

- **Sistema endocannabinoide y obesidad**
- **Tratamiento farmacológico de la obesidad infantil y adolescencia**
- **Fitoesteroles: Una alternativa natural al tratamiento de la hipercolesterolemia**
- **Síndrome metabólico en obesidad: Una trilogía de fuerzas contrapuestas**

Unica leche descremada para niños

Fibras: Dextrina resistente y prebióticos (oligofructosa e inulina)

Vitaminas y Minerales esenciales para el crecimiento y desarrollo de los niños en todas las edades: **Vitamina A - Vitamina C**

Acido Fólico - Calcio - Hierro - Zinc, entre otros.



NESTLE Y LA SOCIEDAD CHILENA DE NUTRICION, BROMATOLOGIA Y TOXICOLOGIA INVITAN POR CUARTO AÑO A LA COMUNIDAD CIENTIFICA A PARTICIPAR EN EL PREMIO HENRI NESTLE



Esta iniciativa se instauró el año 2005 con el objetivo de **fomentar la investigación científica** en áreas vinculadas a la alimentación, nutrición, salud y bienestar. Se invita a participar a todos aquellos profesionales del área de la salud y/o nutrición, tales como médicos, ingenieros y técnicos en alimentos, nutricionistas, bioquímicos, matronas, etc.

El Jurado fue designado en común acuerdo entre la Sociedad Chilena de Nutrición (SOCHINUT) y Nestlé, y está integrado por miembros activos de la SOCHINUT, especializados en esta materia. Ellos son:

- Dr. Fernando Monckeberg, **Universidad Diego Portales.**
- Dr. Jaime Rozowski, **Pontificia Universidad Católica de Chile.**
- Prof. José Luis Santos, **Pontificia Universidad Católica de Chile.**
- Dr. Oscar Brunser, **Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos.**
- Dra. Sylvia Cruchet, **Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos.**
- Prof. Verónica Cornejo, **Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos.**
- Dr. Manuel Ruz, **Universidad de Chile.**

Requisitos para participar:

1. Presentar un trabajo de investigación científica en materias de nutrición, salud y/o bienestar, publicados en revistas científicas nacionales o internacionales que cuenten con un comité editorial.
2. La fecha de publicación de los trabajos debe ser entre el 1 de julio de 2007 y el 30 de junio de 2008.
3. Igualmente se aceptarán trabajos ya aprobados por las respectivas revistas y que estén en proceso de publicación, lo que deberá acreditarse con certificado del director responsable.
4. Sólo se aceptarán trabajos originales de investigación científica.
5. Se podrá presentar un solo trabajo como autor principal y/o dos colectivos (como co-autor).

PREMIOS:

- | | | | |
|-------------------------|---|---------------------|------------------------------------|
| • Primer Premio | : | \$ 2.000.000 | (dos millones de pesos). |
| • Segundo Premio | : | \$ 1.500.000 | (un millón, quinientos mil pesos). |
| • Tercer Premio | : | \$ 1.000.000 | (un millón de pesos). |

Postulación:

Período de postulación: Entre el 1 de agosto y el 15 de septiembre de 2008.

Lugar entrega de trabajos: Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología.

Dirección: Guayaquil 34-Depto. 3-C, Santiago Centro.

Horario: Lunes a viernes, de 10:00 a 12:00 horas.

Antecedentes Generales Premio Henri Nestlé:

Nestlé instauró este premio con el fin de destacar el espíritu visionario, innovador y social de su fundador, Henri Nestlé, quien desarrolló en 1866 la primera fórmula de cereal lacteado para ayudar a paliar la desnutrición infantil.

Por lo anterior se entrega en 3 versiones:

1. **Versión Científica** : Aporte a la investigación en materia de nutrición, salud y bienestar.
2. **Versión Social** : Aporte al bienestar de la comunidad.
3. **Versión Corporativa** : Aporte al espíritu Nestlé.



Good Food, Good Life

Mayor Información:
Teléfono: **800 213006** (Servicio al Consumidor Nestlé)
Bases ante Notario.



www.nestle.cl www.sochinut.cl

Sistema endocannabinoide y obesidad	06
<i>Dr. Alex Valenzuela</i>	
Tratamiento farmacológico de la obesidad infantil y adolescencia	16
<i>Dr. Alberto Kohan</i>	
Fitoesteroles: una alternativa natural al tratamiento de la hipercolesterolemia	24
<i>Nutr. Rinat Ratner y Nutr. Marcela Ortiz</i>	
Síndrome metabólico en obesidad: Una trilogía de fuerzas contrapuestas	30
<i>Dr. Alejandro Yenes</i>	
Hot topics on obesity	42
Obesinoticias	44



Editor:
Dr. Alex Valenzuela M.

Representante legal:
Dr. Víctor Saavedra G.

Dirección:
Guardia Vieja N° 490-D.

Teléfono:
2335659.

Fax:
2325658.

E-mail:
sociedadchilenadeobesidad@gmail.com.

Diseño y Diagramación:
Oscar Cubillos V. - oscar@2d2.cl

Web:
www.sochob.cl

Venta de publicidad:
CVC Producciones Ltda.

Dirección:
Mardoqueo Fernández 128,
oficina 803, Providencia - Santiago.

E-mail:
cvccongresos@cvccongresos.cl

Fonos:
3342655- 2318740

Contacto:
Constanza Villarino.



Derechos reservados, se prohíbe la reproducción parcial o total de los contenidos sin el consentimiento de la Sociedad Chilena de Obesidad. Los avisos publicados en esta edición son de exclusiva responsabilidad de quienes contratan el espacio publicitario.

Estimados Socios y Amigos

La información científica publicada en los últimos años referente a la obesidad y sus patologías asociadas, es enorme y casi difícil de asimilar. Cada día algún artículo nos sorprende con un nuevo hallazgo que despierta el interés de muchísimos profesionales de la salud, que esperanzados esperan a través de ellos que se logre ir descifrando el enmarañado puzzle de los mecanismos íntimos que conducen al desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades, para así poder contar con nuevos fármacos antiobesidad que permitan mejorar los resultados a corto y largo plazo obtenidos con la modificación del estilo de vida, piedra angular de todo tratamiento antiobesidad.

Según el último informe de la OMS, existen 1.600 millones de personas en el mundo excedidas en peso, de las cuales 400 millones pueden ser catalogadas como obesas. Recientemente la aparición del rimonabant al mercado, abre una nueva alternativa de tratamiento farmacológico para algunos de ellos, para lo cual es indispensable el conocimiento del sistema endocannabinoide y de como actúa esta nueva generación de fármacos bloqueadores de él, sus indicaciones, efectos adversos y contraindicaciones, parte de lo cual se analiza en profundidad en uno de los temas de esta revista. Por otra parte, la hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y la dislipidemia, son tres reconocidos factores de riesgo cardiovascular que se asocian frecuentemente a la obesidad, siendo las medidas dietéticas y en general un estilo de vida saludable un buen abordaje inicial de tratamiento. En este contexto los fitoesteroles son capaces de reducir los niveles de colesterol plasmático, si bien no con la eficacia de las estatinas, logran significativas bajas del colesterol LDL, convirtiéndose en una alternativa de tratamiento natural para algunos pacientes que cursan con dislipidemia leve a moderada o como coadyuvantes al tratamiento farmacológico. Conocer los fitoesteroles es dar una nueva opción de tratamiento para el 35% de la población chilena mayor de 17 años que cursa con hipercolesterolemia, sin dejar afuera a un gran número de niños hipercolesterolemicos que también podrían beneficiarse con su administración. Una información condensada y muy útil es la que se presenta en este número sobre fitoesteroles, que sin duda contribuirá a acercarnos más a su uso en nuestra práctica diaria.

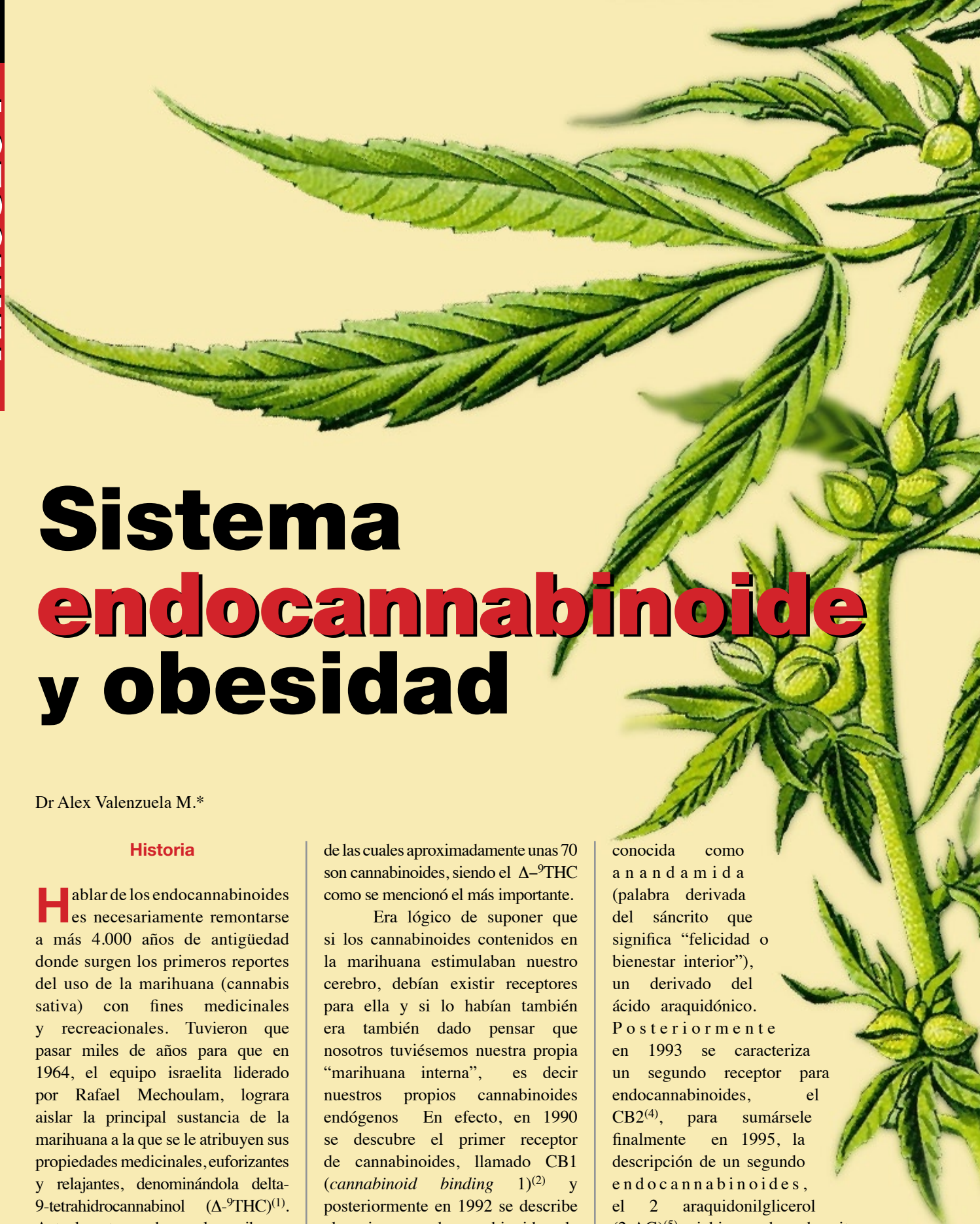
La hipertensión arterial es un acompañante frecuente de la obesidad, cuyos mecanismos etiopatogénicos son parcialmente conocidos, destacando entre otros la activación simpática, la hiperinsulinemia y una hiperestimulación del sistema renina angiotensina. Dentro de estos, el sistema renina angiotensina ha adquirido una importancia inusitada en la génesis de la hipertensión arterial del obeso y muchos beneficios se han reportado con el uso de fármacos bloqueadores de él, particularmente en la obesidad, ya sea inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores para angiotensina II (ARA II) o inhibidores de la renina, lo cual los convierte en uno de los grupos de fármacos antihipertensivos de primera elección en nuestros pacientes obesos, por lo que adquiere gran relevancia conocer los últimos avances en este campo, parte de los cuales son discutidos en el artículo “Síndrome metabólico en la obesidad: Una trilogía de fuerzas contrapuestas”.

Finalmente, algo que siempre despierta mucho interés y no menos controversia, es la posibilidad de terapia farmacológica en niños y adolescentes obesos, administrada como apoyo al cambio de estilo de vida y de reducir la alta tasa de fracasos. Muchas preguntas y respuestas se han formulado, algunas de ellas encontrará en este interesante artículo, que le permitirá tener una visión completa y actualizada sobre el tratamiento farmacológico antiobesidad en la edad pediátrica.

Aprovechamos la oportunidad para invitarlos a nuestro “X Congreso Internacional de Obesidad” a realizarse los días 21, 22 y 23 de Agosto en el Hotel Sheraton de Santiago, al cual asistirán destacados invitados nacionales e internacionales, que nos permitirán seguir informándonos de estos y otros interesantes temas relacionados con la obesidad.

Hasta la próxima

Alex Valenzuela M.
Director Científico de la Sochob
Editor



Sistema endocannabinoide y obesidad

Dr Alex Valenzuela M.*

Historia

Hablar de los endocannabinoides es necesariamente remontarse a más 4.000 años de antigüedad donde surgen los primeros reportes del uso de la marihuana (*cannabis sativa*) con fines medicinales y recreacionales. Tuvieron que pasar miles de años para que en 1964, el equipo israelita liderado por Rafael Mechoulam, lograra aislar la principal sustancia de la marihuana a la que se le atribuyen sus propiedades medicinales, euforizantes y relajantes, denominándola delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC)⁽¹⁾. Actualmente se sabe que la marihuana contiene más de 400 sustancias químicas

de las cuales aproximadamente unas 70 son cannabinoides, siendo el Δ^9 -THC como se mencionó el más importante.

Era lógico de suponer que si los cannabinoides contenidos en la marihuana estimulaban nuestro cerebro, debían existir receptores para ella y si lo habían también era también dado pensar que nosotros tuviésemos nuestra propia “marihuana interna”, es decir nuestros propios cannabinoides endógenos. En efecto, en 1990 se descubre el primer receptor de cannabinoides, llamado CB1 (*cannabinoid binding 1*)⁽²⁾ y posteriormente en 1992 se describe el primer endocannabinoide, la araquidoniletanolamida⁽³⁾, más

conocida como *anandamida* (palabra derivada del sánscrito que significa “felicidad o bienestar interior”), un derivado del ácido araquidónico. Posteriormente en 1993 se caracteriza un segundo receptor para endocannabinoides, el CB2⁽⁴⁾, para sumársele finalmente en 1995, la descripción de un segundo endocannabinoide, el 2 araquidonilglicerol (2-AG)⁽⁵⁾, si bien se han descrito otros endocannabinoides, la

* Director Científico y Académico de la Sociedad Chilena de Obesidad

anandamida y el 2-AG, son los más estudiados. Todos ellos, es decir endocannabinoides y receptores, juntos a sus enzimas sintetizadoras y degradadoras constituyen el sistema endocannabinoide ⁽⁶⁾.

Receptores para endocannabinoides

Si bien hasta la fecha se han identificado solo dos receptores cannabinoides, CB1 y CB2, se sospecha de la existencia de varios más. Estos pertenecen a la familia de receptores de 7 dominios transmembrana acoplados a proteína G y difieren significativamente en su ubicación tisular y funcionalidad, siendo el receptor CB1 ampliamente distribuido, pero especialmente con una mayor densidad en regiones del sistema nervioso central implicadas en funciones cognitivas (aprendizaje, conducta motivacional), memoria, ansiedad, dolor, percepción visceral, coordinación motora, respuesta al estrés y funciones endocrinas (Figura 1). También es posible encontrarlos en el sistema nervioso periférico y en muchos tejidos, como adiposo, cardíaco, prostático, muscular, uterino, hepático y gastrointestinal, entre otros, desconociéndose mayoritariamente la funcionalidad que tiene en ellos ⁽⁷⁾. La trascendencia del receptor para cannabinoides CB1 en la regulación de la ingesta alimentaria y gasto energético, es claramente evidenciada por el fenotipo que expresan los ratones carentes del receptor CB1, quienes son resistentes a la obesidad inducida por la dieta y mantienen un peso más bajo ⁽⁸⁾. Igualmente la administración de un antagonista del receptor CB1 (rimonabant) en ratones con obesidad genética y leptinodeficientes, los protege de la hiperfagia y ganancia de peso que los caracteriza ⁽⁹⁾.

Por su parte el receptor CB2 se encuentra principalmente en células inmunes (leucocitos) y tejidos, como bazo, timo y amígdalas, participando activamente en la respuesta inmunitaria modulando la liberación de citoquinas responsables de la inflamación y la regulación del sistema inmunológico, no teniendo acción sobre el control de la ingesta alimentaria y homeostasis energética ⁽¹⁰⁾ (Figura 1). Recientemente se ha descrito su presencia en el sistema nervioso central (corteza cerebral, cerebelo y tronco encefálico) ⁽¹¹⁾, en páncreas ⁽¹²⁾, donde su activación conduce a inhibir la liberación de insulina, en adipocitos ⁽¹³⁾ y en células endoteliales ⁽¹⁴⁾.

Sistema endocannabinoide central

Endocannabinoides: Neurotransmisores atípicos

A diferencia de otros neurotransmisores cerebrales, los endocannabinoides tienen ciertas características diferenciales (Tabla 1), como por ejemplo no se

almacenan en vesículas axonales de las células nerviosas, sino que son sintetizados a partir de precursores lipídicos de las membranas de las neuronas y liberados al espacio intersináptico según necesidad (“a demanda”), para ser rápidamente desactivados mediante recaptación celular e hidrólisis enzimática. En la síntesis de los endocannabinoides intervienen las enzimas fosfolipasa-D y la diacilglicerol lipasa, las cuales se activan mediante un incremento agudo del calcio intracelular (provocado por neurotransmisores, estrés celular por daño mecánico o cambios metabólicos), mientras que en su metabolismo participan la amido-hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa, (MAGL), degradando la primera ambos endocannabinoides, mientras que la segunda solo el 2-AG (Figura 2). Otra característica diferencial importante con los neurotransmisores clásicos, es que los endocannabinoides son liberados postsinápticamente para ir a unirse a sus receptores presinápticos e inhibir la liberación de otros neurotransmisores, en tal sentido se puede decir que actúan de manera retrógrada ⁽¹⁵⁾ (Figura 3).

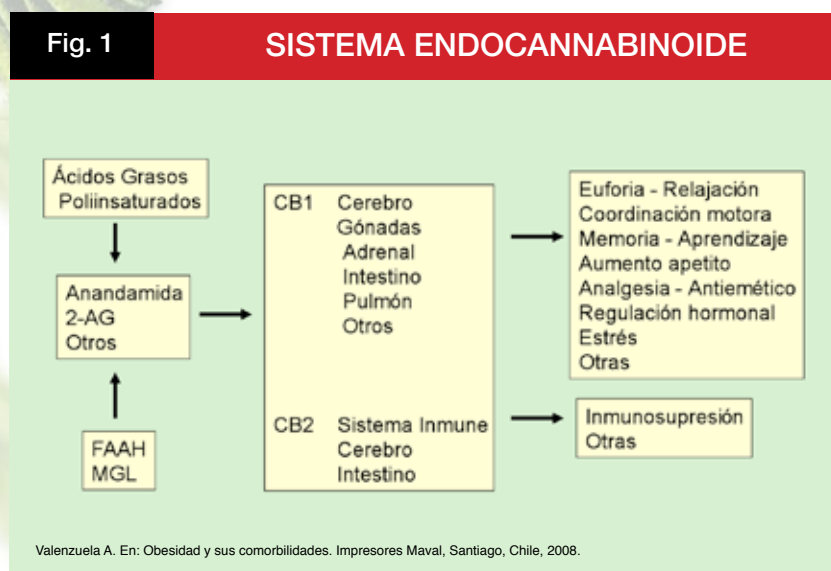


Tabla 1

CARACTERÍSTICAS DE LOS ENDOCANNABINOIDES

- Derivan de ácidos grasos
- Son sintetizados según demanda
- No se almacenan en vesículas
- Son liberados por neuronas postsinápticas
- Actúan sobre receptores ubicados presinápticamente (retrógrada)
- Son en general inhibidores de la liberación de otros neurotransmisores
- Son rápidamente metabolizados

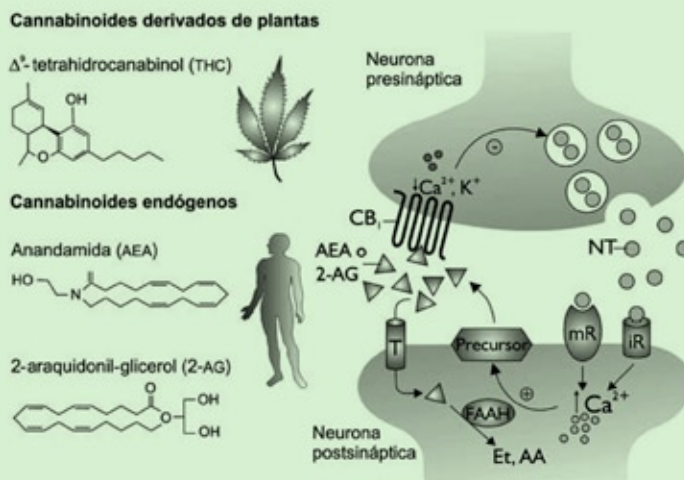
Fig. 2

SINTESIS Y METABOLISMO DE LOS ENDOCANNABINOIDES



Fig. 3

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ENDOCANNABINOIDES



Sistema endocannabinoide periférico

Además del sistema nervioso central, los endocannabinoides y sus receptores están presentes en el tejido adiposo, hígado, tracto gastrointestinal, músculo y páncreas, entre otros (Figura 4). Esto sugiere que ellos tienen otras importantes acciones periféricas, entre las que destaca la regulación periférica del balance energético. La sospecha de la participación de un sistema endocannabinoide periférico en la regulación energética, proviene de los hallazgos que modelos de obesidad genética animal (ratones *ob/ob* y *db/db* y ratas *fafa*) a los cuales se les administraba rimonabant, mostraban un efecto inhibitorio transitorio sobre la ingesta alimentaria, sin embargo disminuían y mantenían un peso más bajo a través del tiempo⁽¹⁶⁾. Ello sugiere que la reducción de peso solo parcialmente es debida a los efectos anorexígenos del antagonismo de los receptores CB1 y por ende otros mecanismos resultantes de su inhibición periférica deberían estar contribuyendo a un menor almacenamiento de grasa e incremento en el gasto energético.

