

## GORDOS Y FLACOS

PEDRO GARCÍA BARRENO \*

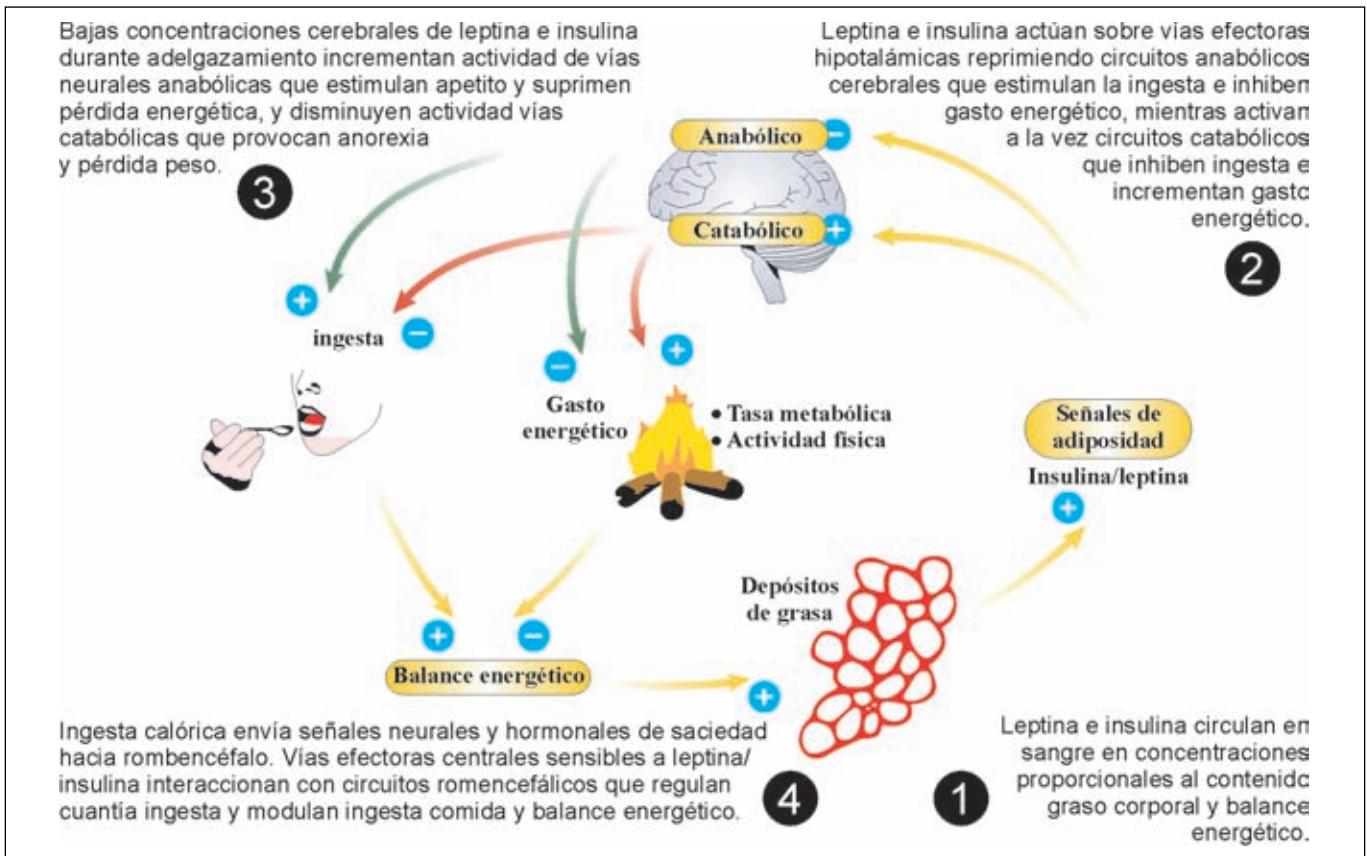
\* Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. pgbarreno@insde.es.

La salud y el bienestar individuales se correlacionan con el mantenimiento de un peso corporal “ideal” durante toda la vida; un concepto que tiene importantes aspectos científicos, estéticos y económicos. El ideal de belleza puede contrastarse entre las fotografías de cualquier pasarela de moda o en las portadas de las revistas dedicadas al culturismo corporal. Desde el lado de la economía, desarrollo se asocia a delgadez y subdesarrollo a obesidad; sin embargo, esta premisa ha sufrido una rotunda revisión. Desde luego, que desde el punto de vista científico hay serias razones para mantener el peso ideal. La obesidad se considera, hoy, un fenómeno médico: la incidencia de enfermedades humanas que incluyen patologías coronaria y cerebro-vascular, hipertensión arterial, algunos tipos de cáncer, diabetes del adulto o litiasis biliar, incrementan con el exceso de peso; y el rendimiento físico, la capacidad de recuperación cardiovascular, la actividad músculo esquelética o la capacidad respiratoria, se correlacionan con el peso ideal. El peso corporal es resultado de numerosos factores: los genes se involucran a través de una serie de mecanismos bioquímicos que incluyen enzimas y hormonas, y que influyen sobre la tasa metabólica basal, el apetito, el número y volumen de los adipocitos, etc. La cantidad de comida (calorías totales) consumida depende de la situación económica, comportamiento psicosocial, satisfacción, ansiedad, estrés, etc. En términos generales, la ganancia de peso es el resultado de una ingesta energética que excede el gasto calórico, y se pierde peso cuando la ingesta calórica es menor que su pérdida. Existen diferentes tipos de obesidad: comienzo precoz caracterizado por un exceso de

adipocitos; comienzo tardío con incremento del tamaño de los adipocitos; depósito graso en caderas y muslos, en las mujeres, o depósito graso en tórax y abdomen, en los hombres. Y hay tres principios coherentes para el tratamiento del sobrepeso que deben observarse en todos los casos: reducir la ingesta calórica sin comprometer la incorporación de nutrientes esenciales; incrementar la actividad física, y modificar el comportamiento y los hábitos alimentarios. La cirugía bariátrica va ganado terreno. Además de la obesidad, existen otros trastornos o enfermedades del comportamiento alimentario. La anorexia es el rechazo a comer, y la hambruna crónica y malnutrición subsiguiente son las consecuencias que pueden conducir a la muerte del individuo. La bulimia se caracteriza por atracones o comilonas seguidas, inmediatamente, de vómito provocado o ingesta laxantes. Quizá, *Ricitos de Oro y los Tres Oseznos* tengan la respuesta adecuada a los temas nutricionales: “Ni tanto, ni tan poco. Lo justo”.

### 1. GORDOS

En los animales adultos, el peso corporal y su contenido graso tienden a mantenerse bastante estables; ello a pesar de las marcadas fluctuaciones de la comida diaria. Aunque pueden inducirse cambios importantes en la adiposidad del organismo mediante restricciones o excesos de la ingesta calórica, el peso corporal recupera el valor de partida en cuanto se retorna a la dieta habitual. Estudios clásicos en animales parabióticos, en los que sustancias circulantes pueden



**Figura 1.** El esquema muestra cómo un cambio en la adiposidad corporal se acopla a modificaciones que compensan la ingesta de alimentos. Leptina e insulina son señales adipocíticas secretadas en proporción al contenido de grasa corporal y actúan en el hipotálamo induciendo un estímulo catabólico e inhibiendo vías anabólicas. Los circuitos catabólicos y anabólicos ejercen efectos opuestos sobre el balance energético (diferencia entre calorías ingeridas y gasto energético) que, a su vez, determinan la cantidad de combustible que se almacena como grasa (Modificada de: <sup>17</sup>, pg 662 fig 1).

moverse entre ellos, demostraron que uno o varios factores transportados humoralmente estaba o estaban involucrados en la regulación del comportamiento alimentario (**Figura 1**).

Aunque son numerosas las señales que pueden contribuir a la regulación de la ingesta y del peso corporal, debe señalarse que los balances a corto y a largo plazo de aquella están controlados por mecanismos distintos aunque interaccionantes. Según este esquema, algunas señales (nutrientes y hormonas gastrointestinales) actúan primariamente como determinantes de saciedad y a efectos de limitar la cuantía de cada comida (**Figura 2**). Las señales que operan a corto plazo tienen una función completamente diferente a la de los reguladores a largo plazo de la homeostasis energética; los últimos son activados en proporción a las reservas de tejido adiposo y a la cantidad de energía consumida en periodos prolongados de tiempo. La insulina y la

leptina son dos miembros representativos de las señales a largo plazo; ambas regulan la ingesta de alimentos y el gasto calórico para asegurar la estabilidad de la homeostasis energética y, también, que el peso y la adiposidad corporales se mantengan relativamente constantes. Las señales a corto plazo no son determinantes primarios de la adiposidad corporal; ello porque están supeditadas al control a largo plazo. Sin embargo, los mecanismos que operan a corto y a largo plazo necesitan operar de manera coordinada para integrar la ingesta y el gasto calóricos, con la finalidad de asegurar la homeostasis energética (**Figura 3**).

### 1.1. Regulación de la ingesta a corto plazo

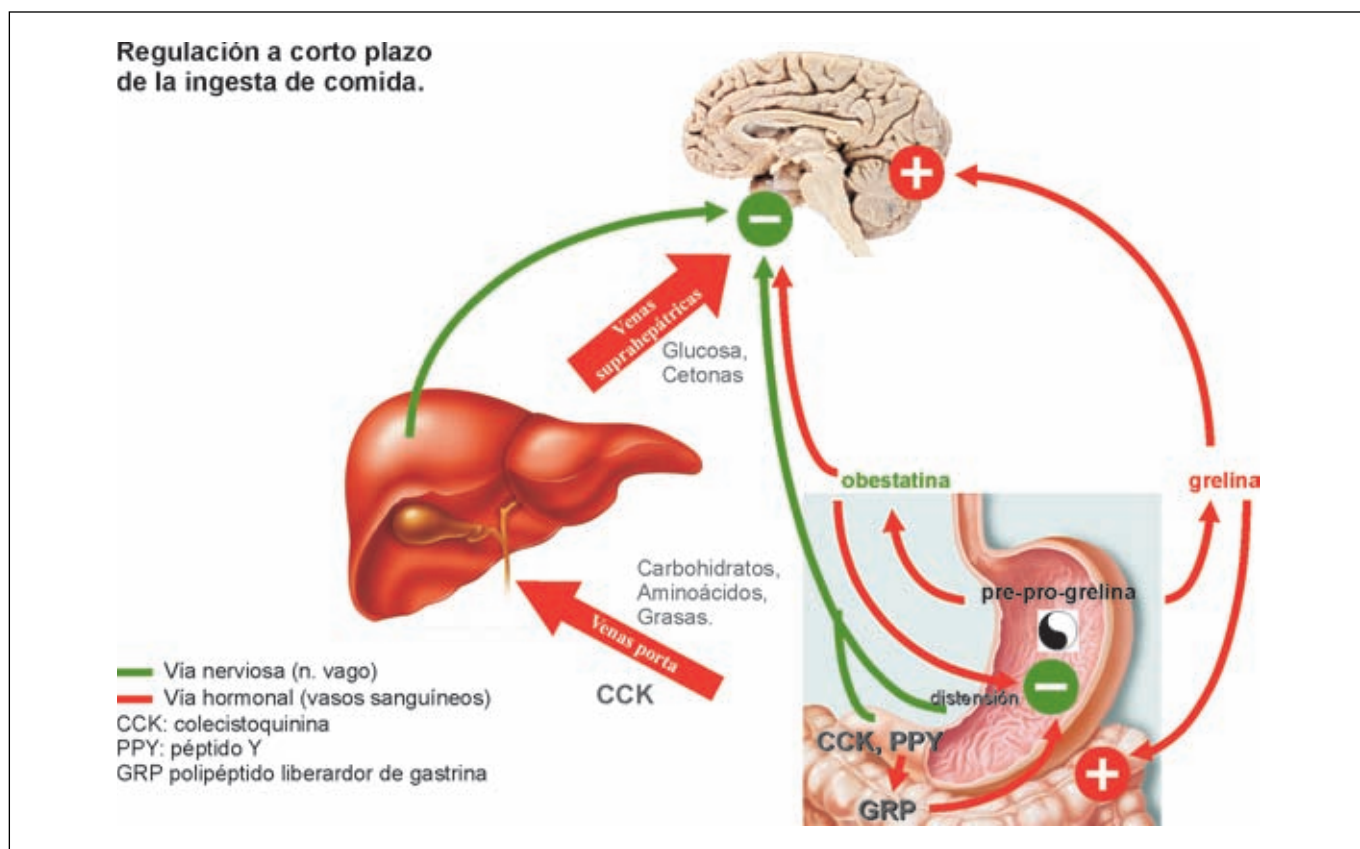
**Nutrientes.** Una hipótesis glucostática o glucopri-va fue propuesta por J Mayer<sup>1</sup> hace cincuenta años: la hipoglucemia incrementa la sensación de hambre y la

ingesta en humanos. Neuronas de respuesta dependiente de glucosa se localizan en las regiones ventromedial y lateral del hipotálamo, y cuya destrucción desemboca, en el ratón, en un síndrome de obesidad e hiperfagia. La bioquímica de la respuesta neuronal a la glucosa es similar a la respuesta de las células beta pancreáticas a la glucosa. Sin embargo, los modelos glucostáticos y glucodinámicos de regulación de la ingesta no son suficientes, por sí mismos, para explicar la compleja regulación del comportamiento alimentario.

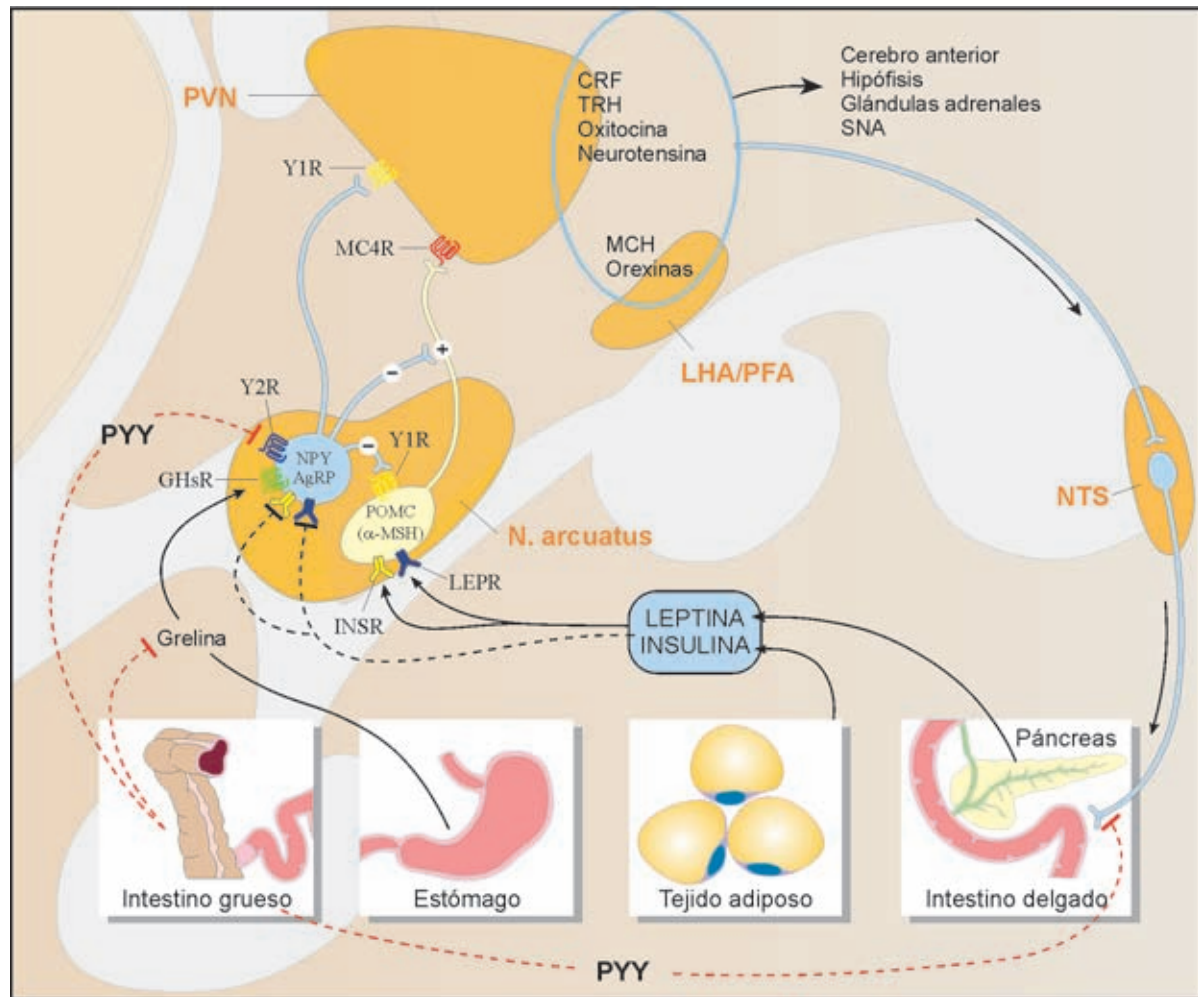
Las proteínas de la dieta inducen saciedad, y el consumo de dietas deficitarias en aminoácidos incrementa

el apetito por comidas ricas en proteínas. Aunque el mecanismo no está bien estudiado, la administración de fenilalanina —precursor de monoaminoneurotransmisores— suprime el apetito en humanos. Los aminoácidos pueden influir en la ingesta por una acción directa sobre el sistema nervioso central (SNC) o a través de receptores localizados en el hígado o en la vena porta; mecanismos también propuestos para la glucosa.

