

## Mecanismos de control del peso corporal

Mariá Alemany

Departament de Nutrición y Bromatología, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

El control de la masa de reservas que contiene el cuerpo es un factor esencial para la supervivencia: un exceso puede dar lugar a dificultades de movimiento que reducen la capacidad de sobrevivir al ataque de un depredador, y un déficit muy marcado puede dificultar la superación de un período prolongado de falta de alimentos. Por esta razón, los sistemas que controlan los niveles de las reservas energéticas –esencialmente grasa– han sufrido un complejo proceso de evolución que ha originado la complejidad y redundancia actuales.

La idea que la masa de grasa depende prácticamente sólo de la disponibilidad de energía en el alimento ingerido no es puede mantener a la luz de los conocimientos actuales y de la enorme dificultad que representa cualquier modificación del peso corporal –en uno u otro sentido– en personas normales e incluso en los que se encuentran en ambos extremos del espectro: los muy delgados y los obesos.

El sistema de control del peso corporal necesita sistemas redundantes; su propia importancia implica que los sistemas hayan de actuar con más de un sistema básico, modulable por señales de precedencia diversa. El sistema tiene una estructura básica de mecanismo homeostático, igual que la mayor parte de los sistemas de control del organismo. Un punto importante es que en el control de la masa de reservas corporales coexisten mecanismos neurales, hormonales y metabólicos. Los estímulos neurales, hormonales y metabólicos influyen activamente sobre los procesos que regulan el control del peso corporal. Finalmente, todo el sistema se sostiene sobre una base genética seleccionable, con modulación fenogenética que puede tener lugar muy temprano en el desarrollo; hay un componente heredable importante, así como improntación durante el desarrollo.

El control del peso corporal se ejerce esencialmente por el cerebro, donde residen los centros que lo determinan en cada momento del ciclo vital, y a partir de señales ambientales y de los patrones de desarrollo y de las bases genéticas específicas. Esta modulación se efectúa en dos niveles superpuestos: unos cambios a largo plazo, que se ajustan a los diferentes momentos del ciclo vital: desarrollo, pubertad, plenitud funcional, senectud, etc. y a situaciones fisiológicas (gestación, lactancia) o a alteraciones funcionales (enfermedad, ayuno) intentando en todo momento mantener la homeostasis energética que permita la supervivencia con el mínimo consumo de las reservas. Se trata de un mecanismo precautorio que permitirá superar periodos mas o menos prolongados de carencia de nutrientes.

Cuando bajamos bruscamente la ingesta energética (por ejemplo instaurando una dieta hipocalórica), se produce una adaptación mas o menos rápida a la nueva situación mediante una reducción paralela del gasto energético, lo que hace que el impacto de la reducción de la ingesta energética sobre la masa de reservas no sea tan marcada. La realimentación nos lleva, por el contrario, a un superávit momentáneo de energía (que se utiliza para reponer el déficit de reservas) que se corrige rápidamente gracias a la adaptación a un nuevo nivel mas alto de gasto energético. Del mismo modo, un fuerte incremento del gasto energético (por ejemplo al realizar más ejercicio) nos lleva a compensar la situación con un incremento del apetito, lo que comporta un incremento de la disponibilidad energética, con lo que no hay necesidad de echar mano de las reservas.

Clásicamente el balance energético se plantea con las ecuaciones:

$$E_{\text{INGERIDA}} = E_{\text{DISPONIBLE}} - E_{\text{EXCRETADA}}$$

$$E_{\text{DISPONIBLE}} = E_{\text{MANTENIMIENTO}} + E_{\text{TRABAJO}} \pm E_{\text{RESERVAS}}$$

La energía ingerida no se aprovecha totalmente, ya que en part se excreta lo que no podemos utilizar; la energía que resta disponible para el funcionamiento del organismo se consume en el mantenimiento de todas las actividades fisiológicas y bioquímicas, así como en la realización de trabajo. La diferencia, si es que la hay, se acumula en las reservas (o se libera a partir de éstas). En esta hipótesis, las reservas tienen la función de elemento tamponador del ajuste energético establecido por el equilibrio entre ingesta y gasto. La energía de mantenimiento es constante, y cualquier cambio en la energía disponible o el trabajo afecta directamente a las reservas.