Endocannabinoides en el tejido adiposo

Los adipocitos presentan su propio sistema endocannabinoide, siendo capaz de sintetizarlos al igual que en otras células a partir de los fosfolípidos de membrana según necesidad como también degradarlos, participando en ambos procesos las mismas enzimas que en el sistema nervioso central (fosfolipasa D, diacilglicerol lipasa, FAAH y MAGL, respectivamente). Estos y los circulantes son capaces de actuar en el adipocito, ya que este posee receptores para cannabinoides CB1, cuya estimulación favorece

el almacenamiento de grasa vía aumento de la actividad de la lipoproteinlipasa⁽¹⁷⁾, como también disminuye la actividad de la enzima AMPK⁽¹⁸⁾ y la síntesis de adiponectina⁽¹⁹⁾. Además en preadipocitos, la activación del CB1 incrementa la rapidez de diferenciación a adipocito⁽²⁰⁾, mientras que su antagonismo por rimonabant inhibe la proliferación de preadipocitos e incrementa la maduración de adipocitos sin almacenamiento de lípidos⁽²¹⁾. Aunque algunos estudios (no todos) señalan la presencia del receptor CB2 en adipocitos humanos, su rol en el tejido adiposo permanece desconocido⁽¹³⁾.

Por todo lo expuesto anteriormente podemos decir con justa propiedad que el sistema endocannabinoide no solo estimula la ingesta alimentaria, sino que se asegura que los nutrientes se almacenen eficientemente, promoviendo la lipogénesis y adipogénesis e inhibiendo la oxidación de ácidos grasos.

Endocannabinoides e hígado

El hígado es otro potencial blanco de la acción de los endocannabinoides, como lo demuestra el estudio de Osei-Hyiaman et al⁽²²⁾, quienes describen que la activación del receptor CB1 en hepatocitos incrementa de manera significativa la lipogénesis de novo, al estimular el factor lipogénico de transcripción SREBP1c (*transcription factor sterol response element-binding protein 1c*). Esto ha llevado a pensar que los endocannabinoides desempeñan un rol etiopatogénico en el desarrollo del hígado graso acompañante a la obesidad, ya que ratones carentes del receptor CB1 no solo son resistentes a la obesidad inducida por una dieta hipergrasa sino que también a la esteatosis hepática. Por tanto,

la inhibición de su acción sobre el receptor CB1 hepatocítico, podría ser un potencial objetivo terapéutico para el hígado graso del obeso e incluso del alcohólico.

Endocannabinoides y tracto gastrointestinal

Receptores CB1 han sido identificados en el tracto gastrointestinal, específicamente en neuronas del sistema nervioso entérico y en terminales sensoriales de neuronas vagales y espinales. Su activación disminuye el vaciamiento gástrico y motilidad intestinal y estimula la alimentación⁽²³⁾.

Por otro lado, las neuronas vagales aferentes expresan tanto receptores CB1 como también colecistoquinina-1 (CCK-1) y la colecistoquinina actuando sobre este último es capaz de disminuir la expresión del CB1, por lo que se piensa que parte de los efectos sacietógenos de esta enterohormona, están mediados por una disminución de la actividad del sistema endocannabinoide intestinal⁽²⁴⁾.

Endocannabinoides y músculo

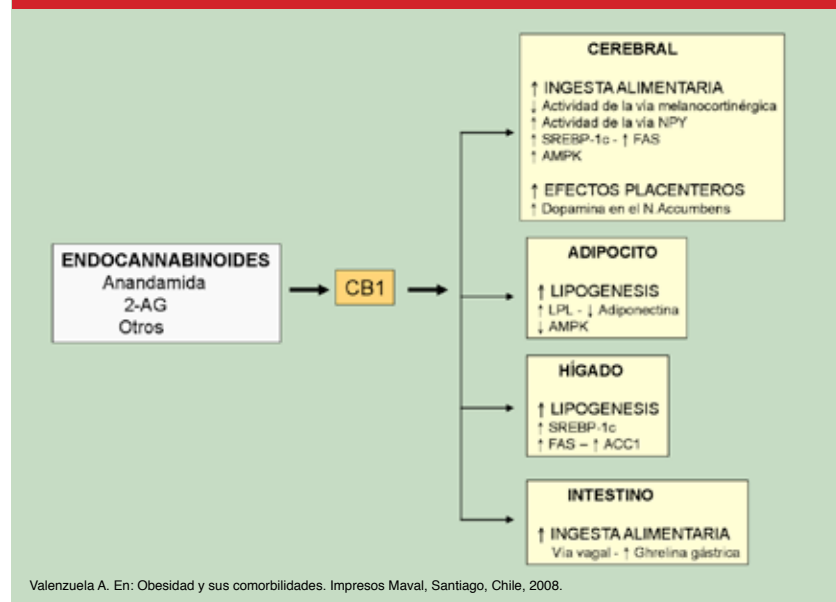
El músculo esquelético desempeña una importante función en el control de la sensibilidad insulínica sistémica y por tanto en la homeostasis de la glucosa. Receptores CB1 están presentes en los miocitos, sugiriendo que el músculo esquelético es otro blanco de acción de los endocannabinoides. La administración crónica de rimonabant a ratas obesas leptinodéficientes (ratas *falfa*), resulta en un marcado incremento de la captación de glucosa estimulada por la insulina en preparaciones de músculo soleo aislado⁽²⁵⁾, pudiendo ser este uno de los mecanismos por los cuales el rimonabant contribuye a mejorar la hiperglicemia.

Endocannabinoides y páncreas

En comparación a otros tejidos del sistema endocannabinoide en el páncreas ha sido menos estudiado y con resultados conflictivos, existiendo reportes que indican que

Fig. 4

REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL POR ENDOCANNABINOIDES



la estimulación de los receptores CB1 en las células beta pancreáticas incrementan la secreción insulínica inducida por la glucosa⁽¹²⁾ y otros que la disminuyen⁽²⁶⁾. Pareciera ser que una u otra acción dependería de las concentraciones de glucosa plasmáticas. De igual manera no hay consenso sobre la presencia de receptores CB2 en estas células, desconociéndose si participa en la secreción de insulina. El tratamiento con rimonabant produce una disminución de las concentraciones plasmáticas de insulina en sujetos obesos prediabéticos y animales, lo que probablemente se deba más a la reducción de peso corporal que un eventual efecto inhibitorio sobre la secreción insulínica.

Rol de los endocannabinoides en la regulación de la alimentación

Los consumidores de marihuana refieren habitualmente un incremento descontrolado y transitorio del apetito después de fumar, incluso aunque estén saciados, lo que llevó a investigar la trascendencia que pudieran

tener los endocannabinoides en la regulación de la ingesta alimentaria y por supuesto en la obesidad⁽²⁷⁾. La participación del sistema endocannabinoide como estimulante de la ingesta alimentaria, ha sido plenamente ratificada en modelos de ratones carentes del receptor CB1, quienes exhiben una marcada disminución de su ingesta alimentaria, al igual que con la administración de antagonistas de él a ratones normales, como el rimonabant⁽²⁸⁾. Por el contrario, la administración de endocannabinoides a animales⁽²⁹⁾ o de fármacos agonistas de receptores CB1 produce una fuerte respuesta fágica, lo que ha sido aprovechado por la industria farmacéutica para crear fármacos estimulantes del apetito, algunos de los cuales están actualmente en uso en EEUU y Europa, particularmente indicada en enfermos de SIDA o cáncer que cursan con caquexia (Dronabinol).

También se ha observado que los modelos de obesidad animal ya sea dietaria o genética, cursan con niveles incrementados de endocannabinoides cerebrales, los cuales se revierten con la disminución de peso corporal o

con la administración exógena de leptina, como es el caso de los ratones *ob/ob* (ratón obeso, carente de leptina por mutación del gen que la codifica). Esta observación permitió a Di Marzo⁽³⁰⁾ y su grupo establecer que la leptina desempeña un rol inhibitorio sobre su producción cerebral, incrementando estos cuando existe una alteración en su acción (leptinorresistencia propia de la obesidad dietaria) o ausencia de leptina e incapacidad de acción (obesidad genética, ratón *ob/ob* y *db/db*).

Existe una alta expresión de receptores CB1 en cerebro de mamíferos en áreas involucradas en las vías de recompensa, principalmente en el sistema mesolímbico dopaminérgico, lo que implica que los endocannabinoides median los efectos placenteros o hedónicos de la alimentación, motivando la ingesta de alimentos altamente palatable y teniendo un rol en los efectos adictivos de ciertas drogas⁽⁶⁾.

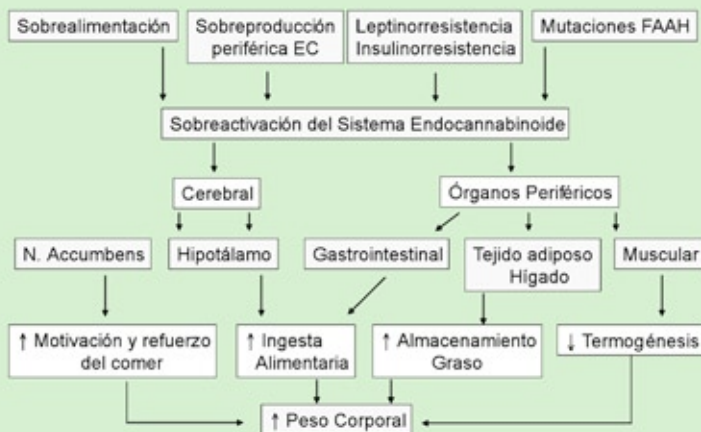
Finalmente nuevos estudios en animales señalan que la ghrelina, una importante hormona gástrica orexígena, basa sus acciones estimulando la secreción de endocannabinoides cerebrales, ya que ratones carentes del receptor CB1, son insensibles a ella, pasando lo mismo cuando previamente se administra un bloqueador de ellos (rimonabant) a animales normales⁽³¹⁾.

Obesidad y sistema endocannabinoide

Apoyado por los hallazgos en diferentes estudios realizados en humanos y en modelos de obesidad genética animal, permiten concluir que el sistema endocannabinoide en la obesidad se encuentra crónicamente sobreactivado, tanto en cerebro como en órganos

Fig. 5

SOBREACTIVACIÓN DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN LA OBESIDAD



Valenzuela A. En: Obesidad y sus comorbilidades. Impresores Maval, Santiago, Chile, 2008.

periféricos, contribuyendo a la ganancia de peso corporal, aunque sus causas precisas se desconocen. Leptinorresistencia, mutación de la enzima FAAH, sobreingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega 6, tabaquismo, y ahora último la insulinoresistencia, han sido propuestos como potenciales mecanismos (Figura 5).

Modelos de obesidad genética animal, con deficiencia de acción de la leptina ya sea por déficit de ella o por ausencia de su receptor, permiten establecer que ésta desempeña un importante rol regulador de la actividad de los endocannabinoides cerebrales, ya que estos se encuentran notablemente incrementados (30). Concordante con estos hallazgos, la administración de leptina a ratones carentes de ella, permite disminuir rápidamente las concentraciones cerebrales de endocannabinoides, al parecer por un incremento de la expresión y actividad de la enzima FAAH, favoreciendo así su inactivación más rápida (32). Por tanto, es posible que en la obesidad humana, debido a la leptinorresistencia, la regulación negativa de la leptina sobre los endocannabinoides cerebrales se pierda, contribuyendo de esta manera a la sobreactivación del sistema endocannabinoide.

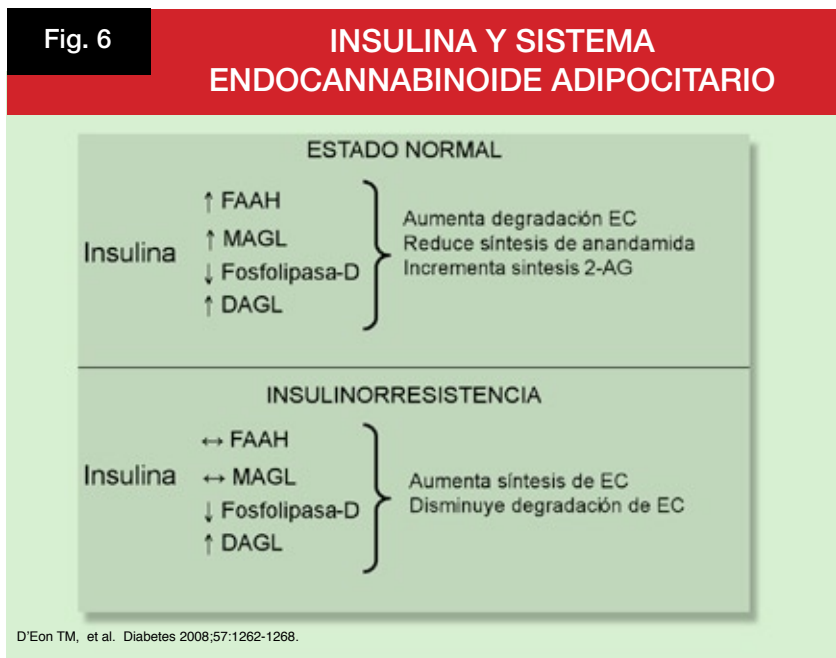
Por otra parte, Engeli(33), midiendo las concentraciones sanguíneas de endocannabinoides (anandamida y 2-AG) en un grupo de mujeres obesas menopáusicas y comparándolo con delgadas, encuentra que las primeras muestran concentraciones notablemente mayores, alcanzando un 35% y 52% más altas para anandamida y 2-AG, respectivamente. En el mismo estudio, describe que las mujeres obesas tienen una disminución de la expresión del receptor CB1 (-34%, probablemente por un exceso de ligando) y de la enzima FAAH (-59%)

en el tejido adiposo, en comparación a las delgadas. Sipe et al(34) por su parte, describe una mutación de la enzima FAAH asociada a obesidad y sobrepeso en blancos y negros pero no en asiáticos. Otros estudios realizados en hombres y mujeres obesas, muestran fehacientemente que las concentraciones plasmáticas de 2-AG se encuentran anormalmente incrementadas, relacionándose positivamente con la cantidad de grasa visceral, a diferencia de las de anandamida, las cuales están normales o en relación inversa a la cantidad de grasa visceral(35,36). Aún no se conoce exactamente la explicación fisiopatológica del origen de las elevaciones plasmáticas de los endocannabinoides en los sujetos obesos, pero es posible que sea el reflejo de una formación incrementada y/o degradación disminuida a nivel tisular.

Un incremento desmedido de la ingesta grasa es otra posible causa de sobreactivación del sistema endocannabinoide, al aportar mayor cantidad de ácidos grasos poliinsaturados omega 6, considerados precursores de fosfolípidos y por tanto de

los endocannabinoides(37). Contrariamente, los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 parecen suprimir la producción de ligandos endógenos, así potencialmente reducir la estimulación del sistema endocannabinoide (38).

El último mecanismo propuesto para tratar de explicar la disfunción del sistema endocannabinoides en la obesidad, es la insulinoresistencia. D'Eon et al(39), en estudios realizados *in vitro* en adipocitos y preadipocitos a los cuales se les induce resistencia a la insulina, observan por primera vez que la insulina en condiciones normales es un importante regulador del metabolismo de los endocannabinoides intracelular en ellos, probablemente a través de un incremento en la expresión de sus enzimas degradadoras (MAGL y FAAH), mientras reduce la enzima sintetizadora DAGL alfa (Figura 6). Lo anterior claramente demuestra que la insulina regula la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de los endocannabinoides, por lo cual la insulinoresistencia pudiera conducir a una alteración de la regulación



de los endocannabinoides intracelulares, favoreciendo anormalmente el incremento por sobre su degradación, lo que pudiera explicar las mayores concentraciones plasmáticas de endocannabinoides en la obesidad. Las consecuencias fisiológicas de la sobreproducción adiposa de endocannabinoides se manifestaría a este nivel por una reducción de la expresión de adiponectina⁽⁴⁰⁾, lipogénesis incrementada⁽²²⁾ y un menor gasto energético y oxidación grasa⁽⁴¹⁾.

Reducción de peso y sistema endocannabinoide

Una pregunta que aún no tiene una respuesta definitiva es que pasa con la sobreactivación del sistema endocannabinoide en el obeso después de bajar de peso. Dos estudios, ambos de Engeli⁽³³⁾, exploran esta interrogante, uno ya mencionado, en el cual 17 mujeres menopáusicas perdieron 5% del peso inicial durante 12 semanas, mediante una combinación de restricción alimentaria y ejercicio y el otro realizado en 13 sujetos jóvenes obesos (hombres y mujeres) quienes durante 12 semanas recibieron sibutramina, bajando también un 5% del peso inicial⁽⁴²⁾. En ambos trabajos no se observaron variaciones en las concentraciones plasmáticas de anandamida y de 2-AG, como tampoco en la expresión del receptor cannabinoide CB1 y de la FAAH en tejido adiposo subcutáneo abdominal. Pudiera ser que la modesta reducción de peso corporal sea insuficiente para observar cambios o bien que la disfunción del sistema endocannabinoide ocurre como resultado de modificaciones genéticas asociadas con obesidad.

Rimonabant: El primer antagonistas selectivo del receptor cannabinoide CB1

Hace poco tiempo atrás fue lanzado al mercado para el tratamiento de la obesidad el rimonabant, el primer antagonista oral de los receptores cannabinoide CB1 (Tabla 2), el cual se encuentra disponible solo en algunos países, no siendo aún aprobado por la FDA en los Estados Unidos, particularmente por sus potenciales efectos adversos de tipo psiquiátrico (ansiedad y depresión). Contrariamente la *European Medicines Evaluation Agency* (EMA), aprobó

(- 4,6 kg con respecto al placebo) y en la mantención del peso perdido, sino que además se asociaba a una mejoría significativa de varios parámetros de riesgo cardiovascular, particularmente perfil lipídico, glicemia, presión arterial, proteína C reactiva y circunferencia cintura, que sobrepasaba a lo esperado para la baja de peso lograda. Igualmente, se alcanzaron reducciones significativas en la prevalencia del síndrome metabólico postratamiento. Es importante destacar que en el estudio RIO-Diabetes mejoró ostensiblemente la glicemia en el grupo con rimonabant 20 mg, quienes alcanzaron una disminución en la hemoglobina

Tabla 2

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DEL RIMONABANT

Mecanismo de acción	Antagonista de los receptores CB1
Dosis habitual	20 mg diarios
Absorción	No conocida
Unión a proteínas plasmáticas	99,9%
Tiempo de peak de concentración	2 horas
Metabolismo	Hepático – Citocromo 450 3A4 y vía amidohidrolasa a metabolitos inactivos
Eliminación	Excreción biliar y fecal
Vida media de eliminación	6 a 9 días (16 días en obesos)

el uso de rimonabant como fármaco antiobesidad, concluyendo que sus efectos beneficiosos superaban sus riesgos, excepto en pacientes depresivos y/o que estaban ingiriendo antidepresivos.

Los estudios **RIO** (*Rimonabant In Obesity*), fue un conjunto de cuatro estudios, *RIO-North America* (NA)⁽⁴³⁾, *RIO-Europe*⁽⁴⁴⁾, *RIO-Lipids*⁽⁴⁵⁾ y *RIO-Diabetes*⁽⁴⁶⁾, realizados con el propósito de evaluar la eficacia y seguridad de rimonabant en más de 6.600 sujetos obesos o con sobrepeso con enfermedades metabólicas asociadas (dislipidemia, diabetes tipo 2 o hipertensión arterial). En ellos se estableció que rimonabant a dosis de 20 mg diarios en una dosis, administrado durante 1 o 2 años, era efectivo no solo en la reducción de peso corporal

glicosilada (HbA1c) de 0,7 % respecto al grupo placebo (p <0.001)⁽⁴⁶⁾.

Rimonabant fue en general bien tolerado en los estudios RIO, observándose efectos adversos menores como náuseas, vértigos, diarreas e insomnio, los cuales ocurrieron entre 1% a 9% más frecuente que con el placebo. Por otra parte, los efectos adversos de tipo psiquiátricos, tales como ansiedad, fobia y depresión se manifestaron con una mayor frecuencia que en el grupo placebo y fueron causa de discontinuación del fármaco en un 6% a 7% en el grupo rimonabant, principalmente por depresión⁽⁴⁷⁾.

