

# La obesidad ha pasado de la cosmética a un problema de salud

Arturo Zárate\*, Marcelino Hernández-Valencia\*

Hasta hace poco, la obesidad era considerada sólo como un tema cosmético relacionado con el concepto cultural de belleza, pero ahora se ha constituido en un problema de salud, por su impacto sobre la longevidad y el bienestar general. La obesidad tiene una relación, en grado variable, con diversos trastornos como los cardiovasculares, los metabólicos y los neoplásicos (Cuadro I), por lo que su estudio ha cobrado un interés cada vez mayor.<sup>1,2</sup> La mejor manera de definir a la obesidad, es tomando como base al índice de masa corporal (BMI), el cual resulta de dividir el peso corporal expresado en kg entre la talla en metros al cuadrado, así de una manera general, se acepta que un índice por arriba de 28 indica obesidad tanto en el hombre como en la mujer. La prevalencia de obe-

sidad muestra diferencias entre los países, los grupos étnicos, el sexo, la cultura y el lugar de residencia, ya sea urbana o rural, en promedio se encuentra entre 25 y 60%, lo cual muestra la gravedad del problema (Cuadro II).

## Prevalencia de obesidad en México

Hasta ahora sólo se han realizado estimaciones parciales y con muestras que no ofrecen un reflejo real de la población general, por ello los datos con los que se cuenta se deben tomar con reservas, pues no traducen la realidad del país. Uno de los mejores informes fue el obtenido en la encuesta realizada por la Secretaría de Salud, que tuvo la

Cuadro I. Principales complicaciones y riesgos de la obesidad

Hipercolesterolemia
Hipertrigliceridemia
Hipertensión arterial
Tromboflebitis
Diabetes Mellitus Tipo II
Enfermedad cardiovascular
Colelitiasis
Carcinoma (colon, recto, próstata, vesícula biliar, mama)

Cuadro II. Porcentaje de obesidad en la población norteamericana

ADULTOS	
Hombres	33
Mujeres	36
Raza blanca	35
Raza neora	52
Mexico-americanos	50
ADOLESCENTES	14
NIÑOS	12

Porcentaje de incremento (1987-1993)	
Hombres	3.3
Mujeres	3.6

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention, Third National Health and Nutrition Examination.

\*Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. A Zárate, Agrarismo 208-601, Col Escandón, México DF, México. Tel 5 88 75 21 y 6 27 69 13, Fax 2 72 64 58. e mail: zarate@p1anet.com.mx Parcialmente financiado con un fondo del IMSS y una beca de postgrado de CONACyT

finalidad de conocer la prevalencia de enfermedades crónicas, con un énfasis en la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial, así como la relación indirecta con obesidad. La prevalencia de diabetes alcanzó 7.8%, en la región norte de la República, que es la zona fronteriza con los EUA, en cambio en la región sur, que es la de menor ingreso económico, con un índice bajo de educación y la más rural, la prevalencia fue 6.1%. Por otra parte, se debe resaltar que la población de mayor migración a los EUA, es la que proviene de los estados rurales, indígenas, así como con una menor escolaridad y que tradicionalmente han presentado mayor cantidad de carencias nutricionales. Asimismo se debe resaltar el hecho de que en México se han presentado cambios notables en cuanto a los movimientos poblacionales y a su lugar de residencia, así como la concentración en las grandes ciudades, por lo que la población rural que hace 20 años constituía la mayoría, ahora sólo representa cerca del 30%, estos datos tienen importancia, pues la obesidad se encuentra con frecuencia asociada con la diabetes mellitus tipo II. El Instituto Mexicano del Seguro Social cubre a la población asalariada del país, lo cual representa cerca del 60% de toda la población nacional y en los últimos años se ha visto un incremento en la demanda de atención médica por obesidad y diabetes en forma alarmante, se estima que cerca del 25% de los asegurados por el Instituto padecen obesidad y que ésta predomina en las mujeres, aunque no en la gran proporción señalada por las estadísticas norteamericanas para la población mexicanoamericana. En cuanto a la medicina privada se ha visto la proliferación de clínicas especializadas en obesidad. El tipo de distribución de la obesidad, también se toma en cuenta, es decir, el predominio en el tronco/abdomen o en las caderas, a esto se le ha conferido un pronóstico y riesgo diferentes, así la obesidad abdominal también llamada visceraral, se cree que determina más problemas metabólicos y cardiovasculares.<sup>3,4</sup>

