

51962



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

NIVELES SERICOS DE LEPTINA EN RELACION AL INDICE DE MASA CORPORAL, CONCENTRACIONES DE INSULINA Y PERFIL LIPIDICO EN UNA POBLACION DE ANCIANOS

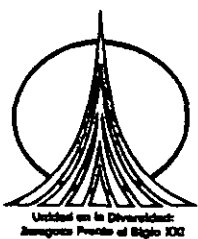


## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS (BIOLOGIA DE LOS SISTEMAS HUMANOS)

P R E S E N T A  
**ANGEL GARCIA SANCHEZ**

DIRECTOR DE TESIS: DR. VICTOR MANUEL MENDOZA NUÑEZ



MEXICO, D. F.

290501

ABRIL DEL 2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***A Martha Patricia, Lizbeth y Javier,  
los mejores regalos que la vida me ha dado.***

---

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. *Víctor Manuel Mendoza Núñez* por la asesoría prestada y la confianza depositada para la realización del presente trabajo.

A los miembros del Comité Tutorial:

*Dr. Juan José Morales Virgen*  
*Dra. Ma. Eugenia Fonseca Yerena*

Por el tiempo dedicado a la revisión del trabajo y por las sugerencias hechas en los seminarios de investigación a lo largo del posgrado.

A los miembros del jurado:

*Dra. Patricia Rosas Saucedo*  
*Dra. Isabel Soto Cruz*

Por las grandes aportaciones hechas para la mejoría y complementación del escrito final.

A la *Dra. Ma. Eugenia Fonseca Yerena* por las facilidades otorgadas para el desarrollo de la parte hormonal.

A la *M. en C. Rosa Elba Galván Duarte* por su valioso apoyo en el procesamiento de las muestras en las técnicas de radioinmunoensayo, así como por la asesoría prestada para el conocimiento de las mismas.

A la *M. en C. Raquel Ochoa Resendiz* y *M. en C. Carolina Sandoval Sánchez* por la ayuda prestada para el mejor desarrollo y conocimiento de las técnicas de radioinmunoensayo.

Al *Dr. Xavier Chiappa Carrara*, *Dr. Edelmiro Santiago Osorio* y *Julio Roberto Cáceres Cortés Ph D* por las enseñanzas y asesoría proporcionadas, las cuales son reflejo de su gran capacidad.

A la *M. en C. Martha A. Sánchez Rodríguez* por la ayuda proporcionada para el complemento de la parte experimental.

Al *Sr. Ramiro León Salinas* y *Sra. Martha Reyes Montiel*, a quienes debo en gran medida la conclusión de este trabajo. **Gracias** por su ayuda y paciencia.

---

## **COMITÉ TUTORAL**

**Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez**

**M. en C. Juan José Morales Virgen**

**M. en C. Ma. Eugenia Fonseca Yerena**

---

## **JURADO DE EXAMEN**

**M. en C. Ma. Eugenia Fonseca Yerena**

**Dr. Victor Manuel Mendoza Núñez**

**M. en C. Juan José Morales Virgen**

**Dra. Patricia Rosas Saucedo**

**Dra. Isabel Soto Cruz**

---

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

## **FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES “ ZARAGOZA ”**

### **División de Estudios de Posgrado e Investigación**

#### **NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA EN RELACIÓN AL ÍNDICE DE MASA CORPORAL, CONCENTRACIONES DE INSULINA Y PERFIL LIPÍDICO EN UNA POBLACIÓN DE ANCIANOS**

El presente trabajo fue llevado a cabo en la Unidad de Investigación en Gerontología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endócrinas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

---

## INDICE

I. Resumen .....	1
II. Introducción .....	2
III. Marco Teórico .....	4
1. Transición Demográfica .....	4
2. Transición Epidemiológica .....	6
3. Cambios Biológicos Durante el Envejecimiento .....	10
4. Nutrición en el Anciano .....	12
4.1 Macronutrientes .....	13
4.2 Carbohidratos .....	13
4.3 Proteínas .....	14
4.4 Lípidos .....	18
5. Función de las Grasas en el Organismo .....	19
5.1 Digestión de las Grasas .....	20
5.2 Absorción .....	21
5.3 Metabolismo .....	22
6. Obesidad .....	24
6.1 Diagnóstico de la Obesidad .....	26
6.2 Etiología de la Obesidad .....	29
7. Regulación del Peso Corporal .....	34
7.1 Hormona de Crecimiento .....	34
7.2 Hormonas Tiroideas .....	35
7.3 Glucocorticoides .....	36
7.4 Neuropeptido Y .....	37
7.5 Insulina .....	38
7.6 Leptina .....	39
8. Señales de Adiposidad: Leptina e Insulina .....	44
8.1 Leptina / Neuropeptido Y .....	47
8.2 La leptina y su efecto en el humano .....	49
IV. Planteamiento del Problema .....	53
V. Hipótesis .....	54
VI. Objetivo .....	55

---



VII. Material y Métodos .....	56
VIII. Resultados .....	64
IX. Discusión .....	69
X. Conclusiones .....	78
XI. Recomendaciones .....	79
XII. Referencias .....	80

---

## I. RESUMEN

Los problemas de sobrepeso y obesidad son en la actualidad un problema de salud pública en México y en el mundo. La acumulación de grasa corporal, principalmente en la región abdominal ha mostrado ser una característica antropomórfica de la población gerontológica. La clonación del gen de la obesidad y el consiguiente descubrimiento de su producto proteico, la leptina, han propiciado un gran avance en el entendimiento del problema de la obesidad y el sobrepeso. La efectividad de la leptina con respecto a su efecto antiobesidad ha sido ampliamente demostrada en diversos animales de laboratorio. Sin embargo en el humano, las concentraciones de leptina sérica se han visto que permanecen en relación directa a la cantidad de grasa corporal sobre todo en adultos y jóvenes, mientras que en población anciana no se tienen evidencias de cual es el comportamiento de la misma. Asimismo, la insulina también está afectada en la obesidad y durante el envejecimiento su producción disminuye, de ahí la importancia del presente estudio.

La finalidad del presente trabajo fue evaluar la relación entre los niveles séricos de leptina, perfil lipídico, índice de masa corporal (IMC) y concentraciones de insulina en una población de ancianos, para lo cual se realizó un estudio de tipo transversal y comparativo en una muestra aleatoria de 111 ancianos de 60 años en adelante, de los cuales 60 fueron con sobrepeso ( $IMC \geq 27$ ) y 51 sin sobrepeso ( $IMC < 27$ ), empleando para ello los criterios antropométricos de peso y talla. Se realizaron además las pruebas bioquímicas correspondientes al perfil de lípidos así como las mediciones de leptina (empleando la técnica de ensayo inmunoradiométrico IRMA) e insulina por la técnica de radioinmunoensayo (RIA).

El análisis de los datos fue realizado por medio de las pruebas estadísticas "t" de Student y análisis de correlación. Los resultados mostraron que el grupo con sobrepeso presentó concentraciones séricas de leptina significativamente mayores ( $28.75 \pm 15.89 \mu g/L$ ) comparándolas con las del grupo sin sobrepeso ( $13.77 \pm 9.49 \mu g/L$ ). Resultados similares se observaron para las concentraciones de insulina ( $28.53 \pm 17.86 \mu UI/L$  para el grupo con sobrepeso) vs ( $18.75 \pm 10.21 \mu UI/L$  para el grupo sin sobrepeso).

El análisis de correlación por su parte, mostró que el IMC es un buen indicador de la secreción de leptina en los sujetos con sobrepeso ( $r= 0.63$ ) y no así en los que presentaron ausencia de sobrepeso ( $r= 0.27$ ).

Las concentraciones de leptina encontradas en ancianos fueron similares a las encontradas en población adulta, por lo que la edad aparentemente no tiene influencia en la secreción de la misma sino que más bien depende del grado de adiposidad del individuo. Los valores elevados de leptina en individuos con sobrepeso, al igual que en otros estudios, sugieren un mecanismo de resistencia a la acción de dicha hormona sugiriéndose que esto se debe tal vez a una disminución en sus receptores hipotalámicos.

## II. INTRODUCCION

La obesidad, definida como un incremento en la cantidad de grasa corporal en el humano, es considerada como un gran problema de salud pública no sólo en México sino en el mundo entero, debido a su alta prevalencia así como a su creciente incidencia. Es un problema que se manifiesta en prácticamente cualquier etapa de la vida y se encuentra asociado con diversos padecimientos, algunos de ellos crónico degenerativos como son la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y el cáncer.

Los intentos realizados hasta la fecha en el control y tratamiento de este problema han sido poco efectivos; tan sólo se ha podido establecer relación con parámetros de tipo cultural, bioquímicos, fisiológicos y genéticos, sin poder dar todavía una respuesta clara a si el problema de la obesidad es causa o efecto de los diversos padecimientos con los que se le asocia. El problema de la obesidad es originado como consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta alimentaria y el gasto energético. El incremento de peso y la distribución de grasa corporal han mostrado ser factores de riesgo independientes en el desarrollo de los padecimientos ya mencionados. En este sentido, se ha obtenido un gran avance en el entendimiento de la fisiología para la regulación del balance energético y el peso corporal con el descubrimiento y clonación del gen de la obesidad y su producto proteico, **leptina**, cuya función propuesta hasta el momento es la regulación del peso corporal y el gasto energético actuando a nivel del hipotálamo.

Sin embargo, los efectos antiobesidad de la leptina han mostrado a la fecha su efectividad únicamente en animales cuando es administrada exógenamente, mientras que en el humano las concentraciones séricas de leptina se mantienen en relación directa con la cantidad de grasa corporal, lo cual ha sugerido un probable mecanismo de resistencia a la acción de la misma.

---

Un grupo altamente susceptible de sufrir obesidad es el de los adultos mayores o ancianos, sobre todo por la propensión que tienen de padecer enfermedades crónico degenerativas, aunado a la disminución en su actividad física así como a la acumulación de depósitos de grasa en ciertas zonas del cuerpo (sobre todo en el área abdominal), que son características comúnmente presentes en el anciano.

Las mediciones antropométricas son actualmente el criterio más aceptable para determinar sobrepeso y obesidad. Alternativamente, el perfil de lípidos y mediciones de tipo hormonal (insulina y leptina principalmente) son utilizados para dar un diagnóstico de mayor aproximación en el problema de la obesidad. A pesar del grave problema que representa el desarrollo de la obesidad, los estudios para tratar de dilucidar los mecanismos involucrados en tal proceso han sido principalmente hechos en animales de laboratorio y en menor medida en población adulta a pesar de que el anciano parece ser un modelo apropiado por el tipo de distribución de grasa que presenta, aunado esto a las grandes inconsistencias presentadas en los adultos estudiados. Por lo tanto, es de interés particular estudiar que relación existe entre la leptina, la insulina y la obesidad en ancianos normales y con sobrepeso, para de esta manera establecer el posible papel antiobesidad de la leptina en una población gerontológica o bien comprobar si es similar a lo planteado para la población adulta.

---

### III. MARCO TEORICO

El envejecimiento es un proceso de tipo fisiológico en el que además se ven involucrados aspectos psicológicos, sociales y ambientales. Durante este proceso el organismo sufre diversos cambios morfológicos y funcionales que conllevan al individuo de edad avanzada a problemas de atrofia así como a una disminución en la eficiencia funcional. Se ha señalado al envejecimiento como un proceso secuencial e irreversible que se caracteriza por: pérdida de peso, pérdida de masa muscular, disminución en la densidad mineral ósea, entre otros problemas (Lamberts *et al*, 1997).

#### 1. Transición Demográfica

La transición demográfica hace referencia al proceso mediante el cual las sociedades atraviesan de situaciones de altas a bajas tasas de fecundidad y mortalidad con una siguiente reagrupación en la pirámide poblacional. Como consecuencia de lo anterior y tomando en cuenta la prolongación de la esperanza de vida en los últimos años, la población en proceso de envejecimiento es cada vez mayor.

