

Desire to eat and the biology of obesity

El deseo de comer y la biología de la obesidad

Ronelsys Martínez Martínez¹ ✉ , Luis Edmundo Estévez Montalvo¹ ✉ , Ivan Pimienta Concepcion¹ ✉ , Raúl González Salas¹ ✉ 

¹Universidad Regional Autonoma de Los Andes, Matriz Ambato, Ecuador.

Received: 21-11-2023

Revised: 24-02-2024

Accepted: 22-05-2024

Published: 23-05-2024

How to Cite: Martínez Martínez R, Estévez Montalvo LE, Pimienta Concepcion I, González Salas R. Desire to eat and the biology of obesity. Interamerican Journal of Health Sciences. 2024; 4:106. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2024106>

ABSTRACT

Human nutrition constitutes a complex neurophysiological process determined by environmental, genetic, and hormonal factors. Human biology has neuroendocrine signals that trigger hunger, satiety, and determines the extent to which nutrients and certain foods are ingested. The homeostatic system that regulates appetite responds to the energy reserves in the body and to the functional mass of the same. In this participant various tissues, organs, hormones, and neural circuits throughout the body in a feedback loop between the brain and peripheral tissues. In addition, higher mental functions such as memory, attention and emotions are also involved in human nutrition, essential when determining the eating behavior of individuals. The understanding of these neurological mechanisms through chemical neurotransmitters that will be used for emergency cases in diseases related to the desire to eat such as obesity and its comorbidities.

KEYWORDS

Dietary Intake, Biology, Adipose Tissue, Regulation and Genetics

RESUMEN

La alimentación humana constituye un proceso neurofisiológico complejo determinado por factores ambientales, genéticos y hormonales. La biología humana cuenta con señales neuroendocrinas que afectan el hambre, la saciedad y determinan la medida en que los nutrientes y ciertos alimentos son ingeridos. El sistema homeostático que regula el apetito responde a las reservas de energía en el cuerpo y a la masa funcional de la misma. En este participan varios tejidos, órganos, hormonas y circuitos neuronales en todo el cuerpo en un bucle de retroalimentación entre el cerebro y los tejidos periféricos. Además, en la alimentación humana también intervienen funciones mentales superiores como la memoria, atención y emociones, primordiales al momento de determinar la conducta alimentaria de los individuos. La comprensión de estos mecanismos neurológicos mediados a través de neurotransmisores químicos que servirán para potenciales intervenciones en enfermedades relacionadas con el deseo de comer como la obesidad y sus comorbilidades.

PALABRAS CLAVE

Ingesta Alimentaria, Biología, Tejido Adiposo, Regulación y Genética.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 40 años, la prevalencia mundial de las tasas de sobrepeso y obesidad se ha duplicado, aproximadamente, un tercio de la población mundial ahora se clasifica con sobrepeso u obesidad. Las tasas de

obesidad han aumentado en todas las edades, hace estragos tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. La obesidad podría verse como el impacto combinado de estilos de vida, factores ambientales y predisposición genética individual. Las enfermedades cardiovasculares (CVD) son la principal causa de muerte en los EE. UU, y en la mayoría de los demás países. La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial, pero en gran medida prevenible, por lo tanto, debe tratarse de manera más abarcadora y juiciosa, para reducir los riesgos de este problema.

Las tasas globales de obesidad están aumentando de manera alarmante. Está determinada por la proporción de tejido adiposo corporal, su magnitud colosal es un problema pan-global que impacta seriamente a todas las naciones independientemente de factores geográficos, demográficos, socioeconómicos y de otro tipo. El grado de obesidad está determinado por el índice de masa corporal (IMC). Está clasificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Una persona que tiene un IMC de más de 30 kg/m², se considera obesa. Parece que la obesidad amerita ser rebautizada como “enfermedad adiposopática multifacética”, ya que indiscutiblemente connota una combinación de patogenia y comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, hiperlipidemia, problemas respiratorios, enfermedades relacionadas con el riñón. La obesidad tiene un vínculo con una gama de enfermedades hepáticas conocidas como enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) o esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La prevalencia de NAFLD se ha intensificado y sigue aumentando. Esta se asocia con esteatosis simple, pero también puede estar relacionado con formas más graves de la enfermedad que pueden progresar a cirrosis y malignidad. La NAFLD se considera la expresión hepática del síndrome metabólico y sus complicaciones.⁽¹⁾

La obesidad también puede relacionarse con el hipotiroidismo secundario a la disfunción tiroidea. Puede ser un proceso bidireccional por el cual las alteraciones en la hormona estimulante de la tiroides (TSH) también podrían explicarse posiblemente por cambios asociados con la obesidad. Existen vínculos entre la obesidad y la autoinmunidad con acciones relacionadas con la hormona del adipocito, la leptina. Las hormonas tiroideas son determinantes cruciales de los procesos metabólicos, como las tasas metabólicas basales; termogénesis; el metabolismo de azúcares y grasas, así como el consumo de alimentos y la beta-oxidación de las grasas. Existe el apoyo de que el hipotiroidismo subclínico está relacionado con cambios en el peso corporal.⁽¹⁾

