



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 21, No. 2 • Abril-Junio 2013 • pp 59-68

Artículo original

Conceptos tradicionales y emergentes sobre el balance energético

Erwin Chiquete,* Paulina Tolosa*

Resumen

El balance energético es la diferencia entre la ingesta y el gasto de energía. El enfoque científico tradicional lo percibe como un sistema simple en el cual los elementos individuales pueden ser manipulados de forma independiente para obtener un balance positivo o negativo y, consecuentemente, una ganancia o pérdida de peso. Estudios recientes revelan nuevos participantes involucrados en la regulación del ingreso y egreso de energía, así como los mecanismos adicionales que pueden interconectarlos, lo que demuestra que el balance energético no es simple en absoluto. El concepto creciente con respecto al balance energético reconoce una propiedad homeostática inherente a su regulación. El sistema de la leptina desempeña un papel regulatorio fundamental. A través de él, cada vez que la ingesta o el gasto sufren modificaciones, voluntarias o no, una batería de adaptaciones reguladoras es puesta en marcha con el propósito de limitar las variaciones en la reserva energética y la adiposidad. En la sociedad moderna la disponibilidad creciente de alimentos de alto contenido calórico y valor hedónico asociado imponen nuevas y añadidas presiones sobre los circuitos neurohumorales de control. La influencia del ambiente sobre el resultado final del balance energético se hace evidente en el crecimiento exponencial de la epidemia de obesidad en varias poblaciones. Los riesgos cardiovasculares y otros de salud que se asocian a la obesidad subrayan la necesidad de desarrollar e implementar intervenciones respaldadas por un conocimiento exacto e integral de la fisiología del balance energético.

Palabras clave: Adiposidad, balance energético, leptina, obesidad.

Abstract

Energy balance is the difference between energetic intake and expenditure. The traditional scientific approach perceives it as a simple system in which its individual elements can be independently manipulated to attain either a positive or a negative energy balance and, consequently, weight gain or reduction. Recent studies reveal new participants involved in regulating the input and output of energy as well as additional mechanisms that can interconnect these factors; this shows that the energy balance is not a simple system. The growing concept with respect to energy balance recognizes a homeostatic property inherent to its regulation. The leptin system plays a key regulatory role. Through it, every time the intake or expenditure is modified, voluntarily or not, a battery of regulatory adjustments is implemented in order to limit the variation in energy reserves and adiposity. In modern society, the increasing availability of high-calorie foods and associated hedonic value pose new and added pressures on the neurohumoral control circuits. The environmental influence on the final result of the energy balance is evident in the exponential growth of the obesity epidemic in several populations. The cardiovascular and other health risks that are associated with obesity underscore the need to develop and implement interventions supported by an accurate and comprehensive knowledge of the physiology of energy balance.

Key words: Adiposity, energy balance, leptin, obesity.

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Recibido: 04-October-2013 Aceptado: 09-October-2013

Introducción

El sobrepeso y la obesidad constituyen un importante problema de salud pública; de acuerdo a la OMS las cifras de obesidad mundial se han duplicado con respecto a 1980.¹ En el año 2008, 35% de la población mayor de 20 años tenía sobrepeso y el 11% era obesa. En 2011 más de 40 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso.² Uno de los principales obstáculos para contener esta epidemia es la falta de adecuación entre el cuerpo de conocimiento —que se ha desarrollado exponencialmente en las últimas décadas— y las intervenciones de prevención y tratamiento puestas en práctica. A nivel individual y poblacional, los intentos por reducir el peso y la adiposidad corporal se enfocan en disminuir la ingesta calórica a través de dietas o incrementar el gasto energético mediante programas de ejercicio y actividad física para lograr un balance energético negativo. La efectividad a largo plazo de estas medidas es cuestionable, y el mantenimiento de la pérdida de peso postula un reto aún mayor. Este enfoque refleja la noción prevalente sobre el balance energético, en la que es concebido como un sistema simple y bidimensional en el que sus componentes pueden ser abordados de manera independiente para conseguir la alteración del resultado final.³

Balance energético: Conceptos tradicionales y emergentes

El balance energético es la diferencia que existe entre el ingreso de energía (ingesta de alimento) y el egreso de la misma (gasto), para mantener un nivel constante de energía almacenada, principalmente en forma de adiposidad (*Figura 1*).⁴⁻⁶ Se habla de un balance energético positivo cuando el ingreso de energía supera a su gasto, y de un balance negativo cuando ocurre lo contrario. Cuando el ingreso y el egreso son iguales y el grado de adiposidad es constante, manifestado clínicamente por un peso sin cambios, se dice que el sistema se encuentra en equilibrio, independientemente de la cantidad de grasa corporal.⁴ Es decir, es posible que un individuo con sobrepeso se encuentre en equilibrio (sin bajar o subir de peso). Por lo tanto, un balance energético neutro no significa necesariamente un estado de salud. Tanto en la obesidad como en la diabetes mellitus tipo 2 (DT2), puede ocurrir cualquier caso, es decir, un balance positivo (por

lo general al inicio, que lleva al estado de obesidad o DT2), negativo (debido a varios factores, entre ellos, dietas hipocalóricas o enfermedad) o neutro (equilibrado, probablemente a la «mitad» de su historia).⁶⁻⁹

El ingreso y el gasto de energía se encuentran íntimamente relacionados y son gobernados por diversos factores que actúan a corto, mediano o largo plazo para modificar el balance energético (*Figura 2*). En el ser humano, la variabilidad temporal en la ingesta energética es significativa, por lo que son puestos en marcha mecanismos adaptativos tendientes a limitar los cambios bruscos en el peso corporal a largo plazo. Estos cambios adaptativos que se oponen a los cambios bruscos de la adiposidad corporal son, de hecho, parte de los sistemas de homeostasia.^{4,6,7} Así, el conjunto de respuestas compensadoras da lugar al concepto de homeostasis energética.^{7,10-13}