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) reportó que para 1950 habían aproximadamente 200 millones de personas mayores de 60 años a nivel mundial, cifra que se elevó a 350 para 1975, más de 600 para el año 2000 y 1,100 para el año 2025, lo cual habla de un incremento del 224% en 50 años (Organización de las Naciones Unidas, 1983). En lo que se refiere a los países de América, son los Estados Unidos de Norteamérica quienes cuentan con una mayor cantidad de población anciana, siendo ésta superior al 20% (Organización Panamericana de la Salud, 1998). De los países latinoamericanos, por su parte, Uruguay y Argentina son quienes tienen el mayor porcentaje de ancianos; aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1989 pronosticó que Brasil y México serían los países que en el año 2000 contarían con gran cantidad de población mayor de 60 años, con más de 20 millones en el caso de Brasil y aproximadamente 12 millones para nuestro

país (Organización Mundial de la Salud, 1989). Además, un aspecto que interviene de forma decisiva en el alargamiento de la vida de los individuos, son las condiciones de vida. Al respecto, la longevidad en los países de América es muy variable, en Canadá la esperanza de vida al nacer es de 76 años para hombres y 83 años para mujeres, difiriendo considerablemente con la de un país menos desarrollado como el caso de Haití en donde la esperanza de vida apenas alcanza los 47 años para hombres y los 52 para las mujeres (Organización Panamericana de la Salud, 1998). En el caso de México, tal indicador sociodemográfico es de 70 años en hombres y de 78 años en mujeres, por lo que se le considera como uno de los países más longevos en América.

La transición demográfica en México indica un alto crecimiento de la población anciana en las cinco últimas décadas (Instituto Nacional de Estadística Geografía e informática, 1993; Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática, 1995), (Tabla 1). Aunado a esto, el índice de envejecimiento (que es la cantidad de personas de 60 años o más por cada 100 jóvenes menores de 15) ha surgido como un buen indicador en los cambios de la estructura poblacional. En el caso de México, en el año de 1997 se tuvo un índice de 17, el cual se cree triplicará su valor en el año 2025 (Organización Panamericana de la Salud, 1998).

Por lo anterior, la transición demográfica tanto a nivel mundial como en nuestro país exige una mayor atención al grupo de adultos mayores, que ayude a alargar su existencia en las mejores condiciones de vida posibles, para lo cual deben de implementarse estudios que nos permitan conocer cuáles son sus principales necesidades para un mejor mantenimiento de su estado de salud.

**Tabla 1. POBLACIÓN MEXICANA DE 60 AÑOS Y MÁS  
(1950, 1970, 1990, 1995, 2000, 2025).**

Año	Población total	Población de 60 años y más	Porcentaje (%)
1950	25,791,017	1,419,685	5.5
1970	48,225,238	2,709,238	5.6
1990	81,249,645	4,988,158	6.1
1995	91,158,290	5,969,643	6.5
2000	97,014,867	7,090,873	7.3
2025	141,225,806	17,512,000	12.4*

Fuente: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, 1993 y 1997.

\* Proyección propuesta por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, 1997.

## 2. Transición Epidemiológica

La transición epidemiológica se refiere al aumento en las tasas de mortalidad a causa de enfermedades crónico degenerativas y en donde los padecimientos infecto-contagiosos han pasado a un segundo plano de importancia. Dicho aumento es cada vez más característico debido a que la proporción de individuos mayores de 60 años crece conforme pasan los años. En los países llamados desarrollados más del 75% de las defunciones son debidas a enfermedades cardiovasculares y cáncer, asimismo, en los países de América Latina los patrones de morbimortalidad han variado puesto que las enfermedades de carácter degenerativo han superado a las de tipo agudo e infeccioso.

En México, la transición epidemiológica actualmente es un fenómeno real, ya que hace 60 años (en 1940), los padecimientos cardiacos no se encontraban entre las cinco principales causas de mortalidad y que para la década de los 90s aparece como la primera causa (Secretaría de Salud, 1993), (Tabla 2). En el caso de la morbilidad y de manera particular en población de 65 años o más, las dos primeras causas son atribuidas a padecimientos

Tabla 2. Evolución de las Principales Causa de Mortalidad Generales en México (1940 – 1990).

Orden	1940	1960	1980	1990
1	Diarrea y enteritis	Gastroenteritis y colitis	Accidentes	Enfermedades del corazón
2	Neumonía e influenza	Neumonía e influenza	Enf infecciosas intestinales	Tumores malignos
3	Paludismo	Enf propias de la infancia	Neumonía e influenza	Accidentes
4	Sarampión	Enfermedades del corazón	Enfermedades del corazón	Diabetes mellitus
5	Homicidios	Accidentes	Tumores malignos	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal
6	Bronquitis	Tumores malignos	Enf cerebrovascular	Neumonía e influenza
7	Enfermedades del hígado y cirrosis biliares	Homicidios	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	Enf infecciosas intestinales
8	Debilidad congénita, vicios de conformación congénitos	Bronquitis	Diabetes mellitus	Enf cerebrovascular
9	Enfermedades del corazón	Tuberculosis	Homicidios	Cirrosis y otras enf crónicas del hígado
10	Tuberculosis pulmonar	Cirrosis hepática	Bronquitis crónica, enfisema y asma	Homicidios

FUENTE: Secretaría de Salud, 1993.



infecciosos, en tanto que la tercera y cuarta causas son los padecimientos crónico-degenerativos más comunes para este grupo de edad, como es el caso de la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus, respectivamente (Secretaría de Salud, 1997), (Tabla 3).

**Tabla 3. Diez Principales Causas de Enfermedades en el Grupo de 65 y más Años de Edad (Estados Unidos Mexicanos, 1996).**

No	Padecimiento	Casos	Tasa*
1	Infecciones respiratorias agudas	880,771	21,310.2
2	Infecciones intestinales	224,154	5,423.4
3	Hipertensión arterial	124,281	3,007.0
4	Diabetes mellitus	74,138	1,793.8
5	Amibiasis intestinal	59,185	1,432.0
6	Neumonías y bronconeumonías	28,376	686.6
7	Otras helmintiasis	26,360	637.8
8	Enfermedades isquémicas del corazón	23,143	559.9
9	Enfermedades cerebrovasculares	18,659	451.5
10	Asma	16,332	395.2

\*Tasa por 100,000 habitantes (Fuente: Secretaría de Salud, 1997).

Asimismo, entre las primeras causas de mortalidad para aquellos mayores de 65 años se encuentran los padecimientos cardiacos, los tumores malignos, la diabetes mellitus y la enfermedad cerebrovascular (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, 1998), (Tabla 4), haciendo resaltar que existe una estrecha relación de estas enfermedades con el creciente problema de la obesidad (Jacob *et al*, 1997; Coakley *et al*, 1998; Pérez-Bravo *et al*, 1998; Mantzoros, 1999).

**TABLA 4. PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD EN PERSONAS DE 65 AÑOS Y MÁS (MEXICO, 1997).**

Orden de Importancia	CAUSAS	Defunciones
1	ENFERMEDADES DEL CORAZON Enfermedades isquémicas del corazón	47,630 29,302
2	TUMORES MALIGNOS De la tráquea, de los bronquios y del pulmón Del estómago De la próstata	26,037 3,811 2,979 2,826
3	DIABETES MELLITUS	20,424
4	ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR Infarto cerebral Hemorragia intracerebral y otras hemorragias intracraneales	18,005 3,796 3,399
5	NEUMONIA E INFLUENZA	9,697
6	OTRAS ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS CRÓNICAS	7,289
7	BRONQUITIS CRÓNICA Y LA NO IDENTIFICADA, EFISEMA Y ASMA.	6,546
8	CIRROSIS Y OTRAS ENFERMEDADES CRÓNICAS DEL HIGADO	6,532
9	DEFICIENCIAS DE LA NUTRICION	6,452
10	ACCIDENTES Caídas accidentales	6,055 2,109
11	NEFRITIS, SINDROME NEFRÓTICO Y NEFROSIS	5,662
12	ANEMIAS	2,501
13	ENFERMEDADES INFECCIOSAS INTESTINALES	2,423
14	ÚLCERAS GÁSTRICA Y DUODENAL	2,382
15	TUBERCULOSIS PULMONAR	1,573
16	ATEROSCLEROSIS	1,146
17	SEPTICEMIA	1,073
18	HOMICIDIO Y LESIONES INFLIGIDAS INTENCIONALMENTE POR OTRA PERSONA	749
19	OBSTRUCCION INTESTINAL SIN MENCIÓN DE HERNIA	667
20	INFECCIONES RESPIRATORIAS	649
	LAS DEMAS CAUSAS	25,183
	T O T A L	207,724

FUENTE: Instituto Nacional de Geografía e Informática, 1998.

### 3. Cambios Biológicos Durante el Envejecimiento

De manera general, se ha señalado al envejecimiento como un proceso universal y que además es característico de toda especie aunque no se da al mismo ritmo. Es considerando además un fenómeno intrínseco y se hace referencia a su inminente progresividad hasta la muerte del individuo. Aunque tal proceso puede ser definido y/o descrito, hasta la fecha no ha sido posible precisar su inicio, pues no existe ningún consenso o marcador biológico que así lo determine. Sin embargo, se refiere que el envejecimiento inicia al momento mismo de la concepción, no obstante, se tienen evidencias clínicas y biológicas de que se presentan problemas en el mantenimiento del equilibrio homeostático entre la tercera y cuarta décadas de la vida del humano, por lo que se ha propuesto que el envejecimiento pudiera iniciarse en esta etapa (De Backer y De Backer, 1999).

Por otro lado, no se ha establecido hasta la fecha algún acuerdo internacional en cuanto a la edad aceptable para considerar a un individuo como anciano, pues la Organización de las Naciones Unidas (ONU) acordó considerar como viejos a las personas de 65 años en adelante en los países desarrollados y la edad de 60 años en adelante para las personas que viven en países en vías de desarrollo. Por lo anterior, se hace difícil el realizar comparaciones entre dichas poblaciones.

En el proceso de envejecimiento pueden verse involucrados aspectos de tipo molecular, celular y sistémico, donde cada uno de ellos explica desde su punto de vista y de manera lógica como el organismo envejece aunque no se podría establecer el predominio de alguno de los tres tipos, sino más bien hablar de cierta complementariedad para involucrar al envejecimiento como un proceso en el que se ven involucrados factores diversos. Es más conveniente tener puntos de referencia que permitan distinguir a un individuo "joven" de uno "viejo". Tales puntos de referencia pueden ser vistos como cambios morfofisiológicos o características clínicas a nivel de órganos y sistemas (Anzola, 1993 ; Salgado *et al.*, 1996) (Tabla 5).

---

Tabla 5. Características Clínicas del Envejecimiento.

Organo o sistema	Cambios morfofisiológicos	Características clínicas
Piel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia de la epidermis; de las glándulas sudoríparas; folículos pilosos y uñas.</li> <li>• Cambios pigmentario</li> <li>• Hiperqueratosis epidérmica</li> <li>• Degeneración del colágeno y de las fibras elásticas</li> <li>• Esclerosis arteriolar</li> <li>• Disminución de grasa subcutánea</li> <li>• Aumento de la fragilidad capilar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrugas, resequedad, susceptibilidad a los traumas y úlceras de decúbito, prurito, encanecimiento y caída de pelo.</li> <li>• Uñas frágiles, engrosadas, torcidas y de lento crecimiento.</li> <li>• Placas seborréicas</li> <li>• Disminución de las propiedades de aislamiento de la piel</li> </ul>
Olfato, gusto y fonación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia de las mucosas</li> <li>• Hipotrofia de papilas gustativas (las papilas se reducen en un 64% a la edad de 75 años)</li> <li>• Atrofia y pérdida de elasticidad de los músculos y cartilagos laringeos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deterioro del sentido del gusto y olfato</li> <li>• Disminución de la sensibilidad al reflejo de la tos y la deglución</li> <li>• Cambios en la voz</li> </ul>
Sistema cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de elasticidad de la media arteria con hiperplasia de la intima</li> <li>• Incompetencia valvular venosa</li> <li>• Calcificaciones en las válvulas cardíacas</li> <li>• Rigidez de las paredes venosas</li> <li>• Depósitos de lipofucsina y fibrosis del miocardio</li> <li>• Aumento de la resistencia periférica</li> <li>• Disminución del gasto cardíaco</li> <li>• Deterioro de la microcirculación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatación y prominencia de la aorta</li> <li>• Presencia de soplos cardíacos</li> <li>• Predisposición a los eventos tromboembólicos</li> <li>• Disminución en la capacidad de la actividad física</li> <li>• Insuficiencia venosa, con el consecuente riesgo de estasis y úlceras tróficas</li> <li>• Transtornos de la microcirculación periférica</li> </ul>
Sistema endócrino	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la tolerancia a glucosa</li> <li>• Disminución de la actividad funcional tiroidea</li> <li>• Cambios en la secreción de la hormona antidiurética</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Predisposición a la descompensación en los enfermos diabéticos</li> <li>• Respuestas metabólicas lentas</li> <li>• Respuesta lenta a los cambios de la osmoralidad corporal</li> </ul>

Tabla 5. Características Clínicas del Envejecimiento.

