

ENDOCRINOLOGIA DE LA OBESIDAD

Dr. A. L. Charro Salgado¹

RESUMEN

La obesidad es un grave problema de salud pública, con una prevalencia del 30 o/o en la población mayor de 25 años y del 50 o/o en los mayores de 60 años. En este trabajo se hace un resumen de los aspectos endocrinológicos más recientes, que pueden ayudar a comprender y sobre todo a enfocar la obesidad desde una perspectiva neuro endocrina, que sumada a los conocimientos metabólicos, pueden coadyuvar al mejor tratamiento de los pacientes obesos.

ENDOCRINOLOGIA Y TERMOGENESIS

La obesidad es hoy en día uno de los problemas más importantes del hemisferio occidental. La prevalencia es tal que el 30o/o de la población por encima de los 25 años y el 50o/o por encima de los 60 años, tiene un problema de exceso de peso que es significativamente peligroso para su salud. En la última década las investigaciones se han intensificado en un intento para comprender la etiología de esta enfermedad, prevenir esta condición y mejorar su tratamiento.

A mediados de los 70 un enorme interés se generó con el descubrimiento del defecto en la termogénesis de ciertos roedores genéticamente obesos muy especialmente el ob/ob ratón. El ratón que era hiperfágico tenía además una marcada incapacidad para quemar el exceso de alimento en forma de calor debido a un defecto en su grasaparda. Más recientemente las investigaciones han implicado claramente al hipotálamo, especialmente el área ventromedial (el centro

clásico de la saciedad) en el control de la actividad de la grasa parda de los mamíferos, incluido el hombre, a través de la actividad del sistema simpático sugiriendo que existe una anomalía hipotalámica como causante de la hiperfagia y del defecto termogenético encontrada.

Las hormonas tiroideas, la insulina y los corticosteroides se ha demostrado que tienen un papel fundamental en la actividad termogenética de la grasa parda. El tejido adiposo pardo necesita cantidades permisivas de hormonas tiroideas para responder termogenéticamente a la noradrenalina. Por otro lado la insulina se ha demostrado en ratas hechas diabéticas por la administración de streptozotocina. Los corticosteroides por otro lado juegan un papel fundamental en la termogenesis. La administración de corticosterona induce obesidad, hiperfagia e hiperinsulinemia con supresión de la actividad del tejido grasa pardo en respuesta a la sobrealimentación. Se cree que los glucocorticoides actúan en el hipotálamo medial en el núcleo

1. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición. Hospital Clínico "San Carlos".
Facultad de Medicina - Universidad Complutense. Madrid, España.

paraventricular.

Ciertamente, hoy en día existe seguridad de que el factor genético tiene una gran importancia en la aparición de la obesidad. Como han demostrado STUNKARD y sus colaboradores en experimentos hechos en Dinamarca con niños adaptados y correlacionándolos con el peso de sus padres reales, en donde existe una indiscutible significancia estadística con la madre de $p < 0.0001$ y para el padre $p < 0.002$. De la misma manera actualmente se esta intentando investigar sobre la posible herencia alterada en la termogenesis del tejido adiposo pardo. La grasa parda no cabe la menor duda de que existe en el hombre adulto en sitios específicos, aunque en mucha menos cantidad que en recién nacido y la importancia de su significancia energética en el hombre, aun no se conoce bien, pero posiblemente es ligera menor que el 1 o/o del equivalente energético del gasto calórico basal. No obstante la grasa parda en el adulto puede no ser el único órgano importante termogenéticamente; el músculo esquelético puede jugar un papel de más relevancia.

Mucha controversia se ha levantado en relación con experimentos hechos sobre la termogenesis en el hombre adulto, algunos han encontrado anomalidades y otros no. Sin embargo, pese a la amplitud de respuesta existe bastante sospecha de que en los obesos existe una respuesta reducida térmica al test de glucosa oral.

Lo que debe ser recordado, es el hecho de que la mayoría de los sujetos obesos no muestran ninguna anomalidad en el gasto calórico basal comparado con un grupo de sujetos delgados, apuntando al papel fundamental del control del apetito modulado por mecanismos límbicos e hipotalámicos. No obstante algunos persistentemente muestran hiperfagia y anomalidades en la respuesta térmica a varios estímulos que pueden demostrar algún grado de "resetting" hipotalámico. Podría por lo tanto haber una

susceptibilidad a la obesidad, no como expresión de una anomalidad sino como demostración de un mecanismo tremendamente eficiente de preservar alimentos en tiempos de carestía.