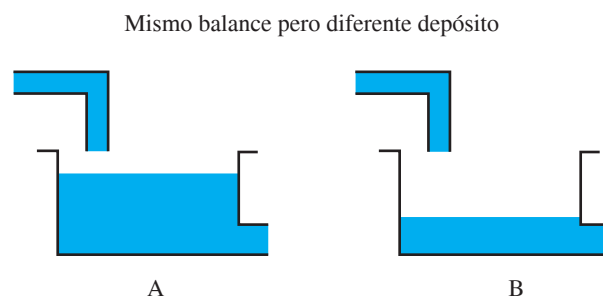


Figura 1. Modelo comportamental de flujo en balance. En ambos casos (*A* y *B*) existe un flujo de entrada que iguala al de salida, pero el nivel de depósito es diferente. Se puede decir así que existe en ambos casos un balance neutro (equilibrio), pero con distinto nivel de almacenamiento.

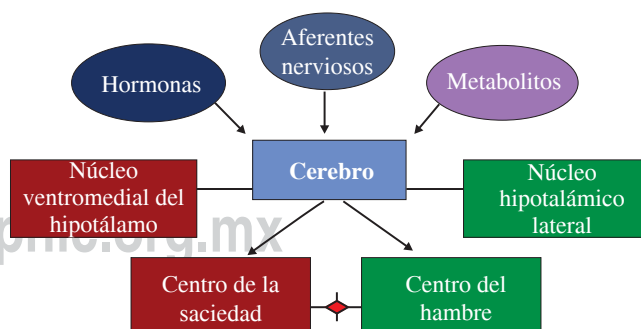


Figura 2. Mecanismos neurohumorales aferentes que controlan el balance energético y su sitio de acción en el hipotálamo. Mientras que los aferentes nerviosos y metabolitos alimentarios regulan la ingesta principalmente a corto plazo, los mecanismos humorales lo hacen en un mediano y largo plazo, principalmente. Esta regla, sin embargo, tiene notables excepciones.

La alimentación constituye, esencialmente, el ingreso de energía, mientras que el gasto energético total (GET) está compuesto por tres elementos: 1. Gasto energético basal (GEB, también conocido como tasa metabólica basal), 2. Gasto energético inducido por la alimentación (proceso de digestión) (GEA) y 3. Gasto energético relacionado al ejercicio (GEE) (Figura 3).⁴

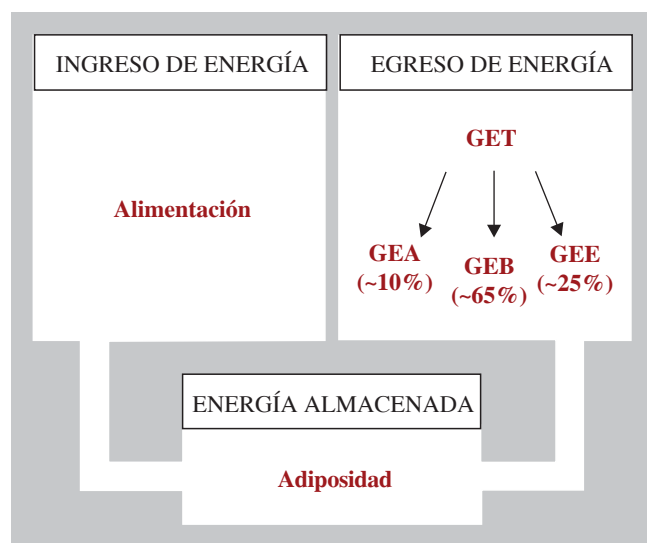
El organismo humano tiene la capacidad de regular la ingesta de energía con el objeto de ajustarla al gasto, pero lo contrario también es posible.⁴⁻⁷ El peso corporal es mantenido más o menos constante durante mucho tiempo. Debido a que diariamente existen variaciones en lo que respecta al tamaño y frecuencia de las comidas, es una regla que varíe el ingreso de energía.¹⁰ Sin embargo, en los estados de subalimentación o de sobrealimentación, el gasto de energía se altera para compensar y oponerse a los cambios en el balance energético (Figura 4).^{4,10-13} Cuando estos estados terminan, existe una tendencia notable a regresar al peso original.

Dado que somos una especie que se alimenta intermitentemente, estos sistemas de regulación del balance energético son de vital importancia y han evolucionado, confiriéndonos ventajas de supervivencia.^{3,4,7,13} Estos sistemas son los responsables de que después de una comida abundante

el nivel de adiposidad (manifestado en el peso corporal) no varíe mucho en los siguientes días, de que nos podamos recuperar de una enfermedad que nos impuso un gasto elevado de energía, o de que al paciente obeso que ha bajado de peso le cueste tanto trabajo mantener su nuevo nivel de adiposidad. Es decir, es necesario adaptar al cuerpo o restablecerlo a un nuevo estado de adiposidad para poder mantener constante el peso corporal (en estado de equilibrio). Se ha observado que los individuos con sobrepeso que posteriormente experimentan reducción del mismo requieren de menos energía para mantener el peso constante que las personas con un idéntico peso corporal, pero que nunca experimentaron reducción de peso.^{4,9} Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que el individuo con sobrepeso u obesidad típicamente gasta menos energía derivada de la actividad (GEE) que los individuos con la misma cantidad de masa magra, pero con distinta masa grasa.

