

FORMACIÓN CONTINUADA

Bases fisiopatológicas de la obesidad

G. Martínez, E. Jódar y F. Hawkins

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid.

Palabras clave: Balance energético; Fisiopatología; Obesidad.

Introducción

La obesidad es la enfermedad metabólica más frecuente en el mundo desarrollado y amenaza con convertirse en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. En Estados Unidos un 33% de la población adulta es obesa¹, considerando obesidad un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m². En España, el porcentaje es menor, siendo obesa el 13,4% de la población de 25-60 años². La prevalencia de la enfermedad ha aumentado de forma clara en los últimos años en países como Estados Unidos, Reino Unido y Australia³. En España, aunque los datos son escasos, parece que no se observa la clara tendencia demostrada en otros países de nuestro entorno. Por otra parte, a medida que más países alcanzan grados mayores de desarrollo, la prevalencia de la enfermedad en todo el mundo aumentará de forma inevitable.

En los últimos años se han producido notables avances en el ámbito de las bases genéticas de la obesidad en animales de laboratorio. Esto ha despertado gran interés por las causas endógenas de la obesidad humana. Sin embargo, estos mecanismos probablemente no puedan explicar el alarmante incremento de la prevalencia de esta enfermedad. La obesidad es una enfermedad ligada en gran parte al desarrollo, y por tanto la causa del aumento en su prevalencia hay que buscarla probablemente en los hábitos que acompañan al desarrollo económico: mayor disponibilidad de alimentos y reducción de la actividad física, entre otros. La obesidad, especialmente la moderada, que es la más frecuente, es una enfermedad multifactorial en la que

se suman factores de estilo de vida y condicionamientos genéticos, aunque probablemente predominan los factores relacionados con el estilo de vida, como se verá a continuación⁴.

Regulación del balance energético y del peso corporal

La energía sobrante en el organismo se acumula en forma de grasa (triglicéridos). De acuerdo con la primera ley de la termodinámica, la cantidad de triglicéridos depositados en el tejido adiposo representa la diferencia acumulada entre la energía consumida (ingesta) y el gasto energético (fundamentalmente el metabolismo basal y la actividad física)⁵. En el organismo, en condiciones normales, esta diferencia se mantiene próxima a cero debido a la existencia de un complejo mecanismo homeostático en el que señales de tipo neural y endocrino, procedentes del mismo tejido adiposo y de los sistemas endocrino, neurológico y gastrointestinal, son integradas en el sistema nervioso central. El núcleo arcuato y paraventricular del hipotálamo ventromedial son parte fundamental de este sistema integrador de señales, generando a su vez otras señales eferentes que modifican el metabolismo energético a través de tres vías; por una parte se liberan péptidos que modifican la saciedad y la ingesta; por otra parte, distintas señales al eje hipotálamo-hipofisario pueden modificar la regulación endocrinológica del metabolismo intermedio, mientras que a través del sistema nervioso autónomo se puede modificar el gasto energético y la liberación de insulina^{6,7}.

Diversos neurotransmisores, neuropeptidos hipotalámicos y hormonas periféricas, modifican el control de la ingesta en modelos experimentales y pueden intervenir en la regulación del comportamiento alimentario.

Serotonina

Ha sido uno de los neurotransmisores más estudiados. La inyección directa de serotonina en el hipotálamo suprime la ingesta en ratas, y fármacos que liberan serotonina de las terminales sinápticas (fenfluramina) o bloquean su recaptación (fluoxetina) disminuyen la ingesta y el peso corporal⁸. Además, distintos cambios en la proporción de proteínas e hidratos de carbono de la dieta modifican los niveles cerebrales de triptófano, que es el precursor de la serotonina⁹. Sin embargo, no ha sido confirmada la hipótesis de que los niveles de serotonina regulan específicamente la ingesta de hidratos de carbono y que diversas alteraciones en la biosíntesis de serotonina condicione una especial apetencia por éstos¹⁰.

Neuropéptido Y (NPY)

Se trata de un péptido de 36 aminoácidos sintetizado en los cuerpos neuronales presentes en el núcleo arcuato del hipotálamo y transportado axonalmente hasta el núcleo paraventricular donde se encuentran las concentraciones más altas de NPY. El NPY es un potente estimulador central del apetito. En ratas, el ayuno provoca un incremento en la producción hipotalámica de NPY. Además, la inyección central de NPY provoca respuestas anabólicas coordinadas, como una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático y en la termogénesis del tejido adiposo pardo^{11,12}.