## Etiología

Aunque es fácil decir que la obesidad resulta simplemente de un desequilibrio entre la incorporación de energía (alimentos) y el gasto de energía (metabolismo y actividad física), existen algunos

otros factores que determinan obesidad. Primero, se debe entender el concepto de termogénesis, que se define como la energía que se consume por encima del metabolismo basal en reposo y comprende los alimentos ingeridos, la exposición al frío y el estrés psicológico. A propósito de esto existe un concepto equivocado, al pensar que las personas obesas tienen en reposo una tasa metabólica reducida y la realidad lo contrario, así los obesos requieren un mayor número de calorías para mantener el peso corporal, en comparación con las personas delgadas. La ingesta de calorías se balancea de acuerdo con el consumo de energía y su almacén; así es como se establece la homeostasis calórica que finalmente determina la obesidad. Recientemente se descubrió una nueva hormona que es producida por el tejido adiposo: la leptina, que es producida en el tejido graso y lleva la información hasta el sistema nervioso central en donde se encuentran los centros reguladores del apetito. Por ello se habla ahora de un eje tejido adiposo-cerebro, que es el regulador de la ingesta de alimentos.<sup>5-6</sup> Otro factor endocrino que interviene en la regulación de la cantidad de grasa, es el grado de la sensibilidad celular a la acción de la insulina circulante y por ello se piensa que a través de este mecanismo un estado de "resistencia a la insulina" secundariamente propicia la obesidad. Estos mecanismos hormonales tienen una relación dinámica con el ambiente que tiene la participación definitiva en la acumulación de grasa corporal, así la calidad y cantidad de la alimentación, tanto como el grado de actividad física, impactan directamente en el índice de masa corporal del individuo. En general, el estilo de vida es fundamental para el desarrollo de obesidad.

Como no hay duda de que los factores genéticos participan en el mecanismo de la obesidad, se han buscado marcadores genéticos específicos que permitan predecir y pronosticar este problema. Se han encontrado algunos genes que se relacionan tanto con la obesidad como con la distribución de la grasa corporal (Cuadro III). Experimentos en parabios en ratones genéticamente hechos obesos (ob/ob y db/db), se puede demostrar que el gen "ob" (gen mutado de "obesidad) bloquea la producción del factor anoréxico y por otra parte el gen "db" (gen de "diabetes") ejerce un obstáculo para la respuesta celular al factor anoréxico. Se sabe que "ob" codi-

fica a la leptina y "db" codifica al receptor de la leptina. Lo anterior hace un enlace genético-hormonal y apoya el concepto de que la producción y la acción de la leptina son cruciales en la regulación del tejido adiposo. Así se han realizado experimentos con ratones con obesidad autosómica recesiva para demostrar la importancia de los receptores de leptinas, pero en el humano obeso no se ha podido demostrar que existan alteraciones en dichos receptores y sólo se supone que en mujeres existe mayor riesgo de insensibilidad a leptinas<sup>6,7</sup>

Cuadro III. Genes que pueden involucrarse con obesidad y distribución de grasa corporal

Obesidad	Distribución de grasa corporal
Apolipoproteína B	Receptor $\alpha$ -2-adrenérgico
Apolipoproteína D	Receptor $\beta$ -3-adrenérgico
Receptor $\beta$ -3-adrenérgico	$\beta$ -3-hidroxiesteroide deshidrogenasa
Receptor dopamina D2	Insulina
Receptor LDL	
LPL (lipoproteína lipasa)	
ND1 (mitocondrial)	
Fosfatasa ácida (RBC)	

Los estudios genéticos basados en la manipulación de receptores en el tejido adiposo y en el músculo, tienen el propósito de diseñar intervenciones farmacológicas que se puedan utilizar en el tratamiento de la obesidad. También se ha demostrado que algunas personas obesas tienen niveles elevados de leptina, lo que sugiere un cierto estado de resistencia periférica a la leptina en una situación similar a la que ocurre cuando hay resistencia a la insulina.<sup>8,9</sup>

Es importante que en el humano la concentración de leptina no está regulada por la ingesta de alimentos y se le encuentra reducida durante el ayuno o cuando la persona sigue una dieta baja en calorías para la reducción de peso.<sup>10</sup> A este respecto se sabe que cuando se logra reducir el peso corporal, existe un descenso en los niveles de leptina y en consecuencia se origina un efecto paradójico que consta de la predisposición a subir nuevamente de peso, esto explica por qué es frecuente un efecto de "rebote", por lo cual se ha considerado que pudiera resultar útil dar suplementos de leptina, para así mantener el peso corporal que se alcanzó. Esta área es motivo de un creciente número de investigaciones y todo ello indica la necesidad de continuar el estudio de las leptinas. Por otra parte, se encuentran

animales de experimentación, que un neuropéptido, conocido como "NPY", es un potente estimulador del apetito y que simultáneamente reduce la actividad del sistema nervioso simpático, lo cual a su vez baja el consumo de energía, favoreciendo la obesidad. Tanto la insulina como la leptina inhiben la síntesis y la acción de NPY, además se ha encontrado que algunas personas obesas tienen niveles bajos de serotonina, como ocurre en los casos de depresión y que esto coincide con una disminución de la actividad simpática. Estas observaciones permiten ahora entender el efecto de las anfetaminas y los fármacos serotoninérgicos sobre el peso corporal. Este tema abre una nueva etapa a la farmacoterapia de la obesidad. El problema con la anfetamina son los múltiples efectos indeseables y el peligro de la adicción al fármaco,

