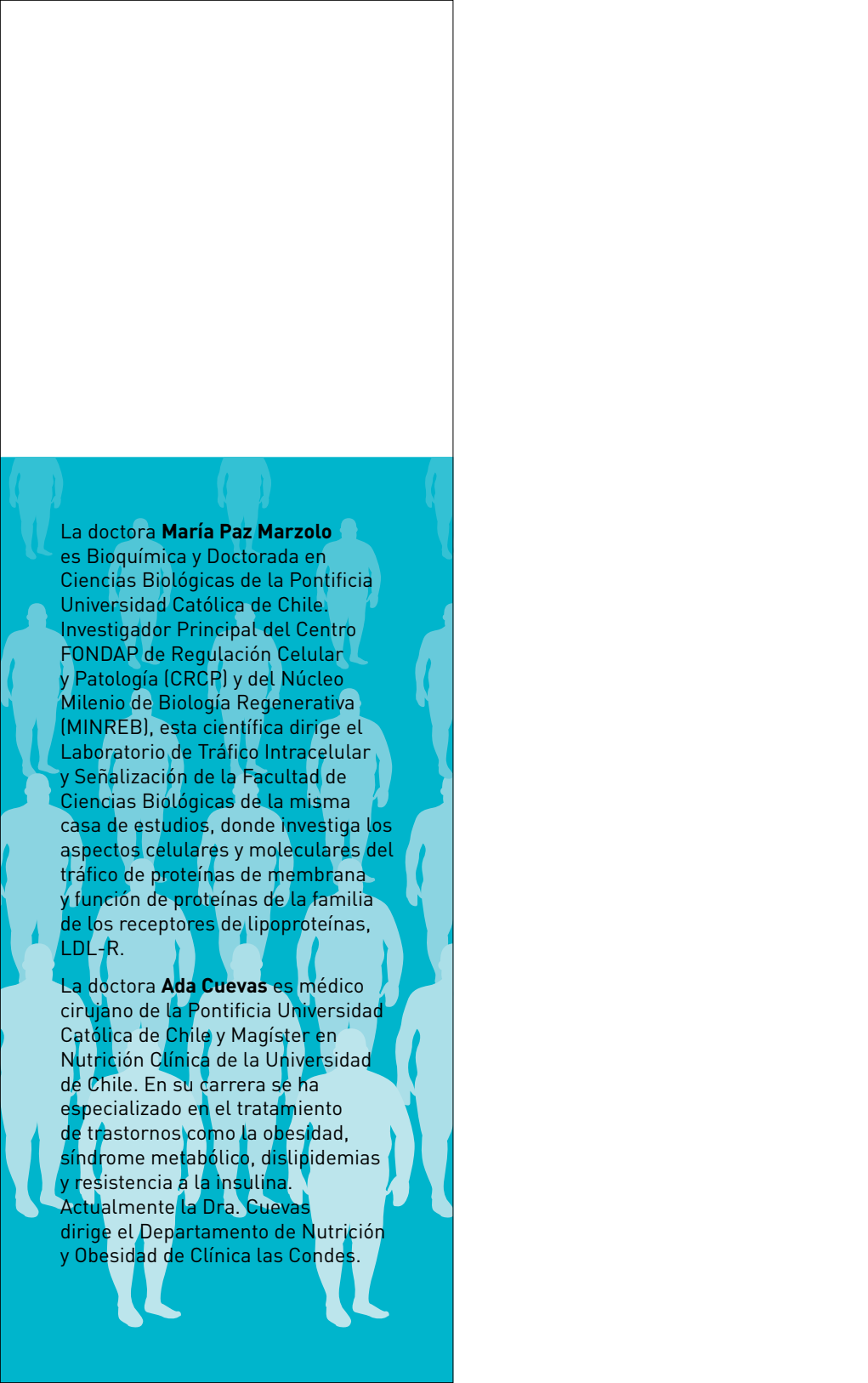


# EL PESO DE LA OBESIDAD EN EL SIGLO XXI

María Paz Marzolo  
Ada Cuevas





La doctora **María Paz Marzolo** es Bioquímica y Doctorada en Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Investigador Principal del Centro FONDAP de Regulación Celular y Patología (CRCP) y del Núcleo Milenio de Biología Regenerativa (MINREB), esta científica dirige el Laboratorio de Tráfico Intracelular y Señalización de la Facultad de Ciencias Biológicas de la misma casa de estudios, donde investiga los aspectos celulares y moleculares del tráfico de proteínas de membrana y función de proteínas de la familia de los receptores de lipoproteínas, LDL-R.

La doctora **Ada Cuevas** es médico cirujano de la Pontificia Universidad Católica de Chile y Magíster en Nutrición Clínica de la Universidad de Chile. En su carrera se ha especializado en el tratamiento de trastornos como la obesidad, síndrome metabólico, dislipidemias y resistencia a la insulina. Actualmente la Dra. Cuevas dirige el Departamento de Nutrición y Obesidad de Clínica las Condes.

# EL PESO DE LA OBESIDAD EN EL SIGLO XXI

María Paz Marzolo  
Ada Cuevas Marín

## **EL PESO DE LA OBESIDAD EN EL SIGLO XXI**

Autoras:

Dra. María Paz Marzolo, Dra. Ada Cuevas

Colaboradores:

Dra. Cristina Olivos, Dr. Alfredo Molina Pössel

Inscripción N°: 188.535

Derechos reservados

Marzo 2010

ISBN: 978-956-332-531-3

Primera edición: 1.000 ejemplares

Diseño: Macarena Balcells  
Diseño Verde

Imprenta: Editorial Valente

“Ha reinado durante mucho tiempo un prejuicio respecto a la obesidad. Se ha visto en ella una deformidad, una indisposición cuando más y no una enfermedad. De aquí el desdén de los médicos a quienes repugna rebajar su ciencia para ponerla al servicio de la coquetería o de la moda. Esta ciencia es una ignorancia; la obesidad es una enfermedad real, debe estudiarse como tal, no sólo por sí misma, sino porque es generalmente el signo revelador del estado diatésico que va a engendrar otras enfermedades”

Bouchard Ch

*Lecciones sobre las enfermedades por retardo de la nutrición*

Editorial De Bailly-Bailliere 1895

## PRÓLOGO

La obesidad es, como ha declarado la propia Organización Mundial de la Salud (OMS), una epidemia mundial, de la que Chile no está ajeno: más de 4 millones de chilenos sufren esta enfermedad actualmente.

En este escenario, adquiere gran valor la edición de un libro como éste, de fácil lectura, en el que se ilustra a la comunidad acerca de las bases biológicas de esta enfermedad, sus orígenes, consecuencias, tratamientos y últimos adelantos.

Este libro es el segundo aporte a la divulgación de la ciencia en formato de libro de los científicos del Centro FONDAF de Regulación Celular y Patología "Joaquín V. Luco" (CRCP) de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile, y continúa con la labor que se inició el año 2007 con la edición de "Las Incomunicaciones del Alzheimer", en el que se buscaba familiarizar al público con los aspectos biológicos de esta enfermedad.

La edición de "El Peso de la Obesidad en el Siglo XXI" se sustenta en la profunda convicción de quienes conformamos este Centro de Excelencia FONDAF, que el acceso al conocimiento es un elemento básico para el adecuado desarrollo de nuestro país. Hoy sabemos que sólo en la medida en que la sociedad conozca el quehacer de los científicos podrá valorarlo y hacerlo útil.

Gran parte de los recursos que nos han permitido desarrollar nuestro trabajo provienen del Estado. Con la edición de este

libro, estamos retribuyendo el apoyo que nos da la sociedad en su conjunto, a través de los estamentos públicos.

Esperamos que este texto, que entrega conocimiento en un lenguaje llano, contribuya a la alfabetización de nuestra sociedad, paso fundamental para lograr una comunicación fluida entre los investigadores y la comunidad. Finalmente, deseamos que un mayor conocimiento de la condición de obesidad, facilite y haga más eficiente la interlocución de las autoridades sanitarias con una comunidad más informada.

**Dr. Nivaldo C. Inestrosa**

Premio Nacional de Ciencias 2008

Director Centro de Regulación Celular y Patología (CRCP)



# ÍNDICE

<b>Introducción</b>	<b>9</b>
<b>Capítulo 1</b> Obesidad: Un resabio del hombre de las cavernas	<b>10</b>
<b>Capítulo 2</b> Definición y diagnóstico de la obesidad	<b>17</b>
<b>Capítulo 3</b> Epidemiología de la obesidad	<b>24</b>
<b>Capítulo 4</b> Origen hormonal y nutricional de la obesidad: alteraciones del balance energético corporal	<b>29</b>
<b>Capítulo 5</b> Consecuencias y tratamiento de la obesidad	<b>43</b>
<b>Capítulo 6</b> Casos particulares de interés: niños, adulto mayor y menopausia	<b>60</b>
<b>Capítulo 7</b> Prevención de la obesidad y proyecciones terapéuticas	<b>68</b>
<b>Referencias</b>	<b>76</b>



## INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad constituyen en forma indudable los principales factores condicionantes del riesgo de presentar Diabetes Mellitus, dislipidemias, hipertensión arterial y su principal consecuencia, las patologías cardiovasculares, que en Chile constituyen la primera causa relativa de muerte.

Por ello parece indispensable que el equipo de salud y la población, sean motivados e informados al respecto, con especial énfasis en el enfrentamiento preventivo y curativo racional de estas condiciones.

Me parece que el presente libro “El peso de la obesidad en el siglo XXI” de las Doctoras María Paz Marzolo y Ada Cuevas, cumple con estos objetivos con un lenguaje sencillo y ameno.

En este contexto se analiza el problema desde las perspectivas históricas, con un análisis racional de su etiología y enfrentamiento

El texto refleja la experiencia de los autores y se aleja del habitual enfrentamiento mágico que está profundamente enraizado en nuestro medio.

Creo que este libro será un aporte significativo para todo el equipo de salud y para aquellos que deseen una información más profunda del problema.

**Dr. Antonio Arteaga Llona**

Profesor Emérito de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

## CAPÍTULO 1

# OBESIDAD: UN RESABIO DEL HOMBRE DE LAS CAVERNAS

Alfredo Molina Pössel y Ada Cuevas Marín

En las últimas décadas se ha producido una verdadera epidemia de obesidad. Se estima que en el mundo existirían actualmente al menos un billón de personas con sobrepeso (IMC —índice de masa corporal— entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup>) y al menos 300 millones de personas obesas (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>). Si bien en un comienzo las naciones industrializadas fueron las más afectadas, rápidamente el fenómeno se expandió a los países menos desarrollados, causando estragos en los sistemas de salud pública debido a la gran cantidad de enfermedades asociadas a esta patología.

Una posible explicación de este fenómeno radicaría en una serie de respuestas adaptativas, biológicas y culturales originadas a lo largo de la historia de la evolución de la humanidad. Enfrentada desde sus inicios a glaciaciones, sequías y a la escasez generalizada de alimentos, se vio ante la necesidad de desarrollar un mecanismo biológico de adaptación —un complejo sistema metabólico diseñado para acumular y proteger los depósitos de energía como tejido graso. Este metabolismo adaptativo se encuentra hoy en día dentro de un contexto distinto: un ambiente de sobreabundancia de alimentos.

### HISTORIA DE UNA ADAPTACIÓN

La mayor eficiencia de nuestro metabolismo ha permitido el correcto funcionamiento de aquellas funciones corporales que requieren de mayor energía, como por ejemplo la

mantención, la actividad física y la fertilidad. Una sucesión de diversos tipos de cambios maximizaron la calidad y flexibilidad de la alimentación y lograron minimizar el esfuerzo para que el organismo obtenga los nutrientes necesarios.

El hombre de las cavernas desarrolló un genotipo ahorrador: fue capaz de sobrevivir al rigor encontrando nuevas fuentes de alimentos mientras generaba eficientes sistemas para procesarlos, evolucionando hacia un sistema metabólico óptimo que lo protegió contra la inanición y que además le proporcionó la energía necesaria para el crecimiento del gran cerebro humano. Una rápida liberación de la insulina —hormona producida por el páncreas para regular los niveles de azúcar en la sangre— permitió una eficiente transformación de los carbohidratos de la dieta, almacenando el exceso de energía como grasa durante los períodos excepcionales de abundancia de alimentos. Estos depósitos de grasa sirvieron como fuente de energía durante los períodos de hambruna.

Sin embargo, en el mundo actual, caracterizado por un progresivo desarrollo e intercambio comercial, la abundancia de alimentos es permanente y ubicua, lo que asociado a una gran inactividad física ha hecho que este genotipo ahorrador se transforme en un factor nocivo, promoviendo el permanente depósito de grasa, lo que ha elevado las tasas de obesidad, así como también la sobreproducción de insulina y la resistencia insulínica (menor efectividad de la insulina para incorporar, utilizar y catabolizar la glucosa o azúcar de la sangre en los tejidos) aumentando el riesgo de desarrollar una diabetes mellitus.

## SOMOS LO QUE COMEMOS

De alguna manera la composición de nuestro organismo refleja la composición de nuestra dieta, al menos en el largo plazo.

Hace unos 5 millones de años, a comienzos del Pleistoceno, en el período que siguió al Mioceno, en los bosques que entonces ocupaba África oriental —que hoy corresponden a

los territorios de Kenia, Etiopía y Nigeria— habitaba un mono hominoídeo muy bien adaptado a las condiciones climáticas de su hábitat, el *Ardipithecus ramidus*. Se trataba de un mamífero cuadrúpedo de aproximadamente 120 cm de altura que vivía en los árboles, adaptado para alimentarse con una dieta rica en fibra e hidratos de carbono complejos como frutos, hojas, brotes, flores y raíces. El aporte necesario de proteínas y de grasa lo obtenía mediante la ingesta de insectos, reptiles y algunos pequeños mamíferos.

Al igual que los primates que actualmente habitan las selvas tropicales, no necesitaban acumular excesivas reservas de grasa ya que la disponibilidad de alimentos era constante y de fácil acceso. Pero, un millón de años después, el avance de la sequía en la zona de África oriental como consecuencia del surgimiento de las montañas del valle del Rift y el enfriamiento global del planeta hicieron que las grandes selvas lluviosas fuesen progresivamente sustituidas por la sabana arbustiva, disminuyendo el acceso a abundantes fuentes de alimentación.

En este contexto aparece el *Australopithecus afarensis*, un homínido bípedo, con un cráneo de tamaño similar al de un chimpancé (alrededor de 450 cc), el cual debía movilizarse por largos períodos en búsqueda de alimentos de bajo aporte calórico —vegetales más duros y menos nutritivos— para lo cual requería de un gran intestino grueso que fuese capaz de fermentar los vegetales ingeridos.

Para sobrevivir en este nuevo ambiente de escasez, debió desarrollar una adaptación metabólica que le permitiera dirigir la glucosa de la sangre mayoritariamente hacia el tejido adiposo.

Otro proceso que pareciera haberse originado también con el *Australopithecus* fue la leptino-resistencia. La leptina (del griego *leptos*: delgado) corresponde a una hormona secretada principalmente por el tejido adiposo, la cual le envía una señal al cerebro informándolo de los niveles de depósito de grasa corporales, cumpliendo la función de inhibir la ingesta de alimentos y de esta manera manteniendo un control del peso a largo plazo. La leptino-resistencia

implica una menor respuesta frente a ésta señal. El individuo no presenta sensación de saciedad a pesar de existir niveles normales o incluso elevados de esta hormona.

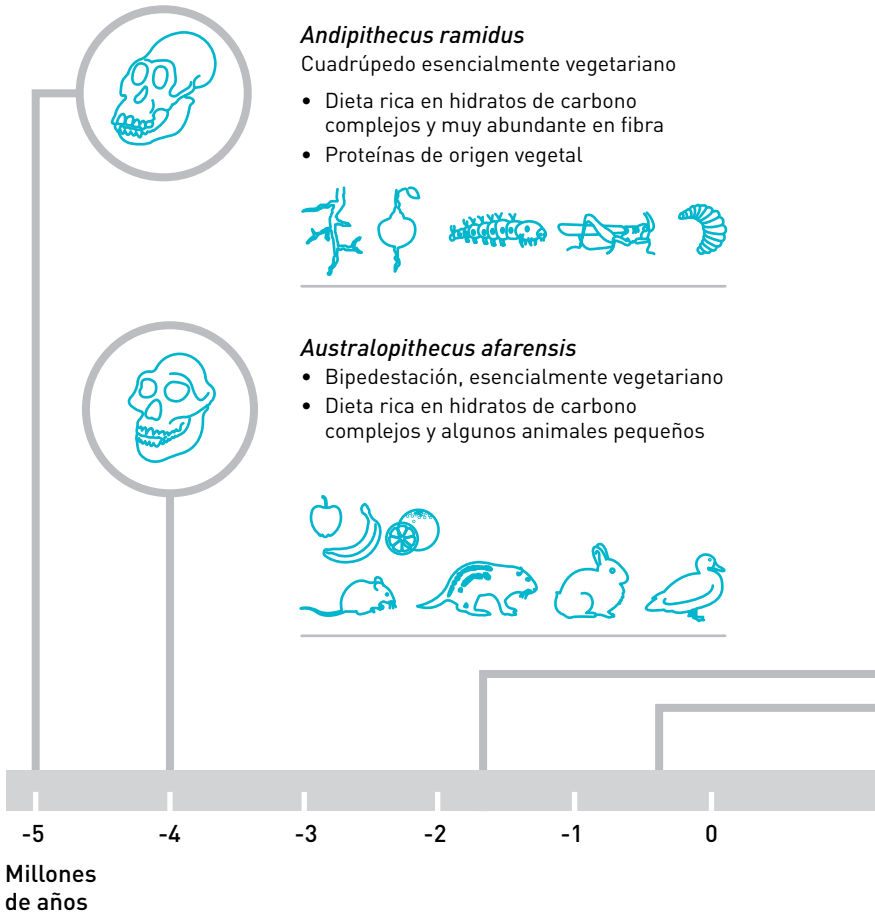
Al iniciarse la época denominada Pleistoceno el mundo entró en un período muy frío en el que comenzaron a sucederse una serie de períodos glaciales, caracterizados por el aumento de las sabanas de pastos, prácticamente desprovistas de árboles, semejantes a las praderas, estepas o pampas actuales.