Factor hipotalámico liberador de corticotropina (CRF)

El CRF es un péptido de 41 aminoácidos sintetizado en el hipotálamo. Además de ser el principal regulador del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, parece promover respuestas catabó-

licas en oposición al efecto anabólico de NPY, entre ellas la reducción de la ingesta y un aumento en la actividad simpática¹³. La urocortina, un neuropéptido homólogo al CRF, podría ser un inhibidor de la ingesta más potente que el CRH¹⁴.

Hormonas entéricas y colecistocinina

Distintas hormonas entéricas como el glucagón, GLP-1, somatostatina, colecistocinina (CCK) y bombesina pueden tener un efecto saciante a nivel central¹⁵. De ellas, la más estudiada ha sido la CCK, liberada en el duodeno en presencia de alimento. En ratas, la administración periférica de CCK reduce la ingesta. La CCK no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que su efecto saciante central se realiza de forma indirecta, probablemente a través de estímulos vagales¹⁶.

Insulina

Los niveles de insulina plasmática son proporcionales al volumen del tejido adiposo. A nivel central la insulina reduce la ingesta a través de una inhibición de la expresión de NPY y de un aumento del efecto anorexígeno de la CCK¹⁷.

Leptina

La leptina (procedente de la raíz griega *leptos*, delgado), es una proteína de 167 aminoácidos, codificada por el gen LEP en el ser humano, y sintetizada y liberada en el tejido adiposo. Por tanto sus niveles se correlacionan con los depósitos de grasa corporal¹⁸. El descubrimiento hace 4 años de que la leptina era el factor ausente en el ratón genéticamente obeso *ob/ob* ha contribuido a reforzar la hipótesis de la existencia de un «adipostato» o factor periférico que sirve como señal al cerebro del estado de los depósitos grasos^{19,20}. En el ratón *ob/ob*, genéticamente deficiente en leptina, la administración sistémica o intracerebroventricular de leptina reduce la ingesta e incrementa el gasto energético²¹. Parte del efecto a nivel central de la leptina tiene lugar disminuyendo los niveles o la acción de NPY, aunque no es ésta la única vía, ya que se ha comprobado que ratones transgénicos deficientes en NPY responden al efecto anorexígeno de la leptina²².

Por otra parte, en roedores se ha demostrado un efecto estimulador de la leptina sobre las hormonas liberadoras de gonadotropinas y hormona de crecimiento²³. Por ello, se ha sugerido que el papel de la leptinaaría indicar el momento en el que los depósitos de grasa corporal son adecuados para el crecimiento y la reproducción. Cuando los depósitos de grasa todavía no son suficientes, los valores de leptina son bajos, y la respuesta generada es hiperfagia, bajo gasto energético e infertilidad.

Fisiopatología de la obesidad

Desde el punto de vista fisiopatológico, parece claro que la obesidad es la consecuencia de una ingesta energética crónicamente superior al gasto energético. Por tanto, un aumento en la ingesta de energía, una disminución del gasto energético o una combinación de ambos puede generar este desequilibrio. Sin embargo, los mecanismos por los cuales se pierde este equilibrio son todavía mal conocidos. A ello hay que añadir la dificultad de medir de forma exacta el consumo y el gasto energético, y el hecho de que ambos procesos están ligados, de forma que cuando se incrementa la ingesta también aumenta el gasto energético y viceversa.

Ingesta energética en sujetos obesos

Una creencia muy común entre los sujetos obesos es que su ingesta energética total es inferior a la de sujetos no obesos, y que por tanto su metabolismo es más eficiente. Esto les lleva a conclusiones del tipo «retengo líquidos» o «hasta el agua me engorda». Aunque la cuantificación de la ingesta energética total basada en lo que reconoce el propio sujeto es inexacta, se ha comprobado que, efectivamente, existe una relación inversa entre el peso corporal y la ingesta energética total recogida en este tipo de cuestionarios²⁴. Sin embargo, en estudios en los que simultáneamente se ha determinado el gasto energético, se ha comprobado que los sujetos obesos con frecuencia son infrareportadores (*underreporters*), esto es, refieren una ingesta hasta el 54% inferior a la real, mientras que en los sujetos no obesos esta diferencia no supera el 20%²⁵. Los mecanismos psicobiológicos de esta discrepancia son desconocidos.

La realidad es que los sujetos obesos tienen un gasto energético superior al de sujetos normales, como se demuestra en estudios en cámara respiratoria²⁶. Dado que para un determinado peso la ingesta debe ser superior al gasto energético, resulta evidente que la ingesta calórica total está aumentada en la mayoría de los obesos.