Lossíntomas de tipo psiquiátrico producidos por el rimonabant han sido ampliamente discutidos y son una de las causales como se mencionó, por las cuales la FDA no ha aprobado

su uso en los Estados Unidos. Es importante destacar que los estudios RIO excluyeron solo a pacientes con enfermedad psiquiátrica clínicamente significativa e historia de depresión severa, considerada ésta última como aquella depresión que podría conducir a su hospitalización o con dos o más episodios recurrentes de depresión o bien historia de intento de suicidio.

Por su parte, el estudio **SERENADE**⁽⁴⁸⁾ (*Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-Naive Diabetic Patients* [Estudio para evaluar la eficacia de rimonabant en pacientes diabéticos que nunca recibieron fármacos]) destinado a valorar los efectos del rimonabant sobre la glicemia en pacientes diabéticos sin tratamiento farmacológico hipoglicemiante anterior, mostró que aquellos que se les administró 20 mg de rimonabant diarios en asociación con una dieta de - 600 kcal al día por 6 meses, experimentaron mejorías significativas en el control de la glicemia y en el peso así como en otros factores de riesgo cardiovascular tales como el colesterol HDL y los triglicéridos, en comparación al placebo. La disminución de la hemoglobina glicosilada fue de un 0,8%, respecto de un valor basal de 7,9, mientras que en el grupo placebo fue de solo 0,3%, en este aspecto más del 50% de los pacientes del grupo tratado con rimonabant en el estudio alcanzó concentraciones de HbA1c inferiores al 7%, el nivel deseado para el control de la glucosa según las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). En cuanto a la reducción de peso observada en el estudio SERENADE esta fue de 6,7 kg. para los pacientes tratados con rimonabant 20 mg, mientras que los pacientes que recibieron placebo fue de 2,7 kg. Este estudio demuestra que rimonabant disminuye de manera importante la glicemia con el beneficio adicional de una significativa pérdida de peso y la mejoría de otros factores de riesgo cardiovascular. Entre los

efectos adversos observados en el grupo con rimonabant, destacan: náuseas, infección respiratoria superior, depresión y cefalea.

Otro estudio con Rimonabant recientemente finalizado es el **STRADIVARIUS** (*Strategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant-the IVUS Study*)⁽⁴⁹⁾. Un estudio aleatorizado y doble ciego realizado con el objetivo de comprobar si la reducción de peso y de ciertos factores de riesgo cardiometabólico reducían la progresión de la enfermedad coronaria aterosclerótica en pacientes con obesidad abdominal y riesgo cardiovascular elevado. Para ello se administró rimonabant 20 mg/día a un grupo de 839 pacientes, procedentes de 112 centros de Norteamérica, Europa y Australia, comparándolos con un grupo control de 679 sujetos a los cuales se les administró solo placebo durante 18 meses, evaluando mediante ultrasonido intravascular el porcentaje de cambio en el volumen del ateroma. Los resultados, fuera de todo lo esperado, muestran que a pesar de la baja de peso (4,3 kg más que el placebo) y la mejoría de varios parámetros de riesgo cardiovascular (-4,5 cm cintura, +22,4% HDL, -20,5% triglicéridos) no se observó disminución de la progresión de la aterosclerosis coronaria. También es de notar que al igual que en otros estudios con rimonabant los efectos adversos psiquiátricos fueron significativamente mayores que en el grupo placebo (43,4% vs 28,4%), aunque aquellos severos tales como depresión mayor e ideación suicida fueron relativamente poco comunes, ocurriendo con similar frecuencia en ambos grupos, 4,7% vs 3,8%, rimonabant y placebo respectivamente. Es interesante resaltar que en este estudio, se enroló algunos pacientes que tenían

antecedentes previos de enfermedad psiquiátrica. Síntomas gastrointestinales, tales como náuseas fueron también más frecuentes en el grupo con rimonabant (14,9% vs 5,5%).

Otros dos estudios se están realizando con rimonabant para evaluar sus efectos benéficos en pacientes con un alto riesgo cardiovascular, ellos son el **AUDITOR** (*Atherosclerosis Underlying Development Assessed by Intima-Media Thickness in Patients on Rimonabant*) y el **CRESCENDO** (*Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular End Points and Outcomes*)⁽⁵⁰⁾. Este último está investigando el efecto del rimonabant en el infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular en 17.000 sujetos obesos.

Bloqueo del sistema endocannabinoide y adiponectina

Gran parte de los efectos positivos del rimonabant sobre la disminución de factores de riesgo cardiometabólico observados en los diferentes estudios, particularmente el RIO y SERENADE, muestran que además de los propiamente observados con la baja de peso corporal, pueden ser atribuidos al incremento directo de la elevación de las concentraciones plasmáticas de adiponectina, al incrementar su síntesis adipocitaria⁽⁴⁸⁾. El bloqueo de los receptores cannabinoide CB1 ubicado en la membrana adipocitaria, trae consigo un incremento significativo de la síntesis y liberación de adiponectina por parte del adipocito (además de una inhibición de la lipoproteína lipasa), elevándose sus niveles circulantes. Como se sabe, la obesidad al igual que la diabetes mellitus tipo 2, cursa con bajas concentraciones plasmáticas de adiponectina (hipoadiponectinemia), una hormona con actividad insulinosensibilizante, antiinflamatoria y antiaterogénica. La restauración de

las concentraciones de adiponectina plasmática ya sea mediante reducción de peso o fármacos (glitazonas) conduce a una mejoría de varios parámetros clínicos y metabólicos alterados en la obesidad y/o diabetes, por lo que es considerada una hormona adipocitaria clave en la génesis o protección de patologías metabólicas comúnmente aparejadas a la obesidad, dependiendo de sus niveles plasmáticos. Datos provenientes de estudios humanos usando rimonabant demuestran que alrededor del 50% de los efectos beneficiosos del bloqueo de los receptores CB1 sobre las concentraciones de adiponectina, colesterol HDL y triglicéridos son independientes de la baja de peso^(44, 45). Por tanto, en resumen, a la natural elevación de sus concentraciones plasmáticas secundaria a la baja de peso corporal se le suma la producida directamente por rimonabant, al estimular su síntesis adipocitaria.

Futuros fármacos antiobesidad antagonistas y agonistas inversos de los receptores cannabinoides CB1.

Una gran cantidad de fármacos antiobesidad bloqueadores del sistema endocannabinoides están siendo investigados por diferentes compañías farmacéuticas, algunos de los cuales ya están siendo probados en humanos. El taranabant (Merck), es uno de ellos, del cual se han dado a conocer recientemente los resultados preliminares de un estudio⁽⁵¹⁾ que enroló a 2.502 sujetos obesos, con patología metabólica asociada, a quienes se les administró tres diferentes dosis de taranabant (2, 4 y 6 mg/día) o placebo, durante 52 semanas. Según éste estudio, el taranabant mostraría una eficacia similar al rimonabant en términos de reducción de peso y mejoría de parámetros de riesgo cardiovascular, no obstante pareciera diferenciarse de él en una menor prevalencia de efectos adversos,

particularmente de tipo psiquiátrico (ansiedad, depresión, cambios del humor, irritabilidad y especialmente ideación suicida) y gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarreas). Dosis no superiores a 2 mg diarios de acuerdo a los primeros informes serían las más recomendables, lográndose bajas de peso similares a las obtenidas con 4 y 6 mg, pero con muchísimos menos efectos adversos⁽⁵²⁾.

Conclusiones

El sistema endocannabinoides regula la alimentación y gasto energético, entre muchas otras funciones, estando altamente conservado en las diferentes especies animales. Su bloqueo a través de fármacos antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoides CB1, con la finalidad de obtener reducción de peso corporal está en etapa de constante investigación. El uso de rimonabant como fármaco antiobesidad exige previamente un detallado análisis del historial psiquiátrico del paciente, estando reservado solo para aquellos obesos o con sobrepeso que no lo tengan y/o que no estén bajo tratamiento antidepressivo actual. ■

Referencias

- 1.- Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964;86:1646-1647.
- 2.- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561-564.
- 3.- Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992;258:1946-1949.
- 4.- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterisation of peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61-65.
- 5.- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. Identification of an endogenous 2-mono-glyceride, present in canine gut, that binds to

cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995;50:83-90.

6.- Pagotto U, Marsicano G, Cota D, et al. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Rev* 2006;27:73-100.

7.- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997;74:129-180.

8.- Ravinet Trillou C, Delgorge C, Menet C, et al. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes* 2004;28:640-648.

9.- Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;410:822-825.

10.- Kyrou J, Valsamakis G, Tsigos C. The endocannabinoid system as a target for the treatment of visceral obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1083:270-305.

11.- Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 2005;310:329-332.

12.- Juan-Picó P, Fuentes E, Bermúdez-Silva FJ, et al. Cannabinoid receptors regulate Ca²⁺ signals and insulin secretion in pancreatic beta-cell. *Cell Calcium* 2006;39:155-162.

13.- Roche R, Hoareau L, Bes-Houtmann S, et al. Presence of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, in human omental and subcutaneous adipocytes. *Histochem Cell Biol* 2006;126:177-187.

14.- Blazquez C, Casanova ML, Planas A, et al. Inhibition of tumour angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J* 2003;17:529-531.

15.- Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature* 2001;410:588-592.

16.- Vickers SP, Webster LJ, Wyatt A, et al. Preferential effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR 141716, on food intake and body weight gain of obese (fa/fa) compared to lean Zucker rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;167:103-111.

17.- Cota D, Marsicano G, Tschöp M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112:423-431.

18.- Kola B, Hubina E, Tucci SA, et al. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via

AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2005;280:25196-25201.

19.- Perwitz N, Fasshauer M, Klein J. Cannabinoid receptor signaling directly inhibits thermogenesis and alters expression of adiponectin and visfatin. *Horm Metab Res* 2006;38:356-358.

20.- Matias I, Gonther MP, Orlando P, et al. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3171-3180.

21.- Gary-Bobo M, Elachouri G, Scatton B, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3 F442A preadipocytes. *Mol Pharmacol* 2006;69:471-478.

22.- Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005;115:1298-1305.

23.- Gomez R, Navarro M, Ferrer B, et al. A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci* 2002;22:9612-9617.

24.- Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005;8:585-589.

25.- Liu YL, Connoley IP, Wilson CA, et al. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes* 2005;29:183-187.

26.- Nakata M, Yada T. Cannabinoids inhibit insulin secretion and cytosolic Ca²⁺ oscillation in islet beta-cells via CB1 receptors. *Regul Pept* 2008;145:49-53.

27.- Berry EM, Mechoulam R. Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacol Ther* 2002;95:185-190.

28.- Fride E, Ginzburg Y, Breuer A, et al. Critical role of the endogenous cannabinoid system in mouse pup suckling and growth. *Eur J Pharmacol* 2001;11:419;207-214.

29.- Jamshidi N, Taylor DA. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol* 2001;134:1151-1154.

30.- Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*

2001;410:822-825.

31.- Kola B, Farkas I, Christ-Crain M, Wittmann G, et al. The orexigenic effect of ghrelin is mediated through central activation of the endogenous cannabinoid system. *PLoS ONE* 2008;3(3):e1797.

32.- Maccarrone M, Di Rienzo M, et al. Leptin activates the anandamide hydrolase promoter in human T lymphocytes through STAT3. *The Journal of biological chemistry* 2003;278:13318-1324.

33.- Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 2005;54:2838-2843.

34.- Sipe JC, Waalen J, Gerber A, et al. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int J Obes* 2005;29:755-759.

35.- Blüher M, Engeli S, Klötting N, et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes* 2006;55:3053-3060.

36.- Côté M, Matias I, Lemieux I, et al. Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *Int J Obes* 2007;31:692-699.

37.- Matias I, Bisogno T, DiMarzo V. Endogenous cannabinoids in the brain and peripheral tissues: Regulation of their levels and control of food intake. *Int J Obes* 2006;30(suppl 1):S7-S12.

38.- Oda E. N-fatty acids and endocannabinoid system. *Am J Clin Nutr* 2007;85:919.

39.- D'Eon TM, Pierce KA, Roix JJ, et al. The Role of Adipocyte Insulin Resistance in the Pathogenesis of Obesity-Related Elevations in Endocannabinoids. *Diabetes* 2008;57:1262-1268.

40.- Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* Apr 2003;63:908-914.

41.- Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Amone M, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J* 2005;19:1567-1569.

42.- Engeli S, Heusser K, Janke J, et al. Peripheral endocannabinoid system activity in patients treated with sibutramine *Obesity*

2008;16(5):1135-1137.

43.- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, for the RIO-North America Study Group: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-775.

44.- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, the RIO-Europe Study Group: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-1397.

45.- Despres J-P, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-2134.

46.- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, for the RIO-Diabetes Study Group: Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-1672.

47.- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-77.

48.- Rosenstock J, Iranmanesh A, Hollander PA. Improved glycemic control with weight loss plus beneficial effects on atherogenic dyslipidemia with rimonabant in drug-naive type 2 diabetes: the SERENADE trial. Presented at: The American Diabetes Association 67th Annual Scientific Sessions; June 22-26, 2007; Chicago.

49.- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease. The STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:1547-1560.

50.- ClinicalTrials.gov. CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints and outcomes. December, 2005: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/>

51.- Gantz I, et al. A two-year study to assess the efficacy, safety and tolerability of taranabant in obese patients: 52 week results" ACC Meeting 2008; Abstract 1021-220.

52.- Kirkham TC. Taranabant cuts the fat: new hope for cannabinoid-based obesity therapies? *Cell Metab* 2008;7:1-2.

Tratamiento farmacológico de la obesidad infantil y adolescencia

Dr. Alberto Kohan M.*

Introducción

En las últimas décadas, la prevalencia de la obesidad infantil está aumentando de manera vertiginosa en la mayor parte de los países desarrollados y en desarrollo, siendo actualmente esta patología uno de los retos fundamentales de salud pública⁽¹⁾. En Estados Unidos un 18% de los pacientes pediátricos son obesos (IMC para la edad mayor al percentil 95), mientras que 2 a 6% exhiben extrema obesidad (IMC para la edad

mayor al percentil 99)⁽²⁾. En Chile, la obesidad infantil también ha alcanzado proporciones epidémicas, particularmente en los menores de 6 años. (Tabla 1). A nivel mundial se calcula que aproximadamente sobre 22 millones de niños menores de 5 años están con sobrepeso u obesidad⁽³⁾.

En su evolución, la obesidad infantil provoca graves complicaciones físicas y psíquicas y aunque su verdadera etiología es desconocida, existe una constante preocupación por encontrar una

terapia eficaz, que permita limitar o disminuir las complicaciones médicas anteriormente mencionadas, como también su progresión hacia la adultez, ya que una parte importante de ellos continuarán siendo obesos cuando adultos⁽⁴⁾.

Dentro de las complicaciones físicas de los niños obesos, especialmente en aquellos con distribución central de la grasa, además de la hipertensión arterial y dislipidemia, llama poderosamente la atención la presencia de algunas complicaciones usualmente

* Médico Pediatra, Tesorero de la Sociedad Chilena de Obesidad

observadas en la obesidad del adulto, particularmente diabetes mellitus tipo 2, insulinoresistencia/hiperinsulinismo y apnea al sueño, a las cuales suelen asociarse alteraciones psicológicas, destacando entre estas últimas la depresión^(5,6). Además es importante destacar la alta prevalencia del síndrome metabólico reportada en niños y adolescentes (12 a 19 años de edad) provenientes del NHANES III, que alcanzó un 29% para aquellos con un IMC sobre el percentil 95, versus 4,2 en normopesos⁽⁷⁾. En Chile Burrows, aplicando los mismos criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico (Cook, 2003) en un grupo de niños de entre 6 y 16 años, encuentra que la prevalencia del síndrome metabólico fue significativamente mayor en niños obesos y con sobrepeso, 29,8% y 4,3, respectivamente⁽⁸⁾.

Por las razones expuestas anteriormente, se torna imprescindible poder contar con medidas más efectivas de tratamiento, que permitan alcanzar reducciones de peso corporal que disminuyan significativamente el riesgo de expresar estas comorbilidades, como también el desarrollo de enfermedad cardiovascular temprana.

Desde una perspectiva etiológica, la obesidad infantil comparte los mismos factores ambientales y genéticos de la obesidad del adulto, que dan como resultado que la ingesta energética supere crónicamente al gasto energético. Por otra parte, en la actualidad los cambios de estilos de vida, que involucren una alimentación hipocalórica equilibrada junto a un incremento de la actividad física, constituyen los pilares fundamentales del tratamiento de la obesidad infantil y del adolescente, que deben anteceder al tratamiento farmacológico. Por supuesto que lo anterior solo es

Tabla 1 PREVALENCIA DE OBESIDAD EN MENORES DE 6 AÑOS (MINSAL) Y ESCOLARES DE 1º AÑO BÁSICO (JUNAEB) 2002-2006

Año	Menores de 2 años* (%)	2 a 5 años* (%)	Primero Básico** (%)
2002	6,0	8,1	17,0
2003	5,9	8,1	16,7
2004	5,9	8,2	17,3
2005	4,8	8,2	18,5
2006	4,1	9,1	19,4

*Minsal; **Junaeb

posible alcanzarlo con el compromiso y participación activa del grupo familiar. Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos desplegados en su tratamiento, la obesidad infantil se caracteriza por una alta tasa de fracaso, lo que constituye un grave problema familiar y médico. Concientes de esta desalentadora realidad, se ha estado experimentando con algunos fármacos de apoyo en el tratamiento de la obesidad infantil, con el objetivo que al igual que lo que ocurre en el adulto, permitan una mayor adherencia al tratamiento convencional de la obesidad y así tener un mayor éxito en su tratamiento y mantención del peso perdido. Algunos de estos fármacos, como es el caso de la metformina, fundamentan su uso basado en la experiencia existente con ella en el tratamiento de la diabetes tipo 2 infantil y en el síndrome de ovario poliquístico. Otros agentes antiobesidad, tales como sibutramina y orlistat, justifican su administración en los relativos buenos resultados obtenidos en el manejo farmacológico de la obesidad adulta.

Tratamiento farmacológico

La experiencia pediátrica con el uso de reconocidos fármacos antiobesidad tales como orlistat y sibutramina o bien con otros cuyo propósito terapéutico inicial no es la reducción de peso, como es el caso de la metformina, es aún sumamente limitada y controversial y si bien existen algunos trabajos que sugieren algún grado de efectividad, estos son escasos (Tabla 2). De tal forma que en la actualidad, a excepción del orlistat, no existen fármacos antiobesidad aprobados para el tratamiento de niños obesos menores de 16 años, siendo su uso excepcional en edades inferiores, quedando este en manos de médicos que estén familiarizados con ellos y siempre que los beneficios superen a los riesgos de su administración. Por otra parte, una variedad de efectos adversos son descritos con el uso de ellos, lo cuales limitan su empleo e incrementan el abandono de este (Tabla 3).

Tabla 2

EFFECTOS SOBRE EL IMC Y PARÁMETROS METABÓLICOS DE FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD PEDIÁTRICA ⁽⁹⁾

	Orlistat (n=357)	Sibutramina (n=464)	Metformina (n=54)
Peso (Kg)	-2,5	-7,7	-3,15
IMC (Kg/m ²)	-0,86	-2,8	-1,38
IMC score z	No medido	-0,20	-0,18
Glucosa (mg/dL)	No*	No	-3,9
Insulina (µ/ml)	No	0 a -7	-8,2
Lípidos	No	0 a -25,2 mg/dL* 0 a +3,1 mg/dL**	Beneficios

Los datos representan valores promedios restados al placebo, recopilados de estudios doble ciego, randomizado, controlado con placebo (orlistat, sibutramina, metformina). El promedio de error de estándar fue aproximadamente 15% de los valores promedios. No = No efectos significativos detectado, ** Triglicéridos, *** HDL., IMC z, IMC SD score.

Tabla 3

CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD PEDIÁTRICA

	Dosis	Mecanismo de acción antiobesidad	Efectos adversos
Orlistat	120 mg 3 veces al día con las comidas principales, máximo 1 hora después.	Inhibidor de lipasas gastrointestinales y pancreáticas. Disminuye la absorción grasas intestinal 30%.	Malabsorción, cólicos, meteorismo, diarreas, incontinencia fecal. Deficiencias vitaminas liposolubles ADEK.
Sibutramina	10 a 15 mg una vez al día, con el desayuno	Inhibe recaptación de los neurotransmisores serotonina y NA.	Cefalea, insomnio, taquicardia, sequedad bucal, constipación, mareos, aumento de presión arterial y frecuencia cardíaca.
Metformina	500 - 850 mg 2 a 3 veces al día.	Desconocido, pero al parecer aumentado actividad de la AMPK cerebral.	Diarreas, cólicos, sabor metálico, náuseas, meteorismo.

Orlistat

El orlistat, un inhibidor irreversible de las lipasas pancreáticas y gastrointestinales, que promueve la eliminación fecal de grasas dietarias en aproximadamente un 30%, por ende impidiendo su adecuada absorción intestinal, siendo hoy el único fármaco aprobado para el tratamiento de niños obesos mayores de 12 años de edad.

El estudio XENDOS⁽¹⁰⁾ (*XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*) mostró que orlistat es más eficaz a 4 años que el placebo en la reducción y mantención del peso perdido en sujetos adultos obesos, además de tener un impacto positivo en el perfil lipídico y glicémico, reduciendo en este último caso en un 37% el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en comparación al placebo. Donde estos resultados beneficiosos a largo plazo sobre el peso corporal y parámetros metabólicos puedan ser extrapolados a niños menores, es desconocido.

