nervioso autónomo que se expresa por medio de la acción de las catecolaminas; en cambio esta obesidad es muy sensible a la acción de la insulina; por lo tanto los depósitos de grasa tienen una dinámica lenta con movilización retardada de los lípidos. Por otra parte los depósitos de grasa en la obesidad androide son muy sensibles a las catecolaminas y por ello son fácilmente removibles, liberando triglicéridos. La obesidad androide se acompaña frecuentemente de alteraciones metabólicas principalmente el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo: se asocia con diabetes mellitus y trastornos de las lipoproteínas circulantes, hipertensión arterial e hiperinsulinismo. Es característico que durante el embarazo aumentan los depósitos de grasa en el segmento inferior de la cadera-pierna, en contraste las adolescentes almacenan la grasa en el segmento superior. En pacientes con ovarios poliquísticos el acúmulo de grasa es preferentemente en el abdomen por lo que existe hiperinsulinismo.^{3,4}

Metabolismo de las grasas

Las grasas que se ingieren con los alimentos son convertidas por las lipasas del intestino delgado en triglicéridos y ácidos grasos libres que al llegar al hígado son transformados en lipoproteínas y finalmente llegan a los adipocitos. La lipólisis libera energía y por consiguiente calor, a través de liberación de ácidos grasos libres y glicerol. Los triglicéridos remanentes se vuelven a esterificar de inmediato mediante el glicerofosfato proporcionado por la glucosa; mientras que el glicerol libre se convierte en glicógeno dentro del hígado (figura 2). La epinefrina y norepinefrina son capaces de activar rápidamente la lipólisis y en menor

Cuadro 1. Morbilidad asociada a obesidad.

Riesgo relativo 1-2	Riesgo relativo 2-3	Riesgo relativo > 3
Cáncer (mama, endometrio y colon)	Cardiopatía isquémica	Litiasis vesicular
Ovarios poliquísticos	Hipertensión	Diabetes mellitus
Alteraciones endocrinas	Accidentes cerebro-vasculares	Insulino-resistencia
Infertilidad		Hiperlipemia
Alteraciones fetales	Osteoartrosis	Disnea
Lumbalgia	Hiperuricemia	Apnea del sueño

Cuadro 2. Clasificación de la obesidad y sobrepeso en base al índice de masa corporal (IMC).

Clasificación	IMC (kg/m ²)
Delgadez	< 18.5
Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25.0-29.9
Obesidad:	> 30.0
Moderada	30.0-34.9
Severa	35.0-39.9
Mórbida	> 40.0

grado lo hacen los glucocorticoides, las hormonas tiroideas, la ACTH, la TSH y la vasopresina.⁵ Este mecanismo fisiológico explica porqué el ejercicio, el ayuno, el frío, la tensión emocional y la ansiedad desencadenan rápidamente la liberación de ácidos grasos libres. En cambio la insulina tiene el efecto contrario e inhibe la lipólisis. La ingesta alta de azúcares produce cantidades enormes de sustrato para la formación de glicerofosfato que esterifica los triglicéridos en el adipocito^{5,6} (cuadro 3). Es relevante que cuando se hace una sola comida al día, el organismo pronto aprende a transformar glucosa en grasa y por ello resulta paradójico que se produzca un aumento del peso corporal; por lo mismo cuando se intenta bajar de peso es más efectivo ingerir varias comidas hipocalóricas al día.

La cantidad de insulina circulante es proporcional a la cantidad de grasa almacenada y por el contrario, una deficiencia de insulina se acompaña de una disminución en las reservas de grasas. La cantidad de insulina no es el único factor, ya que debe guardar un equilibrio con el grado de sensibilidad que las células tienen a esta hormona; la resistencia al efecto de la insulina produce una hipersecreción pancreática compensatoria.^{7,8} En consecuencia hay una mayor reserva de ácidos grasos y triglicéridos; y se elevan los niveles de lipoproteína de baja densidad. El diagnóstico de resistencia periférica a la insulina se basa en la relación glucosa-insulina en ayuno, así una cifra menor a 4.5 señala la presencia de resistencia a la insulina. También se ha usado administrar una carga de glucosa para determinar su efecto sobre niveles de insulina y de esta manera saber si existe resistencia celular.