La administración parenteral de sustratos lipídicos, cuyos triglicéridos son degradados por la lipoproteinlipasa en ácidos grasos libres y glicerol, disminuye la ingesta. Sin embargo, debe aclararse si el incremento



**Figura 2.** Regulación a corto plazo de la ingesta de comida. Señales aferentes que viajan por el nervio vago desde mecanorreceptores y desde quimiorreceptores activados por la presencia de nutrientes en el estómago e intestino delgado proximal, están involucradas en el cese de la ingesta alimentaria. Metabolitos que alcanzan el hígado vía portal pueden provocar allí señales aferentes vagales. La glucosa puede modular la ingesta de comida actuando sobre neuronas centrales de respuesta a la glucosa. Las cetonas parece que calman el apetito. El intestino proximal, en respuesta al estímulo provocado por los nutrientes, libera colecistoquinina (CCK) que alcanza el hígado vía portal y el sistema nervioso central vía circulación sistémica; CCK puede actuar sobre receptores de CCK tipo A en ambas localizaciones provocando saciedad. Células endocrinas L en el ileon liberan péptido tipo glucagón 1 (GLP-1) que inhibe la ingesta actuando a nivel hepático o provocando distensión gástrica. El péptido pre-pro-grelina, producido y liberado por el estómago, es precursor de grelina (estimulante del apetito) y obestatina (anoréxica). El polipéptido liberador de gastrina (GRP), producido por células endocrinas de la mucosa gástrica, regula la secreción de gastrina y enlentece el vaciamiento gástrico. Las señales que operan a corto plazo no provocan modificaciones sustanciales en la ingesta de precursores energéticos ni en la adiposidad corporal.



**Figura 3.** Interacciones entre vías hormonales y neurales, que regulan la ingesta y la masa corporal grasa. Los núcleos hipotalámicos paraventricular (PVN) y arqueado (N. arcuatus) y las áreas hipotalámicas lateral (LHA) y paraforal (PFA), contienen neuronas capaces de estimular o inhibir la ingesta de comida. El péptido  $YY_{3-36}$  (PYY) se produce y segrega postprandialmente por células neuroendocrinas L ubicadas en el epitelio del íleon y del colon, en proporción a la ingesta calórica. PYY inhibe neuronas que expresan neuropéptido Y (NPY) y proteína pseudoagouti (AgRP), a través de la inhibición de receptores de NPY tipo 2 (Y2R); ello desinhibe neuronas adyacentes que expresan proopiomelanocortina (POMC) y, con ello, disminuye la ingesta de comida. MC4R, receptor de melanocortina tipo 4; Grs, receptor de secretagogo de hormona de crecimiento o receptor de ghrelina;  $\alpha$ -MSH, hormona estimulante de melanocitos- $\alpha$ ; LEPR, receptor de leptina; INSR, receptor de insulina; CRF, factor liberador de corticotrofina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; MCH, hormona concentradora de melanina; SNA, sistema nervioso autónomo; NTS, núcleo del tracto solitario. ---: inhibición; ?: estimulación (Modificada de: <sup>18</sup>, pg 927 fig 1).

concomitante de cetonas —resultado del aporte de ácidos grasos al hígado— que pueden utilizarse como sustrato metabólico por el SNC e inhiben el apetito, contribuye al efecto anoréxico de la infusión de lípidos. El bloqueo a la utilización de ácidos grasos con inhibidores de la oxidación de grasas estimula la ingesta, un efecto denominado ingesta lipopriva. De manera similar a los efectos de la inhibición del metabolismo de la glucosa, la inhibición del metabolismo lipídico incrementa la producción de hormona concentradora de melanina, un neuropéptido orexigénico, en el hipotálamo lateral. Sin embargo, a diferencia de la glucopri-

vación, no induce la expresión de neuropéptido Y (NPY) ni de péptido pseudoagouti en el núcleo arqueado, ambos productos orexigénicos. Otra molécula relacionada con los lípidos y potencialmente involucrada en la re-regulación de la ingesta es la apolipoproteína ApoA-IV, cuya producción en el intestino se estimula por la absorción grasa, y su administración inhibe el apetito. La Apo A-IV también se produce en el hipotálamo pudiendo jugar algún papel en la regulación de la ingesta.

Junto con la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos, otros productos metabólicos influyen en la regulación de la ingesta: lactato, piruvato y cetonas inhiben la sensación de hambre. La cetonemia severa que ocurre durante la restricción energética prolongada (inanición o hambruna), puede abolir la sensación de hambre en tan extrema situación.

### Señales emitidas por el tracto gastrointestinal.

En 1973, J Gibbs y cols<sup>2</sup> propusieron que señales generadas durante la comida (factores de saciedad), que incluyen péptidos secretados por el tracto gastrointestinal (GI), proporcionarían información al cerebro conducente a inhibir la ingesta y terminar la comida. Quimiorreceptores GI responden a diferentes productos de la digestión: azúcares, ácidos grasos, péptidos y aminoácidos. Además, la entrada de comida en el estómago y en el intestino proximal activa receptores de distensión y mecanorreceptores. Señales emitidas por esos receptores GI avanzan a través de ramas aferentes vagales hacia el tronco cerebral donde ocurre la integración de esta aportación visceral. Las características físicas y químicas de lo ingerido pueden jugar un papel importante en la regulación a corto plazo o inmediata de la ingesta, limitando la cantidad de una comida y, a lo sumo, de la siguiente.

Numerosas hormonas GI han sido involucradas en la regulación de la ingesta de comida. Con la excepción de una de las hormonas GI más recientemente descubierta —grelina—, el resto de los péptidos GI inhiben el apetito. Es importante resaltar que la mayoría de tales hormonas GI y sus receptores respectivos se encuentran en diferentes regiones del SNC y participan en la regulación del comportamiento alimentario; ello entorpece definir la ubicación de las dianas primarias de las hormonas GI. Es probable que la producción y la acción periférica y en el SNC de los péptidos GI representen vías paralelas en la modulación del comportamiento ingestivo. Las principales señales GI involucradas en la regulación a corto plazo de las sensaciones de hambre y de saciedad son la colecistoquinina, el péptido YY y la grelina, que responden a deformaciones mecánicas, a la presencia de macronutrientes y características de pH y tonicidad del contenido, y a la acción regional de hormonas específicas.

La colecistoquinina (*cholecystokinin*, CCK) es secretada por células endocrinas localizadas en la capa

mucosa del intestino delgado proximal; su liberación está condicionada a la presencia de grasa, pequeños péptidos y aminoácidos, resultantes de la digestión gastroduodenal. La CCK inhibe el apetito a través de la activación del subtipo A del receptor de CCK (CCKA). Un modelo animal de obesidad —rata obesa Otsuka Long-Evans Tokushima— que exhibe un comportamiento hiperfágico, tiene un defecto en el receptor CCKA. La CCK, actuando sobre receptores localizados en el píloro y en el hígado induce señales aferentes vagales hacia el tronco cerebral. Como la CCK es un potente inhibidor del vaciamiento gástrico, alguno de sus efectos puede ser secundario a la distensión gástrica provocada por la retención de alimentos. La CCK también es producida y secretada por neuronas hipotalámicas durante la ingesta provocando sensación de hartura. A la larga, CCK interacciona con reguladores a largo plazo del balance energético.

El péptido YY<sub>3-36</sub> (PYY) es secretado postprandialmente por las células endocrinas intestinales de tipo L ubicadas en la mucosa del ileon distal y del colon, en proporción a las calorías ingeridas. En individuos obesos la respuesta está disminuida, aunque consumen un gran número de calorías. La liberación inicial de PYY ocurre inmediatamente después de la ingesta, presumiblemente a través de mecanismos neurales y antes que los nutrientes ingeridos hayan alcanzado el ileon; una segunda oleada del péptido se libera cuando los nutrientes alcanzan la porción distal del ileon. El PYY atenúa la ingesta mediante la inhibición de la motilidad intestinal, actuando como un freno ileal que causa sensación de saciedad, y por medio de aferentes vagales. El PYY interacciona con receptores Y2 inhibiendo neuronas que expresan NPY y proteína pseudoagouti; ello desinhibe neuronas adyacentes que expresan proopiomelanocortina (POMC) provocando saciedad.

La grelina (*ghrelin: growth hormone-releasing peptide*, en relación con la raíz proto-indo-europea *ghre*, que significa crecer) es una hormona producida por el estómago y por el hipotálamo, relacionada estructuralmente con la motilina. La grelina es un péptido acilado de 28 aminoácidos, secretado por las células oxínticas del fundus gástrico. Actuando sobre receptores secretagogos de hormona de crecimiento incrementa la secreción de hormona por la hipófisis, y, a diferencia de los efectos anorexigénicos del resto de las hormonas GI, la administración central o periférica



de grelina incrementa el apetito. La administración de anticuerpos antigrelina lo inhibe. Por su parte, su administración central incrementa la expresión hipotalámica del gen *NPY* cuyo producto es orexigénico, y su administración periférica induce un incremento progresivo de peso debido a una disminución mantenida de la oxidación grasa; ello sugiere la participación de la ghrelina en la regulación del peso corporal a largo plazo.

Además de CCK, PYY y grelina, otras señales GI inciden en la regulación de la ingesta. El péptido-1 tipo glucagón (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) es secretado por las células L ubicadas en el íleon, en respuesta a la entrada de nutrientes en el intestino delgado. GLP-1 puede inhibir la ingesta interactuando con receptores de GLP-1 en el hígado y/o en el tracto GI que activen nervios aferentes vagales hacia el SNC, y, también, a través de la disminución de la motilidad gastrointestinal. Sin embargo, dado que el GLP-1 se produce en la periferia y en el hipotálamo, el papel de ambas fuentes en la regulación fisiológica de la ingesta es incierta. Por su parte, el GLP-1, actuando en colaboración del polipéptido inhibidor gástrico (*gastric inhibitory polypeptide*, GIP), secretado por las células endocrino intestinales K, puede contribuir a la secreción de insulina inducida por los nutrientes; por ello se consideran hormonas incretinas. El polipéptido liberador de gastrina (*gastrin-releasing polypeptide*, GRP), producido por células endocrinas de la mucosa gástrica, es el homólogo en los mamíferos de un péptido (bombesina) aislado inicialmente en la piel de los anfibios. Además de regular la secreción de gastrina y enlentece el vaciamiento gástrico, la administración enteral o parenteral de GRP disminuye el apetito.

Durante la ingesta, glucagón y polipéptido pancreático (PP) son segregados por las células A y F, respectivamente, de los islotes pancreáticos; ello aunque no está aclarada su participación en la regulación del apetito. La administración, periférica o central, de somatostatina produce saciedad; un efecto similar se consigue con la amilina, que se cosegrega con insulina por las células beta pancreáticas, y con el péptido relacionado con el producto del gen calcitonina. Por su parte, la administración crónica de enterostatina inhibe selectivamente la ingesta de grasa.

**Otros reguladores de la ingesta y del balance energético.** La administración, enteral o parenteral, de

algunas citoquinas —específicamente interleuquina 6 (*interleukin 6*, IL-6) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF $\alpha$ )— inhibe el apetito. Aunque las citoquinas, en especial TNF $\alpha$ , están involucradas en la anorexia asociada con la infección y con el cáncer, su papel en la regulación de la ingesta en condiciones normales está cuestionado. Las citoquinas pueden incidir en este proceso a través de sus acciones sobre la sensibilidad a la insulina o la producción de leptina.

Aunque los glucocorticoides son primariamente catabólicos en la periferia, tienen efectos anabólicos en el SNC, donde actúan incrementando el apetito y, con ello, la ingesta de alimentos. En el hipotálamo, glucocorticoides y leptina e insulina tienen efectos antagónicos. La enfermedad de Addison se acompaña de anorexia; los pacientes con enfermedad de Cushing presentan hiperfagia, y la hiperfagia de los animales con déficit de leptina o con ausencia del receptor de leptina se atenúa mediante adrenalectomía. Todo ello sugiere importantes relaciones entre leptina y el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal.

Los mecanismos por los que las hormonas tiroideas influyen en el comportamiento alimenticio no se comprenden bien. Las hormonas tiroideas inducen una marcada estimulación de la tasa metabólica basal, creando un estado de balance energético negativo con pérdida de grasa y reducción de las concentraciones de insulina y de leptina circulantes, que podría ser la causa del incremento de la ingesta.

Por último, el eje hormona del crecimiento hipotalámica-factor de crecimiento tipo insulina (*insulin-like growth factor*, IGF) tiene efectos importantes sobre el balance energético: la hormona del crecimiento incrementa y el IGF atenúa la ingesta; si tales efectos están mediados a través de interacciones con el receptor de insulina no está aclarado. Otra posibilidad es que la hormona del crecimiento y el IGF ejerzan su efecto a través de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (*growth hormone releasing hormone*, GHRH).

## 1.2. Regulación de la ingesta a largo plazo

**Insulina.** Stephen C Woods y cols<sup>3</sup> propusieron por vez primera a la insulina como un regulador a largo

plazo de la ingesta, del balance energético y de la adiposidad corporal. La ingesta de comida estimula la secreción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas; ello es un efecto coordinado mediado a través de la activación de los nervios parasimpáticos que inervan el páncreas, del efecto directo de los nutrientes ingeridos, en especial la glucosa y los aminoácidos, y el estímulo de las incretinas GIP y GLP-1. La concentración de insulina plasmática en ayunas y la respuesta insulínica a la ingesta de comida se correlacionan con la adiposidad corporal. La grasa de la dieta no estimula la secreción de insulina, aunque la presencia de algún ácido graso específico parece necesaria para una respuesta secretora plena de la insulina a la glucosa; sin embargo, los ácidos grasos perturban el transporte de insulina por el cerebro. Aunque el SNC no produce insulina si dispone de receptores de insulina, a los que alcanza tras un periodo de varias horas una vez que la insulina ha alcanzado concentraciones plasmáticas máximas tras la ingesta. Los efectos de la insulina para disminuir la ingesta implican interacciones con varios neuropéptidos hipotalámicos que, también, participan en la regulación por leptina y que incluyen los ligandos neuropéptido Y (NPY) y melanocortina y sus receptores. Además de aplacar el apetito y disminuir la ingesta, la insulina incrementa el tono neural simpático y el gasto energético; así, la insulina modula el balance energético inhibiendo la ingesta de precursores energéticos e incrementando la termogénesis. Debe destacarse la interacción de la insulina, una señal a largo plazo, en la regulación del balance de energía con la CCK, una señal a corto plazo: la sensibilidad al efecto de la CCK para inducir saciedad se potencia por la acción de la insulina en el SNC.