Sin embargo, un efecto importante de la sobrealimentación es un aumento en el GEB como mecanismo compensador, mientras no se haya logrado el equilibrio.^{4,14} Los individuos que han sido sometidos a obesidad experimental, es decir, a quienes se ha sobrealimentado intencionalmente y programado una pobre actividad física, tienen un GET mayor que los obesos del mismo peso, pero que tienen mucho tiempo de ser obesos. Este mayor gasto de energía es, muy probablemente, debido a un GEB elevado (Figura 4).⁴ A la inversa, aquellos que son obesos y son sometidos a un esquema de reducción de peso tienen un GET menor que los individuos que llevan años siendo delgados. Estas variaciones en el GEB, sumadas a otros mecanismos compensadores, hacen que regresemos al peso original (aquel con el que hemos durado más tiempo).

A medida que el cuerpo va envejeciendo, los sistemas que regulan el balance energético son menos efectivos, lo que hace al individuo más susceptible a pérdidas o ganancias descontroladas de peso.¹⁵ El individuo experimenta un aumento importante en la cantidad de grasa corporal entre los 20 y los 60 años de edad, aumento que puede ser del doble o más, con un decremento en el volumen de la misma pasados los 70 años.^{9,15-17} Esto parece ser bastante claro, dado que la prevalencia de sobrepeso es máxima entre los 50 y 60 años, con variaciones según el grupo étnico, siendo del 72.9% entre hombres blancos no hispanos o del 78.1% entre mujeres de color en el mismo rango de edad.^{1,18-20}



GET: gasto energético total, GEA: gasto energético relacionado a la alimentación, GEB: gasto energético basal (en reposo), GEE: gasto energético asociado al ejercicio.

Figura 3. Los principales componentes del balance energético. El balance se mantiene cuando el nivel de adiposidad es constante, y no necesariamente en el estado de delgadez o peso ideal.

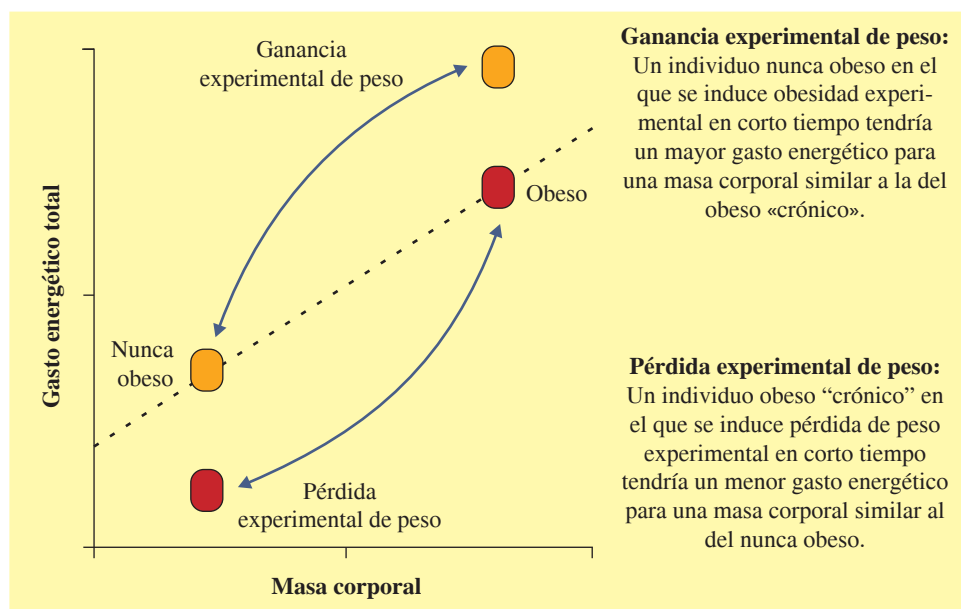


Figura 4. Modelo sobre el mecanismo de la regulación del peso y la adiposidad corporal basado en el gasto energético. Se ejemplifica el estado de homeostasia energética que se opone a los cambios del nivel de adiposidad corporal (almacén de energía). Un cambio agudo hacia el aumento de peso traerá como consecuencia en un sujeto nunca antes obeso (el estado basal es la delgadez) un mayor gasto energético total (por aumento de la tasa metabólica y la actividad física), que compensará la ganancia de peso, con una tendencia hacia un retorno al estado basal de menor peso. Por otro lado, un cambio agudo hacia la disminución de peso en un sujeto con obesidad de larga evolución (el estado basal es la obesidad) traerá como consecuencia una disminución del gasto energético total (por disminución de la tasa metabólica y la actividad física), lo que tenderá a enviar al sujeto que ha perdido peso en poco tiempo hacia la recuperación de la adiposidad perdida.

En lo que respecta al GET, existen diferencias de edad y género que es importante resaltar. En hombres, el GET es mayor (11% superior a las mujeres), probablemente debido a la mayor proporción de masa muscular. Se observa también que la mujer pierde menos tejido graso cuando adopta un programa de ejercicio.^{4,10} Con la edad, el GET disminuye en ambos géneros.¹⁵

La composición de la dieta es un factor que modifica importantemente el balance energético.^{7,13,21,22} Las dietas que contienen $\geq 30\%$ de grasas favorecen la obesidad en los animales de experimentación, así como en humanos. En modelos animales, las dietas con menos del 20% del ingreso calórico en grasa raramente generan obesidad, con relativa independencia del ingreso calórico.¹³ Por lo tanto, parece ser que las dietas pobres en grasa no sólo reducen el riesgo cardiovascular al mejorar el perfil de lípidos, sino que también reducen directamente el riesgo de ser obeso.²³⁻²⁵ Los mecanismos por los que una dieta con exceso relativo de grasa favorecen la obesidad son aún discutidos. En general, se proponen como factores importantes: la mayor eficiencia con la que el exceso de grasa de la dieta es almacena-

do y el hecho de que la termogénesis inducida por la dieta (GEA) es menor cuando ésta es rica en grasas (se requieren de menos enzimas para metabolizarlas) que cuando lo es en hidratos de carbono. Las dietas que son ricas en hidratos de carbono producen incrementos progresivos en la oxidación de estos nutrientes, así como en el GET, mientras que el exceso de grasas no aumenta su oxidación ni el gasto de energía.^{4,13} Este principio es el mismo que respalda la utilización de dietas de alto contenido proteico con independencia del contenido energético total; éstas mantienen un gasto energético elevado aun en el contexto de un balance energético negativo, reflejado principalmente en el aumento del GEB (a expensas de una mayor preservación de la masa magra en relación con dietas hipocalóricas) y del GEA (efecto termogénico de la alimentación). Por otro lado, el metabolismo proteico y los aminoácidos resultantes directamente y mediante mecanismos humorales inducen un mayor nivel de saciedad, en comparación con dietas con composiciones alternativas.²¹

