

Obesidad. Mediadores. Tratamientos futuros

ÁNGELA PEÑALVA Y CARLOS DIÉGUEZ

Departamentos de Medicina y Fisiología. Facultad de Medicina.
Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. España.



Axel Olivares

Puntos clave

- La obesidad tiene una etiología multifactorial, y como tal debe abordarse su solución.
- Todo parece indicar que los mecanismos reguladores de la homeostasis energética están a favor de la conservación de los depósitos energéticos, más que a favorecer su gasto.
- Las obesidades monogénicas son rarísimas, pero es posible abordar su tratamiento con éxito.
- En las obesidades poligénicas, en cambio, es posible que se necesiten varias dianas terapéuticas que controlen tanto la ingesta como el gasto energético.
- Habrá que esperar los resultados de los ensayos clínicos que están en marcha (ghrelin, leptina, MCR3 y MCR4 agonistas, cannabinoides, etc.) para comprobar la eficacia y sus posibles efectos secundarios a largo plazo.

La obesidad es un factor de riesgo asociado a enfermedades como la diabetes, la enfermedad cardiovascular o el cáncer. Por ello, su progresivo aumento en el mundo y su espectacular desarrollo en la infancia y la adolescencia la han convertido en uno de los problemas de salud más preocupantes de la actualidad.

La obesidad tiene una etiología multifactorial donde la libre disponibilidad de alimentos, los cambios en los hábitos alimentarios, el sedentarismo o los factores psicológicos y sociales tienen una importancia fundamental. No obstante, está claro que hay factores genéticos que predisponen a la obesidad, como ha podido comprobarse en estudios en familias o en gemelos univitelinos y bivitelinos. De todas formas, sólo un pequeño número de obesidades son monogénicas y la gran mayoría tiene una base poligénica.

Por otra parte, los mecanismos que regulan el balance energético del organismo parecen más eficientes en conservar los depósitos de energía que en estimular su gasto. Por esa razón, los esfuerzos realizados hasta ahora para el control del peso corporal han resultado poco eficaces. Vamos a referirnos aquí a aquellos factores que, estando implicados en el mantenimiento del balance energético, han despertado mayores expectativas de futuro en relación al tratamiento y prevención de la obesidad.

Regulación del peso corporal

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos a través de los cuales el organismo regula el peso corporal. Como consecuencia de ello han emergido claramente dos sistemas fisiológicos distintos, aunque relacionados. Uno de estos sistemas se encargaría de la regulación del mantenimiento de las reservas energéticas a largo plazo, y el otro, mediante señales de hambre y de saciedad, regularía el día a día de cuándo, cuánto y durante cuánto tiempo comemos. Muchos de los componentes de estos sistemas estamos empezando a conocerlos ahora y abren la puerta a futuras investigaciones y futuras esperanzas para el tratamiento de la obesidad¹⁻⁴.

Leptina

Es justo comenzar con la leptina, hormona producida en el tejido adiposo y responsable de la gran explosión de investigaciones que siguieron a su descubrimiento. La leptina es la hormona deficitaria, consecuencia del gen defectuoso, de una raza de ratones genéticamente obesos (*ob/ob*) que, cuando la hormona era sustituida en los animales, éstos perdían peso y se curaban⁵. La leptina es un regulador, a largo plazo, del peso corporal e informa al sistema nervioso central (SNC) del estado de las reservas grasas del organismo; es una potente señal anorexígena e induce pérdida de peso mediante disminución del apetito y aumento de la actividad metabólica⁶. En humanos, se han descrito algunos casos de obesidades extremas asociadas a defectos del gen de la leptina o de sus receptores; en los primeros, su tratamiento con la hormona deficitaria ha conseguido éxitos espectaculares⁷. No obstante, la mayoría de los pacientes obesos no presentan alteración en estos genes. Por el contrario, en los pacientes obesos las concentraciones de leptina son muy

elevadas, como corresponde a la cantidad de sus depósitos grasa, con los que correlaciona positivamente⁶. Por tanto, parece existir cierta resistencia a la acción de la leptina, y la respuesta terapéutica es muy pobre cuando se administra exógenamente y en dosis elevadas^{8,9}. ¿Por qué no funcionan los mecanismos reguladores fisiológicos en esta situación? Es posible que esta aparente resistencia se deba realmente a que la principal acción de la leptina no sea protegernos contra la ganancia de peso, sino contra la pérdida del mismo.

