

OBESIDAD: DE LA PLETORA AL FRACASO

Incrementar las reservas de energía fue útil a la especie en épocas de escasez alimentaria. En sociedades con acceso irrestricto a algunos alimentos suele asociarse con riesgos para la salud. Una ambivalencia comparable se observa en la interpretación de los mecanismos que vinculan el exceso adiposo con la producción de insulino resistencia y síndrome metabólico, cuyos criterios diagnósticos deben estar presentes en la mente del clínico.

Si en la antigüedad hubieran existido sistemas de salud, no hubieran polemizado si la obesidad era una condición o una enfermedad, tan poco frecuente como saludable era. La agricultura y la Revolución Industrial la difundieron en todas las capas sociales y le dieron tal persistencia que la transformaron en la primera de las "enfermedades de la civilización" (1) por ser el principal desencadenante del temible síndrome metabólico (SM), siendo el exceso de grasa central el responsable del aumento del riesgo cardiovascular y hasta de algunos cánceres (2).

Recientemente el NHANES III¹ informó el alarmante aumento del peso poblacional en USA y la mayor incidencia de diabetes en personas con sobrepeso (3).



Figura 1

En todos los grupos étnicos y para todos los rangos del peso corporal, tanto en muy delgados como en muy obesos, se ha comprobado la repercusión negativa de la obesidad sobre la sensibilidad a la insulina, aumentando el riesgo de insulino resistencia y de diabetes (4). El sobrepeso puede disminuir la insulino sensibilidad en un 23% y la obesidad superior, -la visceral en particular- en un 55% y más (5). Vencer la insulino resistencia adiposa, muscular y hepática de obesos y diabéticos puede requerir entre dos a tres veces más insulina (6). La adiposidad central se asoció también con hipertensión, hipertrigliceridemia, disminución del colesterol HDL y dismetabolismo hidrocarbonado, conjunto conocido con el nombre de SM (7,8).

En contradicción aparente, animales genéticamente desprovistos de tejido adiposo (TA) (9) presentan SM al igual que los humanos obesos o con lipodistrofias, como las consecuentes al tratamiento antirretroviral en pacientes con HIV (10).

La figura 1(11) corresponde a una paciente con lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip) que carece de TA metabólicamente activo, presentando insulino resistencia, diabetes,

hipertrigliceridemia, hígado graso, acantosis nigricans e hiperfagia. A excepción de la falta de TA, de leptina² y del hipermetabolismo, su SM es semejante al de la obesidad.

La figura 2 muestra un paciente con HIV bajo terapéutica antirretroviral que ha desarrollado lipodistrofia con giba de búfalo, hiperlipidemia y obesidad abdominal (10).

Si tanto los sujetos con exceso de TA, como quienes carecen de él o lo poseen con un funcionamiento alterado (lipodistrofia adquirida), sufren alteraciones metabólicas similares, podría sospecharse que en todos ellos existe un defecto comparable que no puede atribuirse con exclusividad al exceso de TA.

Los ratones *ob/ob*, genéticamente obesos debido a que su TA no sintetiza leptina, presentan un cuadro metabólico atenuado respecto de otras cepas que carecen no sólo de leptina sino también de TA. Esto sugiere que el TA se comporta como un atenuador de la aberración genético-metabólica. En concordancia, el implante quirúrgico de TA en ratones lipoatrofícos mejora notablemente su dismetabolismo (12,13,14).

Ante un aporte energético excesivo y sostenido, las respuestas homeostáticas del TA son: hiperplasia e/o hipertrofia adipocitaria. A esta última se atribuye la puesta en marcha de factores que generan dismetabolismo, como la insulino resistencia observada en los indios Pima cuando los adipocitos colman su capacidad almacenadora de grasa (unos 3 µg/cel). El TA periférico, en mucho menor grado que el subcutáneo abdominal y el visceral, se asocia con insulino resistencia

¹ Third National Health Examination Survey.

² Hormona producida por el tejido adiposo.

en otros territorios sugiriendo que “algo que les sucede” a los primeros dispara mecanismos que afectan el metabolismo de otros órganos y tejidos (15 -21).