Los estudios de McDuffie⁽¹¹⁾ y de Chanoine⁽¹²⁾, fueron los primeros en mostrar la efectividad de orlistat en el manejo de la obesidad en adolescentes de entre 12 y 17 años, con y sin comorbilidades, respectivamente. En el primero de ellos, se administró orlistat a dosis de 120 mg 3 veces al día durante 12 semanas, a un grupo de 20 adolescentes obesos (IMC: 43,8 ± 12,4 kg/m²) sin comorbilidades, en asociación con dieta, actividad física y terapia conductual. Al final del estudio, los 17 pacientes que completaron el tratamiento, mostraron una reducción significativa del peso (2,6 ± 3,0%) y grasa corporal (4,6 ± 4,2%) asociada a disminución del colesterol total y LDL, con un aumento significativo en la sensibilidad insulínica. En general orlistat fue bien tolerado y sus efectos gastrointestinales fueron

leves con tendencia a disminuir durante el tratamiento.

El trabajo de Chanoine, fue más completo, ya que utilizó un diseño a doble ciego y controlado con placebo (n=182), que involucró a un número mayor de adolescentes obesos (n=357) de entre 12 y 16 años, sin comorbilidades, quienes recibieron orlistat 120 mg 3 veces al día durante 1 año. Entre los resultados obtenidos, se observó una reducción del IMC en el grupo con orlistat de 0,55 kg/m², mientras que en el grupo placebo incrementó en promedio 0,31 kg/m² (Figura 1), como también un número superior de adolescentes que lograron una disminución mayor al 5% y 10% en el IMC con orlistat vs placebo (26,5% vs 15,7% y 13,3% vs 4,5%, respectivamente). En cuanto a la pérdida de masa grasa, esta fue mayor en el grupo de orlistat que en el grupo placebo (-2.401 g orlistat vs. -380 g placebo), reflejando que la reducción de IMC se hizo a expensas de masa grasa. Es importante destacar que la razón por la cual se

analizan las diferencias de IMC y no de peso, es porque los cuerpos de los adolescentes se encuentran en crecimiento, adquiriendo masa tisular y, por ende, peso.

Referente a efectos adversos, estos fueron de tipo gastrointestinal y en general suaves a moderados. No hubo déficit de vitaminas liposolubles en el grupo con orlistat.

Sibutramina

Es un fármaco antiobesidad que intensifica la saciedad y el gasto energético a nivel central, al incrementar los niveles de noradrenalina y serotonina, mediante una inhibición de la recaptación de ambos neurotransmisores. Entre los fármacos empleados en la obesidad pediátrica, la sibutramina es la que ha demostrado mayores reducciones de peso corporal.

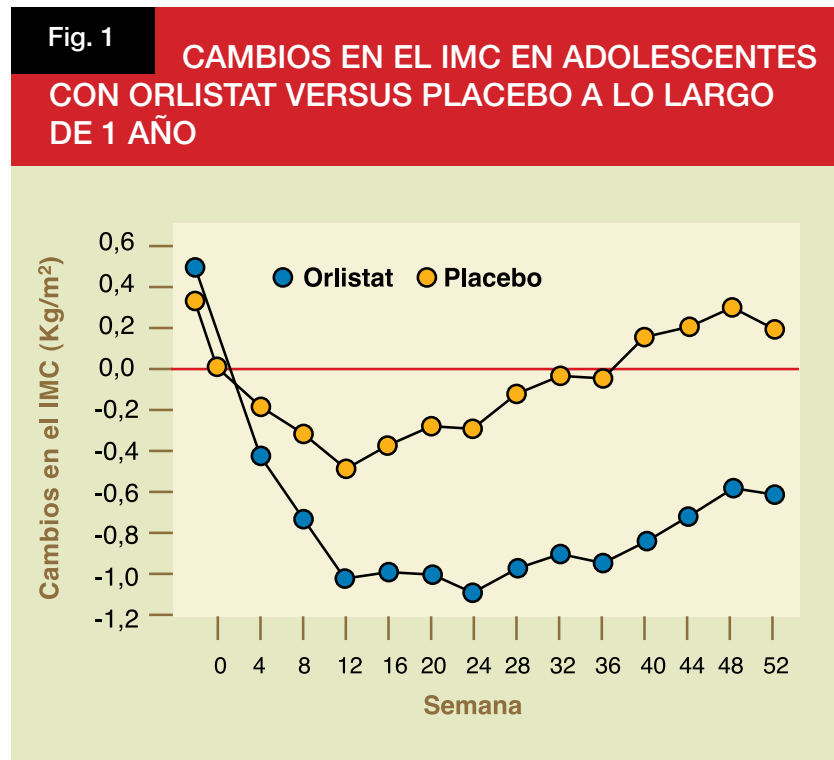
El estudio STORM⁽¹³⁾ (*Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*), realizado en adultos obesos con la finalidad de objetivar la eficacia y

seguridad de sibutramina 10 a 15 mg diarios durante 2 años, demostró que reduce significativamente el peso corporal y que es capaz de mantener el peso perdido a través del tiempo. Sin embargo, dado que su uso en la población pediátrica está restringido para adolescentes obesos mayores de 16 años, existen muy pocos estudios que evalúen su eficacia y seguridad en niños obesos menores de 16 años, destacando el de Berkowitz y Godoy-Matos.

Berkowitz, et al⁽¹⁴⁾, realizaron un estudio de tipo aleatorio, a doble ciego y multicéntrico, de 1 año de duración, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la sibutramina asociada a la terapia conductual y dietaria (déficit 500 kcal diarias), en un grupo de 498 adolescentes obesos, de entre 12 y 16 años de edad. Se emplearon dosis de sibutramina entre 10 a 15 mg diarios, observándose que el grupo con sibutramina (n = 368) perdió en promedio 6,4 kg, mientras que los que tomaban placebo (n = 130) aumentaron alrededor de 1,8 kg.

Godoy-Matos, et al⁽¹⁵⁾, administraron 10 mg de sibutramina diarios más restricción dietaria a un grupo de 60 adolescentes obesos, de entre 14 y 17 años, durante un período de 6 meses, obteniendo una reducción de peso corporal promedio de 10,3 kg, versus 2,4 kg para el grupo placebo, sin mayores efectos adversos. El promedio de reducción del IMC fue significativamente mayor en el grupo con sibutramina (3,6 kg/m² vs 0,9 kg/m²)

Sus efectos adversos, en especial taquicardia, cefalea y elevación de la presión arterial, al igual que en el adulto, han restringido su uso y son una constante preocupación médica, lo cual obliga a un control más estricto cuando están bajo tratamiento con sibutramina. La sibutramina no debería emplearse en adolescentes con hipertensión



arterial mal controlada, enfermedad cardiovascular y también enfermedad psiquiátrica preexistente o en conjunto con otros inhibidores de la recaptación de serotonina o de la monoamino oxidasa (IMAO).

Metformina

La metformina es un fármaco antidiabético que suprime la producción endógena de glucosa e incrementa la insulinosensibilidad y que está siendo utilizado durante muchos años como de primera línea en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 del adulto obeso y niños mayores de 10 años. Igualmente, una gran experiencia se ha acumulado en el último tiempo con su uso en adolescentes con síndrome de ovario poliquístico, lo que ha motivado a una mayor investigación de sus acciones⁽¹⁶⁾. También existen algunos estudios que señalan su utilidad en pacientes pediátricos no diabéticos que presentan esteatohepatitis no alcohólica⁽¹⁷⁾.

Entre los efectos observados con el uso crónico de metformina en adultos, adolescentes y niños, está una reducción discreta del peso corporal⁽¹⁸⁾, cuyos mecanismos no están del todo claro, pero que parecieran involucrar a una disminución de la ingesta energética más que a un incremento del gasto energético, vía inhibición de la enzima AMPK cerebral⁽¹⁹⁾. Basados en estos hallazgos, se ha promovido el uso de metformina para niños y adolescentes con obesidad que cursen con insulinoresistencia o prediabetes, aunque hasta el presente no ha sido aprobado su uso para estas condiciones. Algunos estudios señalan que aquellos adolescentes que exhiben mayores bajas de peso con el uso de la metformina, son quienes tienen inicialmente un nivel de insulinoresistencia más elevado⁽²⁰⁾.

Kay, et al⁽²¹⁾, describe el uso de metformina 850 mg 2 veces al día asociado a una restricción dietaria, en 12 adolescentes obesos hiperinsulinémicos no diabéticos, por 8 semanas, reportando una mayor pérdida porcentual de peso que el grupo placebo (6,5% vs 3,8%) junto a una mayor disminución de masa grasa e insulinoresistencia.

Srinivasan, et al⁽²²⁾, administraron metformina 1 g diario a un grupo de 28 pacientes obesos insulinoresistentes, de edades entre 9 y 18 años (promedio 12,5 años), durante un período de 6 meses. Se observó una buena tolerancia y un mayor efecto de la metformina sobre el placebo, en cuanto a disminución de peso (-4,35 kg), IMC (-1,26 kg/m²), circunferencia cintura (-2,8) e insulinemia en ayunas (-2,2 uU/ml).

La metformina no solo se ha utilizado para disminuir el peso corporal en niños y adolescentes obesos, sino también para prevenir la ganancia de este. En tal sentido, hay trabajos que reportan un menor incremento de peso corporal en niños en tratamiento con fármacos antipsicóticos (olanzapina, risperidona, etc) cuando concomitantemente se les administra metformina⁽²³⁾.

En cuanto a sus efectos adversos de la metformina en niños, al igual que en adulto, lejos predominan los gastrointestinales, tales como cólicos, meteorismo y diarreas.

¿Que fármacos deberíamos usar en el tratamiento de la obesidad infantil?

La evidencia disponible sugiere que el fármaco que se escoja para el tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes debe ser personalizado, poniendo especial atención en la edad, antecedentes familiares y

presencia de comorbilidades, como insulinoresistencia, prediabetes o diabetes y síndrome de ovario poliquístico. En este último caso, la metformina o el orlistat por sus efectos beneficiosos sobre la glicemia, parecen ser de mayor utilidad, al igual que en presencia de esteatosis hepática, aunque claramente se requieren de mayores estudios para definir claramente que fármaco debemos utilizar. De los fármacos que se han experimentado en el tratamiento de la obesidad pediátrica, la sibutramina es la que ha reportado mayores descensos de peso corporal. Por su capacidad de incrementar la saciedad, lo hace especialmente recomendable en aquellos adolescentes que presenten dificultad para finalizar la ingesta alimentaria.

¿Cuánto tiempo usar?

Si se tiene en consideración que la obesidad es una enfermedad crónica, es decir para toda la vida, es lógico suponer que si se utiliza algún fármaco para su control, este debiera ser empleado también crónicamente, situación que en la práctica clínica no es así por abandono del paciente, argumentando ineficiencia del fármaco, temor a sus efectos adversos o simplemente debido al costo económico que significa mantener un tratamiento médico de por vida.

Por otra parte, sabemos por los tratamientos en los obesos adultos, que bajas de peso mayores al 10% del peso inicial son difíciles de alcanzar y que la mayor reducción de peso se produce habitualmente dentro de los primeros 6 meses de tratamiento integral, para recuperarlo en un tiempo variable cuando se suprime el fármaco y/o se abandona el estilo de vida saludable. Donde lo anterior se cumple en niños está por verse, pero ciertamente todo parece apuntar que

debiera ser así. La no existencia de fármacos antiobesidad que cumplan los requisitos ideales propuestos por la OMS⁽²⁴⁾, hace que por el momento estos sean administrados a un grupo muy seleccionados de niños y adolescentes, en donde claramente sus beneficios sobrepasen los riesgos de estos, no habiendo consenso por el tiempo a emplearse, por no disponer de estudios a largo plazo en esta población.

Conclusiones

En resumen, la administración de fármacos como parte del tratamiento integral de la obesidad pediátrica, está aún en etapa experimental y solo debe ser incorporada en aquellos niños o adolescentes obesos que exhiban un perfil de riesgo cardiometabólico elevado y en quienes el cambio de estilo de vida no haya dado resultado. Al igual que lo observado en el adulto, sus resultados a corto plazo son discretos en términos de reducción de peso y este parece ser facilitado de manera importante por los cambios de estilo de vida. Existe una marcada variación individual en cuanto a los resultados obtenidos y a la presentación de sus efectos adversos. Con respecto a donde son extrapolables las acciones metabólicas beneficiosas de algunos de ellos en esta población, como orlistat y metformina, como por ejemplo en la prevención de la diabetes tipo 2, son aún desconocidas. ■

Referencias

- 1.- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1728-1732.
- 2.- Freedman DS. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa

- Heart Study. *J Pediatr* 2007;150:12-17.
- 3.- Deitel M. The International Obesity Task Force and 'globesity'. *Obes Surg* 2002;12:613-614.
- 4.- Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-873.
- 5.- Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, et al. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996;128:608-615.
- 6.- Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescent with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-810.
- 7.- Cook S, Weitzman M, Auinger MS. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-827.
- 8.- Burrows R, Leiva L, Weistaub G, et al. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. *Rev Méd Chile* 2007;135:174-181.
- 9.- Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity. *Diabetes Care* 2007;30:395-402.
- 10.- Torgersen JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-161.
- 11.- McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, et al. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions. *Obes Res* 2002;10:642-650.
- 12.- Chanoine JP, Hampel S, Jensen C, et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2873-2883.
- 13.- James WPT, Astrup A, Finer N, et al. for the STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2119-2125.
- 14.- Berkowitz B, Fujioka K, Daniels SR, et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:81-90.

- 15.- Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1460-1465.
- 16.- Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2767-2774.
- 17.- Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, et al. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:871-879.
- 18.- Schultes B, Oltmanns KM, Kern W, et al. Modulation of hunger by plasma glucose and metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1133-1141.
- 19.- Chau-Van C, Gamba M, Salvi R, et al. Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured hypothalamic neurons. *Endocrinology* 2007;148:507-511.
- 20.- Lustig RH, Mietus-Snyder ML, Bacchetti P, et al. Insulin dynamics predict body mass index and Z-score response to insulin suppression or sensitization pharmacotherapy in obese children. *J Pediatr* 2006;148:23-29.
- 21.- Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, et al. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001;50:1457-1461.
- 22.- Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2074-2080.
- 23.- Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 2002;159:655-657.
- 24.- WHO: Obesity- Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO consultation on Obesity. Geneva, June 1997.

VIVO®

Más que un cura
busca sentirte



Cuerpo perfecto, bien con el que tienes.

Cuando eliges productos **VIVO** eliges vivir mejor

Pastas



Una pasta con mucho más de lo que esperas de una pasta.



Energía con menos grasa para tu cuerpo.



alto aporte de **Proteínas**



buena fuente de **Fibra**

contiene **Omega 3**



Jugos



Con



Viene del azúcar, sin sus calorías.



Con



Té verde, antioxidante natural y mineral que en adición con el agua ayuda a regular la hidratación del cuerpo.



Gelatinas



Con



Usada hace siglos por sus múltiples propiedades beneficiosas en el área de la salud.



WWW.DESDE HOY



MEJOR.CL

FITOESTEROLES: Una alternativa natural al tratamiento de la hipercolesterolemia

Rinat Ratner* y Marcela Ortiz**

El colesterol es una sustancia grasa indispensable para nuestra vida, la cual proviene en su mayor parte de la síntesis hepática (80%) y solo una minoría de la ingesta grasa diaria (20%). Está formando parte integral de las membranas celulares y de las sales biliares, como también es el precursor de vitamina D y de las hormonas esteroideas, esto es hormonas sexuales y suprarrenales, por ende desempeña un rol trascendental en muchas funciones biológicas.

La típica dieta occidental contiene aproximadamente 200 a 500 mg de colesterol dietario y entre 200 y 400 mg de esteroides no colesterol^(1,2).

Fue identificado por primera vez en los cálculos biliares, de ahí su nombre (del griego *kole* (bilis) y *stereos* (sólido) y como se mencionó solo una fracción pequeña de él en comparación a la producción endógena (síntesis hepática) es incorporada como tal a través de la alimentación de productos animales, particularmente carnes rojas, yema de

huevos, leche entera y sus derivados y vísceras.

El pool hepático de colesterol está constituido por la biosíntesis local (la que en parte es dependiente de la cantidad de colesterol entregada desde el intestino) y por los remanentes de los quilomicrones y lipoproteínas, siendo la biosíntesis regulada por la enzima hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA), conocida por ser el blanco de acción de las estatinas, la cual cataliza la reacción de ácido mevalónico a partir de

*Nutricionista. Directora de Nutrición y Dietética de la Universidad del Desarrollo.

** Nutricionista. Coordinadora Académica de Nutrición y Dietética de la Universidad del Desarrollo.

HMG-CoA. Este colesterol hepático es secretado a través de la bilis (principal vía) o bien a través de las lipoproteínas (especialmente LDL y VLDL) a la circulación. Así, el hígado desempeña un rol central en la homeostasis del colesterol tanto por su capacidad de síntesis de colesterol como por ser el órgano que recibe mayoritariamente el colesterol dietario absorbido desde el intestino delgado, pero además es el sitio de degradación y excreción de colesterol vía biliar⁽³⁾.

A nivel intestinal, diariamente confluyen aproximadamente 1.500 mg de colesterol, de los cuales alrededor de 600 a 1.000 mg provienen de la eliminación biliar de colesterol y entre 250 a 500 mg derivados de la ingesta diaria, casi en su totalidad en la forma esterificada. Aproximadamente un 50% del colesterol intestinal es reabsorbido (circuito enterohepático y colesterol dietario), el resto es excretado por las deposiciones, siendo ésta la única forma que tenemos de deshacernos de él (Figura 1). Este balance entre

el ingreso y egreso de colesterol asegura mantener el contenido total de colesterol corporal estable por largos períodos de tiempo.

La absorción intestinal de colesterol involucra un complejo proceso, que puede dividirse en tres fases:

a.- Fase intraluminal:

Involucra la digestión e hidrólisis de los lípidos dietarios y la solubilización micelar del colesterol. Para poder absorberse el colesterol dietario primero deben hidrolizarse los ésteres de colesterol, lo cual está a cargo de una potente colestero esterasa producida por el páncreas con ayuda de las sales biliares. Así el colesterol libre puede ser incorporado a las micelas mixtas donde queda “solubilizado” en la fracción fosfolípida, permitiéndole así aproximarse a la membrana del enterocito para transferirlo al interior de él.

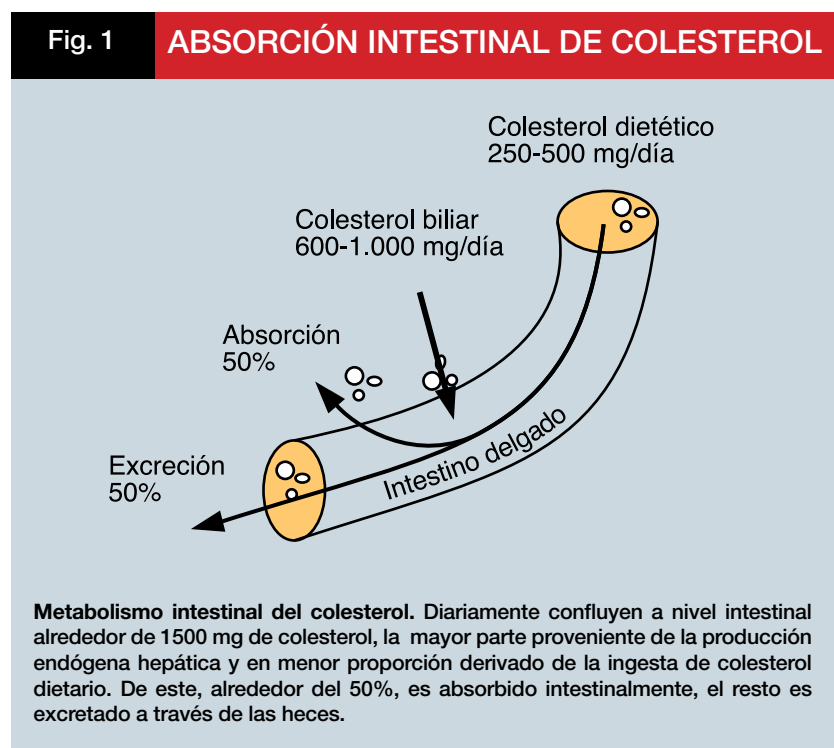
b.- Fase de transporte de membrana: El colesterol y otros esteroides (fitoesteroides y fitoesteroides) es liberado de las micelas hacia el ribete en borde de

cepillo y captado por los enterocitos. Aunque una fracción mínima de colesterol puede cruzar pasivamente hacia el interior del enterocito, la mayor parte lo hace mediada a través de receptores de esteroides, siendo el más importante el NPC1L1 (*Niemann–Pick C1 like 1 protein*), una proteína que se encuentra en los enterocitos yeyunales, encargada de transportar desde el lumen intestinal al interior del enterocito casi la totalidad del colesterol y esteroides intestinales. Al interior del enterocito, una fracción del colesterol y la mayor parte de los esteroides son devueltos al lumen intestinal y eliminados por las heces, gracias a la presencia de dos transportadores denominados ABC (*ATP-binding cassette*), particularmente ABCG5 y ABCG8, quienes también expulsan esteroides vegetales desde el interior del enterocito hacia el lumen intestinal⁽⁴⁾.

c.- Fase intracelular: Se caracteriza por la reesterificación del colesterol e incorporación a quilomicrones nacientes y posterior secreción hacia la linfa para ser transportados al hígado. Muchas enzimas y proteínas participan en esta fase, especialmente la acil CoA – colesterol acetil transferasa (ACAT) la que esterifica el colesterol al interior del enterocito y la enzima transportadora microsómica de triglicéridos (MTP), que cataliza el transporte de ésteres de colesterol, triglicéridos y fosfatidilcolina entre membranas, siendo esencial para el ensamblaje de los quilomicrones (también de las VLDL en hígado).