A pesar de esto, en la actualidad se considera que la segunda parte de las ecuaciones anteriores es diferente:

$$E_{\text{DISPONIBLE}} = E_{\text{MANTENIMIENTO}} + E_{\text{TRABAJO}} + E_{\text{TERMÓGENESIS}} \pm E_{\text{RESERVAS}}$$

Aquí ya no se considera que la energía de mantenimiento sea esencialmente constante, pero hay un elemento nuevo, la termogénesis o eliminación de la energía sobrante en forma de calor [12], que es el principal factor de equilibrio, de tal modo que un exceso de energía disponible da lugar a un incremento de la termogénesis, y un déficit hace que disminuya. En este modelo, las reservas son menos móviles, no son un elemento de ajuste

inmediato sino un factor de supervivencia a largo plazo.

El control del peso corporal, por tanto, no recae tanto en la equilibrio energético sino en factores de mayor profundidad: base genética, improntación, efectos ambientales, etc. de modo que la disponibilidad energética no es ya el elemento esencial que modula la masa de reservas sino sólo un factor más en el complejo sistema de ajuste.

Los principales sistemas que modulan el control de la masa de energía almacenada (esencialmente grasa corporal) son tres:

- a) La ingesta energética, que modula a grandes trazos la disponibilidad de energía
- b) El control de la deposición de reservas, es decir, el ajuste de qué parte de la energía disponible se almacena, y qué tipo de substrato se utiliza en cada momento.
- c) La termogénesis, es decir, la modulación fina de la disponibilidad de energía, eliminando la energía sobrante; este sistema también mantiene la temperatura corporal frente al frío.

Estos tres sistemas son controlados por el cerebro a través del hipotálamo mediante secreciones hormonales y, sobre todo, por la acción del sistema nervioso autónomo.

En cuanto al control de la ingestión de alimentos tenemos dos formas complementarias de sensación que nos inducen a la ingestión de alimento, el hambre y el apetito. El hambre se podría definir como la necesidad de ingerir un alimento energético, es decir cualquier alimento que pueda amortiguar la sensación imperiosa de hambre. Por otro lado, el apetito sería la sensación de necesidad o apetencia selectiva de algún nutriente o alimento. Ambos procesos nos permiten conseguir energía suficiente para seguir subsistiendo (esencialmente el hambre) o para adquirir algún nutriente específico que necesitamos en particular: proteína, sal, minerales (pica), necesidad compulsiva de glúcidos o grasas, etc. Cabe señalar que hay un importantísimo componente cortical en la modulación de la ingesta, de modo que a menudo es muy difícil distinguir el hambre y el apetito, y a la vez deslindar los efectos culturales y de aprendizaje de los que son determinados por los mecanismos básicos descritos aquí.

La sensación de hambre aparece de modo progresivo, incrementando su intensidad con el fin de forzarnos a conseguir el alimento necesario. La ingestión de alimentos tiene un efecto dual, por un lado eliminar la sensación de hambre y por el otro (además del placer –recompensa– que experimentamos al ingerir la comida y disfrutar de sus cualidades) se produce un incremento progresivo de la sensación de saciedad, que combinada con la anterior frena la ingesta de más alimento, para permitir que lo ingerido sea adecuadamente digerido y asimilado. Cuando este proceso acaba, vuelve a aparecer subrepticamente la sensación de hambre...

El control del hambre ha sido muy estudiado, ya que durante mucho tiempo ha sido considerado la clave del control del peso corporal. Hoy en día es un factor importante pero no más importante que los otros dos sistemas. Los principales factores orexigénicos son el neuropéptido Y y las orexinas, mientras que los principales factores anorexígenos son las proopiomelanocortinas (y sus derivados). En la mayor parte de los casos se trata de péptidos hipotalámicos que interactúan sobre los centros neurales de control del apetito por efecto de estímulos externos, principalmente intestinales y niveles de metabolitos –como la glucemia– que informan al cerebro de la situación de llenado del estómago y del intestino, así como de qué tipo de nutrientes todavía contienen.