Organo o sistema	Cambios morfofisiológicos	Características clínicas
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Engrosamiento de las meninges</li> <li>• Hipotrofia cerebral (el peso del cerebro disminuye en 10%)</li> <li>• Disminución de los procesos dendríticos</li> <li>• Reducción de la sustancia blanca</li> <li>• Disminución de la velocidad de conducción</li> <li>• Aumento del tiempo de respuesta refleja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lentitud en las respuestas intelectuales como agilidad mental y capacidad de razonamiento abstracto</li> <li>• Disminución de la memoria de corto plazo y alguna pérdida en la habilidad de aprendizaje</li> <li>• Enlentecimiento de la coordinación sensoriomotora que produce un deterioro en los mecanismos que controlan la postura, el soporte antigravitacional y el balance</li> </ul>
Inmunidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involución tímica</li> <li>• Inmunidad celular: disminución de la capacidad funcional de los linfocitos T y descenso de la secreción interleucina</li> <li>• Inmunidad humoral: descenso de la respuesta de anticuerpos</li> <li>• Aumento en los niveles de autoanticuerpos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alergia cutánea</li> <li>• Aumento del riesgo de reactivación de tuberculosis y herpes zoster</li> <li>• Mayor incidencia de neoplasias</li> <li>• Menor respuesta a antígenos externos</li> </ul>
Sistema locomotor, músculos, huesos y articulaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia muscular y disminución del impulso nervioso que mantiene el tono muscular</li> <li>• Osteopenia que puede llegar a la osteoporosis</li> <li>• Cambios degenerativos en ligamentos, tejidos periarticulares y cartilago</li> <li>• Engrosamiento sinovial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de masa muscular</li> <li>• Predisposición de calambres musculares</li> <li>• Predisposición para el desarrollo de hernias</li> <li>• Debilidad muscular</li> <li>• Xifosis</li> <li>• Disminución de la estatura</li> <li>• Disminución de la elasticidad y resistencia de las articulaciones</li> <li>• Rigidez articular y predisposición al dolor</li> </ul>

Fuente: Lozano, 1992; Anzola 1993; Salgado, 1996.

#### 4. Nutrición en el Anciano

Un aspecto de gran importancia durante el transcurso de la vida y desde luego en el envejecimiento, es el de la nutrición, la cual es definida como un conjunto de funciones armónicas y coordinadas entre sí, de tipo bioquímico y fisiológico, que ocurren en cada una de las células del organismo y de las cuales depende la composición corporal, la salud, así como la vida misma. La composición corporal a su vez cambia con la edad, existiendo una disminución tanto en la masa magra como en la mineral, la cual va a propiciar un aumento en la proporción de grasa en el organismo ( Deurenberg *et al*, 1990; Svendsen *et al*, 1991).

La disminución de masa magra y el incremento proporcional de la grasa corporal observado durante el envejecimiento es atribuido a cambios hormonales, alteraciones metabólicas y disminución de la actividad física (Weinseir *et al*, 1998). Los problemas de nutrición en el ser humano son considerados factores de riesgo para el desarrollo de padecimientos crónico-degenerativos. Con respecto a los ancianos, se ha prestado poca atención al papel que la nutrición tiene en esta etapa de la vida a pesar del incremento que se ha dado en tal grupo poblacional. El tema de la nutrición reviste de gran importancia por los siguientes argumentos: a) la función fisiológica se ve disminuida con la edad existiendo evidencias de que el deterioro físico en algunos órganos se encuentra asociado con la dieta desde etapas tempranas de la vida; b) hay indicadores de que la nutrición puede influenciar el desarrollo de padecimientos relacionados con la edad, como por ejemplo los cardiacos; c) existen evidencias confiables de que las necesidades energéticas se reducen conforme avanza la edad, aunque no se sabe si algunos nutrientes necesitan un decremento similar, permanezcan iguales o tengan que aumentar durante la vejez (Ausman y Russell, 1991).

---

## 4. 1. Macronutrientes

En estudios realizados sobre el consumo de nutrientes en función de la edad, se encontró que las necesidades energéticas disminuyen conforme avanza la edad, esto es, a la edad de 30 años se tenían requerimientos de 2700 kcal/día y a la edad de 80 años se disminuía a 2100 kcal/día. Aproximadamente dos terceras partes de tal reducción fueron atribuibles a una disminución en la actividad física y en menor medida a un decremento en el metabolismo basal (Ausman y Russell, 1991). La mayoría de los trabajos sobre la ingesta alimentaria y sus efectos en la composición dietética han sido principalmente relacionados con los macronutrientes (carbohidratos, lípidos y proteínas), en los que se ha visto que una falla en el logro del balance nutricional resulta en cambios en las reservas corporales de los macronutrientes en cuestión (Hill, *et al*, 1993). A continuación, se hace referencia a cada uno de ellos con especial atención a las grasas, sobre todo por la relación que guardan con el objetivo del estudio y cuya justificación se da a lo largo del presente trabajo.

## 4. 2. Carbohidratos

En la actualidad, el consumo de carbohidratos comprende entre un 40 y 45% de las calorías consumidas en la dieta total para la población de América del Norte (Linder, 1991). Aproximadamente un 60% de los hidratos de carbono consumidos se encuentran como polisacáridos y el 40% restante se consume en forma de lactosa y sacarosa. La proporción en el consumo de carbohidratos absorbibles representados por disacáridos y monosacáridos es cada vez mayor con respecto a la de los carbohidratos no absorbibles (fibra dietética). Los carbohidratos son principalmente encontrados en alimentos de origen vegetal así como en los procesados y en muy poca proporción en los de origen animal con excepción de la leche cuyo contenido de lactosa va del 3 al 6% dependiendo de su fuente.

---

**Digestión/absorción.** La digestión de los carbohidratos inicia en la boca con la amilasa salival, la cual inicia la hidrólisis de almidones (amilosa, amilopectina y glucógeno) para su conversión a unidades más pequeñas. El siguiente paso ocurre hasta la llegada a la parte superior del intestino delgado donde continúa la digestión. En este punto la amilasa pancreática reduce los carbohidratos complejos a unidades diméricas, principalmente maltosa y oligómeros ramificados ( $\alpha$ -1,6). Las disacaridasas de la mucosa intestinal fraccionan entonces la maltosa, lactosa y sacarosa en sus hexosas constitutivas. Las hexosas resultantes (principalmente glucosa) son absorbidas a través de la membrana plasmática adyacente en las células de la mucosa intestinal y transportadas principalmente al hígado, vía circulación portal (Linder, 1991; Voet, 1992).

**Metabolismo.** La entrada de glucosa en torrente sanguíneo eleva las concentraciones de glucosa provocando un aumento en la difusión de glucosa en las células hepáticas, en la secreción de insulina pancreática y una reducción en la secreción de glucagón (Linder, 1991; Voet, 1992). El exceso de glucosa es convertido a ácidos grasos y triglicéridos principalmente por el hígado y tejido adiposo. El incremento en el metabolismo de la glucosa por la vía de la hexosa monofosfato (vía de las pentosas) produce el NADPH necesario para la síntesis de ácidos grasos (Figura 1). En el cese de la entrada de glucosa al intestino, esto es, después de que la absorción de los carbohidratos de la dieta ha sido conducida, la concentración de glucosa sanguínea empieza a declinar, lo cual a su vez señala el cambio de la secreción hormonal pancreática.

### **4. 3. Proteínas**

El consumo promedio de proteína en las sociedades occidentales es de 80 a 125 g por día en organismos adultos y a su vez el recomendado para ancianos es de 0.8 g/kg de peso corporal (56 g por día en individuos con peso promedio de 70 kg). Las proteínas suministran alrededor del 12% de la energía diaria requerida. Las necesidades proteicas están basadas en los aminoácidos

---



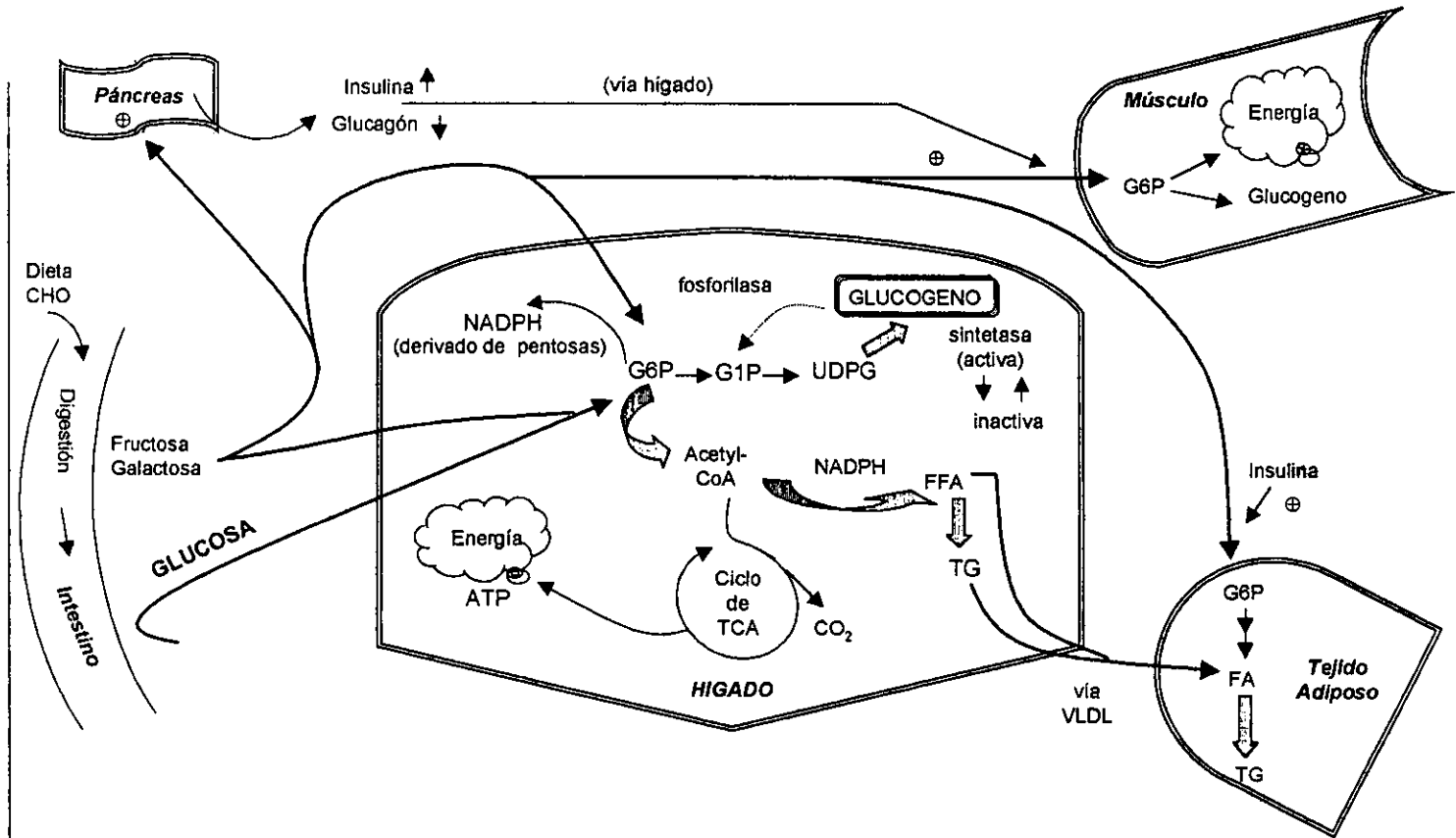


Figura 1. Absorción y distribución de carbohidratos.