Hace 1,6 millones de años, la sequía y la falta de alimentos vegetales llevó a que la dieta fuera muy rica en alimentos de origen animal (insectos, reptiles, moluscos, pescados y mamíferos) y más bien pobre en vegetales. Así aparece el *Homo ergaster* (hombre trabajador), con una capacidad craneana estimada en la etapa adulta de unos 1000 cc y una estatura de 1,80 mt y quien consolida el genotipo ahorrador. Este primate se transformó en un carnívoro no adaptado, con una marcada resistencia insulínica del tejido muscular y altos niveles de insulina circulante, favoreciendo la acumulación de grasa en el tejido adiposo.

El *Homo ergaster* era capaz de utilizar utensilios para cazar, movilizándose en grandes grupos para optimizar su propia defensa y alimentación. Así comenzó a abandonar África y empezó a colonizar Asia y Europa, migración que duró miles de años.

Algunos descendientes del *Homo ergaster* permanecieron en África, desarrollándose en forma independiente. Su cerebro aumentó en tamaño y complejidad, originando hace unos 40.000 años la única especie que hoy puebla la tierra: el *Homo sapiens*.

Al finalizar el período de glaciaciones, la temperatura del planeta comenzó a ascender lentamente y hace unos 15.000 años los hielos se fundieron de manera definitiva. Los supervivientes a estos duros períodos de intenso frío ya poseían cualidades cerebrales y fisiológicas similares a las que poseemos nosotros hoy en día. La existencia del fuego permitió ampliar y enriquecer de manera notable las posibilidades de alimentación.



Posteriormente, la domesticación de los animales y el cultivo de las plantas permitieron incorporar el consumo de semillas como el trigo, el arroz y las legumbres. En estas condiciones, el tejido adiposo, que antes representaba una reserva de energía que permitía enfrentar las etapas de hambruna, se convirtió en una reserva de excedentes energéticos, independientes de los períodos de escasez alimenticia.



### *Homo ergaster*

- Dieta rica en alimentos de origen animal y pobre en vegetales
- Consolidación como carnívoro, cazador y recolector, mayor desarrollo del cerebro



### *Homo sapiens*

- Desarrollo de la agricultura y animales domésticos



### **Años 1900 - 2000 D.C**

Revolución industrial:  
mayor disponibilidad de alimentos

Nota: Debido a fines didácticos, sólo se consideraron estos cuatro ejemplos, que marcan las diferencias evolutivas desde los primeros homínidos hasta el hombre actual.

La revolución industrial, iniciada durante la época moderna, consolidó una mayor disponibilidad de alimentos. El hombre aprendió a procesar, conservar y optimizar los alimentos desde el punto de vista nutricional y energético.

Al cambiar drásticamente las condiciones de vida, alejándonos definitivamente del patrón de alimentación asociado a nuestro diseño evolutivo, comenzamos a ingerir

una dieta alta en calorías, proteínas y grasas, especialmente grasas saturadas provenientes del mundo animal e hidratos de carbono de rápida absorción como el azúcar refinada o la sacarosa.

Al mismo tiempo que aumentó el aporte calórico, la mecanización progresiva de todas nuestras actividades fue generando una significativa reducción de la actividad física diaria, llevándonos a un escenario de balance calórico positivo —ingresos superiores a los gastos— acrecentándose sostenidamente la obesidad, una verdadera epidemia del Siglo XXI.

## CAPÍTULO 2

# DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA OBESIDAD

Ada Cuevas Marín

La obesidad es considerada una enfermedad crónica provocada por múltiples factores, ya sean genéticos, alteraciones hormonales y/o trastornos del balance calórico, pero se ve especialmente determinada por factores ambientales como la dieta, la disponibilidad de alimentos y el nivel de actividad física.

A pesar de haberse identificado más de 360 genes causantes de obesidad se ha establecido que éstos sólo explicarían un 50% de la variabilidad del peso corporal, por lo que otros aspectos, sociales y ambientales, serían los más significativos desde el punto de vista causal y por lo tanto serían fundamentales para su tratamiento.

En los últimos 30 años hemos presenciado un acelerado crecimiento urbano e industrial que ha provocado cambios radicales en los estilos de vida de las personas, lo que en gran medida explica la epidemia de obesidad contemporánea. Como consecuencia de lo anterior se ha visto una dramática reducción de la actividad física y un mayor consumo de alimentos procesados, ricos en grasas y azúcares.

Estos cambios en la dieta significan un aumento en la ingesta calórica y en la frecuencia y tamaño de las porciones ingeridas, quedando relegado el consumo de vegetales, legumbres, platos caseros y alimentos saludables.

Lamentablemente este “ambiente obesogénico” se ha extendido de manera progresiva a países en desarrollo como Chile. El patrón de consumo de grasas en la dieta —como

porcentaje total de calorías ingeridas— ha aumentado gradualmente, superando el 27% en el año 2000. Se espera que en un futuro cercano alcance un 30%.

En cuanto al consumo de frutas, la encuesta de calidad de vida realizada el año 2000, demostró que sólo el 40% de los hombres y un 53% de las mujeres comían fruta todos los días y la gran mayoría sólo comía una fruta al día.

Por otra parte, el estilo de vida moderno, caracterizado por una alta tecnificación de las acciones cotidianas y laborales, ha provocado una importante disminución de las actividades físicas y por ende un menor gasto calórico. Algunos marcadores de inactividad (número de autos por hogar, horas frente a la televisión o el computador) aumentan paralelamente al incremento de las tasas de obesidad. En Estados Unidos sólo el 22% de los adultos realiza actividad física en forma regular, un 54% lo hace en forma aislada y un 24% es sedentario. En nuestro país la Encuesta Nacional de Salud, realizada en el año 2003 por el Ministerio de Salud, evidenció que más del 90% de los adultos chilenos son sedentarios. Del mismo modo, un estudio de niños escolares de quinto año básico en nuestro país mostró que un 25% de ellos pasa más de 5 horas al día viendo televisión. Todos estos cambios se han producido en el contexto de un sostenido crecimiento económico nacional que se inició en la década del 70 y que alcanzó su punto máximo en los 90.

Como consecuencia de este progreso, entre el censo de 1970 y el del año 2000 el parque automotriz aumentó de 300.000 vehículos a más de 2.000.000, cifra que ha continuado ascendiendo. También vale destacar que el número de televisores por grupo familiar es muy elevado y que además no se ve determinado por niveles socioeconómicos. El número de horas frente al televisor de la mayoría de los chilenos es de 2 a 3 horas diarias de lunes a viernes, aumentando a 4-5 horas diarias durante los fines de semana.

Si sumamos las horas de permanencia en el trabajo dentro de la Región Metropolitana (un promedio de 50,6 horas semanales), donde el tiempo de traslado al trabajo oscila entre 1-3 horas diarias, alcanzamos un total de casi 16 horas

ocupadas en actividades sedentarias, lo que al menos en parte explica el hecho de que Chile sea considerado uno de los países más sedentarios del mundo.

Por su parte, la obesidad secundaria, es decir, ocasionada por otra enfermedad o por uso de medicamentos, no es común y no abarca más del 2% de los casos. Dentro de las causas se incluyen algunas enfermedades hereditarias, alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, síndrome de ovario poliquístico, etc.) y el uso de algunos fármacos.

Podemos decir entonces que el desarrollo de la obesidad se ve determinado por diversos factores: en un ambiente inadecuado se manifestará la predisposición genética del individuo para desarrollar una caso de obesidad.

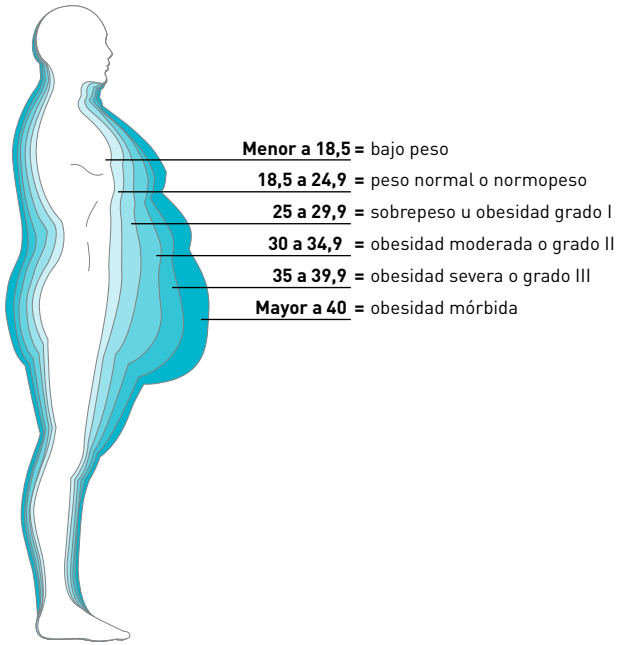
## DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE OBESO

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal que ocasiona un mayor riesgo de desarrollar enfermedades asociadas e incluso de morir. Sin embargo, por razones prácticas y dada la dificultad para medir la grasa corporal, es que frecuentemente se entiende la obesidad como un exceso de peso corporal y no como un exceso de grasa.

El indicador más utilizado hoy en día es el índice de masa corporal (IMC), que expresa el peso ajustado para la talla y que se calcula dividiendo el peso expresado en kilogramos por la talla expresada en metros elevada al cuadrado.

Por ejemplo una persona que pesa 64 kilogramos y mide 1,60 metros tendría un IMC de 25:

$$\frac{\text{Peso (K)}}{\text{Altura (Mt)}^2} = \text{IMC} \quad \frac{64}{1,6^2} = 25$$

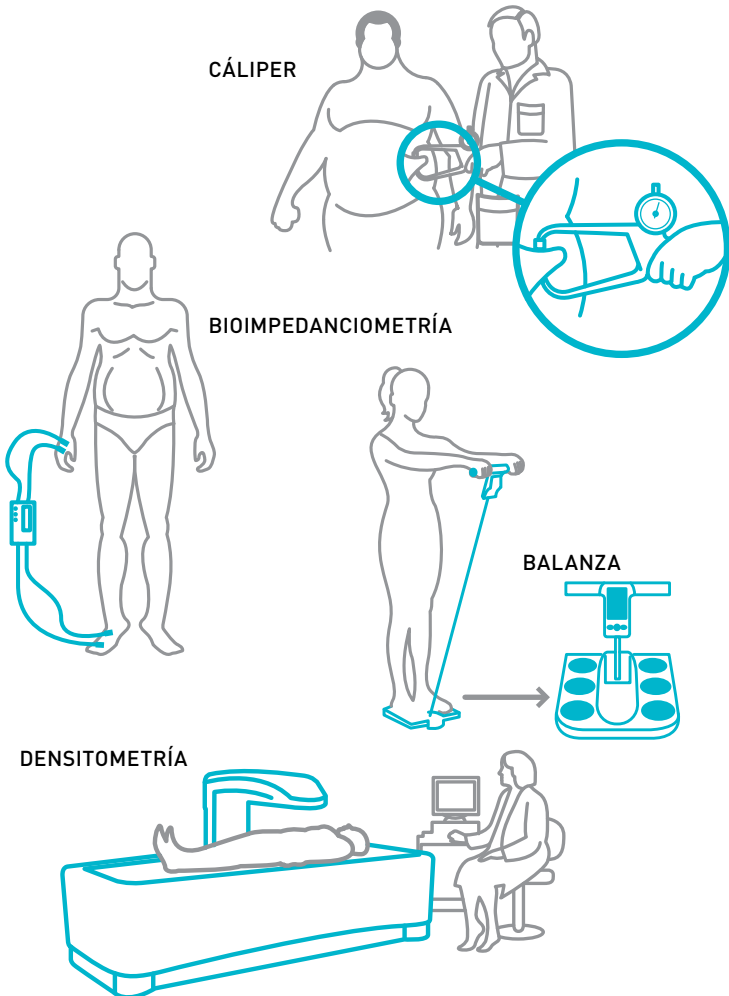


De acuerdo al IMC podemos clasificar a los individuos en las siguientes categorías:

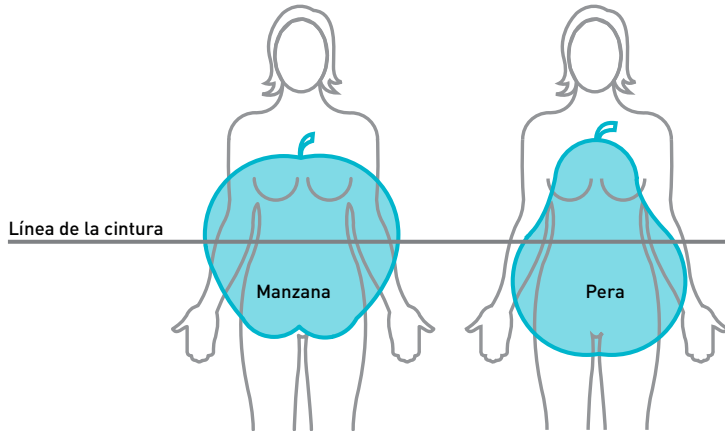
La interpretación del IMC debe considerar la edad, sexo y otros factores. Por ejemplo las mujeres, con respecto a los hombres, tienen un mayor porcentaje de grasa corporal con menos masa muscular y ósea. Entonces, comparativamente, para un mismo IMC las mujeres tendrían más grasa en comparación con los hombres. Además, en ambos sexos se produce un incremento de la grasa corporal con la edad.

Por otra parte, las personas que realizan mucha actividad física presentan proporcionalmente más masa muscular y por lo tanto un IMC que no indica obesidad y no existe un aumento de la grasa corporal.

En estas circunstancias lo mejor es realizar una medición de la grasa corporal o composición corporal. Esto se puede llevar a cabo utilizando un calíper para medir los pliegues subcutáneos, sin embargo esta medición presenta demasiada variabilidad sujeta a la experiencia de la persona que la realiza. La bioimpedanciometría es una forma simple, económica y fácil de evaluar la composición corporal y que representa la resistencia del músculo frente al paso de una



mínima corriente eléctrica. Las balanzas que miden grasa corporal se basan en este mismo sistema pero sólo incluyen la mitad inferior del cuerpo y por lo tanto poseen una exactitud menor.



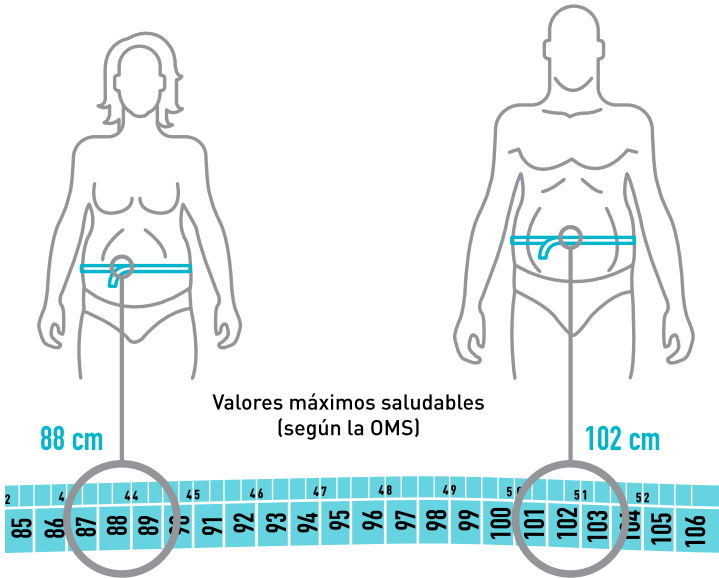
Medir la distribución de la grasa corporal es de gran relevancia dado que hoy sabemos que la acumulación de grasa en el abdomen —denominada obesidad abdominal, androide o tipo manzana— se asocia a un mayor riesgo de desarrollar ciertas enfermedades como diabetes, hipertensión arterial y complicaciones cardiovasculares.

#### MANZANA / PERA

Existen factores genéticos, raciales y de género que influyen en la acumulación de grasa abdominal: los hombres tienden a acumular más grasa en el abdomen en comparación a las mujeres, así como hay casos de distinciones raciales, como por ejemplo ciertos grupos aborígenes de México que acumulan gran cantidad de grasa abdominal y que presentan alta prevalencia de diabetes tipo 2.

Una forma simple y económica de evaluar la distribución de grasa corporal es la medición del perímetro abdominal, realizada con una cinta métrica en plano horizontal alrededor

## MEDICIÓN PERÍMETRO ABDOMINAL



del abdomen, a nivel de la cresta ilíaca. Antes de leer la medición hay que asegurarse que la cinta esté cómoda, que no comprima la piel y que esté paralela al suelo. La lectura se efectúa al final de una espiración normal.

## MEDICIÓN ABDOMINAL

Se considera obesidad abdominal si esta medición es de 102 cm o más en el caso de los hombres y de 88 cm o más en las mujeres. No obstante, este estándar fue establecido para la población de Estados Unidos, por lo que algunos expertos mundiales en obesidad y diabetes han sugerido que estos puntos de corte deben ser diferenciados y ajustados para cada población, sugiriendo para poblaciones asiáticas y latinas, puntos de corte de 90 y 80 cm para hombres y mujeres respectivamente.