La termogénesis complementa la generación de calor (y/o consumo de nutrientes) producida por el ejercicio, y también del calor residual generado en los procesos metabólicos. En los roedores, la termogénesis ha sido bien estudiada, y se centra en la existencia de un tejido especializado en esta función, el tejido adiposo marrón, que contiene una proteína muy especial, la UCP-1 o proteína desacopladora 1, que cuando se activa por la presencia de ácidos grasos permite el paso de protones a través de la membrana mitocondrial interna, de modo que produce un cortocircuito en el proceso de bombeo de protones de las cadenas respiratorias y la utilización del gradiente electroquímico para la síntesis de ATP. Al permitir la entrada masiva de protones, la UCP-1 activada desorganiza el sistema de control de la oxidación de substratos de la mitocondria, permitiendo una fuerte aceleración de la oxidación de substratos, pero esta energía se pierde en forma de calor al destruirse el gradiente por efecto de la UCP-1. Al faltar ácidos grasos en el sistema (porque cesa la estimulación o porque se han oxidado masivamente), la UCP-1 vuelve a adoptar su estructura basal, y la membrana mitocondrial vuelve a forzar el paso de los protones a través del sistema generador de ATP, con lo cual, la ineficiencia planificada cesa y la célula adiposa vuelve a funcionar con “normalidad”.

El tejido adiposo marrón se caracteriza por una distribución periférica con respecto del núcleo corporal, y tiene una elevada irrigación sanguínea que es controlada de manera independiente por el sistema nervioso autónomo. Hay una importante presencia de terminales nerviosos simpáticos en todo el tejido. Los adipocitos marrones contienen vacuolas múltiples de grasa y una gran abundancia de mitocondrias; contiene también –en exclusiva– la proteína desacopladora UCP-1 y también contiene receptores adrenérgicos atípicos ( $\beta_3$ ). El tejido adiposo marrón está especializado en generar calor mediante el proceso de termogénesis; para conseguirlo puede utilizar

muchos substratos diversos con a fuente energética, con la notable excepción de los cuerpos cetónicos, que inhiben la termogénesis.

En el control de la deposición de nutrientes participan:

- a) el sistema insulínico. La insulina es la principal hormona anabólica desde el punto de vista del almacenamiento de las reservas energéticas
- b) el sistema nervioso autónomo, que puede modular la acción básica de la insulina
- c) Los glucocorticoides, que evitan que se produzcan cambios importantes en los procesos energéticos

La secreción de insulina es favorecida por el sistema nervioso parasimpático, que estimula el peristaltismo intestinal y que hace que la absorción de nutrientes (sobre todo glucosa) tenga lugar en un tiempo corto, generando picos de concentración elevada que dan lugar a picos paralelos de secreción de insulina. La insulina potencia la captación de glucosa por los tejidos, la preservación de la grasa y la lipogénesis, de modo que en conjunto estimula la deposición de grasa. La secreción continuada de insulina en respuesta a estímulos metabólicos puede conducir –entre otros factores– a la aparición de resistencia a la insulina, que se caracteriza por una glucemia y una insulinemia elevadas al mismo tiempo. La resistencia a la insulina está en la base de buena parte de los efectos patogénicos de la obesidad. Esta alteración del eje insulínico, junto con un desajuste del control del balance energético y la inflamación localizada constituyen lo que se conoce con el nombre de síndrome metabólico o síndrome X, que se caracteriza por: obesidad (típicamente visceral), hipertensión arterial, a menudo complicada con aterosclerosis, intolerancia a la glucosa, que suele llegar a diabetes de tipo 2, así como dislipemias, con hipertriacilglicerolemia, hipercolesterolemia y la presencia de LDL pequeñas y densas (directamente relacionadas con la resistencia a la insulina). El síndrome metabólico también está relacionado con disfunciones endoteliales (posible causa directa de la aterosclerosis y la hipertensión), hiperuricemia y disfunciones hormonales como es el síndrome de los ovarios policísticos.

Los glucocorticoides son un elemento clave en los mecanismos de control del peso corporal; su acción comporta el mantenimiento de los niveles de substratos energéticos, tanto de los circulantes como de los almacenados. Esta acción clave comporta la preservación de la masa grasa, el aumento de la disponibilidad de glucosa y el amortiguamiento de las variaciones drásticas en los procesos fisiológicos, lo que a menudo lleva a la inducción de "resistencia" a factores hormonales, como es el caso de la resistencia a la insulina. La acción glucocorticoide también afecta al metabolismo mineral, provocando a menudo la retención de agua y edema, así como la pérdida de proteína y minerales. Estos efectos se complementan con la activación de los procesos de defensa del organismo y la modulación de esta respuesta, facilitando la respuesta al estrés mediante la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, y afectando también el funcionamiento global del sistema inmune.