La leptina es una hormona anorexigénica por su acción en el hipotálamo. Participa significativamente en el control del consumo de alimentos y el desempeño vinculado a la alimentación. La leptina modera un intrincado sistema de muchos neuropéptidos orexigénicos y anorexigénicos que se comunican entre sí en el hipotálamo para disminuir el consumo de alimentos y mejorar el desembolso de energía. Además del núcleo arqueado, que es un centro clave sensible a la leptina, las neuronas sensibles a la leptina en otros núcleos hipotalámicos, que comprenden el núcleo dorsomedial, ventromedial, paraventricular y las regiones hipotalámicas laterales, son blancos directos de la leptina. Esta hormona también modera las neuronas hipotalámicas a través del sistema de melanocortina. La leptina, que está presente en exceso, puede afectar negativamente al sistema reproductivo masculino. Es notable que la administración regular de leptina a roedores de peso normal indujera aberraciones espermáticas comparables. Las vías clave responsables de estas irregularidades aún no se han revelado, pero estos efectos nocivos se atribuyen al estrés oxidativo intensificado impulsado por la leptina, ya que se evitan mediante la administración simultánea de melatonina. No hace falta destacar que los estudios sobre la leptina y su efecto sobre la función espermática son decididamente pertinentes para comprender y manejar la infertilidad masculina, principalmente en hombres con sobrepeso y obesidad.⁽²⁾ La patogenia de la obesidad está ligada a la leptina, proteínas desacopladoras y canales iónicos entre muchos otros factores. La leptina per se puede controlar el apetito a través de los receptores hipotalámicos, mientras que las proteínas de desacoplamiento existentes en las células extracerebrales pueden afectar el desembolso de energía. En este contexto, la deficiencia congénita de leptina se considera una causa de obesidad mórbida en la primera infancia. Además, el proceso de “desacoplamiento”, en el que se disocian la descomposición de los alimentos y la producción de energía, está vinculado a varias proteínas que pueden desarrollarse como útiles en el tratamiento de la obesidad.⁽¹⁾

Los aportes biológicos de la regulación del apetito derivados de la masa magra, la masa grasa, y la detección de nutrientes en el tracto gastrointestinal operan en una arquitectura neural con preferencias establecidas por el sabor y el deseo de comer. Las señales del gusto y del olfato que influyen en la selección de los alimentos y, por consiguiente, en el consumo energético, entre otros.

Por otra parte, el peso corporal humano está fuertemente determinado también por el ambiente alimenticio de cada individuo. Tanto es así que se han propuesto ciertas frases como “entorno alimentario tóxico” y “entorno obesogénico” para explicar de manera particular a uno de trastornos de la alimentación más frecuentes: la pandemia de la obesidad. No obstante, estas premisas resultan muy someras y por sí solas explican poco sobre la obesidad si se considera la injerencia también del sistema bio-psico-neurológico de las personas, donde se ha visto que funciones mentales superiores como la memoria, emociones y el placer han demostrado participar en la regulación del deseo de comer.^(1,3)

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo documental respecto a la biología de la obesidad, sus causas, consecuencias y potencial terapéutica. Para el efecto usamos: Búsqueda bibliográfica: Criterios de selección, Recuperación de la información. Fuentes documentales: Evaluación de la calidad de los artículos seleccionados, Análisis de la variabilidad, fiabilidad y validez de los artículos.

Los artículos científicos seleccionados se clasificaron según su nivel de relevancia a la temática, posteriormente se procedió a realizar un análisis de la información encontrada con el fin de responder las preguntas de investigación y de esta manera continuar con la discusión de los diferentes temas encontrados en la presente revisión bibliográfica.

RESULTADOS

El cuerpo humano desde la perspectiva termodinámica es un sistema abierto. La ingesta y regulación energética indispensable para la economía y trabajo corporal se encuentran controlados por complejos mecanismos de naturaleza encefálica, endocrinos, epigenéticos y genéticos que inciden sobre la biología del tejido adiposo.

La porción más primitiva del cerebro, conocida como cerebro posterior, tiene circuitos que se cree ampliamente que regulan la supresión a corto plazo de la alimentación mediante el envío de señales intestinales en condiciones fisiológicas normales. Estos circuitos del cerebro posterior generalmente se cree que suprimen la alimentación a través de las náuseas y otras respuestas aversivas cuando se activan fuertemente, como por drogas que imitan a los péptidos intestinales. Sin embargo, los investigadores de la Universidad de Michigan identificaron un sistema del cerebro posterior que no solo participa en el control fisiológico del equilibrio energético a largo plazo, sino que también suprime de manera fuerte y duradera la ingesta de alimentos sin activar sistemas o síntomas aversivos.⁽⁴⁾

Biología de la obesidad y homeostasis energética

La obesidad es un trastorno metabólico que se caracteriza por la acumulación excesiva de grasa en el cuerpo. Se considera que una persona tiene obesidad cuando su índice de masa corporal (IMC) es igual o superior a 30. La obesidad puede ser causada por diversos factores, como la genética, el estilo de vida sedentario, la dieta poco saludable y ciertas enfermedades. La biología de la obesidad se centra en el estudio de los mecanismos biológicos que subyacen en el desarrollo y mantenimiento de esta enfermedad.

En términos generales, la obesidad se debe a un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. Cuando una persona consume más calorías de las que necesita para mantener su metabolismo basal y realizar sus actividades diarias, el exceso de energía se almacena en forma de grasa en el cuerpo. La biología de la obesidad se enfoca en los procesos fisiológicos que regulan el apetito, el metabolismo y la distribución de la grasa corporal.