Si se restringe el aumento de peso, los factores de riesgo asociados al sobrepeso u obesidad per-

manecen normales. Cuando se restringe el ingreso calórico, tan poco como dos semanas bastan para disminuir la presión arterial, el colesterol total, los triglicéridos y la glucosa en ayuno, según se ha observado en experimentación con humanos dentro de una biósfera en condiciones controladas.^{14,16} Las dietas bajas en grasa son efectivas en la reducción de peso: se presenta una pérdida de hasta 1.6 g/día por cada 1% de reducción en la grasa de la dieta.⁴ La pérdida de peso es mayor y por más tiempo cuando se combinan una dieta hipocalórica y un programa de ejercicios.

Aunque el ejercicio por sí solo es insuficiente para disminuir el sobrepeso, es el factor más importante en la disminución del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.²⁶ El ejercicio físico (GEE) es un elemento del GET que tiene una influencia capital en el balance energético, dependiendo el estado, pudiendo constituir hasta el 75% del GET en deportistas de alto rendimiento.^{4,5,10} Durante el acondicionamiento físico intenso se reduce el hambre, y el individuo necesita tiempo para adaptar su ingreso a su gasto de energía.^{4,14} Los atletas de alto rendimiento generalmente mantienen el equilibrio energético consumiendo suplementos líquidos ricos en hidratos de carbono.⁴

Homeostasis energética a corto plazo

La ingesta de alimentos es una conducta humana que resulta de la compleja interacción entre factores metabólicos, humorales, sociales, ambientales, culturales, genéticos, circadianos, y su influencia sobre la percepción de hambre y la decisión consciente de iniciar la alimentación.²⁷⁻³² La regulación del ingreso de energía a corto plazo intenta graduar la ingesta de alimento esencialmente como adaptación al volumen de éste y al tipo de nutrientes ingeridos. Los elementos determinantes y las relaciones que los unen no han sido del todo caracterizados. En el plano humoral, está bien establecido el papel de la grelina.³³ Este péptido se secreta en la mucosa gástrica y estimula la ingesta, ya que está implicado en la iniciación de la misma.³³⁻³⁵ La aportación de otros elementos participantes en la iniciación de la ingesta no ha sido completamente dilucidada.

En términos de saciedad, el panorama ha sido mejor clarificado. La distensión gástrica, así como péptidos derivados de células enteroendocrinas del tracto gastrointestinal —que incluyen a la colecistocinina (CCK), péptido similar al glucagón (GLP-1

por sus siglas en inglés), oxintomodulina, péptido YY, apolipoproteína A-IV y enterostatina—, inducen saciedad a través de relevos vagales aferentes al tallo.^{34,35} El polipéptido pancreático, la amilina y el glucagón, secretados por el páncreas endocrino, también inducen saciedad.³⁰⁻³⁵ El procesamiento de estas señales de saciedad aferentes se traduce en modulaciones del tamaño y frecuencia de la alimentación, y se ha localizado al núcleo del tracto solitario y al área postrema que, al no estar limitada por la BHE, está en contacto directo con los péptidos circulantes.²⁷ No obstante, se ha documentado la necesidad de la integridad entre los circuitos hipotalámicos y este centro de la saciedad para adecuar este control a los cambios en las necesidades y balance energético.^{4,27,36}

Homeostasis energética a largo plazo

Como se mencionó antes, existen mecanismos neurohumorales (es decir, que involucran al sistema nervioso y al endocrino) que funcionan a largo plazo, es decir, que intentan compensar las variaciones del balance energético que se presentan en un período prolongado. La regulación del ingreso de energía a largo plazo intenta graduar la ingesta de alimento esencialmente como adaptación al nivel de adiposidad, es decir, en respuesta al nivel de almacenamiento energético de largo plazo (*Figura 5*).^{27-30,37-42}

Hace 50 años se hipotetizó por primera vez sobre la existencia de un sistema biológico que involucraría señales humorales generadas en proporción a los almacenes de grasa, que se dirigirían al sistema nervioso central (SNC) para modificar el ingreso y el gasto de energía.⁵ Existen, de hecho, sistemas cerebrales clave que mantienen el balance energético por largos períodos; estos sistemas son disparados esencialmente por las hormonas insulina (secretada en el páncreas) y leptina (secretada en tejido adiposo).^{27-30,37-42} La leptina participa en un circuito de retroalimentación negativa para regular los niveles de adiposidad. Al ser secretada por los adipocitos, refleja la cantidad de grasa corporal total en equilibrio. No obstante, se ha observado que responde también a variaciones tempranas del balance energético, antes de que los depósitos energéticos se hayan modificado.²⁹

Las señales humorales son relevadas a los sistemas cerebrales que, por su efecto en el balance energético, son conocidas como anabólicas o catabólicas (*Figura 5*). Las primeras modifican el balance en sentido positivo: incrementan la