Dislipidemias

Las alteraciones lipídicas que involucran al colesterol y/o triglicéridos se conocen como dislipidemias y constituyen un importante factor de riesgo cardiovascular, al favorecer la aterosclerosis. Se sabe que las



dislipidemias son el resultado de la interacción de factores ambientales (obesidad, sedentarismo, tabaquismo, fármacos, enfermedades, etc.) y genéticos. Según la Encuesta Nacional de Salud publicada el 2004⁽⁵⁾, realizada en una muestra representativa a lo largo de Chile de más de 3000 sujetos mayores de 17 años, encontró que un 35,4% de la población estudiada presenta niveles de colesterol plasmáticos superiores a lo recomendado (< 200 mg/dL), en su gran mayoría en el rango de hipercolesterolemia moderada.

El tratamiento de la dislipidemia involucra necesariamente correcciones de estilos de vida poco saludables (alimentación hipergrasa, tabaquismo, exceso de ingesta alcohólica, sedentarismo, etc), pero lamentablemente en un alto grupo de pacientes estas medidas son insuficientes, debiendo complementarse con terapia farmacológica hipolipemiente de por vida. Desde la aparición de la primera estatina, la lovastina en 1987, un gran avance se ha logrado en el descubrimiento de nuevas estatinas de mayor eficacia, capaces de frenar intensamente la síntesis de colesterol endógeno hepático, al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa⁽⁶⁾, permitiendo a la gran mayoría de los sujetos hipercolesterolémicos alcanzar los objetivos deseables propuestos para el colesterol por la NCEP-ATPIII. Sin embargo, sus efectos adversos, especialmente de tipo gastrointestinales, sumados a otros de mayor riesgo, aunque infrecuentes, como la toxicidad hepática y muscular, han limitado su uso e incentivado la búsqueda de nuevas alternativas. Es así como hace unos pocos años atrás se incorpora al tratamiento de la hipercolesterolemia la ezetimiba, un nuevo fármaco que disminuye eficazmente la absorción intestinal del colesterol y otros esteroides (fitoesteroides y

fitoesteroides), al inhibir el NCPIL1⁽⁷⁾, considerado como se mencionó el principal transportador de ellos. Sin embargo, a pesar de los logros alcanzados en términos de reducción de colesterol plasmático con las nuevas drogas, en el último tiempo ha resurgido la idea de manejar las elevaciones del colesterol con productos alternativos y naturales como son los fitoesteroides, especialmente en aquellos sujetos con elevación leve a moderada de él o que no toleren los fármacos hipolipemiantes existentes.

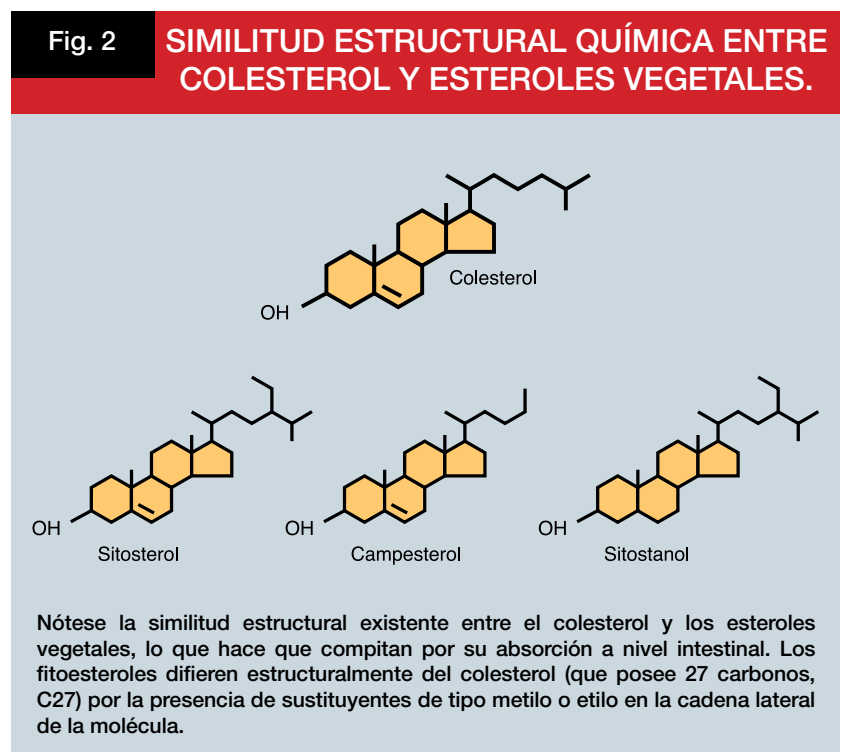
Fitoesteroides

Los fitoesteroides y fitoesteroides (productos de su reducción química), son esteroides naturales de origen vegetal presentes mayoritariamente en plantas oleaginosas (maíz, soya, girasol y canola), nueces y cereales, que se caracterizan por tener una estructura química muy semejante al colesterol (*Figura 2*), compitiendo por la absorción de este a nivel intestinal. Se han identificado más de 25 tipos

diferentes de fitoesteroides, siendo tres los más ampliamente distribuidos, el sitosterol, campesterol y el estigmasterol, correspondiendo al 65, 30 y 3% de la ingesta diaria de cada uno de ellos respectivamente⁽⁸⁾.

Por su parte los estanoles, se encuentran con menor frecuencia, siendo el producto de la hidrogenación de los respectivos esteroides (sitostanol, campestanol y stigmasteranol). La ingesta diaria de fitoesteroides, única forma de adquirirlos ya que somos incapaces de sintetizarlos, varía ampliamente, pero se ha estimado entre 160 mg a 400 mg diarios, mientras que para los estanoles es significativamente menor, no superando los 30 mg diarios^(9,10). Se piensa que en los estados tempranos de la evolución humana la ingesta de esteroides vegetales pudiera haber sido mucho mayor, alcanzando 1 g al día⁽¹¹⁾.

La absorción intestinal de fitoesteroides en comparación a la del colesterol es baja, no siendo más del 5% de la ingerida⁽¹²⁾. Las concentraciones séricas de esteroides varían ampliamente entre los sujetos, incluso hasta 10 veces, variación



que es altamente heredable ⁽¹³⁾, pero suelen permanecer estables a través del tiempo en un mismo individuo, estando en el rango de 0,3 a 1,7 mg/dL para los fitoesteroles y menor de 0,1 mg/dL para los fitoestanoles ⁽¹⁴⁾.

Sibien, entre las acciones que se le atribuyen a los fitoesteroles destacan sus efectos anticancerígenos ⁽¹⁵⁾, antiinflamatorios ⁽¹⁶⁾, antiulcerosos ⁽¹⁷⁾, antioxidante ⁽¹⁸⁾, bactericidas y antifúngicos ⁽¹⁹⁾, es realmente su acción hipolipemiente la que más ha centrado su atención. A pesar de que sus propiedades hipocolesterolemiantes fueron descritas a inicios de 1950, su uso como tal se retardó principalmente porque los primeros fitoesteroles comercializados (*Cytellin*, Eli Lilly, 1957) tenían pobre solubilidad en agua

y biodisponibilidad, además de lo caro de su proceso de extracción. En la actualidad los fitoesteroles, son de fácil manufacturación, lo que ha facilitado su incorporación a una infinidad de productos alimentarios en muchos países, incluyendo Chile, siendo posible encontrarlos en margarinas, yogurt, leches y jugos (alimentos funcionales) y también en formas farmacéuticas (comprimidos y en polvo), empleados fundamentalmente con el propósito de reducir naturalmente los niveles de colesterol plasmáticos.

Mecanismo de acción de los fitoesteroles

El efecto hipocolesterolemico de los fitoesteroles y de los

fitoestanoles es atribuido a tres acciones metabólicas (*Figura 3*):

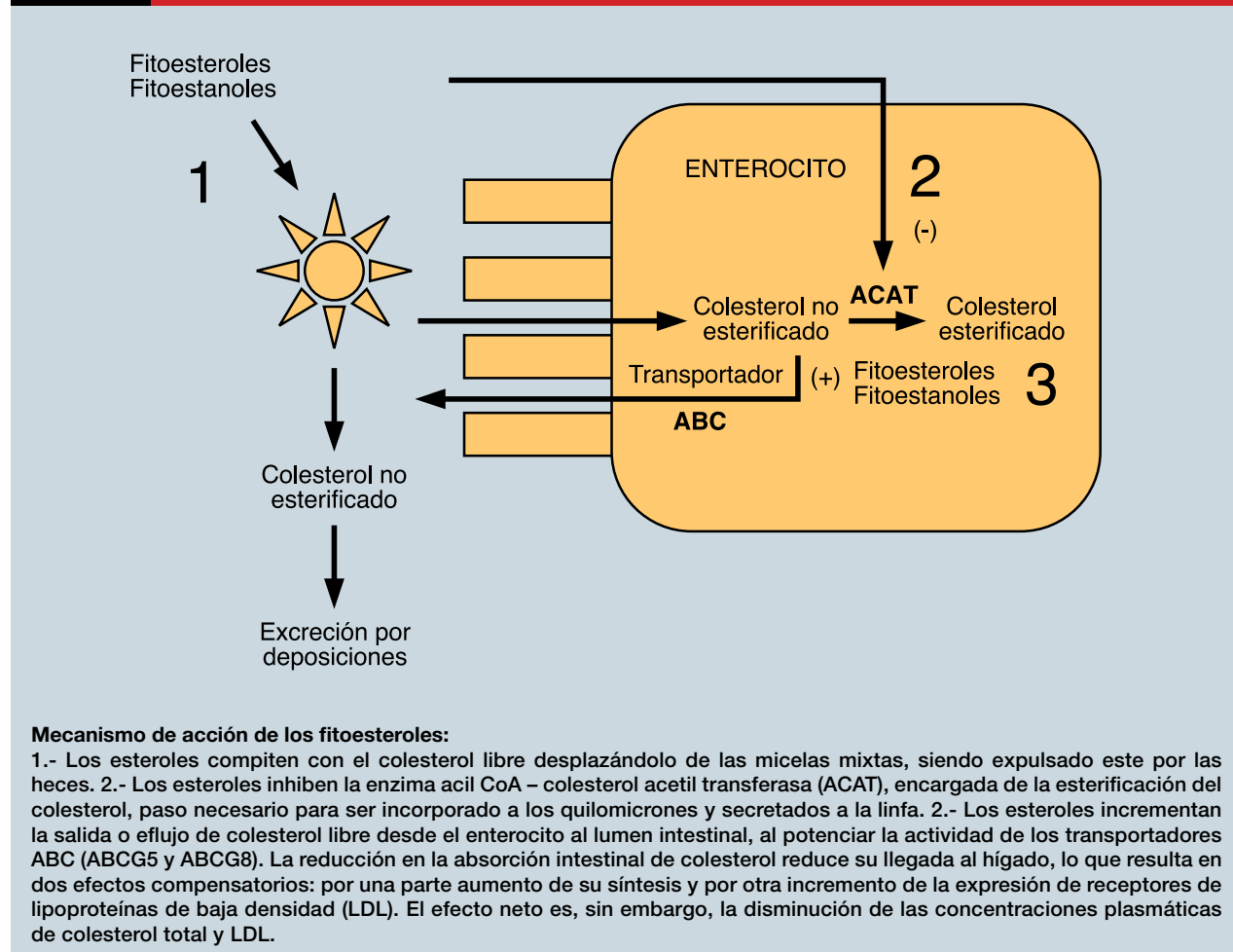
a) inhibición de la absorción intestinal de colesterol por competencia en la incorporación del colesterol a las micelas mixtas.

b) Disminución de la esterificación del colesterol en los enterocitos a través de la inhibición de la enzima acil-CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT).

c) Estimulación del eflujo o salida de colesterol desde los enterocitos hacia el lumen intestinal, por medio del aumento de la actividad y la expresión del transportador de tipo ABC (ABCG5 y ABCG8).

Fig. 3 ⁽²⁰⁾

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FITOESTEROLES



Mecanismo de acción de los fitoesteroles:

1.- Los esteroles compiten con el colesterol libre desplazándolo de las micelas mixtas, siendo expulsado este por las heces. 2.- Los esteroles inhiben la enzima acil CoA - colesterol acetil transferasa (ACAT), encargada de la esterificación del colesterol, paso necesario para ser incorporado a los quilomicrones y secretados a la linfa. 2.- Los esteroles incrementan la salida o eflujo de colesterol libre desde el enterocito al lumen intestinal, al potenciar la actividad de los transportadores ABC (ABCG5 y ABCG8). La reducción en la absorción intestinal de colesterol reduce su llegada al hígado, lo que resulta en dos efectos compensatorios: por una parte aumento de su síntesis y por otra incremento de la expresión de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL). El efecto neto es, sin embargo, la disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol total y LDL.

Efectos de los fitoesteroles sobre el perfil lipídico

La mayoría de los estudios en los que se ha probado los efectos hipocolesterolemiantes de los fitoesteroles o fitoestanoles en un rango de dosis de 0,8 a 4 g diarios, concluyen que disminuyen las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL, entre un 10 a 15%, aunque la ingesta de colesterol sea baja, sin ejercer efecto alguno sobre los niveles de colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL) ni de los triglicéridos ⁽²¹⁾. En general, dosis mayores a 3 g diarios de fitoesteroles o fitoestanoles, no reducen significativamente tanto más los niveles de LDL plasmáticos.

La incorporación dietaria de fitoesteroles disminuye más efectivamente el colesterol en sujetos que tienen una mayor capacidad de absorberlo intestinalmente o en aquellos que lo producen en menor cantidad.

La NCEP-ATP III sugiere como una alternativa válida para el tratamiento de la hipercolesterolemia el uso de fitoesteroles/fitoestanoles en dosis de 2 gramos diarios a través de la ingesta de productos que lo llevan incorporados (leche, margarinas, yogurt, etc) o en formas farmacéuticas ⁽²²⁾.

Es interesante destacar, que la adición de fitoesteroles a la terapia con estatinas, reduce aún más el colesterol LDL plasmático, por lo que puede emplearse conjuntamente ⁽²³⁾.

Otros potenciales usos de los fitoesteroles

Otra aplicación diferente de los fitoesteroles que está siendo investigada, es en la hiperplasia prostática benigna, donde muchos estudios experimentales han señalado sus efectos beneficiosos ⁽²⁴⁾. De igual manera, los fitoesteroles en diversas

líneas celulares cancerígenas de mama, próstata y colon, muestran una actividad inhibitoria de su crecimiento a dosis dentro de rangos fisiológicos ⁽²⁵⁾.

Seguridad e indicación de los fitoesteroles

En general se sostiene que los fitoesteroles/fitoestanoles a dosis de 2 a 3 g diarios son inocuos ya que se absorben muy poco y son rápidamente excretados por la bilis, no existiendo riesgo de acumulación. Dosis superiores a estas no son recomendables por no reducir más el colesterol y podrían en algunos sujetos acumularse y tener consecuencias nocivas, por lo que se desaconseja consumir dos productos alimenticios enriquecidos con ellos a la vez o ingerir más de lo recomendado por la empresa farmacéutica elaboradora.

Algunos estudios han señalado que la ingesta de ésteres de fitoesteroles y fitoestanoles, podrían reducir ligeramente la absorción intestinal de vitaminas y antioxidantes liposolubles, como el α y β -caroteno (pro-vitamina A), licopeno y α -tocoferol (pro-vitamina E) ⁽²⁶⁾.

La indicación principal de los fitoesteroles/fitoestanoles, como se mencionó, está direccionada a adultos y niños mayores de 5 años, que presentan hipercolesterolemia leve a moderada como una terapia no farmacológica a largo plazo, la cual debe ir siempre asociada a cambios de estilos de vida saludables. Dosis entre 2 a 3 g diarios son las recomendables, pudiendo incorporarse en alimentos enriquecidos con ellos o bien en formas farmacéuticas. También pueden emplearse en personas que exhiben un colesterol normal pero tienen otros factores de riesgo cardiovascular. Pueden asociarse a estatinas o fibratos, con lo cual se potencia la acción de los primeros,

pero no con ezetimiba, en este último caso por tener un mecanismo de acción similar.

Fitoesteroles y riesgo de enfermedad cardiovascular

Basados principalmente en los hallazgos de enfermedad cardíaca coronaria prematura en sujetos que presentan sitosterolemia, algunos investigadores sostienen que la incorporación exógena de fitoesteroles en diversos alimentos o comprimidos pudiera en ciertos individuos ser potencialmente peligrosa y debiera ser más estudiada ^(27, 28). La sitosterolemia conocida también como fitoesterolemia es una rara enfermedad genética autosómica recesiva, caracterizada por una mutación de los genes que codifican los receptores ABCG5 o ABCG8, que se manifiesta por una alta concentración de fitoesteroles plasmáticos circulantes, debido a una absorción intestinal acentuada y a un descenso en la secreción biliar de esteroides ⁽²⁹⁾. Por otra parte, se han identificado fitoesteroles en las placas ateromatosas de individuos saludables, sugiriendo que los fitoesteroles pudieran estar involucrado en la aterosclerosis ⁽³⁰⁾.

Por su parte, el estudio PROCAM (Prospective Cardiovascular Muenster), mostró que aquellas personas que tenían concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol y sitosterol simultáneamente, tenían significativamente mayores posibilidades de sufrir un evento coronario grave que los pacientes similares con niveles menores del esterol vegetal ⁽³¹⁾.

Fitoesteroles durante el embarazo, lactancia y niñez

Los esteroides o estanoles añadidos a los alimentos o suplementos no son recomendables durante el

embarazo o lactancia, debido a que su seguridad no ha sido completamente estudiada. Hasta el presente no existe evidencia que altas ingestas de fitoesteroles, como las que ocurren naturalmente en mujeres vegetarianas, tengan efectos adversos durante el embarazo y lactancia⁽³²⁾. De igual forma no se recomienda la ingesta de esteroides a niños menores de 5 años. ■

Referencias

- 1.- Weihrauch JL, Gardner JM. Sterol content of foods of plant origin. *J Am Diet Assoc* 1978;73:39-47.
- 2.- Valsta LM, Lemstrom A, Ovaskainen ML, et al. Estimation of plant sterol and cholesterol intake in Finland: quality of new values and their effect on intake. *Br J Nutr* 2004;92:671-678.
- 3.- Turley SD, Dietschy JM. The metabolism and excretion of cholesterol by the liver. In: Arias IM, Jakoby WB, Popper H, Schachter D, Shafritz, DA, eds. *The Liver: Biology and Pathobiology*. New York: Raven Press; 1988:617-641
- 4.- Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, et al. Disruption of ABCG5 and ABCG8 in mice reveals
- 5.- Encuesta Nacional de Salud, Chile 2004 www.minsal.cl
- 6.- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569-1582.
- 7.- Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:8132-8137.
- 8.- Ling WH, Jones PJ. Dietary Phytosterols: A review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sci* 1995;57:195-206.
- 9.- Morton GM, Lee SM, Buss DH, Lawrence P. Intakes and major dietary sources of cholesterol and phytosterols in the British diet. *J Hum Nutr Diet* 1995;8:429-440.
- 10.- de Vries JHM, Jansen A, Kromhout D, et al. The fatty acid and sterol content of food composites of middle-aged men in seven countries. *J Food Comp Anal* 1997;10:115-141.
- 11.- Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. The Garden of Eden--plant based diets, the genetic drive to conserve cholesterol and its implications for heart disease in the 21st century. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003;136:141-151.
- 12.- Ostlund RE, McGill JB, Zeng CM, et al. Gastrointestinal absorption and plasma kinetics of soy Delta(5)-phytosterols and phytosterols in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282(4):E911-916.
- 13.- Boomsma DI, Princen HM, Frants RR, et al. Genetic analysis of indicators of cholesterol synthesis and absorption: lathosterol and phytosterols in Dutch twins and their parents. *Twin Res* 2003;6:307-314.
- 14.- Salen G, Ahrens EH, Grundy S. Metabolism of sitosterol in man. *J Clin Invest* 1979;49:952-967.
- 15.- Awad AB, Fink CS. Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action. *J Nutr* 2000;130:2127-2130.
- 16.- Bouic PJ. The role of phytosterols and phytosterolins in immune modulation: a review of the past 10 years. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:471-475.
- 17.- Jayaraj A, Tovey FI, Hobsley M. Duodenal ulcer prevalence: research into the nature of possible protective dietary lipids. *Phytother Res* 2003;17:391-398.
- 18.- Wang T, Hicks KB, Moreau R. Antioxidant activity of phytosterols, oryzanol, and other phytosterol conjugates. *J Am Oil Chem Soc* 2002;79:1201-1206.
- 19.- Smania EF, Delle Monache F, Smania A, et al. Antifungal activity of sterols and triterpenes isolated from *Ganoderma annulare*. *Fitoterapia* 2003;74:375-377.
- 20.- Valenzuela A. Fitoesteroides y fitoestanoles: aliados naturales para la protección de la salud cardiovascular. *Rev Chil Nutr* 2004;21, Supl 1;161-169.
- 21.- Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-78.
- 22.- Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- 23.- Geelen A, Zock PL, de Vries JH, et al. Apolipoprotein E polymorphism and serum lipid response to plant sterols in humans. *Eur J Clin Invest* 2002;32:738-742.
- 24.- Lowe FC, Ku JC. Phytoterapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology* 1996;48:12-20.
- 25.- Bradford PG, Awad AB. Phytosterols as anticancer compounds. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:161-170.
- 26.- Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MIJ. Effects of low-fat stanol ester enriched margarine on concentrations of serum carotenoids in subjects with elevated serum cholesterol concentrations. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:966-969.
- 27.- Salen G, Horak I, Rothkopf M, et al. Lethal atherosclerosis associated with abnormal plasma and tissue sterol composition in sitosterolemia with xanthomatosis. *J Lipid Res* 1985;26:1126-1133.
- 28.- Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism* 2002;51:1519-1521.
- 29.- Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis: a newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest* 1974;53:1033-1043.
- 30.- Plat J, Brzezinka H, Lutjohann D, et al. Oxidized plant sterols in human serum and lipid infusions as measured by combined gas-liquid chromatography-mass spectrometry. *J Lipid Res* 2001;42:2030-2038.
- 31.- Assmann G, Cullen P, Erbey J, et al. Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: Results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:13-21.
- 32.- Berger A, Jones PJ, Abumweis SS. Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients. *Lipids Health Dis*.2004;3(1):5.