## CAPÍTULO 3

# EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

Cristina Olivos Oyarzún y Ada Cuevas Marín

La obesidad ya es considerada la epidemia del siglo XXI. Según información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente existen 1,6 billones de personas con sobrepeso y de éstos un 25% son obesos. Los pronósticos para el futuro próximo son aún más desalentadores pues se espera que para el año 2015 existan 2,3 billones de adultos con sobrepeso y 700 millones de obesos.

Este problema afecta especialmente a países desarrollados como Estados Unidos, donde cerca del 65% de la población presenta sobrepeso u obesidad. Por otra parte, en la Unión Europea se estima que más del 7% de las muertes son atribuibles a la obesidad. No obstante, durante los últimos 30 años, los cambios socioeconómicos asociados al progreso de países subdesarrollados y en vías de desarrollo han aumentado en forma significativa la prevalencia de obesidad y sedentarismo.

En Chile, donde se exhiben cifras de frecuencia de obesidad bastante alarmantes, la Encuesta Nacional de Salud (ENS) realizada el año 2003, reveló que un 22% de la población adulta es portadora de obesidad (Índice de masa corporal =  $IMC \geq 30 \text{ Kg /m}^2$ ) y un 38% sufre de sobrepeso ( $IMC$  entre 25 y  $29,9 \text{ Kg /m}^2$ ). El problema también afecta a la población infantil en un porcentaje bastante preocupante, observándose que la tasa de obesidad en los niños se ha triplicado en las dos últimas décadas. Este fenómeno se ha expandido tanto en países desarrollados como en países en desarrollo como el nuestro. Según la Junta Nacional de Jardines Infantiles

(JUNJI) la población infantil entre los dos y los cinco años de edad afectada por sobrepeso es de un 22% y la prevalencia de obesidad es de alrededor de un 10,8%. Dichos valores han permanecido constantes durante los últimos dos años.

Un análisis de la OMS reveló que la obesidad es mucho más frecuente en las mujeres y al observar siete ciudades latinoamericanas se comprobó una mayor prevalencia de obesidad en las mujeres, con la única excepción de Buenos Aires, donde la obesidad es más frecuente en los hombres.

La OMS también ha reportado una mayor frecuencia de obesidad en los estratos socioeconómicos más bajos. La misma situación quedó en evidencia en nuestro país con la ENS del año 2003. Lamentablemente, los grupos con un menor acceso a una atención médica son los que desarrollan con mayor frecuencia y gravedad las consecuencias médicas de la obesidad, tales como diabetes tipo 2, hipertensión arterial, infarto cardiaco, alteraciones osteoarticulares, infertilidad en las mujeres y algunos tipos de cáncer.

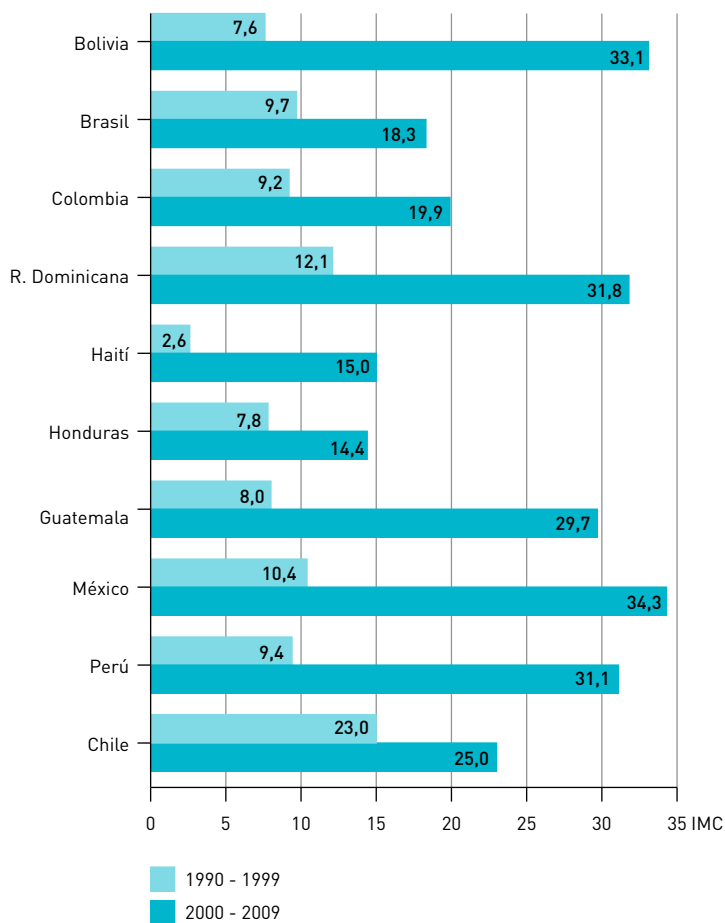
## OBESIDAD EN LATINOAMÉRICA

Latinoamérica está formada por países subdesarrollados y en vías de desarrollo, lo cual ha sido asociado, entre varios otros factores, a cambios en la alimentación de la población, desde una dieta rica en vegetales y cereales hacia una rica en calorías, azúcares y grasas saturadas.

Analizando las causas de muerte en distintos países en desarrollo de la región, (Guatemala, Uruguay, México y Chile) las muertes por enfermedades infecciosas han disminuido significativamente desde los años 70, aumentando aquellas debidas a enfermedades no transmisibles, tales como patologías cardiovasculares y cáncer.

A mediados de los años 90, las naciones más pobres eran las que presentaban la menor prevalencia de obesidad para el grupo de las mujeres: Haití (2,6%), Honduras (7,8%) y Bolivia (7,6%). Hoy en día la OMS ha aportado información relevante que demuestra el aumento significativo de la obesidad en estos mismos países: Haití (15%), Honduras (14,4%) y Bolivia (33,1%).

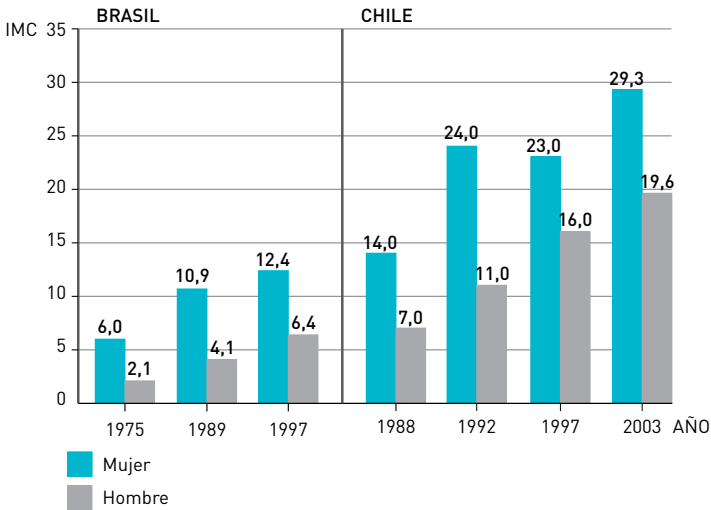
### CAMBIOS EN PREVALENCIA DE OBESIDAD EN MUJERES DE PAÍSES DE LATINOAMÉRICA



Por otra parte, un estudio realizado en la población de Brasil evaluó los cambios en la prevalencia de obesidad en los años 1975, 1989 y 1997, al igual que lo realizado en Chile en los años 1988, 1992 y 1997, observándose que en ambas poblaciones la obesidad ha presentado un aumento en las últimas décadas y que las mujeres adultas son el grupo más afectado.

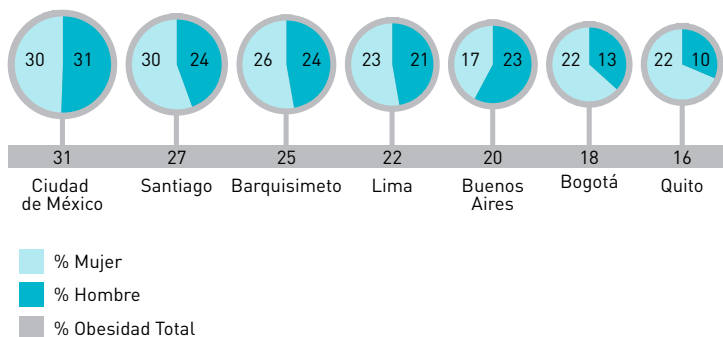
Similarmente, la ENS de Brasil del año 1997 reveló que la obesidad afecta 1,9 veces más a las mujeres que a los hombres. La ENS de Chile 2003, confirmó esta diferencia por género, siendo la prevalencia de obesidad 1,5 veces mayor en las mujeres (29,3%) que en los hombres (19,6%).

#### PORCENTAJE OBESIDAD EN BRASIL Y CHILE EN LAS ÚLTIMAS DÉCADAS



Recientemente, el estudio CARMELA (Cardiovascular Risk factor Multiple Evaluation in Latin America), también dio a conocer la magnitud del problema en distintas ciudades de Latinoamérica, siendo Ciudad de México la que presenta mayor cantidad de casos de obesidad en la región. En todas las ciudades evaluadas la prevalencia de esta condición fue mayor en las mujeres que en los hombres, exceptuando Buenos Aires y Ciudad de México.

### PREVALENCIA DE OBESIDAD EN CIUDADES DE AMÉRICA LATINA, SEGÚN ESTUDIO CARMELA



Otra variable relevante al análisis es la edad. En Chile se puede observar que a mayor edad mayor prevalencia de obesidad —característica que se ha mantenido en el tiempo— llegando a ser 4 veces superior en el grupo de mujeres mayores de 65 años (29,8%) comparado con el mismo grupo cuyas edades fluctúan entre los 17 y 40 años (7,1%). En el caso de los hombres, la prevalencia de obesidad es de 28% para el grupo mayor de 65 años en comparación con un 10% en el caso de la categoría de menor edad (17-40 años).

Otro aspecto notable es la diferenciación que se produce en la región de acuerdo al nivel socioeconómico. Así, en la ENS 2003 de Chile, se observó que en el caso de las mujeres la prevalencia de obesidad es mayor en el grupo de menor nivel socioeconómico, aspecto que coincide con la encuesta nacional de Brasil. En el caso de los hombres, el status económico no se relaciona con la reducción o el control de la obesidad. La realidad del continente es que gran parte de los problemas relacionados al aumento de peso afectan a los grupos de menor nivel socioeconómico de los centros urbanos. Según lo observado, se ha concluido que generalmente, a medida que aumenta el desarrollo de un país aumenta también la obesidad, siendo el grupo de mujeres que viven en zonas urbanas y de menor nivel socioeconómico el más afectado.

## CAPÍTULO 4

# ORIGEN HORMONAL Y NUTRICIONAL DE LA OBESIDAD: ALTERACIONES DEL BALANCE ENERGÉTICO CORPORAL

María Paz Marzolo

El proceso de alimentación es esencial para la vida, sin embargo estos episodios requieren de adaptaciones fisiológicas, como la sensación de hambre o saciedad, que eviten los excesos o las carencias de nutrientes básicos, en especial de carbohidratos y grasas y que permitan mantener el peso corporal. Esta coordinación se realiza entre el centro cerebral, que comanda el circuito del apetito y la sensación de saciedad, y los sistemas periféricos, principalmente el tracto gastrointestinal y el tejido adiposo.

El primer punto de contacto con la comida ocurre en el tracto digestivo, lugar donde se inician las respuestas adaptativas posteriores a la ingesta de alimentos, generadas a nivel del cerebro. Las respuestas producidas por el sistema digestivo, son señales de corto alcance, es decir operan en comidas individuales, pero que sin embargo pueden regular la magnitud de la ingesta y la secreción de insulina.

Por su parte, el tejido adiposo, mediante la secreción de hormonas denominadas adipoquinas, cumple también un papel regulador central en el desarrollo de la obesidad y en la resistencia a la hormona pancreática insulina. En la condición de resistencia, se produce insulina pero la respuesta celular a ésta es defectuosa, por lo cual en compensación el cuerpo responde generando una mayor cantidad de la hormona.

En este sentido el tejido adiposo funciona también como un complejo órgano productor de hormonas, cuyos productos afectan el metabolismo de otros órganos, tales como

el hígado y el músculo esquelético, así como también respuestas conductuales relacionadas con la alimentación. Alteraciones en estos sistemas de detección y respuesta a los nutrientes son la base de los trastornos que llevan a la obesidad y sus complicaciones, como por ejemplo la diabetes tipo 2.

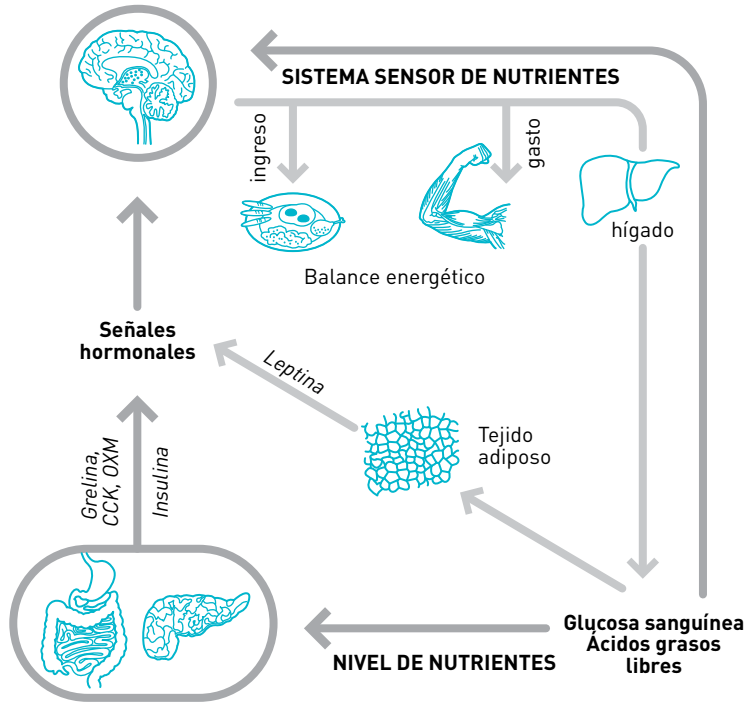
## SEÑALES PERIFÉRICAS Y CIRCUITOS CENTRALES EN EL BALANCE ENERGÉTICO

El balance energético se refiere al equilibrio entre las calorías que ingresan al organismo a través de la comida y las calorías gastadas en el mismo período de tiempo, por ejemplo, durante un día. Si consumimos más de lo que gastamos, el balance energético será positivo y eso a la larga se manifiesta en un aumento del peso corporal, principalmente por un incremento del tejido adiposo. Por el contrario, un balance negativo ocurre cuando nuestro gasto calórico es mayor que la ingesta de nutrientes, lo que se traduce en una baja de peso.

### ¿De qué depende este balance energético y es posible modificarlo?

Se ha establecido que el balance energético depende de la acción concertada de los sistemas antes mencionados. Por una parte, está el cerebro, que coordina e integra el apetito, las conductas de búsqueda de alimentos, la regulación de la temperatura corporal y los aspectos placenteros del comer. Por otra parte, están las señales periféricas, que se originan en el tracto digestivo y el tejido adiposo, y que median la sensación de saciedad y el equilibrio energético general. Estas señales, que en su mayoría son de carácter hormonal, aunque hay también algunas relacionadas con nutrientes, son detectadas en el cerebro (Figura 1). En respuesta a estas señales, el cerebro regula el apetito mediante cambios en las conductas de búsqueda de alimentos, en el gasto metabólico (involucrando a la glándula tiroides) y controla al sistema nervioso simpático, que tiene como función regular la presión arterial y la temperatura corporal.

FIGURA 1



Estómago - Intestino - Páncreas

FIGURA 1: Cerebro como sensor de nutrientes

El cerebro, en particular el hipotálamo y el complejo dorso-vagal ubicado en el tronco cerebral, detecta señales periféricas como nutrientes (glucosa y ácidos grasos libres) y de tipo hormonal (leptina producida por el tejido adiposo; insulina por el páncreas, grelina producida por el estómago y páncreas, y hormonas intestinales como la oxintomodulina y colecistoquininas, entre otras). En respuesta a estas señales el cerebro coordina respuestas que finalmente modifican especialmente el consumo de alimentos, el gasto energético corporal y el metabolismo hepático de glucosa. No se muestran acá las funciones periféricas de las hormonas ni de los nutrientes (Adaptado de Morton GJ, J. Physiol 583, 2007) ccx, colecistoquinina; oxm, oxintomodulina.

Así, en tiempos de abundancia de nutrientes y exceso de energía almacenada, un área del cerebro llamada hipotálamo activa respuestas que promueven una menor ingesta de alimentos y un aumento del gasto energético, favoreciendo el balance energético negativo, y por otra parte activa respuestas que disminuyen la disponibilidad de nutrientes, reduciendo la producción de azúcar (glucosa) endógena. De esta forma, alteraciones o fallas en las respuestas a señales periféricas favorecerían la ganancia de peso y la aparición de trastornos tales como la resistencia a la insulina y la leptina, que contribuyen al desarrollo de obesidad y diabetes tipo 2.

### **Señales Periféricas**

Las señales periféricas se pueden dividir en *señales de corto alcance*, generadas en el intestino como respuesta a la ingesta de alimentos y que indican saciedad y por lo tanto la conducta de dejar de comer, y *señales de largo alcance* que se originan en el tejido graso o adiposo, que comunican la cantidad de energía almacenada en el cuerpo. Desde esta perspectiva, tanto una parte del sistema digestivo como el tejido adiposo son considerados sistemas endocrinos u hormonales que pueden ser blancos de intervenciones terapéuticas en el control de la obesidad y en el control de la glicemia o glucosa sanguínea.