La leptina disminuye rápidamente con la pérdida de peso y de la masa grasa, y esta disminución se sigue de una intensa sensación de hambre que perdura hasta que se restablecen los valores previos de depósitos grasa¹⁰. Recientemente se ha comprobado que la intensidad de la caída de la leptina plasmática en estos pacientes está relacionada, de alguna manera, con el efecto rebote que sigue a la pérdida de peso. De hecho, se están llevando a cabo estudios para comprobar si la administración de leptina en pacientes sometidos a dieta puede prevenir este efecto rebote, lo que sería de gran importancia en las estrategias terapéuticas contra la obesidad.

Otras posibles explicaciones de esta aparente resistencia a la acción de la leptina en la obesidad procederían de mecanismos de saturación del transportador de la leptina en la barraera hematoencefálica (BHE), y su imposibilidad de informar al cerebro de los verdaderos valores de la hormona¹¹. De hecho, en ratones con obesidad inducida por dieta la administración de leptina, disminuyendo el apetito e induciendo señalización hipotalámica, es mucho más eficaz cuando se administra directamente en el SNC que cuando se hace periféricamente.

Poco después del descubrimiento de la leptina se encontró el gen del receptor que media sus acciones. Una de las zonas donde hay mayor expresión de estos receptores es el n úcleo arcuato hipotalámico. El n úcleo arcuato es conocido desde hace tiempo como un regulador importante del apetito y el peso corporal, pero desde los trabajos con la leptina se ha revelado como el centro más importante que integra los sistemas que controlan el apetito tanto a corto como a largo plazo¹⁻⁴. En los últimos años estamos empezando a conocer a través de qué vías y mediadores lo hace.

El n úcleo arcuato presenta dos grupos neuronales con acciones opuestas sobre el control del apetito. Un grupo de neuronas producen el neuropéptido Y (NPY) y la *agouti-related protein* (AgRP) con acción orexígena. Otro grupo de neuronas produce péptidos derivados de la propiomelanocortina (POMC) y el *cocaine and amphetamine related transcript* (CART) que, a través de su acción liberadora de α -MSH, ejerce una acción anorexígena. Ambos grupos de neuronas proyectan a otras zonas del SNC y al n úcleo del tracto solitario, desde donde las señales de hambre o saciedad se transmiten al resto del cuerpo. Cuando los niveles de leptina y masa grasa disminuyen por la pérdida de peso, las neuronas de NPY/AgRP se activan, y las de POMC/CART se inhiben, favoreciendo su recuperación¹⁻⁴.

Aunque ya hemos comentado que algunos casos de obesidad humana se han relacionado con la disminución de la leptina o sus receptores, éstos son muy raros. En cambio, ha producido una gran sorpresa comprobar que en un 5% de pacientes con obesidad importante se han encontrado mutaciones en los receptores a través de los que la α -MSH ejerce su acción anorexígena¹². De estos receptores, el MCR 3 y MCR4 son los

que más interés han despertado; se están buscando compuestos que puedan activar estos receptores y puedan aplicarse al resto de los pacientes obesos.

Otros compuestos que han despertado interés y que se encuentran en fase de ensayo clínico son los derivados de los cannabinoides, con potentes acciones anorexígenas¹³. No obstante, una gran cantidad de péptidos y neurotransmisores que están implicados en la regulación del peso corporal, lo están también en otras funciones corporales, como por ejemplo la reproducción o el crecimiento, y habrá que esperar para comprobar que los compuestos que están en estudio no presenten efectos secundarios en estas otras esferas corporales.

Regulación del balance energético a corto plazo

La regulación diaria del balance energético corresponde a factores nerviosos y humorales que se liberan en el tracto gastrointestinal. Estas señales dan lugar al inicio y finalización de la ingesta mediante señales de saciedad, que son finalmente integradas en el SNC. Recientemente se han identificado dos componentes de este sistema que han levantado grandes expectativas entre la comunidad científica: el ghrelin y el péptido YY.

Ghrelin

Es un péptido acetilado que se expresa fundamentalmente en el estómago y el duodeno con acciones muy importantes sobre la hormona de crecimiento (GH), de la que deriva su nombre¹⁴. Ghrelin es una hormona con acción orexigénica, y su administración tanto en animales como en humanos causa aumento del apetito y de la obesidad, probablemente activando en el núcleo arcuato las neuronas NPY/AgRP¹⁵. Lo más sorprendente es que los valores plasmáticos de ghrelin presentan un pico justo antes del inicio de la ingestión de alimentos y caen inmediatamente después, asignándosele un papel importante en la iniciación de la ingesta, la percepción de la sensación de hambre y la decisión de comer¹⁶. Los valores plasmáticos de ghrelin aumentan durante el ayuno y con la pérdida de peso inducida por dieta, lo que es consistente con un papel a largo plazo como regulador del peso corporal. Un caso especial lo constituyen los pacientes con síndrome de Prader-Willi, que se caracterizan por presentar una serie de malformaciones congénitas y obesidad extrema; en ellos se han observado valores de ghrelin muy elevados, y este hecho se ha relacionado con la obesidad tan importante que presentan^{17,18}.

