

TOPICOS DE ACTUALIDAD**¿Es la obesidad una enfermedad?**

La respuesta obvia es que sí, no por que los que tenemos sobrepeso u obesidad vayamos a enfermar o morir por los kilos de más, sino porque el sobrepeso y la obesidad son condicionantes de la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico (SM) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Existe cierta confusión acerca del diagnóstico: tradicionalmente se habla de sobrepeso cuando el individuo tiene un índice de masa corporal (IMC) entre 25 a 29,9 kg/m² y obesidad si es igual o mayor a los 30 kg/m². Para la medida del diámetro de la cintura se ha establecido el límite en 102 cm para el hombre y 88 cm para la mujer caucásicos, pero sólo porque es un mejor predictor de SM que el IMC ya que mide la obesidad central.

Hay varias preguntas sobre obesidad y sobrepeso y la primera es ¿por qué ocurre? Simplemente porque hay un desbalance entre la cantidad de calorías ingeridas y la cantidad de calorías usadas en el trabajo o el ejercicio. Estamos, mundialmente hablando, ante un crecimiento sostenido en el número de individuos con sobrepeso, obesos y diabéticos. Es común decir que para el mundo desarrollado, las horas de televisión, el no ejercicio y la facilidad con que se accede a la fuente de alimentos es la causa. Sin embargo, hay una serie de trabajos que señalan al *"thrifty gen"* (el gen ahorrador) como el responsable. Es de imaginar que nuestro genotipo ha cambiado poco desde el paleolítico superior (unos 30000 años atrás) y para entonces el hombre era un cazador-colector que tenía una época de caza en que se aprovisionaba de alimentos y a la que se confiere el nombre de "época del banquete", seguida de la "época del hambre", en que la caza es muy escasa.. Durante la primera el hombre acumulaba grasa en el intersticio muscular y el número o la sensibilidad de sus receptores de la insulina aumentaba y la glucosa podía ingresar más fácilmente a las células, que serían aprovechadas en la fase siguiente, La selección natural hizo que los que tenían este gen se adaptaran mejor a este ciclo de hambre-abundancia que aquellos que no tenían el "gen ahorrador". Después, en la abundancia moderna y de las ciudades, los que llegaron con este gen y se encontraron con la mesa del banquete servida, pues... engordaron. Un ejemplo sería las dos tribus de la étnia "Pima", una en Arizona y otra en el norte de Mexico. Los Pimas del norte abandonaron el cultivo y la caza y son obesos y diabéticos mientras los Pimas del sur siguen con la tradición de cultivar y cazar, tienen menos peso y en ellos hay menos obesos y diabéticos. Se podrían nombrar otros casos, como la alta prevalencia de diabetes en el DF de Mexico o los de una isla del Pacífico en que las minas de fosfatos las maneja un consorcio y los habitantes de la isla reciben una regalía que hace que sean los más ricos del mundo, que les permite moverse de un lado a otro de la isla en Cadillacs (o Mercedes Benz!). Desde la explotación del fosfato la obesidad y la diabetes son una epidemia.

No todas las opiniones son favorables para la teoría del “*thrifty gen*” No se lo ha aislado, no se conoce su ubicación exacta en el genoma y muchas poblaciones son obesas sin que se les conozca haber pasado por el ciclo hambre-abundancia.

La consecuencia más inmediata del sobrepeso y la obesidad es la resistencia a la insulina que se reconoce, en centros especializados, por medio del clamp euglucémico – hiperinsulinémico:

Un resistente a la insulina consume más insulina que un no obeso frente a una carga de glucosa. También se puede medir la resistencia a la insulina por la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO), con una sobrecarga oral de 75 g de glucosa en la que la concentración de glucosa en plasma no debe superar los 140 mg/dL a las 2 horas. La introducción del término “prediabetes” hacen caer en esta categoría a los que tienen una glucosa en sangre en ayunas mayor a los 100 mg/dL y menor a los 126 mg/dL

¿Cómo se define el SM? En el consenso de la International Diabetes Federation se señaló que si a una circunferencia de cintura por encima de lo establecido se agregan 2 o más factores, el sujeto tiene SM. Estos factores son: aumento de los triglicéridos plasmáticos (> 150 mg/dL); una disminución de la HDLc (< 40 mg/dL en el hombre y < 50 mg/dL en la mujer), una presión arterial aumentada (PAS > 130 mm Hg y PAD > 85 mm Hg) y una glucosa en ayunas mayor o igual a 100 mg/dL). ¿Y que importa tener SM? Pues que en los pacientes con SM, un accidente cerebro vascular, un infarto de miocardio o la muerte misma son más probables que en un individuo sin SM

La calculadora de Framingham es sencilla y es un buen ejercicio usarla e ir variando cada uno de los parámetros e ir viendo qué factores influyen más que otros en el cálculo final. Este determina la probabilidad de infarto de miocardio en los próximos 10 años.