## Tratamiento

El primer paso en el manejo de la obesidad es establecer una dieta con una determinada cantidad de calorías y un programa de actividad física que permitan equilibrar la tasa de "aporte-consumo de energía". Cuando existe un BMI por arriba de 30 se necesita agregar farmacoterapia como un adyuvante en la manipulación del apetito y la saciedad. En la actualidad los fármacos más utilizados son: la fenfluramina y dexfenfluramina, que promueven tanto la liberación de serotonina como la supresión de su recaptura en los centros nerviosos reguladores del apetito; el mecanismo consiste en estimular la saciedad sin efecto sobre la supresión del apetito.<sup>11</sup> La fenfluramina puede originar malestar general y sequedad de boca, como los efectos indeseables más frecuentes; recientemente se han reportado casos de valvulopatía e hipertensión pulmonar, por lo que se ha recomendado una revaloración de dicho fármaco, para determinar si en realidades el causante de tales alteraciones graves.

Otro agente con acción diferente, la fentermina suprime el apetito y como efectos indeseables se ha mencionado la elevación moderada de la presión arterial, insomnio, cefalea y malestar general. La fenfluramina se da media hora antes del desayuno y la fentermina dos horas después de la comida en dosis que van entre 20 y 60 mg. El tratamiento se puede mantener hasta por tres

meses, pero cuando se usa dexfenfluramina, que también se relaciona con fluoxetina, el tratamiento se puede prolongar hasta por un año. La sibutramina es un nuevo agente que inhibe la recaptura de serotonina y de noradrenalina, produciendo internalización de los receptores beta-1, pero no de los beta-2; además tiene laventaja que no tiene acción colinérgica. Este fármaco con efecto dual se administra una vez al día por la mañana. La cirugía sólo se utiliza para casos de obesidad extrema, en personas con BMI por arriba de 40; se requiere de un cirujano con gran experiencia y que asegure un seguimiento cuidadoso casi por el resto de la vida del paciente. Los procedimientos quirúrgicos se refieren esencialmente a intervenciones sobre el tubo digestivo y de ninguna manera la liposucción está proscrita como tratamiento de obesidad.

En suma, existe una gran actividad en la investigación clínica y en el desarrollo farmacológico, con relación a la obesidad, debido a la gran demanda por parte de una creciente población obesa, y por ello se espera un importante avance con nuevos agentes farmacológicos como son: los productos serotoninérgicos, los agentes termogénicos con acción similar a los 3 adrenérgicos, los fármacos con actividad de colesticocinina, los inhibidores de la lipasa intestinal y sobre todo las leptinas (Cuadro IV).

Cuadro IV. Uso actual y potencial de algunos fármacos como adyuvantes en el tratamiento de la obesidad

Serotoninérgicos
Catecolaminérgicos
Reguladores de los receptores $\beta$ -3 adrenérgicos
Enterostatinas
Antioptoides
Agentes antigalalina
Antagonistas del neuropéptido "Y" (NPY)
Sensibilizadores a las leptinas o sucedáneos de leptina
Sensibilizadores a la acción de insulina
Antioptoides
Amilina
Fosfatasa de tirosina-proteína (PTP)

## Corolario

La obesidad ya no es sólo un problema de los países ricos e industrializados, pues se ha incrementado con rapidez en países en vías de desarrollo. La obesidad es todavía una enfermedad descui-

dada por los servicios de salud, en parte por considerarla como una condición provocada por la misma persona y que podría ser fácilmente prevenida y curada con auto determinación y autocontrol, pero la realidad es muy distinta. El estilo de vida, que incluye la alimentación y la actividad física aunado a un cuidadoso manejo psicoconductual, son los pilares del manejo, aunque es frecuente que se tenga que recurrir a la farmacoterapia adyuvante. Muchos años de observación han permitido concluir la dificultad que tiene toda persona obesa para bajar de peso y sobre todo para conservar dicha reducción, pues cada 10 personas que inicialmente se someten a un régimen alimentario y de ejercicio, 7 logran bajar de peso en el primer intento, pero al año, el 90% que bajó de peso, recupera o supera el peso logrado inicial. En otras palabras es utópico esperar que se tenga éxito sólo con dietas y con actividad física, por ello se tiene la esperanza de que avances en la farmacoterapia, ayuden a resolver el problema de la obesidad.

## Referencias

- Zarate A. Diabetes in Mexico. *Diabetes Care* 1991;14:672-675.
- Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132-1143.
- Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, et al. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 1994;272:205-211.
- Pawson IG, Martorell R, Mendoza FE. Prevalence of overweight and obesity in US Hispanic populations. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1522s-1528s.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
- Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973;9:294-298.
- Lissner L, Heitmann BL. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:79-90.
- Clifton H, Charlat O, Tartaglia LA, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996;84:491-495.
- Eckel RH. Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet* 1992;340:1452-1453.
- Roberts SB, Greenberg AS. The new obesity genes. *Nutrit Rev*. 1996;54:4:1-49.
- Weintraub M. Long-term weight control study. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:581-643.