La resistencia a la insulina se afecta por muchos agentes metabólicos, la mayor parte de los cuales son segregados por el tejido adiposo blanco, que de este modo se convierte a la vez en un agente endocrino clave y en el principal centro de almacenaje de reservas del cuerpo. Las funciones endocrinas del tejido adiposo blanco son cada vez mejor conocidas y trascendentes. La secreción de adiponectina, resistina y otros péptidos permite al tejido adiposo modular la resistencia insulínica. Esta función también la desarrollan los ácidos grasos no esterificados, metabolitos segregados por la acción lipolítica del tejido que también hacen las funciones de emisario metabólico a otros tejidos (como son el páncreas, el hígado y el músculo, sitios clave de la resistencia a la insulina). El tejido adiposo también modula los efectos de los glucocorticoides sintetizando cortisol a partir de corticosterona, lo que puede potenciar los efectos de este glucocorticoide en el propio tejido.

El tejido adiposo también segrega leptina, un modulador del apetito, señal energética en el ayuno y potenciador del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, de importancia trascendental por su papel activador del comienzo de la pubertad. Los niveles circulantes de leptina son proporcionales a la masa de tejido adiposo blanco. En los obesos mórbidos, la relación no es directa, ya que tienen niveles mucho más elevados de lo que cabría esperar: la relación es de tipo logarítmico; el tejido adiposo blanco subcutáneo produce más leptina por unidad de masa que el tejido adiposo blanco visceral, y los niveles de leptina de las mujeres son más altos que los de los hombres a igualdad de masa de grasa. Hay además un ritmo circadiano de variación de los niveles de leptina circulante: el máximo se da en la mañana y el mínimo al atardecer.

El ayuno disminuye, y la realimentación incrementa, los niveles de leptina, sin que varíe la masa de grasa. Se ha comprobado que la pérdida del 10 % de la masa corporal provoca caídas de más del 50 % de los niveles circulantes de leptina. Otra citoquina segregada por el tejido adiposo es el TNF $\alpha$ , que ejerce efectos paracrinos en el propio tejido adiposo y que tiene una poderosa acción lipolítica aunque también incrementa la resistencia a la insulina.

Una función conocida desde hace tiempo del tejido adiposo es su capacidad de sintetizar estrógenos a partir de andrógenos y de la deshidroepiandrosterona segregada por la corteza adrenal; esto es posible gracias a la presencia de aromatasa. El principal producto de esta conversión es la estrona, un estrógeno débil que se puede

convertir en  $\beta$ -estradiol (el estrógeno por excelencia) o actuar como hormona potenciadora de la acumulación de grasa y del crecimiento. Buena parte de la estrona se almacena en el propio tejido adiposo en forma del éster graso oleoil-estrona, que se libera a la sangre (lipoproteínas) en proporción a la masa de tejido adiposo existente. Los niveles circulantes de oleoil-estrona son, pues una medida indirecta de la masa de grasa, de modo que su detección por el hipotálamo indica a este cuál es el tamaño de la variable a controlar. La oleoil-estrona deviene, por lo tanto, una señal de control del peso corporal que ha sido aprovechada con finalidad terapéutica en roedores y humanos.

Esta función de control ejercida por la estrona y su éster graso se puede resumir en las siguientes acciones: la estrona favorece la deposición de grasa y el crecimiento; el tejido adiposo blanco produce, almacena y libera oleoil-estrona a la sangre, en donde circula unida a lipoproteínas; la oleoil-estrona favorece la movilización de grasa, disminuye la ingesta y mantiene el gasto energético. Los niveles circulantes de oleoil-estrona informan al cerebro de la masa global de grasa. La oleoil-estrona tiene un efecto muy marcado en la reducción de la resistencia a la insulina y de los niveles circulantes de lípidos.

Apenas estamos empezando a conocer los mecanismos de control del peso corporal, y la única cosa que de momento está clara es que se trata de un sistema muy complejo, dotado de múltiples circuitos de seguridad, pero que —al menos en el caso de los humanos actuales— ha demostrado que no estaba preparado para hacer frente a las condiciones que impone la vida moderna: alimentación rica en energía, grasa y proteína, sedentarismo, estrés continuado y ausencia de selección natural, lo que da lugar a la aparición de numerosos casos de obesidad que constituyen una auténtica epidemia que está afectando cada vez a un sector cada vez mayor de la población. Un mejor conocimiento del sistema de control del peso corporal nos puede aportar los instrumentos necesarios para poder frenar esta tendencia. Aún queda mucho por hacer, pero lo primero que hay que hacer es tomar conciencia de la magnitud del problema metabólico, probablemente uno de los más complejos del organismo.