CHO, carbohidratos; G6P, glucosa-6-fosfato; G1P, glucosa-1-fosfato; UDPG, uridín glucosa difosfato; TCA, ácidos tricarbóxicos; FFA, ácidos grasos libres; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

FUENTE: Linder MC, 1991.

que no pueden ser sintetizados por el organismo (esenciales). En general, las proteínas de origen animal suministran una buena cantidad de aminoácidos esenciales, no así las de origen vegetal que en su mayoría son deficientes en contenido de tales aminoácidos (Linder, 1991).

Las estimaciones de necesidades protéicas están basadas en: 1) mediciones de pérdidas diarias normales de nitrógeno (heces, orina, piel, pelo y sudor) para la estimación de los requerimientos mínimos necesarios y 2) estudios de balance donde las ingestas y pérdidas relativas de nitrógeno son comparadas a diferentes concentraciones bajas de ingesta protéica y donde los datos obtenidos son usados para su extrapolación en requerimientos mínimos. Los estimados de pérdidas mínimas de nitrógeno, determinados por el establecimiento de dietas libres de proteínas en ambos sexos, indican que la mayor parte del nitrógeno es perdido en orina y heces como urea, amoniaco, creatinina y nitrato. De esta forma, el estado fisiológico influencia fuertemente los requerimientos protéicos y en consecuencia los pacientes hospitalizados y /o enfermos pueden tener diferentes necesidades. Por ejemplo, con heridas y quemaduras los requerimientos pueden ser a más del doble de lo que normalmente se consume, de manera aguda y a largo plazo, para apoyar el proceso de cicatrización. Los requerimientos también pueden ser altos en el cáncer terminal y con frecuencia se instituye una sobrealimentación en estos pacientes, sin embargo no se tienen todavía evidencias de que esto prolongue su tiempo de vida. Por otra parte, un decremento en la ingesta de proteínas se menciona como apropiado en el tratamiento de enfermedades hepáticas, renales e intestinales debido a que estos órganos se encuentran involucrados de manera especial en la absorción de aminoácidos así como en su ruptura y excreción metabólica (Linder, 1991). La figura 2 proporciona una panorámica de la entrada, la salida y la producción de nitrógeno en el individuo.

---

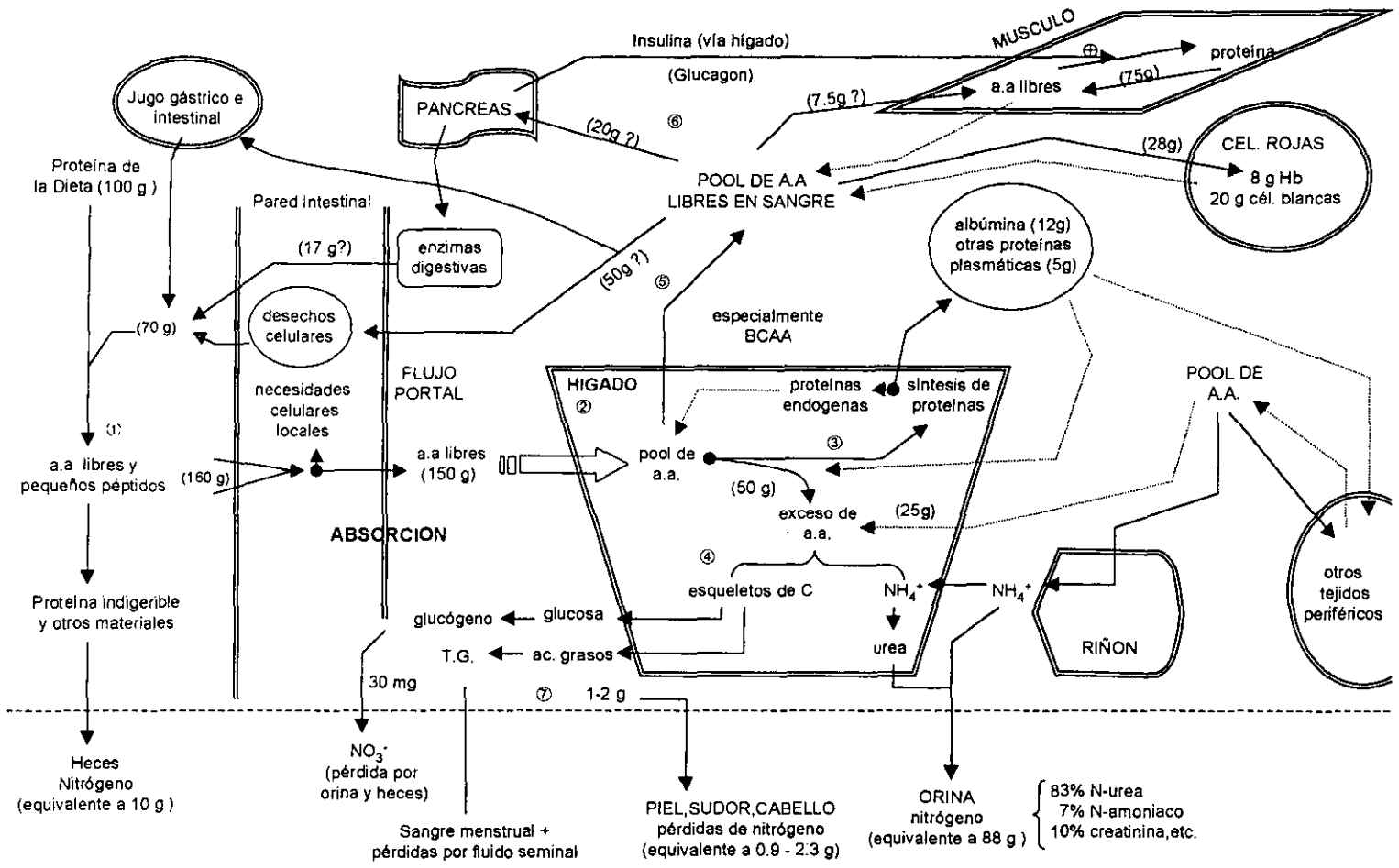


Figura 2. Metabolismo de las proteínas en el humano.  
 FUENTE: Linder M.C. 1991.

#### 4. 4. Lípidos

Se ha estimado en diversos estudios que, aproximadamente el consumo calórico en la dieta diaria dado en forma de grasa es de un 38%. Las grasas son mucho más densas que los hidratos de carbono en términos de contenido energético, ya que contienen 9.3 y 4.1 kcal/g respectivamente. Haciendo referencia al consumo de principios del siglo XX, actualmente es superior en un 25%, y es que no solamente se ha incrementado su consumo sino que se han visto cambios notorios en la proporción de grasas animales y vegetales. Por ejemplo, la mantequilla y la manteca de cerdo que anteriormente eran el 75% de la grasa total ingerida han venido a ser desplazados por aceites, margarinas y otros productos grasos, todos ellos provenientes de fuentes vegetales. Con ello, la proporción de grasas insaturadas/saturadas se ha incrementado notablemente. Como consecuencia de una mayor ingestión de grasas, se ha incrementado además la incidencia de algunos tipos de cáncer y de aterosclerosis (Linder, 1991).

Estructura de las grasas. Son tres las principales formas de grasa que se encuentran en la dieta del ser humano: a) triglicéridos, principalmente triacilglicerol, que es la forma en que la grasa es almacenada como reserva y que es la forma más abundante presente en alimentos y tejidos; b) fosfolípidos; y c) esteroides, principalmente el colesterol. Los triglicéridos representan entre el 95 y 98% de la grasa total ingerida en los alimentos y este porcentaje es similar al de la grasa encontrada en la misma forma en el humano. Por su parte, tanto los fosfolípidos como el colesterol son ingeridos sólo en pequeñas cantidades y se presentan en el organismo principalmente como constituyentes de la membrana celular y fundas de mielina. El colesterol por ejemplo, no es encontrado en alimentos de origen vegetal ya que las membranas celulares de las plantas no contienen colesterol (Linder, 1991; Voet, 1992).

La estructura de los lípidos se caracteriza principalmente por la carencia de oxígeno en sus cadenas. Las grasas por lo tanto consisten casi de manera exclusiva de carbono e hidrógeno, una condición que los presenta como

---

hidrofóbicos y principalmente inmiscibles en agua. Otros lípidos encontrados en los tejidos animales son los glucolípidos, donde se incluye a las ceramidas que son encontradas especialmente en el cerebro y los esteroides y ácidos biliares que se derivan del colesterol. Las propiedades de los fosfolípidos y los triacilgliceroles varían en gran medida, sobre todo dependiendo de sus ácidos grasos sustituyentes. Los triglicéridos de las plantas tienden a ser aceites relativamente líquidos a temperatura ambiente debido a la preponderancia de ácidos grasos mono y poliinsaturados. Por lo tanto, la composición de la grasa ingerida influencia la composición de la grasa que se acumula en el tejido adiposo, de esta forma, dietas altas en grasas insaturadas resultarán en una deposición de más triglicéridos insaturados y a la inversa, aunque puede llegar a ocurrir una considerable modificación de los ácidos grasos ingeridos (saturación, desaturación y elongación de cadenas) (Linder, 1991).

## **5. Función de las Grasas en el Organismo**

Los triacilgliceroles son la forma de grasa más eficiente en el almacenamiento de las calorías necesarias para los requerimientos energéticos dentro del organismo. La mayor parte de los triglicéridos se encuentran en células adiposas donde abarcan un 99% del volumen celular (este volumen sólo es menor en las primeras etapas de la infancia). Los adipocitos son encontrados como tejidos distintos en diversas partes del cuerpo o están dispersos dentro del músculo y tejidos conectivos. Como parte del tejido adiposo, los triacilgliceroles también desempeñan la función física de relleno del esqueleto y órganos vitales, protegiéndolos así de choques excesivos y/o rupturas. La grasa subcutánea sirve también como un medio de calefacción o aislamiento del frío (Linder, 1991).

Por su parte, los fosfolípidos y el colesterol tienen como principal función la formación de las membranas celulares. La presencia de ácidos grasos poliinsaturados específicos en fosfolípidos de membrana es importante no solamente para la estructura de la membrana celular sino también como una fuente de sustrato para la formación de prostaglandinas, leucotrienos y

---

tromboxanos, los cuales son esenciales para una función corporal normal. Al igual que los fosfolípidos, el colesterol es también un sustrato en la formación de otras sustancias esenciales, entre dichas sustancias se pueden incluir los ácidos biliares, que son la principal ruta en el catabolismo del colesterol; las hormonas esteroideas y la vitamina D<sub>3</sub> que es la única sintetizada normalmente en cantidades suficientes por el organismo y que no es requerida en la dieta (Linder, 1991).

Para la sobrevivencia y un estado de salud óptimo, una parte de los triacilgliceroles consumidos debe contener ácidos grasos esenciales. Los ácidos grasos, como el linoleico no son sintetizados por el organismo y son caracterizados por un enlace insaturado dentro de los últimos siete carbonos de la cadena del ácido graso en dirección a la terminal metilada. Los ácidos grasos esenciales o sus productos son necesarios en la formación de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Las prostaglandinas son producidas en todo el organismo y están implicadas en actividades como la inducción de parto, inflamación, mantenimiento de la tensión arterial y dolor de cabeza. Los leucotrienos y tromboxanos son productos alternativos involucrados en la agregación plaquetaria y la respuesta inflamatoria. Además se les ha relacionado con la fisiopatología de algunos padecimientos, donde resalta la aterosclerosis (Linder, 1991; Voet, 1992).

## 5. 1. Digestión de las Grasas

La ruptura de la grasa de los alimentos a ácidos grasos, monoglicéridos, colina, etc, sucede casi de forma exclusiva en duodeno y yeyuno, por medio de la acción combinada de las sales biliares y lipasas pancreáticas, todo esto en un ambiente de pH elevado que es provocado por la secreción de bicarbonato. En duodeno, las sales biliares emulsifican la grasa y con la ayuda del peristaltismo y los fosfolípidos intrínsecos, la dispersan en pequeñas gotitas con un aumento estimado de 10<sup>4</sup> veces más en el área de superficie. Los lípidos parcialmente digeridos (aún insolubles en agua) forman micelas estables, compuestas principalmente de ácidos grasos de cadena larga,

---

monoglicéridos y ácidos biliares los cuales difunden en la superficie de células de mucosa intestinal y liberan el material para su absorción. Los productos más polares de la digestión, como los ácidos grasos de cadena corta, fosfato, colina, etc, difunden a través del medio acuoso. En el hombre, la mayoría de triacilglicerol es fraccionado en monoacilglicéridos y una pequeña porción en glicerol. Los fosfolípidos son totalmente hidrolizados o son dejados como lisofosfolípidos, el colesterol también es desesterificado.