**Leptina.** En 1953, G C Kennedy<sup>4</sup> propuso que el peso corporal está regulado, a la larga, por un factor humoral producido por los adipocitos en proporción a la cuantía de lípidos almacenada en el tejido adiposo. Luego, estudios de parabiosis llevados a cabo por Coleman<sup>5</sup> mostraron que el ratón genéticamente obeso *ob/ob* era incapaz de producir él o los factores que regulan la ingesta. La leptina (*leptos* = delgado) fue descubierta en 1994, cuando Jeffrey M Friedman y cols<sup>6</sup> lograron el clonaje posicional del gen responsable de la obesidad en el ratón *ob/ob*. Este gen se expresa primariamente en el tejido adiposo y codifica una proteína de 16 kDa denominada leptina (**Figura 4**). Pocos meses después, Louis A Tartaglia y cols<sup>7</sup> clonaron el

gen del correspondiente receptor, detectándose mutaciones de él en los ratones *db/db* y en la rata Zucker *fa/fa*. Se han identificado varios subtipos del receptor de los que la denominada forma larga (OB-Rb), que utiliza la vía JAK-STAT de transducción de señales, es esencial para la acción inhibitoria central de la leptina sobre la ingesta de comida. La administración de leptina disminuye drásticamente el apetito e induce pérdida de peso; esto último en cuantía superior a la que cabría esperar de la reducción de la ingesta. El mecanismo de la leptina es doble: disminución de la ingesta e incremento del gasto energético vía de la activación del sistema nervioso simpático. Por otro lado, el que la concentración plasmática de leptina esté elevada en la mayoría de los obesos, indica que el sobrepeso se debe a una resistencia a las acciones de la leptina; resistencia que puede resultar de un bloqueo del transporte de leptina al SNC o a la dificultad de la transducción de la señal. Al igual que la insulina, la acción de la leptina es sinérgica con la de la CCK. Las concentraciones plas-



**Figura 4.** Jeffrey M Friedman, profesor de la Universidad de Rockefeller e investigador asociado del Instituto de Medicina Howard Hughes, identificó, con diferentes colaboradores, el péptido leptina (*leptos* = delgado) y clonó el gen correspondiente. Los dos ratones mostrados tienen un defecto en un gen denominado *obeso* (*ob*). Esta mutación condiciona un fenotipo obeso con una acumulación importante de grasa. La administración de la proteína codificada por *ob*, denominada leptina, reduce el peso y el exceso de grasa del ratón *ob<sup>-</sup>/ob<sup>-</sup>* (©Amgen Inc). El peso normal de los ratones silvestres es de, aproximadamente, 24 g. A las 4.5 semanas del nacimiento, el ratón (A) *ob<sup>-</sup>/ob<sup>-</sup>*, sin tratamiento alguno, pesó 67 g, mientras que el ratón (B) *ob<sup>-</sup>/ob<sup>-</sup>* y de la misma camada que el anterior, pero que recibió leptina, pesó 35 g (**Modificada de:** 19).

máticas de leptina se correlacionan estrechamente con los índices de contenido corporal graso, existiendo una clara diferencia de género; las mujeres presentan concentraciones tres-cuatro veces superiores a las de los hombres en relación con el índice de masa corporal y sin que existan diferencias entre pre y postmenopáusicas. Insulina y glucosa incrementan la expresión génica y la secreción de leptina, pero la interferencia del metabolismo de la glucosa (transporte o glicolisis) bloquea el efecto del metabolito y de la hormona. Con todo, el determinante más importante del patrón circadiano y de la influencia de la ingesta energética sobre las concentraciones de leptina circulante, en humanos, parece ser el efecto estimulador de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa en el tejido adiposo. Junto con sus acciones metabólicas, la leptina, incrementando la actividad de neuronas simpáticas hipotalámicas estimula la liberación de noradrenalina o norepinefrina en las terminaciones noradrenérgicas óseas; aquí, el neurotransmisor se une a receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos sobre los osteoblastos inhibiendo su actividad. De esta manera la leptina reduce la masa ósea. También la leptina regula la reproducción; proyecciones de neuronas del núcleo arqueado que exponen receptores de leptina estimulan, tras su activación por leptina, neuronas que secretan hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotrophin-releasing hormone*, GnRH). GnRH actúa sobre la hipófisis que libera hormona folículoestimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH) y hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH). Los efectos de la leptina en humanos fueron demostrados, en pacientes con lipodistrofia, por Farooqi y cols.<sup>8</sup>

**Otros factores adipocíticos.** La proteína estimuladora de la acilación (*acylation stimulating protein*, ASP), producida por los adipocitos como resultado de la interacción de los factores del complemento C3 y B y de la adipsina, incrementa la eficacia de la síntesis de triacilglicerol; la carencia de ASP retrasa el aclarado postprandial de lípidos. Ratones con noqueo génico C3/ASP presentan depósitos grasos reducidos y un elevado gasto energético. La carencia de diacilglicerol aciltransferasa (DAG-AT) acarrea delgadez y resistencia a la obesidad inducida por hiperfagia. Por su parte, los animales con noqueo del gen que codifica perilipina y por ello con una actividad elevada de lipasa sensible a hormona, son hiperfágicos y delgados y tienen adipocitos de tamaño pequeño. En resumen, ASP, DAG-AT y perilipina son agentes orexigénicos.

### 1.3. Integración por el SNC de las señales de saciedad y orexigénicas

Distintos neuropéptidos integrantes de vías hipotalámicas han emergido como candidatos mediadores de las acciones de leptina e insulina sobre el sistema nervioso central (SNC). Moléculas orexigénicas son aquellas que inducen un incremento en la ingesta de precursores energéticos; ello a través del estímulo del apetito: NPY, proteína pseudoagouti (*agouti-related protein*, AGRP) y hormona concentradora de melanina (*melanin-concentrating hormone*, MCH); también se han incluido en este capítulo los compuestos galanina y orexinas o hipocretinas. Anorexigénicas son aquellas señales que inducen saciedad y, por ello, disminuyen la ingesta alimentaria; el principal representante es la hormona estimulante de melanocitos-  $\alpha$  ( *$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone*,  $\alpha$ -MSH). También son péptidos que promueven un balance energético negativo: hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), hormona liberadora de hormona tirotrópica (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH), transcripto regulado por cocaína y anfetamina (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript*, CART), neurotensina, péptido tipo glucagón-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) e interleuquina-1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ). Atractina, el ortólogo humano del producto del gen *mahogany*, pudiera modular el efecto de AGRP.

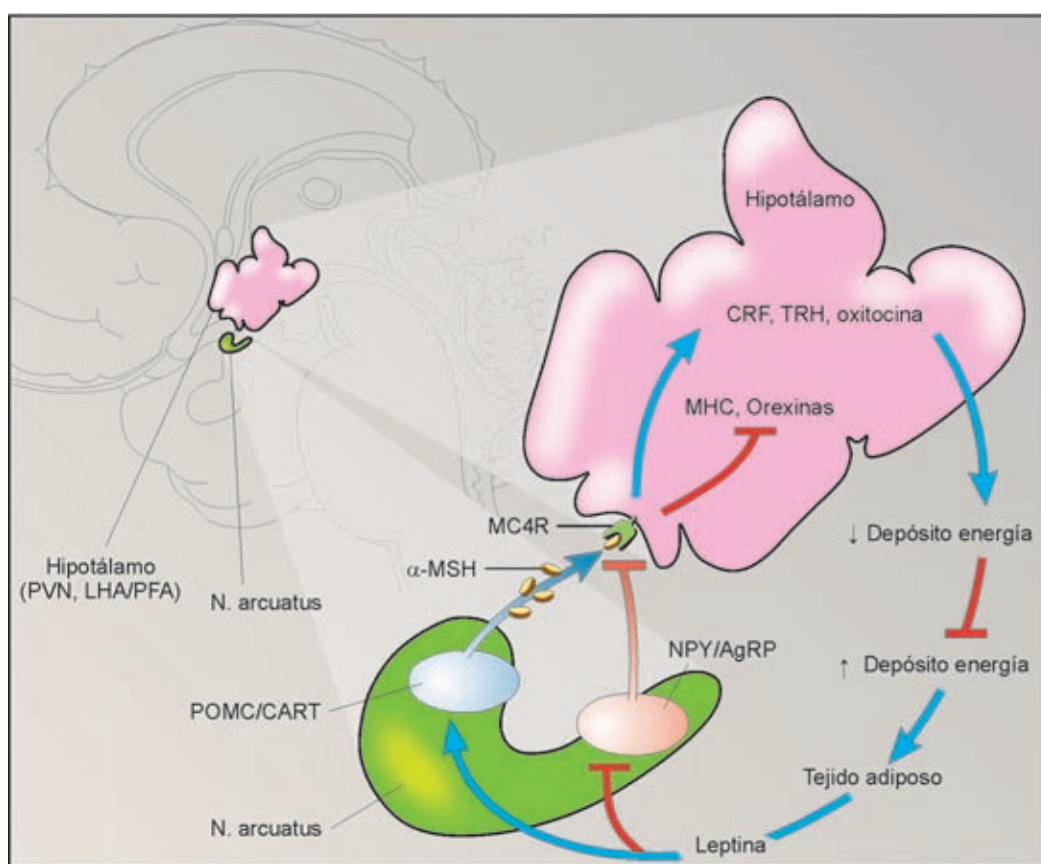
Aunque leptina e insulina participan probablemente en el control de la homeostasis energética por parte del SNC, los datos disponibles señalan a la primera como actor principal. La hipótesis que la obesidad pueda deberse a resistencia a la leptina se sugirió por el hallazgo de concentraciones plasmáticas elevadas de la hormona en pacientes con sobrepeso. Esta hipótesis apunta a que algunos casos de obesidad humana pueden deberse a una acción reducida de la leptina sobre el SNC, y que los individuos afectados son incapaces de responder al tratamiento farmacológico con leptina. Tal tipo de resistencia está bien documentada en ratón (por ejemplo, *db/db*) y rata (por ejemplo, *fa/fa*) que presentan receptores de leptina mutados. Pero también existen fenotipos obesos por otras razones; ellos incluyen animales con ablación génica de tejido adiposo marrón, carentes de receptores de melanocortina tipo 4 (MC4R) o el ratón agouti (*A<sup>y</sup>/a*). Varios mecanismos pueden contribuir a la resistencia a



la leptina; entre ellos, la discapacidad de la leptina para entrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por alteración del transporte de leptina a través de las células endoteliales de la barrera hemato-encefálica. Como la insulina, la entrada de leptina al SNC está facilitada por receptores específicos expresados por las células endoteliales citadas y que funcionan como transportadores de la hormona; si la disfunción de este tipo de transporte puede conducir a obesidad debe ser aclarado, pero el que humanos obesos tengan niveles de leptina en LCR menores que en plasma apuntan en esa dirección. Un bloqueo, total o parcial, de la transducción de la señal provocada por el receptor es otra posibilidad potencial de resistencia a leptina. Como otros receptores de citoquinas, la activación del receptor de

leptina induce la expresión de una proteína —supresor de la señal de citoquina (*supresor of cytokine signalling-3*, SOCS-3)— que actúa como mecanismo de retroalimentación del sistema; la hiperexpresión de SOCS-3 en la patogenia de la obesidad es un tema abierto. Tras la activación del receptor de leptina en el SNC se requieren una serie de respuestas neuronales integradas a efectos de controlar la ingesta y el balance energético. Cualquier fallo en el circuito se manifestará como un cuadro de resistencia a la leptina.

Varias vías que contienen neuropéptidos hipotalámicos son candidatos mediadores de las acciones de la insulina y de la leptina en el SNC. La vía de efecto anabólico más representativa es un circuito que con-

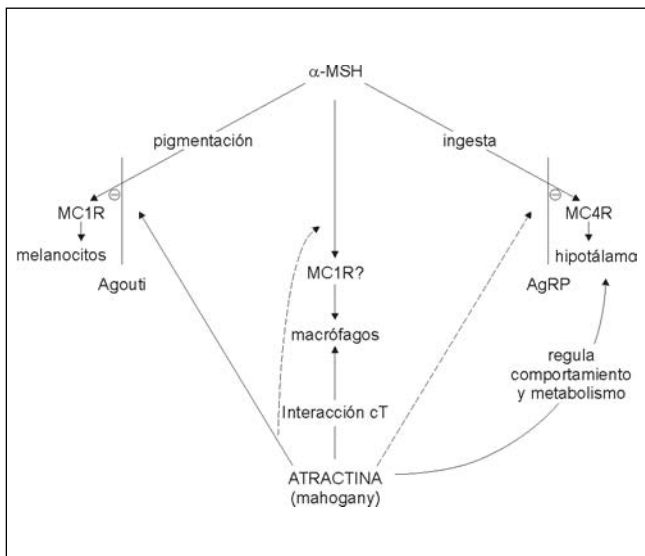


**Figura 5.** Circuitería homeostática reguladora del balance energético a través del receptor de melanocortina tipo 4 (MC4R). El incremento de adiposidad conduce a un aumento de la producción de leptina por el tejido adiposo. La leptina estimula neuronas en el núcleo arqueado (N. arcuatus) del hipotálamo que coexpresan hormonas anorexigénicas: hormona estimulante melanocítica- $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH), un producto de la escisión programada de proopiomelanocortina (POMC), y el transcripto regulado por anfetamina y cocaína (CART). La leptina también inhibe neuronas en el núcleo arqueado que coexpresan hormonas orexigénicas: proteína pseudoagouti (AgRP) y neuropéptido Y (NPY). Las neuronas del núcleo arqueado proyectan sus señales a otras regiones del hipotálamo – núcleo paraventricular (PVN) y áreas hipotálamicas lateral y paraforminal (LHA/PFA) –, donde  $\alpha$ -MSH se une a su receptor (MC4R) y provoca la expresión de efectores anorexigénicos: factor liberador de corticotropina (CRF), hormona liberadora de tirotropina (TRH) y oxitocina, e inhibe la expresión de efectores orexigénicos: hormona concentradora de melanina (MCH) y orexinas. La proteína pseudoagouti (AgRP) actúa como un antagonista de MC4R (Modificada de: <sup>20</sup>, pg 1161 fig 1).

tiene neuropéptido Y: la inyección de NPY en los ventrículos cerebrales o directamente en el hipotálamo estimula el apetito e incrementa la ingesta y reduce el gasto energético a la vez que induce la síntesis de enzimas lipogénicas en hígado y en tejido adiposo blanco. Por ello, la administración central, continua o repetida, de NPY induce un cuadro de obesidad. Dado que el péptido NPY hipotalámico incrementa durante la depleción de las reservas grasas y/o durante la reducción de señales insulina/leptina al SNC, el NPY reúne los criterios de una molécula de señalización anabólica. El hallazgo de que un ratón con noqueo NPY puro, con niveles de insulina y de leptina normales, presenta un comportamiento alimentario normal, ha cuestiona-

do el papel protagonista de NPY. La proteína AgRP, la orexina o hipocretina y la MCH, han sido añadidas a la lista de moléculas efectoras anabólicas candidatas.

Por su parte, las moléculas efectoras catabólicas presentan un conjunto de características opuestas. Melanocortinas como  $\alpha$ -MSH, y CRH, TRH, CART e IL-1 $\beta$  integran la lista creciente de péptidos que promueven un balance energético negativo. La síntesis neuronal de esos péptidos aumenta en respuesta al incremento en la llegada al SNC de señales de adiposidad. Entre ellas, el sistema melanocortínico destaca por su complejidad e importancia en la homeostasis energética. Las melanocortinas como  $\alpha$ -MSH son péptidos productos de la escisión de la molécula precursora POMC, que ejercen sus funciones a través de su unión a miembros de una familia de receptores melanocortínicos. MC4R es el receptor involucrado, y el fenotipo correspondiente al noqueo génico es hiperfágico y obeso (**Figura 5**). Estudios del ratón *agouti*, un modelo de obesidad genética autonómica dominante caracterizado por una coloración amarillenta y obesidad han corroborado la importancia del sistema melanocortínico. El gen *agouti* codifica una proteína que funciona como un antagonista del receptor cutáneo MC1R que, normalmente, es expresado por los folículos pilosos. El bloqueo de la señal MC1R por *agouti* aclara el color de la piel. El ratón *agouti* expresa ectópicamente el gen en el SNC, donde antagoniza MC4R y, con ello, induce obesidad. Aunque NPY se describe como la molécula endógena con mayor potencia orexigénica a corto plazo, la AgRP es la más robusta a largo plazo (**Figura 6**).



**Figura 6.** Interacciones propuestas entre atractina, hormona estimulante de melanocitos- $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH), receptores de melanocortina (MC1R, MC4R) y las proteínas *agouti* y pseudoagouti (AgRP), involucradas en la pigmentación cutánea, inflamación y comportamiento alimentario. Las células pigmentarias cutáneas expresan MC1R, cuya estimulación es necesaria para la síntesis de eumelanina oscura que colorea piel y pelos. La ausencia del receptor resulta en la producción de melanina amarilla o roja. MC4R se expresa en el hipotálamo, y sus defectos se traducen en obesidad. Los efectos de  $\alpha$ -MSH sobre MCRs pueden estar modulados por antagonistas endógenos: *agouti* y AgRP. El pelo produce, normalmente, *agouti* que antagoniza MC1R en los melanocitos vecinos; ello resulta en la síntesis de melanina amarilla. Algunas mutantes murinas que hiperexpresan *agouti* presentan pelo amarillento y obesidad; ello debido al antagonismo con MCRs. AgRP se produce en el hipotálamo y está involucrada en el comportamiento alimentario; su hiperexpresión induce obesidad. Junto a  $\alpha$ -MSH y AgRP una tercera proteína entra en la ecuación: ratones que hiperexpresan *agouti* y a los que se transfecta gen *mahogany* mutado, reversion el fenotipo obeso. Atractina es el ortólogo humano de mahogany (**Modificada de:** <sup>21</sup>, pg 430 fig 1).

Estudios de lesión/estimulación identificaron el núcleo ventromedial hipotalámico como el «centro de saciedad» y el área hipotalámica lateral (AHL) como el «centro de hambre». La estimulación eléctrica del primero suprime la ingesta y su destrucción bilateral induce hiperfagia y obesidad; por el contrario, el estímulo y la destrucción del AHL se siguen de efectos opuestos. Conforme se ha ido ampliando el conocimiento de las subpoblaciones neuronales específicas involucradas en la homeostasis energética del organismo, la noción de «centros» específicos del SNC que controlan la ingesta de comida y el peso corporal ha sido reemplazada por el de vías discretas neurales que generan respuestas integradas aferentes en relación con las reservas energéticas.