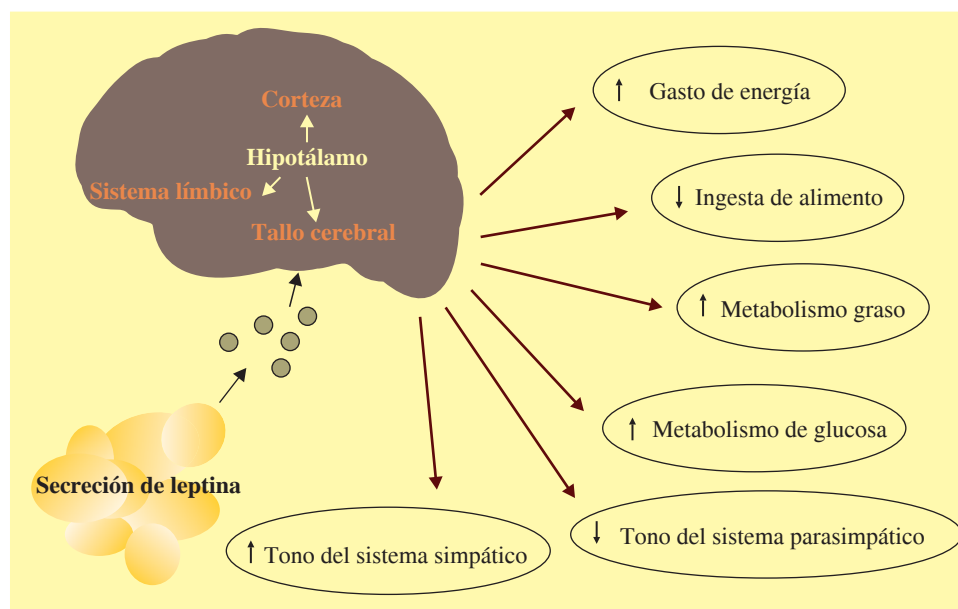


Figura 5.

Principales efectos finales de la señalización de leptina.

ingesta de alimento, disminuyen el gasto de energía y favorecen la asimilación y almacenamiento de la energía ingerida. Las vías catabólicas, entre tanto, modifican al balance energético en sentido negativo: promueven la movilización de la grasa almacenada, causan pérdida de peso y reducen la ingesta de alimento.⁴⁻⁶ La leptina actúa sobre receptores específicos en el SNC e involucra al sistema nervioso autónomo, activando al sistema simpático —en el caso de las vías catabólicas— y disminuyendo su actividad —en las anabólicas. Lo opuesto ocurre con el sistema nervioso parasimpático, que también es utilizado por el SNC para regular el balance energético, principalmente a través del GEB.^{5,39,43}

Las vías efectoras sensibles a leptina se circunscriben a regiones hipotalámicas como el núcleo arcuato, núcleo paraventricular, núcleo ventromedial, y el área hipotalámica lateral.⁵ También se encuentran receptores de leptina en zonas fuera del hipotálamo, como el núcleo del tracto solitario y poblaciones neuronales del mesencéfalo. Los mecanismos fisiológicos mejor perfilados son los prevalentes a nivel del núcleo arcuato (ARC). Aquí, la integración de las señales humorales y nutricionales directas actúa sobre dos poblaciones neuronales. La primera, partícipe de la vía catabólica, expresa proopiomelanocortina (POMC) y, a través de la síntesis y liberación de α -MSH y otros péptidos relacionados, efectúa un estado fuertemente anorexigénico.⁴⁴ El efecto opuesto se observa en el segundo grupo neuronal

mediante la expresión del neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con el roedor agutí (AgRP, por sus siglas en inglés). La función orexigénica de este segundo grupo se complementa mediante un perfil GABAérgico. Las neuronas NPY/AgRP inhiben directamente al grupo POMC anorexigénico, mientras que ambos grupos neuronales envían proyecciones a regiones del SNC claves en la regulación del gasto energético, el hambre, la recompensa y la motivación, y otras funciones implicadas en la compleja red de la homeostasis energética.^{27-30,44} La reciprocidad de los sistemas deriva en la recuperación del peso basal previo al desequilibrio en el balance energético, ya sea positivo o negativo. Este sistema también está involucrado en el control de la maduración sexual y la secreción de gonadotropinas y explica principalmente (pero no exclusivamente) por qué existe, por ejemplo, amenorrea en mujeres con peso muy bajo, particularmente en el contexto de trastornos de la alimentación (*Figura 6*).

El cuerpo humano se «defiende» mejor contra un balance energético negativo que contra uno positivo. Esto sugiere una tendencia hacia la existencia de un sesgo inherente de la homeostasis energética hacia la ganancia ponderal.⁷ Se han postulado diversas teorías para explicar esta propensión. Una de ellas propone que, en el estado basal, los efectores catabólicos presentan una activación tónica estimulada por niveles fisiológicos de leptina e insulina que, al mismo tiempo, inhiben vigorosamente al componente anabólico del con-

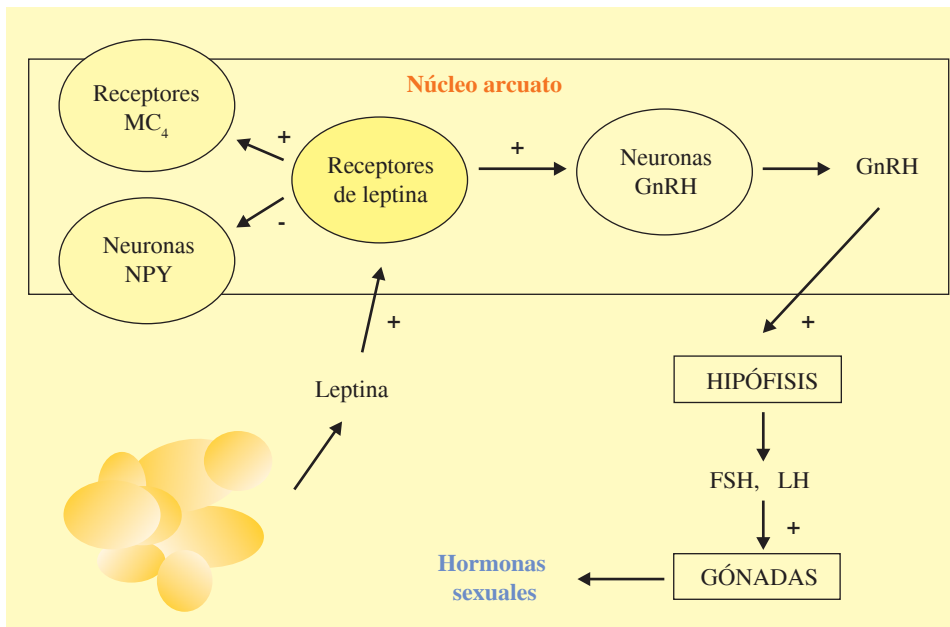


Figura 6.