## 5. 2. Absorción

Los ácidos grasos, los monoacilgliceroles, el fosfato, el colesterol y otros "bloques de grasa" formados en la digestión son absorbidos en las células de la mucosa intestinal. La absorción ocurre por difusión pasiva principalmente en la mitad superior del intestino delgado (Linder, 1991). Una vez dentro de la mucosa intestinal, los triacilgliceroles, los fosfolípidos y algunos ésteres de colesterol son resintetizados, empacados con pequeñas cantidades de proteína y entonces secretados como quilomicrones en el espacio extracelular, entrando así al sistema linfático. Los ácidos grasos libres de cadena corta que se encuentran en la mucosa intestinal entran al torrente sanguíneo por vía de la vena porta unidos a albúmina. Estos pueden ser utilizados de manera directa por los tejidos como fuente energética o utilizados para la síntesis de triacilglicerol en el hígado. La mucosa intestinal sintetiza además lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de alta densidad (HDL). Las VLDL están compuestas principalmente de triglicéridos y se encuentran unidas a diversos tipos de proteínas. La mayoría de las VLDL son sintetizadas en el hígado. Al entrar a la circulación son convertidas a lipoproteínas de baja densidad (LDL) por eliminación de triglicéridos y proteínas. La eliminación de triglicéridos ocurre principalmente en tejido adiposo y/o músculo con ayuda de la lipoproteína lipasa (LPL), que es activada por la apoproteína CII (apo CII) (Tall, 1990).

### 5. 3. Metabolismo

La mayor porción de la grasa alimenticia entra lentamente al flujo sanguíneo (en forma de quilomicrones) a través del ducto torácico. La entrada de los quilomicrones en la circulación, procedente de la linfa inicia entre 1 y 2 horas después de la comida y continúa por varias horas después del consumo de comidas ricas en grasa. Al entrar en la circulación, los quilomicrones adquieren apoproteínas C y E transferidas de las HDL. Al llegar al capilar, el quilomicron es degradado por la acción de la lipasa lipoprotéica, la cual requiere de la presencia de apo CII para el logro de su función óptima. Dicha apoproteína orienta al quilomicron al sitio catalítico de la enzima permitiendo la hidrólisis de los triglicéridos, con la consecuente formación de monoglicéridos, ácidos grasos libres y remanentes de quilomicrones que son incorporados por el hígado. Al ser hidrolizados los quilomicrones pierden apoproteínas AI, AIV y C, las cuales se emplean en la formación de nuevas moléculas de HDL. El metabolismo de los quilomicrones se realiza en menos de 12 horas (Linder, 1991; Fievet, 1992).

Durante la digestión de los quilomicrones (y de las VLDL) por acción de la LPL, los fosfolípidos de superficie que se encuentran en exceso y algunas proteínas y colesterol son transferidos a las HDL. La eliminación de apo CII permite la absorción y distribución de "restos" reducidos de triglicéridos provenientes de los quilomicrones, por el hígado, por vía de receptores específicos y endocitosis, un proceso que es mediado por apoproteína E (Linder, 1991).

A su vez, los restos de VLDL intestinal al parecer entran al hígado por la misma vía, en contraste a lo que sucede con las VLDL hepáticas las cuales van en forma de LDL. Las LDL hepáticas entran al torrente sanguíneo y tienen el mismo destino inicial que las VLDL del intestino, perdiendo sus triglicéridos por acción de la LPL. Al actuar sobre las VLDL, esta enzima hidroliza a los triglicéridos dando lugar a ácidos grasos libres y glicerol, al mismo tiempo que

---



facilita la cesión de apo C y E a las HDL, agotando así poco a poco el efecto de la LPL y recibiendo colesterol esterificado de las HDL (Fievet, 1992)..

La mayoría de los ácidos grasos liberados de las VLDL entran al tejido adiposo para su almacenamiento como triglicéridos. Las lipoproteínas sobrantes (lipoproteínas de densidad intermedia ó IDL), llegan a transformarse hasta LDL con ayuda de las HDL y la lecitín- colesterol- aciltransferasa (LCAT) la cual tiene como función esterificar al colesterol (Linder, 1991).

La formación de las LDL se produce principalmente a partir de las IDL que no han sido captadas y catabolizadas por el hígado por medio de los receptores para la apo E. Por lo tanto, el resto de las IDL (aproximadamente un 70%) prosigue su intercambio de componentes con las HDL, perdiendo de manera sucesiva las moléculas restantes de triglicéridos así como las apoproteínas, con excepción de la B-100 e intercambiando ésteres de colesterol (Tall, 1990).

Hasta este punto, las LDL han reducido su tamaño en aproximadamente unas seis veces, aunque en el aspecto clínico vienen a ser la fracción más importante sobre todo por su efecto aterogénico y sus funciones fisiológicas, ya que de ellas depende la provisión de colesterol a las células periféricas y la regulación de la síntesis de novo en estos sitios. Las etapas de incorporación del colesterol por la vía LDL requieren de un receptor, el cual es una glucoproteína que es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso y que se encuentra localizada de manera estratégica en la superficie externa de las células. De acuerdo a dos propiedades particulares del receptor: 1) su alta afinidad por las LDL y su habilidad para circular múltiples veces dentro y fuera de la célula, permite que grandes cantidades de colesterol sean entregadas a los tejidos corporales y 2) mantener al mismo tiempo la concentración de LDL en la sangre lo suficientemente baja para evitar la formación de placas ateroscleróticas (Tall, 1990).

En contraste a las LDL, las HDL (que también son sintetizadas por el hígado) son el principal vehículo en la transferencia de colesterol esterificado

---

entre las células y su regreso al hígado. Las HDL tienen una proporción más alta de proteína/lípido que las LDL o las VLDL y un contenido de fosfolípidos que supera a los de colesterol y triglicéridos. Se encuentran además involucradas en la deslipidación de los quilomicrones y las VLDL, así como en la formación de las LDL a partir de las VLDL. La función primaria de las HDL es actuar como receptáculo para el exceso de fosfolípidos y colesterol derivados de las células o como productos de lipólisis. Estos lípidos son normalmente reciclados desde las HDL hacia el hígado en un proceso denominado "transporte inverso" (Linder, 1991; Tall, 1990). Un modelo del metabolismo de las grasas visto tanto de manera endógena como exógena se muestra en la figura 3.

El proceso metabólico de los macronutrientes se encuentra asociado con diversos factores entre éstos podemos mencionar a los fisiológicos, genéticos y hormonales. En el exterior, existen a su vez factores que intervienen en la ingesta de nutrientes y consecuentemente en su proceso metabólico. La obesidad es un problema de salud cada vez más frecuente en la población y hasta la fecha no se conoce un tratamiento específico para su control, por lo que es uno de los puntos esenciales del presente trabajo y al cual se hace referencia a continuación, abordando los aspectos considerados como más sobresalientes de acuerdo a los objetivos del estudio.

## 6. Obesidad

La obesidad se encuentra asociada actualmente con el desarrollo de las enfermedades de mayor prevalencia en las sociedades modernas. Además, la obesidad no sólo es un riesgo de salud sino incluso ya es vista como una enfermedad y se ha comprobado incluso que puede llegar a causar y/o potenciar diversos problemas de salud, de forma independiente e incluso en asociación con otros padecimientos (Jung, 1997; Kopelman, 2000). La obesidad puede ser definida como una enfermedad en la cual el exceso de grasa que se ha acumulado afecta de manera adversa el estado de salud. En años recientes se ha evidenciado que el ser obeso, es un serio problema de

---

entre las células y su regreso al hígado. Las HDL tienen una proporción más alta de proteína/lípido que las LDL o las VLDL y un contenido de fosfolípidos que supera a los de colesterol y triglicéridos. Se encuentran además involucradas en la deslipidación de los quilomicrones y las VLDL, así como en la formación de las LDL a partir de las VLDL. La función primaria de las HDL es actuar como receptáculo para el exceso de fosfolípidos y colesterol derivados de las células o como productos de lipólisis. Estos lípidos son normalmente reciclados desde las HDL hacia el hígado en un proceso denominado "transporte inverso" (Linder, 1991; Tall, 1990). Un modelo del metabolismo de las grasas visto tanto de manera endógena como exógena se muestra en la figura 3.

El proceso metabólico de los macronutrientes se encuentra asociado con diversos factores entre éstos podemos mencionar a los fisiológicos, genéticos y hormonales. En el exterior, existen a su vez factores que intervienen en la ingesta de nutrientes y consecuentemente en su proceso metabólico. La obesidad es un problema de salud cada vez más frecuente en la población y hasta la fecha no se conoce un tratamiento específico para su control, por lo que es uno de los puntos esenciales del presente trabajo y al cual se hace referencia a continuación, abordando los aspectos considerados como más sobresalientes de acuerdo a los objetivos del estudio.

## **6. Obesidad**

La obesidad se encuentra asociada actualmente con el desarrollo de las enfermedades de mayor prevalencia en las sociedades modernas. Además, la obesidad no sólo es un riesgo de salud sino incluso ya es vista como una enfermedad y se ha comprobado incluso que puede llegar a causar y/o potenciar diversos problemas de salud, de forma independiente e incluso en asociación con otros padecimientos (Jung, 1997; Kopelman, 2000). La obesidad puede ser definida como una enfermedad en la cual el exceso de grasa que se ha acumulado afecta de manera adversa el estado de salud. En años recientes se ha evidenciado que el ser obeso, es un serio problema de

---

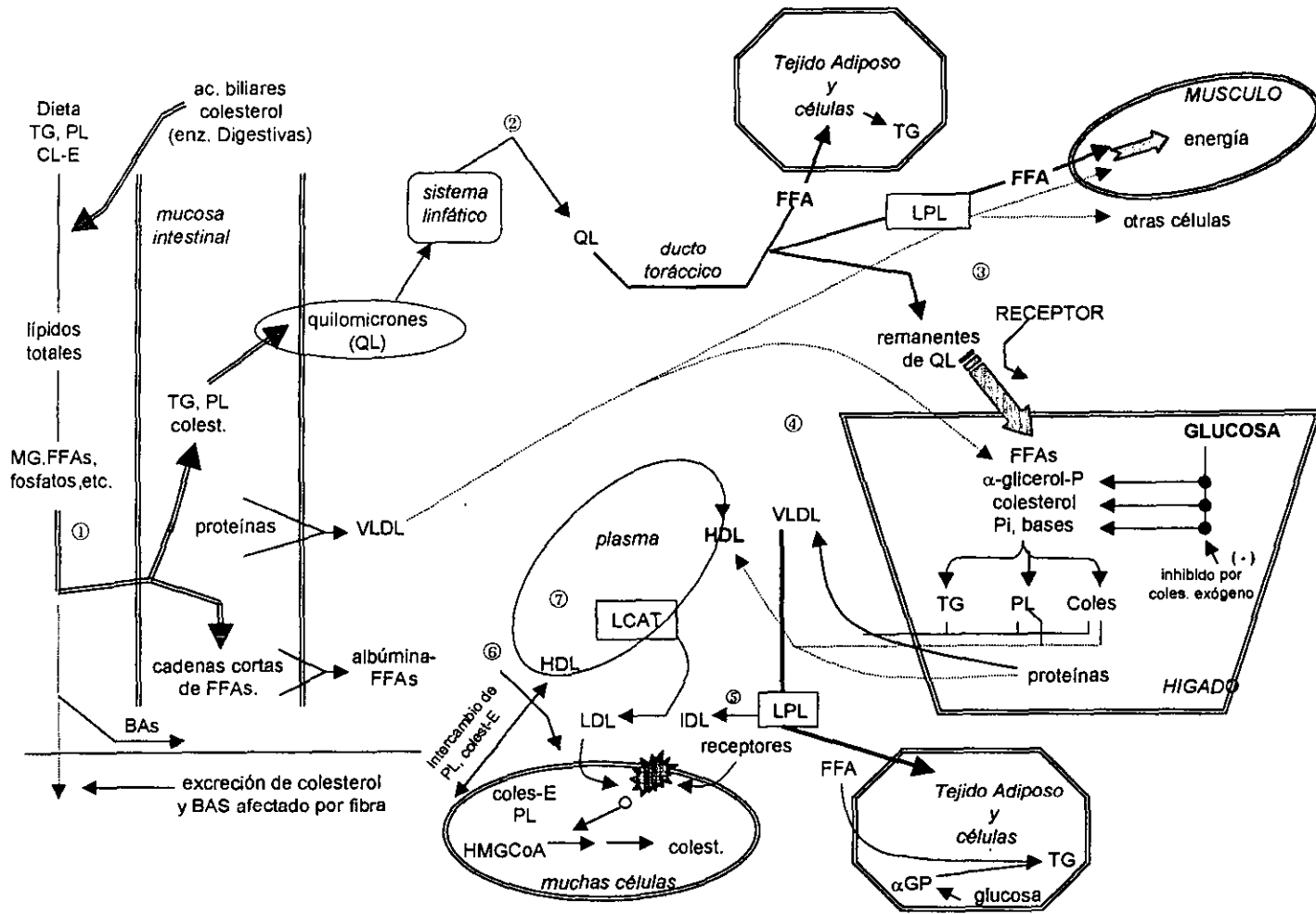


Figura 3. Metabolismo de lípidos.

salud pública a causa de una alta prevalencia y una creciente incidencia (Hill, 1998; Allison *et al*, 1999; Mokdad *et al*, 1999).