Los avances recientes en el conocimiento de los factores centrales y periféricos que regulan la ingesta a nivel experimental no han podido explicar todavía las alteraciones en la regulación de la ingesta en la obesidad humana. No se han encontrado diferencias en los niveles de CCK o NPY entre sujetos obesos y delgados. Los niveles de leptina en los sujetos obesos no están disminuidos, sino al contrario, observándose una correlación entre éstos y la cantidad total de tejido adiposo²⁷. Se ha sugerido que podría existir una resistencia a la leptina por alteraciones genéticas en su receptor, similar a la encontrada en ratones diabéticos *db/db* o ratas obesas Zucker *fa/fa*. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de leptina deberían ser mayores que las esperadas en función de la cantidad de tejido adiposo, pero se ha comprobado que esto no es así. Por otra parte, se han encontrado niveles desproporcionadamente bajos de leptina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de sujetos obesos, lo que sugiere cierto grado de resistencia a la leptina²⁸.

Gasto energético en sujetos obesos

Como se ha señalado, los métodos de calorimetría directa e indirecta han permitido demostrar que en términos absolutos el gasto energético en los obesos es mayor que en sujetos no obesos, por lo que no puede achacarse la obesidad a una menor tasa metabólica basal²⁹.

Diversos estudios han encontrado una reducción del efecto termogénico de los alimentos en sujetos obesos, aunque otros no lo han confirmado. En cualquier caso, estas diferencias no parecen ser relevantes en la patogénesis de la obesidad³⁰.

Efecto de los cambios de peso sobre el gasto energético

Tanto en sujetos normales como obesos la modificación experimental del peso corporal desencadena respues-

tas adaptativas del gasto energético que se oponen a la variación del peso. Este hecho parece confirmar la hipótesis de que los depósitos corporales de grasa están regulados. Una pérdida del 10% del peso corporal conlleva un descenso del 15% en el gasto energético total diario. De igual manera, un incremento en el 10% del peso conlleva un incremento del 16% en el gasto energético diario³¹. Estos cambios protegen al organismo de la pérdida o ganancia continuada de peso. Aunque los mecanismos responsables se desconocen, se han implicado la leptina, cuyos niveles descienden con la pérdida de peso³², modificaciones en la actividad del sistema simpático y/o del tejido adiposo marrón o variaciones en los niveles de triyodotironina (T3)³³.

Desde el punto de vista práctico, este fenómeno tiene consecuencias en el manejo del paciente obeso. Una persona obesa que pierde peso necesita menos calorías para mantener ese peso que una persona con la misma composición corporal que nunca ha sido obesa.

Historia natural de la obesidad

La obesidad puede comenzar a cualquier edad, pero por motivos prácticos conviene distinguir dos patrones de obesidad diferenciados. Por un lado, la obesidad prolongada o constitucional, que suele comenzar a edades tempranas. Suele ser más severa y la distribución de la grasa es generalizada afectando tronco y extremidades.

Por otra parte, es conocido que existe un incremento progresivo de la grasa corporal desde la fase prepuberal hasta la sexta o séptima década, en que la grasa corporal comienza a disminuir. Esta ganancia es mayor en las mujeres que en los varones³⁴. En este sentido, la obesidad que comienza en la edad adulta o la madurez, probablemente refleja el extremo del aumento progresivo de grasa en la población general. Este fenómeno explica que la prevalencia de la obesidad aumente con la edad, por lo menos hasta el umbral de los 75 años. Se ha señalado que el norteamericano adulto engorda un promedio de 10 kg entre los 20 y los 50 años. Esto hace que muchos sujetos no se den cuenta de su ganancia ponderal, o que incluso lo consideren como algo inevitable y al mismo tiempo inocuo⁴.

En la mayoría de los casos se produce de forma lenta a lo largo de varias décadas, aunque en algunos casos se produce en períodos más cortos de tiempo seguidos de fases de estabilización. En este caso el aumento de grasa corporal se produce fundamentalmente en el tronco, respetando en general las extremidades.

Por otra parte, la mayor parte de este incremento se debe al aumento en el tejido adiposo, ya que la masa magra tiende a disminuir con la edad³⁵. Aunque la ganancia de peso sea incluso más moderada, puede tener también efectos metabólicos adversos. Algunos sujetos no desarrollan las complicaciones metabólicas típicas de la obesidad. En otros casos, la distinta susceptibilidad genética hace que determinados sujetos desarrollen dislipemia con la ganancia de peso, otros se hagan hipertensos, otros puedan desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y otros manifiesten varios factores de riesgo a la vez³⁶. La influencia de los factores genéticos en la aparición de factores de riesgo asociados a la ganancia de peso probablemente supone un campo de estudio aún más amplio que las causas genéticas de la obesidad⁴.