Situado inmediatamente por debajo del suelo del tercer ventrículo, el núcleo arqueado es una colección elongada de cuerpos neuronales que ocupan aproximadamente la mitad de la longitud del hipotálamo. NPY y AgRP se colocan en neuronas del núcleo arqueado, demostrando que un único tipo neuronal puede contener múltiples moléculas efectoras anabólicas. El que POMC y CART se coloquen en un subconjunto distinto pero adyacente de neuronas del mismo núcleo hipotalámico indica que los circuitos originados en esta área cerebral tienen papeles muy especializados en la homeostasis energética. La casi totalidad de las neuronas NPY/AgRP y de las POMC/CART expresan receptores de leptina con lo que ambos tipos de neuronas están regulados por leptina pero de manera opuesta. Las neuronas NPY/AgRP son inhibidas por leptina y consecuentemente activadas en situaciones de privación de la hormona; aunque peor caracterizado, el déficit de insulina parece activar, también, esas neuronas. Los hallazgos acumulados indican que el núcleo arqueado es un lugar importante para transducir la información aferente proporcionada por la leptina y la insulina circulantes en una respuesta neuronal.

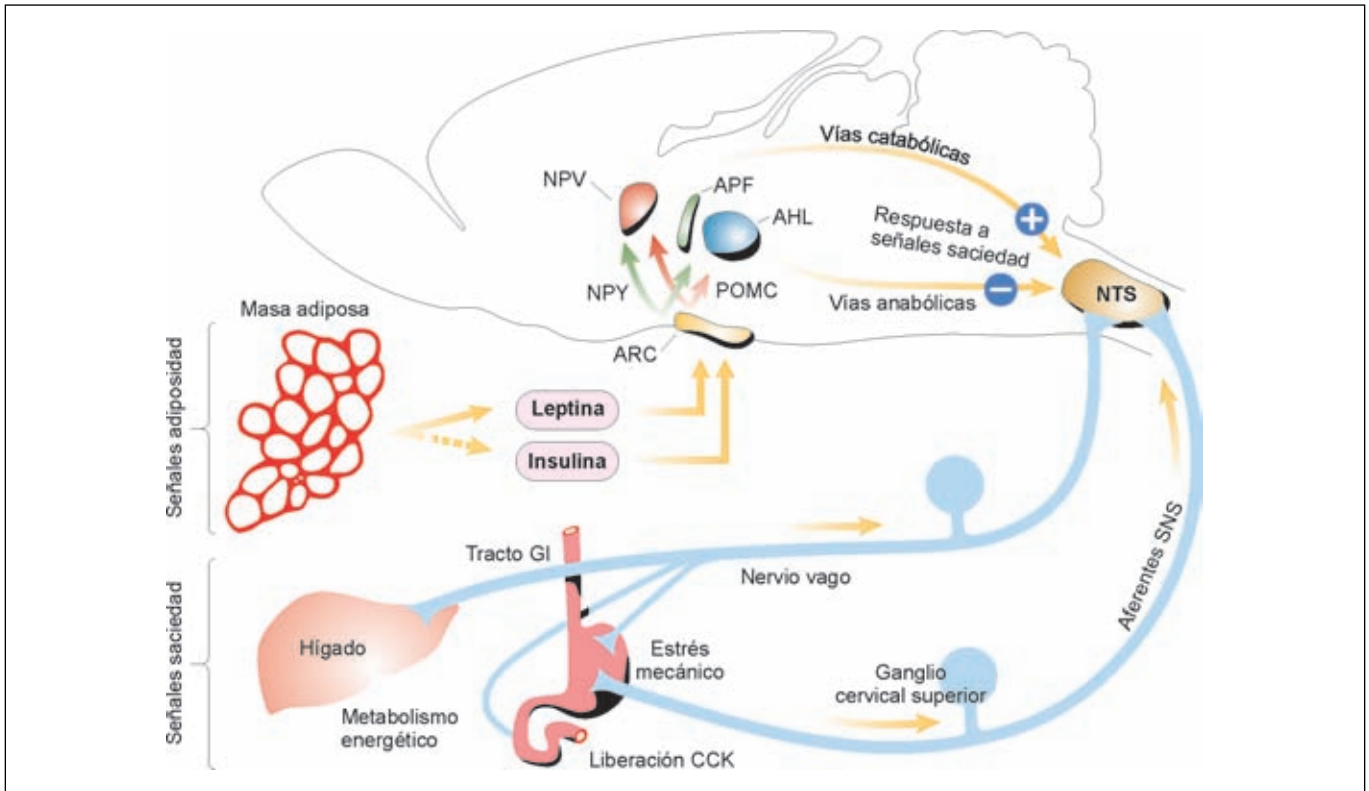
Las neuronas NPY/AgRP (orexigénicas) y POMC/CART (anorexigénicas) se ubican en el núcleo arqueado y representan las neuronas de primer orden en el complejo sistema homeostático energético. Por su parte, las áreas cerebrales inervadas por las neuronas del núcleo arqueado son los lugares en los que se localizan las neuronas de segundo orden involucradas en el circuito homeostático energético; un circuito que se presenta una y otra vez mayor complejidad y que está probablemente formado por vías integradas y redundantes en vez de por una serie de conjuntos discretos de neuronas conectados en serie unos con otros.

Las áreas hipotalámicas que incluyen el núcleo paraventricular (NPV), zona incierta, área perifornical (APF) y AHL reciben numerosos axones provenientes de neuronas NPY/AgRP y POMC/CART ubicadas en el núcleo arqueado. La estimulación de NPV inhibe y la de AHL/APF provoca, la ingesta de alimentos; al contrario, la destrucción bilateral de NPV provoca un síndrome de obesidad por hiperfagia, y las lesiones bilaterales de AHL/APF causan anorexia y pérdida de peso. Tales observaciones sugieren que moléculas señales anorexigénicas y orexigénicas deben sinteti-

zarse en NPV y AHL/APF, respectivamente. De acuerdo con ello, varios neuropéptidos producidos en neuronas NPV inducen anorexia y pérdida de peso cuando se administran centralmente. Ellos incluyen CRH, que causa anorexia y activa el sistema nervioso autónomo simpático además de su papel como el principal regulador del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; TRH, que provoca hiporexia además de estimular el eje tiroideo, y oxitocina, que reduce la ingesta además de regular la función uterina.

La hipótesis que involucra neuronas de segundo orden residentes en ALH/APF en el circuito anabólico se apoya en estudios de MCH, un péptido orexigénico localizado en esta área cerebral. La síntesis de MCH incrementa con la restricción calórica y el déficit de leptina; y animales con noqueo génico MCH comen muy poco y son excesivamente delgados. Todo ello corrobora el modelo propuesto. El receptor MCH es un receptor acoplado a proteína Gi (conocido como SLC-1) que opera a través de la inhibición de cAMP y de proteína quinasa A (PKA). Este efecto es opuesto al mediado por la activación de receptores que ejercen acciones anoréxicas como los receptores MC4 o CRH, que se acoplan a Gs e incrementan cAMP y PKA. Dos péptidos adicionales se expresan exclusivamente en AHL, zona incierta y APF: hipocretinas 1 y 2 u orexinas A y B. La delección del gen *hipocretina/orexina* en el ratón induce narcolepsia; de acuerdo con ello el efecto anoréxico podría ser una inducción de sueño que corta la ingesta. Las neuronas MCH e hipocretina/orexina son inhibidas por la señal POMC o CART y activadas por señal NPY, desde el núcleo arqueado.

Mientras que el hipotálamo juega un papel principal en la interpretación y la respuesta a las señales de adiposidad, no es probable que participe en el procesamiento de las señales de saciedad procedentes del tracto digestivo. La información de saciedad generada en el transcurso de una comida es transportada al rombencéfalo a través de fibras aferentes vagales y otras procedentes del tracto GI que viajan vía del ganglio cervical superior y la columna cervical. Esta información confluye en el núcleo del tracto solitario (NTS), un área del tronco cerebral que integra sensaciones sensoriales procedentes del tracto GI y de las vísceras abdominales, e información gustativa de la cavidad oral. Las señales inductoras de saciedad que alcanzan el NTS se inician por el estímulo mecánico o



**Figura 7.** Esquema neuroanatómico de las vías por las que señales adipocíticas –leptina secretada por adipocitos e insulina secretada por el páncreas endocrino, en proporción a la adiposidad corporal – interactúan con circuitos autonómicos centrales regulando la cuantía de la ingesta. Leptina e insulina activan vías catabólicas – neuronas proopiomelanocortínicas (POMC) – e inhiben otras anabólicas – neuronas neuropeptídicas Y (NPY) –, que se originan en el núcleo arqueado (ARC). Ambas vías se proyectan hacia centros autonómicos del prosencéfalo donde se procesan las señales de saciedad. Información aferente de saciedad proveniente del hígado, tracto gastrointestinal (GI) y péptidos GIs como colecistoquinina (CCK) son transmitidas por el nervio vago y fibras simpáticas (SNS) hacia el núcleo del tracto solitario (NTS), donde son integradas con la información descendente desde el hipotálamo. El resultado neuronal neto tras el procesamiento informativo por el NTS y otras áreas del prosencéfalo es el cese de la ingesta, lo que es potenciado por proyecciones catabólicas del núcleo paraventricular (NPV) e inhibido por señales procedentes de las áreas hipotálamica lateral (AHL) y paraforínica (APF) (Modificada de: <sup>17</sup>, pg 668 fig 6).

químico del estómago e intestino durante la ingesta de comida, información neural inducida por el metabolismo energético hepático y señales humores como CCK producidas por el estímulo de células secretoras neuroendocrinas ubicadas en el epitelio intestinal. Por su parte, leptina e insulina facilitan el efecto de saciedad de la CCK en el NTS. Este núcleo es una central de integración de las señales de saciedad ascendentes, que provienen del aparato digestivo, y descendentes, que parten del prosencéfalo (**Figura 7**).

Por último, al menos tres neurotransmisores monoaminérgicos participan en la regulación de la ingesta. La noradrenalina es un claro efector anabólico en el control del SNC de la homeostasis energética. El comportamiento de la dopamina es complejo, pues su papel en áreas cerebrales diferentes es poco definido;

las vías dopaminérgicas mesolímbicas contribuyen al efecto de recompensa ante comidas apetitosas, pero en el hipotálamo inhiben el apetito. El mantenimiento de una homeostasis energética normal exige una señalización serotoninérgica intacta; agonistas del receptor de serotonina son potentes anorexigénicos. En términos generales, los sistemas neurotransmisores aminérgicos ejercen efectos ambiguos sobre la ingesta de alimentos pero proporcionan dianas efectivas ante diferentes estrategias para el tratamiento farmacológico de la obesidad.

#### 1.4. Diferenciación adipocítica

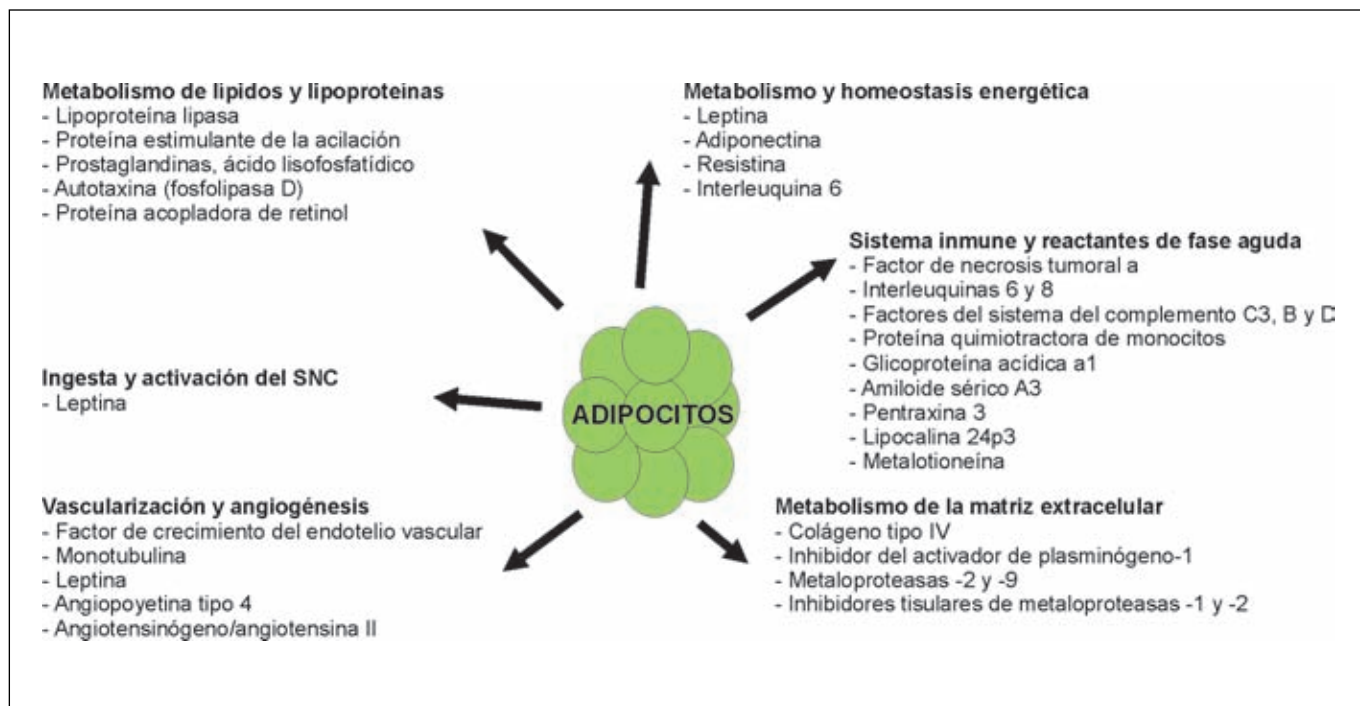
La obesidad es un trastorno neuro-endocrino-metabólico que resulta del exceso de tejido adiposo

blanco (TAB), y representa el principal factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes tipo 2 (*non-insulin dependent diabetes mellitus*, NIDDM), dislipemia (incremento de triglicéridos y disminución de lipoproteínas de alta densidad) y de enfermedad cardiovascular (hipertensión y aterosclerosis); conjunto de entidades médicas al que suele referirse, colectivamente, como “síndrome X”. La lipoatrofia o lipodistrofia, menos frecuente, se caracteriza por la parquedad de tejido adiposo y su asociación con diabetes tipo 1 (diabetes resistente a insulina). El TAB fue originalmente considerado como un tejido inerte formado por un número fijo de adipocitos; se pensó que actuaba como un depósito pasivo de energía que almacena o libera lípidos bajo la influencia de varias hormonas. Sin embargo, el TAB es un órgano endocrino dinámico con funciones pleotrópicas.

Los adipocitos secretan factores que juegan un papel central en la regulación del balance energético, la sensibilidad a la insulina, las respuestas inmunológicas y de la reactividad vascular (**Figura 8**). Además, la expansión del TAB durante la edad adulta resulta de hipertrofia e hiperplasia adipocíticas, y células vasculares estromales derivadas del TAB retienen la capacidad de diferenciación en células adipogénicas, con-

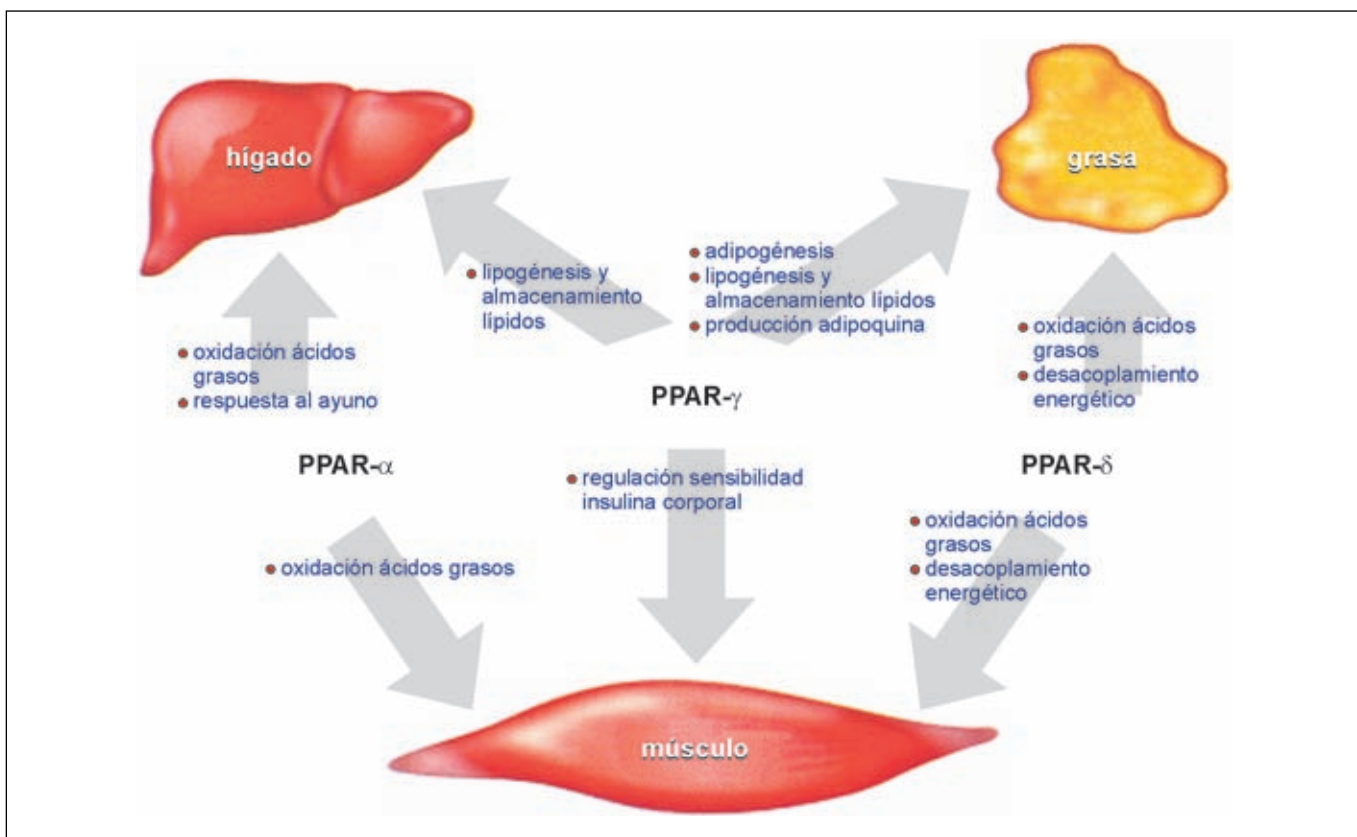
drogénicas, biogénicas y osteogénicas en presencia de factores de inducción que especifican diferentes linajes celulares; todo ello refuerza la plasticidad del TAB, que contiene pseudofibroblastos comprometidos con el linaje adipocítico (preadipocitos) y células precursoras multipotentes.