### **El sistema digestivo como un órgano endocrino:**

#### **INSULINA Y GLUCAGÓN**

La insulina y el glucagón son dos hormonas producidas por las células alfa y beta del páncreas y en conjunto se encargan de la regulación del balance energético, aumentando o disminuyendo los niveles de glucosa en la sangre.

Como respuesta al aumento de la concentración de glucosa en el torrente sanguíneo, que suele producirse después de comer, el páncreas produce y libera insulina. Esta hormona ejerce su acción en diferentes tejidos disminuyendo los niveles de azúcar en la sangre. En el músculo esquelético la insulina promueve la expresión de transportadores de glucosa, que permiten a las células incorporar los

carbohidratos circulantes, disminuyendo así los niveles de glicemia.

Adicionalmente, en el hígado se inhibe la producción de glucosa, mientras que en el tejido adiposo se impide la degradación de las grasas, frenando la liberación de ácidos grasos libres a la circulación (efecto antilipolítico). En conjunto, todas estas acciones disminuyen los niveles de glucosa en la sangre, regulando el balance energético.

Cuando el organismo se encuentra en ayuno y con bajos niveles de nutrientes, especialmente carbohidratos, el páncreas fabrica glucagón. Al liberarse esta hormona al torrente sanguíneo, se eleva el nivel de glucosa en la sangre, lo contrario a lo que sucede con la insulina. El glucagón induce la movilización de las reservas de glucosa desde el hígado (que almacena carbohidratos en forma de glucógeno) y estimula su síntesis. Además el glucagón contrarresta la acción de la insulina inhibiendo directamente su liberación.

#### INCRETINAS Y PÉPTIDOS DERIVADOS DEL PROGLUCAGÓN

Durante el proceso de digestión de los alimentos, el tracto digestivo libera un conjunto de hormonas producidas a partir del proglucagón (precursor inactivo del glucagón) denominadas incretinas. Al nivel del páncreas, las incretinas estimulan la liberación de insulina incluso antes de que se detecten aumentos en los niveles de glucosa circulantes, inhibiendo la liberación de glucagón. Otros efectos de las incretinas son la disminución de la absorción de nutrientes, al disminuir la velocidad de vaciamiento del estómago y el movimiento espontáneo del intestino, resultando ambos efectos en la prolongación de la sensación de saciedad.

Como respuesta a los nutrientes ingeridos, las células intestinales producen otra hormona, la Oxintomodulina (OXM). Esta reduce la secreción digestiva, retrasa el vaciamiento gástrico, reduciendo la ingesta de alimento. Si se administra la OXM sintética a seres humanos se produce una reducción del apetito, lo que sugiere que esta hormona natural es una señal que le indica al cerebro la sensación de saciedad. Por otra parte, la administración en forma experimental de OXM en individuos obesos ha resultado

en una baja de peso y un aumento del gasto energético. Tanto las incretinas como la OXM son degradadas en la circulación sanguínea por la acción de una enzima llamada dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4), la que se encuentra en los vasos sanguíneos y en la circulación.

#### HORMONAS PEPTÍDICAS DEL PLIEGUE PP

Las hormonas peptídicas están constituidas por cadenas de aminoácidos las que, dependiendo del largo, pueden ser péptidos (de 2 a 100 aminoácidos) o directamente proteínas, si tienen más de 100 aminoácidos. Dentro de las hormonas peptídicas, existen las denominadas del pliegue PP — que intervienen en la regulación del balance energético corporal— y se encuentran el neuropéptido Y (NPY), el péptido YY (PYY) y el polipéptido pancreático (PP). A diferencia de estos dos últimos, que funcionan como señales periféricas, el neuropéptido Y actúa a nivel cerebral, en el hipotálamo. La segunda de estas hormonas, el péptido YY, es producido en el intestino delgado y el grueso (colon y recto) en respuesta a la presencia de nutrientes (proteínas, grasas y carbohidratos). Este péptido actúa sobre el hipotálamo, el nervio vago y el circuito dorso-vagal, incidiendo en la supresión del apetito. Los individuos obesos no muestran resistencia a la acción de este péptido y si se les administra experimentalmente, responden con una reducción de la ingesta calórica, similar a lo que ocurre en individuos delgados, por lo cual esta hormona o similares de ésta, podrían ser una alternativa a utilizar en el tratamiento de la obesidad.

Finalmente está el polipéptido pancreático que es secretado por el páncreas en respuesta a la ingesta calórica, lo que sugiere un papel significativo en la saciedad. A pesar de haber controversia en relación con los niveles circulantes de este polipéptido en individuos obesos, se ha visto que la inyección intravenosa de éste péptido inhibe la ingesta calórica. El polipéptido pancreático estimula la actividad del sistema nervioso simpático y el consumo de oxígeno, lo cual explicaría parte de sus efectos en la disminución del peso corporal.

### COLECISTOQUININA Y AMILINA

La Colecistoquinina (CCK) es una hormona intestinal producida por el duodeno e íleon, en respuesta a la ingesta de alimentos. Su liberación al torrente sanguíneo genera una contracción de la vesícula biliar y una relajación del esfínter de Oddi, lo que permite la salida de la bilis almacenada, participando en el proceso de digestión de los alimentos.

Esta hormona además estimula la liberación de enzimas digestivas pancreáticas. En los años 70 se describieron los primeros efectos de la CCK en la inducción de saciedad en animales. Estos efectos dependen del correcto funcionamiento del nervio vago y de la presencia de receptores específicos para la CCK en esta área del sistema nervioso. Además de su producción intestinal, esta hormona se produce en la hipófisis y en ciertas áreas de la corteza cerebral, en las que actúa como neurotransmisor.

Una segunda molécula endocrina que se produce en respuesta a la ingesta de alimentos es la amilina. Liberada por el páncreas junto con la insulina, esta hormona realiza acciones como la reducción del vaciamiento gástrico y la inhibición de la secreción de glucagón, representando un factor de saciedad.

### GRELINA: HORMONA DEL APETITO

La grelina es una hormona que estimula el apetito, producida principalmente por el estómago y en menor cantidad por las células del páncreas. Sus niveles son altos en ayuno, disminuyendo después de las comidas. Cuando se aplica experimentalmente en animales, aumenta el apetito, el peso corporal y el tejido adiposo. En seres humanos la grelina aumenta el apetito, y la ingesta de alimentos en un 30%, independientemente de si son obesos o no, lo que implica que no hay resistencia a la acción de esta hormona durante la obesidad. En general se trata de efectos de señales de corto plazo.

### **El tejido adiposo como un órgano endocrino**

El tejido adiposo cumple un papel central en el balance energético. Es el órgano endocrino de mayor tamaño en

el cuerpo y produce hormonas denominadas adipoquinas, las que participan en la regulación del metabolismo. Otra función de este tejido es el control del contenido de la grasa almacenada —como triglicéridos— y la liberación de productos derivados de éstos como ácidos grasos libres. El aumento de estas sustancias en la obesidad está relacionado a una mayor cantidad de grasa en los músculos y a la aparición de resistencia a la insulina.

Desde una perspectiva terapéutica, una de las adipoquinas más importantes es la adiponectina. Esta hormona actúa sobre el hígado inhibiendo la producción de glucosa y sobre el músculo esquelético activando el transporte de carbohidratos y el proceso de combustión de las grasas. Además, tanto en el músculo como en el tejido adiposo, la adiponectina disminuye el contenido de grasas. En condiciones de obesidad, los niveles de adiponectinas circulantes en la sangre disminuyen significativamente.

En esta línea otra hormona relevante es la leptina. Hace más de una década se determinó que tiene un importante papel como regulador del balance energético. Al administrar leptina a animales obesos que naturalmente carecen de esta hormona, se observó que éstos pierden peso de manera considerable, poniendo de manifiesto que es un elemento central en el control del peso corporal y de la obesidad.

En seres humanos se ha encontrado que mutaciones en el gen de la leptina o en sus receptores se asocian a la hiperfagia —conducta de ingesta continua o anormal de comida— y a la obesidad infantil extrema. Con el aumento del tejido adiposo la concentración de leptina que circula en la sangre es mayor, presumiblemente para poder informar al cerebro sobre la grasa corporal. Por esto se ha determinado que en condiciones normales el tejido adiposo es importante y necesario para el adecuado control del peso corporal. Normalmente la leptina se secreta de manera intermitente, alcanzando su máximo punto durante la noche. Las mujeres poseen niveles de leptina circulantes mayores que los hombres, ajustado al índice de masa corporal. Esta hormona tiene efectos complejos y variados que se explican por sus funciones tanto periféricas como centrales y que

regulan varios procesos fisiológicos relevantes, como la señalización de insulina, el funcionamiento de los vasos sanguíneos, la presión arterial y la inmunidad.

En el contexto de la obesidad, se ha establecido el concepto de resistencia a la leptina como la incapacidad de esta hormona de ejercer su efecto, ya sea en niveles normales o incluso aumentados. La mayor parte de los individuos obesos tienen niveles aumentados de esta hormona en la sangre. En concordancia con esto, los tratamientos con leptina exógena han fracasado en su objetivo de conseguir una baja de peso en individuos obesos. Mediante modelos animales se ha visto que los niveles elevados de esta hormona disminuyen la capacidad de respuesta del hipotálamo, dado que se reducirían los receptores para leptina, generando una respuesta de desensibilización. Con esto se produce un estado de resistencia a la leptina, condición que aumenta aún más la obesidad.

Asociado al concepto de resistencia a la leptina está el de resistencia a la insulina y la diabetes. La obesidad también constituye una de las principales causas de resistencia a la insulina, es decir, la falta de respuesta de los órganos blancos a esta hormona. En humanos, los niveles de leptina e insulina que circulan en el plasma sufren variaciones en paralelo y se ha determinado que niveles altos de leptina se asocian con niveles altos de insulina, independiente del índice de masa corporal. En la obesidad, el tejido adiposo sufre cambios funcionales importantes, especialmente asociados a procesos inflamatorios, lo que incluye cambios en la liberación de algunas adipoquinas (mayor cantidad de leptina y disminución de adiponectina) y un aumento en la liberación de ácidos grasos libres al torrente sanguíneo. Estos cambios no sólo afectan al tejido adiposo mismo, haciéndolo resistente a la insulina, sino que también comprometen al hígado y al músculo, los que también responden débilmente a la insulina, contribuyendo al estado general de resistencia a esta hormona y a una inflamación sistémica.

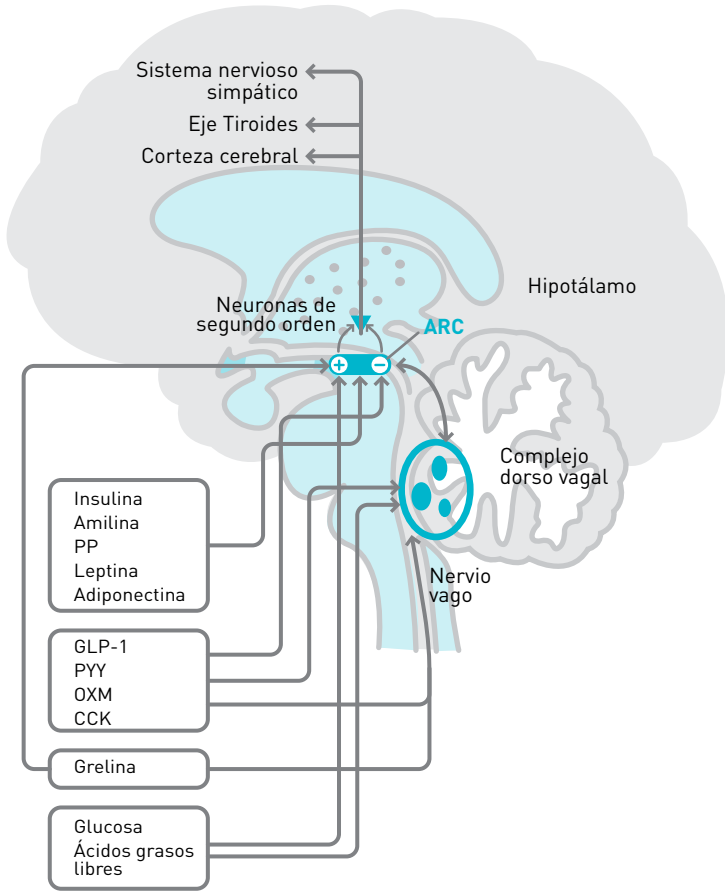
## **PAPEL DEL CEREBRO EN EL BALANCE ENERGÉTICO: CIRCUITOS CENTRALES Y LA RESPUESTA A SEÑALES PERIFÉRICAS**

El tronco cerebral y el hipotálamo son cruciales en los circuitos del cerebro que regulan el apetito y finalmente el balance energético. El tronco cerebral recibe señales desde la periferia que son integradas por el complejo dorso-vagal y proyectadas al hipotálamo, el cual a su vez ejerce un efecto sobre centros cerebrales superiores (Figura 2).

Diferentes lesiones a nivel del hipotálamo han ayudado a relacionar esta zona del cerebro con la función de sensor de energía. Así, lesiones en la zona ventromedial hipotalámica, provocan hiperfagia, mientras que lesiones a nivel lateral se relacionan con conductas de inhibición del consumo de alimentos. En el hipotálamo (Figura 3), una zona llamada núcleo arcuato (ARC) contiene dos grupos de neuronas, que potencialmente pueden regular la ingesta de alimentos, el gasto energético y la sensibilidad a la insulina. Ambos grupos neuronales expresan receptores para insulina y leptina, responden a ambas hormonas y tienen efectos opuestos en el equilibrio energético y en el metabolismo de la glucosa. El grupo de neuronas mediales producen los péptidos NPY y el relacionado a agouti (AgRP), que estimulan el apetito y la búsqueda de alimentos, y que inducen un balance energético positivo. Estas neuronas son inhibidas por la insulina y la leptina y son estimuladas por la grelina.

Por otra parte, las neuronas de la zona lateral del ARC producen proopiomelanocortina (POMC), y un tipo de molécula específica, que responde a cocaína y anfetamina, conocido como CART, ambos relacionados con la inhibición de la ingesta de alimentos. La estimulación de las neuronas que producen POMC y que son el blanco de la droga sibutramina que se usa en el tratamiento de la obesidad (ver capítulo 6), suprime el patrón de alimentación a nivel del núcleo paraventricular y del área lateral del hipotálamo (Figura 3). Otros mediadores del apetito son los endocannabinoides, compuestos derivados de ácidos grasos esenciales de la dieta, que al unirse a sus receptores, regulan la conducta alimentaria como el apetito o el placer de comer, en distintos

FIGURA 2



**FIGURA 2: Integración de las señales periféricas y los mecanismos cerebrales en el control del gasto metabólico y peso corporal**

El hipotálamo y el tronco cerebral (a través del complejo dorsovagal) reciben señales hormonales y de nutrientes como glucosa y ácidos grasos libres. En el hipotálamo estas señales son leídas por distintas poblaciones de neuronas en el ARC, que generan respuestas que modulan el apetito y los niveles circulantes de glucosa. Además, controlan a través de su activación de centros cerebrales superiores, el gasto metabólico, temperatura y presión corporal y conducta de búsqueda de alimentos [adaptado de Bloom S.R, y cols. *Molecular Interventions*, 8, 82: 2008]

FIGURA 3

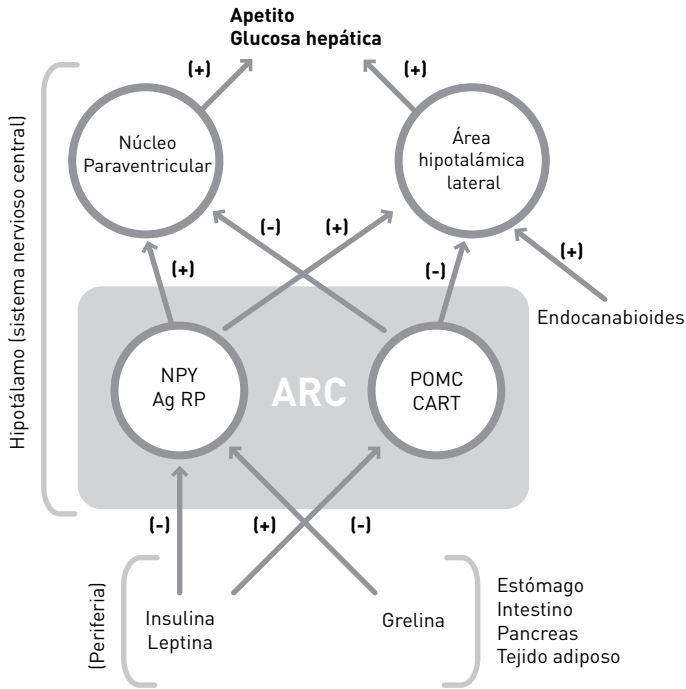


FIGURA 3: Esquema de las áreas del hipotálamo involucradas en el control del apetito y la producción de glucosa

El núcleo arcuato (ARC) medial contiene neuronas que producen neuropéptido Y (NPY) y péptido relacionado a agouti (AgRP) que activan al núcleo paraventricular y área hipotalámica lateral, induciendo respuestas que aumentan el apetito. Por otra parte, las neuronas laterales del ARC, producen melanocortinas (POMC) y CART, que al actuar sobre el NPV y AHL inhiben el apetito. Leptina e insulina inhiben la liberación de NPY y AgRP, lo contrario que grelina. Además leptina estimula las neuronas POMC, lo cual directamente reduce el apetito. La activación de núcleo paraventricular y área hipotalámica lateral, además regulan la producción de glucosa desde el hígado, al activar el sistema dorso-vagal.

niveles del cerebro —incluyendo el hipotálamo, el cerebro posterior y el sistema límbico— y en la periferia del sistema digestivo y tejido adiposo. La leptina ejerce parte de sus efectos de inhibición de la ingesta de alimentos al disminuir los endocannabinoides. Alteraciones en esta hormona podrían implicar ciertos desordenes alimentarios asociados a la obesidad y la anorexia.