Entre los factores que se han señalado como responsables de la ganancia de peso que acompaña al envejecimiento se han señalado los siguientes:

1. Disminución en la tasa metabólica basal (TMB). Varios autores han señalado que la TMB disminuye con la edad. Si el consumo de energía no lo hace de forma paralela, se produce ganancia ponderal. La disminución de la TMB es debida, en gran parte, a la pérdida de masa muscular que se produce con la edad, ya que el tejido muscular contribuye de forma muy importante a la TMB^{35,37}. Esto justificaría la necesidad de mantener en lo posible la masa muscular mediante una adecuada actividad física. Por otra parte, la disminución de la energía perdida mediante ciclos fútiles en las personas de edad avanzada, podría colaborar en la reducción de la TMB.

2. Disminución en la actividad física. Los adolescentes y adultos jóvenes practican deportes y distintas formas de actividad física con bastante asiduidad. Sin embargo, a medida que entran en la edad adulta se hacen más sedentarios. Por otro lado, la mayor parte del trabajo es sedentario por naturaleza.

Esta disminución de la actividad física es especialmente alarmante entre niños y adolescentes, lo que puede explicar también el incremento de la obesidad infantil y juvenil. La actividad física de los niños fuera de su casa ha sido en muchos casos sustituida por una vida mucho más sedentaria en la que ver la televisión o jugar con el ordenador son las actividades que consumen la mayor parte del tiempo libre³⁸.

3. Aumento en la ingesta con el envejecimiento. Aunque la mayor parte del peso que se gana con la edad es debido a una disminución del gasto energético, la ingesta también aumenta tras los 20 años. A partir de la edad adulta, las oportunidades de socialización suelen aumentar; las reuniones sociales y familiares aumentan, y con ellas las celebraciones en que la comida suele ser abundante. Por otra parte, se hace también más frecuente comer en restaurantes. Además, el comer en exceso se convierte en muchos casos en una forma de combatir el estrés de la vida adulta. En estos casos, son frecuentes períodos de ganancia de peso en épocas de mayor estrés, seguido de períodos en los que se intenta mantener o perder peso⁴.

Factores genéticos

Estudios en gemelos, adoptados y familias han demostrado que el peso corporal está regulado genéticamente³⁹. La mayoría de la evidencia existente sugiere que aproximadamente un 40% de la etiología de la obesidad es hereditaria⁴⁰. Bouchard ha señalado que hasta el 80% de la variabilidad en el IMC (definido como el peso en kg dividido por la talla en metros al cuadrado) y hasta un 30-40% para otros factores como la cantidad de grasa visceral, la tasa metabólica basal o ciertos aspectos del comportamiento alimentario pueden explicarse por factores genéticos⁴¹. Es posible que un gen, aún no identificado, controle la obesidad mórbida, mientras que múltiples genes estén implicados en el desarrollo de la adiposidad.

Estudios de agregación familiar, de gemelos y de adopción

La mayoría de los estudios familiares han podido demostrar la existencia de una clara relación entre el peso corporal de los hijos con los padres

biológicos. Este dato apoya claramente que los genes intervienen en el desarrollo de la obesidad, aunque el medio familiar puede ser un factor aditivo importante. En el estudio de Framingham Heart, las correlaciones mas altas se hallaron al comparar el IMC entre las hermanas, seguidas de los hermanos⁴².

Por otro lado, los estudios de correlación del patrón de grasa (IMC, grasa visceral, masa grasa, masa libre de grasa, cocientes y pliegues, etc.) parecen confirmar que los gemelos monocigotos tienen una mayor concordancia que los dicigóticos, confirmando que existe un significativo componente genético en la determinación de estos parámetros⁴³.

Los estudios de adopción señalan que los adoptados comparten una clara relación de su IMC con sus padres biológicos y no con los adoptivos. Se confirma, pues, que los genes son responsables primarios del peso corporal, mientras que el medio de la nueva familia tiene menor influencia sobre el peso corporal, en especial cuando se ha abandonado el hogar nuevo⁴⁴.

Síndromes genéticos con obesidad asociada

En el ser humano existen determinadas formas de obesidad debidas a mutaciones de un único gen (**tabla 1**). En estos casos, la presencia de un fenotipo específico permite su identificación. Este es el caso de los síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl, Ahlström, Cohen o Carpenter. El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por obesidad de comienzo precoz, hipotonía, retraso mental, baja talla, manos y pies pequeños e hipogonadismo. La mutación presente en el 70% de los casos de Prader-Willi es una delección variable en el cromosoma 15 paterno (15q11-q13)⁴⁵. El síndrome de Bardet-Biedl se caracteriza por presentar polidactilia, retinopatía pigmentaria, hipogonadismo y obesidad, describiéndose en la actualidad 4 variantes con diferente localización: en el brazo largo del cromosoma 11q13, en 16q21, en el brazo corto del cromosoma 3, p13-12 y en el cromosoma 15, q22,3-q23. El síndrome de Ahlström asocia a la obesidad, retraso mental, retinitis pigmentosa, sordera y diabetes mellitus. El síndrome de Carpenter asocia a la obesidad acrocefaloindactilia, y el síndrome de Co-