Que más del 80% de los diabéticos tipo 2 sean o hayan sido obesos, -aunque sólo 10 al 20 % de los obesos evolucionan hacia la diabetes (22)- sugiere que quienes se hicieron diabéticos tal vez no fueron “adecuada o suficientemente obesos” prescindiendo de algún mecanismo adiposo “protector” cuya falla ocasionaría el desarrollo de diabetes. En palabras de Danforth:

“demasiados adipocitos predisponen a la obesidad mientras que demasiado pocos a la diabetes” en alusión a la menor prevalencia de diabetes en obesos con adiposidad generalizada e hipercelular con respecto a aquellos en que predomina el TA central e hipertrófico (23).

La disminución progresiva de la capacidad adipogénica a medida que el adipocito se va cargando de grasa indica la puesta en marcha de mecanismos evitativos de una sobrecarga

adiposa que podría ser físicamente imposible. Intervendrían en este mecanismo de “neoreparto grasa” interleuquinas, leptina, adiponectina, resistina, angiotensinógeno, factor de necrosis tumoral α , y otras sustancias y hormonas liberadas tanto desde el adipocito como desde el estroma del TA (24,25).

Si los mecanismos de “salvación adipocitaria” resultasen eficaces: ¿ adónde se alojaran los ácidos grasos en exceso? Gran parte -como triglicéridos- en hígado, músculo y páncreas, con cuyo funcionamiento específico (26 – 36) parecen interferir, explicando el agrandamiento hepático, la hipertrigliceridemia, la insulino-resistencia muscular y una menor capacidad pancreática de secretar insulina. Al tiempo que el adipocito se va haciendo insuficiente para alojar triglicéridos va disminuyendo la secreción adipocitaria de adiponectina: una adipoquina insulino - sensibilizadora (37).

La claudicación funcional del adipocito permite hipotetizar que un aumento de su número podría obrar como un mecanismo compensatorio: al repartirse la grasa disminuye el tamaño de cada uno de ellos, recuperando funcionalidad. La mejoría de la insulino-sensibilidad y del SM observados tras el trasplante de TA a animales lipodistróficos, al igual que tras un modesto adelgazamiento (del 5 a 10% del peso corporal) de los obesos, confirman que el reclutamiento de nuevos adipocitos (como sucede tras la estimulación del factor de proliferación peroxosomal PPAR gamma) al igual que su descarga funcional (38, 39) podría ser una alternativa terapéutica para aquellos en los que no sea posible un cambio en el estilo de vida que resulte eficaz.



Figura 2

El diagnóstico clínico

Es de interés para el médico determinar si la cantidad de TA es compatible con un estado metabólico saludable y si existe SM. Lo primero se evalúa indirectamente por medio del índice de masa corporal (IMC)³. Sin embargo, el TA central, por su diferente funcionalismo y drenaje (en la circulación portal), es de más frecuente asociación con SM que la grasa total y siempre que el valor del IMC sea inferior a 32 kg/m² es de mayor valor predictivo (ver Tablas 1 y 2). Debido a que las diferencias sexuales y raciales determinan que una misma cantidad de grasa se reparta desigualmente entre depósitos centrales y periféricos, igual IMC no tiene idéntico significado clínico en varones que en mujeres o entre individuos de diferentes razas. De allí, los valores de IMC recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) son válidos para población caucásica y no pueden ser igualmente considerados para otras razas y etnias. Japoneses y chinos desarrollan SM con IMCs de 25 kg/m² a diferencia de los caucásicos en que la prevalencia comienza a elevarse a partir de 25, para hacerlo francamente al alcanzar el valor de 30 (Asociación Japonesa de Obesidad y referencia 40), demostrando su mayor vulnerabilidad ante una cantidad de grasa similar.

³ Se calcula dividiendo el peso (en kg.) por el valor de la talla (en metros) elevada al cuadrado (Peso/Talla²) quedando el valor expresado en kg/m².