Estudios recientes sugieren que además del control del balance energético, ambos grupos neuronales serían importantes en la regulación del metabolismo de la glucosa a nivel central. Se sabe que la insulina regula los niveles de glucosa de la sangre, actuando directamente sobre el cerebro. Animales con defectos en el funcionamiento de la insulina, específicamente a nivel neuronal, son obesos, hiperfágicos (comen excesivamente) y además presentan resistencia a esta hormona. La infusión directa de insulina en áreas específicas del hipotálamo reduce la producción de glucosa hepática. Además, en esta misma estructura del sistema nervioso central, existen neuronas que detectan directamente los niveles de glucosa, cruciales en la generación de respuestas a la hipoglicemia (baja de azúcar en la sangre).

Por otra parte, la acción de la leptina en neuronas hipotalámicas del ARC, regula la homeostasis de glucosa, mediante mecanismos distintos a los que utiliza para regular la ingesta de alimentos y el peso corporal, incluyendo la sensibilidad a la insulina a nivel periférico. La regulación inducida por estas hormonas y por la glucosa misma ocurriría mediante la activación de proyecciones neuronales desde estas áreas hipotalámicas hacia el complejo dorso-vagal, estimulando una señal que llega al hígado y que regula la producción de glucosa.

Individuos obesos, sometidos a una dieta de restricción calórica, tienen alterados los sensores metabólicos a nivel cerebral así como las características funcionales del tejido adiposo, lo que podría explicar el por qué muchos no pueden mantener el peso perdido. Al reducir la ingesta de alimentos, se activa, como compensación, la movilización de glucosa hepática y la salida de ácidos grasos libres del tejido adiposo.

La producción de leptina también disminuye y esto hace que decline el consumo energético. Al caer los niveles de leptina se pierde la inhibición de los sistemas que estimulan el apetito (NPY y AgRP), y al mismo tiempo se bloquean las neuronas POMC que lo inhiben, lo que finalmente trae como consecuencia un aumento de la actividad de búsqueda de alimento y la recuperación del peso perdido.

Además de estos procesos de regulación del balance energético hay aspectos de tipo conductuales y sociales de recompensa asociados a la comida. Estos están sustentados en los mismos sistemas del comportamiento adictivo a las drogas y operan incluso en individuos delgados induciéndolos a comer más allá de los límites del equilibrio determinado por la insulina y la leptina. Los aspectos del placer asociados a la comida, muchas veces están correlacionados directamente con las grasas y calorías de los alimentos, lo que contribuye aún más al aumento de peso de los individuos obesos.

## CAPÍTULO 5

# CONSECUENCIAS Y TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Ada Cuevas Marín

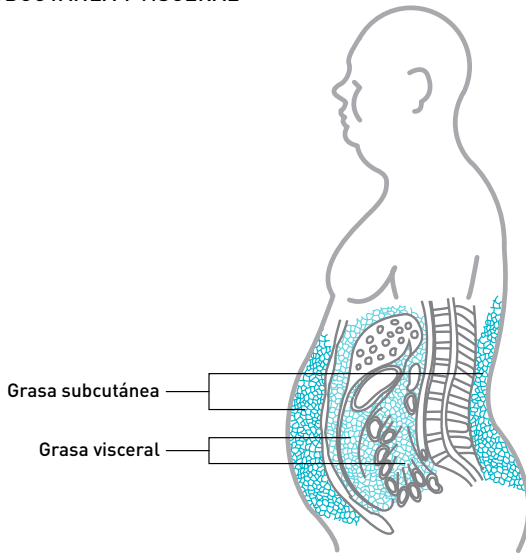
### CONSECUENCIAS

La obesidad constituye un importante factor de riesgo de varias enfermedades; así el índice de masa corporal (IMC) se encuentra directamente relacionado con el riesgo de enfermar o morir. Un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> representa el umbral para identificar aquellas personas con riesgo de desarrollar otras enfermedades o co-morbilidades.

Distintos estudios epidemiológicos han establecido que el peso corporal óptimo saludable es aquel que corresponde a un IMC entre 18,5 y 25 kg/m<sup>2</sup>.

En los últimos tiempos también se ha confirmado que la distribución de grasa corporal incide en la aparición de estas complicaciones, siendo las personas obesas con predominio de grasa en la cintura y/o el abdomen las que presenten mayor riesgo de desarrollar éstas complicaciones en comparación a aquellas personas que presentan un predominio de grasa en la región de las caderas, glúteos y muslos. Esto obedecería a diferencias metabólicas en las células adiposas del abdomen que harían que éstas liberen una serie de sustancias denominadas ácidos grasos libres hacia el hígado y el resto de los órganos, ocasionando, al menos parcialmente, las consecuencias metabólicas que inducen al desarrollo de otras enfermedades.

## GRASA SUBCUTÁNEA Y VISCERAL



## ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

Existe una gran cantidad de estudios que indican que un mayor peso y grasa corporal se asocia a un mayor riesgo de presentar problemas de salud. Por ejemplo, las enfermedades del corazón están directamente relacionadas con el peso corporal, tanto en hombres como mujeres —incluso personas que solamente presentan sobrepeso corren un riesgo mayor de sufrir un infarto cardíaco en comparación a personas más delgadas. De la misma manera el exceso de peso se encuentra vinculado con los infartos cerebrales.

En un estudio que consideró todas las enfermedades cardiovasculares, realizado en mujeres de EEUU, se observó que el riesgo de sufrir estas patologías, tomando como referencia un grupo de IMC de 21, era el doble en los casos con un IMC de 25 a 29 y llegaba a 3,6 veces en los casos de IMC superior a 29.

Este hecho posiblemente obedece a una mayor frecuencia de alteraciones metabólicas, consideradas un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, entre ellas la hipertensión arterial. Se ha establecido que un aumento de 10 kg en el peso

corporal provoca un incremento de 3 mm de Hg en la presión sistólica y de 2 mm de Hg en la presión diastólica. Algo similar ocurre con las alteraciones en los lípidos o grasas de la sangre. La mayor frecuencia de dislipidemias tales como colesterol y triglicéridos altos y /o colesterol bueno (HDL) disminuido son frecuentes en personas con sobrepeso. Las personas obesas tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, un importante factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares.

Por otra parte en el último tiempo se ha acuñado el término "síndrome metabólico" o "síndrome X" para señalar a aquellas personas que presentan alteraciones metabólicas asociadas a un predominio de obesidad abdominal. Se ha establecido que las personas portadoras de esta condición tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y/o diabetes mellitus tipo 2.

También ha sido claramente establecido que la obesidad aumenta el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, como el de esófago, colon y riñones. Además en el caso de las mujeres aumenta la posibilidad de sufrir cáncer de mama o útero, y en los hombres cáncer de próstata.

Se ha postulado que esto puede ser atribuido a patrones de alimentación poco saludables, con un mayor consumo de grasas y calorías totales, así como también a factores hormonales, como ocurre por ejemplo en el cáncer de mama donde la obesidad juega un rol causal por la mayor producción de estrógenos activos desde el tejido adiposo.

También se ha evidenciado que algunas alteraciones metabólicas que son consecuencias de la obesidad, como la resistencia insulínica e hiperinsulinismo, podrían inducir la proliferación de algunos tipos de células malignas, sin embargo estos son conocimientos que no han sido establecidos con certeza.

Las enfermedades osteo-articulares también se dan con mayor frecuencia en las personas obesas. Por ejemplo, la osteoartritis de rodillas y caderas aumenta directamente con el peso corporal. También existe una mayor frecuencia de gota en personas con sobrepeso y/o obesidad, siendo ésta más frecuente en hombres que en mujeres.

Siguiendo el mismo patrón de comportamiento, el aumento del peso incide en el riesgo de sufrir cálculos a la vesícula, hígado graso, tromboembolias venosas, apnea del sueño, infertilidad y diversas complicaciones durante el embarazo.

Así, de lo anterior se puede deducir fácilmente que la obesidad está relacionada con una menor expectativa de vida. Se ha estimado que la población obesa de 40 años vive 6-7 años menos que la población no obesa de la misma edad. La población adulta joven es la que podría verse más afectada: se estima que la población de 20 a 30 años con obesidad severa, reducen sus expectativas de vida en 13 años en el caso de los hombres y en 7 años en las mujeres.

Otra manera de dimensionar los problemas de salud ocasionados por la obesidad es midiendo la calidad de vida. De acuerdo a numerosos estudios, un mayor peso, así como también su aumento progresivo, se traducen en una menor vitalidad y funcionalidad en las actividades diarias, ocasionando dolores físicos y una menor sensación de bienestar general.

## **CONSECUENCIAS PSICOLÓGICAS**

Esta enfermedad también provoca importantes problemas psicológicos, particularmente en relación a la autoestima. Se ha postulado que los cambios constantes de peso pueden afectar el estado general del individuo.

Está comprobado que las personas obesas son estigmatizadas, sufren discriminación y aislamiento social. Los niños obesos suelen mostrar una baja autoestima. Al igual que las consecuencias metabólicas, existe una correlación entre el aumento del grado de obesidad y una mayor presencia de problemas psicológicos.

## **CONSECUENCIAS ECONÓMICAS**

Además de los problemas físicos y psicológicos, la obesidad genera un impacto económico de gran magnitud, ya sea en costos directos o indirectos asociados a las prestaciones de salud. Se estima que en Estados Unidos los gastos

médicos asociados a esta patología alcanzaron más de 50 billones de dólares durante el año 1995, lo que corresponde al 5,7% del gasto total en salud para ese mismo año. Es importante señalar que un estudio indica que los gastos en medicamentos para el tratamiento de la diabetes y la hipertensión se redujeron en un 50% en 1 año entre aquellos pacientes obesos que redujeron en un 8% su peso corporal.

Así mismo, la presencia de esta enfermedad impacta el contexto laboral. Se sabe que las personas obesas sufren una mayor discriminación y tasa de ausentismo. Recientemente, un reporte de los Estados Unidos mostró que la obesidad aumenta los gastos anuales en cuidados médicos personales y los provocados por ausentismo laboral. El número de consultas al médico debido a problemas de obesidad aumentó de 42,9 millones de visitas en 1988 a 81,2 millones en 1994, es decir, un incremento del 88% en las visitas médicas por problemas de obesidad.

## **TRATAMIENTOS PARA ENFRENTAR LA OBESIDAD**

Al ser la obesidad una enfermedad crónica, con un origen multifactorial, su tratamiento más exitoso es un enfoque multidisciplinario, que permita un manejo integral de las causalidades y produzca cambios definitivos del estilo de vida del individuo que la padece.

Los 4 pilares fundamentales de tratamiento son la dieta, la actividad física, la terapia cognitivo-conductual y los medicamentos. Se considera tratamiento quirúrgico en pacientes obesos severos con enfermedades asociadas y en aquellos mórbidos (IMC mayor a 40) en que el tratamiento médico no ha dado resultados óptimos.

Una reducción del peso corporal de 5 a 10% ha demostrado ser muy beneficiosa para reducir el riesgo cardiovascular y las alteraciones metabólicas.

## LA DIETA

A la hora de iniciar un tratamiento para el sobrepeso y la obesidad, el control de la alimentación es fundamental. Lo primero es realizar una evaluación de la ingesta que permita conocer los hábitos alimentarios, su cuantificación, así como determinar las características que definen el patrón de alimentación de cada persona; aspectos religiosos, laborales, etc. Además se debe conocer cuáles son los requerimientos mínimos estimados para cada paciente y posibles enfermedades asociadas.

Como estrategia de tratamiento dietético se recomiendan los planes de alimentación bajos en calorías en los que se restringe entre 500 a 1000 calorías del gasto calórico estimado para mantener el peso actual. De esta forma se logra reducir entre 0,5 a 1,0 kg por semana. El gasto calórico se puede estimar con fórmulas matemáticas o determinarse con un examen de calorimetría, que al medir el consumo de oxígeno, logra establecer el gasto calórico base.

Es importante restringir el consumo de grasas, especialmente las saturadas e hidrogenadas y favorecer el consumo de proteínas porque significan un menor aporte calórico, una mantención de la masa magra y una mayor capacidad de inducir saciedad. Respecto de los carbohidratos, el uso de alimentos con bajo índice glicémico (es decir, que inducen una menor elevación de la glicemia en la sangre, posterior a la ingesta del alimento) resultan favorables desde el punto de vista metabólico y también pueden ayudar a regular el apetito.

## ACTIVIDAD FÍSICA

Varios estudios han evidenciado una relación inversa entre peso corporal y actividad física. El ejercicio es un potente activador de la degradación de las grasas almacenadas como tejido adiposo, las que son utilizadas como fuente energética. El ejercicio por sí solo lleva a una reducción de 2 a 3% del IMC, siendo más efectivo cuando se complementa con una dieta.

La actividad física es fundamental para prevenir el aumento de peso que se observa con la edad y para mantener el peso corporal después de un tratamiento. Además, es sabido que el metabolismo energético aumenta durante un largo período después de terminado el ejercicio. La actividad física constante se asocia con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, atribuible a la disminución de grasa corporal, la reducción de la presión arterial y la glicemia y la mejoría en los lípidos (colesterol y triglicéridos). También se ha demostrado que el ejercicio mejora la dilatación de las arterias y la sensibilidad a la insulina —hormona responsable de la utilización de los azúcares por las diferentes células de nuestro organismo— y por lo tanto es fundamental en el control de la glicemia y la prevención de diabetes mellitus tipo 2.

Se ha reportado que personas con sobrepeso u obesos físicamente activos tienen similares niveles de glicemia en comparación a personas delgadas pero inactivas. Diversos estudios han mostrado que el ejercicio es altamente efectivo para lograr una disminución del perímetro abdominal y a mayor actividad física mayor es la disminución.

Además se han estudiado los efectos beneficiosos que tiene el ejercicio en personas de mayor riesgo, como por ejemplo los diabéticos tipo 2, permitiendo un mejor control de la glicemia, un menor daño oxidativo y disminución del riesgo cardiovascular. También se ha comprobado su efecto beneficioso en pacientes con hígado graso.

La evidencia reciente señala que 30 minutos diarios de actividad física conllevan beneficios a la salud pero este nivel de actividad no será suficiente para inducir una baja de peso en la mayoría de los adultos, dado el ambiente “obesogénico” de la sociedad actual. Se considera necesario entre 45-60 minutos diarios de actividad física para lograr una reducción significativa del peso corporal.

Se recomienda iniciar paulatinamente el ejercicio, de preferencia ejercicios aeróbicos y de bajo impacto (caminar, nadar, bicicleta, baile). Trabajar en el rango de 50-75% de la frecuencia cardíaca teórica máxima (FCTM). Esta última se

calcula restando la edad en años a 220, es decir que para una persona de 40 años, la FCTM será de 180. Si se trabaja a un 70% de la FCTM, sería a 126 latidos por minuto.

Otra estrategia para incrementar la actividad física en personas con poco tiempo libre es el uso de podómetros o cuenta pasos, que permiten cuantificar la actividad física y el consumo de calorías dentro de la rutina diaria. Se considera que 10 mil pasos diarios equivalen a 30 minutos diarios de ejercicio leve a moderado. Con recomendaciones simples como tratar de no usar el ascensor y subir por las escaleras, dejar el automóvil estacionado un poco más lejos y otros del tipo, se podría compensar en parte el sedentarismo de la vida actual.

## TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL




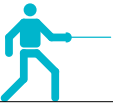






La influencia de variables psicológicas se presentan con frecuencia en pacientes obesos, específicamente la inestabilidad emocional, la disminución de la autoestima y la seguridad personal. Sin embargo, no está del todo claro si se perfilan como factores generadores de la enfermedad o consecuencias de la misma.









Las características esenciales de un paciente que padece obesidad son la baja tolerancia a la frustración, la búsqueda de resultados “mágicos”, rápidos y de mínimo esfuerzo y las dificultades para asumir el fracaso. Se niegan a asumir que padecen una enfermedad crónica y les es difícil reconocer su real ingesta alimentaria. Por lo tanto el apoyo psicológico es fundamental en el tratamiento de la obesidad.

Las sesiones con el psicólogo son de mayor duración para establecer un vínculo más estrecho e íntimo con el paciente. Es un espacio para comentar inquietudes, dudas y sentimientos, lo que favorece la adherencia al tratamiento.

Sin descuidar los antecedentes recién planteados, las sesiones psicológicas poseen un temario específico, orientado principalmente a favorecer el cambio de hábitos.