TABLA 1. Síndromes genéticos asociados a obesidad

Con herencia autosómica dominante

Síndrome de MOMO
Adiposis dolorosa
Síndrome de Schinzel
Hiperostosis frontal interna
Síndrome de Stein-Leventhal

Enfermedad de almacenamiento de triglicéridos tipo 2

Síndrome de Gilles de la Tourette

Distrofia corneal hereditaria polimórfica

Enfermedad de Albright

Macrocefalia benigna familiar

Lipodistrofia familiar de extremidades y tronco

Hiperlipoproteinemias tipo IV

Con herencia autosómica recesiva

Síndrome de Laurence-Moon-Biedl

Síndrome de Ahlström

Síndrome de Cohen

Síndrome de Carpenter

Deficiencia de prolactina con obesidad

Síndrome de talla baja/obesidad; SSOS

Síndrome de Summit

Síndrome de Goodman

Macrosomía adiposa congénita

Ligados a cromosoma X

Retraso mental, obesidad e hipogonadismo

Coroideremia con sordera y obesidad

Frágil XA

Síndrome del Castillo

hen, malformaciones craneofaciales y retraso mental moderado.

Genes de la obesidad (**tabla 2**)

Sin embargo, exceptuando estos casos, en la mayoría de los casos de obesidad ésta es debida a una interacción entre múltiples genes y factores ambientales. La búsqueda de los genes candidatos está siendo dirigida especialmente hacia aquellos implicados en el metabolismo energético. En los últimos años se han identificado diversas moléculas que desempeñan un papel importante en la homeostasis de la energía. Entre ellas, además de la leptina, hay que destacar el *glucagon-like peptide 1* (GLP-1)⁴⁵, el receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPARγ)⁴⁶ y las proteínas de desacoplamiento mitocondrial (UCP)⁴⁷. En obesos mórbidos no se han encontrado mutaciones en los genes que codifican la leptina o el receptor de ésta, y como ya se ha señalado los ni-

veles de leptina se correlacionan con el volumen de los depósitos de tejido adiposo^{48,49}. Sin embargo, recientemente se han descrito 2 niños con obesidad muy acusada, hiperfagia y niveles indetectables de leptina. El defecto identificado ha sido una mutación de un único nucleótido en el gen de la leptina⁵⁰. Este modelo sería por tanto idéntico al ratón *ob/ob*, genéticamente deficiente en leptina, y confirma que la ausencia de leptina en el ser humano produce obesidad. También ha sido identificada recientemente una mutación en el gen del receptor de leptina asociada con obesidad⁵¹. Se trata de casos extremadamente raros, ya que en la mayoría de los obesos analizados no se encuentran estas mutaciones.

Una variante polimórfica del gen que codifica el receptor adrenérgico β-3 ha sido identificada en distintos grupos raciales, pudiendo contribuir en la génesis de la obesidad y sus complicaciones⁵². La presencia de esta variante se ha asociado con una baja

TABLA 2. Genes asociados con la obesidad y el IMC

Gen	Localización cromosómica
3-beta-hidroxiesteroido dehidrogenasa	1p11-13
Na/KATP asa	
Beta	1q
Alfa-2	1 cen-q32
GLUT-1	1p31-35
GLUT-4	17P14
RBC-Acp (fosfatasa ácida de los hematíes)	2p25
HGR (receptor de glucocorticoides)	5q31-32
KELL	7q33
LPL (lipoproteín lipasa)	8p22
AK-1 (adenilato cinasa-1)	9q34
ESD (esterasa D)	13q14
Prader-Willi	15q11-13
ADA (adenosín deaminasa)	20q13
Asa D mitocondrial	ADN mitocondrial

tasa metabólica basal y comienzo precoz de diabetes mellitus en indios Pima⁵³, y con insulinorresistencia y obesidad central en finlandeses⁵⁴.

El receptor $\gamma 2$ activado por el prolificador de peroxisomas (PPAR $\gamma 2$) es un factor de transcripción que desempeña un papel fundamental en la diferenciación de adipocitos. Se ha encontrado una mutación en el gen del PPAR $\gamma 2$ que afecta al 3% de sujetos alemanes obesos. Esta mutación acelera la diferenciación de los adipocitos y puede causar obesidad⁵⁵.