El sobrepeso y la obesidad suponen un problema global que afecta a centenares de millones de personas en todo el mundo. Y la explicación no es tan simple como una falta generalizada de voluntad y autocontrol: hay raíces biológicas más profundas que contribuyen al problema.

Partamos de la base de que nuestros ancestros evolucionaron a partir de unas condiciones en las que el acceso a la comida era limitado. La alimentación de los homínidos dependía de la capacidad para recolectar y para cazar. Esto implicaba mantener una actividad nómada dependiente de dónde crecían ciertas plantas comestibles y de los movimientos de las manadas de animales que cazaban.

Por otro lado, gran parte de nuestra historia transcurre en cuatro épocas de glaciaciones en las que carecer de nutrientes podía ser relativamente común. Así que nuestro organismo se adaptó a la ingesta de alimento en época de abundancia y a ayunos más o menos prolongados en épocas de carestía. Y lo hizo almacenando energía en forma de grasa con vistas a los momentos de escasez.

Este sería un rasgo maravilloso de nuestra especie si no fuera porque ya no hay manadas de animales a los que perseguir, ni tampoco tenemos que dar largas caminatas en busca vegetales y frutas. La agricultura y la ganadería lo han cambiado todo. El esfuerzo que necesitamos hacer para alimentarnos se limita a ir a una tienda o supermercado, abrir el frigorífico, poner la sartén con comida en el fuego o, incluso, calentar el plato de comida en un microondas en apenas un minuto.⁽³⁾

Uno de los principales sistemas involucrados en la regulación del apetito es el sistema nervioso central, específicamente el hipotálamo. El hipotálamo contiene neuronas que producen péptidos reguladores del apetito, como la grelina y el péptido YY (PYY). Estos péptidos interactúan con receptores específicos en el cerebro para estimular o inhibir la ingesta alimentaria.

El metabolismo también juega un papel importante en la biología de la obesidad. El metabolismo basal es la cantidad de energía que el cuerpo necesita para mantener sus funciones vitales en reposo. Este gasto energético varía según la edad, el sexo, la masa corporal y otros factores individuales. Además, el metabolismo puede verse afectado por factores ambientales, como la temperatura y la actividad física.

Un aspecto muy relevante constituye la homeostasis energética, y en adultos se logra mediante una combinación

de procesos que gestionan la ingesta de energía, el almacenamiento de energía en forma de glucógeno en el hígado, los riñones y el músculo esquelético y los triacilglicéridos en WAT y también el uso de energía, para mantener un peso corporal estable. Así, la ingesta de alimentos es una respuesta integrada durante un período prolongado de tiempo que mantiene los niveles de energía almacenados en los adipocitos. Sin embargo, como resultado de un diminuto pero acumulativo balance energético positivo diario, el sobrepeso y la obesidad pueden desarrollarse en el transcurso de muchos años. Esta homeostasis energética desequilibrada es multifactorial y compleja. El consumo de alimentos ha cambiado radicalmente en la(s) última(s) generación(es), lo que ha llevado a cambios dramáticos en nuestra ingesta de macronutrientes. Esto se basa en la reducción de la actividad física, el trabajo basado en computadoras que domina la mayoría de las ocupaciones, el entretenimiento en el tiempo libre que se vuelve dependiente de la tecnología de la información, la reducción de la cocina casera, una mayor dependencia de la comida preparada, un hábito creciente de consumo de refrigerios y promoción de porciones grandes. Por lo tanto, el entorno obesogénico actual es la causa más probable de la epidemia de obesidad.⁽⁵⁾

Las sensaciones de hambre y saciedad son las principales motivaciones involuntarias para el comportamiento relacionado con la alimentación de humanos y animales. La secreción coordinada de numerosas hormonas del SNC prepara el sistema digestivo para la carga calórica anticipada. Idealmente, las hormonas de la saciedad (secretadas en respuesta a los nutrientes ingeridos) controlan la cantidad de alimentos ingeridos. A su vez, las hormonas de la obesidad (que indican el contenido de grasa del cuerpo) modifican estas señales. Sin embargo, muchos factores no homeostáticos, como el estrés, los hábitos culturales y las influencias sociales interactúan con estos controladores hormonales de la ingesta de alimentos. En teoría, establecer un balance energético negativo, es decir, ingerir menos calorías de las consumidas diariamente por la tasa metabólica basal y actividad física adicional, sería una solución fácil para reducir el problema del sobrepeso y prevenir el desarrollo de la obesidad. Sin embargo, los circuitos de control hormonal y neuronal han sido entrenados por la adaptación evolutiva para hacer del hambre el primer deseo de casi todos los humanos, lo que contrarresta fuertemente la mayoría de los intentos de perder peso corporal. Además, los cambios en las exposiciones ambientales tempranas en la vida, antes, durante o después del embarazo, es decir, la programación epigenética desencadenada por la nutrición, provocan un efecto sostenido a largo plazo sobre la predisposición a desarrollar sobrepeso y obesidad. En general, las variantes genéticas que causan la obesidad familiar grave influyen en gran medida en la ingesta de alimentos a través de los efectos sobre el hambre y la saciedad. En consecuencia, las variaciones asociadas con la obesidad se encuentran predominantemente en genes expresados en el cerebro. La homeostasis energética se basa en gran medida en la actividad coordinada de múltiples hormonas peptídicas. Previo a una comida anticipada, el tracto gastrointestinal se prepara para la digestión de los nutrientes y para evitar consecuencias metabólicas extremas de la carga calórica pendiente. Por ejemplo, las personas que habitualmente comen a la misma hora todos los días comienzan estas secreciones hormonales iniciadas por el SNC, como la insulina, antes de servir la comida. Esto es importante para la eliminación eficiente de la glucosa absorbida. Además, las señales del SNC también estimulan la secreción de la hormona peptídica grelina del estómago aproximadamente 30 minutos antes de la comida y la incretina GLP1 (péptido 1 similar al glucagón) del intestino aumenta incluso 1 hora antes. Cuando se consumen alimentos, se secretan numerosas hormonas y enzimas para permitir la digestión y absorción de nutrientes. La mayoría de las hormonas relacionadas con la digestión, como la CCK (colecistoquinina), son señales de saciedad. GLP1, glucagón, APOA4 y el péptido YY son otros péptidos gastrointestinales que influyen en el cerebro posterior para reducir el tamaño de la comida. La vida media de estos péptidos es corta y la función de la mayoría de ellos es redundante, es decir, pueden compensarse entre sí. Las señales de saciedad convergen en el NTS (núcleo tracto solitario) y el área postrema adyacente del rombencéfalo.⁽⁶⁾