NEUROENDOCRINOLOGIA DE LA OBESIDAD

1.- Hormona de Crecimiento: En los sujetos obesos ha sido claramente demostrado una ausencia de respuesta de la hormona de crecimiento a varios estímulos como son la hipoglucemia insulínica, la arginina y recientemente el GRF. Esta anomalidad podría residir a nivel hipotalámico ó hipofisario. Si la deficiencia crónica hipotalámica de GRF es la causa de la falta de respuesta de GH en la obesidad, uno podría esperar que las repetidas inyecciones de GRF cambiarían esta situación, sin embargo esto no ha sido así, lo dicho indudablemente favorece la posibilidad de que la anomalidad está localizada en las células somatotropas pituitarias, que por mecanismos poco conocidos limitarían la actividad de las células productoras de hormona de crecimiento.

Un mecanismo que cada vez goza de más credibilidad es el de el incremento del tono de somatostatina hipotalámica que inhibiría la respuesta al GRF por las células somatotropas. En este sentido, trabajos realizados en nuestro país incrementando el tono colinérgico que disminuye los niveles de somatostatina hipotalámica son capaces de provocar cambios significativos en la respuesta del GH al GRF en la obesidad. Así mismo, nosotros estamos viendo que la modificación del tono somatostatinérgico con piridostigmina es capaz de incrementar la respuesta del GH al GRH en el síndrome de Cushing. La cuestión importante es saber si esta alteración de la GH es primaria ó secundaria. La segunda posibilidad es la más lógica, puesto que la respuesta se normaliza con la pérdida de peso. Además realmente ni siquiera es ne-

cesario un incremento en el peso para producir esta anomalía en la secreción de GH, puesto que 10 días de sobrealimentación con carbohidratos pueden producir una alteración de la respuesta de la hormona de crecimiento. Por lo tanto la anomalía parece estar provocada fundamentalmente por una ingesta calórica de nutrientes no proteicos, por encima del gasto calórico basal.

2.- Prolactina: Alteraciones en la secreción de Prolactina también han sido demostradas en los sujetos obesos y realmente se han descrito dos grupos de individuos; los que responden normalmente a la hipoglucemia insulínica y los que no responden en absoluto. Los que no responden también tiene una respuesta de la prolactina alterada a la metoclopramida, sugiriendo que las diferencias pueden estar en relación con la actividad dopaminérgica ó serotoninérgica. Sin embargo, se pueden convertir los que responden a no respondedores, alterando la dieta independientemente del peso corporal. La dieta alta en carbohidratos, de una forma significativa, parecido a lo que ocurría con la hormona de crecimiento, es capaz de suprimir la respuesta de la prolactina a la hipoglucemia, lo que claramente demuestra de nuevo que la alteración en la secreción de prolactina es un fenómeno secundario a la alteración nutritiva. Así mismo se ha demostrado que los sujetos que no incrementan los niveles de noradrenalina, mientras que si incrementan los niveles de adrenalina. Esto sugiere que la alteración hipotalámica también envuelve los centros que controlan el sistema nervioso simpático y a través de este mecanismo podría alterarse el gasto calórico basal.

3.- Eje ACTH—Adrenal: En los sujetos obesos se ha encontrado un incremento en la producción de cortisol, así como un incremento del turnover con un aumento en la eliminación de los 17-OH—esteroides. Sin embargo los niveles de cortisol urinario y

plasmático son normales. Todo esto está en relación, con un mayor metabolismo del cortisol en el tejido adiposo, así como con una mayor transformación a cortisona con menos capacidad de inhibición de la ACTH. Por otro lado algunos autores sugieren menor respuesta de la ACTH al CRF al mismo tiempo que una menor respuesta a la hipoglucemia insulínica y todo lo cual favorece a una alteración a nivel hipotálamo pituitaria en la obesidad.

4.- Eje TSH—Tiroides: Alteración en los niveles de T-4 total y libre, de T-3 total y libre, y de TSH son habitualmente muy poco frecuentes en los sujetos obesos aunque con el tratamiento restrictivo uno encuentra frecuentemente disminución de los niveles de T-3 lo que para algunos podría tener una indicación terapéutica. La sobrealimentación con carbohidratos incrementa los niveles de T-3 en base a una mayor conversión de T-4 a T-3, mientras que en el ayuno la conversión de T-4 a T-3 está disminuida. La respuesta de TSH al TRH ha sido encontrada normal, disminuida e incluso aumentada por lo cual es difícil llegar a conclusiones definitivas. Se ha sugerido que la falta de respuesta a TSH al TRH en algún grupo de obesos puede estar también en relación con el tono somatostatinérgico elevado; de cualquier forma es difícil saber si realmente existe un defecto a nivel hipotálamo pituitario tiroideo primario o secundario a las alteraciones dietéticas de la obesidad.