La adquisición progresiva del fenotipo adipocítico se asocia con cambios en la expresión de más de dos mil genes. Varias familias de factores de transcripción que exhiben modos diferentes de activación y función son reguladores claves del proceso adipogénico, y miembros de la familia C/EBP (*CAATT/enhancer binding protein- $\alpha$* ) y PPAR- $\gamma$  (*Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2*) están implicados en la diferenciación terminal de los preadipocitos en una cascada transcripcional. Además de los factores de transcripción, otras moléculas involucradas en el proceso de transducción de señales —pref-1 y Wnts— también regulan la diferenciación adipocítica. Pref-1 es un inhibidor de la diferenciación adipocítica y se sintetiza como una proteína de membrana; pref-1 se expresa en preadipocitos pero no en adipocitos. Wnt-1 participa en el destino preadipocítico de células mesodérmicas. PPAR se muestra en otras dos isoformas (PPAR- $\alpha$  y PPAR- $\delta/\beta$ ), de tal manera que esta superfamilia de



**Figura 8.** Resumen de las principales funciones controladas por productos secretados por el adipocito.





**Figura 9.** Integración metabólica por PPARs. Las tres isoformas PPAR regulan la homeostasis de lípidos y de glucosa a través de acciones coordinadas en hígado, músculo y tejido adiposo (Modificada de: <sup>22</sup>, pg 358 fig 3).

receptores nucleares representa una intrincada red de factores de transcripción que regula de manera integrada el metabolismo intermediario (**Figura 9**).

Los adipocitos maduros, el componente principal del TAB, están perfectamente equipados para funcionar plenamente en el depósito y balance energético bajo estricto control hormonal. Sin embargo, el descubrimiento de la intensa actividad secretora del adipocito ha hecho del TAB un órgano extremadamente dinámico. Además de las proteínas involucradas en el metabolismo lipídico y lipoproteico, citoquinas y factores de crecimiento, los adipocitos sintetizan productos que participan en la regulación de la ingesta de alimentos y en la homeostasis energética. Los factores producidos y secretados por los adipocitos incluyen: leptina, adiposina, ASP, proteína agouti, angiotensina II, prostaglandinas, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (*tumor necrosis factor*, TNF- $\alpha$ ), factor inhibidor de la migración de macrófagos (*macrophage migration inhibitory factor*, MIF), resistina, adiponectina, proteína secretada ácida y rica en cisteína (*secreted protein*

*acidic and rich in cystein*, SPARC), PPAR $\gamma$  *angiopoietin related* (PGAR) / *fasting-induced adipose factor* (FIAF) y vistafina.

La resistina es un péptido de 114 aminoácidos que contiene una región rica en restos cisteína similar a los existentes en los factores de crecimiento secretados; es un producto exclusivamente adipocítico —aunque macrófagos activados lo secretan— que ha sido involucrado en la resistencia a la insulina en el obeso. La adiponectina (*adipocyte-complement-related protein* - Acrp30, ApM-1 o adipoQ), relacionada con el factor C1q de la vía clásica de activación del complemento sérico, reduce sus concentraciones plasmáticas en los humanos obesos. La administración de adiponectina induce pérdida de peso en ratones con dieta con alto contenido graso pero sin provocar anorexia, un efecto asociado con un incremento de la oxidación de ácidos grasos libres por el músculo. SPARC, osteonectina o BM-40 pertenece al grupo de proteínas matricelulares que modulan la adhesión celular, diferenciación y angiogénesis; no es un producto específi-



co de los adipocitos y su expresión se limita a la remodelación tisular (consolidación de fracturas), tumorigénesis y fibrogénesis (cicatrización). También está involucrado en la regulación de los niveles del inhibidor I del activador del plasminógeno (*plasminogen activator inhibitor* I, PAI-I), pudiendo ser el responsable del incremento plasmático de PAI-I observado en la obesidad; también participa en la hiperplasia y neovascularización del TAB. PGAR/FIAF es el producto de un gen diana de receptores activados por proliferadores de peroxisomas, y es una proteína secretada del tipo fibrinógeno/angiopoyetina, que se produce predominantemente en el tejido adiposo y en la placenta; su concentración plasmática se eleva durante el ayuno y disminuye con la ingesta crónica de grasa, lo que sugiere un papel en la regulación del metabolismo en condiciones de ayuno.

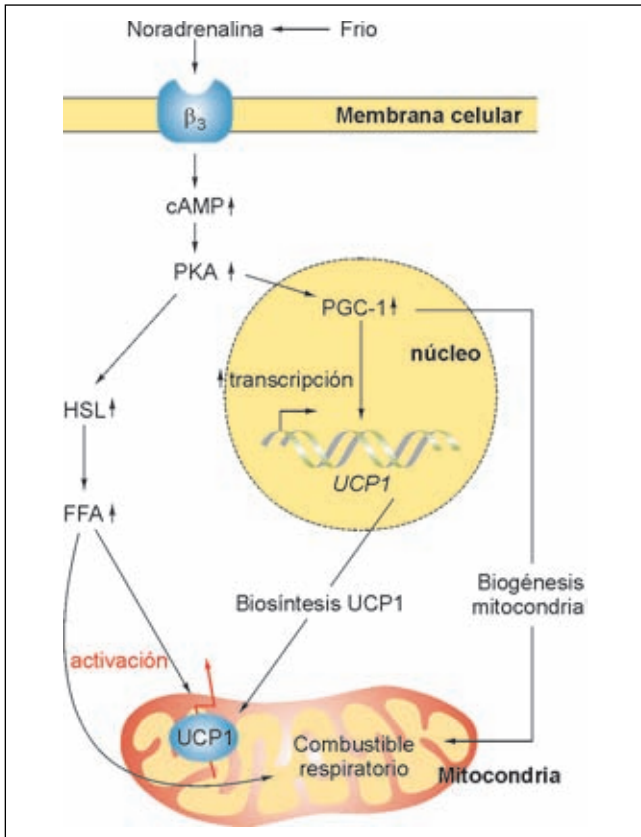
En resumen, resistina, junto con TNF- $\alpha$  e IL-6 inducen resistencia a la insulina: TNF- $\alpha$  es una citoquina proinflamatoria que suprime la expresión de genes adipocíticos específicos; resistina mantiene los niveles de glucemia durante el ayuno, y la producción de IL-6 incrementa en obesidad y en diabetes. Adiponectina y visfatina son adipocinas que trabajan sinérgicamente con insulina para incrementar la captación y el metabolismo de glucosa en el músculo y para bloquear la formación de glucosa (gluconeogénesis) en el hígado. Adiponectina activa a la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), modula las vías de señales controladas por el factor de transcripción NF- $\kappa$ B, incrementa la oxidación de ácidos grasos por el músculo, protege a las células endoteliales, y está reducida en diabéticos y en obesos. Visfatina, secretada por la grasa visceral, se une al receptor de insulina en un sitio independiente al que se acopla insulina y actúa como un mimético natural de insulina. Leptina activa AMPK y actúa a niveles central y periférico regulando el metabolismo y reduciendo la ingesta de alimentos, y está reducida en individuos con raros cuadros de obesidad con base genética.

### 1.5. Papel de los tejidos periféricos en el balance energético

Aunque la idea predominante es que el tejido adiposo crece con la ingesta y se consume con el ejercicio, una forma de tejido adiposo denominada *marrón*

es un actor importante en el control de la obesidad. En 1961, Eric G Ball y Robert L Jungas<sup>9</sup> propusieron la propiedad termogénica del tejido adiposo marrón (TAM); desde entonces, numerosos trabajos han mostrado la distintiva capacidad de este tejido para responder a diversos estímulos ambientales generando calor a partir de la energía metabólica almacenada. En respuesta a la estimulación del sistema nervioso autónomo simpático, el TAM orquesta una expansión hiperplásica e hipertrófica, incrementa el flujo de sangre y recluta lípidos e hidratos de carbono con destino al metabolismo oxidativo. Un elemento crítico en la termogénesis del TAM es su mecanismo para disipar el gradiente de protones mitocondrial; un sistema que gobierna la proteína desacoplante mitocondrial (*uncoupling protein*, UCP) específica del TAM, también denominada termogenina. Esta proteína, ahora denominada UCP1 controla la pérdida de protones con el propósito de producir calor a expensas de abortar la producción de ATP. El desacoplamiento mitocondrial (producción de calor y bloqueo de la producción de ATP) se activa por los ácidos grasos libres liberados como resultado de la lipólisis hormonodependiente. La hiperexpresión de UCP1 en los tejidos adiposos blanco y marrón, hace a los animales transgénicos resistentes a la obesidad (**Figura 10**).

Receptores  $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta$ ARs) acoplados a proteínas G (pG) controlan la capacidad de la nora-drenalina para estimular lipólisis y termogénesis en los adipocitos. Existen tres subtipos:  $\beta$ 1AR,  $\beta$ 2AR y  $\beta$ 3AR. Los subtipos 1 y 2 se expresan universalmente; sin embargo, la expresión de  $\beta$ 3AR en los adipocitos es una función de la diferenciación y, como otros genes específicos de adipocitos, requiere la coexpresión de C/EBP $\alpha$  para su inducción y mantenimiento. Dos características de este sistema son: los modelos animales de obesidad (ratón *ob/ob*, rata Zucker *fa/fa*) presentan una perturbación de la función de los  $\beta$ ARs; y  $\beta$ 3AR tiene la propiedad única de acoplarse simultáneamente a pGs y pGi con la consecuente activación, también simultánea, de las vías de transcripción de señales que involucran la proteína quinasa A (PKA) y la vía MAP quinasa (MAPK), respectivamente. La activación combinada de PKA y MAPK es responsable de la aparición de adipocitos marrones termogénicamente activos en TAB y de la regulación integrada de ciertas acciones metabólicas de los  $\beta$ 3-agonistas como la activación de la lipasa sensible a hormonas y el programa



**Figura 10.** Regulación de la termogénesis en el tejido adiposo marrón (TAM). El TAM tiene la función específica de la termogénesis. Agonistas adrenoreceptores (noradrenalina) actúan sobre adrenoreceptores- $\beta_3$  que inducen la activación de una proteína mitocondrial denominada proteína desacoplante-1 (UCP1). UCP1 es específica de adipocitos marrones y residen en la membrana mitocondrial interna donde disipa el gradiente de protones acoplado al metabolismo oxidativo, con lo que se genera calor (flecha roja). La activación aguda de UCP1 ocurre vía interacción de la proteína con ácidos grasos libres (FFAs) derivados de una actividad incrementada de la lipasa sensible a hormona (HSL). Además, existe un incremento a largo plazo de la expresión del gen  $UCP1$ . Esta expresión está mediada por la inducción dependiente de cAMP de un factor nuclear, el coactivador PGC-1, que también induce biogénesis mitocondrial. PGC-1 = coactivador del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (Modificada de: <sup>23</sup>, pg 251 fig 2).

general de lipogénesis versus lipólisis.  $\beta$ ARs, a través de la vía pGs/adencilato ciclase (AC) → cAMP → PKA, estimulan lipólisis mediante la activación de la lipasa sensible a hormona (*hormone-sensitive lipase*, HSL); los ácidos grasos libres producidos incidirán sobre UCP1 provocando desacoplamiento oxidativo mitocondrial y termogénesis. Por otro lado, el incremento de la PKA también incita un incremento en la transcripción del gen  $UCP1$ ; ello a través de la hiperexpresión del coactivador 1 del receptor activado por proli-

feradores de peroxisomas (*peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) co-activator-1 (PGC-1)*). Por otro lado, el sistema nervioso autónomo parasimpático se opone a la lipólisis favoreciendo el depósito de grasa; un efecto predominantemente nocturno.

Proteínas homólogas (UCP2, UCP3) a UCP1 han sido identificadas en otros tejidos. Se ha propuesto una conexión entre el desacoplamiento mitocondrial y la producción de especies reactivas o radicales libres de oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS); una relación para la que se ha involucrado a UCP2 en células fagocíticas: células de Kupffer en el hígado y en macrófagos. La presencia de UCPs plantea la posibilidad de que puedan existir mecanismos termogénicos en otras células fuera del tejido adiposo marrón.

## 1.6. Susceptibilidad genética de la regulación del peso corporal

La mayoría de las formas sindrómicas de obesidad —Cohen, Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alstrom— han sido mapeadas genéticamente pero los genes causales no han sido clonados. Los genes obesos clonados hasta la fecha corresponden a sus respectivos productos: leptina, receptor de leptina, **pro-opiomelanocortina (POMC)**, **receptor de melanocortina tipo 4 (MC4R)** y **proconvertasa 1 (PC1)**. El gen de leptina o gen *ob* codifica una hormona sintetizada y secretada por adipocitos en proporción a su contenido en grasa. En el hipotálamo la leptina se une a su receptor —codificado por el gen *db*— y, entre sus efectos, estimula la expresión del gen *POMC*. La enzima PC1 escinde POMC para formar hormona adrenocorticotrófica (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH y hormona estimulante de melanocitos- $\alpha$  ( *$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone*,  $\alpha$ -MSH); esta última reduce la ingesta de comida cuando se une a su receptor MC4R (vía antiorexigénica). El que no se hayan identificado —en cuadros de obesidad humana monogénica— mutaciones en la vía orexigénica de la compleja regulación de la ingesta energética, puede apuntar a que sea la vía de la leptina la llave reguladora primaria del balance energético en el humano.

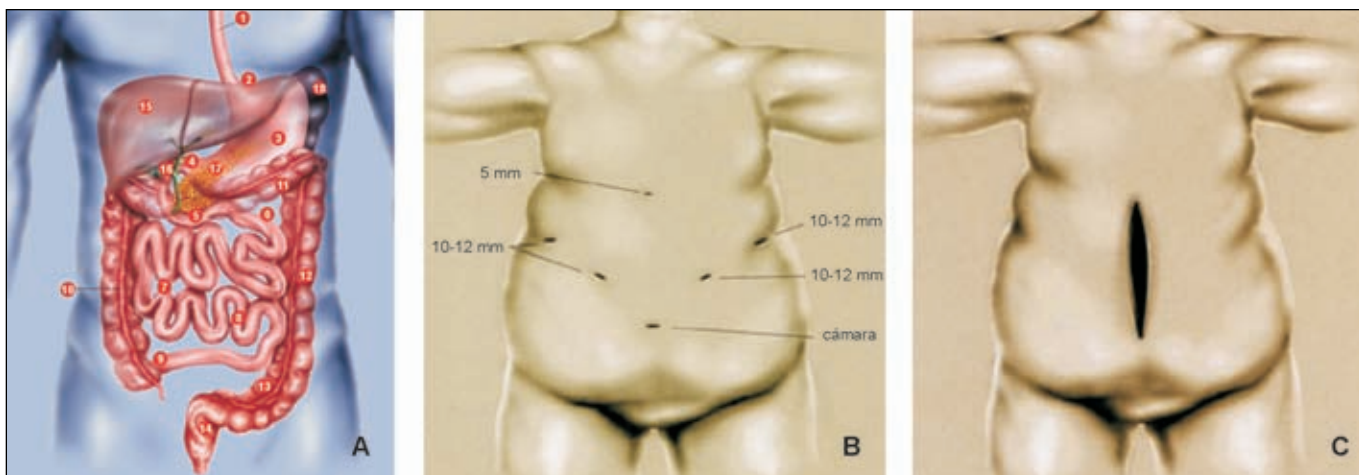
Los cinco genes humanos causantes de obesidad monofactorial caen en dos categorías sobre la base de

su prevalencia. La primera incluye los genes que codifican leptina, receptor de leptina, POMC y una forma muy rara de obesidad recesiva que se asocia a disfunción endocrina hipofisaria. El fenotipo de obesidad mórbida de estas entidades se inicia en las primeras semanas de vida e incluye hiperfagia constante e hipogonadismo hipogonadotrófico; el tratamiento con leptina recombinante provoca saciedad y una rápida pérdida de masa grasa sin alteraciones de la masa magra. El segundo grupo de formas monogénicas de obesidad no sindrómica lo componen una serie de mutaciones del gen *MC4-R*, que puede considerarse como un gen eficiente: un gen cuyo producto induce eficiencia energética. Recientemente se ha identificado un gen que incide en la vía orexigénica: la hiperexpresión del gen *GAD2* conduce a una producción exagerada del neurotransmisor ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) que, interaccionado con el neuropéptido Y, estimula el apetito. Respecto a las formas de obesidad poligénica, más frecuentes, las indagaciones se centran en la búsqueda de genes candidatos; variaciones en los genes de receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos, que son estimulados por noradrenalina, pueden modificar la activación de la proteína desacopladora 1. Cierta variante del gen del receptor adrenérgico ha sido identificada en la población con obesidad mórbida en ambientes determinados; sin embargo, los polimorfismos del gen citado pueden ser condición necesaria pero no suficiente para inducir obesidad. Iguales conclusiones pueden derivarse del estudio de los polimorfismos de *PPAR $\gamma$* .