Las hormonas peptídicas insulina y leptina son señales de obesidad, es decir, su secreción es proporcional a la cantidad de grasa corporal. Junto con la grelina, ingresan al cerebro a través de la barrera hematoencefálica a través del transporte activo mediado por receptores y actúan directamente sobre el ARC (núcleo arqueado) del hipotálamo. Esta área del cerebro también recibe información del rombencéfalo sobre el progreso de las comidas y de los centros límbicos que reflejan influencias no homeostáticas. Además, la hormona peptídica amilina, que es secretada como la insulina por las células β del páncreas, así como las citocinas derivadas del tejido adiposo, como IL6 y TNF, actúan sobre el cerebro para aumentar el gasto energético.⁽⁵⁾

La distribución de la grasa corporal también es un factor importante en la biología de la obesidad. La grasa visceral, que se acumula alrededor de los órganos internos, se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Por otro lado, la grasa subcutánea, que se encuentra debajo de la piel, tiene un efecto protector contra estas enfermedades.

La biología de la obesidad es un campo de estudio multidisciplinario que abarca desde los procesos fisiológicos básicos hasta los factores ambientales y sociales que contribuyen a esta enfermedad o pandemia (globesidad). Comprender los mecanismos biológicos subyacentes en la obesidad es esencial para desarrollar estrategias efectivas de prevención y tratamiento.^(1,7)

Biología del tejido adiposo

El tejido adiposo es un tipo de tejido conectivo que se encuentra en todo el cuerpo humano. Su función principal es la de almacenar energía en forma de grasa, pero también tiene un papel importante en la regulación del metabolismo y la homeostasis del cuerpo. El tejido adiposo está compuesto por células llamadas adipocitos, que contienen una gran cantidad de lípidos. Estos lípidos se almacenan en forma de gotas de grasa y se utilizan como fuente de energía cuando el cuerpo necesita combustible. El tejido adiposo también produce hormonas y proteínas que regulan el apetito, el metabolismo y otras funciones corporales. Estudios recientes sugieren que el tejido adiposo pardo (BAT) juega un papel en el metabolismo de la energía y la glucosa en humanos. Sin embargo, la importancia fisiológica del BAT humano en el metabolismo de los lípidos sigue siendo desconocida.⁽⁷⁾

Existe hoy un interés notable por los adipocitos en coincidencia con el inicio de la epidemia de obesidad y la comprensión de que el tejido adiposo juega un papel importante en la regulación de la función metabólica. Los últimos años, en particular, han visto cambios significativos en la forma en que clasificamos los adipocitos y cómo vemos el desarrollo y la diferenciación adiposos. Tenemos una nueva perspectiva sobre las funciones que desempeñan los adipocitos en una variedad de procesos homeostáticos y sobre los mecanismos utilizados por los adipocitos para comunicarse con otros tejidos.⁽⁸⁾

El tejido adiposo se divide en dos tipos principales: el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo marrón. El tejido adiposo blanco es el tipo más común y se encuentra en todo el cuerpo, especialmente en el abdomen, las caderas y los muslos. Su función principal es la de almacenar energía en forma de grasa. El tejido adiposo marrón, por otro lado, se encuentra principalmente en los recién nacidos y los animales que hibernan. Su función principal es la de generar calor a través del proceso de termogénesis.⁽⁹⁾

El tamaño y la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo están influenciados por factores como la dieta, el ejercicio, la edad, el género y la genética. Un exceso de tejido adiposo puede llevar a problemas de salud como la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, una falta de tejido adiposo puede llevar a problemas como la lipodistrofia y otros trastornos metabólicos.⁽⁹⁾