Factores ambientales

La interacción entre los genes y el medio ambiental complica notablemente el estudio de la obesidad. Es verosímil que un gen recesivo sea el responsable principal del desarrollo de la obesidad y en este sentido, como hemos señalado, son muchos los genes implicados y estudiados. En este sentido, la teoría del genotipo economizador (*thrifty*) se basaría en que en condiciones de abundancia el genotipo *thrifty* llevaría al desarrollo de obesidad, mientras que en situaciones adversas aumentaría las reservas de grasa y por tanto la supervivencia⁵⁶. Mientras que los factores genéticos pueden determinar qué sujetos dentro de una población están predispuestos a desarrollar obesidad, es evidente que no puede achacarse a estos factores el incremento de la prevalencia de la obesidad en los países desarrollados. De forma similar, los indios Pima que viven en México

tienen un IMC 7-10 veces inferior al que presentan los indios Pima residentes en Arizona, a pesar de las similitudes genéticas. Las diferencias en el estilo de vida de ambas poblaciones se resumen en una mayor actividad física y un menor consumo de grasa (23 frente a 36%) en los residentes en México⁵⁷.

La ingesta de grasa en la dieta es uno de los factores a los que más importancia se ha dado. Las razones para ello son varias: la grasa es el macronutriente que más energía proporciona por gramo, por delante de proteínas e hidratos de carbono. La grasa incrementa la palatabilidad de los alimentos, lo que hace que aumente el consumo de alimentos ricos en grasa. Además, el poder saciante de la grasa es menor que el de las proteínas, por ejemplo. Todo ello hace que una dieta rica en grasa vaya acompañada de un exceso de ingesta energética⁵⁸.

Por otra parte, se ha sugerido que bajo condiciones isocalóricas la ganancia de peso inducida por dietas ricas en grasas es mayor a la que se produce con dietas pobres en grasa. El efecto termogénico (o gasto energético inducido por alimentos) es menor en el caso de la grasa que en el de los hidratos de carbono o las proteínas. Además, el gasto energético necesario para almacenar la energía sobrante en forma de grasa es menor. Por ello, parece que el consumo de grasa es económico desde el punto de vista metabólico, y que la grasa dietética tiende a acumularse más rápi-

damente como depósitos grasos⁵⁹. Sin embargo, no se ha demostrado que una dieta rica en grasa disminuya el gasto energético total diario. Por último, el balance de hidratos de carbono y proteínas se mantiene dentro de un estrecho margen, pero no sucede lo mismo con la grasa. La capacidad de acumular hidratos de carbono como glucógeno es limitada. Así, a medida que aumenta la ingestión de hidratos de carbono se estimula su oxidación. La ingesta proteica también ejerce un *feedback* positivo sobre su oxidación. Por el contrario, la ingesta de grasa no tiene efecto apreciable sobre su oxidación, lo que favorece su acumulación. Esto ha llevado a afirmar que en la práctica el balance energético es equivalente al balance de grasa⁶⁰.

Puede existir cierta variabilidad genética en la respuesta metabólica a la ingesta de grasa, de forma que algunos sujetos puedan ganar más peso que otros cuando son sometidos a dietas ricas en grasa.

Distintas observaciones epidemiológicas parecen avalar la hipótesis de la grasa dietética como el factor más importante en la génesis de la obesidad. En países como Japón, en los que la dieta tiene un bajo contenido en grasa, la prevalencia de obesidad es 3 veces inferior a la encontrada en inmigrantes japoneses en países como Estados Unidos, donde el consumo de grasa es mucho mayor⁶¹.

Por otro lado, otros autores han señalado que estos estudios comparativos entre países con distinto grado de desarrollo no son concluyentes, ya que otros factores ligados al desarrollo, caso del grado de actividad física y la disponibilidad de alimentos, pueden estar interfiriendo los resultados. Así, por ejemplo, no se ha observado una asociación entre ingesta de grasa y obesidad entre distintos países europeos a pesar de existir una variación del 25-47% en el porcentaje de energía de la dieta que se consumía en forma de grasa⁶². Incluso se ha descrito una relación inversa entre IMC e ingesta de grasa en las mujeres. En Estados Unidos, se observa una clara tendencia a la disminución en el porcentaje de energía obtenido a partir de la grasa dietética en los últimos 25 años⁶³, sin embargo, la prevalencia de obesidad no ha dejado de aumentar en ese mismo período¹.

Distintos estudios intrapoblacionales, tanto transversales como pros-

pectivos, han demostrado una asociación entre grasa dietética y porcentaje de grasa corporal, aunque otros no lo han confirmado^{64,65}. En este tipo de estudios no se controlan posibles factores de confusión, como el grado de actividad física o el consumo energético total que pueden ser modificados por los sujetos del estudio, lo que puede explicar las inconsistencias encontradas⁶⁶.