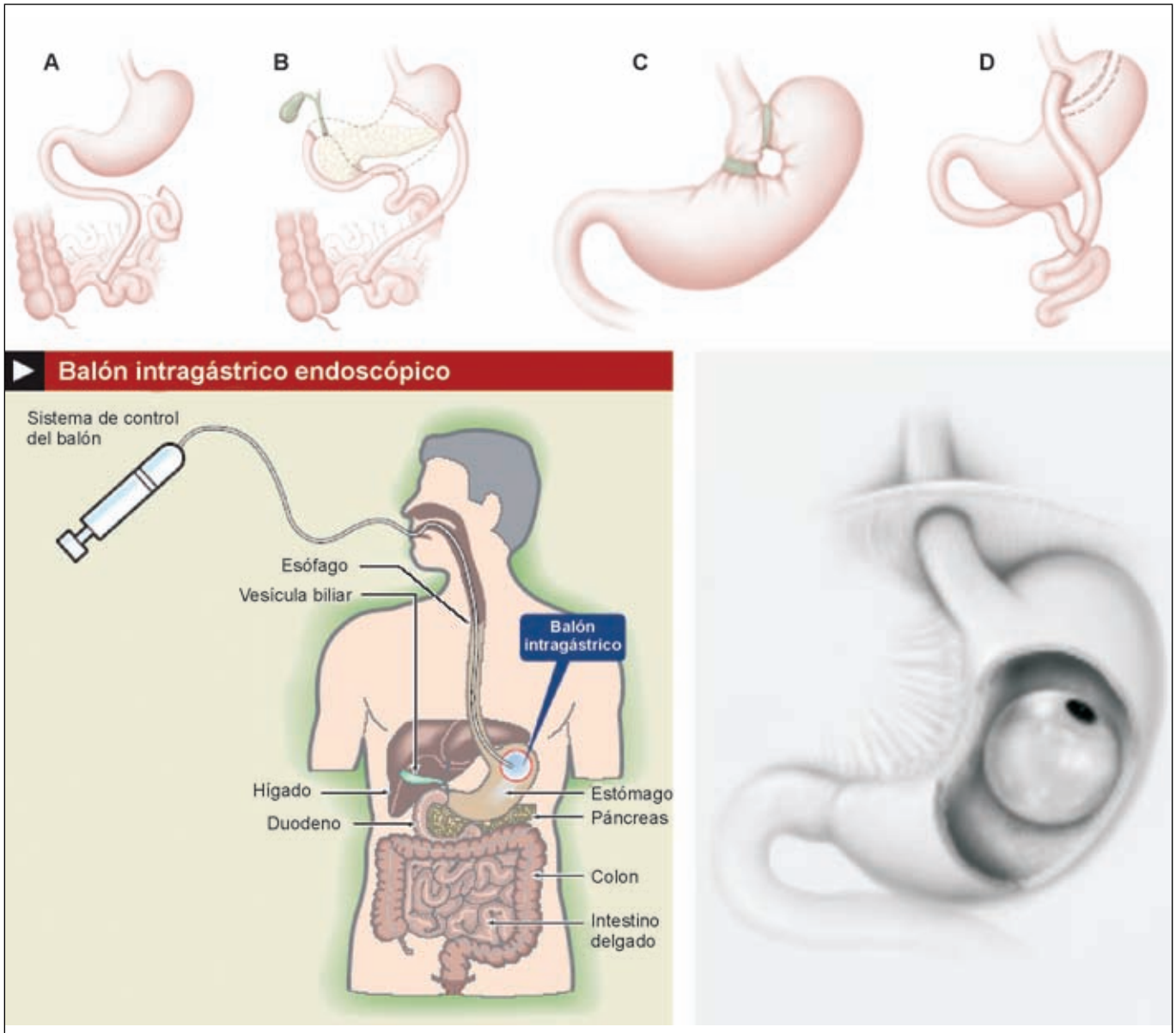
Por su parte, estudios de determinados grupos poblacionales obesos han proporcionado información sobre posibles regiones candidatas: 3q27 (síndrome metabólico/resistencia insulina), 10p11 y 20q13 (familias francesas, alemanas y americanos negros y blancos) o 11q (indios pimas). En resumen, la obesidad se manifiesta como una enfermedad oligogénica cuyo desarrollo puede modularse por varios genes modificadores poligénicos y por factores ambientales.

### 1.7. Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica (*baros* = peso + *iatrikē* = medicina) es una subespecialidad de la cirugía del aparato digestivo que ha evolucionado de manera continuada desde unos inicios esporádicos y casi experimentales en la década de los 1950s. El primer procedimiento bariátrico precedido por estudios experimentales en animales, presentado a una sociedad quirúrgica reconocida y publicado en una revista con comité de selección, fue el realizado por Arnold Kremen y cols<sup>10</sup> en 1954. El caso presentado fue una derivación (*bypass*) yeyuno-ileal, consistente en una anastomosis entre el yeyuno proximal y el íleon terminal, cortocircuitando un largo segmento del intestino delgado involucrado en la absorción de alimentos que, posteriormente fue modificada una y otra vez (**Figura 11**).



**Figura 11.** A) Sistema digestivo humano. 1: esófago. 2: cuerpo gástrico. 3: unión esófago-gástrica. 4: píloro. 5: duodeno. 6: yeyuno. 7: tramo yeyuno-ileal. 8: íleon. 9: íleon terminal y unión íleo-cecal. 10: colon ascendente. 11: colon transverso. 12: colon descendente. 13: sigma. 14: recto. 15: hígado. 16: vía biliar. 17: páncreas. 18: bazo. B) Acceso laparoscópico (cirugía de invasión mínima) para cirugía intra-abdominal. C) Acceso mediante laparotomía (cirugía clásica) para cirugía intra-abdominal (Modificada de: <sup>24</sup>).



**Figura 12.** Cirugía bariátrica. Las técnicas quirúrgicas clásicas se basan en los principios de malabsorción (el alimento escapa a la acción absorbente del intestino delgado) como la derivación (bypass) yeyunoileal (A), y de restricción (disminución del reservorio gástrico) como la gastroplastia con banda horizontal (C). Esta última es una cirugía restrictiva pura (reducción del reservorio gástrico, que impone una reducción de la cantidad de alimentos ingerida, pero se mantiene la continuidad anatómica del tracto digestivo; es decir, el alimento recorre el tracto intestinal sin interferir la secuencia digestiva y absorbente, que se mantienen intactas). Otras técnicas combinan los dos principios anteriores. La derivación en Y de Roux (D) se considera el estándar de oro del tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida. Es una técnica en principio restrictiva (se crea un neo-reservorio gástrico pero sin resección de parte alguna del estómago) que limita la cantidad de alimentos ingerida con la consiguiente disminución de la ingesta calórica; sin embargo, se asocia el principio de malaabsorción porque se impide al alimento contactar plenamente con las secreciones gástrica, biliar, pancreática y duodeno-yeyunal. El alimento sólo tiene oportunidad de contactar con tales secreciones lejos del lugar anatómico prefijado, con lo que llega al yeyuno distal mal digerido y, por lo tanto, difícil de absorber. Este procedimiento quirúrgico se introdujo en la década de 1960s y, desde entonces, ha sufrido numerosas modificaciones. En la derivación bilio-pancreática (B) se resecan, aproximadamente,  $\frac{3}{4}$  partes del estómago (se extirpan el cuerpo y antro gástricos y se mantiene el fondo y la porción de salida) con lo que se reducen la ingesta de alimentos y la producción ácida, y se secciona el intestino delgado a nivel del íleon. La boca distal del intestino delgado se anastomosa al remanente del fondo gástrico, creándose el denominado canal alimentario de la derivación. Por él se mueve el alimento ingerido, aunque la absorción, por las mismas razones que las apuntadas en la "Y de Roux", es muy escasa. La bilis y el jugo pancreático circulan a través del canal biliopancreático, que desembocará a nivel del íleon terminal, en el denominado canal común. El cirujano puede variar la longitud del canal común para regular la cantidad de proteínas, grasas y vitaminas liposolubles absorbidas (Modificado de: <sup>25</sup>, pg fig).

Obesidad mórbida (obesidad clínicamente grave) es una enfermedad por exceso de reservas de energía en forma de grasa. Obesidad mórbida se define por un índice de masa corporal (*body mass index*: BMI)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, o BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> asociado a condiciones comórbidas: apnea del sueño, insuficiencia pulmonar (síndrome de Pickwick), hipertensión o diabetes, o problemas que interfieren con el estilo de vida (relaciones sociales o familiares). Tal situación se relaciona con problemas físicos reales bien reconocidos; el más obvio es un incremento de la tasa de mortalidad. La obesidad representa un problema para la salud porque se asocia con un incremento en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, diabetes mellitus tipo II, hipertrigliceridemia y disminución de lipoproteínas de alta densidad. Además, la obesidad mórbida incrementa las tasas de mortalidad por cáncer: endometrio, vesícula, cerviz, ovario y mama en la mujer, y colorrectal y de próstata en el hombre.

La obesidad mórbida es una enfermedad cuyo tratamiento quirúrgico tiene por objetivos la pérdida de peso y la prevención de sus complicaciones secundarias. El tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida es médicamente necesario porque es el único método que se ha mostrado eficaz para controlar el peso a largo plazo. El abordaje quirúrgico de la obesidad no es cirugía estética ni un mero procedimiento cosmético; la cirugía bariátrica no elimina tejido adiposo (grasa) por succión (liposucción) o mediante excisión. La cirugía bariátrica implica la reducción del tamaño del reservorio gástrico, con o sin cierto grado de malabsorción asociada (exclusión de parte del intestino delgado involucrado en la absorción alimentaria). El comportamiento alimentario mejora drásticamente (saciedad), lo que reduce la ingesta calórica. Los riesgos del tratamiento quirúrgico de la obesidad contemplan complicaciones per- y peri-operatorias y a largo plazo. La gran experiencia acumulada con técnicas clásicas (laparotomía) señala que la mortalidad perioperatoria inmediata es relativamente baja. La morbilidad en el periodo perioperatorio temprano (infección de la herida quirúrgica, dehiscencias, fallo de las suturas gástrica y/o intestinal, estenosis del estoma, úlceras marginales, problemas pulmonares y tromboflebitis profunda de los miembros inferiores) ronda el 10%, aunque el riesgo agregado de las dos complicaciones principales (fallo de las suturas y tromboflebitis profunda) es menor que el 1%. Las tasas de

mortalidad y morbilidad de las reintervenciones son muy superiores a las de las intervenciones primarias. Por su parte, las técnicas de invasión mínima (laparoscopia) ofrecen una disminución significativa de todo tipo de complicaciones (**Figura 12**).

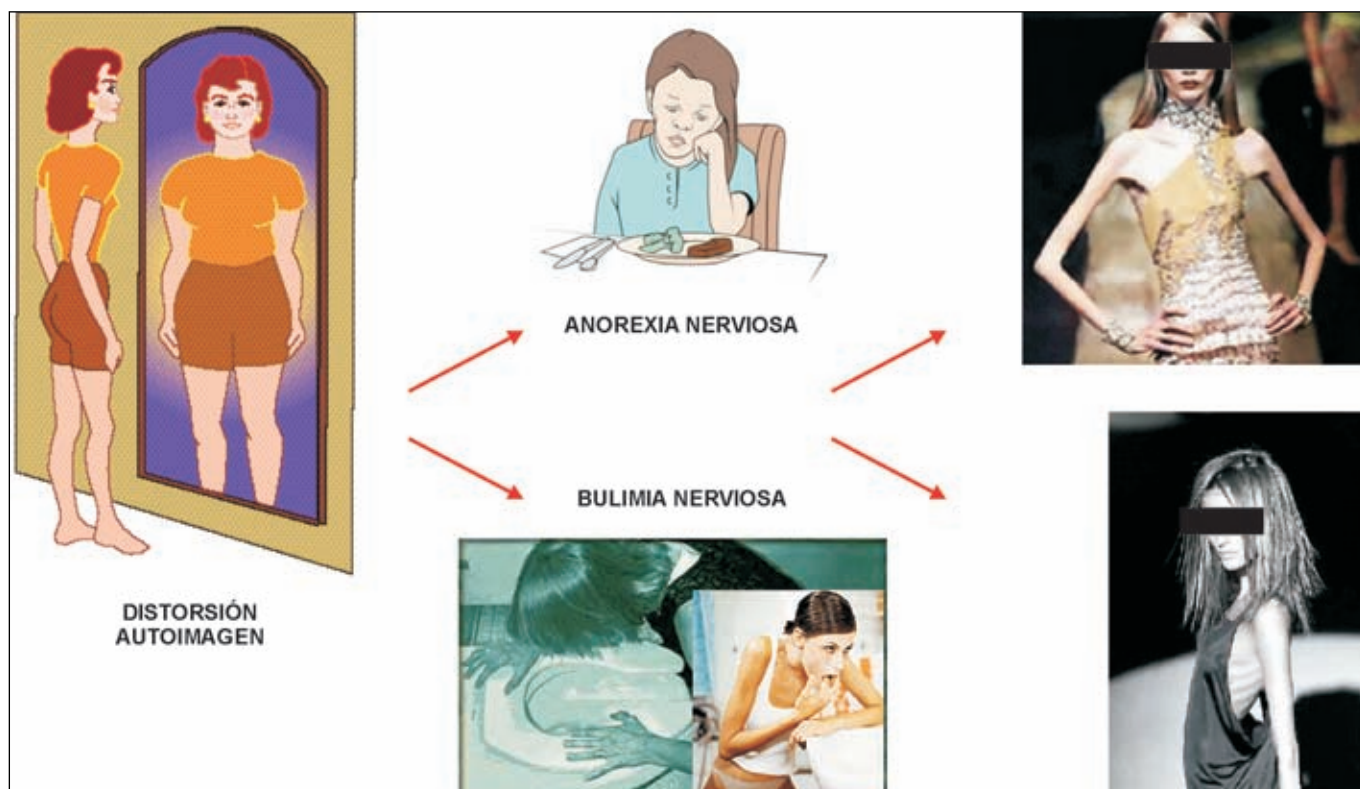
La pérdida de peso alcanza el máximo a los 18-24 meses de la intervención. El estudio de series extensas (mil pacientes) a largo plazo (diez años) señalan una pérdida de peso entre el 50% y el 70%. Además, la cirugía reductora mejora las condiciones comórbidas: hipoventilación, hipertensión, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitas instaurada, y dislipemias. Por su parte, los pacientes mejoran su carácter, afectividad interpersonal, autoestima y calidad de vida. Las relaciones maritales mejoran si existían preoperatoriamente; si existía algún conflicto, la mejora de la imagen suele conducir al divorcio postoperatorio. Deben utilizarse métodos anticonceptivos durante el periodo de rápida pérdida de peso, pues la malnutrición materna puede afectar el desarrollo fetal; ello tiene especial importancia debido a que la fertilidad suele incrementar tras la pérdida de peso. Es más, una de las indicaciones de cirugía bariátrica es la imposibilidad de embarazo.