RIESGO METABOLICO SEGÚN INDICE DE MASA CORPORAL			
	IMC (kg/m²)	Clase de obesidad	Nivel del Riesgo
Bajo Peso	< 18.5	-	-
Peso Normal (1)	18.5 - 24.9	-	Habitual
Sobrepeso	25.0 - 29.9	-	Aumentado
Obesidad	30.0 - 34.9	I	Elevado
	35.0 - 39.9	II	Muy elevado
Obesidad extrema	≥ 40	III	Extremadamente elevado

Tabla 1

El SM según los criterios de la OMS y del National Cholesterol Education Program se diagnostica cuando se cumplen los criterios de la tabla siguiente:

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD	NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM – ATP III
Deterioro de la glucemia en ayunas ⁴ o intolerancia a la glucosa ⁵ o resistencia a la insulina ⁶ con al menos 2 de los siguientes:	Al menos 3 de los siguientes factores:
Índice cintura/cadera ⁷ : Mujeres > 0.85; Varones > 0.90; IMC ≥ 30 kg/m ² .	Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dL.
Trigliceridemia ≥ 150 mg/dL.	Obesidad abdominal: cintura > 88 cm (M); > 102 (V).
HDL-c < 39mg/dL(Mujeres);< 35mg/dL(Varones).	Trigliceridemia: ≥ 150 mg/dL.
Tensión arterial ≥ 140/90 mm Hg.	HDL < 44 mg/dL (M); 35 mg/dL (V).
Microalbuminuria: excreción nocturna ≥ 20µg/mL o relación albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g.	TA > 130/85 mmHg.

Tabla 2

No obstante es importante también la consideración de antecedentes familiares -especialmente los referentes al peso corporal, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria- y personales como tabaquismo, hábitos alimentarios, actividad física, estrés, entre otros.

⁴ Valor igual o superior a 110 mg/dL, aunque recientemente la Asociación Americana de Diabetes (ADA) propuso el criterio de 100 mg/dL como punto de corte.

⁵ Glucemia superior a 140 mg/dL a las dos horas después de una carga de glucosa de 75 gr.

⁶ Calculada según índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) [insulinemia en ayunas (µU/ml) x glucemia en ayunas (mg/dL/18) / 22.5]. Normal: hasta 3. Valor mayor se considera insulinoresistencia.

⁷ La cintura se mide con el paciente en posición de pie, al final de la espiración, con la musculatura abdominal relajada, colocando la cinta métrica encima del borde superior de la espina iliaca anterosuperior derecha, paralela al plano del piso. La cadera se mide a nivel de la línea bitrocantérea (normas del Instituto Nacional de Salud de los EEUU).

Conclusiones

En el momento actual parece beneficioso disponer de mayor número de adipocitos al tiempo que la lipoaspiración como tratamiento de la obesidad pasa a ser vista como una eliminadora de factores de protección metabólica.

Los criterios clínicos para diagnosticar SM se han ido modificando, aunque menos que la interpretación de los mecanismos fisiopatológicos. Esto último ha cambiado la visión sobre conductas terapéuticas casi comparablemente al que sufrió el concepto histórico de la obesidad .

Datos del autor

Julio César Montero

Médico Nutricionista Universitario. UBA.

Vicepresidente por América Latina en la International Association for Study of Obesity (IASO) (2003-2006).

Miembro del Comité de Recertificación en Nutrición de la Asociación Médica Argentina (AMA).

Docente de la Escuela de Graduados de la AMA.

Co-director del Curso de Postgrado en Obesidad y Fundamentos de Nutrición. SAOTA-AMA.

Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obesidad (FLASO).(1999-2002)

Ex - presidente de la Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SAOTA).