Para evaluar el efecto de la grasa dietética en la obesidad, son preferibles los estudios aleatorizados en los que se comparan de forma longitudinal las variaciones de peso entre 2 grupos, uno de control en el que no se modifica el porcentaje de grasa, y otro de intervención, en el que el porcentaje energético total procedente de la grasa es más bajo aunque sin modificar el contenido calórico total. A corto plazo (6 meses) se observa una disminución modesta de peso (1-4 kg) cuando se sustituye el 10-15% de la grasa de la dieta por hidratos de carbono⁶⁷. Sin embargo, a largo plazo (más de un año) esta diferencia tiende a desaparecer⁶⁸. De lo anterior parece deducirse que la dieta rica en grasa no es la causa más importante del aumento de la obesidad en los países desarrollados, y que por tanto la disminución en la cantidad de grasa ingerida o su simple sustitución por hidratos de carbono no es la solución al problema^{53,61}.

En conclusión, existe una determinación genética importante de la obesidad, con una significativa tendencia familiar en la mayoría de los estudios realizados, a la vez que cierto número de estudios epidemiológicos confirman que diversos factores ambientales tienen un papel en el desarrollo de la obesidad, especialmente en aquellos individuos predispuestos genéticamente.

Bibliografía

1. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. *JAMA* 1994; 272: 205-211.
2. Aranceta J. Epidemiología de la obesidad en los países desarrollados. *Nutrición y Obesidad* 1998; 1: 12-22.
3. Eidell JC. Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int J Obes* 1995; Supl 3: 1-4.
4. Grundy SM. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (Supl): 563-572.
5. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Medical progress: obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 396-407.
6. Steffens AB, Strubbe JH, Balkan B, Scheurink JW. Neuroendocrine mechanisms involved in regulation of body weight, food intake, and metabolism. *Neurosci Biobehav Rev* 1990; 14: 305-313.
7. Leibowitz SF. Brain peptides and obesity: pharmacologic treatment. *Obes Res* 1995; 3 (Supl 4): 573-589.
8. Blundell JE. Serotonin and appetite. *Neuropharmacology* 1984; 23: 1537-1551.
9. Blundell JE. Serotonin and the biology of feeding. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 155-159.
10. Wurtman JJ, Wurtman RJ, Growden JH. Carbohydrate craving in obese people: suppressions by treatments affecting serotonergic transmission. *Int Eat Disord* 1981; 1: 2.
11. Billington CJ, Briggs JE, Grace M et al. Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *Am J Physiol* 1991; 260: 321-327.
12. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK et al. A role for neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530-532.
13. Rothwell N. Central effects of CRF on metabolism and energy balance. *Neurosci Biobehav Rev* 1989; 14: 263-271.
14. Spina M, Merlo-Pich E, Chan RK et al. Appetite-suppressing effects of urocortin, a CRF-related neuropeptide. *Science* 1996; 273: 1561-1564.
15. Turton MD, O'Shea D, Gunn I et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 273: 69-72.
16. Garlicki J, Konturek PK, Majka J et al. Cholecystokinin receptors and vagal nerves in control of food intake in rats. *Am J Physiol* 1990; 258: 40-45.
17. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DP, Woods SC, Porte D Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 1992; 13: 387-414.
18. Considine RV, Sinha M, Heiman M et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1995; 334: 292-295.
19. 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: 425-432.
20. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-549.
21. Pelleymounter MA, Cullen M, Baker MJ et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-543.
22. Schwartz MW, Baskin DG, Zukowski TR et al. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 1996; 45: 531-535.
23. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997; 275: 88-90.
24. Romieu I, Willet WC, Stampfer MJ et al. Energy intake and other determinants of relative weight. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 406-412.
25. Bandini LG, Schoeller DA, Cyr H et al. Validity of reported intake in obese and non-obese adolescents. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 421-425.
26. Prentice AM, Black AE, Coward WA. High levels of energy expenditure in obese women. *BMJ* 1986; 292: 983-987.
27. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3424-3427.
28. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR et al. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-161.
29. Ravussin E, Swinburn BA. Pathophysiology of obesity. *Lancet* 1992; 340: 404-408.
30. Blaza S, Garrow JS. Thermogenic response to temperature, exercise and food stimuli in lean and obese women, studied by 24-h direct calorimetry. *Br J Nutr* 1983; 49: 171-180.
31. Leibel L, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995; 332: 621-628.
32. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannessian J et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. *Diabetes* 1996; 45: 1511-1515.
33. Astrup A, Buemann B, Toustrup S et al. Low resting metabolic rate in subjects predisposed to obesity: a role for thyroid status. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 879-883.
34. Garn SM, Clark DC. Trends in fatness and the origins of obesity. *Pediatrics* 1976; 57: 443-456.
35. Visser M, Deurenberg P, Van Staveren WA, Hautvast JGAJ. Resting metabolic rate and diet-induced thermogenesis in young and elderly subjects: relationship with body composition, fat distribution, and physical activity level. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 772-778.
36. Garrison RJ, Kannel WB. A new approach for estimating healthy body weights. *Int J Obes* 1993; 17: 417-423.
37. Poehlman ET. Regulation of energy expenditure in aging humans. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 552-559.
38. Troiano RP, Flegal KM, Juczmarski RJ, Campbell SM, Johnson CL. Overweight prevalence and trends in children and adolescents: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963-1991. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1085-1091.
39. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL et al. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; 322: 1483-1487.