Participación de la vía de señalización de leptina en el control de la secreción de gonadotropinas.

trol homeostático.^{5,7} De esta forma, en el contexto de un balance energético negativo la respuesta reguladora sería «bidireccional», con estimulación de las vías anabólicas y supresión del estímulo tónico catabólico, con recuperación del peso previo de manera muy efectiva. En contraste, habría una respuesta «unidireccional» en episodios de hiperfagia, en la que el componente anabólico ya se encontraría inhibido y la potenciación de un componente catabólico que se encuentra activo de base sería la única herramienta de respuesta. Otro enfoque propone que en la obesidad el nivel de adiposidad que es defendido en contra de estas variaciones a corto plazo se encuentra aumentado.⁴⁵ Es decir, que una vez alcanzado el equilibrio, el cuerpo se habrá adaptado a un nuevo umbral de adiposidad.

Pero, ¿cómo puede haber un reajuste del nivel «basal» de adiposidad? La evidencia demuestra que, tanto en individuos con sobrepeso como sin él, existen respuestas paralelas que buscan resistir el aumento ponderal, y que ambos grupos son capaces de perder el aumento de peso ganado, en su mayoría, durante episodios experimentales de sobrealimentación (hiperfagia).⁴⁶ Estos procesos son equivalentes a aquellos observados en roedores en condiciones experimentales.

Un requisito común para garantizar la efectividad de las respuestas compensadoras homeostáticas es la indemnidad del sistema de señalización dependiente de leptina. El estudio

de síndromes de obesidad monogénica respalda esta observación, dado que todas las causas conocidas involucran mutaciones con pérdida de la función en proteínas implicadas en la vía de señalización de la leptina.⁴⁰ En apoyo a esta idea, la administración de leptina exógena a ratas ob/ob (i.e. con deficiencia absoluta de leptina por una mutación en el gen ob, el que codifica a la leptina) y ratas con obesidad inducida por dieta reduce la ingesta y aumenta el GET.⁴¹ La dosis necesaria es mayor en el grupo con obesidad inducida por dieta.³⁹ En pacientes obesos los niveles de leptina se encuentran elevados. Esto concuerda con lo esperado, si consideramos que existe una mayor cantidad de tejido adiposo que la produzca. Sin embargo, los efectos esperados de inducción de la saciedad y aumento del GET no están presentes en el estado de equilibrio (aun cuando, como ya comentamos, en períodos de desbalance, las respuestas homeostáticas sí logran regresar al estado basal), ya que esperaríamos una tendencia hacia la pérdida de peso sostenida acorde a los altos niveles de leptina.³⁸

Existe evidencia de que la hipersecreción de leptina podría estar, en parte, motivada por un deseo consciente o inconsciente de ser estimulado crónicamente por esta hormona, la cual tiene efectos ansiolíticos y antidepresivos en el corto plazo, comparables con los que se observan con drogas como la fluoxetina.⁴⁷ No obstante, la existencia de un perfil resistente a la leptina en pacientes

obesos es más consistente con las observaciones clínicas que muestran la dificultad de controlar la ingesta aun en presencia de adiposidad excesiva y, consecuentemente, de altos niveles de leptina circulante.⁴⁸

Un concepto más reciente se refiere a la resistencia celular a la leptina. La determinación de los mecanismos intracelulares que intervienen en la disminución de la actividad de la leptina a nivel hipotalámico, mediados por su receptor largo LEPR-B, ha revelado la participación de dos proteínas: SOCS3 (a través de un asa de retroalimentación negativa post-transcripcional) y PTP1B.⁴⁹⁻⁵³ Notablemente, la proteína SOCS3 también está implicada en los mecanismos intracelulares que median la resistencia a la insulina, por lo que se trata de una molécula que enlaza de manera mecánica a la obesidad y a la diabetes mellitus insulinoresistente.⁵⁴ La inflamación crónica y el estrés del retículo endoplásmico también han sido identificados como atenuadores directos de la actividad de la leptina en líneas celulares e *in vivo*.⁵⁰ La asociación de estas alteraciones a estados de obesidad ha perpetuado el dilema de si se debe considerar la resistencia a la leptina como una condición predisponente o como un efecto secundario a la obesidad misma. En cualquiera de los casos, una vez que se han puesto en marcha estos mediadores celulares de resistencia para un mismo nivel de ingesta (y en ausencia de otras modificaciones), los niveles de leptinemia y adiposidad requeridos para suprimirla serán mayores.⁴⁸ Es decir, si la leptina que nuestra masa grasa está produciendo no está teniendo los efectos esperados (incluso su función como indicador del nivel de grasa corporal estará afectada), la cantidad de leptina circulante en la masa grasa deberá aumentar compensatoriamente.