La obesidad puede definirse como la consecuencia de una acumulación excesiva de tejido adiposo blanco de naturaleza anabólica (WAT) que aumenta el riesgo de enfermedades no transmisibles. Los adipocitos constituyen el componente celular central del tejido adiposo y la adipogénesis como el proceso clave para la creación de células grasas. En respuesta a las señales apropiadas, como la baja temperatura, los adipocitos blancos pueden transformarse en adipocitos beige que muestran un fenotipo similar a los adipocitos marrones. Durante el desarrollo del sobrepeso y la obesidad, los adipocitos primero crecen en tamaño y luego en número atrayendo a muchos macrófagos de tipo M1. Estos últimos forman junto con las células T la mayor fracción estromal-vascular del tejido adiposo y pueden conducir a una inflamación crónica en el tejido. Las adipocinas tienen un gran impacto durante la hipertrofia e hiperplasia del WAT y para la comunicación con el SNC. El estudio de formas monogénicas de obesidad proporciona una fuerte evidencia de un papel central de la regulación del apetito en la susceptibilidad a la obesidad. La vía leptina-melanocortina tiene un papel integral en esta señalización de saciedad. Las variaciones en los genes de esta vía, así como muchas otras, se presentarán como impulsores importantes de la obesidad común en el contexto del entorno obesogénico moderno.⁽⁵⁾

La obesidad es por lo tanto, la consecuencia del crecimiento excesivo del WAT y se desarrolla cuando la ingesta de energía excede el gasto de energía. La medida de obesidad más utilizada es el IMC. Una persona se define como de peso normal si su IMC es de 18,5 a 24,9 kg/m², con sobrepeso si el IMC es de 25 a 29,9 u obesa si el IMC es >30. Las personas con obesidad de inicio en la edad adulta exhiben en su mayoría un aumento del tamaño de los adipocitos, mientras que las personas con obesidad de inicio temprano muestran hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos. Por lo tanto, el número de adipocitos en un depósito de grasa dado se determina temprano en la vida y es mayormente estable durante la edad adulta. Sin embargo, los adipocitos diferenciados tienen un notable potencial hipertrófico, ya que son capaces de aumentar de tamaño hasta varios cientos de μm de diámetro.⁽⁵⁾

La investigación sobre el tejido adiposo ha llevado a la identificación de nuevas hormonas y proteínas producidas por el tejido adiposo, como la leptina y la adiponectina. Estas moléculas tienen un papel importante en la regulación del apetito, el metabolismo y la inflamación. Además, se están investigando nuevas terapias para tratar enfermedades relacionadas con el tejido adiposo, como la obesidad y la diabetes tipo 2.

El tejido adiposo es un órgano metabólico formado por células parenquimatosas y células estromales. En WAT, los adipocitos cargados de lípidos representan solo el 20-40 % del número de células, pero más del 90 % de su volumen. Cada gramo de tejido adiposo contiene de 1 a 2 millones de adipocitos, pero de 4 a 6 millones de células estromales vasculares, de las cuales más de la mitad son células inmunitarias, como macrófagos y células T. En el estado saludable, estos tipos de células trabajan juntos para mantener la homeostasis metabólica. También en la enfermedad, estos tejidos intentan interactuar para adaptarse a las condiciones alteradas, como el aumento de las necesidades nutricionales de los órganos afectados.^(5,9)

Cómo afectan los genes a la obesidad humana

La obesidad está relacionada con muchas enfermedades humanas, como la diabetes, el cáncer y las enfermedades cardíacas. Por lo tanto, existe un gran interés en comprender cómo los genes predisponen a los individuos a la obesidad o los protegen de ella. Akbari et al. secuenció más de 600 000 exomas del Reino Unido, los Estados Unidos y México e identificó 16 variantes de codificación rara. Algunos de los alelos asociados con el índice de masa corporal (IMC) eran receptores acoplados a proteína G expresados en el cerebro. Un alelo variante se encontró en poblaciones mexicanas con baja frecuencia y se asoció con un IMC más bajo. La eliminación de este gen en ratones resultó en una resistencia al aumento de peso, lo que sugiere que este gen proporciona una vía de estudio para la prevención o el tratamiento de la obesidad.⁽¹⁰⁾

Algunas formas raras de obesidad grave son el resultado de mutaciones en un gen individual o una región cromosómica, es decir, representan obesidad monogénica. La importancia de la vía leptina-melanocortina en la hiperfagia (es decir, aumento del apetito) y la susceptibilidad a la obesidad está indicada por el hecho de que, hasta ahora, principalmente mutaciones en los genes LEP (leptina), LEPR, POMC, PCSK1 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1), MC4R y SIM1 (factor de transcripción 1 de bHLH familiar unidireccional) se encontraron como causas de obesidad monogénica. PCSK1 codifica una enzima responsable del procesamiento postraduccional de POMC, mientras que SIM1 codifica un factor de transcripción que es un objetivo tanto ascendente como descendente de MC4R. En consecuencia, las mutaciones de MC4R son responsables de hasta el 6 % de la obesidad infantil y del 2 % de los casos de obesidad en adultos. Es importante destacar que el fenotipo de obesidad muy raro de pacientes con mutaciones LEP homocigóticas puede revertirse mediante la administración de leptina.⁽⁵⁾

El rápido aumento en el número de personas obesas puede explicarse por cambios radicales en el estilo de vida, como un alto consumo de alimentos densos en energía e inactividad física. Sin embargo, algunos sujetos son más susceptibles que otros a estos cambios de estilo de vida, lo que sugiere un componente genético relevante.