Leptina

Hasta la fecha se han identificado al menos cinco genes relacionados a la obesidad; de ellos el más importante es el gen ob, que codifica para la síntesis de leptina. La leptina es una hormona producida por el tejido adiposo por medio de la cual el cerebro recibe la información acerca de las reservas ener-

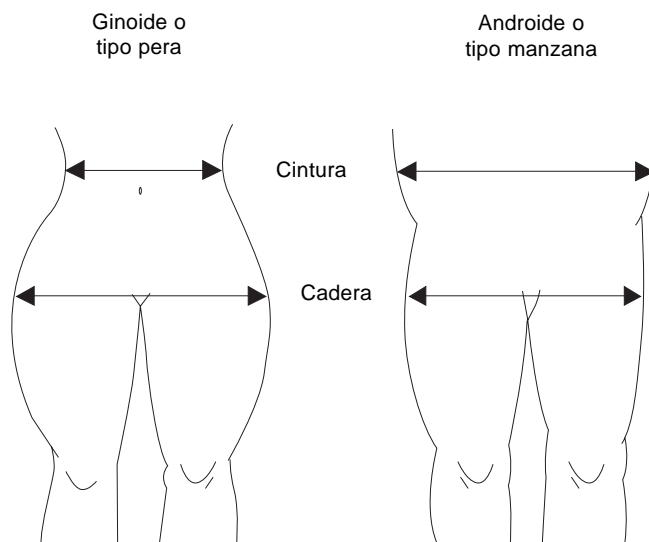


Figura 1. Tipos de obesidad, la "ginoide", en la que predomina el tejido adiposo en caderas y piernas y la "androide" con predominio en el abdomen

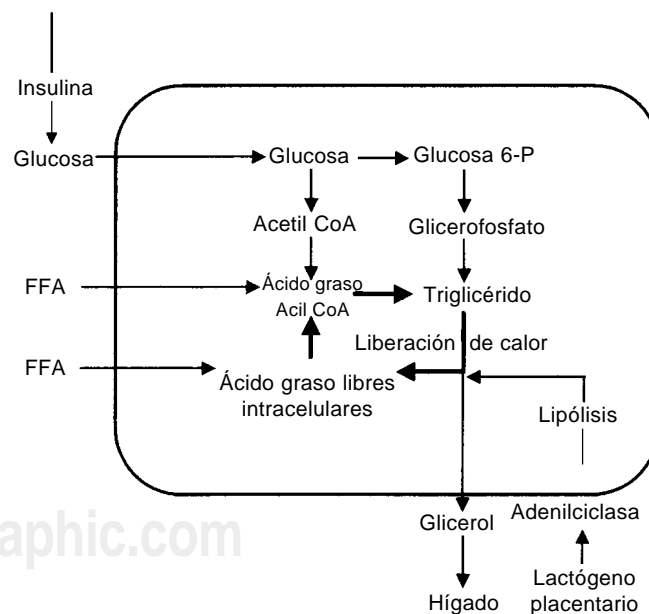


Figura 2. A partir de la glucosa y los ácidos grasos libres (FFA), se producen los triglicéridos y los procesos metabólicos que determinan la producción de energía.

Cuadro 3. Regulación del metabolismo.

Nutrientes	Glucosa, grasas, proteínas
Péptidos	MSH-NPY-CCK-GLP1-GRP- βendorfinas
Monoaminas	NA-DA-5HT-GABA-Histamina
Hormonas	Insulina-Leptina-Glucocorticoides Hormonas tiroideas-IGF-I

Cuadro 4. Factores etiopatogénicos en la obesidad.

Genéticos y constitucionales	
	Antecedentes familiares Capacidad de termogénesis Hiperactividad neuro-hormonal al estrés Hiperplasia del tejido adiposo Hiperinsulinismo
Ambientales	
	Sedentarismo Nivel socioeconómico Estilo de vida Cambios en el estilo de vida Alteraciones del comportamiento alimentario Depresión Medicamentos Condicionamiento Reacción al medio