La prevalencia de obesidad en los Estados Unidos creció tan sólo del 12% en 1991 al 17.9% en 1998, (Mokdad *et al*, 1999) y más recientemente se ha estimado que uno de cada dos adultos es obeso o tiene problemas de sobrepeso, lo cual propicia un incremento del 25% comparado con la década de los 70s (Must *et al*, 1999). Los últimos datos de población estadounidense, derivados del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), muestran que aproximadamente un 20% de hombres y alrededor del 25% de mujeres son obesos (Jung, 1997; Seidell y Flegal, 1997). El problema de la obesidad afecta también a países latinoamericanos y del caribe. Aunque no se tienen cifras exactas, en el caso de Brasil la prevalencia es cercana al 20% y en el Caribe se le ve ya como un problema particular debido al creciente número de individuos con problemas de sobrepeso y obesidad (Kopelman, 2000).

La epidemia de la obesidad es probablemente resultado de un incremento de estilos de vida sedentarios combinado además con la abundancia de comestibles ricos en grasas. Sin embargo, no todos los individuos expuestos a este ambiente llegan a ser obesos, ya que se tienen evidencias aceptables de que la tendencia a desarrollar obesidad es heredada en la gran mayoría de los casos como un rasgo poligénico complejo, con muy pocos casos raros de obesidad extrema que es sólo debida a defectos genéticos (Wilding, 1997).

### **6. 1. Diagnóstico de Obesidad**

Cuando se habla acerca de la prevalencia de sobrepeso y/o obesidad significa que se está haciendo referencia a aquellos individuos con exceso de grasa corporal. En un individuo adulto considerado como de peso ideal o deseable (57 kg y 1.63 m para mujeres; 70 kg y 1.78m para hombres) (Wickelgren, 1998), el porcentaje de grasa corporal es entre 15-20% para hombres y entre el 20-25% para mujeres. A causa de que las diferencias de

---

peso entre los individuos son debidas en parte a las variaciones en la grasa corporal, muchos investigadores han optado por emplear al peso o índices basados en el peso y la estatura, como es el caso del Índice de Masa Corporal (IMC) con la finalidad de diferenciar a los individuos con sobrepeso y peso normal (Seidell, 1997). El IMC es obtenido dividiendo al peso (en kg) sobre la estatura (en m) al cuadrado. La buena correlación que han mostrado el IMC y el % de grasa corporal implica que el primero puede ser empleado para la clasificación de los sujetos en términos de grasa corporal. En la práctica, las poblaciones son clasificadas principalmente por el IMC debido a la utilidad que ha mostrado y sobre todo a la facilidad de su medición (Seidell, 1997). Los puntos de corte propuestos por el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud para la clasificación de sobrepeso se presentan en la tabla 6 (Seidell, 1997; Kopelman, 2000).

**Tabla 6. Puntos de Corte Propuestos por un Comité de la OMS para la Clasificación de Sobrepeso\***

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Clasificación de la OMS	Descripción Popular
< 18.5	Bajo peso	Delgada
18.5 – 24.9	-----	Sana, Normal, Aceptable
25.0 – 29.9	Sobrepeso Tipo I	Sobrepeso
30.0 – 39.9	Sobrepeso Tipo II	Obesa
≥ 40.0	Sobrepeso Tipo III	Obesidad Mórbida

\* Los datos aquí presentados son el reflejo de conocimientos adquiridos a lo largo de estudios epidemiológicos en países desarrollados.

**Mortalidad.** Existe una amplia evidencia que relaciona al exceso de peso corporal con la mortalidad en conjunto. La relación global entre mortalidad e IMC ajustada para la edad muestra una tendencia creciente con un IMC superior a 30 (Jung, 1997). Datos adicionales establecen que la tasa de mortalidad más baja en mujeres se encontró con IMCs menores a 19 y que el riesgo de muerte aumenta en un 20% para valores de IMC de 19 a 24.9; para el rango de 27 a 28.9 la mortalidad es de 60% y cuando es superior o igual a 29 se habla de una mortalidad del 100% (Wilding, 1997). Se ha visto además que la mortalidad se incrementa de manera exponencial conforme se aumenta

el peso corporal (Jung, 1997; Wilding, 1997). El riesgo de muerte por enfermedad coronaria viene a ser del doble si el IMC es  $> 25$  y casi cuadruplicado si es mayor o igual a 29 (Wilding, 1997).

**Morbilidad.** El exceso de peso se encuentra asociado con diversos padecimientos que afectan el estado de salud. Entre los más comunes se mencionan los siguientes:

**Diabetes mellitus.** La mayoría de los pacientes con diabetes tipo II tienen sobrepeso en casi el 75% de los estudios realizados al respecto. El IMC ha sido el predictor dominante de riesgo para la diabetes (Jung, 1997; Wickelgren, 1998). En mujeres, el riesgo de tener diabetes surge con un valor de IMC superior a 22; con un valor de 25 el riesgo aumenta cinco veces; con un valor de 30 aumenta 28 veces y con un valor superior a 35 el riesgo es 93 veces más elevado (Jung, 1997). De lo anterior, se observa que tanto el peso corporal como las variaciones de peso a la alta, surgen como los más importantes predictores en la probabilidad de desarrollar diabetes con razones de momios que provocan un incremento de riesgo superior a 40 en hombres y de más de 90 en mujeres con problemas serios de obesidad (Colditz, 1995; Prentice, 1997).

**Enfermedad cardiovascular, tensión arterial y perfil de lípidos.** Diversos factores de riesgo cardiovascular se ven influenciados por el sobrepeso, entre ellos se encuentran la hipertensión, las dislipidemias y daño al control glicémico. Hasta hace poco se creía que solamente un severo grado en el exceso de peso aumentaba el riesgo de enfermedad coronaria pero en la actualidad se tienen evidencias de la existencia de asociaciones marcadas entre la enfermedad coronaria y una ganancia moderada de peso (Jung, 1997). En un estudio sobre este tema se encontró que el riesgo de enfermedad coronaria aumentó al doble en mujeres con IMC entre 25-28.9 y 3.6 veces con un IMC mayor o igual a 29 (Willet *et al*, 1995). Las cifras de tensión arterial se han visto aumentadas en 6 mm Hg en el caso de la sistólica y 4 mm Hg en la diastólica, esto cuando se tiene una ganancia del 10% en la grasa corporal (Willet *et al*, 1995; Jung, 1997). En lo referente a los desórdenes lipídicos, se

ha encontrado que en los individuos obesos, el colesterol total, los triglicéridos y las LDL se encuentran en concentraciones elevadas y que en cambio las HDL se encuentran bajas (Datillo y Etherton, 1992).

Cáncer de mama. Aunque se hace referencia a la relación del cáncer con la obesidad, esta no es del todo clara. Sin embargo, la edad ha probado tener un mayor impacto en el riesgo de desarrollar cáncer de éste tipo. Tanto en mujeres premenopáusicas obesas y no obesas ha sido observado el mismo riesgo, pero en la postmenopausia, las mujeres obesas han mostrado un riesgo mayor. La obesidad abdominal, así como una historia familiar positiva aumentan el riesgo (Jung, 1997). A pesar de que se mencionan otros tipos de cáncer en relación con la obesidad, no existen evidencias suficientes de la manera en que se pudiesen relacionar estos dos factores para hacer tal afirmación.

## **6. 2. Etiología de la Obesidad**

La obesidad no es únicamente un desorden, sino más bien un grupo de condiciones heterogéneas con múltiples causas. El peso corporal es determinado por una interacción entre factores genéticos, ambientales y psicosociales que actúan por medio de indicadores fisiológicos de ingesta y gasto energético (Jebb, 1997; Kopelman, 2000). A pesar de que el aspecto genético es de indudable importancia, el marcado incremento en la prevalencia de la obesidad es mejor explicado por cambios conductuales y ambientales sobre todo como resultado de una tecnología avanzada (Kopelman, 2000).

### ***Factores Genéticos***

El componente genético de la obesidad se expresa normalmente en términos de herencia. La herencia de la obesidad puede ser considerada en términos de la gordura total en la distribución de la grasa corporal de un individuo (Jebb, 1997). El exceso de grasa pasa por generaciones pero la influencia del genotipo en la etiología de la obesidad puede ser atenuada o

---



exacerbada por factores no genéticos. Aparte de los síndromes asociados con la obesidad, las influencias genéticas parecen operar por medio de genes susceptibles. Tales genes aumentan el riesgo de desarrollar una característica pero no son esenciales para su expresión o, por sí mismos, suficientes para explicar el desarrollo de una enfermedad (Kopelman, 2000).

La hipótesis del gen susceptible es apoyada por hallazgos en estudios de mellizos en los cuales fueron expuestos a periodos de balance energético positivo y negativo. Las diferencias en la tasa de ganancia de peso, en la proporción de peso ganado y el sitio de deposición de grasa mostraron mayor similitud dentro de las parejas que entre ellas (Bourchad *et al*, 1990; Kopelman, 2000). Lo anterior sugiere diferencias en la susceptibilidad genética dentro de una misma población.

La búsqueda de genes de la obesidad requiere un planteamiento multifactorial que involucre estudios de genes candidatos potenciales (un gen candidato es definido como la parte de una molécula de ADN que dirige la síntesis de una cadena polipeptídica específica estrechamente asociada con un padecimiento particular) derivados de modelos animales, síndromes de obesidad en humanos y la búsqueda de genomas empleando microsatélites que abarquen el genoma humano (Kopelman, 2000). Los genes candidatos para la obesidad pueden ser elegidos por sus probables efectos en la composición de la grasa corporal, por la distribución anatómica de grasa, así como por la ingesta y el gasto energético. Varios genes candidatos han sido asociados con la obesidad o sus complicaciones metabólicas (Barsh *et al*, 2000; Kopelman, 2000). Entre ellos se incluyen receptores que son importantes en los mecanismos de la termogénesis, como es el caso del receptor  $\beta_3$  adrenérgico. Se pueden enlistar además a los siguientes genes: Receptor de Dopamina  $D_2$ , Receptor de Glucocorticoides, Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Lipoproteín Lipasa (LPL) y Apoproteínas B, D y E (Jebb, 1997; Kopelman, 2000).

---

Además, la identificación del gen de la obesidad en roedores en 1994 (Zhang *et al*, 1994) y el descubrimiento de su producto proteico, la leptina, la cual ha probado jugar un papel determinante en la regulación del peso corporal (Flier, 1998), vienen a ser un importante avance en el campo de la genética. En el ratón, el gen de la obesidad se encuentra situado en el cromosoma 6 y es expresado de manera exclusiva en tejido adiposo tanto en roedores como en humanos (Flier, 1998; Kopelman, 2000).