El ambiente obesogénico

El sistema fisiológico que regula el balance energético está determinado, en mayor o menor medida, genéticamente.^{3,6,7} El rápido aumento en la prevalencia de la obesidad sugiere que son los factores ambientales los que ejercen constantes presiones para aumentar el ingreso de energía y decrecer el gasto (dado que los genes no cambian tan pronto en la mayor parte de la población); esta presión ambiental está superando los sistemas neurohumorales que regulan el peso corporal.^{4,18}

Evolutivamente, la ventaja que provee el sistema de señalización en bucle dependiente de la

leptina se circunscribía a estados de inanición. El sistema no evolucionó como un sistema antiobesidad puesto que las condiciones que lo habrían requerido no existían. Sin embargo, en la actualidad, la disponibilidad prácticamente ilimitada de alimentos apetecibles, de alto contenido calórico, genera otro tipo de demandas sobre el sistema. La ingesta se ve considerablemente influida por el valor hedónico de la comida y la recompensa que asociamos con ella. Los circuitos centrales encargados del placer y la recompensa y los implicados en el control del balance energético operan extensamente interconectados de manera que exista una integración con las necesidades energéticas.²⁵ En condiciones experimentales, las propiedades hedónicas de los alimentos imponen un estímulo sobre la ingesta.^{25,27} En el ambiente actual, este estímulo es capaz de superar los mecanismos homeostáticos.

La influencia relativa que posee el ambiente dentro de la red homeostática no debe ser subestimada; probablemente sea el motor que impulsa la ganancia paulatina de peso en la mayoría de los casos de obesidad, aunque el desarrollo de resistencia celular a la leptina multiplica cualquier ganancia de peso. El esclarecimiento de cómo se desarrolla una reprogramación del sistema homeostático a largo plazo para establecer un mayor umbral de energía defendida provee una oportunidad de intervención. La permanencia y reversibilidad de las alteraciones definirán las posibilidades de éxito.

Se han reconocido nuevas funciones para la leptina y otros mediadores de control del balance energético. Particularmente, a nivel afectivo, se ha documentado su efecto ansiolítico.⁴⁷ El papel que juega cada uno de los elementos dista de ser esclarecido por completo, pero lo que cada vez es más evidente es que el balance energético no es un sistema simple. Está claro que para que un individuo presente obesidad debe presentar un balance energético positivo; este desequilibrio se mantiene por lo general por mucho tiempo, sumándose poco a poco, hasta alcanzar un nuevo nivel de adiposidad en el que se logra nuevamente el equilibrio cuando la ingesta iguala el gasto de energía (y el paciente —ahora con sobrepeso— no aumenta más, pero tampoco reduce de peso).⁵ Por lo tanto, en el paciente con obesidad se presentan todos los estados posibles del balance energético; éste es en un principio positivo; luego, probablemente, logra el equilibrio (pero en un nuevo peso); y, si se

somete a una dieta de restricción calórica —que es la regla para la mayoría de los individuos con sobrepeso— convierte el balance energético a tipo negativo, estado que, por lo general, no dura mucho. En el paciente diabético se presentan estos estados; sin embargo, en él existe un factor perjudicial adicional: la pérdida involuntaria de peso. Esta pérdida involuntaria está dada por las comorbilidades que se presentan (por ejemplo la insuficiencia renal crónica o el cáncer). Se ha estimado que las reducciones involuntarias de peso están relacionadas con un riesgo de morir similar (o incluso superior) al de la obesidad.^{8,9} Detectar cuando un paciente obeso o con DM2 presenta estas variaciones del equilibrio energético es sólo el principio; a esta tarea sigue la de preguntarse si dichas variaciones son buenas o malas para la salud del paciente, en virtud de que pueden ser causa o consecuencia de un proceso anormal susceptible de ser corregido.

Bibliografía

- Hennekens CH, Andreotti F. Leading avoidable cause of premature deaths worldwide: case for obesity. *Am J Med.* 2013; 126: 97-98.
- Pedram P, Wadden D, Amini P, Gulliver W, Randell E, Cahill F et al. Food addiction: its prevalence and significant association with obesity in the general population. *PLoS One.* 2013; 8: e74832.
- Ciampolini M, Lovell-Smith HD, Kenealy T, Bianchi R. Hunger can be taught: hunger recognition regulates eating and improves energy balance. *Int J Gen Med.* 2013; 6: 465-478.
- Hirsch J, Hudgins LC, Leibel RL, Rosenbaum M. Diet composition and energy balance in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67: 551s-555s.
- Schwartz MW, Seely RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Eng J Med.* 1997; 336: 1802-1811.
- Devlin TM. *Textbook of biochemistry with clinical correlations.* Wiley-Liss; 1997.
- Schwartz MW, Woods SC, Seeley RJ, Barsh GS, Baskin DG, Leibel RL. Is the energy homeostasis system inherently biased towards weight gain? *Diabetes.* 2003; 52: 232-238.
- Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo BL, León JC, Ruiz MB, Martínez LE et al. Central adiposity and mortality after first-ever acute ischemic stroke. *Eur Neurol.* 2013; 70: 117-123.
- Chiquete E, Cantú BC, Villarreal CJ, Murillo-Bonilla LM, Rangel GR, León JC et al. Obesity paradox and functional recovery in first-ever acute ischemic stroke survivors: the premier study. *Rev Neurol.* 2010; 51: 705-713.
- Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, Krizan AC, Olson LR, Kane PH et al. Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science.* 2005; 307: 584-586.
- Schwartz MW, Baskin DG, Kaiyala KJ, Woods SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 584-596.
- Westerterp KR. Alterations in energy balance with exercise. *Am J Clin Nutr.* 1999; 68: 970s-974s.
- Hill JO, Melanson EL, Wyatt HT. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. *J Nutr.* 2000; 130: 284s-288s.
- Díaz EO, Prentice AM, Goldberg GR, Murgatroyd PR, Coward WA. Metabolic response to experimental overfeeding in lean and overweight healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56: 641-655.
- Roberts SB, Dallal GE. Effects of age on energy balance. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68: 975s-979s.
- Lee IM, Blair SN, Allison DB, Folsom AR, Harris TB, Manson JE et al. Epidemiologic data on the relationship of caloric intake, energy balance, and weight gain over the life span with longevity and mortality. *J Gerontol.* 2001; 56A: 7-19.
- Manini TM, Everhart JE, Patel KV, Schoeller DA, Colbert LH, Visser M et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA.* 2006; 296: 171-179.
- Basaldúa N, Chiquete E. Common predictors of excessive adiposity in children from a region with high prevalence of overweight. *Ann Nutr Metab.* 2008; 52: 227-232.
- Hafekost K, Lawrence D, Mitrou F, O'Sullivan TA, Zubrick SR. Tackling overweight and obesity: does the public health message match the science? *BMC Medicine.* 2013; 11: 41.
- Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14: 242S-249S.
- Westerterp-Plantenga MS, Lemmens SG, Westerterp KR. Dietary protein—its role in satiety, energetics, weight loss and health. *Br J Nutr.* 2012; 108: S105-S112.
- Shi H, Akunuru S, Bierman JC, Hodge KM, Mitchell MC, Foster MT et al. Diet-induced obese mice are leptin insufficient after weight reduction. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17: 1702-1709.
- Guyenet SJ, Schwartz MW. Regulation of food intake, energy balance and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 745-755.
- Pasquet P, Apfelbaum M. Recovery of initial body weight and composition after long-term massive overfeeding in men. *Am J Clin Nutr.* 1994; 60: 861-863.
- Figlewicz DP, Sipols AJ. Energy regulatory signals and food reward. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010; 97: 15-24.
- Westerterp KR. Pattern and intensity of physical activity. *Nature.* 2001; 410: 539.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006; 443: 289-295.
- Lu XY, Kim CS, Frazer A, Zhang W. Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 1593-1598.
- White CL, Purpera MN, Ballard K, Morrison CD. Decreased food intake following overfeeding involves leptin-dependent and leptin-independent mechanisms. *Physiol Behav.* 2010; 100: 408-416.
- Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 671-680.
- Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev.* 2006; 27: 710-718.
- Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21: 643-651.
- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes.* 2001; 50: 1714-1719.
- Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest.* 2007; 117: 13-23.