La cirugía gástrica restrictiva en paciente motivado y cooperador, que ha sido educado en las necesidades nutritivas para una ingesta proteica/calórica/mineral/vitámica adecuada, suele seguir un curso postoperatorio sin incidentes; ello, aunque existe algún déficit proteico durante los tres primeros meses postoperatorios que se resuelve no más allá de los 18 meses, tiempo en el que el paciente recupera la masa magra adecuada a su peso corporal. Técnicas restrictivas puras gástricas, como la gastroplastia mediante banda vertical o la gastroplastia anillada consiguen reducir el peso al restringir el volumen de comida ingerido. En los procedimientos de exclusión gástrica con Y-Roux el alimento evita prácticamente el estómago, así como el duodeno y parte del yeyuno proximal. En consecuencia, tales pacientes tienen el riesgo de desarrollar hiposideremia secundaria a la carencia de contacto del hierro alimentario con el ácido gástrico y la reducción consecuente en la conversión de formas ferrosas relativamente insolubles a la forma férrica fácilmente absorbible. El mismo problema es aplicable a la vitamina B12. Por su parte, la vitamina D y el calcio, que se absorben a través del yeyuno proximal



pueden, de igual modo, ver afectada su absorción. Los suplementos multivitamínicos y de minerales son necesarios durante toda la vida. Las derivaciones bilio-pancreáticas están indicadas cuando se pretende incorporar un cuadro de máxima malabsorción junto con una cirugía gástrica restrictiva; estrategia que consigue la máxima pérdida de peso pero que se asocian con una alta incidencia de problemas metabólicos que exigen una vigilancia especializada continuada. Por último, debe indicarse la necesidad de evaluación pre- y de apoyo post-operatorio, psicológico y aunque no se han identificado factores predictores. Sólo se han encontrado dos relaciones validadas, que los pacientes más estresados por su obesidad son los que suelen perder más peso, y que la existencia de trastornos psiquiátricos serios son una contraindicación para la cirugía. Con todo ello, la *NIH Consensus Conference*<sup>11</sup>, en 1985, estableció que la «reducción de peso puede ser decisiva en pacientes con obesidad extrema, definida arbitrariamente como un peso doble al deseable o 45 kg sobre el peso teórico. Cuando la obesidad se acompaña de manifestaciones cardiopulmonares severas, como síndrome de Pickwick, la reducción de peso debe ser una emergencia médica».

Las conclusiones de la Conferencia citada apuntan la evidencia de que «la obesidad, definida como un excesivo almacenamiento energético en forma de grasa, tiene efectos adversos sobre la salud y la longevidad. La obesidad se asocia con hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus independiente de insulina e incremento de la incidencia de determinados cánceres y otros problemas médicos. Los índices de masa corporal superiores a 27 (incrementos de peso superiores al 20% del teórico) exigen un tratamiento agresivo. Cuando existen diabetes y/o hipertensión o antecedentes familiares de ambas condiciones, el tratamiento sólo aportará beneficios aún cuando los grados de obesidad sean menores. La investigación debe dirigirse hacia la definición de marcadores biológicos, factores reguladores de la distribución regional de grasa, estudios sobre regulación energética y otros que utilicen técnicas antropológicas, psiquiátricas y las ciencias sociales». Por su parte, Caren G Solomon y Robert G Dluhy<sup>12</sup> concluyen que «la cirugía bariátrica es, hoy, la aproximación más eficaz para rescatar pacientes con obesidad mórbida y revertir o prevenir el desarrollo de enfermedades graves que se asocian con obesidad», y el meta-análisis de Henry



**Figura 13.** Escenario de los trastornos de la alimentación.



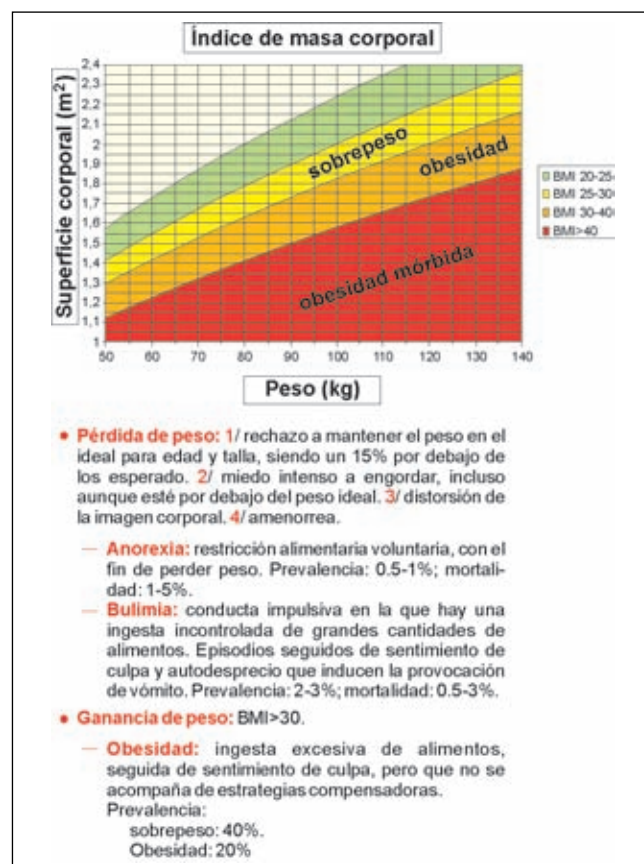
Buchwald y cols<sup>13</sup> insisten en la «efectiva pérdida de peso lograda en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica. Una mayoría significativa de pacientes con diabetes, hiperlipemia, hipertensión y/o apnea obstructiva durante el sueño, experimenta una completa resolución o una mejora significativa».

## 2. FLACOS

Los trastornos de la alimentación como la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y el trastorno compulsivo alimentario son patologías de interés social creciente; presentan dimensiones casi epidémicas, y repercuten significativamente en el sistema de salud<sup>14</sup>. Afectan a millones de personas y se caracterizan por trastornos de la ingesta en forma de ayuno o de atracones, junto con una excesiva preocupación por el aspecto físico y el peso. Además de sus efectos sobre el equilibrio psicológico, tienen potenciales efectos devastadores sobre la salud a través de las secuelas fisiológicas del estado nutricional alterado o de las frecuentes purgas. Los trastornos alimentarios ocurren, típicamente, en niñas adolescentes o mujeres jóvenes; ocasionalmente afectan a mujeres adultas, tras los 40 años de edad, y comienzan a diagnosticarse en hombres jóvenes. La anorexia nerviosa<sup>15</sup> se define como una enfermedad en la que existe una distorsión de la imagen corporal, acompañada por pánico a ganar peso; ello lleva a la restricción alimentaria voluntaria para evitarlo. El cuadro suele acompañarse de hiperactividad y de amenorrea. La bulimia nerviosa<sup>16</sup> se caracteriza por una conducta impulsiva que fuerza una rápida e incontrolada ingesta de grandes cantidades de alimentos, normalmente de alto contenido calórico. Estos episodios suelen seguirse de sentimientos de culpa, de vergüenza y de autodesprecio, que llevan a la provocación de vómito, y, en ocasiones, a la utilización de diuréticos y laxantes o a temporadas de estricto ayuno, para evitar el aumento de peso (**Figuras 13 y 14**).

Etimológicamente, «anorexia» deriva de *orexia* que, en griego, significa hambre o apetito, y *a*, partícula negativa: «no hambre». Por ello, el uso de este término para definir la enfermedad es erróneo, ya que la experiencia clínica indica que nadie sufre más hambre que una paciente con anorexia cuando comienza su calvario. El hambre se irá mitigando en fases más avanzadas del cuadro, cuando la extrema

abulia, dejadez y debilidad hacen que incluso el hambre se pierda. La anorexia nerviosa, aunque haya experimentado un crecimiento exponencial en las últimas décadas, no es una patología actual. Hace más de mil años, Avicena hacía descripciones de mujeres con aversión a la comida, y durante la Edad Media el ayuno representó un valor moral con motivaciones ascéticas. Catalina de Siena y con toda probabilidad multitud de beatas, habrían muerto por ayunos varios, por inspiración alucinatoria, en un tiempo en que lo religioso estaba unido a lo corporal, y la delgadez extrema parecía que acercaba más a Dios. Pero fue en el año 1768 cuando Richard Morton (1637-1698), un médico inglés, hizo una descripción muy completa de los síntomas clínicos de un cuadro compatible con lo que hoy se diagnosticaría de anorexia nerviosa, y que entonces se etiquetó de «consunción nerviosa». A ello siguieron las descripciones del francés Charles Laségue (1816-1883) y del inglés Wiliam Gull (1816-1890), pero ninguno de ellos describió el deseo mórbido de delgadez, ni la fobia a engordar, ni la distorsión de la imagen corporal, aspectos centrales de los



**Figura 14.** Trastornos de la alimentación.

cuadros de anorexia actuales. En el año 1959, Binswagner describió el caso de Ellen West, en el que ya describe el miedo a engordar tras trece años de dieta, el abuso de laxantes, la hiperactividad compulsiva y la amenorrea. Esta paciente, que acabó suicidándose, fue vista al final de su enfermedad por las grandes figuras de la psiquiatría germana, quienes coincidieron en el diagnóstico: esquizofrenia. Hasta el año 1963 ningún autor recoge las motivaciones estéticas y su influencia en la enfermedad. A partir de los años setenta queda perfectamente estructurado el modelo de anorexia nerviosa: un trastorno en el que, voluntariamente, la persona restringe su ingesta para conseguir un ideal de delgadez, que trae como consecuencia una importante pérdida de peso, además de otras alteraciones físicas entre las que destaca la amenorrea, hipotermia, bradicardia e hipotensión; también pueden presentarse parestesias, lanugo, acrocianosis y atrofia mamaria. Ocasionalmente se detecta edema de las glándulas salivales, adenopatías submandibulares, alteraciones dentarias, perimolisis (pérdida de dentina en la superficie lingual u oclusiva de los dientes) y abrasiones sobre el dorso de las manos producidas por colisión con los dientes al provocarse el vómito. El intervalo QT en el ECG puede presentarse prolongado aun en ausencia de alteraciones electrolíticas plasmáticas. La masa ventricular izquierda es a menudo reducida, aunque se preserva la función sistólica. Puede producirse prolapso de la válvula mitral. No es infrecuente la dilatación intestinal, enlentecimiento del tránsito intestinal y estreñimiento crónico grave, por el abuso crónico de laxantes. Los análisis rutinarios incluyen la determinación de electrolitos y de glucosa en sangre. Aunque el patrón de alteraciones electrolíticas puede evidenciar vómitos y la utilización continuada de laxantes y de diuréticos, los resultados suelen ser normales. Hipokalemia junto con un incremento del nivel de bicarbonato séricos puede indicar vómitos frecuentes o la utilización de diuréticos, mientras que acidosis sin brecha aniónica es común en los casos de abuso de laxantes. No es habitual la hipokalemia en aquellos casos de ayuno puro; sin embargo, es frecuente hiponatremia en la anorexia nerviosa y es reflejo de una ingesta excesiva de agua. Es frecuente detectar hipoglucemia entre pacientes con peso muy bajo, aunque suele ser asintomática. También se han descrito leucopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia (Tabla I).

<b><u>Membrana celular</u></b>
Acrocianosis
Alteraciones ventrículo izquierdo
Arritmias
Bradicardia
Hipotensión ortostática
Valvulopatía mitral
<b><u>Endocrino-metabólico</u></b>
Amenorrea-oligomenorrea
Disminución estradiol plasma
Disminución testosterona plasma
Hipercortisolismo
Hipo [K, Mg, Na, P] emia
Hipoglucemia
Hipotermia
Osteoporosis
Retraso crecimiento
Retraso pubertad
<b><u>Gastrointestinal</u></b>
Dilatación gástrica (ruptura)
Disfunción hepática
Esofagitis (S. Mallory-Weiss)
Estreñimiento
Hematemesis
Hipomotilidad gastrointestinal
Prolapso rectal
<b><u>Hematológico</u></b>
Anemia, leucopenia, plaquetopenia
<b><u>Tegumentos</u></b>
Abrasiones manos
Alopecia
Lanugo
Queratosis
<b><u>Neurológico</u></b>
Atrofia cortical reversible
Dilatación ventricular
Neuropatía periférica
<b><u>Orofacial</u></b>
Adenopatía submandibular
Caries dental
Hipertrofia glándulas salivares
Perimolisis
Queilosis
<b><u>Renal</u></b>
Cálculos
<b><u>Reproducción</u></b>
Bajo peso fetal
Infertilidad

**Tabla I.** Signos, síntomas y complicaciones de la anorexia nerviosa y de la bulimia nerviosa.

La amenorrea es un signo cardinal de anorexia nerviosa, pero puede ocurrir oligomenorrea e incluso amenorrea en pacientes con bulimia nerviosa y peso normal. En la anorexia, la amenorrea suele resultar de una disminución de la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GRH), que provoca un hipogonadismo hipogonadotrópico y niveles bajos o indetectables de estradiol en el suero. La pubertad, incluido el comienzo de la menarquía, puede diferirse en adolescentes con anorexia nerviosa, lo que conduce a una detención del crecimiento. En hombres adolescentes, el peso bajo también se asocia con hipogonadismo y disminución de los niveles séricos de testosterona. Se piensa que es necesario un determinado umbral de peso y de grasa corporal para que tenga lugar la pulsatilidad de la GRH y aunque se desconoce el mecanismo de la asociación. Se ha considerado la participación de la leptina, que pudiera regular la función reproductora a través de señales hipotalámicas. Los niveles de leptina decrecen en pacientes con anorexia nerviosa. Aunque la menstruación suele recuperarse tras la ganancia de peso, en ocasiones persiste la amenorrea, lo que puede atribuirse a un bajo porcentaje de grasa corporal, inadecuada ingesta de ácidos grasos esenciales, ejercicio excesivo, depresión o como efecto adverso de medicación psicotrópica. La pérdida de masa ósea es un problema clínico grave que puede acompañar a la amenorrea y a la desnutrición, y que debe cuantificarse mediante densitometría ósea. En el 50% de las mujeres anoréxicas la densitometría está significativamente disminuida, estando afectados tanto el hueso cortical como el trabecular. Se han publicado casos de fracturas y de cifosis por compresión. La pérdida ósea puede ocurrir tras un periodo anoréxico corto (seis meses). Dado que la pérdida de masa ósea puede persistir tras la recuperación del peso, las mujeres con historia de anorexia nerviosa presentan un riesgo incrementado durante mucho tiempo de fracturas. La causa de la disminución de la masa ósea tiene varias causas: déficit de estrógenos e hipercortisolemia, y un efecto inhibitorio directo de la desnutrición sobre la formación ósea y la función osteoblástica. La pérdida de hueso y la inadecuada formación de tejido óseo en adolescentes con anorexia, pueden resultar en osteopenia grave.

Por su parte, la palabra «bulimia» deriva de *limos* —hambre—, que junto a *bou* —buey—, significa

«hambre de buey». En la Grecia clásica ya se describió el *boulimos* como un hambre enfermiza, siendo habituales las purgas por motivos religiosos o sociales. Petronio, en el *Satiricón*, describe los banquetes y habla de los vomitorios. Tampoco el término recoge fielmente la sintomatología principal de los enfermos, pues en muchos casos la ingesta compulsiva no está determinada por el hambre. Aún más, en los estadios iniciales de la anorexia nerviosa, el hambre —negada hasta la «saciedad»— es mayor que en la bulimia. En la Edad Media los vómitos y las purgas eran usados por los religiosos para espirar sus pecados o para reducir el impulso sexual, y en los grandes banquetes de los señores feudales glotonería y vómitos eran frecuentes. Con la aparición de las restricciones del protestantismo, el comportamiento bulímico pasó a ser considerado una curiosidad médica, que fue descrita por Cullen (1772), Motherby (1785) o Descuret (1833). Ya en el siglo xx, Berkman (1939) y Binswanger con su célebre caso de la paciente Ellen West, hablan por primera vez del paso de anorexia a bulimia. Pero fue Russell en el año 1979, quién describe la bulimia nervosa: una patología que asienta en personas con peso normal pero con temor a engordar, que presentan episodios de atracones y purgas que duran largos periodos de tiempo.

Los trastornos alimentarios en los países desarrollados han incrementado de modo alarmante. Los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Psiquiatría incluyen: rechazo a mantener el peso en el rango considerado normal para la edad y talla, que se sitúa un 15% por debajo del esperado; miedo intenso a engordar, incluso aunque el peso actual sea inferior al peso ideal; distorsión de la imagen corporal (se ven gordas a pesar de su extrema delgadez), y amenorrea. Hay un grupo importante de mujeres que cumplen todos los criterios menos el de amenorrea, y algunos médicos las incluyen en sus estudios considerando una anorexia atípica. Ello elevaría la prevalencia desde el 1% al 2%. En cuanto a la bulimia, su prevalencia es muy variable, aunque el rango se sitúa entre el 2% y el 3%. Diferentes estudios señalan la existencia de una población en riesgo entre los 15 y los 25 años de edad. Esta preocupación excesiva por el peso es una característica común en las sociedades Occidentales, donde delgadez es sinónimo de éxito, autocontrol y atractivo sexual. La consecuencia es que se inician dietas y restricciones dietéticas que, junto con otros factores,

derivan en un trastorno de la conducta alimentaria, lo que puede explicar que en los últimos 30 años la anorexia nerviosa se haya duplicado y la bulimia nerviosa se haya quintuplicado. En cuanto a la tasa de mortalidad, en la anorexia nerviosa oscila entre el 1% y el 5%. El 50% de los fallecimientos se debe a complicaciones médicas y un 24% a suicidios. En la bulimia nerviosa la tasa de mortalidad oscila entre el 0.5% y el 3%; el 18% se deben a suicidios y el resto a complicaciones médicas. Es importante destacar que las pacientes con bulimia purgativa son las que con más frecuencia realizan intentos de suicidio.