La obesidad común poligénica es el resultado del efecto combinado de múltiples variantes genéticas junto con factores de riesgo ambientales. El análisis de ligamiento, los enfoques de genes candidatos y, en particular, GWAS en varias poblaciones han indicado que docenas de genes están asociados con los rasgos IMC y obesidad.⁽⁵⁾

De acuerdo con las evidencias actuales, la obesidad se considera un trastorno frecuente con importantes efectos adversos sobre la morbilidad y la mortalidad. Los factores genéticos desempeñan un papel importante a la hora de determinar hasta qué punto las personas adquieren energía y la almacenan en forma de grasa, lo que tiene implicaciones en el riesgo de desarrollar obesidad. Los estudios en pacientes con obesidad grave y de aparición temprana han identificado mutaciones en >20 genes que tienen un gran efecto sobre el índice de masa corporal (IMC), mientras que los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) en grandes poblaciones han permitido identificar cientos de variantes comunes con efectos más sutiles. Se han localizado variantes genéticas raras que influyen en el IMC identificadas a través de la secuenciación del exoma completo de >600 000 personas del Reino Unido, los Estados Unidos y México. Se identificaron genes en los que raras variantes no sinónimas se asociaron con un IMC más alto o más bajo, lo que permitió conocer la genética subyacente a la adiposidad humana.⁽¹¹⁾

Según lo señala César Paz y Miño la genética no es el único factor determinante de la obesidad, se ha demostrado que ésta juega un papel significativo en la predisposición y su desarrollo. La identificación de genes específicos implicados en la obesidad ha llevado a una mejor comprensión de los mecanismos biológicos implicados en su aparición. Para Paz y Miño, los genes de la obesidad más relevantes y con suficiente evidencia científica que respalda su implicación en este problema son los siguientes:

Genes principales

Gen FTO (Fat Mass and Related Obesity), se encuentra en el cromosoma 16. Las variaciones de este gen están asociadas con un mayor índice de masa corporal (IMC) y un mayor riesgo de obesidad en poblaciones de mayor edad en todo el mundo. Se cree que las variantes de FTO pueden influir en la regulación del apetito y el gasto de energía en el cuerpo.⁽⁵⁾

Gen MC4R (receptor 4 de melanocortina), ubicado en el cromosoma 18. Las variantes de este gen se asocian con un mayor riesgo de la obesidad y el aumento de la ingesta de alimentos en las poblaciones de todo el mundo. Se cree que las variantes de MC4R influyen en la regulación del apetito y la saciedad.⁽⁵⁾

Otros genes involucrados

FTO (Fat mass and obesity-associated gene): Variaciones en el gen FTO se han asociado con un mayor riesgo de obesidad y mayor índice de masa corporal (IMC) en diferentes poblaciones.

MC4R (Melanocortin 4 receptor): Mutaciones en el gen MC4R son una causa rara pero bien establecida de obesidad monogénica. Alteraciones en este gen pueden afectar la regulación del apetito y la saciedad.⁽¹⁰⁾

POMC (Proopiomelanocortin): Mutaciones en el gen POMC también pueden dar lugar a obesidad monogénica.

El péptido alfa-MSH, derivado de la proteína POMC, juega un papel importante en la regulación del apetito.

LEP (Leptina): Mutaciones en el gen LEP pueden causar deficiencia de leptina, una hormona involucrada en la regulación del apetito y el metabolismo. La deficiencia de leptina se ha asociado con la obesidad en casos raros.⁽⁵⁾

LEPR (Leptin receptor): Mutaciones en el gen LEPR, que codifica el receptor de leptina, pueden afectar la señalización de la leptina y resultar en resistencia a esta hormona, lo cual puede contribuir a la obesidad.

INSIG2 (Insulin-induced gene 2): Variantes en el gen INSIG2 han sido asociadas con un mayor riesgo de obesidad y un mayor IMC en varios estudios de asociación genética.

PCSK1 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1): Mutaciones en el gen PCSK1 pueden causar una forma rara de obesidad monogénica debido a la disfunción en la regulación del apetito.

ADRB2 (Beta-2 adrenergic receptor): Variantes genéticas en el gen ADRB2 se han relacionado con la obesidad y la respuesta al tratamiento con fármacos para la pérdida de peso.

PPARG (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma): Variaciones en el gen PPARG se han asociado con la obesidad y la resistencia a la insulina. Este gen está involucrado en la regulación del metabolismo de los lípidos y la adipogénesis.⁽⁵⁾

GAD2 (Glutamate decarboxylase 2): Variantes en el gen GAD2 han sido relacionadas con la obesidad y la ingesta excesiva de alimentos.

PPARG: Este gen está involucrado en la regulación del metabolismo de los lípidos y se ha asociado con un mayor riesgo de obesidad y resistencia a la insulina.

ADIPOQ: este gen codifica la proteína adiponectina, que participa en la regulación del metabolismo de los lípidos y la sensibilidad a la insulina. Las mutaciones en este gen pueden conducir a niveles bajos de adiponectina, lo que lleva a un mayor riesgo de obesidad y resistencia a la insulina.⁽⁵⁾

TNF: este gen está involucrado en la regulación de la inflamación de la piel y mutaciones a un mayor riesgo de obesidad y enfermedades relacionadas con la inflamación mala, como la diabetes y enfermedades cardiovasculares.