Síndrome metabólico en obesos:

Una trilogía de fuerzas contrapuestas (SNS - SRAA - SPCN)

Dr. Alejandro Yenes M*

El papel central de tejido adiposo en el desarrollo de patologías cardiovasculares y metabólicas se ha puesto de primer plano con el descubrimiento de los mediadores (adipoquinas) secretada por el tejido adiposo y su participación en la regulación de diversos procesos biológicos.

La obesidad pandémica esta estrechamente relacionada a hipertensión y síndrome metabólico. El tejido adiposo visceral es la clave de las complicaciones cardio metabólicas del sobrepeso.

La unión fisiopatológica entre adiposidad visceral y complicaciones cardiometabólicas se focalizan en la insulina

sensibilidad, y en el fino balance dependiente del sistema nervioso simpático (SNS), sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) al cual solo recientemente hemos incorporado al sistema péptido cardio naturético (SPCN).

SRAA y SPCN son sistemas endógenos antagónicos respecto el balance del sodio, sistema cardiovascular y metabolismo.

El SRAA esta desregulado en el humano obeso quien en su tejido adiposo tiene un completo sistema renina angiotensina (circulante, local e intracelular) activándose en los tres niveles.

El adipocito y su metabolismo están influenciados por el sistema

renina angiotensina local con la angiotensina II (ANG II) actuando como un “factor de crecimiento” para adipocitos. El SPCN induce naturéresis y diurésis, reduce la presión arterial y aun más tiene una actividad poderosa lipolítica y lipomovilizante en humanos, no presente en murinos. En obesidad se han documentado bajos niveles de Péptidos naturéticos plasmáticos con incrementos de Índice de masa corporal (IMC) y Perímetro de cintura ligados al desarrollo del Síndrome Metabólico. Así la menor actividad del SPCN junto al incremento de actividad del SRAA tienen un rol central en obesidad y sus mortales complicaciones.

* Cardiología, Asociación de Diabéticos de Chile (ADICH).

A la luz de datos experimentales recientes, se han propuesto interrelaciones entre el tejido adiposo y la glándula adrenal, en particular a través de la actividad mineralocorticoide de la aldosterona. La aldosterona puede inducir adipogénesis en humanos y se reporta liberación de factores desde el tejido adiposo, que estimulan la esteroidogénesis adrenocortical y la producción de aldosterona. Estos datos proporcionan nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la obesidad, los trastornos relacionados con el hiperaldosteronismo y la relación entre hipertensión y el exceso de aldosterona.

En relación a los antecedentes actuales, es de toda lógica considerar la ideación de una visión integral de la desregulación de estos tres sistemas antagónicos en pacientes obesos complicados con hipertensión, síndrome metabólico e incremento del riesgo cardiovascular (*Figura 1*).

Introducción

La obesidad es un problema sanitario creciente tanto en países industrializados como en desarrollo. El incremento de la adiposidad esta estrechamente asociado con el síndrome metabólico, hipertensión, y el incremento del riesgo cardiovascular^[1]. Aún más, la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial están directamente relacionados a un exceso de peso corporal ^[2].

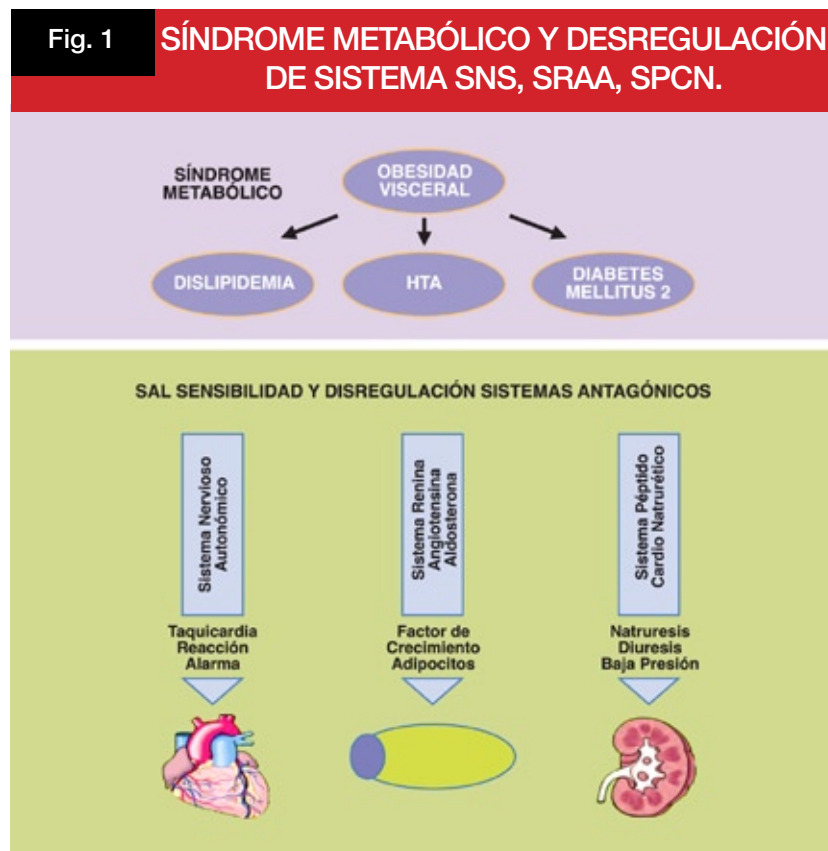
La obesidad tiene una etiopatología multifactorial, incluyendo predisposición genética, poderosas influencias obesogénicas ambientales y complejos mecanismos biológicos que afectan tanto, la conducta de ingesta y la termogénesis^[3,4]. Todos estos factores generan un balance energético positivo neto que conduce a un depósito excesivo de triglicéridos tanto en tejidos adiposos como no

adiposos, los cuales incrementan la lipotoxicidad^[5,6]. La acumulación anormal de triglicéridos en tejidos humanos es un sello común tanto de países en desarrollo como desarrollados.

El incremento de adiposidad abdominal, aún en presencia de un sobrepeso moderado o en individuos normopeso juega un rol clave en la generación de complicaciones metabólicas y cardiovasculares^[7,8]. El incremento de adiposidad abdominal cuando es intraabdominal (visceral) esta fuertemente ligado con el dismetabolismo de glucosa y lípidos e incremento de la presión arterial ^[9]. Al contrario, la adiposidad subcutánea a pesar de representar en promedio cerca del 75% del total del tejido adiposo (especialmente en mujeres) no causa las complicaciones sistémicas de la obesidad visceral^[7, 8,10].

La unión fisiopatológica entre adiposidad visceral y las complicaciones “cardiovasculometabólicas”, ha sido objeto de diversos estudios primordialmente enfocados a las formas moderadas de insulino resistencia que comúnmente se asocian con obesidad visceral y contribuyen a generar el cuadro de síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. Este tópico ha sido ampliamente revisado^[11-13], aunque no exento de críticas ^[1,14] respecto de las cuales el lector podrá dirimir en su justa consideración.

La obesidad se caracteriza por cambios hemodinámicos destacando el incremento del volumen plasmático, volumen eyeectivo y debito cardiaco asociados a resistencias vasculares normales^[1,15]. La elevación de la presión arterial en pacientes obesos se debe primordialmente a una resistencia periférica inapropiadamente normal (aumentada solo al compararse con el obeso normotenso) en presencia de un



débito cardíaco aumentado^[1,16]. Este peculiar trasfondo hemodinámico ha estimulado el creciente interés en los dos principales antagonistas de regulación del sistema circulatorio, del volumen plasmático y de la resistencia periférica cuales son; el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el Sistema péptido-cardio-natriurético (SPCN). Su anormal regulación en la obesidad puede explicar en gran medida el elevado gasto cardíaco, así como el relativo aumento de las resistencias vasculares en pacientes hipertensos obesos. Por otra parte, estos sistemas regulatorios cardiovasculares están involucrados no sólo en la regulación de la retención de sodio y presión arterial, sino también en algunos aspectos de los trastornos metabólicos asociados a obesidad así como en las enfermedades cardiovasculares^[17,18]. De los cuales en la presente revisión, presuntamente, me gustaría ofrecerles un planteamiento integrado. En razón del rol que juegan estos dos sistemas en obesidad humana, asociados a complicaciones metabólicas y cardiovasculares con énfasis especial en la presión arterial.

El tejido adiposo y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y su rol en la adipogénesis

En pacientes obesos se ha observado un incremento en los niveles circulantes de angiotensinogeno (AGT), actividad aumentada de renina, aldosterona, angiotensina (ANG) y de la enzima convertidora (ACE)^[19,20].

Se ha observado un aumento de la expresión génica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en el tejido adiposo humano^[21-23]. Además, se ha investigado ampliamente el rol de los

agentes locales del sistema renina-angiotensina (SRA) en los adipocitos. Estimándose un papel trófico del SRAA en la adipogénesis^[21]. La posible relevancia del SRA local en la adipogénesis se evidenciada por el aumento progresivo de AGT, ACE y la expresión del RNAm de la renina durante la diferenciación de pre-adipocitos humanos^[24]. Los primeros estudios de adipogénesis indicaban que tanto los glucocorticoides como aldosterona inducen adipogénesis^[25,26].

El sistema renina-angiotensina-aldosterona en obesidad

El SRAA circulante sistémico esta desregulado en pacientes con obesidad visceral^[16]. Los niveles de actividad de la renina plasmática y/o aldosterona son inapropiadamente normales o aun elevados^[19] a pesar del aumento en la ingesta de sodio, de la retención de agua y sodio, volumen sanguíneo total, y presión arterial aumentadas. La actividad no suprimida de la SRAA en presencia de una dieta de alto contenido en sal, y calorías juegan un papel clave en la hipertensión y sus complicaciones cardiovasculares. Esta activación inapropiada del SRAA y su posible corrección por dietas hipocalóricas y pérdida de peso, son independientes de la ingesta de sodio, como fue reconocido hace casi 25 años atrás por Tuck et al.^[28] y, reconfirmado mas tarde.^[29,30] Es más, una dieta hipercalórica por sí sola tiene un papel primordial en la activación del SRAA^[31,32].

La pérdida de peso, independientemente de la ingesta sodio, es capaz de reducir la actividad de la renina, angiotensinogeno (AGT), aldosterona plasmática, y presión arterial^[29,33]. La regulación anormal del SRAA en la obesidad puede ser resultado de un aumento

en la producción primaria de los componentes de SRAA y/o de un incremento secundario debido a un sistema péptido cardionaturético defectuoso.

El aumento primario de los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la obesidad visceral

El angiotensinogeno (AGT), y no sólo la renina, es un factor clave determinante de la actividad de renina y la producción de angiotensina II (Ang II)^[34,35]. La síntesis y secreción de AGT en algunos tejidos no sólo contribuyen a elevar las concentraciones locales de Ang II, sino también a una mayor actividad sistémica del SRAA.

Las evidencias respecto a que los adipocitos puedan producir importantes cantidades de AGT han apoyado el concepto de que el aumento de adiposidad puede llevar a una inapropiadamente normal o elevada actividad plasmática de la renina^[17,36-38].

De hecho, tanto los niveles de AGT y Ang II aumentan en la obesidad visceral^[39,40]. La expansión del tejido adiposo visceral (TAV), incluso hasta 20 veces o más, es probablemente responsable de este escenario, basta una pérdida de peso de un 5% en paciente obeso para reducir la actividad de SRAA por disminución de la expresión de AGT en el tejido adiposo subcutáneo (TAS) y los niveles circulantes de AGT^[30]. La disminución en los niveles de AGT se encuentran altamente correlacionados con la reducción de la circunferencia de cintura, independiente de la reducción en el peso corporal o el IMC^[30]. Los adipocitos humanos pueden producir factores que estimulan directamente la secreción de aldosterona^[41]. Podemos de

esta forma afirmar que la secreción de aldosterona inadecuadamente normal o alta en obesos hipertensos también tendría una relación directa con la adiposidad.

Por otra parte, en la obesidad visceral de humanos, la actividad de la 11β- hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 podría estar incrementada induciendo la producción local de cortisol, hormona clave en la diferenciación de preadipocitos hacia adipocitos^[43,44].

El tejido adiposo y el SRAA local: El papel de la insulinosensibilidad

La angiotensina II (Ang II) y la insulina comparten sus vías de señalización intracelular (Figura 2).

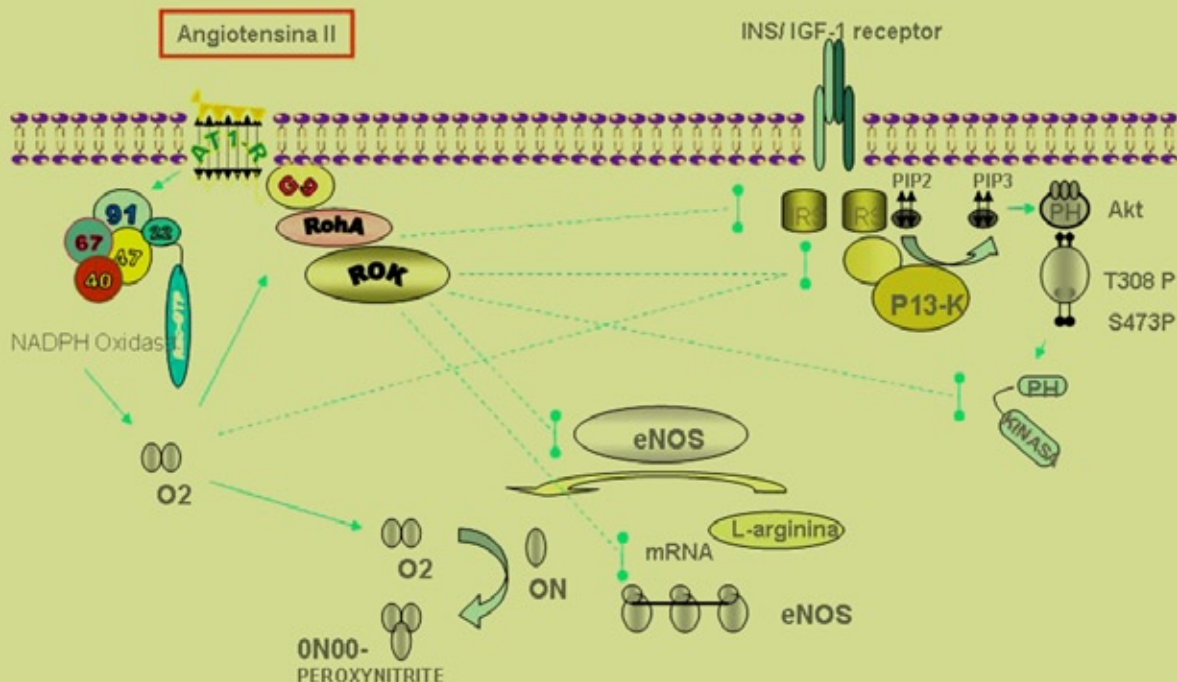
La estimulación del receptor tipo 1 de Ang II (AT1R) ejerce un efecto inhibitorio directo sobre la absorción de insulina y glucosa en la membrana mediada por la translocación del principal transportador de glucosa (GLUT4)^[45]. El receptor de Ang II tipo 2 (AT2R) también tiene un papel fundamental, mientras que el bloqueador del receptor de la angiotensina (ARA II) aumenta la absorción de glucosa inducida por insulina en el tejido adiposo blanco y pardo, la absorción se altera en adipocitos blancos de ratones transgénicos con AT2R nulo, lo que indica que la estimulación de los receptores AT1R y AT2R son antagónicos en términos de captación de glucosa^[46]. Además, Ang II activa el AT2R a

través de una vía protein-quinasa mitógeno activada, aumentando la transcripción genética, la síntesis de proteínas, el crecimiento celular y la hipertrofia^[45].

Así, se ha propuesto que la estimulación del receptor AT1R de los adipocitos, aumenta el tamaño celular mientras que la estimulación del receptor AT2R induce diferenciación del pre-adipocito.

Sharma et al. Sugieren que Ang II inhibe la diferenciación preadipocito, determinando adipocitos grandes e insulinoresistentes con aumento de almacenamiento de triglicéridos (TG)^[47]. Por el contrario, el bloqueo SRAA parece acelerar la reclutación de preadipocitos, lo que aumenta el número de adipocitos pequeños insulino sensitivos,

Fig. 2



Existen numerosas vías metabólicas comunes de señalización entre el receptor de insulina y el receptor para Ang II, en este caso se observa su interacción con la disponibilidad de oxido nítrico endotelial.

que segregan niveles más bajos de citoquinas inflamatorias y niveles más altos de citoquinas protectoras como adiponectina generando adipocitos grandes e insulino resistentes.

Como el incremento del depósito adicional de grasa en el tejido adiposo se hace más dificultoso, las gotitas de grasa tienden a acumularse en diversos órganos tales como el hígado y el músculo esquelético, lo que reduce la sensibilidad a la insulina orgánica y conduce a lipotoxicidad. De este modo, los efectos de ARA II en la diferenciación del adipocito parecen ser mediados por un efecto de bloqueo del receptor AT1R, y por lo menos en parte por la estimulación del receptor AT2R.

Ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo del SRAA, ya sea con inhibidores de la ECA o ARA II impiden la aparición de nuevas diabetes tipo 2, probablemente reflejando la mejor sensibilidad a la insulina^[50].

El sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema péptido cardio-natriurético

La obesidad especialmente en presencia de síndrome metabólico, se asocia con un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS)^[16,42]. La asociación de aumento de actividad SNS con obesidad también está presente en obesos normotensos y se reducirá por la pérdida de peso^[16,48].

El "Normotensive Aging Study"^[49] mostró que la noradrenalina urinaria aumenta paralelamente al aumento del IMC y la circunferencia abdominal.

Este aumento de actividad SNS parece ser un factor importante en el aumento de la secreción de

renina renal, independiente de los sistemas de sensado intra-renales que regulan la secreción de renina. Se ha planteado la hipótesis de que, en individuos genéticamente predispuestos a hipertensión, la obesidad aumenta la actividad de SNS y podría, por sí misma, inducir hipertensión.

Aunque los datos son contradictorios a la leptina derivada del tejido adiposo, se le ha señalado como una posible estimulante de la actividad del SNS, especialmente en seres humanos^[51,52], proponiéndose además que la leptina se relaciona con la hipertensión por presentarse la aparición de resistencia selectiva para la leptina^[53].

La Ang II puede aumentar la actividad SNS en los seres humanos, por lo que un SRAA desregulado puede estimular al SNS. De hecho, ambos, el aumento de actividad SNS y el SRAA desregulados pueden ser consecuencias de una escasa inhibición por parte del SPCN. Ambos péptidos cardio-naturéticos; el auricular (PNA) y ventricular (BNP) son capaces de inhibir directamente la renina y la secreción de aldosterona, así como también la actividad SNS y la secreción de la vasopresina^[54]. Por lo tanto, la reducción de la actividad del sistema péptido-cardio-natriurético y una no supresión de actividad, podrían ser el "Primum movens" de ambos (aumento de actividad de SRAA y SNS).

El rol del SRAA en el metabolismo y biología del adipocito

El tejido adiposo tiene toda la maquinaria molecular necesaria para la síntesis de Ang II local y señales de transducción de estímulo de Ang II^[39].

La expresión de un receptor funcional pro-renina/renina en el

tejido adiposo humano, con niveles altos en TAV por sobre el TAS, han sido recientemente descritas.

Este receptor pro-renina/renina puede además aumentar la síntesis local de Ang I desde AGT. Por último, los altos niveles en el tejido adiposo de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), contribuyen al aumento final de Ang II^[55].

Se ha propuesto además a Ang II, a través de los receptores tipo 1 (AT1R), como un factor trófico del crecimiento y desarrollo del tejido adiposo^[56,57]. Por otra parte, Ang II estimula la lipogénesis y diferenciación de preadipocitos^[58].

Efectos de la angiotensina II en la diferenciación y proliferación de los adipocitos humanos

Mediante el estudio de cultivos *in vitro* de diferenciación de preadipocitos en tejido adiposo subcutáneo mamario humano. Se ha planteado la hipótesis de que Ang II podría inhibir la diferenciación mediante la reducción en la formación de adipocitos nuevos, más pequeños^[59,60] que se piensa son menos resistentes a la insulina que los más grandes, o más viejos^[61,62]. De esta manera, Ang II podría contribuir directamente con el empeoramiento de la resistencia a la insulina y metabolismo alterado de la glucosa y lípidos. Cuando se compararon preadipocitos indiferenciados^[56] o adipocitos totalmente diferenciados y maduros^[64], Ang II mostró un efecto proliferativo vía receptor (AT1R), que no se expresó en AT2R. Siendo de hecho, la expresión de los receptores (AT2R) fundamental para explicar estos contrastantes resultados.