La etiopatogenia de la anorexia nerviosa es multifactorial, habiéndose involucrado factores genéticos (una predisposición genética podría consistir en una vulnerabilidad para presentar una determinada personalidad, un trastorno de la imagen corporal, trastornos hipotalámicos o un síndrome depresivo, que se convertirían en factores predisponentes de la enfermedad), biológicos (causa o consecuencia de la enfermedad, se han identificado diversas alteraciones en varios ejes endocrinológicos: hormonas tiroideas, suprarrenales, endorfinas, noradrenalina y serotonina), psicológico-individuales (cambios corporales y psicosociales de la pubertad-adolescencia) y socioculturales (roles culturales). Sobre ello, hay que considerar factores desencadenantes, normalmente psicosociales, y factores de mantenimiento y agravantes (depresión, síntomas ansioso-obsesivos y, muy especialmente en estadios avanzados de la enfermedad, alteraciones biológicas secundarias a la malnutrición).

Por su parte, los atracones bulímicos se producen, usualmente, después de situaciones de estrés o de enfado, ansiedad o, simplemente, por hambre tras un periodo de ayuno. Un atracón puede durar varios minutos o varias horas, a base de alimentos de alto contenido calórico: dulces, bollería, etc. Se pueden ingerir hasta 3000 o 4000 calorías. Al comienzo, los atracones se suelen producir cuando la persona se encuentra sola en casa o los fines de semana (ingesta compulsiva); luego se van haciendo cada vez más habituales, normalmente uno al día y aunque la frecuencia es muy variable en cada caso. Tras el atracón, la enferma siente distensión abdominal unida a sentimientos de culpa y autodesprecio, por lo que se provoca el vómito, que alivia, al menos parcialmente, la sensación de culpabilidad; aparece, en cambio, un

sentimiento depresivo. En estadios avanzados de la enfermedad se producen vómitos sin necesidad de atracones previos.

En la bulimia también existe una preocupación excesiva por el físico y un gran temor a engordar, por lo que se pesan muy a menudo. Estas pacientes suelen tener un peso en el rango normal, por lo que son muy difíciles de identificar, pasando por lo general mucho tiempo antes de que las familias se den cuenta de sus conductas. Existen múltiples complicaciones de los

#### **Anomalías que pueden indicar un trastorno alimentario "oculto"**

##### **Somáticas**

Estreñimiento o diarrea  
Fatiga  
Fracturas óseas frecuentes  
Fluctuaciones del peso corporal  
Incapacidad de ganar peso  
Retraso del crecimiento  
Retraso de la menarquia  
Trastorno hidroelectrolíticos

##### **Comportamiento**

Abandono escolar o del trabajo  
Actitudes de retraimiento social  
Cambio en los hábitos de comer  
Depresión  
Dificultad para comer en ambientes sociales  
Ejercicio excesivo  
Rechazo a ser pesada

#### **Criterios diagnósticos para los trastornos alimentarios**

##### **Anorexia nerviosa**

Peso corporal <85% del teórico o MBI<17.5  
Pánico a ganar peso  
Distorsión de la autopercepción de la propia imagen  
Amenorrea

##### **Bulimia nerviosa**

Atracones recurrentes de comida  
(al menos 2 x semana, durante 3 meses)  
Purgas recurrentes, ejercicio excesivo o ayuno  
(al menos 2 x semana durante 3 meses)  
Preocupación excesiva por la silueta o peso  
Ausencia de anorexia nerviosa

##### **Trastorno compulsivo alimentario**

Ingesta compulsiva recurrente  
(al menos 2 días x semana durante 6 meses)  
Marcada ansiedad expresada por 3 de:  
comer muy rápidamente, comer hasta saciarse,  
comer sin hambre, comer en solitario,  
comer disgustado o sentirse culpable después.  
Ausencia de purgas o ejercicio excesivo.  
Ausencia de anorexia nerviosa.

**Tabla II.**

atracones y los vómitos, como roturas gástrica y esofágica, edemas crónicos, hipertrofia de las glándulas salivares, alteraciones hidroelectrolíticas que pueden inducir un paro cardíaco, deshidratación, erosión del esmalte dental, lesiones en el dorso de las manos, etc. Las pacientes con bulimia suelen mantener la actividad sexual, a diferencia de las pacientes con anorexia. Esta enfermedad se asocia, a menudo, a trastornos de la personalidad y a drogodependencias.

La evaluación psiquiátrica de los pacientes con enfermedades del comportamiento alimentario debe enfocarse en el establecimiento del diagnóstico (**Tabla II**), en la identificación de trastornos psiquiátricos concomitantes evaluando el riesgo de suicidio y en la exploración del contexto psicosocial de los síntomas. Existe considerable solapamiento de los signos y síntomas entre los trastornos de la ingesta; por ejemplo, tanto en la anorexia como en la bulimia, nerviosas, existe una preocupación enfermiza sobre la esbeltez de la figura y el peso corporal, lo que contribuye a los esfuerzos por controlar el peso restringiendo la comida o mediante un comportamiento inapropiado para compensar lo que estiman sobrepeso. El diagnóstico diferencial incluye la depresión y varios síndromes cerebrales orgánicos como tumores hipotalámicos. Los objetivos del tratamiento de estas enfermedades incluyen la estabilización del estado nutritivo, la identificación y resolución de factores psicosociales precipitantes de la enfermedad y el restablecimiento de patrones normales de ingesta.

En resumen, los trastornos alimentarios son frecuentes entre muchachas adolescentes y mujeres jóvenes y se asocian con complicaciones médicas potencialmente graves, máxime cuando, a menudo, pasan desapercibidas y, por tanto, sin tratar. Todos las pacientes —aunque en la actualidad comienza a afectar a muchachos también adolescentes— con trastornos alimentarios deben ser evaluadas y tratadas de las eventuales complicaciones de su enfermedad primaria, que debe ser objeto de un abordaje psicoterápico y nutricional. Los fármacos son a menudo útiles como adyuvantes de la psicoterapia, en la bulimia nerviosa; en el caso de la anorexia nerviosa, la mediación psicotrópica se suele reservar para aquellas pacientes con enfermedad psiquiátrica concurrente o en aquellas que han recuperado peso.muestra.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mayer J (1953) Glucostatic mechanism of regulation of food intake: a glucodynamic theory of food intake. *N Eng J Med* **249** (1), 13-6.
2. Gibbs J, Young RC y Smith GP (1973) Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* **84**, 488-95.
3. Woods SC, Decke E y Vasselli JR (1974) Metabolic hormones and regulation of body weight. *Psychol Rev* **81**, 26-43.
4. Kennedy GC (1953) The role of the fat depot in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc Roy Soc Lond B Biol Sci* **140** (901), 578-96.
5. Coleman DL (1973) Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* **9** (4), 294-8.
6. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold MD y Friedman J (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372** (6505), 425-32.
7. Tartaglia RA, Dembrski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wolf EA, Monroe CA y Tepper RI (1995) Identification and expression cloning of a leptin receptor, *OB-R*. *Cell* **83** (7), 1263-71.
8. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA y O'Rahilly S (1999) Brief report: Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* **341** (12), 879-84.
9. Ball E y Jungas R (1961) On the action of hormones which accelerate the rate of oxygen consumption and fatty acid release in rat adipose tissue in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* **47** (7), 932-41.
10. Kremen AJ, Linner JH y Nelson CH (1954) An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg* **140** (3), 439-48.
11. National Institutes of Health. Consensus development conference statement. *Health Implications for Obesity* 1985. En: [http://consensus.nih.gov/cons/049/049\\_statement.htm](http://consensus.nih.gov/cons/049/049_statement.htm)
12. Solomon CG y Dluhy RG (2004) Editorial: Bariatric surgery – Quick fix or long-term solution? *N Engl J Med* **351** (26), 2751-3.
13. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K y Shoelles K (2004) Bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* **292** (14): 1724-37.
14. Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A y Herzog DB (1999) Review article – Current concept: Eating

- disorders. *N Eng J Med* **340** (14): 1092-8.
15. Yager J y Andersen AE (2005) Clinical practice: Anorexia nervosa. *N Eng J Med* **353** (14): 1481-8.
  16. Mehler PS (2003) Clinical practice: Bulimia nervosa. *N Eng J Med* **349** (9): 875-81.
  17. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seely RJ y Baskin DG (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature* **404** (6778), 661-71 (Ver: Campbell P y Dhand R, eds).
  18. Korner J y Leibel RL (2003) Perspective: To eat or not to eat – How the gut talks to the brain. *N Eng J Med* **349** (10), 926-8.
  19. <http://www.rockefeller.edu/labheads/friedman/research.htm>
  20. List JF y Habener JF (2003) Editorial: Defective melanocortin receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med* **348** (12), 1160-3.
  21. Jackson IJ (1999) The mahogany mouse mutation. Further links between pigmentation, obesity and the immune system. *Trends Genet* **15** (11), 429- 31.
  22. Evans RM, Barish GD y Wang Y-X (2004) PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* **10** (4), 355-61
  23. Chiesi M, Huppertz C y Hofbauer KG (2001) Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. *Trends Pharmacol Sci* **22** (5), 247-54.
  24. [http://www.genesishealth.com/services/digestive\\_sytem.aspx](http://www.genesishealth.com/services/digestive_sytem.aspx)
  25. Badman M K y Jeffrey S F (2005) The gut and energy balance: visceral allies in the obesity war. *Science* **307** (5717): 1909-14.
- ding of adaptive thermoregulation, pp 652-60; Schwartz MW y cols, Central nervous system control of food intake, pp 661-71; Bray GA y col, Medicinal strategies in the treatment of obesity, pp 672-7.
- Cascales Angosto M, Espinós Pérez D y García Barreno P, eds. (2005) *Bioquímica y Fisiopatología de la Nutrición*. Madrid: Instituto de España-Realigraf.
  - Chehab FF (2000) Leptin as a regulator of adipose mass and reproduction. *Trends Pharm Sci* **21** (8), 309-14.
  - Collins S, Cao W, Daniel KW, Dixon TM, Medvedev A, Onuma H y Surwit R (2001) Adrenoceptors, uncoupling proteins, and energy expenditure. *Proc Soc Exper Biol Med* **226** (11), 982-90.
  - Dinulescu DM y Cone RD (2000) Agouti and agouti-related protein: analogies and contrasts. *J Biol Chem* **275** (10), 6695-8.
  - Dove A (2001) Biotech weighs up the options in obesity. *Nature Biotech* **19** (1), 25-8.
  - Dulloo AG (2002) A sympathetic defense against obesity. *Science* **297** (5582), 780-1.
  - Fajas L (2003) Adipogenesis: a cross-talk between cell proliferation and cell differentiation. *Ann Med* **35** (2): 79-85.
  - Fantuzzi G y Faggioni R (2000) Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* **68** (4), 437-446
  - Features (2007) Special issue: Feast and famine, *Scientific American* **297** (3): Stix G, A question of sustenance, pp 30-3; Nestle M, Eating made simple, pp 34-43; Raeburn P, Can fat be fit? Pp 44-5; Flier JS y Maratos-Flier E, What fuels fat, pp 46-55; Volkow ND y Ozelli KL, This is your brain on food, pp 56-7; Popkin BM, The world is fat, pp 60-5.
  - Flier JS (2002) Is brain sympathetic to bone? *Nature* **420** (6916), 619-22.
  - Friedman JM y Halaas JL (1998) Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* **395** (6704), 763-770.
  - Haslam DW y James WPT (2005) Seminar: Obesity. *Lancet* **366** (9492), 1197-209.
  - Horwitz BA, ed (2001) Obesity Symposium. *Proc Soc Exper Biol Med* **226** (11): Horwitz BA, Introduction: Physiology, pathophysiology, and genetics of body weight/adiposity regulation, pp 961-2; Havel PJ, Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis, pp 962-77; Schwartz MW, Brain pathways controlling food intake and body weight, pp 978-81; Collins S, Cao W, Daniel KW, Dixon TM, Medvedev A, Onuma H y Surwit R, Adrenoceptors, uncoupling proteins, and energy expenditure, pp 982-90; Froguel

### Lecturas recomendadas

- Aitman TJ (2003) Clinical implication of research: Genetic medicine and obesity. *N Eng J Med* **348** (21), 2138-9.
- Baldelli R, Dieguez C y Casanueva FF (2002) The role of leptin in reproduction: experimental and clinical aspects. *Ann Med* **34** (1), 5-18.
- Banerjee RR y Lazar MA (2003) Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med* **81** (4), 218-26.
- Birnbaum (2003) Lipolysis: more than just a lipase. *J Cell Biol* **161** (6), 1011-2.
- Brody F (2004) Minimally invasive surgery for morbid obesity. *Cleveland Clinic J Med* **71** (4), 289-98.
- Campbell P y Dhand R, eds (2000) Nature insight: Obesity. *Nature* **404** (6778):Friedman JM, Obesity in the new millennium, pp 632-4; Kopelman PG, Obesity as a medical problem, pp 635-43; Barsh GS y cols, Genetics of body-weight regulation, pp 644-51; Lowell BB y col, Toward a molecular understand-



- P y Boutin P, Genetics of pathways regulating body weight in the development of obesity in humans, pp 991-6; Gregoire FM, Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell, pp 997-1002.
- Hug C y Lodish HF (2005) Visfatin: a new adipokine. *Science* **307** (5708), 366-7.
  - Hwang C-S, Loftus TM, Mandrup S y Lane MD (1997) Adipocyte differentiation and leptin expression. *Annu Rev Cell Dev Biol* **13**, 231-59.
  - Kaira SP (2001) Commentary: Circumventing leptin resistance for weight control. *Proc Natl Acad Sci USA* **98** (8): 4279-81.
  - Kelner K y Helmuth L, eds (2003) Obesity. *Science* **299** (5608): Nestle M, The ironic politics of obesity (Editorial), p 781; Kelner K y col, Obesity-What is to be done?, p 845; Marx J, Cellular warriors at the battle of the bugle, pp 846-9; Gura T, Obesity drug pipeline not so fat, pp 849-52; Hill JO y cols, Obesity and the environment: where do we go from here?, pp 853-5; Friedman JM, A war on obesity, not the obese, pp 856-858; Pi-Sunyer X, A clinical view of the obesity problem, pp 859-60.
  - Kiberstis PA y Marx J, eds (1998) Regulation of body weight. *Science* **280** (5368): Wickelgren I, Obesity: How big a problem?, pp 1364-7; Taubes G, As obesity rates rise, experts struggle to explain why, pp 1367-8; Gura T, Uncoupling proteins provide new clue to obesity's causes, pp 1369-70; Hill JO y Peters JC, Environmental contributions to the obesity epidemic, pp 1371-4; Comuzzie AG y Allison DB, The search for human obesity genes; 1374-7; Woods SC y cols, Signals that regulate food intake and energy homeostasis; pp 1378-83; Campfield LA y cols, Strategies and potential molecular targets for treatment, pp 1383-7; Walsh BT y cols, Eating disorders: progress and problems, pp 1387-90.
  - Korner J y Aronne LJ (2003) The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest* **111** (5), 565-70.
  - Lafontan M (2005) Fat cells: Afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **45**, 119-46.
  - Luft FC (2003) Nectar from adipocytes. *J Mol Med* **81** (7), 389-91.
  - MacGregor A (2002) The story of surgery for obesity. **En**: [www.asbs.org/html/story/chapter1.html](http://www.asbs.org/html/story/chapter1.html)
  - Muoio DM y Newgard CB (2006) Obesity-related derangements in metabolic regulation, *Annual Reviews of Biochemistry* **75**: 367-401.
  - Nogueiras R y Tschöp M (2005) Separation of conjoined hormones yields appetite rivals. *Science* **310** (5750), 985-6.
  - Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J (1997) Review article – Medical progress: Obesity. *N Engl J Med* **337** (6), 396-407.
  - Saltiel AR (2001) You are what you secrete. *Nature Med* **7** (8), 887-8.
  - Schwartz MW (1999) Mahogany adds color to the evolving story of body weight regulation. *Nature Med* **5** (4), 374-5.
  - Shuldiner AR, Yang R y Gong D-W (2001) Clinical implication of research: Resistin, obesity, and insulin resistance – The emergence role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* **345** (18), 1345-6.
  - Tartaglia LA (1997) The leptin receptor. *J Biol Chem* **272** (10), 6093-6.
  - Taubes G (2001) The soft science of dietary fat. *Science* **291** (5513), 2536-45.