Las mutaciones en este gen se han asociado con mayor riesgo de obesidad y pueden conducir a una disminución de la respuesta a los estímulos que promueven la lipólisis, lo que puede conducir a un mayor riesgo de obesidad.

BDNF: este gen codifica un factor neurotrófico en el cerebro y juegan un papel importante en el crecimiento y la supervivencia de las células nerviosas. Las mutaciones en este gen se asocian con un mayor riesgo de obesidad y trastornos de la alimentación, posiblemente al regular el apetito y la conducta alimentaria.

GNPDA2: este gen codifica una enzima, la glucosamina-6-fosfato deshidrogenasa 2, esta enzima está involucrada en la regulación del metabolismo de la glucosa. Las mutaciones en este gen se asocian con un mayor riesgo de obesidad y diabetes tipo 2.⁽⁵⁾

PCSK1: este gen codifica la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1, que está involucrada en la regulación de las hormonas que afectan el apetito y la ingesta de alimentos. Las mutaciones en este gen pueden provocar un aumento de la ingesta de alimentos y un mayor riesgo de obesidad.

SH2B1: este gen codifica una proteína implicada en la señalización de la insulina y la leptina. Las mutaciones en este gen están asociadas con un mayor riesgo de obesidad y resistencia a la insulina.

TMEM18 está fuertemente asociado con la regulación de la ingesta de alimentos y el índice de masa corporal. Las variantes de este gen están asociadas con un mayor consumo de alimentos y un mayor riesgo de obesidad.⁽⁵⁾

FABP4, LEP y LEPR: Estos genes están implicados en la regulación del metabolismo de los lípidos y la actividad de las hormonas implicadas en la saciedad y el apetito. Las mutaciones o variantes de estos genes pueden contribuir al desarrollo de la obesidad.

FABP2 y AMY1: el gen FABP2 codifica una proteína de transporte, transferencia de ácidos grasos en el intestino y variantes de este gen se asocian con un mayor riesgo de obesidad y resistencia a la insulina. Por otro lado, el gen AMY1 codifica la amilasa salival, una enzima involucrada en la digestión de carbohidratos. Las variantes de este gen se asocian con un mayor riesgo de obesidad en poblaciones con alto consumo de carbohidratos.⁽⁵⁾

ADCY3 y GPR120: estos genes están involucrados en la señalización de las hormonas involucradas en el apetito y el metabolismo de la glucosa. Las variantes de estos genes están asociadas con un mayor riesgo de obesidad y diabetes tipo 2.

IRS1 e IRS2: estos genes codifican proteínas que forman parte de la vía de señalización de la insulina, que participa en el metabolismo de la glucosa y las grasas. Las mutaciones en estos genes pueden causar una disfunción en la señalización de la insulina y contribuir al desarrollo de la obesidad y la resistencia a la insulina.

Además de los genes específicos involucrados en la obesidad, también se ha demostrado que la genética juega un papel importante en la determinación del peso corporal. Los estudios han demostrado que los hijos de padres obesos tienen un mayor riesgo de obesidad que los hijos de padres no obesos.⁽¹³⁾

Sin embargo, la genética no es el único factor que contribuye a la obesidad. Los factores ambientales, como la dieta y el estilo de vida, también son importantes. Las dietas ricas en calorías, pobres en nutrientes y carentes de actividad física pueden contribuir a la obesidad, incluso en personas con una pequeña predisposición genética.

A medida que continúan las investigaciones sobre la relación entre la transmisión genética y la obesidad, se

descubren nuevos genes y mecanismos que pueden contribuir al desarrollo de la obesidad. Por ejemplo, se han identificado genes que están involucrados en la regulación del metabolismo de la glucosa y las grasas, así como en la regulación de la inflamación en el cuerpo, lo que puede estar asociado con la obesidad.⁽¹²⁾

DISCUSIÓN

En una mirada integrada, la obesidad puede considerarse como un trastorno neuroconductual con alta susceptibilidad a un entorno obesogénico. Sin embargo, los genes de riesgo conocidos en total representan solo el 2,7 % de la variación del rasgo.

En una primera visión general se destaca el papel de la nutrición en nuestra salud y enfermedad. Somos lo que comemos. Durante los últimos 50 años, se ha producido un cambio significativo en el estilo de vida de casi todos los humanos en todo el mundo. Esto se caracteriza por el uso de alimentos altamente procesados y ricos en energía junto con una actividad física reducida. La dieta es uno de los factores ambientales clave particularmente implicados en la patogenia y la progresión de muchas enfermedades crónicas no transmisibles, como la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, el infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares, así como el cáncer.⁽⁵⁾

La nutrición es esencial para la vida, pero los efectos de las moléculas nutricionales en nuestra salud son complejos y están influenciados por muchos factores. Nuestra dieta se compone de grupos de alimentos que colectivamente proporcionan a nuestro cuerpo sus necesidades nutricionales de macro y micronutrientes. Además de los nutrientes, los alimentos también contienen cientos de compuestos bioactivos que tienen un efecto sobre nuestro metabolismo. Los nutrientes individuales o los grupos de alimentos tienen efectos relativamente pequeños en nuestra salud, pero la calidad general de la dieta y la interacción entre muchos nutrientes es fundamental. En este contexto, es necesario destacar el impacto de los patrones dietéticos saludables, como la dieta mediterránea y otras junto a una sólida política de Salud Pública. El gran diálogo dieta y genoma ha empezado.⁽¹⁾