En los pacientes obesos sometidos a cirugía de *bypass* gástrico, donde el receptáculo gástrico es mínimo, se ha observado que no aumentan la frecuencia de su ingesta de alimento como correspondería para compensar su pequeño estómago. Por el contrario, muchos de ellos refieren una disminución de la sensación de hambre y una necesidad de reducir el número de calorías que ingieren. Esto se ha relacionado con los valores permanentemente reducidos de ghrelin que estos pacientes presentan, y ha llevado a pensar en posibles antagonistas de ghrelin, que puedan ser administrados para evitar el pico que determina el inicio de la ingesta¹⁹.

Péptido YY (3-36)

Si el ghrelin es un péptido orexigénico, el péptido YY es un potente inhibidor del apetito y del peso corporal. Pertenece a la familia del neuropeptido Y, con el que tiene más de un 70% de homología. Este péptido es liberado del tracto gastrointestinal en proporción al número de calorías ingeridas en los alimentos. En humanos, su administración en infusión, en concentraciones similares a las que se alcanzan de forma fisiológica posprandialmente, inhibe el apetito en un 33% en 24 h, lo que ha hecho pensar en los posibles agonistas de este péptido como tratamiento para la obesidad²⁰.

Regulación del gasto energético

La teoría de que el gasto energético puede estar implicado en la etiopatogenia de la obesidad se basa en estudios que demuestran una base genética del menor gasto energético total o de un menor gasto debido a la termogénesis, en determinados individuos. Los pacientes que presentan un gasto energético menor tienen mayor tendencia al aumento de peso, y ello es una tendencia familiar.

Diferentes factores pueden estar ligados a esta alterada termogénesis, entre ellos la resistencia a la insulina, la alteración del tono simpático o la respuesta del tejido adiposo.

Las proteínas desacoplantes UCP del interior de la membrana de la mitocondria se encargan de disipar la energía de los procesos metabólicos, en forma de calor, elevando el metabolismo basal. De esta familia de proteínas, la UCP2 se expresa en una gran variedad de tejidos como el hígado, el corazón, el tejido adiposo, el estómago, la medula ósea, etc., y la UCP3, fundamentalmente en el músculo esquelético. Las proteínas desacopladoras UCP2 y UCP3 participan en el control de la termogénesis en el adipocito y el músculo, por lo que se ha sugerido que podrían participar en la etiopatogenia de la obesidad²¹. Otra hormona producida en el tejido adiposo, la perilipin, modula la actividad de la lipasa sensible a hormonas (HSL), una enzima que media la hidrólisis de los triglicéridos. Los ratones con delecciones del gen de la perilipin son delgados a pesar de su hiperfagia. De la misma forma, la falta de perilipin revierte la obesidad en ratones genéticamente obesos y la obesidad inducida por dieta²².

Conclusiones

La obesidad tiene una etiología multifactorial; por tanto, su solución debe abarcar muchos frentes. Recientemente estamos descubriendo la complejidad de los mecanismos implicados en la regulación de la ingesta y del gasto energético. No obstante, aunque ya se han identificado mutaciones en algunos de los genes participantes en estos mecanismos, asociados en muchos casos a obesidad, la inmensa mayoría de los pacientes no presentan alteración genética alguna. Por otra parte, es muy posible que la existencia de mecanismos redundantes, probablemente adquisiciones evolutivas para preservar el mantenimiento de la integridad de la homeostasis energética, hagan difícil encontrar una respuesta que no vaya a ser compensada por el propio organismo. En el momento actual es

difícil prever si será factible controlar el peso corporal en pacientes obesos con base poligénica a través de una única diana terapéutica o se necesitarán varias que actúen en diferentes aspectos, por ejemplo ingesta y gasto energético. Por otra parte, el hecho de que los mecanismos reguladores del peso corporal sean, en muchos casos, idénticos a los que regulan otras funciones importantes, como puede ser la reproducción, el crecimiento, etc., hace que la posibilidad de efectos secundarios indeseables deba valorarse con gran cuidado.