Ahora la gran pregunta: ¿cuál es el mecanismo por el cual la obesidad lleva a la resistencia a la insulina, a la prediabetes y la diabetes? Se sabe que el tejido adiposo no es una bolsa llena de lípidos y que es un órgano secretor. Por nombrar sólo dos, diremos que el tejido adiposo segrega IL-6 y FNT - alfa que, sobre el músculo, disminuirían la sensibilidad o el número de GLUT-4, el receptor de glucosa sensible a la insulina. Es interesante ver que la IL-6 y FNT - alfa promueven la liberación por el hígado de la PCRas (proteína C reactiva de alta sensibilidad) y que la inyección del polisacárido bacteriano Gram (-) determina que se libere IL-6, FNT-alfa y PCRas. Será, entonces, sencillo pensar que la obesidad es una enfermedad inflamatoria ya que PCRas es una proteína de fase aguda que se libera después de una inflamación o una infección. También, como la PCRas es una respuesta de la inmunidad innata, la obesidad sería una enfermedad inflamatoria e inmunológica.

¿Se cura la obesidad? ¿Se puede revertir la prediabetes y la diabetes? El número de dietas y sus escasos resultados indican que la obesidad es un mal crónico y cuando se instala la diabetes es difícil regresarla. De allí las soluciones, como agregar antidiabéticos, como la Rosiglitazona a la dieta y el

ejercicio o aquellas intervenciones extremas como la cirugía de by-pass o de reducción del tamaño del estómago, intervenciones reservadas a la obesidad morbida y cuyos resultados y complicaciones deberán ser evaluadas.

Hay un grupo de drogas antiobesidad, que actúan sobre el uptake de la epinefrina y serotonina (Sibutamina), sobre la absorción de grasas por el intestino (Orlistat), la Fenteramina que es simpaticomimética (mecanismo similar al de las anfetaminas) o actuando sobre los receptores CB₁ de la cannabina. (Rimonabant). Las dos primeras son las únicas aprobadas por el FDA, pero el Rimonabant abre el camino de investigación sobre un sistema endocanabinoide presente en el SNC

Quizás los laboratorios de productos medicinales estén pensando en el "gordo feliz": engordar sin enfermarse, ¿Será posible? Suponiendo que la IL-6 y el FNT-alfa sean precursores y no simples marcadores, habría que bloquear sus receptores y los de otros más, pero el camino es largo ya que los mecanismos inflamatorios son redundantes y el bloqueo de una vía no garantiza el bloqueo total,

Ricardo Montoreano
Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED-UC)
Maracay, Venezuela
E-mail: rmont344@vcantv.net

Una parte de este artículo fue presentada en el XII Congreso de Bioanálisis, Valencia, mayo 2006.

Lecturas recomendadas

Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997; 40:1286-92

Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. Dic 14;1962: 353-62

Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol*. 2004; 96: 3-10.

The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome
Disponible en: <http://www.sanutricion.org.ar/documentos/idf.pdf>

National Cholesterol Education Program. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Disponible en: <http://hp2010.nhlbihin.net/atpIII/calculator.asp?usertype=prof>

Tataranni PA, Ortega E. Does adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 2005; 54: 917-925

León I, Montoreano R. Rosiglitazona agregada a ejercicio y dieta en el tratamiento de mujeres con sobrepeso y prediabetes. *Salus* 2005; 9: 4-11
Disponible en: <http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/rosiglitazona.pdf>

Suter M, Calmes JM, Paroz A, Giusti V. A 10-year experience with laparoscopic gastric banding for morbid obesity: high long-term complication and failure rates. *Obes Surg.* 2006;16: 948-50

Kishore KM, Allison DB. Cannabinoid-1 receptor antagonist, Rimonabant, for management of obesity and related risk. *Circulation* 2006; 114: 974- 984