### ***Factores Ambientales***

Los factores ambientales pueden jugar un papel crítico en el desarrollo de la obesidad por el descubrimiento de susceptibilidades genéticas o metabólicas (Jebb, 1997; Kopelman, 2000). Las influencias ambientales deben actuar por vía de un aumento en la ingesta energética y/o una disminución en el gasto energético existiendo evidencias sustanciales de que estos efectos han sido estudiados inter e intrapoblacionalmente (Jebb, 1997). Los estudios dietético-culturales realizados en población adulta, hasta el momento han fallado en tratar de mostrar una relación consistente entre factores nutricionales y el peso relativo, aunque dentro de las poblaciones existen evidencias de que dietas ricas en grasas se encontraron asociadas con un aumento en el riesgo de obesidad (Lissner y Heitmann, 1995). A pesar de que en los mencionados estudios se han sentado las bases de la hipótesis de que la dieta grasa es un determinante etiológico de la obesidad, esto no ha sido demostrado de manera concluyente. Lo anterior puede ser debido en parte a las dificultades de realizar estimados fiables de energía e ingesta de macronutrientes (Jebb, 1997).

### ***Factores fisiológicos***

Gasto energético. El componente más variable del gasto energético es la actividad física, la cual representa entre un 20-50% del gasto total. El análisis del grado de actividad física es similar en grupos de sujetos con un IMC inferior a 20; entre 20-25 y entre 25-35, lo cual indica que existen grados similares de actividad física habitual entre los individuos.

---

Estudios realizados en animales sugieren que durante la sobrealimentación, un aumento significativo en la tasa metabólica puede disipar el exceso energético reduciendo de este modo la tasa de peso ganada por debajo de valores teóricos. En cambio, los animales genéticamente obesos ganaron más peso que los controles magros aún cuando fueron alimentados a la par, lo cual implica una mayor eficiencia metabólica en estos últimos (Jebb, 1997). Un posible mecanismo para tal efecto es un decremento en la termogénesis, la cual es atenuada en modelos animales obesos debido a una baja en la activación simpática de tejido adiposo. Estos efectos inequívocos del gasto energético en animales obesos contrasta con la falta de evidencias en humanos. Sin embargo, en humanos obesos, se han obtenido reportes persistentes de ingestas energéticas anormalmente bajas las cuales implican de manera indirecta que debe existir un defecto en el gasto energético (Jebb, 1997).

**Tasa basal metabólica.** La tasa basal metabólica o en reposo es la energía consumida por un individuo en reposo, seguida a un ayuno nocturno y en un ambiente de temperatura ambiental confortable en un rango termoneutral. En estudios realizados sobre dicha tasa, se ha comprobado de manera concluyente que los individuos obesos tienen una tasa basal metabólica más alta que sus contrapartes magros. El aumento es predominantemente debido a un incremento en la masa libre de grasa la cual no obstante se incrementa junto con la masa grasa. Los requerimientos energéticos de un individuo por lo tanto, reflejan la suma del gasto basal, la termogénesis y la actividad física (Jebb, 1997).

**Ingesta energética.** Las fallas en la identificación de defectos en el control metabólico del gasto energético y las observaciones contrarias de valores elevados en el mismo en sujetos obesos, han conducido a los investigadores a enfocarse en la ingesta alimentaria para tratar de explicar la etiología de la obesidad. El aumento en el gasto energético asociado con el desarrollo de la obesidad debería de manera automática ayudar en la prevención de una ganancia continua de peso, por lo tanto, la falla de tal sistema autorregulador sugiere la existencia de un error considerable en la

regulación del consumo de alimentos. Además, los individuos que son habitualmente magros tienen la capacidad de regular su ingesta para igualar los requerimientos energéticos pero en cambio los obesos parecen ser incapaces de lograr su propio balance (Jebb, 1997).

Existen evidencias de que los macronutrientes ejercen de manera individual diferentes efectos en el comportamiento alimenticio predominantemente como un resultado de sus efectos en la saciedad. La grasa por ejemplo, tiene una capacidad de saciedad débil, sobre todo cuando se le compara con las proteínas y se ha visto que sujetos en condiciones experimentales fácilmente comen más cuando les son presentados alimentos ricos en grasa (Kopelman, 2000). Se ha comprobado que las dietas ricas en grasas se encuentran asociadas con un aumento en el riesgo de obesidad en las poblaciones, pero los estudios dietéticos han fracasado en su intento de mostrar alguna relación consistente entre factores nutricionales y pesos relativos (Blundell y Macdiarmid, 1997; Kopelman, 2000).

La obesidad es probablemente uno de los padecimientos más complejos con respecto a su etiología. De manera simple, la obesidad sólo se desarrollará cuando la ingesta supere al gasto energético durante un periodo de tiempo prolongado, pero esta visión encubre las múltiples influencias del consumo energético y el gasto, al mismo tiempo que ignora el potencial hacia una predisposición genética. Las predicciones acerca de las posibles interacciones entre genes y el ambiente son difíciles, ya que puede ser un retraso en la exposición del individuo a un ambiente obesogénico y/o una alteración en el estilo de vida relacionado con aspectos de su propio entorno y la duda acerca del cronometraje exacto en el inicio de la ganancia de peso (Kopelman, 2000). De acuerdo a lo mencionado, es improbable tener una teoría unificada que explique de manera satisfactoria las bases etiológicas de la obesidad.

---

## 7. Regulación del Peso Corporal

Aunque en la actualidad, el mayor interés en lo relacionado a como se lleva a cabo la regulación del peso corporal dentro del organismo se ha centrado en la leptina, existen otros factores de especial importancia que se ven involucrados dentro del mismo.

### 7. 1. Hormona de Crecimiento

La hormona del crecimiento (GH) se encuentra involucrada en la regulación de la composición corporal a causa de sus efectos lipolítico y anabólico. Los individuos obesos tienen concentraciones séricas característicamente bajas de GH. En diversos estudios se ha encontrado que la obesidad reduce la cantidad y liberación endógena de GH y que por su parte, una pérdida de masa grasa conduce a un incremento en su secreción (Fors *et al*, 1999).

La deficiencia de GH en adultos se encuentra asociada con cambios adversos en la composición corporal, en la densidad mineral ósea e incluso en la calidad de vida. Dicha hormona ejerce notables efectos en el tejido adiposo. A nivel de preadipocito, se estimula su proliferación en tanto que en el adipocito maduro la lipólisis se incrementa y la lipogénesis se reduce con la consiguiente reducción de grasa (Gill *et al*, 1999; Isozaki *et al*, 1999). Los individuos con deficiencia de GH tienen regularmente un incremento asociado en su masa magra, pero el tratamiento con hormona la disminuye de forma especial en la región intrabdominal por lo que se cree tiene un papel de importancia en la regulación de la adiposidad (Berneis *et al*, 1996; Isozaki *et al*, 1999), con la característica especial de una mayor acción lipolítica en determinados sitios (Matsuoka *et al*, 1999). El tratamiento con GH aumenta el gasto energético en el humano al mismo tiempo que promueve la pérdida de grasa corporal en roedores (Karlsson *et al*, 1998).

---

## 7. Regulación del Peso Corporal

Aunque en la actualidad, el mayor interés en lo relacionado a como se lleva a cabo la regulación del peso corporal dentro del organismo se ha centrado en la leptina, existen otros factores de especial importancia que se ven involucrados dentro del mismo.

### 7. 1. Hormona de Crecimiento

La hormona del crecimiento (GH) se encuentra involucrada en la regulación de la composición corporal a causa de sus efectos lipolítico y anabólico. Los individuos obesos tienen concentraciones séricas característicamente bajas de GH. En diversos estudios se ha encontrado que la obesidad reduce la cantidad y liberación endógena de GH y que por su parte, una pérdida de masa grasa conduce a un incremento en su secreción (Fors *et al*, 1999).

La deficiencia de GH en adultos se encuentra asociada con cambios adversos en la composición corporal, en la densidad mineral ósea e incluso en la calidad de vida. Dicha hormona ejerce notables efectos en el tejido adiposo. A nivel de preadipocito, se estimula su proliferación en tanto que en el adipocito maduro la lipólisis se incrementa y la lipogénesis se reduce con la consiguiente reducción de grasa (Gill *et al*, 1999; Isozaki *et al*, 1999). Los individuos con deficiencia de GH tienen regularmente un incremento asociado en su masa magra, pero el tratamiento con hormona la disminuye de forma especial en la región intrabdominal por lo que se cree tiene un papel de importancia en la regulación de la adiposidad (Berneis *et al*, 1996; Isozaki *et al*, 1999), con la característica especial de una mayor acción lipolítica en determinados sitios (Matsuoka *et al*, 1999). El tratamiento con GH aumenta el gasto energético en el humano al mismo tiempo que promueve la pérdida de grasa corporal en roedores (Karlsson *et al*, 1998).

---

El IMC, aún dentro de un rango aceptable, ha sido encontrado por influenciar la secreción de GH en niños y adultos. El defecto en la secreción es parcialmente revertido después de una reducción de peso o una dieta calórica a corto plazo, sugiriendo una respuesta secundaria a señales metabólicas, más que a un defecto primario asociado con la obesidad (Coutant *et al*, 1998). A pesar de sus dotes, tomando en cuenta sus notorios efectos metabólicos, su secreción es aún notablemente baja en personas obesas por razones que no han sido aclaradas hasta este momento ( Scacchi *et al*, 1999).

## 7. 2. Hormonas Tiroideas

El estado tiroideo influncia marcadamente el peso corporal y la ingesta alimentaria. Así, se ha visto en un elevado número de pacientes hipertiroideos (aproximadamente el 85%) una disminución en su peso corporal, en tanto que en un 59% de los casos con hipotiroidismo se ha observado un incremento en su peso (Valcavi *et al*, 1997). Las hormonas tiroideas incrementan la tasa basal metabólica al igual que la termogénesis, incluido el desacoplamiento en la fosforilación oxidativa. Además, las anomalías en su función se encuentran con frecuencia asociadas con cambios en el peso corporal (Escobar-Morreale *et al*, 1997). Son importantes reguladoras del consumo de energía basal y total, al mismo tiempo que se piensa un papel modulador en la actividad de algunas de las enzimas involucradas en el metabolismo de los lípidos. Uno de los cambios que se le atribuyen al desorden tiroideo es el del apetito (Corbetta *et al*, 1997), aunque se tiene la contradicción de que los cambios observados en el peso corporal no son debidos a la alimentación, además que el apetito se ha visto incrementado en un porcentaje mayor (65%) en pacientes hipertiroideos, con un decremento (45%) en los hipotiroideos (Valcavi *et al*, 1997), lo cual pone en duda un marcado efecto de dichas hormonas en su probable influencia sobre el peso corporal de los humanos, aunado esto a que el mecanismo potencial en el gasto energético es complejo y no ha sido dilucidado (Mantzoros *et al*, 1997).

---

### 7. 3. Glucocorticoides

Clínicamente, se ha reconocido que la producción de glucocorticoides en ambos extremos afectan tanto al peso como a la grasa corporal: cuando son producidos en exceso tienden a producir obesidad truncal (Síndrome de Cushing), en tanto que una disminución resulta en pérdida de peso (Enfermedad de Addison). No obstante, ha sido difícil establecer el papel de los glucocorticoides en la regulación del peso corporal (Wilding *et al*, 1997).

No existen dudas en cuanto a que la corticosterona, que es la contraparte del cortisol en humanos, es un factor necesario para el desarrollo de la obesidad en varios modelos murinos con esta característica. Como ejemplo, se ha visto que la adrenalectomía es efectiva en la obesidad provocada por lesiones en el hipotálamo ventromedial o por toxinas como la tioglucosa dorada. La adrenalectomía atenúa además la eficacia de diversos agentes poderosamente estimulantes del apetito, como lo es el caso del neuropéptido Y (NPY) (Wilding *et al*, 1997). Los mecanismos por los cuales los glucocorticoides incrementan el apetito son aún inciertos, pero se han postulado dos buenas posibilidades. La primera es el papel que juegan los glucocorticoides en la supresión del factor liberador de corticotropina, que es por sí mismo un poderoso inhibidor del apetito. La segunda y que parece ser más probable es por vía de la estimulación en la síntesis del NPY (Wilding *et al*, 1997). Sin embargo, es importante hacer notar que los efectos estimulatorios de los glucocorticoides en el apetito de humanos y roedores son relativamente débiles y que como la evidencia más fuerte de su acción deriva de estudios vistos en su ausencia, se ha propuesto que es mejor considerarlos como un agente permisivo necesario para otros factores de inferencia directa como lo es el NPY, más que como un regulador directo del apetito.