40. Kopelman PG, Finer N, Fox KR, Hill A, MacDonald IA. ASO consensus statement on obesity. *Int J Obesity* 1994; 18: 189-191.
41. Bouchard C, Perusse L. Genetics of obesity. *Annu Rev Nutr* 1993; 13: 337-354.
42. Heller R, Garrison RJ, Havlik RJ, Feinleib M, Padgett S. Family resemblances in height and relative weight in the Framingham Heart Study. *Int J Obes* 1984; 8: 399-403.
43. Bouchard C, Perusse L, Leblanc C, Tremblay A, Theriault G. In heritance of the amount and distribution of human body fat. *In J Obesity* 1988; 12: 205-215.
44. Stunkard AJ, Sorensen TIA, Hanis C et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 314: 193-198.
45. Webb T, Clarke D, Hardy CA. A clinical, cytogenetic and molecular study of 40 adults with the Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 1995; 32: 181-185.
46. Latruffe N, Vamecq J. Peroxisome proliferators and peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) as regulators of lipid metabolism. *Biochimie* 1997; 79: 81-94.
47. Fleury CJ, Neverova M, Collins S et al. Uncoupling protein-2: a novel linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997; 15: 269-272.
48. Considine R, Considine E, Williams C et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995; 95: 2986-2988.
49. Considine RV, Considine EL, Williams CJ et al. The hypothalamic leptin receptor in humans. *Diabetes* 1996; 19: 992-994.
50. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
51. Clément K, Vaisse C, Lahlou N et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
52. Clement K, Vaisse C, Manning BSJ et al. Genetic variation in the β -3 adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995; 333: 352-354.
53. Walston J, Silver K, Bogardus C et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β -3 adrenergic receptor gene. *N Engl J Med* 1995; 333: 343-347.
54. Widen E, Lehto M, Kanninen T et al. Association of a polymorphism in the β -3 adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 1995; 333: 348-351.
55. Ristow M, Müller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med* 1998; 339: 953-959.
56. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress. *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-362.
57. Ravussin E, Valencia ME, Esparza J, Bennett PH, Schulz LO. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care* 1994; 17: 1067-1074.
58. Willett WC. Is dietary fat a major determinant of body fat? *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (Supl): 556-562.
59. Astrup A. Dietary composition, substrate balances and body fat in subjects with a predisposition to obesity. *Int J Obes* 1993; 17: 32-36.
60. Ravussin E, Tataranni PA. Dietary fat and human obesity. *J Am Diet Assoc* 1997; 97 (Supl): 42-46.
61. Kato H, Tillotson J, Nichaman MZ, Rhoads GG, Hamilton HB. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California. *Am J Epidemiol* 1973; 97: 372-385.
62. Lissner L, Heitmann BL. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 79-90.
63. Centers for Disease Control and Prevention. Daily dietary fat and total food-energy intakes: Third National Health and Nutrition Examination Survey, Phase 1, 1988-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43: 116-117.
64. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, London SJ, Segal MR, Speizer FE. Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1100-1105.
65. Heitmann BL, Lissner L, Sorensen TIA, Bengtsson C. Dietary fat intake and weight gain in women genetically predisposed for obesity. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1213-1217.
66. Seidell JC. Dietary fat and obesity: an epidemiologic perspective. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (Supl): 546-550.
67. Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S et al. Body weight and low-density lipoprotein changes after consumption of a low-fat ad libitum diet. *JAMA* 1995; 274: 1450-1455.
68. Jeffery RW, Hellerstedt WL, French SA, Baxter JE. A randomized trial of counseling for fat restriction versus caloric restriction in the treatment of obesity. *Int J Obes* 1995; 19: 132-137.