## GASTO ENERGÉTICO POR HORA DE EJERCICIO

			Mujer (55-60 Kg)	Hombre (90-95 Kg)
		Intensidad		
Básquetbol		Moderado	352	575
		Intenso	495	807
Ciclismo		Moderado	251	409
		Intenso	537	877
Danza		Moderado	209	341
		Intenso	284	464
Esgrima		Moderado	251	409
		Intenso	513	837
Golf		2 personas	271	443
Hándbol		Vigoroso	488	797
Equitación		Caminar	165	270
		Trote	338	551
Motociclismo			182	297
Escalar montaña			503	820
Remo		Moderado	251	409
		Intenso	684	1116

			Mujer (55-60 Kg)	Hombre (90-95 Kg)
Patinaje		Moderado	285	465
		Intenso	513	837
Correr		8 km/hr	537	887
		11 km/hr	669	1141
		15 km/hr	777	1269
		20 km/hr	984	1606
Esquí		Sin inclinación	483	789
		Con inclinación	586	956
Fútbol		Moderado	447	730
Squash		Intenso	520	849
Tenis		Moderado	285	465
		Intenso	488	797
Voleibol		Intenso	489	797
Natación		Espalda 20 min	194	316
		Espalda 35 m/min	241	392
		Pecho 18 m/min	482	786
		Pecho 35 m/min	586	956
		Mariposa	241	392
		Crawl 45 m/min	347	565

## ESFUERZO PARA QUEMAR CALORÍAS

1/2 barra chocolate (100 gr)



= 250 calorías



**x 1 hora**  
Bicicleta

Pizza (3 trozos grandes)



= 900 calorías



**x 2 horas**  
Patinaje intenso

Cake moka con crema (200 ml)



= 380 calorías



**x 1 hora**  
Trote moderado

Tallarines con queso (2 tazas)



= 430 calorías



**x 1 hora**  
Fútbol

Aderezo César (2 cucharadas)



= 120 calorías



**x 1/2 hora**  
Tenis

Hamburguesa con papas fritas



= 1.100 calorías



**x 2 horas**  
Escalada en montaña

## GASTO CALÓRICO EN ACTIVIDADES DIARIAS

ACTIVIDAD	CALORÍAS / HORA
Dormir por 8 horas	96
Estar sentado por 8 horas	144
Estar de pie por 8 horas	240
Aseo personal por 20 minutos	40
Caminar dentro del domicilio por 20 minutos	60
Subir escaleras por 10 minutos	100
Bailar por 1 hora	120
Conversar por 1 hora	108
Vestirse por 20 minutos	70
Conducir vehículo por 30 minutos	84
Bajar escaleras por 10 minutos	71

## REGISTRO DE ALIMENTO SEMANAL

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Desayuno							
Colación							
Almuerzo							
Once							
Cena							
Colación nocturna							
Otros							
Actividad física diaria							

La primera aproximación que se lleva a cabo es una entrevista en la cual se investigan todos los antecedentes personales y otros aspectos relacionados con la obesidad. En esta instancia se revisan posibles conductas asociadas a trastornos de la alimentación y otros antecedentes psiquiátricos. La idea principal es que el tratamiento se asuma como un "entrenamiento en hábitos de la alimentación" y no como una "dieta".

El sistema de auto registro o auto monitoreo de la ingesta alimentaria y de la actividad física es de gran apoyo, tanto para el paciente como para el equipo tratante ya que permite un mayor autocontrol y evita autoengañarse. Además, esta instancia proporciona información para descubrir factores no considerados que pudiesen interferir con el tratamiento. La ansiedad es otro foco esencial del tratamiento psicológico. Se busca conocer los factores generadores de este estado, los efectos a nivel mental y motriz y las consecuencias del mismo.

También se maneja el control de impulsos, la satisfacción que provoca el comer y la distinción entre "hambre" y "apetito". La idea es reemplazar la comida por momentos de relajación y placer que proporcionen la sensación de bienestar y refuercen el auto cuidado.

Al final del tratamiento se revisan logros, se vuelve a planificar los objetivos a seguir y se consideran las fortalezas y recursos que fueron útiles para alcanzar los resultados esperados.

## MEDICAMENTOS

Los fármacos son un importante apoyo en el tratamiento para lograr un cambio de estilo de vida. Su uso está indicado en pacientes con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> y que presenten co-morbilidades o fracasos en terapias basadas en una dieta.

Orlistat. Es un inhibidor de la enzima que permite la absorción de las grasas, por lo cual este medicamento reduce en cerca de un 30% la absorción de grasas ingeridas. Su eficacia ha sido evaluada en estudios que han demostrado una leve

reducción del peso en pacientes que usaron Orlistat. Esta pérdida de peso se asoció a una disminución significativa del riesgo de desarrollar diabetes y una leve reducción del colesterol sanguíneo.

Es un fármaco que no se absorbe y la mayoría de la droga es excretada por las deposiciones, por lo que existen pocos efectos adversos. Sin embargo se presentan con cierta frecuencia (15% a 30% de los pacientes) síntomas gastrointestinales tales como urgencia e incontinencia fecal y esteatorrea o pérdida de grasa por las deposiciones. Obviamente aquellas personas que consumen más grasas tendrán más probabilidades de presentar estas molestias.

Sibutramina. Es un medicamento que actúa principalmente disminuyendo el apetito y aumentando la saciedad. Además genera un aumento en la termogénesis o producción de calor, por lo que aumentaría el gasto metabólico, aunque en menor medida. Aprobado por la FDA desde 1997, ha sido evaluado en diversos estudios que han demostrado su efecto en la reducción del peso y la grasa corporal.

También produce mejoría en parámetros metabólicos, tales como los lípidos de la sangre y la glicemia. Dentro de los efectos adversos destacan sequedad bucal, insomnio y constipación además de alzas de presión arterial y frecuencia cardíaca en un menor porcentaje de pacientes. Su efectividad se ve bastante potenciada cuando es usada como parte de un tratamiento integral de cambios de estilo de vida.

Fentermina. Ha sido aprobada por la FDA para uso a corto plazo (hasta 12 semanas) en el manejo de la obesidad. En general es bien tolerada, aunque puede producir agitación y aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Lamentablemente la adherencia a programas convencionales integrales para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso es baja. Esto ha llevado a la rápida búsqueda de alternativas de tratamiento, motivo por el cual no sorprende el aumento explosivo de compuestos y suplementos para el tratamiento de la obesidad. Una rigurosa revisión clínica publicada acerca de los suplementos y preparados herbales más utilizados para el tratamiento de la obesidad (picolinato de

cromo, quitosan, garcinia, vinagre de manzana, faseolamina y muchos otros), concluyó que ninguno de estos productos cuenta con la evidencia necesaria para ser considerado una opción de tratamiento para la reducción de peso e incluso reportan efectos adversos per se o por su interacción con otros fármacos.

Por ende es importante concluir que cualquier tipo de tratamiento farmacológico de la obesidad, ya sea con medicamentos tradicionales o con terapias denominadas “alternativas y/o naturales” sólo debe ser llevado a cabo bajo una estricta indicación y supervisión médica.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA OBESIDAD

Pacientes con un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> o con IMC  $> 35$  kg/m<sup>2</sup> asociado a enfermedades que son ocasionadas o exacerbadas por la obesidad y con una respuesta inadecuada al tratamiento médico pueden ser candidatos para tratamiento quirúrgico. Este último ha demostrado ser efectivo en la reducción del peso y en una importante mejoría de las enfermedades asociadas.

Un análisis reciente que incluyó 136 estudios (equivalentes a 22.094 pacientes) que evaluaron el impacto de diferentes procedimientos de cirugía bariátrica, evidenció una reducción del exceso de peso en un 61%. La diabetes mellitus fue resuelta en un 77%, la hiperlipidemia (elevación del colesterol y/o triglicéridos de la sangre) mejoró en un 70% y la hipertensión arterial en un 62%. La apnea obstructiva del sueño se resolvió en un 86% de los pacientes.

Actualmente se realizan en Chile 3 tipos de cirugía bariátrica. La más antigua de todas, el bypass gástrico, que reduce la capacidad del estómago a aproximadamente 40 ml (siendo la capacidad normal del estómago de aproximadamente 1000 ml) y además deja excluida una porción del intestino delgado (responsable de la absorción de nutrientes), funciona en forma restrictiva y posee mala absorción. Los resultados en términos de reducción de peso son muy buenos, sin embargo no es una cirugía exenta de riesgo y dado que reduce la absorción de nutrientes —incluidas vitaminas y minerales esenciales para el adecuado funcionamiento de

nuestro organismo— el paciente debe recibir suplementos de vitaminas y minerales en forma permanente.

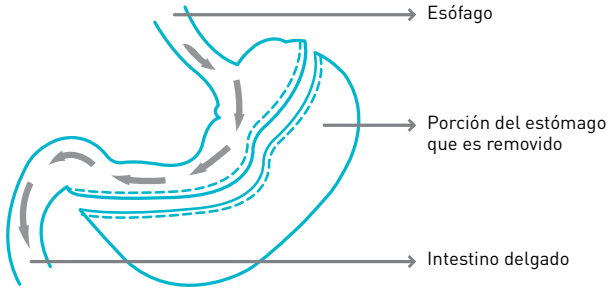
La banda gástrica actúa sólo restrictivamente, dado que funciona como una especie de cinturón alrededor del estómago, dejándolo con la forma de un reloj de arena. Esto hace que los alimentos pasen en forma más lenta y se produzca la sensación de saciedad con menor cantidad de éstos. Es menos riesgosa que el bypass gástrico pero sus resultados en términos de reducción de peso, principalmente a largo plazo, son menos satisfactorios.

La más reciente de las técnicas de cirugía bariátrica es la gastrectomía en manga, en la cual se reseca casi el 90% del estómago, haciendo que la persona reduzca su ingesta de alimentos por un efecto restrictivo. Sin embargo, también se reseca parte del fondo del estómago, donde se libera una hormona llamada grelina que cumple un rol estimulador del apetito.

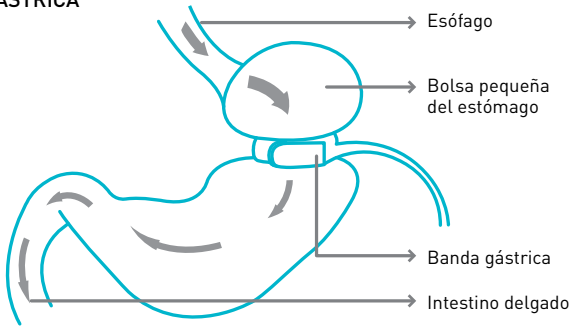
Hasta ahora los resultados de esta técnica han sido muy promisorios, sin embargo es necesario contar con una mayor cantidad de casos intervenidos con esta técnica para poder establecer con mayor certeza su eficacia y su seguridad en el largo plazo.

La cirugía bariátrica es probablemente el tratamiento de elección en pacientes obesos mórbidos u obesos severos con enfermedades asociadas. No obstante, la indicación y seguimiento a largo plazo de los pacientes debe ser realizado por un equipo médico calificado y multidisciplinario para lograr disminuir el riesgo asociado a esta cirugía, así como también obtener el mayor éxito en la reducción permanente de peso y en la mejoría de las enfermedades asociadas.

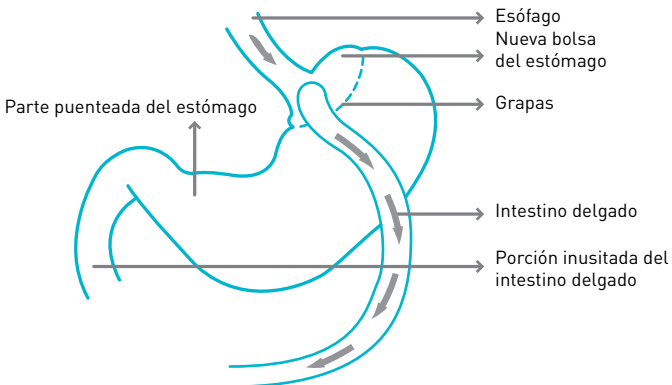
### MANGA GÁSTRICA



### BANDA GÁSTRICA



### BYPASS GÁSTRICO



## CAPÍTULO 6

# CASOS PARTICULARES DE INTERÉS: NIÑOS, ADULTO MAYOR Y MENOPAUSIA

Cristina Olivos Oyarzún, Ada Cuevas Marín

### PREVALENCIA DE LA OBESIDAD EN LOS NIÑOS

En las últimas décadas hemos observado a nivel mundial un dramático aumento de la obesidad infantil. Datos de EEUU muestran un incremento en la prevalencia de obesidad desde 4 a 5% en 1963-1970 a 15% en 1999-2000.

En Europa los resultados han sido similares. Información proveniente de 21 países del viejo continente revelan tasas de obesidad en niños de aproximadamente 10 años de edad, que varían desde un 10% a un 36%. En Inglaterra, datos del año 2002 muestran prevalencia de obesidad de 8,5% en niños de 6 años y de 15% en niños de 15 años y en países no-occidentales, tales como China, también se ha observado un sostenido incremento de la obesidad infantil.

En Chile, la obesidad constituye el principal problema nutricional de infantes y adolescentes. Entre los preescolares, aproximadamente un 11,3% son obesos (MINSAL 2004), mientras que en los escolares la cifra se eleva al 17,3% [Mapa Nutricional Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas 2004].

### DIAGNÓSTICO Y CAUSAS

En los niños también se utiliza el índice de masa corporal para diagnosticar la obesidad, así como la medición de la circunferencia de cintura es usada como un indicador de

grasa abdominal. Se considera obesidad cuando el niño presenta un IMC mayor al percentil 95 para su edad y sexo.

La mayoría de los casos de obesidad infantil surgen de la interacción de una predisposición individual, asociada a factores ambientales, que inducen un aumento de la ingesta de alimentos y reducen el gasto energético. Entre los factores que gatillan un mayor consumo de calorías se incluyen una excesiva ingesta de alimentos con alto aporte calórico, el aumento en el tamaño de las porciones, una mayor cantidad de colaciones entre comidas y un consumo indiscriminado de bebidas azucaradas y jugos entre otros.

Un menor gasto energético ha sido consecuencia de un aumento de las actividades sedentarias, tales como ver televisión, video-juegos, etc y una disminución en la actividad física o deportiva. El 50% de los escolares y preescolares son sedentarios, lo cual es más significativo en las mujeres. Hábitos como el número de horas frente a las pantallas, la falta de tiempo y horarios libres, de espacios públicos seguros, el menor desplazamiento a pie desde y hacia el sitio de estudio, entre otros, son considerados algunos de los factores que favorecen el sedentarismo. También existen factores culturales de los padres que facilitan la aparición de obesidad en los niños, siendo aquellos de menor nivel sociocultural los más expuestos a desarrollar obesidad.

Por otra parte, existe evidencia de que factores prenatales (durante el período de gestación), pueden afectar el peso corporal del niño. La desnutrición de la madre durante el embarazo puede condicionar un mayor riesgo de desarrollar obesidad en la infancia. Así mismo, un mayor peso del recién nacido, se asocia a un mayor riesgo de obesidad en la niñez. En cambio, los trastornos endocrinos y genéticos como causante de obesidad infantil son raros, dando cuenta solamente del 1 al 2% de los niños obesos.

## CONSECUENCIAS

La obesidad durante la infancia aumenta significativamente la probabilidad de presentar esta enfermedad en la vida

adulto. Se estima que aproximadamente el 70% de los niños obesos lo serán también cuando adultos.

Las complicaciones más frecuentes de la obesidad infantil son la intolerancia a la glucosa y consecuentemente, la aparición de diabetes tipo 2. En EEUU se ha reportado que un 25% de los niños obesos presentan este problema. Del mismo modo se ha evidenciado un aumento dramático de la diabetes mellitus tipo 2 en niños. Es el caso de Japón, donde esta enfermedad se ha visto duplicada en los últimos 20 años.

Los niños obesos tienen mayor riesgo de alteraciones de los lípidos plasmáticos (colesterol y triglicéridos), de hipertensión arterial e hígado graso y se ha evidenciado que presentan una menor elasticidad de sus arterias, todo lo cual se traduce en un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares a edades más tempranas.

Por otra parte, los niños obesos presentan con mayor frecuencia episodios de apnea del sueño obstructiva, lo que les ocasiona somnolencia y letargo durante el día, afectándoles su rendimiento escolar y desarrollo personal. Esto se ve inevitablemente exacerbado por la baja autoestima que frecuentemente se ve asociada a la obesidad infantil.

## TRATAMIENTO

De la misma manera que en el caso de las personas adultas obesas, el tratamiento de la obesidad en los niños debe ser multidisciplinario e incluir dieta, actividad física y cambios de conducta. Las intervenciones deben estar enfocadas en el desarrollo de hábitos saludables que perduren más allá del periodo de tratamiento, con el fin de mantener una adecuada salud durante el desarrollo del niño. El tratamiento oportuno de la obesidad puede tener efectos beneficiosos en el crecimiento, aumentando la masa muscular y ósea, y disminuyendo el desarrollo de células adiposas.

## **PREVALENCIA DE LA OBESIDAD EN EL ADULTO MAYOR**

Recientes reportes de EEUU indican que aproximadamente un 71% de los mayores de 60 años y un 60% de los mayores de 65 años presentan sobrepeso ( $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ), mientras que un 32% de los mayores de 60 años y un 20% de aquellos sobre 65 años son obesos ( $IMC \geq 30$ ).

En Chile, de acuerdo a la Encuesta Nacional de salud del año 2003, más del 70% de los adultos mayores de 65 años presentan sobrepeso u obesidad.

La obesidad en el adulto mayor causa complicaciones y altera la calidad de vida, acentuando la pérdida de la condición física que se produce naturalmente con la edad. Sin embargo, los beneficios de un tratamiento para bajar de peso en esta etapa de la vida son más controversiales debido al menor impacto que puede tener sobre los factores de riesgo de la salud y por posibles efectos negativos, tales como la disminución de la masa muscular.

## **CAMBIOS EN EL PESO Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL CON LA EDAD**

La información aportada por estudios poblacionales revela que el peso corporal y el IMC aumentan gradualmente durante el transcurso de la vida adulta, alcanzando su máximo valor entre los 50-59 años en hombres y mujeres. Después de los 60 años, el peso corporal y el IMC tienden a disminuir. La interpretación de dicha información debe ser cautelosa, debido a que las personas obesas tienen más riesgo de morir a edades más tempranas, en comparación a personas de peso normal y por lo tanto, al evaluar a la población mayor de cierta edad, ya no se incluiría a los obesos que han muerto precozmente, lo que podría estar determinando que la población mayor de 60 tenga un IMC menor.