35. Ritter RC. Gastrointestinal mechanisms of satiation for food. *Physiol Behav.* 2004; 81: 249-273.
36. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest.* 2012; 122: 153-162.
37. Morton GJ, Blevins JE, Williams DL, Niswender KD, Gelling RW, Rhodes CJ et al. Leptin action in the forebrain regulates the hindbrain response to satiety signals. *J Clin Invest.* 2005; 115: 703-710.
38. Chin CC, Polonsky KS, Schoeller DA. Twenty-four hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2685-2691.
39. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest.* 2005; 115: 3579-3586.
40. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996; 334: 292-295.
41. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science.* 1995; 269: 546-549.
42. Banks AS, Davis SM, Bates SH, Myers MG Jr. Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J Biol Chem.* 2000; 275: 14563-14572.
43. Bence KK, Delibegovic M, Xue B, Gorgun CZ, Hotamisligil GS, Neel BG et al. Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action. *Nat Med.* 2006; 12: 917-924.
44. Banno R, Zimmer D, De Jonghe BC, Atienza M, Rak K, Yang W et al. PTP1B and SHP2 in POMC neurons reciprocally regulate energy balance in mice. *J Clin Invest.* 2010; 120: 720-734.
45. Fulton S, Woodside B, Shizgal P. Modulation of brain reward circuitry by leptin. *Science.* 2000; 287: 125-128.
46. Oswald KD, Murdaugh DL, King VL, Boggiano MM. Motivation for palatable food despite consequences in an animal model of binge eating. *Int J Eat Disord.* 2011; 44: 203-211.
47. Liu J, Garza JC, Bronner J, Kim CS, Zhang W, Lu XY. Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. *Psychopharmacology (Berl).* 2010; 207: 535-545.
48. Borges BC, Rorato R, Avraham Y, da Silva LE, Castro M, Vorobiov L et al. Leptin resistance and desensitization of hypophagia during prolonged inflammatory challenge. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 300: E858-E869.
49. Bjorbak C, Lavery HJ, Bates SH, Olson RK, Davis SM, Flier JS et al. SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr985. *J Biol Chem.* 2000; 275: 40649-40657.
50. Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D et al. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab.* 2009; 9: 35-51.
51. Dunn SL, Björnholm M, Bates SH, Chen Z, Seifert M, Myers MG Jr. Feedback inhibition of leptin receptor/Jak2 signaling via Tyr1138 of the leptin receptor and suppressor of cytokine signaling 3. *Mol Endocrinol.* 2005; 19: 925-938.
52. Messenger SA, Moreau JM, Ciriello J. Effect of chronic intermittent hypoxia on leptin and leptin receptor protein expression in the carotid body. *Brain Res.* 2013; 1513: 51-60.
53. Burgos RE, Chowen JA, Arilla FE, Canelles S, Argente J, Barrios V. Chronic central leptin infusion modifies the response to acute central insulin injection by reducing the interaction of the insulin receptor with IRS2 and increasing its association with SOCS3. *J Neurochem.* 2011; 117: 175-185.
54. Yang Z, Hulver M, McMillan RP, Cai L, Kershaw EE, Yu L et al. Regulation of insulin and leptin signaling by muscle suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3). *PLoS One.* 2012; 7: e47493.

Correspondencia:

Dr. en C. Erwin Chiquete

Instituto Nacional de Ciencias Médicas

y Nutrición «Salvador Zubirán»

Vasco de Quiroga Núm. 15, Sección XVI,

Deleg: Tlalpan, 14000, México, D.F.

Tel: 5487-0900, ext. 5052

Fax: 5655-1076

E-mail: erwinchiquete@hotmail.com