5.- Eje Hipotálamo Pituitario Gonadal: En los hombres, los niveles de testosterona total suelen estar disminuidos así como también los niveles de SHBG. Por otro lado en relación con el incremento de la normalización periférica de los andrógenos se suele encontrar un incremento de los niveles de estradiol y de estrona. Por otro lado los niveles de gonadotropinas y la respuesta al clomifeno y al GNRH suele ser normal, así como la respuesta al HCG. Aunque los nive-

les de testosterona libre suelen estar normales, en los hombres muy obesos pueden estar reducidos y esto podría guardar relación con un defecto en la secreción de LH por los altos niveles de estrogénos circulantes dando lugar a un cuadro de hipogonadismo hipogonadotrópico.

En las mujeres, es frecuente encontrar alteraciones de la función menstrual con período de oligomenorrea y amenorrea y también es frecuente el incremento del hirsutismo. En las mujeres con obesidad de tipo androgénico, osea en las mujeres cuya obesidad es fundamentalmente de la parte superior del tronco y del territorio del espláncico, se ha demostrado un marcado incremento en los niveles de testosterona, androsterona y estradiol, coincidiendo además con un marcado hiperinsulinismo y una tendencia marcada a sufrir de hipercolesterolemia, arterioesclerosis e infarto de miocardio, todo ello posiblemente en relación con una mayor capacidad de síntesis de andrógenos por la grasa del territorio esplénico y claramente en relación con una mayor incidencia de complicaciones metabólicas. Por el contrario en las mujeres con una obesidad de tipo ginoide existe una mayor formación de estrona en los tejidos periféricos con un menor índice de androgenización y de complicaciones metabólicas. Lo que seguimos sin saber, es si la mayor androgenización favorece la obesidad troncular ó si la obesidad troncular es la causa directa de la hiperandrogenización. Por otro lado el hiperandrogenismo puede estar en relación con la insuficiente producción de progesterona en la fase lútea que algunos han demostrado. Así mismo, algunos autores han demostrado una insuficiente respuesta de LH y FSH al GNRH y que de nuevo favorece una alteración a ni-

vel central hipotálamo-pituitaria.

NEUROPEPTIDOS HIPOTALAMICOS Y OBESIDAD

Hoy en día se está demostrando, la importancia que pueden tener diferentes péptidos hipotalámicos, tal es el caso de la colecistoquinina en la bulimia ó el caso del glucagón en la aparición de la saciedad en la obesidad. Nosotros también hemos tenido la oportunidad de estudiar diferentes péptidos hipotalámicos que pueden ser capaces de modificar el aclaramiento y la secreción de hormonas periféricas, como la insulina, envueltas en el control del apetito y actuar directamente en los centros hipotalámicos del control del apetito modificando la conducta alimentaria.

Evidentemente cada vez más los mecanismos de control del apetito están relacionadas con neuropéptidos y hormonas periféricas, lo que sin duda está abriendo nuevos caminos en el conocimiento etiopatogénico de la obesidad, que tiene que ser empezada a comprender como un síndrome que engloba a veces facetas puramente metabólicas pero que otras veces existen mecanismos de descontrol neurohormonal, cuyo conocimiento van a aportar nuevos datos para ayudar al diagnóstico y tratamiento adecuado de la obesidad.

En resumen hemos intentado abordar aspectos endocrinológicos muy recientes, que pueden ayudarnos a comprender y sobre todo a enfocar la obesidad desde una perspectiva neuroendocrina que sumada a los conocimientos metabólicos que tenemos nos pueda ayudar a tratar de una forma mejor a los pacientes obesos.

ENDOCRINOLOGY OF OBESITY

Obesity is a serious public health problem, with a prevalence of 30 o/o in population over 25 years of age and of 50 o/o in population over 60 years. In this work we

summarize the most recent endocrinological considerations of this problem, that may help to understand and specially to focus obesity from a neuroendocrine view, that added to metabolic knowledge can contribute to a better treatment of this patients.

BIBLIOGRAFIA

1. Jung, R.T. y Connacher, A. A.: Aspectos endocrinológicos de la obesidad. In: *Recientes avances en Endocrinología y Metabolismo*. (Edwards, R. W. y Lincoln, D.W. eds). New York, Churchill Livingstone, 1989.
2. Kopelman, P.G.; Noonan, K.; Goulton, R. y Forrest, A.J. Impaired growth hormone response to growth hormone releasing factor and insulin-hipoglycaemia in obesity. *Clinical Endocrinology* 23: 87 - 94, 1985.
3. Liebowitz, S.F. Ingestion in the saturated rat: role of alpha and beta receptors in mediating effects of hypothalamic adrenergic stimulation. *Physiologic and Behaviour* 14: 743 - 754, 1975.
4. Stunkard, A.J.; Sorensen, T.I.; Hanis, C. et al An adoption study of human obesity. *New England Journal of Medicine* 314: 193 - 198, 1986.
5. Zed, C. and James, W.P.T. Dieta ry thermogenesis in obesity: fat feeding at different energy intakes. *International Journal of Obesity* 10: 375 - 390, 1986.