La edad también determina cambios en la composición corporal. Después de los 20 años se inicia un proceso de disminución de la masa muscular en un 40% desde los 20

hasta los 70 años de edad, mientras que la masa grasa aumenta progresivamente. La mayor proporción de masa muscular se presenta a los 20 años, mientras que la mayor proporción de masa grasa se ha detectado en la población entre 60-70 años.

## CAUSAS Y CONSECUENCIAS

En cada década de vida sobre los 20 años de edad, se reduce en un 2-3% el gasto energético base, explicado en un 70% por la reducción en la masa magra, siendo otros factores determinantes la disminución del efecto térmico de los alimentos, la menor cantidad de actividad física, además de cambios hormonales (debilitamiento de la hormona del crecimiento y la respuesta a las hormonas tiroideas y la reducción de la testosterona y la resistencia a la leptina).

La obesidad causa limitaciones relevantes en el adulto mayor debido al aumento de las complicaciones médicas, que incrementan el riesgo de enfermar, la limitación de la calidad de vida y una posible muerte prematura. Todos los problemas de salud relacionados con la obesidad, tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, problemas osteo-articulares y enfermedades cardiovasculares se ven aumentadas con la edad. Así, un adulto joven que padece de obesidad tendrá un mayor riesgo de desarrollar estas enfermedades en la vida adulta, aumentando también los costos de la salud de los individuos.

Todas las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad están también presentes en el adulto mayor. Por ejemplo, el síndrome metabólico que afecta a un 23% de la población general adulta, llega a su máximo entre los 50-70 años en los hombres y entre los 60-80 años en las mujeres. El riesgo de desarrollar un síndrome metabólico en mayores de 65 años comparado con aquellos entre 20-34 años es 5,8 y 4,9 veces mayor en hombres y mujeres, respectivamente. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 son enfermedades frecuentes en el adulto mayor y la aparición de éstas se ve incrementada con la presencia de sobrepeso.

La obesidad también se asocia a enfermedades respiratorias tales como una menor ventilación pulmonar y apnea obstructiva del sueño. Además, esta enfermedad incrementa el riesgo de incontinencia urinaria, problema que afecta a un 30% de los adultos mayores de 65 años. También se ha reportado que la obesidad está asociada a una mayor prevalencia de cataratas, condición que afecta a más del 20% de los adultos mayores de 65 años. No se ha establecido con exactitud la causa de esta asociación.

Por otra parte, la artrosis es la principal causa de discapacidad física en el adulto mayor y la obesidad per se, se asocia con un mayor riesgo de problemas osteo-articulares. A esto se agrega que la capacidad física decae considerablemente con la edad, debido a una pérdida de masa muscular y reducción de elasticidad, llevando a alteraciones de las funciones de la vida diaria y, consecuentemente, a una discapacidad, condición que puede ser exacerbada por la obesidad. Se ha relacionado que a mayor IMC, mayor discapacidad física en el adulto mayor, y que incluso a mayor porcentaje de masa grasa, mayor probabilidad de limitación de su capacidad física.

## **RIESGOS DE LA BAJA DE PESO**

El paso de los años involucra una pérdida de masa muscular. La baja de peso de un paciente adulto mayor obeso podría hacer más significativa esta pérdida de masa magra, por lo tanto tienen mayor riesgo de presentar sarcopenia (pérdida severa de la masa muscular) como consecuencia de la pérdida de peso. La baja de peso mediante dieta involucra una disminución de un 25% del peso total perdido como masa muscular; esto puede ser reducido a un 12% si se agrega ejercicio al tratamiento dietario.

Además, una baja de peso ocasiona una baja de la masa ósea proporcional a la pérdida del peso total. Existen estudios que indican que en el adulto mayor una pérdida de más del 10% del peso corporal estaría asociada con un aumento significativo del riesgo de fractura de cadera. Por esto se recomienda atenuar la pérdida de masa ósea asociada a la baja de peso en el adulto mayor obeso realizando actividad física y suplementando la dieta con calcio y vitamina D.

## **OBESIDAD Y ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA MENOPAUSIA**

La menopausia se define como el cese permanente de los ciclos menstruales y de la función reproductiva en la mujer. El climaterio (período que antecede y sobreviene inmediatamente después de la menopausia) se caracteriza por la aparición de una serie de cambios físicos y metabólicos debido a las modificaciones hormonales así como también a los cambios de estilo de vida propios de este período.

Las alteraciones metabólicas que se presentan con mayor frecuencia durante el climaterio son las siguientes:

### **Aumento de peso y redistribución de grasa corporal**

El climaterio es el período de mayor riesgo de obesidad en la mujer, existiendo un 53% de prevalencia de obesidad en el período postmenopáusico. Sin embargo, no se ha evidenciado que este incremento de peso sea un efecto independiente de la menopausia sobre el peso corporal, sino más bien se ha asociado al envejecimiento y a los cambios de estilo de vida que éste involucra.

Se estima que las mujeres adultas presentan un aumento de peso de 0,5 Kg por año, atribuibles principalmente a una disminución de la actividad física producto de la edad. Por otra parte, diversos estudios han demostrado un cambio en la composición del cuerpo de la mujer premenopáusica, caracterizado por un aumento de la grasa corporal total y una reducción de la masa muscular, con una redistribución de la grasa hacia las regiones altas (tronco, cintura y zona escapular). Estos cambios se observan en forma independiente del efecto de la edad y de la adiposidad total. Así, tanto mujeres obesas como las no obesas presentan un aumento de la grasa abdominal con una reducción de la masa muscular total. La acumulación de grasa en la región abdominal es atribuida especialmente a la deficiencia de estrógenos dado que estos últimos favorecen el depósito de grasa en la región glúteo-femoral. La reducción de la masa muscular total en mujeres postmenopáusicas es debida fundamentalmente a una reducción de la actividad física.

### **Alteraciones lipídicas**

Las mujeres postmenopáusicas presentan mayores niveles de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos (TG) y menores niveles de colesterol HDL en comparación a mujeres premenopáusicas. El colesterol LDL aumenta en un 10 a 20% y el mayor cambio ocurre en las etapas tempranas de la transición de pre a postmenopausia. El incremento de los TG plasmáticos también se observa precozmente en el período postmenopáusico y corresponde aproximadamente a una elevación del 16%, lo que se relaciona con el aumento de la grasa abdominal y de la resistencia insulínica. La reducción del colesterol HDL es debida fundamentalmente a la deficiencia de estrógenos.

### **Resistencia Insulínica**

Algunos estudios han reportado que mujeres postmenopáusicas presentan niveles más altos de insulina y de glicemia de ayuno en comparación a mujeres premenopáusicas. No obstante, esto no puede ser atribuido exclusivamente a un efecto de la menopausia, dado que es conocido que la sensibilidad a la insulina disminuye con la edad y con la adiposidad abdominal. Algunos autores han reportado que la disminución de la sensibilidad a la insulina aparece sólo en mujeres sobre los 60 años y cuando han alcanzado un determinado nivel de adiposidad, principalmente en la región abdominal. Estos últimos resultados sugieren que la resistencia a la insulina observada en mujeres postmenopáusicas se debe más bien al envejecimiento y al aumento de grasa abdominal y no a un efecto independiente de la menopausia.

## CAPÍTULO 7

# PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD Y PROYECCIONES TERAPÉUTICAS

María Paz Marzolo y Ada Cuevas Marín

### INVESTIGACIONES Y PROYECCIONES FUTURAS EN EL MANEJO DE LA OBESIDAD

En la última década, las investigaciones dedicadas al estudio de la obesidad dan cuenta, cada vez con más fuerza, de la importancia del sistema nervioso central (SNC) en el desarrollo de esta enfermedad y la influencia que tienen las señales hormonales periféricas en la regulación de esta función cerebral en cuanto a la ingesta de alimentos y el metabolismo.

Estudios recientes muestran que el cerebro cumple un rol clave en el inicio de la obesidad y por lo tanto, se constituye como un órgano blanco de las señales periféricas que regulan el comportamiento relacionado con la ingesta de alimentos.

Es conocida la dificultad que existe en las personas obesas para mantener el peso que han logrado bajar (ver capítulo 4). Investigaciones a cargo del grupo del Dr. Barry Levin sugieren que los procesos fisiológicos subyacentes a la búsqueda e ingesta de alimentos, junto con la disminución del gasto energético en los períodos de balance energético negativo (cuando consumimos menos calorías de las que nuestro cuerpo necesita), son a la larga, los responsables de la restitución del peso en individuos que habían logrado bajar de peso. De alguna forma el tejido adiposo perdido se restituye lenta pero inevitablemente.

Una de las razones tras esta imposibilidad de sostener en el tiempo la disminución del peso estaría determinada por los altos grados de estrés con el que vive la mayor parte de la población occidental urbana y que le han valido el calificativo de “El mal del siglo”. El estrés crónico constituye per se un estímulo similar a la reducción de la disponibilidad de alimentos en el sistema nervioso central ya que estimularía los mismos circuitos neuronales, que finalmente llevan al desarrollo de obesidad abdominal (ver Dallman ME y cols).

El cerebro comanda las respuestas de supervivencia desarrolladas durante la prehistoria y que se despiertan en condiciones de reducción de nutrientes circulantes y/o de las reservas energéticas. Estas respuestas normalmente tienden a restablecer y mantener la energía y el equilibrio de la glucosa. Por el contrario, en tiempos de abundancia, el cerebro promueve la reducción de la ingesta alimentaria y el aumento en el gasto energético, todo para mantener el balance energético corporal.

Desde esta perspectiva, se ha sugerido que un malfuncionamiento en la capacidad del cerebro para responder a estos cambios en la disponibilidad energética estaría directamente relacionado con el aumento de peso y el desarrollo de patologías como la resistencia a la insulina, favoreciendo la aparición de obesidad.

Dentro del cerebro, el hipotálamo —una estructura del tamaño de una almendra— cumple un importante papel en el control de la temperatura corporal, el apetito y la sed. Células nerviosas especializadas del hipotálamo son las responsables de detectar si el contenido de nutrientes y de grasa corporal son los adecuados, enviando señales a otras partes del cerebro de modo de regular la ingesta de alimentos, la actividad metabólica y la actividad física (ver capítulo 4). Esto permite mantener el balance entre ingesta calórica y calorías quemadas.

Subyacente a esta función hipotalámica está la detección de la leptina, hormona secretada por el tejido adiposo. Al descodificar esta señal hormonal, el hipotálamo contribuye específicamente al control del peso corporal. Una

característica de los individuos obesos es la resistencia a la leptina, es decir, la incapacidad de detectar la presencia de esta hormona, incluso en niveles más elevados que en individuos de peso normal. Uno de los mecanismos celulares que explicarían este estado de resistencia se relaciona con alteraciones en las respuestas intracelulares al estrés, el cual puede ser inducido por cambios en la disponibilidad de nutrientes. Así, en animales a los que se les induce un aumento del estrés celular y/o una disminución en su capacidad defensiva a ese estado, se ha podido comprobar que junto con aumentar de peso, presentan una disminución en la respuesta a la leptina en el hipotálamo.

## EN LA BÚSQUEDA DE UN TRATAMIENTO

El Dr. Umut Ozcan, pionero en estudiar estos aspectos de la enfermedad, ha observado que drogas usadas previamente con otros fines y que ya se encuentran aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos, como la PBA (ácido 4-fenil butírico) y la TUDCA (ácido tauroursodeoxicólico), tienen la capacidad de contrarrestar el estrés celular e inducir una significativa reducción de peso en los animales, por lo cual sería posible pensar en ellas como parte de un tratamiento para individuos obesos.

Algo similar ocurre con una enzima que se encuentra en el hipotálamo, denominada p70 S6K. Recientes investigaciones evidencian que sería una especie de radar de nutrientes, ya que su actividad aumenta en presencia de carbohidratos y proteínas. La insulina, por ejemplo, puede activar esta enzima. En modelos animales, el estímulo de p70 S6K en el hipotálamo los induce a comer menos, principalmente debido a la disminución en tamaño de las porciones, sugiriendo que éstos se saciarían antes. Además de la reducción en la ingesta, los animales disminuyen significativamente su peso corporal y producción de péptidos que estimulan el apetito como el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado a agouti (AgRP).

Otros trabajos han estudiado los mecanismos que determinan la función del hipotálamo de controlar y asociar la

actividad física espontánea (movimientos inconscientes que realizamos, tales como mover los pies y/o piernas mientras realizamos otras actividades, como por ejemplo, al trabajar frente al computador) con la ingesta de alimentos, ambos factores cruciales en la regulación del peso corporal. De este modo, si tenemos hambre nuestra actividad espontánea aumenta y proporciona el estímulo para ir en búsqueda de alimentos. La relación entre esta actividad locomotora y la ingesta de alimentos estaría sustentada por la molécula Bsx, recientemente descrita, y que constituye un área interesante y promisoría para controlar la obesidad.

En modelos animales que carecen de Bsx se ha observado una menor actividad física espontánea y una reducción de su comportamiento de búsqueda de alimentos. La base molecular de este comportamiento está en la función de esta molécula de regular la expresión de los péptidos NPY y AgRP del hipotálamo. Sin Bsx, los niveles de ambos péptidos son mucho menores y los animales no buscan alimentarse aunque lleven largos períodos de ayuno. Se piensa que esta molécula también estaría relacionada con la capacidad de las células de detectar y responder a las señales de apetito, de modo que sin Bsx los animales no sienten hambre. Estos hallazgos tienen una importante connotación para el entendimiento y eventualmente la posibilidad futura de poder controlar la actividad física y la obesidad.

En directa asociación con la dieta, el grupo del Dr. Wang y colaboradores, ha evidenciado que algunos tipos de ácidos grasos —en este caso de cadena muy larga (LChFA)— que se producen en el intestino durante el proceso de la digestión, no sólo inducen la liberación de incretinas que estimulan la liberación de insulina y determinan señales de saciedad, sino que actuarían directamente sobre el sistema nervioso central, en el hipotálamo. El efecto de estos LChFAs sería indicarle al cerebro que hay abundancia de nutrientes, determinando finalmente una respuesta del hígado para aumentar la sensibilidad a la insulina y disminuir la producción de glucosa. Lo interesante de esta investigación es que si los animales se alimentan incluso por pocos días con una dieta rica en grasas saturadas —propias de la dieta

occidental— se pierde el efecto de detectar los nutrientes del tipo LChFAs, diseñados naturalmente para restringir la ingesta de alimentos y aumentar la sensibilidad a la insulina. Se desconoce si este efecto opera similarmente en seres humanos, pero podría ser una explicación adicional a las ya establecidas relaciones con los efectos nefastos de la dieta occidental rica en grasas saturadas y pobre en fibra.

En el Congreso de la Sociedad de Endocrinología llevado a cabo en Washington DC en el año 2009, investigadores del Imperial College de Londres reportaron que el péptido prokineticina 2 (PK2) —producido naturalmente en el intestino y en el cerebro de manera oscilatoria— tiene la capacidad de suprimir el apetito al ser inyectado en el cerebro o directamente en el estómago de ratones, tanto normales como obesos. Esto abre una esperanzadora ventana para el desarrollo de nuevos tratamientos para combatir la obesidad.

También hay avances significativos en relación al tejido adiposo y las distintas funciones que desempeña en el balance energético y cómo estas funciones pueden ser reguladas. Existen dos tipos de grasa: el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo. El primero almacena triglicéridos y se ve alterado en condiciones como la obesidad, asociándose a procesos de inflamación; en contraste, la grasa parda se especializa en quemar calorías y por lo tanto contrarresta la obesidad. Hasta hace un tiempo se conocía muy poco acerca de los factores que determinan el desarrollo y la función de este tejido adiposo pardo. De hecho, se pensaba que estaba presente en seres humanos sólo en la niñez y que luego desaparecía en la edad adulta, pero recientes estudios del grupo del Dr. Ronald Kahn de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, han demostrado que esto es un error y que si bien la grasa parda va disminuyendo con la edad, está también presente en individuos adultos, específicamente en el cuello, donde su función está relacionada con la generación de calor y por lo tanto, la actividad de este tejido adiposo aumenta a bajas temperaturas ambientales. Este estudio además demuestra que esta grasa es fisiológicamente relevante en términos

del peso corporal y el metabolismo de la glucosa, lo que abre también las opciones de intervenciones terapéuticas futuras, para controlar e incrementar su actividad en individuos obesos.

Investigadores del Instituto de Enfermedades Cardiovasculares Gladstone en San Francisco, California, descubrieron recientemente que una enzima del intestino que controla la cantidad de grasa ingerida que entra a la circulación, la MGAT2, cumple un papel relevante en determinar cuánta grasa absorbida se transforma en energía o se almacena en el tejido adiposo. Animales defectuosos en esta enzima absorben adecuadamente la grasa pero lo hacen lentamente, de modo que ésta tiene más tiempo de ser quemada en la circulación antes de ser acumulada en los adipocitos. Después de 16 semanas, los animales deficientes en MGAT2 habían acumulado un 50% menos de grasa corporal que los animales normales, lo cual indica que el control de la actividad de esta proteína intestinal podría tener efectos protectores importantes en el control de la obesidad.