Las células madre mesenquimales humanas expresan tanto a re-

ceptores AT1 y AT2. En este modelo, Ang II induce la diferenciación de adipocitos a través de AT1R, mientras que los AT2R desempeñan el rol opuesto^[63].

Usando concentraciones altas de un bloqueador del receptor AT1R (irbesartán) se indujo adipogénesis^[59], que los autores consideraron fue secundario al bloqueo del AT1R mediado por Ang II. Debe destacarse que en altas concentraciones de irbesartán actúan como un agonista parcial de la activación del receptor de un proliferador de peroxisoma gama (PPARG γ) siendo capaces de inducir la diferenciación del adipocito, como evidencian los mismos autores^[66]. Así pues, el efecto de irbesartán podría estar mediado por su actividad agonista de PPAR γ y no a causa de los efectos de inhibición de la diferenciación antiadiposa AT1 mediada por Ang II. Estos resultados también serían controlados mediante un muy selectivo y competitivo antagonista AT1 (valsartán) desprovisto de actividad agonista PPAR γ .

Efectos metabólicos de angiotensina II en adipocitos humanos

Los datos obtenidos de voluntarios humanos mostraron que Ang II no inhibida por ECA no cambia la lipólisis corporal, pero la inhibición de la ECA fue eficaz en reducir el flujo de los ácidos grasos libres desde el tejido adiposo de pacientes insulino-resistentes obesos e hipertensos^[67]. De hecho, la expresión de genes de ECA esta sobrerregulada en la obesidad, con niveles de expresión muy elevados en mujeres hipertensas obesas^[55].

El interés de los efectos de Ang II sobre el metabolismo aumentó con los resultados de ensayos con bloqueo de receptores

AT1 (ARA II) que confirmaron los resultados obtenidos previamente con los inhibidores de la ECA (IECA).

En relación a la menor incidencia de diabetes de nueva aparición (NOD)^[69-71]. Es probable que la preservación del potasio corporal total de IECA y ARA II (principalmente a través de la reducción la secreción de aldosterona y la reabsorción tubular de sodio), que logran evitar reducciones del nivel de potasio plasmático, sean suficientes para mejorar la secreción de insulina y quizás también, para reducir la resistencia a la insulina^[73-75].

De hecho, incluso en series en que se utilizaron bloqueadores de los canales de calcio, hubo una reducción en NOD en comparación con el brazo diurético^[76,77]. El papel de potasio ya está bien documentado desde hace muchos años por Conn^[93] en pacientes con aldosteronismo primario^[78].

Obviamente, hay un gran número de otros posibles mecanismos por los cuales el bloqueo del SRAA pueden impedir o, mejorar, la demora de aparición de NOD, por ejemplo, la inhibición de especies reactivas del oxígeno, y la estimulación de secreción de adiponectina, la inhibición de la liberación de noradrenalina, y efectos directos sobre la secreción de insulina, etc.) La preservación del potasio es un aspecto a menudo olvidado siendo, sin embargo, muy fácil de manejar cuando se toma en consideración.

El sistema péptido-cardio-natriurético

ANP y BNP son hormonas cardíacas capaces de inducir natriuresis y diuresis a través de un efecto directo sobre el túbulo proximal renal, un incremento de

la tasa de filtración glomerular, y una inhibición de reabsorción distal de sodio a través de los canales de sodio^[54]. Actualmente considera que parte de los efectos benéficos sobre el sistema cardiovascular dependerán de su capacidad para antagonizar en múltiples niveles el SRAA.

El SPCN disminuye directamente el nivel de renina y la secreción de aldosterona, antagonizando a la Ang II y a los efectos aldosterónicos de células diana^[54,79,80].

Los péptidos cardio-natriuréticos también están involucrados en la vasodilatación, induciendo la síntesis de GMPc, su mensajero secundario intracelular. Por otra parte, en el propio corazón, tienen importante actividad antihipertrofica, antifibrósica, y antiarrítmicas^[81,82].

Sólo en la actualidad, se ha relacionado al SPCN el metabolismo del tejido adiposo, y diversos estudios transversales han mostrado su actividad reductora en los sujetos con sobrepeso y/o obesos, lo que sugiere un 'Handicap Natrurético'^[83,84].

Rol del sistema péptido-cardio-natriurético en el metabolismo del adipocito

Años atrás, se demostró que el tejido adiposo humano expresa muy altos niveles para receptores péptido-cardio-natriuréticos (RPCN).

El riñón tiene la expresión de RPCN mas alta, siendo el sitio más importante de clearance de péptidos natruréticos mediados por los receptores RPCN^[86], Probablemente para Uds ya no será sorpresa saber que el tejido adiposo es el segundo^[85].

El ayuno de manera intensa y selectiva subexpresará la regulación de RPCN en el tejido adiposo [88],

induciendo también una drástica disminución de presión sanguínea.

La infusión de PAN en pacientes hipertensos obesos antes y después de una dieta hipocalórica^[89]. Tanto el efecto biológico de PAN (GMPc y natriuresis) y clínico (PA y diuresis) aumentaron significativamente después de una dieta muy baja en calorías. Por otra parte, una variante "ancestral" del gen promotor de RPCN se asocia con una mayor presión arterial y a un menor nivel de PAN en hipertensos obesos^[90]. El mismo gen variante de RPCN se asoció con aumento de circunferencia abdominal y con el riesgo de desarrollar obesidad abdominal en una población masculina no seleccionada^[91]. Por último, se ha descrito un efecto inhibitorio de PAN en la proliferación de preadipocitos viscerales diferenciados humanos y adipocitos maduros^[64]. De hecho, el aumento de expresión RPCN en el tejido adiposo podría modificar la adiposidad visceral por reducción del efecto inhibitorio de péptidos natriuréticos en el crecimiento de adipocitos y preadipocitos.

Efectos metabólicos del péptido natriurético auricular en adipocitos humanos

Un grupo Checo-Francés ha demostrado que los péptidos natriuréticos que actúan a través de RAN y GMPc son potentes hormonas lipolíticas siendo tan poderosas como las catecolaminas^[92,93].

Este efecto específico de primates se ve aumentado por dieta y pérdida de peso^[94], lo que refuerza el concepto que la dieta y la pérdida de peso facilitan la actividad de péptidos natriuréticos probablemente por subregulación de RPCN^[88,89]. La movilización

de los lípidos inducida por péptidos natriuréticos puede ser muy importante durante actividad física^[95,96], lo que sugiere un papel fisiológico de SPCN en la regulación de la oferta de ácidos grasos no esterificados (AGNE) a los músculos (cardíacos y esqueléticos).

La relación entre AGNE, su metabolismo, la insulino resistencia, y la hipertensión es aún poco clara.

El exceso de lipólisis se considera, secundario a los niveles altos de AGNE, especialmente cuando alcanza el hígado a partir de TAV (la hipótesis portal)^[6,9], asociado con insulinoresistencia^[14] y mortalidad cardiovascular^[97].

Debemos recordar que AGNE está incrementado en muchas condiciones fisiológicas, como por ejemplo después de episodios de la actividad física^[98], siendo el ejercicio, probablemente la mejor manera para prevenir la obesidad, la diabetes y enfermedades cardiovasculares. Los péptidos-cardio-natriuréticos parecen ser las hormonas 'perfectas' para la regulación del metabolismo de ácidos grasos (AG) en el corazón.

De hecho, los AGNE son el combustible preferido para el corazón, aunque este necesitará más mitocondrias funcionantes y más oxígeno para producir el ATP^[99].

Recientemente, se ha demostrado que el GMPc en sí es la clave mediadora de la biogénesis mitocondrial^[100,101] y, por lo tanto, es muy probable que los péptidos natriuréticos pudieran estar involucrados en el aumento de la lipólisis, con un más eficiente metabolismo energético para el corazón y músculos por mejor combustión de AGNE. El efecto neto resultante de estas actividades paralelas de péptidos natriuréticos en el tejido adiposo y muscular serán un mejor metabolismo muscular y cardíaco

con menores complicaciones metabólicas. Además, el PAN produce un estímulo directo de la secreción de adiponectina, una proteína antiinflamatoria adipocito específica, que contrarresta el efecto inhibitorio de la lipólisis inducida por subproductos derivados de la lipólisis inducida por PAN^[102].

En el contexto del dismetabolismo e inflamación de grado bajo de los pacientes obesos, Moro et al.^[102] recientemente demostró que PAN, ya sea por acción directa sobre los adipocitos y macrófagos o mediante la activación de una lipasa hormonosensible, inhibe la secreción de citoquinas (interleuquina-6 y factor de necrosis tumoral-alfa), varias quimoquinas, y adipoquinas (leptina, retinol-proteína de unión-4) participan en la inflamación y la resistencia a la insulina.

El ayuno y restricción calórica inducen subregulación de RPCN^[88] aumentando la actividad biológica local y sistémica de los péptidos natriuréticos. La mayor producción de GMPc en obesos hipertensos a nivel de tejido adiposo, es probable que se traduzca en un aumento lipólisis^[88,89].

Los péptidos natriuréticos podrían estimular un aprovechamiento más eficiente de la producción energética por AGNE. Por otra parte, el aumento de AGNE incrementa la termogénesis y los péptidos natriuréticos de esta forma podrían comportarse como péptidos antiobesidad.

Ang II, como era de esperar, es capaz de obstaculizar los efectos positivos de péptidos natriuréticos por una regulación directa negativa de la expresión de genes de RAN^[104], lo que confirma una vez más la actividad antagonista "head to head" del SRAA frente al SPCN^[105]. En este sentido, Goossens et al.^[68] demostró recientemente el efecto

inhibitorio de Ang II mediado por AT1 en la lipólisis de adipocitos humanos y, por otra parte, también ha señalado que Ang II tiene una función pro inflamatoria en adipocitos humanos^[106], todo ello nuevamente son efectos opuestos a los de los PAN.

El sistema péptido-cardio natriurético en obesidad

En el año 2004, Wang et al.^[84] analizó los niveles circulantes de péptidos natriuréticos en 3.389 participantes del estudio Framingham, encontrándose que el aumento del IMC, el aumento de tamaño del ventrículo izquierdo y, probablemente, el aumento de la secreción de péptidos cardio-natriuréticos, estaban asociados con una disminución proporcional de los péptidos-cardio-natriuréticos circulantes.^[107-121] Se ha observado la reducción de los niveles circulantes de péptidos natriuréticos en sujetos obesos con y sin hipertensión^[84,112,113,116] y con^[107,111,114,117,119,121] y sin falla cardíaca^[84,108,112,113,115,116, 118, 119], independientemente de la etiología de la insuficiencia cardíaca^[110].

También se encontró, reducción de los niveles circulantes de NT-proANP^[106], NT-proBNP^[109,113,116,121], y PAN^[115]

Recientemente, Wang et al.^[72] describen también la importante asociación entre los niveles bajos de péptido natriurético y los factores de riesgo metabólicos que componen el síndrome metabólico (circunferencia de cintura, glucosa en ayunas, lipoproteínas de alta densidad colesterol y triglicéridos), y la resistencia a la insulina, confirmando conclusiones previas^[113,123].

Muscari et al.^[123] observaron una correlación entre valores bajos de NT-proBNP, valores de hematocrito más altos y la presencia

de esteatosis hepática, (un marcador de adiposidad abdominal), pero no con el IMC en 713 pacientes de edad avanzada. Los PAN son también capaces de inhibir la liberación de citoquinas inflamatorias y, probablemente, la inflamación crónica de bajo grado del síndrome metabólico^[124-126].

Se ha especulado que los niveles elevados de péptidos natriuréticos presentes en la insuficiencia cardíaca podrían inducir pérdida de peso (caquexia cardíaca) mediante el aumento de la lipólisis^[108,114,115]; así, el índice de masa corporal menor sería la consecuencia de insuficiencia cardíaca asociada a mayores niveles de péptido natriurético^[103].

Hay una gran cantidad de datos que confirman la hipótesis original^[88] de una mayor actividad de RPCN mediada por el clearance de péptidos natriuréticos del tejido adiposo como causa de la retención de sodio y la hipertensión arterial en los sujetos obesos. Por otra parte, a la luz de los recientes estudios la baja actividad de SPCN en pacientes con sobrepeso podría estar relacionada a las complicaciones de la adiposidad tales como el síndrome metabólico

Conclusión

La retención de sodio y el aumento de presión arterial en sujetos obesos están relacionados con los adipocitos en relación al clearance de péptidos natriuréticos y aún menor nivel y eficacia de los péptidos natriuréticos circulantes^[88,84] junto a una desregulación del SRAA (inapropiadamente normal)^[17]. En el tejido adiposo, la lipólisis inducida por el péptido natriurético podría reducirse debido a una reducción de la razón RPN/RPCN^[83,127] y por el efecto inhibitorio del aumento de los niveles locales de Ang II^[94]. Por otra parte, a una defectuosa inhibición de

proliferación de ambos; adipocitos viscerales maduros y preadipocitos inducida por el PAN^[64].

Puede resultar en un aumento de la expresión del TAV inducida por Ang II a través de los receptores AT1. Por último, el bajo grado de inflamación, resistencia a la insulina, y síndrome metabólico pueden ser también el resultado de una caída de los niveles circulantes y reducción de la actividad de los péptidos natriuréticos^[72,102], junto con los efectos proinflamatorios de Ang II^[106].

De este modo, un “*Head to Head*” entre el SRAA y SPCN parecen ser clave para comprender la fisiopatología de la obesidad relacionada con complicaciones tales como hipertensión, resistencia a la insulina, y síndrome metabólico a pesar que sus implicaciones clínicas definitivas están aún lejos de ser clara.

Una posible ayuda para aclarar las posibles implicaciones clínicas provendría de nuevos medicamentos que interfieran con SPCN^[128]. Nesiritide, una forma recombinante humana de BNP, ha sido aprobado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y sería fundamental para evaluar sus efectos metabólicos in vivo. Por otra parte, los inhibidores de endopeptidasas neutrales y ACE, se han propuesto para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca^[87,103]. Por último, Es posible que se desarrollen agonistas selectivos de RPN vía oral y/o bloqueadores de RPCN. Estas drogas van a cambiar el triste escenario de los péptidos natriuréticos intentando reducir la actividad de Ang II y de esta manera ayudarán a los clínicos en la terapia de las complicaciones cardiometabólicas de la obesidad. ■

Referencias

- 1.- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH, American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898-918.
- 2.- Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, et al. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA* 1978;240:1607-1610.
- 3.- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209.
- 4.- Loos RJ, Rankinen T. Gene-diet interactions on body weight changes. *J Am Diet Assoc* 2005;105(Suppl 1):S29-S34.
- 5.- Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002;53:319-336.
- 6.- Heilbronn L, Smith SR, Ravussin E. Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes* 2004;28(Suppl 4):S12-S21.
- 7.- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
- 8.- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087-2094.
- 9.- Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, et al. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E863-E873.
- 10.- Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:2549-2557.
- 11.- Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-458.
- 12.- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-1454.
- 13.- Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2322-2325.
- 14.- Miles JM, Jensen MD. Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2326-2328.
- 15.- Alpert MA. Obesity cardiomyopathy; pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225-236.
- 16.- Aneja A, El-Atat F, McFarlane SI, et al. Hypertension and obesity. *Recent Progr Horm Res* 2004;59:169-205.
- 17.- Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med* 2001;79:21-29.
- 18.- Lafontan M, Moro C, Sengenès C, et al. An unsuspected metabolic role for atrial natriuretic peptides: the control of lipolysis, lipid mobilization, and systemic nonesterified fatty acids levels in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2032-2042.
- 19.- Bloem LJ, et al. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest* 1995;95:948-953
- 20.- Messerli H, et al. Obesity and essential hypertension. Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity. *Arch Intern Med* 1981;141:81-85.
- 21.- Massiera, F et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001;15:2727-2729.
- 22.- Faloia E, et al. Comparison of circulating and local adipose tissue renin-angiotensin system in normotensive and hypertensive obese subjects. *J Endocrinol Invest* 2002;25:309-314.
- 23.- Giacchetti G, et al. Overexpression of the renin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. *Am J Hypertens* 2002;15:381-388.
- 24.- Janke J, et al. Mature adipocytes inhibit in vitro differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors. *Diabetes* 2002;51:1699-1707.
- 25.- Hauner H. et al. Promoting effects of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *J Clin Invest* 1989;84,1663-1670.
- 26.- Rondinone CM, et al. Aldosterone stimulates differentiation of mouse 3T3-L1 cells into adipocytes. *Endocrinology* 1993;132:2421-2426.
- 27.- Goodfriend TL, Kelley DE, Goodpaster BH, et al. Visceral obesity and insulin resistance are associated with plasma aldosterone levels in women. *Obes Res* 1999;7:355-362.
- 28.- Tuck ML, Sowers J, Dornfield L, et al. The effect of weight reduction on blood pressure plasma renin activity and plasma aldosterone level in obese patients. *N Engl J Med* 1981;304:930-933.
- 29.- Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005;45:356-362.
- 30.- Harp JB, Henry SA, Di Girolamo M. Dietary weight loss decreases serum angiotensin-converting enzyme activity in obese adults. *Obes Res* 2002;10:985-990.
- 31.- Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, et al. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:R943-R949.
- 32.- Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, et al. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension* 2000;35:1009-1015.
- 33.- Engeli S, Boschmann M, Frings

- P, et al. Influence of salt intake on renin-angiotensin and natriuretic peptide system genes in human adipose tissue. *Hypertension* 2006;48:1103-1108.
- 34.- Corvol P, Jeunemaitre X. Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. *Endocr Rev* 1997;18:662-677.
- 35.- Bohlender J, Menare J, Ganten D, Luft FC. Angiotensinogen concentrations and renin clearance: implications for blood pressure regulation. *Hypertension* 2000;35:780-786.
- 36.- Cooper R, McFarlane Anderson N, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11:107-111.
- 37.- Umemura S, Nyui N, Tamura K, et al. Plasma angiotensinogen concentrations in obese patients. *Am J Hypertens* 1997;10:629-633.
- 38.- Licata G, Scaglione R, Ganguzza A, et al. Central obesity and hypertension: relationship between fasting serum insulin, plasma renin activity, and diastolic blood pressure in young obese subjects. *Am J Hypertens* 1994;7:314-320. 840.
- 39.- Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35:1270-1277.
- 40.- Harte A, McTernan P, Chetty R, et al. Insulin-mediated upregulation of the renin-angiotensin system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone. *Circulation* 2005;111:1954-1961.
- 41.- Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR. Mineralocorticoid-stimulating activity of adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:567-575.
- 42.- Mancía G, Bousquet P, Elghozi JL, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007;25:909-920.
- 43.- Wake DJ, Walker BR. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity. *Endocrine* 2006; 29:101-108.
- 44.- Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, et al. Regulation of 11beta-HSD genes in human adipose tissue: influence of central obesity and weight loss. *Obes Res* 2004;12:9-17.
- 45.- Townsend RR. Angiotensin and insulin resistance: conspiracy theory. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:110-116.
- 46.- Shiuchi T, et al. Angiotensin II type-1 receptor blocker valsartan enhances insulin sensitivity in skeletal muscles of diabetic mice. *Hypertension* 2004;43:1003-1010.
- 47.- Sharma AM, et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002;40:609-611.
- 48.- Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1083:129-152.
- 49.- Landsberg L, Troisi R, Parker D, et al. Obesity, blood pressure, and the sympathetic nervous system. *Ann Epidemiol* 1991;1:295-303.
- 50.- Jandeleit-Dahm KAM, et al. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005;23:463-473.
- 51.- Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al. Leptin interacts with heart rate but not sympathetic nerve traffic in healthy male subjects. *J Hypertens* 2001; 19:1089-1094.
- 52.- Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 1999;17:1125-1133.
- 53.- Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:603-610.
- 54.- Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006;27:47-72.
- 55.- Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, et al. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens* 2002;20:965-973.
- 56.- Crandall DL, Armellino DC, Busler DE, et al. Angiotensin II receptors in human preadipocytes: role in cell cycle regulation. *Endocrinology* 1999;140:154-158.
- 57.- Watanabe G, Lee RJ, Albanese C, et al. Angiotensin II activation of cyclin D1-dependent kinase activity. *J Biol Chem* 1996;271:22570-22577.
- 58.- Darimont C, Vassaux G, Ailhaud G, et al. Differentiation of preadipose cells: paracrine role of prostacyclin upon stimulation of adipose cells by angiotensin-II. *Endocrinology* 1994;135:2030-2036.
- 59.- Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, et al. Mature adipocytes inhibit in vitro differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors. *Diabetes* 2002;51:1699-1707.
- 60.- Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, et al. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002;40:609-611.
- 61.- Hauner H, Rohrig K, Spelleken M, et al. Development of insulin responsive glucose uptake and GLUT4 expression in differentiating human adipocyte precursor cells. *Int J Obes* 1998;22:448-453.
- 62.- Marin P, Andersson B, Ottosson M, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 1992;41:1242-1248.
- 63.- Matsushita K, Wu Y, Okamoto Y, et al. Local renin-angiotensin expression regulates human mesenchymal stem cell differentiation to adipocytes. *Hypertension* 2006;48:1095-1102.
- 64.- Sarzani R, Marcucci P, Salvi F, et al. Angiotensin II stimulates and atrial natriuretic peptide inhibits human visceral adipocyte growth. *Int J Obes (Lond)* 2007 Sep 18 [Epub ahead of print].
- 65.- Crandall DL, Herzlinger HE, Saunders BD, et al. Distribution of angiotensin II receptors in rat and human adipocytes. *J Lipid Res* 1994;35:1378-1385.
- 66.- Janke J, Schupp M, Engeli S, et al. Angiotensin type 1 receptor antagonists induce human in-vitro adipogenesis through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *J Hypertens* 2006;24:1809-1816.
- 67.- Townsend RR. The effects of angiotensin-II on lipolysis in humans. *Metabolism* 2001;50:468-472.
- 68.- Goossens GH, Blaak EE, Arner P, Saris WH, van Baak MA. Angiotensin II:

a hormone that affects lipid metabolism in adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31:382-384.