géticas que se encuentran almacenadas en el cuerpo. Esta relación hormonal entre los adipocitos y el cerebro crea a su vez otros circuitos de regulación homeostática. La cantidad de leptina está en relación directa a la magnitud del tejido adiposo y es llevado por la circulación hasta el hipotálamo, allí, induce la saciedad al inhibir la síntesis del neuropéptido y, promueve la termogénesis y activa los centros reguladores de la actividad simpática (figura 3); también se secretan lipotropinas las cuales se relacionan estructuralmente con la hormona estimulante del melanocito. La función de las lipotropinas no está claramente definida.⁷ Una disminución en los depósitos energéticos hace que descendan los niveles de leptina lo que a su vez inhibe la secreción cerebral de la hormona liberadora de gonadotropinas, por ello se han creado teorías acerca de la relación de las reservas de grasa, la leptina en el proceso reproductivo (figura 4). En animales de experimentación se ha demostrado sobre el peso corporal; asimismo se ha demostrado que ante la ausencia de leptina o de que no existan receptores para esta hormona se produce obesidad en los roedores. En el humano la leptina muestra una elevación durante la pubertad y en la época reproductiva existe una relación entre el tipo de obesidad y las concentraciones de leptina.^{8,9} La leptina desciende durante la menopausia y en las personas que realizan intenso ejercicio. En las mujeres obesas que muestran niveles elevados de leptina y

paradójicamente no se suprime el apetito, se piensa que existe cierto grado de resistencia cerebral a la acción de dicha hormona; también se ha propuesto que en estos casos se produce una leptina estructuralmente diferente sin actividad biológica.^{10,12}

Factores endocrinos

Existen diferentes causas de obesidad secundaria, sin embargo, la obesidad esencial es el tipo de obesidad que se

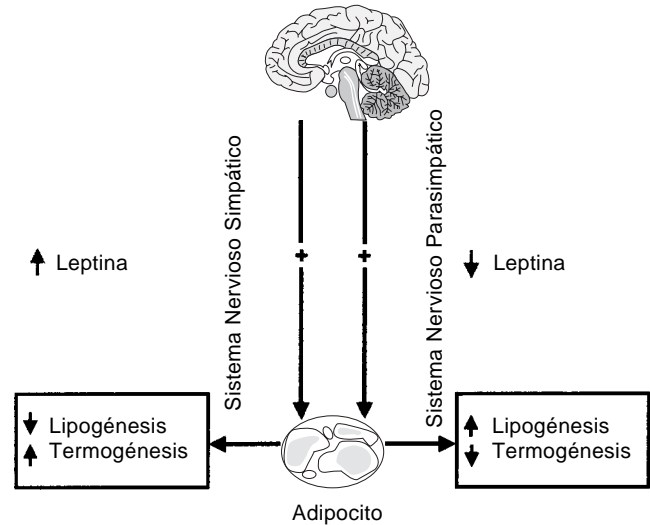


Figura 3. En el tejido adiposo se produce la leptina, la que a nivel hipotalámico disminuye el apetito y la síntesis del neuropéptido y, promoviendo la actividad simpática y la termogénesis.

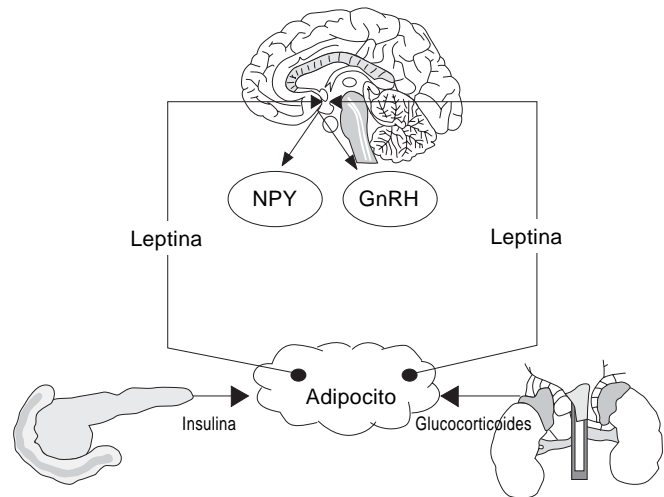


Figura 4. Acción de hormonas sobre el adipocito, los glucocorticoides presentan acción lipolítica y la insulina por el contrario lipogénica. La leptina es secretada por el tejido adiposo en proporción directa y tiene consecuencia directa sobre el control del apetito y el proceso reproductivo.

Cuadro 5. Medicamentos utilizados en el tratamiento de la obesidad.