Sin duda las industrias farmacéuticas están ya trabajando en ello, y quizás en un futuro no tan lejano se hagan realidad antagonistas de ghrelin y agonistas del péptido YY capaces de reducir el apetito y, por tanto, procurar la pérdida de peso, o agonistas del receptor MC4, que induce reducción de peso en algunos ensayos ya realizados en humanos. En cualquier caso, hemos de tener en cuenta que nuestro conocimiento básico acerca de las alteraciones presentes en la obesidad dista mucho de ser satisfactorio. En un estudio muy reciente se ha puesto de manifiesto que en los mecanismos de deposición de grasa del gusano *C. elegans* están involucrados más de cien genes. Hemos de tener en cuenta que éste es un organismo muy sencillo –por ejemplo, no tiene leptina–, y que el mundo humano será un universo mucho mayor. Además, la mayor parte de los datos experimentales proceden de animales en los que el componente hedónico de la ingesta no existe, mientras que es muy importante en el humano. Las bases neuroquímicas de este último componente, que podría ser asimismo un blanco terapéutico de interés, apenas han empezado a ser estudiados y su conocimiento en humanos es nulo.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

- Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med* 2001;226:963-77.
- Schwartz MW, Woods SC, Seeley RL, Barsh GS, Baskin DG, Leibel RL. Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain? *Diabetes* 2003;52:232-8.
- Wilding JP. Neuropeptides and appetite control. *Diabet Med* 2002;19:619-27.
- Obesity-what is to be done? [special section]. *Science* 2003;299:845-60.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- Collins S, Khun CM, Petro AE, Swick AG, Chrunyk BA, Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. *Nature* 1996;380:677-80.
- Farooqi IS, Jebb SA, Langman G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AH et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879-84.
- Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujio K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *J Am Med Assoc* 1999;282:1568-75.
- Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FI, Campfield LA. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;185:4003-9.
- Keim NL, Stern JS, Havel PJ. Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *Am J Clin Nutr* 1998;68:794-801.

- Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348:159-61.
- Hinney A, Schmidt A, Nottebom K, Heibl O, Becker I, Ziegler A, et al. Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1483-6.
- Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;410:822-5.
- Kojima M, Haruno R, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Hanada R, et al. Ghrelin is growth hormone releasing-acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-8.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-9.
- DelParigi A, Tschöp M, Heiman ML, Salbe AD, Vozaroa B, Sell SM, et al. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5461-4.
- Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nat Med* 2002;87:643-4.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-30.
- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-4.
- Kozak LP, Harper ME. Mitochondrial uncoupling proteins in energy expenditure. *Annu Rev Nutr* 2000;20:339-63.
- Martinez-Botas J, Anderson JB, Tessier D, Lapillonne A, Chang BH, Quast MJ, et al. Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in Lepr (db/db) mice. *Nat Genetic* 2000;26:474-9.

Bibliografía recomendada

Obesity-what is to be done? [special section]. *Science* 2003;299:845-60.

El número de febrero de *Science* trae una excelente revisión, desde diferentes puntos de vista, del problema de la obesidad en el mundo. Resume los logros conseguidos en los distintos campos sobre el problema y proporciona una buena visión de conjunto.

Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med* 2001;226:963-77.

Excelete revisión sobre las señales que regulan el peso corporal. Hace especial hincapié en el papel de la insulina como regulador a largo plazo del peso corporal, y de los nutrientes como reguladores a corto plazo.

Schwartz MW, Woods SC, Seeley RL, Barsh GS, Baskin DG, Leibel RL. Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain? *Diabetes* 2002;52:232-8.

Los autores parten de la hipótesis de que el organismo ha desarrollado mecanismos mucho más efectivos, y muchas veces redundantes, para preservarnos de la pérdida de las reservas energéticas que para estimular el gasto, por lo que revisan los conocimientos actuales y todos aquellos datos que parecen darles la razón.

Wilding JP. Neuropeptides and appetite control. *Diabet Medicine* 2002;19:619-27.

También una excelente revisión que hace especial hincapié en el papel que desempeñan los neuropeptídos centrales en el control del apetito.

Diéguez C, Yturriaga R, editores. *Trastornos alimentarios. Actualizaciones en endocrinología*. McGraw-Hill-Interamericana, 2001.

Este libro de actualizaciones en endocrinología está dedicado a los trastornos alimentarios y consta de excelentes artículos que abordan diferentes aspectos del problema.