69.- Gillespie EL, White CM, Kardas M, et al. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2261-2266.

70.- Abuissa H, Jones PG, Marso SP, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821-826.

71.- Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-207.

72.- Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation* 2007;115:1345-1353.

73.- Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D, Andrei R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32:106-111.

74.- Kaplan NM, Carnegie A, Raskin P, et al. Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. *N Engl J Med* 1985;312:746-749.

75.- Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219-224.

76.- Pepine CJ, Cooper-DeHoff RM. Cardiovascular therapies and risk for development of diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:509-512.

77.- Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al. VALUE Trial Investigators. Effect of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24:1405-1412.

78.- Fajans SS, Floyd JC Jr, Knopf RF, et al. Benzothiadiazine suppression of insulin release from normal and

abnormal islet tissue in man. *J Clin Invest* 1966;45:481-492.

79.- Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988;67:1134-1139.

80.- Shi SJ, Nguyen HT, Sharma GD, et al. Genetic disruption of atrial natriuretic peptide receptor-A alters renin and angiotensin II levels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:F665- F673.

81.- Oliver PM, Fox JE, Kim R, et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:14730-14735.

82.- Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:4239-4244.

83.- Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens* 1997;15:1695-1699.

84.- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109:594-600.

85.- Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci MV, et al. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996;19:581-585.

86.- Maack T, Suzuki M, Almeida FA, et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987;238:675-678.

89.- Corti R, Burnett JC Jr, Rouleau JL, et al. Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001;104:1856-1862.

88.- Sarzani R, Paci MV, Zingaretti CM, et al. Fasting inhibits natriuretic peptides clearance receptor expression in rat adipose tissue. *J Hypertens* 1995;13:1241-1246.

89.- Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Serenelli M, et al. Low calorie diet enhances renal, hemodynamic, and humoral effects of

exogenous atrial natriuretic peptide in obese hypertensives. *Hypertension* 1999;33:658-662.

90.- Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Salvi F, et al. A novel promoter variant of the natriuretic peptide clearance receptor gene is associated with lower atrial natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives. *J Hypertens* 1999;17:1301-1305.

91.- Sarzani R, Strazzullo P, Salvi F, et al. Natriuretic peptide clearance receptor alleles and susceptibility to abdominal adiposity. *Obes Res* 2004;12:351-356.

92.- Sengenès C, Berlan M, De Glisezsinski I, et al. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J* 2000;14:1345-1351.

93.- Moro C, Polak J, Richterova B, et al. Differential regulation of atrial natriuretic peptide- and adrenergic receptor-dependent lipolytic pathways in human adipose tissue. *Metabolism* 2005;54:122-131.

94.- Sengenès C, Stich V, Berlan M, et al. Increased lipolysis in adipose tissue and lipid mobilization to natriuretic peptides during low-calorie diet in obese women. *Int J Obes* 2002; 26:24-32.

95.- Richterova B, Stich V, Moro C, et al. Effect of endurance training on adrenergic control of lipolysis in adipose tissue of obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1325-1331.

96.- Moro C, Polak J, Hejnova J, et al. Atrial natriuretic peptide stimulates lipid mobilization during repeated bouts of endurance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E864-E869.

97.- Pilz S, Scharnagl H, Tiran B, et al. Free fatty acids are independently associated with all-cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2542-2547.

98.- Horowitz JF. Fatty acid mobilization from adipose tissue during exercise. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:386-392.

99.- Huss JM, Kelly DP. Nuclear receptor signaling and cardiac energetics. *Circ Res* 2004; 95:568-578.

100.- Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, et al.

Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 2003;299:896-899.

101.- Nisoli E, Clementi E, Moncada S, et al. Mitochondrial biogenesis as a cellular signaling framework. *Biochem Pharmacol* 2004;67:1-15.

102.- Moro C, Klimcakova E, Lolmede K, et al. Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia* 2007;50:1038-1047.

103.- Moro C, Berlan M. Cardiovascular and metabolic effects of natriuretic peptides. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20:41-49.

104.- Garg R, Pandey KN. Angiotensin II-mediated negative regulation of Npr1 promoter activity and gene transcription. *Hypertension* 2003;41:730-736.

105.- Johnston CI, Hodsman PG, Kohzuki M, et al. Interaction between atrial natriuretic peptide and the renin-angiotensin-aldosterone system: endogenous antagonists. *Am J Med* 1989;87:24S-28S.

106.- Skurk T, van Harmelen V, Hauner H. Angiotensin II stimulates the release of Interleukin-6 and Interleukin-8 from cultured human adipocytes by activation of NF-kB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1199-1203.

107.- Mehra MR, Uber PA, Park MH, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1590-1595.

108.- McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Int Med* 2004;164:2247-2252.

109.- Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005;149:744-750.

110.- Rivera M, Cortes R, Salvador A, et al. Obese subjects with heart failure have lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels

irrespective of aetiology. *Eur J Heart Fail* 2005;1168-1170.

111.- Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;112:1756-1762.

112.- Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005;112:2163-2168.

113.- Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, et al. N-Terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005;46:660-666.

114.- Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-Type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:85-90.

115.- Khush KK, Gerber IL, McKeown B, et al. Obese patients have lower B-type and atrial natriuretic peptide levels compared with nonobese. *Congest Heart Fail* 2006;12:85-90.

116.- St Peter JV, Hartley GG, Murakami MM, Apple FS. B-Type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal Pro-BNP in obese patients without heart failure: relationship to body mass index and gastric bypass surgery. *Clin Chem* 2006;52:680-685.

117.- Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-1538.

118.- Taylor JA, Christenson RH, Rao K, et al. B-Type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J* 2006;152:1071-1076.

119.- Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RRJ, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Int*

Med 2007;167:400-407.

120.- Schou M, Gustafsson F, Kistorp CN, Corell P, Kjaer A, Hildebrandt PR. Effects of body mass index and age on N-terminal pro-brain natriuretic peptide are associated with glomerular filtration rate in chronic heart failure patients. *Clin Chem* 2007;53:1928-1935.

121.- Ferreira AM, Mendes M, Ventosa A. Obesity does not influence the correlation between exercise capacity and serum NT-proBNP levels in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007 Aug 8 [Epub ahead of print].

122.- Muscari A, Berzigotti A, Bianchi G, et al. Noncardiac determinants of NT-proBNP levels in the elderly: relevance of haematocrit and hepatic steatosis. *Eur J Heart Fail* 2006;8:468-476.

123.- Rubattu S, Sciarretta S, Ciavarella GM, et al. Reduced levels of N-terminal-proatrial natriuretic peptide in hypertensive patients with metabolic syndrome and their relationship with left ventricular mass. *J Hypertens* 2007;25:833-839.

124.- Keimer AK, Hartung T, Vollmar AM. cGMP-mediated inhibition of TNF-alpha production by the atrial natriuretic peptide in murine macrophages. *J Immunol* 2000;165:175-181.

125.- Keimer AK, Lehner MD, Hartung T, et al. Inhibition of cyclo-oxygenase-2 by natriuretic peptides. *Endocrinology* 2002;143:846-852.

126.- Weber NC, Blumenthal SB, Hartung T. ANP inhibits TNF-alpha-induced endothelial MCP-1 expression: involvement of p38 MAPK and MKP-1. *J Leukoc Biol* 2003;74:932-941.

127.- Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Rappelli A. The natriuretic peptide system in obesity-related hypertension: new pathophysiological aspects. *J Nephrol* 1998;11:296-299.

128.- Langin D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and metabolic syndrome. *Pharmacol Res* 2006;53:482-491. Angiotensin II, natriuretic peptides, and obesity Sarzani et al. 843.

The epidemiology of obesity: the size of the problem

James P. Journal of Internal Medicine 2008;263:336-352.

La epidemia de obesidad se inició cerca de 1980 y en la mayoría de los países ha ido incrementándose inexorablemente desde entonces. Solo en 1997 la OMS aceptó que ella era un problema de salud pública mayor y aún así, no hubo ningún método aceptado para monitorizar el problema en niños. Fue prontamente evidente, sin embargo, que el índice de masa corporal óptimo para la población es de 21 y esto es particularmente verdadero en Asia y América Latina, donde las poblaciones son más propensas a desarrollar obesidad abdominal, diabetes tipo 2 e hipertensión. Estas características están ahora siendo cada vez más vinculadas a programación epigenética de expresión de genes y composición corporal in utero e infancia, tanto en términos de proporción tejido graso/magro como de tamaño de órganos y regulación de vías metabólicas. Nuevas evidencias de India sugieren que la resistencia insulínica al nacer parece ligada a un bajo peso de nacimiento y a una alta proporción de grasa con selectiva deficiencia de vitamina B₁₂ y anormalidades de una reserva de carbono

tan la pérdida de peso tras el aumento de peso y, por ende, en parte, da cuenta de la continuidad de la epidemia, a pesar del amplio deseo de adelgazar.

Lógicamente, la carga de la enfermedad inducida por una dieta inadecuada y la inactividad física generalizada pueden abordarse mediante el incremento de la actividad física (AP), pero el simple apoyo en más actividad de tiempo libre (ocio) parece poco realista. Cambios sustanciales en la planificación urbana y la dieta son necesarios para contrarrestar cualquier obstáculo para la práctica de actividad física y las décadas de mal direccionadas políticas alimentarias, que con fuerzas de libre mercado han inducido nuestro habitual medio "ambiente tóxico". Contrarrestar esto requiere de iniciativas políticas inusuales.

y tejido adiposo solo recientemente ha sido reconocido. En esta revisión se resumirán pruebas fundamentadas que apoyan una estrecha relación entre los vasos linfáticos y la biología del tejido adiposo. Los vasos linfáticos mediante la absorción y el transporte de lípidos, comparten una íntima asociación espacial con el tejido adiposo, y regulan el tráfico de células inmunes que dependen de depósitos adiposos especializados como reservorios de energía, desplegados para luchar contra la infección. Importantes vínculos entre la inflamación y la biología del tejido adiposo también se discuten en este artículo, al igual que las pruebas recientes que conectan la disfunción

vas-

cular

linfática con la

aparición de la obesi-

dad. No cabe duda de que la investigación futura en este campo, ratificará que el vínculo entre la función vascular linfática y el tejido adiposo está firmemente establecida.

The link between lymphatic function and adipose biology

Harvey NL. Ann N Y Acad Sci 2008;1131:82-88.

A pesar de las observaciones de un anexo entre los vasos linfáticos y los lípidos se remontan a 300 años, un vínculo entre los vasos linfáticos

potencialmente responsables del metabolismo y que afectan a un 75% de indios y de muchas poblaciones del mundo en desarrollo. Biológicamente también hay mecanismos adaptativos que limi-

Pharmacotherapy for obesity in menopausal women

Samat A, Rahim A, Barnett A. Menopause Int 2008;14:57-62.

La ganancia de peso, durante y después de la menopausia es común. Factores que contribuyen a

ON OBESITY

ello incluyen el origen étnico, la reducción de la actividad física, disminución de masa magra, la reducción de la tasa metabólica en reposo y el tratamiento con ciertos medicamentos, por ejemplo, esteroides, insulina, glitazonas. El exceso de peso corporal aumenta el riesgo de patologías médicas incluyendo la diabetes tipo 2, hipertensión, artrosis, ciertos tipos de cánceres y se asocia con mayor mortalidad. Esta revisión examina los enfoques farmacológicos para promover la pérdida de peso. La terapia farmacológica debe ser considerada como un complemento de la dieta y cambios de estilo de vida. El uso de fármacos aprobados como orlistat, sibutramina y rimonabant se discuten. La obesidad aumenta el riesgo de diabetes tipo 2, por lo cual los efectos de metformina y exenatide son examinados.

fue el extraordinariamente rol dinámico de TA reconocido, revelando su participación en una amplia gama fisiológica de procesos, incluyendo reproducción, apoptosis, inflamación, angiogénesis, presión arterial, aterogénesis, coagulación, fibrinólisis, inmunidad y homeostasis vascular. El funcional pleiotropismo de TA se basa en su capacidad para sintetizar y, en algunos casos secretar una gran cantidad de enzimas, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, factores de complemento y matriz y proteínas de membrana, denominados colectivamente adipoquinas. Al mismo tiempo, el TA blanco expresa receptores para la mayoría de estos factores, que garantizan una amplia gama de conexiones a nivel local y sistémico en respuesta a cambios metabólicos u otros estímulos externos. En este capítulo, las crecientes pruebas sobre las características específicas de TA de los diferentes depósitos se describen en relación con la distribución de la

Analysis of the results of sleeve gastrectomy for morbid obesity and the role of ghrelin.

Frezza EE, Chiriva-Internati M, Wachtel MS. Surg Today 2008;38:481-483.

Para evaluar la eficacia de la gastrectomía en manga laparoscópica (LSG), una disciplina relativamente nueva de intervención quirúrgica bariátrica asociada con switch duodenal, se analizaron los resultados de diez estudios publicados con LSG. No se encontró relación entre el exceso de pérdida de peso y el tamaño de la manga o el período de seguimiento. La cantidad de fondo gástrico removido puede ser una consideración importante porque la mayoría de las células productoras de ghrelina están en el fondo, sin embargo, no hay pruebas suficientes que la disminución de la ghrelina sea la única razón por la cual resulta la pérdida de peso después de este

Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorder

Fruhbeck G. Methods Mol Biol 2008;456:1-22.

Como resultado de su aparente simplicidad estructural e histológica, las funciones del tejido adiposo (TA) inicialmente se limitaban a un almacenamiento de energía, aislamiento, y termorregulación. Sólo décadas más tarde

grasa y el desarrollo de comorbilidades. El estado actual de los conocimientos en este campo es revisada con una perspectiva amplia que van desde la clasificación, estructura y distribución a las principales funciones de TA, con especial atención a la función de las adipoquinas y su participación en los trastornos metabólicos que acompañan a la obesidad.

procedimiento. Gastrectomía en manga laparoscópica es todavía considerada por muchos como experimental, pero los resultados iniciales son prometedores, con un estudio incluso que sugiere resultados a largo plazo comparables con los de otros procedimientos bariátricos. Ghrelina puede desempeñar un papel en la pérdida de peso asociada con LSG, pero es poco probable que sea la única razón de su éxito.

LA GRAN NOTICIA de este año 2008 es que estamos funcionando en nuestra nueva sede ubicada en calle Guardia Vieja N° 490 en la comuna de Providencia. Ahí estamos ocupando todo el segundo piso. Invitamos a todos nuestros socios y amigos a visitarla. Serán muy bien atendidos por nuestra nueva secretaria la señora Rosita Yalul, quien ha venido a reemplazar a nuestra siempre querida y recordada Jeannette...

Estamos seguros que la señora Rosita será una digna sucesora.

Un importante evento científico destinado a crear conciencia por disminuir el alto consumo de sal en nuestro país, se efectuó en día 24 de Junio, en el hotel Hyatt de Santiago. La iniciativa liderada por el destacado cardiólogo Dr. Hernán Zárte, convocó a numerosos profesionales de los más diversos ámbitos. En él también participó nuestro Director Científico, Dr. Alex Valenzuela, con una exposición sobre la importancia de la sal en la hipertensión arterial del obeso.

Estamos muy contentos porque hemos dado inicio en nuestra nueva sede de Guardia Vieja 490 a nuestras actividades académicas. En el mes de Enero del presente año se realizó el Curso Taller de Introducción a la Programación Neurolingüística realizado por el Dr. Eduardo Díaz Leyton. Además se efectuó el Curso de Síndrome Metabólico destinado a Nutricionistas donde participó todo nuestro equipo docente integrado por los doctores Alex Valenzuela, Víctor Saavedra, Patricio Moys y Alberto Kohan.

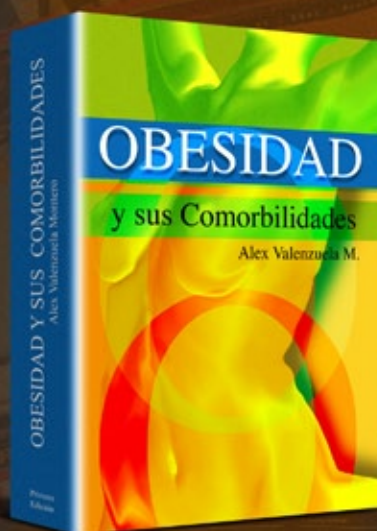
Ycontinuando con los cursos, les contamos que durante los meses venideros se desarrollarán una serie de cursos modulares los días sábados en nuestra sede donde se tratarán diversos temas de nuestra especialidad y talleres de Programación Neurolingüística. Además, con el auspicio de algunos laboratorios amigos, se efectuarán varios cursos en provincias: Antofagasta, La Serena, Concepción, Viña del Mar, entre otros.

Hemos dado inicio además a nuestro Curso Anual de Educación Continua 2008 en nuestra nueva sede, destinado a todos los profesionales de la salud. Comenzó el 2 de abril y se extenderá hasta el 9 de julio, todos los días miércoles de 20 a 22 horas y en él participan además destacados docentes invitados, como son los Doctores Alejandro Yenes, Rodolfo Lahsen y Patricio Contreras.

Yel gran evento del año serán nuestro X Congreso Internacional de Obesidad en el Hotel Sheraton de Santiago, los días 21- 22 y 23 de Agosto del 2008, con la participación de destacados invitados nacionales e internacionales. Invitamos a toda la comunidad científica a participar. Este año también habrá un espacio destinado a la presentación de Trabajos Libres, con muy buenos premios a los tres primeros lugares.



Algo que nos llena de satisfacción es el lanzamiento del tercer libro sobre Obesidad escrito por nuestro Director Científico, el Dr. Alex Valenzuela Montero. En más de ochocientas páginas aborda prácticamente todos los temas de nuestra especialidad, de manera clara y didáctica, constituyéndose en una lectura necesaria e imprescindible para todo aquél que se interese en la materia. Gracias y felicitaciones Dr. Valenzuela.



El Domingo 6 de abril, la Red Chilena de Actividad Física, en la cual está participando nuestra SOCHOB, celebró el Día Mundial de la Actividad Física con una cicletada en la ciclorecreoía de la comuna de La Reina. En ella vimos participar con mucho entusiasmo a nuestro representante, el Dr. Eduardo Díaz Leyton, en compañía de la Dra. María Cristina Escobar, el Dr. Tito Pizarro y otras autoridades del Minsal.

Nuestro Presidente, Dr. Víctor Saavedra G. y nuestro Gerente, el señor Mario Cisternas P., asistieron a la Cumbre de Nutrición y Salud 2008 organizada por el Ministerio de Salud y La Comisión de Salud del Senado de Chile realizada en los Salones del Congreso en Valparaíso, los días 24 y 25 de marzo recién pasado. En dicho evento, auspiciado por la OPS, participaron cinco expertos de nivel mundial y destacados profesionales y políticos del ámbito nacional. Uno de sus objetivos fundamentales fue establecer alianzas estratégicas entre el sector público, privado y sociedad civil, para el desarrollo de políticas públicas sobre Alimentación, Nutrición y Actividad Física, tendientes a disminuir la Obesidad y otras enfermedades crónicas. De ella salieron 11 propuestas que se materializarán en un futuro próximo. Relevante fue la participación de nuestro Presidente.

Nuestra sociedad hermana SAOTA (Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios) eligió nueva directiva, a raíz del sensible fallecimiento de su Presidente, el Dr. Alberto Mario Livov (Q.E.P.D.) de destacada trayectoria profesional y humana. Junto con expresar nuestras condolencias por la irreparable pérdida a su distinguida familia y a nuestros amigos y colegas argentinos, felicitamos al nuevo Directorio encabezado por nuestro gran amigo el Dr. Julio César Montero.

SOCIALES: Con profunda emoción y una gran alegría, asistimos al matrimonio de una de nuestras socias, a la cual, literalmente vimos crecer, entrar a estudiar Medicina, transformarse en colega, brillante alumna de nuestros cursos y ahora en Señora. Se trata de la Dra. Karla Saavedra Pacheco, hija de nuestro Presidente. Por supuesto que ese día todos nos salimos de nuestras dietas. Felicitaciones a Karla, Daniel, Magaldi, Víctor y a sus consuegros.

GLAFORNIL®

Metformina clorhidrato
Comprimidos de liberación prolongada 500 mg y 750 mg



La opción ideal como tratamiento de primera línea en pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso u obesos.



Glafornil permite pérdida de peso en pacientes obesos.



Glafornil no produce aumento de peso en pacientes no-obesos.



Glafornil tiene un efecto único en la regulación del peso corporal, mantenido en el tiempo.



Glafornil asociado a dieta, es efectivo en el control del peso en mujeres.



Glafornil además, produce un mayor aumento de cHDL y una baja en VLDL y Lp(a).



www.cardiometabolico.cl

 **MERCK**
SERONO