Noradrenérgicos	
Dietilpropion	25 mg acc*
Fentermina	8 mg acc
Fendimetrazina	35 mg acc
Fenproporex	20 mg/mañanas
Mazindol	3 mg acc
Clobenzorex	30 mg acc
Serotoninérgicos	
Fenfluramina	20-40 mg acc
Dexfenfluramina	15 mg acc
Noradren-serotoninérgico	
Sibutramina	10-15 mg/mañanas
Inhibidor de la lipasa	
Orlistat	120 mg acc

* Antes de cada comida.

observa con más frecuencia en la clínica, pero, algunas enfermedades endocrinas incluyen como una de sus características clínicas la obesidad. En el síndrome de Cushing se presenta una redistribución centrípeta del tejido adiposo, mientras que en el paciente hipotiroideo puede presentarse incremento ponderal por una disminución de la actividad catabólica, por mixederma y por pérdida del permisivo de la tiroxina sobre la liposis. En pacientes con insulinoma se observa obesidad, debido a que el hiperinsulismo produce hiperfagia y lipogénesis. Las mujeres con ovarios poliquísticos presentan también resistencia a la insulina e incremento ponderal. En algunos síndromes hipotalámicos también se presenta obesidad como en la distrofia adiposogenital o síndrome de Frölich, y otros tipos de hipogonadismo se asocia también a obesidad.

Por otra parte, se encuentra claramente establecido que la obesidad puede afectar la función endocrina: ya se mencionó el hiperinsulismo, la insulino-resistencia y la mayor producción de cortisol por la corteza suprarrenal. En algunas mujeres obesas se presenta amenorrea y oligomenorrea, la conversión de androstenediona a estrona está incrementada y se encuentran niveles más elevados de progesterona, pregnolona y dehidroepiandrosterona mientras que la concentración del esteroide-17 β puede encontrarse reducida (cuadro 4).

Tratamiento

Hasta ahora sigue inefectivo tanto para el paciente como para el médico ya que en la mayoría de los casos hay recurrencia de la obesidad debido a que se requiere un compromiso psicoemocional para mantener el tratamiento y el cambio de hábitos. Los pilares de sostén del tratamiento son los mismos que hace tiempo, una alimentación hipocalórica baja en grasas, un programa de actividad física permanente y el uso de fármacos.¹³

Dieta

Se deben evitar las dietas microcalóricas ya que son inefectivas a largo plazo, imposible de mantenerse y porque producen rebote en el peso corporal; en la actualidad se acepta que la dieta debe contener entre 900-1200 calorías. A pesar de la inmensa divulgación popular de las dietas exóticas y con variaciones en la proporción de los componentes de los carbohidratos, grasas y proteínas, se ha demostrado que lo esencial es el número de calorías y la distribución balanceada con 50% de carbohidratos, 15-20% proteínas y el resto de grasas. Uno de los errores más frecuentes es suprimir algunas de las comidas principales porque el organismo pronto aprende a conservar la reserva energética por medio de una tendencia a almacenar grasa; esto explica porqué se presenta un incremento en el peso corporal a pesar de que se ha comido una sola vez al día. Por lo anterior se recomienda distribuir el aporte calórico diario en tres comidas principales y dos colaciones. El mecanismo de defensa que conduce a la formación de grasa se presenta en las personas que se someten de manera intermitente a tratamientos dietéticos exagerados. Se debe tener en cuenta que muchas personas tienen la idea de que ingieren menos calorías de las que realmente son y esto mismo ocurre en cuanto a la cantidad de ejercicio físico que realizan. Cerca del 90-95% de las personas que logran bajar de peso, lo vuelven a subir dentro de los seis meses siguientes, y en cada intento se reduce la magnitud del descenso. Este es uno de los principales motivos de decepción y frustración que impide continuar a largo plazo un tratamiento. Es una observación común que la suspensión de tabaquismo se acompaña de un incremento en el peso corporal y parece no relacionarse estrictamente con los cambios dietéticos; aún no se conoce el mecanismo de esta reacción.^{13,14}

Fármacos

En principio no existe una droga que suprima eficientemente el apetito o estimule energéticamente el centro cerebral de la saciedad; por lo cual los medicamentos se consideran solamente como auxiliares (cuadro 5). Aunque las anfetaminas pueden inhibir moderadamente el apetito, su uso se acompaña de dependencia por lo que están prohibidas. De manera empírica se han utilizado la medicación tiroidea, la hormona coriónica y los diuréticos; sin embargo carecen de un efecto real para el tratamiento de la obesidad.