## ¿COMO PREVENIR?

Si bien las investigaciones actuales para combatir la obesidad y sus consecuencias se han enfocado al desarrollo de fármacos y/o procedimientos quirúrgicos más eficientes y con menos efectos adversos, es primordial, dada la magnitud del problema a nivel mundial, implementar también estrategias poblacionales y preventivas. Políticas de salud y programas de intervención que promuevan una alimentación saludable y que favorezcan la actividad física son fundamentales e incluyen:

### Monitorización

- Control permanente de la condición nutricional de niños y adultos
- Elaboración de una base que contenga las tendencias en obesidad y diabetes

### **Educación**

- Realización de campañas públicas que promuevan una buena nutrición y los beneficios de la actividad física. Recomendaciones de hábitos de vida saludable realizados por personalidades como campeones deportivos o figuras que cuenten con un alto grado de credibilidad y reconocimiento

### **Comunidad**

- Programas de ejercicio en la comunidad
- Organización de caminatas por la salud
- Educación nutricional para los padres

### **Período perinatal**

- Campañas de incentivo a la lactancia y de una nutrición balanceada en mujeres embarazadas

### **Escolares**

- Aumento de la actividad física en los colegios
- Incorporar alimentos saludables en la oferta de productos de kioscos y cafeterías
- Entrenamiento a profesores en materias como salud y alimentación sana
- Informar sobre nutrición sana, actividad física y enfermedades asociadas a una mala alimentación

### **Lugares de trabajo**

- Establecer espacios para realizar actividad física
- Promover la venta de alimentos saludables en cafeterías y casinos

### **Autoridades gubernamentales**

- Reducir valores e impuestos de frutas y verduras
- Aumento de espacios públicos como parques y ciclovías
- Restricción de avisos comerciales de alimentos poco saludables

- Aumento de impuestos para alimentos con alto contenido de grasas hidrogenadas
- Apoyo a empresas nacionales que produzcan alimentos saludables

### **Leyes**

- Etiquetado de alimentos
- Políticas de alimentos: Guías de alimentación para adultos y niños

## REFERENCIAS

### CAPÍTULO 1

1. Bellisari A. Evolutionary origins of obesity, *Obesity reviews*, 2008; 9 : 165-180.
2. Rubio Herrera, *Manual de Obesidad Mórbida*, Editorial Médica Panamericana, 2006.
3. Valenzuela A. Evolución bioquímica de la nutrición - del mono desnudo al mono obeso, *Revista Chilena de Nutrición*, 2007; 34 : 282-290.
4. Woods S, D'Alessio D. Central control of body weight and appetite, *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2008; 93 : S37-S50.
5. Waseem T. Pathophysiology of obesity: why surgery remains the most effective treatment, *Obesity Surgery*, 2007; 17 : 1389-1398.
6. Ungar P. *Evolution of the human diet*, Oxford University Press, 2007.

### CAPÍTULO 2

1. National Institute of Health, *The Practical Guide for Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*, Publication N° 00-4084;9.
2. Assmann G, Guerra R, Fox G, et al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States and American and European populations, *Am J Cardiol.* 2007 15;99(4):541-8.
3. Weinsier RL, Kushner RF. Clinical assessment of obese patients. en: Brownell KD, Fairburn CG, eds. *Eating Disorders and Obesity: A Comprehensive Handbook*, New York: The Guilford Press; 1995; pp. 512-7.
4. National Institute Of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. *Obes Res* 1998;6 S:51S-209S

### CAPÍTULO 3

1. World Health Organization, *The global epidemic of obesity*, Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-7. Banegas JR. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:201-208

3. Ministerio de Salud, Encuesta Nacional de Salud, 2003. <http://epi.minsal.cl>.
4. Vio F. Prevención de la obesidad en Chile. *Revista Chilena de Nutrición*, 2005; 32: 80-87.
5. Rosenheck. Fast food consumption and increased caloric intake: a systematic review of a trajectory towards weight gain and obesity risk. *Obesity review* 2008; 9: 535-547.
6. Cuevas A, Alvarez V, Olivos C. The emerging obesity problem in Latin America. *Expert Cardiovasc Ther* 2009; 7(3):281-8

#### CAPÍTULO 4

1. De Luca, C. and Olefsky, J.M. Inflammation and Insulin Resistance, *FEBS Lett.* 582, 97-105 (2008)
2. Baggio, L.L. and Drucker, D.J. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP, *Gastroenterology* 132: 2131-2157 (2007)
3. Flint, A., Raben, A., Astrup, A., and Holst J.J. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans, *J. Clin Invest* 101, 515-520 (1998)
4. Kreymann, B., Williams, G., Ghatei, M.A and Bloom S.R. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man, *Lancet* 2, 1300-1304 (1987)
5. Tucker, J.D. Dhanvantari, S and Brubaker, P.L. Proglucagon processing in islet and intestinal cell lines, *Regul Pept* 62, 29-35 (1996)
6. Cohen, M.A. Ellis, S.M., Le Roux, C.W. Batterham, R.L., Park. A., Patterson, M., Frost, G.S., Ghatei, M.A. and Bloom, S.R. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 4696-4701 (2003)
7. Wynne, K., Park, A.J., Small, C.J., Patterson, M., Ellis, S.M., Murphy, K.G., Wren A.M., Frost, G.S., Meeran, K., Ghatei, M.A. and Bloom, S.R. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial, *Diabetes* 54, 2390-2395 (2005)
8. Zhu, L., Tamvakopoulos, C., Xie, D. Et al. The role of dipeptidyl peptidase IV in the cleavage of glucagon family peptides: in vivo metabolism of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, (1-38). *J. Biol. Chem.* 278, 22418-22423 (2003)
9. Pedersen-Bjergaard, U., Host, U., Kelbaek, H., Schifter, S., Rehfeld, J.F., Faber, J., and Christensen, N.J. Influence of meal composition on postprandial peripheral plasma concentrations of vasoactive peptides in man, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 56, 497-503 (1996)
10. Batterham, R.L., Cohen, M.A., Ellis, S.M., Le Roux, C.W., Withers, D.J., Frost, G.S., Ghatei, M.A. and Bloom, S.R. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide, YY3-36. *N. Engl. J. Med.* 249, 941-948 (2003)

11. Track, N.S., McLeod, R.S. and Mee, A.V. Human pancreatic polypeptide: studies of fasting and postprandial plasma concentrations, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 58, 1484-1489 (1980)
12. Batterham, R.L., Le Roux, C.W., Cohen, M.A., Park, A.J., Ellis, S.M., Patterson, M., Frost, G.S., Ghatei, M.A. and Bloom, S.R. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 3989-3992 (2003)
13. Asakawa, A., Inui, A., Yuzuriha, H. et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance, *Gastroenterology* 124, 1325-1336 (2003)
14. Wren, A.M., Small, C.J., Ward, H.L., et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion, *Endocrinology* 141, 4325-4328 (2000)
15. English, P.J., Ghatei, M.A., Malik, I.A., Bloom, S.R. and Wilding, J.P. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 2984 (2002)
16. Stoving, R.K., Andries, A., Brixen, K., Flyvbjerg, A., Horder, K. and Frystyk, J. Leptin, Ghrelin, and endocannabinoids: Potential therapeutic targets in anorexia nervosa, *J. Psychiatric Res.* 43, 671-9 (2009)
17. Martin, S.S., Qasim, A. and Reilly, M.P. Leptin Resistance: A possible interface of Inflammation and Metabolism in Obesity-related Cardiovascular Disease, *J. Am. Coll. Cardiol.* 52, 1201-1210 (2008)
18. Morton, G.J. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism, *J. Physiol* 583, 437-443 (2007)
19. Hewson, A.K., Tung, L.Y. Connell, D.W., Tookman, L. and Dickson, S.L. The rat arcuate nucleus integrates peripheral signals provided by leptin, insulin, and ghrelin mimetic, *Diabetes* 51, 3412-3419 (2002)
20. Levin, B.E. Why some of us get fat and what we can do about it, *J. Physiol* 583, 425-430 (2007)

## CAPÍTULO 5

1. Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference, *Lancet* 1998; 351: 853-6.
2. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: A 12 years follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1984; 289: 1257-61.
3. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group, Selected major risk factors and global and regional burden of disease, *Lancet*, 2002. 2; 360(9343):1347-60
4. Dowling HJ, Pi-Sunyer FX. Race-dependent health risks of upper body obesity, *Diabetes*, 1993 Apr; 42(4):537-43
5. Ware JH. Interpreting incomplete data in studies of diet and weight loss, *N Engl J Med.* 2003; 348(21):2136-7.

6. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial, *JAMA* 2005; 293: 43-53.
7. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review, *Obes Res.* 2001;9 Suppl 1:1S-40S.
8. Johnston CS, Day CS, Swan PD. Postprandial thermogenesis is increased 100% on a high-protein, low-fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in healthy, young women, *J Am Coll Nutr.* 2002; 21(1):55-61.
9. Pawlak DB, Ebbeling CB, Ludwig DS. Should obese patients be counselled to follow a low-glycaemic index diet? Yes, *Obes Rev.* 2002;3(4):235-43.
10. Poirier P, Despres JP. Exercise in weight management of obesity, *Cardiol Clin* 2001; 19: 459-70.
11. Expert Panel on Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The practical guide: identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults, Bethesda, MD. National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative, 2002.
13. Hansen KC, Zhang Z, Gomez T, et al. Exercise increases the proportion of fat utilization during short-term consumption of a high-fat diet, *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan; 85(1):109-16.
14. Gill JM. Physical activity, cardiorespiratory fitness and insulin resistance: a short update, *Curr Opin Lipidol.* 2007; 18(1):47-52.
15. Janiszewski PM, Ross R. Physical activity in the treatment of obesity: beyond body weight reduction, *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007; 32(3):512-22.
16. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults, *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33(12):2145-56.
17. Calvo, R. Tratamiento cognitivo conductual de los trastornos de la conducta alimentaria. En E. García-Camba (ed): *Avances en trastornos de la conducta alimentaria, Anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, obesidad* 2ª Ed. Barcelona pp 191-213, 2002.
18. Broom I, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, et al. The orlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes study, *Curr Med Res Opin* 2004;20:1393-401.
19. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwege E, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases- a six month randomized trial, *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 375-813.
20. McNeely W, Goa KL. Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity, *Drugs* 1998; 56: 1093-124.

## CAPÍTULO 6

1. Harvey S, Holubkov R, Cohen E. Identification, Evaluation, and Management of Obesity in an Academic Primary Care Center. *Pediatrics* 2004; 114: e154-e159.
2. Lobstein T Comment: Preventing child obesity – an art and a science. *Obesity reviews* 2006; 7 (Suppl. 1): 1–5.
3. Cali A, Caprio S. Obesity in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: S31–S36.
4. Kipping R, Jago R, Lawlor D. Obesity in children. Part 1: Epidemiology, measurement, risk factors, and screening. *BMJ* 2008; 337: 922–927.
5. De Onis M, Blössner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1032–1039.
6. Flynn M, McNeil D, Maloff B, et al. Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with 'best practice' recommendations. *Obesity reviews* 2006; 7 (Suppl. 1): 7–66.
7. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA*. 2004; 291: 2847–2850.
8. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA*. 2002; 288: 1723–1727.
9. Departamento de Epidemiología. Encuesta Nacional de Salud de Chile, 2003. [www.minsal.cl]. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; c2003. [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: (<http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/InformeFinalENS.pdf>).
10. Beaufrere B, Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr*. 2000; 54(suppl): S48 –S53.
11. Manini TM, Everhart JE, Anton SD, Schoeller DA et al. Activity energy expenditure and change in body composition in late life. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90 (5): 1336–1342.
12. Roberts SB, Dallal GE. Energy requirements and aging. *Public Health Nutr*. 2005; 8 (7A): 1028–1036.
13. Matsumura K, Ansai T, Awano S, et al. Association of body mass index with blood pressure in 80-year-old subjects. *J Hypertens*. 2001; 19: 2165–2169.
14. Torng PL, Su TC, Sung FC et al. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight—the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study. *Atherosclerosis*. 2002; 161: 409–415.
15. Murillo-Uribe A, Carranza-Lira S, Ascencio-González D et al. Metabolic changes in climacteric women in terms of body mass index. *Ginecol Obstet Mex*. 1996; 64: 161–166.

16. Fine JT, Colditz GA, Coakley EH et al. A prospective study of weight change and health-related quality of life in women. *JAMA*. 1999; 282: 2136-2142.
17. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C et al. Predictors of bone mass in perimenopausal women. A prospective study of clinical data using photon absorptiometry. *Ann Intern Med*. 1990; 112: 96 -101.

## CAPÍTULO 7

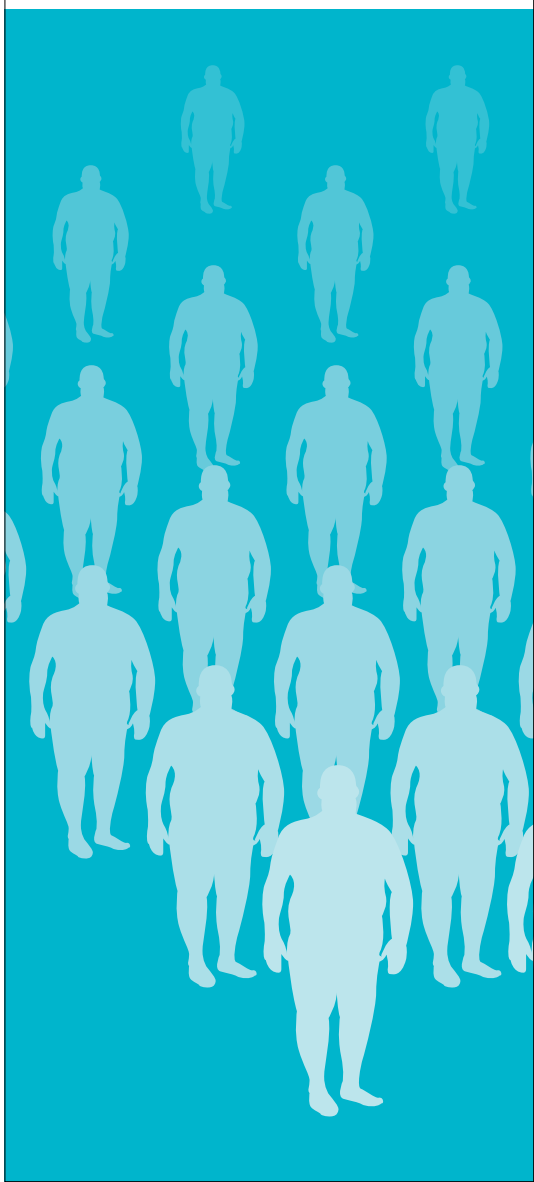
1. Levin, B.E. Why some of us get fat and what we can do about it. *J. Physiol* 583, 425-430 (2007)
2. Dallman, M.F., Warne, J.P., Foster, M.T. and Pecoraro, N.C. Glucocorticoids and insulin both modulate caloric intake through actions on the brain, *J. Physiol* 583, 431-436 (2007)
3. Morton, G.J. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism, *J.Physiol.* 583, 437-443 (2007)
4. Blouet C, Ono H and Schwartz GJ. Mediobasal hypothalamic p70 S6 kinase 1 modulates the control of energy homeostasis, *Cell Metab.*8, 459-467 (2008)
5. Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, Myers MG Jr, Ozcan U. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance, *Cell Metab.* 9, 35-51(2009)
6. Abe Y, Yoon SO, Kubota K, Mendoza MC, Gygi SP, Blenis J. p90 ribosomal S6 kinase and p70 ribosomal S6 kinase link phosphorylation of the eukaryotic chaperonin containing TCP-1 to growth factor, insulin, and nutrient signaling, *J. Biol. Chem.* 284,14939-14948, (2009)
7. Sakkou M, Wiedmer P, Anlag K, Hamm A, Seuntjens E, Ettwiller L, Tschöp MH, and Treier M. A role for brain-specific homeobox factor Bsx in the control of hyperphagia and locomotory behavior, *Cell Metab.* 5, 450-463 (2007)
8. Wang, P.Y.T., Caspi, L., Lam, C.K., Chari, M., Li, X., Light, P.E.; Juarez-Gutierrez, R., Ang, M., Schwartz, G.J. and Lam, T.K.T. Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucosa production, *Nature* 452, 1012-1016 (2008)
9. Prosser HM, Bradley A, Chesham JE, Ebling FJ, Hastings MH and Maywood ES. Prokineticin receptor 2 (Prokr2) is essential for the regulation of circadian behavior by the suprachiasmatic nuclei, *Proc. Natl. Acad. Sci.USA.*104, 648-653 (2007)
10. Tseng YH, Kokkotou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM, Tran TT, Suzuki R, Espinoza DO, Yamamoto Y, Ahrens MJ, Dudley AT, Norris AW, Kulkarni RN, Kahn CR. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure, *Nature* 454, 1000-1004 (2008)
11. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification

and importance of brown adipose tissue in adult humans, *N Engl J Med.* 360, 1509-1517 (2009)

12. Yen CL, Cheong ML, Grueter C, Zhou P, Moriwaki J, Wong JS, Hubbard B, Marmor S, Farese RV Jr. Deficiency of the intestinal enzyme acyl CoA:monoacylglycerol acyltransferase-2 protects mice from metabolic disorders induced by high-fat feeding, *Nature Medicine*, 15(4):442-446.







*El peso de la Obesidad en el Siglo XXI* es un texto de fácil lectura que aborda aspectos de esta enfermedad como su origen, bases biológicas, consecuencias, tratamientos y últimos adelantos, que ayudarán al lector a tener una mejor comprensión de la misma.

Los cambios radicales que ha sufrido el estilo de vida de las personas en los últimos 30 años, explican en gran medida que la obesidad sea una epidemia mundial: la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 300 millones de personas sufren esta condición y un billón presenta sobrepeso.

Este aumento, que en un comienzo afectaba en mayor medida a los países del primer mundo, se ha extendido de manera progresiva a las naciones en vías de desarrollo como Chile, donde hoy más de 4 millones de personas presentan obesidad.

Este libro es el segundo aporte a la divulgación de la ciencia en formato de libro de los científicos del Centro FONDAF de Regulación Celular y Patología "Joaquín V. Luco" de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile, y continúa con la labor que se inició el año 2007 con la edición de *Las Incomunicaciones del Alzheimer*, en el que se buscaba familiarizar al público con los aspectos biológicos de esta enfermedad.