E-mail: jcomonero@fibertel.com.ar

Referencias bibliográficas

1. Trowell HC, Burkitt DP. Western diseases: their emergence and prevention. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1981.
2. Kissebah AH, Freedman DS and Peiris A. Health Risks of Obesity. Med Clin NA, 1989;1.
3. Harris, M.I., K.M. Flegal, C.C. Cowie et al. 1998. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 [see comments]. Diabetes Care 21(4): 518-524.
4. Colditz G.A. et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. Am. J. Epidemiol. 1990; 132:501-513.
5. Després JP. Dyslipidemia and obesity. Bailliere's Clin Endocrinol. Metab. 1994;8:629-660.
6. Campbell PJ, Carlson MG, Nurjhan N. Fat metabolism in human obesity. Am J Physiol 1994;266:E600-E605.
7. Hansen B: Primate animal models of non-insulin-dependent diabetes mellitus. In Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text. LeRoith D, Talylos L, Olefsky JM Eds. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996. 595-603.
8. Krentz AJ, Nattrass M: Insulin resistance: a multifaceted insulin infusion technique. Diabet Med 1996;13:30-39.
9. Gavrilova O y col. Leptin and diabetes in lipoatrophic mice. Nature 2000;403:850.
10. Abhimanyu Garg. Acquired and Inherited Lipodystrophies. NEJM. Vol 350; 1220-1234. 2004.
11. Agarwal et al. Nat Genet 2003;31:21-3.
12. Montague CT et al. Nature 1997;387, 903-908.
13. Strobel A y col. Nature Genet. 1998;18, 213-215.
14. Farooqi IS et al. N Engl J Med. 1999;341, 879-884.
15. Ravussin E. Ann NY Acad Sci, vol 967, 2002. 363-368.
16. Kelley, D.E. & L.J. Mandarino. 2000. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. Diabetes 49(5): 677-683.
17. Bergman, R.N. & M. Ader. 2000. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Trends Endocrinol. Metab. 11(9): 351-356.
18. Bjorntorp, P. 1990. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. Arteriosclerosis 10(4): 493-496.
19. Abate, N., A. Garg, R.M. Peshock et al. 1995. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. J. Clin. Invest. 96(1): 88-98.
20. Goodpaster, B.H., F.L. Thaete, J.A. Simoneau & D.E. Kelley. 1997. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. Diabetes 46(10):1579-1585.
21. Smith, S.R., J.C. Lovejoy, F. Greenway et al. 2001. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. Metabolism 50(4): 425-435.
22. Beck-Nielsen H & Hother-Nielsen, O. in Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text, eds. LeRoith D, Taylor S & Olefsky J. (Lippincott-Raven, Philadelphia), pp. 475-484. 1996.
23. Danforth Jr E. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? Nature 2000;26:13. Figura: Mohamed-Ali V, Pinkney JH and Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J of Obes 1998;22:1145-1158.
24. Mohamed-Ali V, Pinkney and Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J of Obes.
25. Bray GA. Obesity is a chronic, relapsing neurochemical disease. Int J of Obes (2004) 28,34-38.
26. Goodpaster, B.H. & D.E. Kelley. 1998. Role of muscle in triglyceride metabolism. Curr. Opin. Lipidol. 9(3): 231-236.

27. Pan, D.A., S. Lillioja, A.D. Kriketos et al. 1997. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 46(6): 983-988.
28. Kelley, D.E., B. Goodpaster, R.R. Wing & J.A. Simoneau. 1999. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am. J. Physiol.* 277(6, part 1): E1130-E1141.
29. Szczepaniak, L.S., E.E. Babcock, F. Schick et al. 1999. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo. *Am. J. Physiol.* 276(5, part 1): E977-E989.
30. Perseghin, G., P. Scifo, F. De Cobelli et al. 1999. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ^1H - ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 48(8): 1600-1606.
31. Krssak, M., K. Falk Petersen, A. Dresner et al. 1999. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ^1H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 42(1): 113-116.
32. Kelley, D.E., B.S. Slasky & J. Janosky. 1991. Skeletal muscle density: effects of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 54(3): 509-515.
33. Goodpaster, B.H., F.L. Thaete & D.E. Kelley. 2000. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 71(4): 885-892.
34. Kelley, D.E., B. Goodpaster, R.R. Wing & J.A. Simoneau. 1999. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am. J. Physiol.* 277(6, part 1): E1130-E1141.
35. Ryysy, L., A.M. Hakkinen, T. Goto et al. 2000. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 49(5): 749-758.
36. Shulman, G.I. 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 106(2): 171-176.
38. Robbins, D.C., E. Danforth, Jr., E.S. Horton et al. 1979. The effect of diet on thermogenesis in acquired lipodystrophy. *Metabolism* 28(9): 908-916.
37. Goldfine AB y Kahan R. Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity. *The Lancet*:342.2003.
38. Gavrilova O et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipodystrophic mice. *J Clin Invest.* 2000;105, 271-278.
39. Okuno A et al *J. Clin. Invest.* 1998;101, 1354-1361.
40. HuFB et al. Body mass index and cardiovascular risk factors in a rural Chinese population. *Am J Epidemiol* 2000;151:88-97.