Los compuestos derivados de la efedrina como la fenilpropanolamina, son simpaticomiméticos y producen taquicardia e hipertensión arterial; estas reacciones los hacen peligrosos. Por lo anterior se desarrollaron agentes sin acción adrenérgica ni dopaminérgica como la fenfluramina y la dexfenfluramina, que incrementan la serotonina la cual a su vez suprime el apetito y reduce la ansiedad. Para evitar lesiones cardio-

vasculares e hipertensión pulmonar se debe tener cuidado con la dosis y una correcta selección del paciente. La sibitramina tiene un efecto directo sobre el sistema nervioso autónomo el cual incrementa la tasa metabólica y el gasto energético por lo que se reducen los depósitos de grasa; también posee un moderado efecto sobre el centro cerebral de la saciedad. El mazindol es un fármaco con discreta acción noradrenérgica y dopaminérgica; en cambio los derivados, y fenproporex actúan aumentando la actividad de la lipasa en el tejido adiposo. Otro agente es el orlistat que inhibe la lipasa intestinal y reduce en 30% la absorción de grasas; un efecto colateral indeseable es la flatulencia y otras manifestaciones intestinales como urgencia para defecar, dolor abdominal y excreción de heces con mucha grasa. Algunas mujeres con obesidad de tipo androide e hiperandrogenismo tienen resistencia periférica a la insulina por lo que se ha recomendado usar biguanidas (metformin), tiazolidinedionas (troglitazona, rosiglitazona) que son sensibilizadores tisulares de la insulina y en consecuencia reducen el hiperinsulinismo secundario que condiciona la formación de los depósitos de grasa.^{15,16}

Al inicio del tratamiento dietético se presenta en forma compensatoria una hipersecreción de aldosterona que producen retención de líquidos y sodio; por lo que resulta conveniente agregar un inhibidor de la aldosterona como es la aldactona en combinación con un diurético ligero por una corta temporada.

Tratamiento quirúrgico

Finalmente la cirugía destinada a modificar el tránsito intestinal es una medida para casos muy especiales con obesidad severa y fracasos del tratamiento convencional. El cortocircuito yeyuno-ileal en el tratamiento de pacientes con obesidad se utilizó anteriormente, sin embargo su uso ha sido limitado por su elevado índice de morbimortalidad. Actualmente se prefieren las intervenciones sobre el estómago, utilizándose principalmente dos procedimientos: el primero consiste en la simple reducción del tamaño del estómago, provocando de esta manera que la persona coma menos y el segundo combina la reducción del tamaño gástrico, con una disminución de la absorción de los alimentos. Debido al tipo de com-

plicaciones tardías que pueden ser graves, la cirugía sólo debe de considerarse en individuos con obesidad extrema que ponga en peligro la vida.^{14,17}

Referencias

1. Stehbens EW. The epidemiological relationship of hypercholesterolemia, hypertension, diabetes mellitus and obesity to coronary heart disease and atherogenesis. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 733-41.
2. Liebel RL, Hirsh J. Metabolic characterization of obesity. *Ann Int Med* 1985; 103: 1000-02.
3. Schwartz WM, Figlewicz PD, Baskin G, Woods CS, Porte D. Insulin and the central regulation of energy balance. *Endocrine Rev* 1994; 14: 109-18.
4. Rouru JL, Antila L, Koskinen P, Penttila TA, Irjala K, Huupponen R, Koulu M. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1189-92.
5. Ravussin E, Swinburn BA. Pathophysiology of obesity. *Lancet* 1992; 340: 404-08.
6. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, Garvey T. The metabolic significance of leptin in humans: Gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, an energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1293-300.
7. Cusin I, Dryden S, Wang Q, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud F, Jeanrenaud B, Williams G. Effect of sustained physiological hyperinsulinaemia on hypothalamic neuropeptide Y and NPY mRNA levels in the rat. *J Neuroendocrinol* 1995; 7:193-7.
8. Cohen B, Norvick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274: 1185-8.
9. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauser TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese human. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
10. Zárate A, Basurto L, Ochoa R. Una nueva hormona; la leptina, resucita la teoría genética de la obesidad. *Ciencia* 2000; 51: 5-11.
11. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine: A new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2771-6.
12. Mantzoros C. The role of leptin in human obesity and obesity disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130:671-80.
13. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F y cols. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
14. Garrow SJ. Treatment of obesity. *Lancet* 1992; 340: 409-13.
15. Bray AG. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1993; 119: 707-13.
16. Toluminen S, Hietula M, Kuusankoski M. Double blind trial comparing fenfluramine, phentermine and dietary advice on treatment of obesity. *Int J Obes* 1990; 14 (Suppl 2): 138-44.
17. Linner JH. Comparative effectiveness of gastric bypass and gastroplasty. *Arch Surg* 1982; 117: 695-700.