CONCLUSIONES

1. La genética, los alimentos ultraprocesados, la distorsión de las porciones (porciones XXL), las bebidas azucaradas, el tiempo frente a la pantalla, la adicción a la comida, la microbiota intestinal, la cultura de la dieta, el estigma del peso, la inseguridad alimentaria, todos han estado implicados en la “epidemia de obesidad” o globesidad.
2. Más de mil millones de personas en todo el mundo tienen obesidad y muchas más tienen sobrepeso. Con el surgimiento de nuevos medicamentos altamente efectivos para bajar de peso, ¿podrían convertirse las “décadas de la gordura” en un capítulo cerrado en la historia de la salud pública?
3. Mientras la prevalencia de la obesidad avanza constantemente, afectará de manera desproporcionada a las comunidades raciales, étnicas y socioeconómicas marginadas. En 2023, la World Obesity Foundation predijo que el impacto económico mundial del sobrepeso y la obesidad alcanzará los 4,32 billones de dólares para 2035, si continúan las tendencias actuales.
4. La medicalización de la obesidad ha inspirado una extensa y moderna investigación que explica la compleja red de sistemas biológicos que aseguran que comemos para sobrevivir. Los neurocientíficos mapearon los circuitos cerebrales del hambre y la saciedad en neuronas genéticamente bien definidas cuya activación puede promover o inhibir la alimentación en animales de experimentación. Desentrañar la biología del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) permitió el desarrollo de agonistas del receptor de GLP-1, inicialmente para tratar la diabetes tipo 2, pero ahora revoluciona el tratamiento de la obesidad. Al estimular la liberación de insulina para normalizar la concentración de glucosa en la sangre, retrasar el vaciado gástrico y promover y prolongar las señales de saciedad desde el intestino hasta el cerebro, estos medicamentos logran una pérdida de peso impresionante.
5. Por primera vez se dispondrá de tratamientos farmacológicos efectivos contra la obesidad

REFERENCIAS

1. Kutty, M. K., & Elengoe, A. Obesity and its Impact on Health. Malaysia: Springer. 2021.
2. Malik IA, D. D. Leptin and its actions on reproduction in males. Asian J Androl, 2019. p. 296-299.
3. Lopez Lluch, G. No es falta de voluntad: nuestra predisposición a almacenar energía es la principal culpable de la obesidad. (31 de Julio de 2023). Madrid, España.

4. Cheng, W., Gonzalez, I., Pan, W., & Tsang, A. Calcitonin Receptor Neurons in the Mouse Nucleus Tractus Solitarius Control Energy Balance via the Non-aversive Suppression of Feeding. *Cell Metabolism*, 2019. 301-312.
5. Carlberg, C., Ulven, S. M., & Molnar, F. *Nutrigenomics: How Science Works*. Switzerland: Springer. 2020.
6. Dickson, S. L., & Chowen, J. A. Neuroscience of obesity. *Neuroscience*, 2020, p. 1-2.
7. Chondronikola, M., Chondronikola, M., Volpi, E., & Borsheim, E. Brown adipose tissue activation is linked to distinct systemic effects on lipid. *Cell Metabolism*, 2016. 1200-1206.
8. Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell*, 2014. 20-44.
9. Lee, Y.-H., Mottillo, E. P., & Granneman, J. G. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014, p. 358-369.
10. Akbari, P., Gilani, A., & Kosmicki, J. Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity. *Science*, 2021, p. 30.
11. Yeo, G. H., O, & Orahilly, S. Finding genes that control body weight. *Science*, 2021, p. 30-31.
12. Paz y Miño, C. Aunque la genética no es el único factor determinante de la obesidad, se ha demostrado que juega un papel significativo en la predisposición y su desarrollo. La identificación de genes específicos implicados en la obesidad ha llevado a una mejor comprensión. Quito, Pichincha, (1 de Agosto de 2023). Ecuador.
13. Bulik, C. M., & Hardaway, J. A. Turning the tide on obesity. *Science*, 2023, p. 463.

FINANCIACIÓN

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Conceptualización: Ronelsys Martínez Martínez, Luis Edmundo Estévez Montalvo, Ivan Pimienta Concepcion, Raúl González Salas.

Supervisión: Ronelsys Martínez Martínez, Luis Edmundo Estévez Montalvo, Ivan Pimienta Concepcion, Raúl González Salas.

Metodología: Ronelsys Martínez Martínez, Luis Edmundo Estévez Montalvo, Ivan Pimienta Concepcion, Raúl González Salas.

Análisis formal: Ronelsys Martínez Martínez, Luis Edmundo Estévez Montalvo, Ivan Pimienta Concepcion, Raúl González Salas.

Recursos: Ronelsys Martínez Martínez, Luis Edmundo Estévez Montalvo, Ivan Pimienta Concepcion, Raúl González Salas.

Curación de datos: Ronelsys Martínez Martínez, Luis Edmundo Estévez Montalvo, Ivan Pimienta Concepcion, Raúl González Salas.

Redacción - borrador original: Ronelsys Martínez Martínez, Luis Edmundo Estévez Montalvo, Ivan Pimienta Concepcion, Raúl González Salas.

Redacción - revisión y edición: Ronelsys Martínez Martínez, Luis Edmundo Estévez Montalvo, Ivan Pimienta Concepcion, Raúl González Salas.