---



## 7. 4. Neuropeptido Y

El NPY es un péptido de 36 aminoácidos que ha surgido en la última década como un posible neurotransmisor candidato en la regulación de la homeostasis energética. El NPY es sintetizado completamente en el cerebro de roedores y humanos, pero es particularmente abundante en hipotálamo, el cual es un lugar crucial en la regulación del apetito (Wilding *et al*, 1997). En ratas las inyecciones de NPY en los ventrículos cerebrales o directamente en hipotálamo, estimulan de manera muy potente la ingesta alimentaria y disminuye el gasto energético mientras que de manera simultánea promueve la acción de enzimas lipogénicas en hígado y tejido adiposo (Billington *et al*, 1991; Schwartz *et al*, 2000), produciendo además un fuerte y sostenido incremento en la ingesta de comida en un lapso de 10 a 15 min, combinado con una reducción en la termogénesis así como un incremento en las concentraciones plasmáticas de insulina (Zarjeuskin *et al*, 1993; Stephens *et al*, 1995).

Las inyecciones repetidas de NPY en cerebro por varios días resulta en obesidad debido a la termogénesis reducida y al exceso de comida. En adición a las acciones hiperfágicas de este neurotransmisor y a su capacidad para inhibir la termogénesis, una inyección directa del mismo en el hipotálamo también aumenta la secreción de insulina pancreática, probablemente por vía del nervio vago. Todas estas acciones son consistentes con un cambio hacia un balance positivo de energía, estimulando la ingesta y almacenando el exceso de calorías primeramente como grasa por medio de las acciones lipogénicas de la insulina (Wilding *et al*, 1997).

Existen amplias evidencias que muestran la activación del NPY durante condiciones de un balance negativo de energía, lo cual sugiere un importante papel del NPY en hipotálamo que consiste en restablecer las reservas de energía corporal (Wilding *et al*, 1997). Teóricamente, una sobreactividad del NPY conduce a la obesidad. La mayoría de la evidencia indicando que un incremento en su actividad ocurre con la obesidad ha sido generada empleando roedores genéticamente obesos, como lo es el caso de la rata

Zucker (fa/fa) y el ratón obeso (ob/ob). La rata Zucker es una cepa obesa en la cual los roedores homocigotos recesivos sufren de obesidad, hiperlipidemia, hiperfagia, reducción de la termogénesis y concentraciones elevadas de insulina plasmática (Isozaki *et al*, 1999). Se ha mostrado que este modelo animal, presenta incremento en la actividad del NPY pudiendo ser el responsable de al menos una parte del desarrollo de la obesidad (McKibbin *et al*, 1991; Wilding *et al*, 1997). Además, este tipo de roedores muestran una disminución en la secreción de GH a pesar de tener concentraciones normales de factor de crecimiento parecido a la insulina-I (IGF-I), el cual es un mediador en el efecto promotor de crecimiento de dicha hormona (Isozaki *et al*, 1999).

## 7. 5. Insulina

La hormona pancreática insulina, la cual entra al cerebro por medio de la circulación y que actúa en la reducción del consumo de energía, fue la primera señal hormonal implicada en el control del peso corporal por el Sistema Nervioso Central (Schwartz *et al*, 2000).

La administración aguda de insulina provoca hipoglucemia, lo cual produce hambre como uno de sus síntomas; la idea de que la insulina puede actuar como un factor de saciedad que disminuya el consumo de alimentos, puede por lo tanto parecer algo sorprendente. La capacidad de la insulina en la reducción del peso corporal fue vista primeramente en monos, a los cuales se les administró insulina de manera crónica en los ventrículos cerebrales. Se ha visto que la administración intracerebroventricular de anticuerpos contra la insulina tiende a aumentar el peso corporal, apoyando así el papel fisiológico que se le ha asignado en la regulación del mismo (Wilding *et al*, 1997).

Los receptores para insulina han sido localizados dentro del Sistema Nervioso Central (SNC), pero existen escasas evidencias de que sea sintetizada dentro de éste, pareciendo más probable que la insulina en circulación sea activamente transportada hacia el exterior.

---

La insulina puede actuar en la modulación de la actividad del NPY. Los receptores para insulina se encuentran co-localizados con la expresión del NPY y de este modo, la administración intracerebroventricular de insulina es capaz de prevenir o en su defecto atenuar el aumento del neuropéptido en cuestión visto durante el ayuno (Wilding *et al*, 1997).

El receptor de insulina comprende una subunidad extracelular  $\alpha$  involucrada en la unión del ligando y una subunidad intracelular  $\beta$  que transduce la señal de la insulina a la célula. La subunidad  $\beta$  tiene una actividad tirosin cinasa intrínseca que, en la unión con la insulina, activa a las proteínas señalizadoras en el interior de la célula por fosforilación en los residuos de tirosina. Tales proteínas incluyen al sustrato receptor para insulina (IRS) el cual se encuentra en las neuronas así como en los tejidos periféricos (Schwartz *et al*, 2000). La vía de señalización es mostrada en la figura 4.

## 7. 6.Leptina

La leptina es el producto proteico del gen de la obesidad (*ob*). Dicho gen codifica un ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de aproximadamente 4.5 kilobases, el cual fue identificado en ratones y que tiene como característica principal que se expresa únicamente en tejido adiposo (Considine y Caro, 1996). La leptina es un péptido de 167 aminoácidos producido de manera exclusiva en células adiposas (Considine y Caro, 1996; Bray y York, 1997). En humanos, el gen *ob* codifica para una proteína que es un 84% homóloga a la del ratón. Es derivada de la palabra griega *leptos*, que significa delgado. Su ausencia o una producción anormal de la misma resulta en obesidad severa en el ratón *ob/ob*, el cual es un mutante homocigoto que se caracteriza por tener obesidad severa, hiperfagia, hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e hipotermia. La mutación en este roedor resulta en la producción de una proteína truncada e inactiva, la cual no se expresa, por lo que la cepa *ob/ob* carece de leptina. Cuando ésta se encuentra en concentraciones adecuadas, se corrigen todos estos defectos (Bray, 1996; Bray y York, 1997).

---

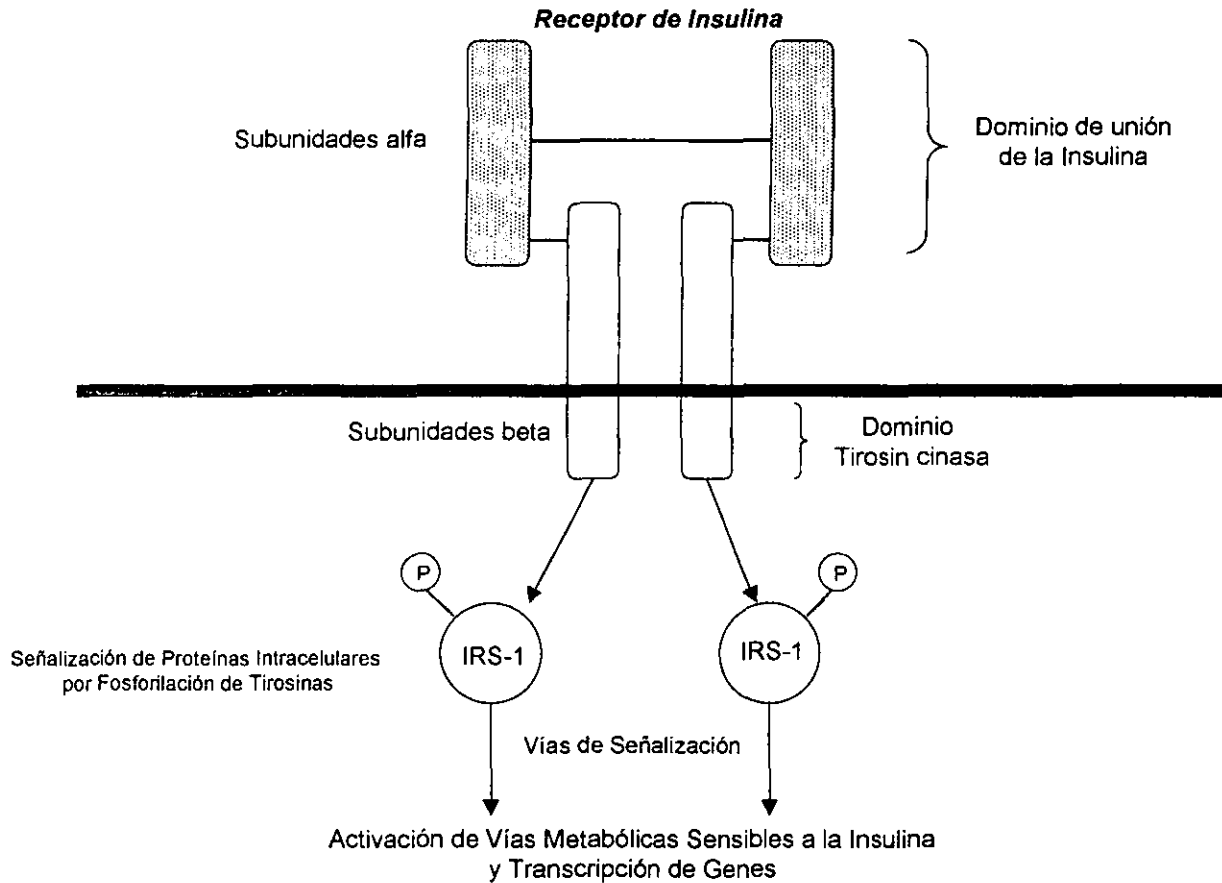


Figura 4. Señalización por el Receptor de Insulina

FUENTE: Schwart MW, 2000.

El receptor de leptina, por su parte, es un polipéptido de cadena sencilla con homología a los receptores de citocinas. Existe en dos formas, con el mismo dominio extracelular el cual se une a la leptina, pero con diferencias notables en la región intracelular. La forma corta del receptor tiene una porción intracelular de 34 aminoácidos y se piensa que es la transportadora; por lo que respecta a la forma larga, tiene un dominio intracelular de 340 aminoácidos el cual es probablemente responsable de la señalización intracelular (Wilding *et al*, 1997). Al igual que los receptores relacionados con citocinas, la actividad del receptor de leptina parece depender de la activación de tirosin-quinasas específicas, las cuales fosforilan a otras proteínas en una cascada de eventos que conducen a alteraciones en la actividad genética (Baumann *et al*, 1996).

En particular, la Janus Kinasa-2 (JAK-2) y algunos miembros de la familia de proteínas intracelulares conocidos como transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT), son las cinasas que se han visto implicadas en los procesos de señalización seguidos a la unión de la leptina con su receptor (Baumann *et al*, 1996).

A diferencia de los receptores de insulina, los receptores de la leptina son miembros de una superfamilia de receptores de citocinas y en contraste a lo anteriormente mencionado se dice que no tienen una actividad tirosin-quinasa intrínseca (Tartaglia *et al*, 1995). Sin embargo, el receptor de leptina tiene sitios de anclaje para JAK. Las JAK activadas fosforilan a las proteínas STAT y estas a su vez, estimulan la transcripción de genes blanco que median algunos de los efectos celulares de la leptina (Schwartz *et al*, 2000). Una mejor visión de esta señalización es mostrada en la figura 5.

Los receptores para leptina se encuentran además ampliamente distribuidos, incluyendo cerebro y muchos tejidos periféricos por lo que dicha hormona satisface a un amplio rango de tejidos con información acerca de las reservas grasas, lo que podría sugerir la acción de efectos periféricos no relacionados con la saciedad (Ranganathan *et al*, 1998). La leptina, como ya se comentó, es producida de manera exclusiva en células grasas en un amplio número de especies animales, entre las que se encuentra el ser humano. Tal

---

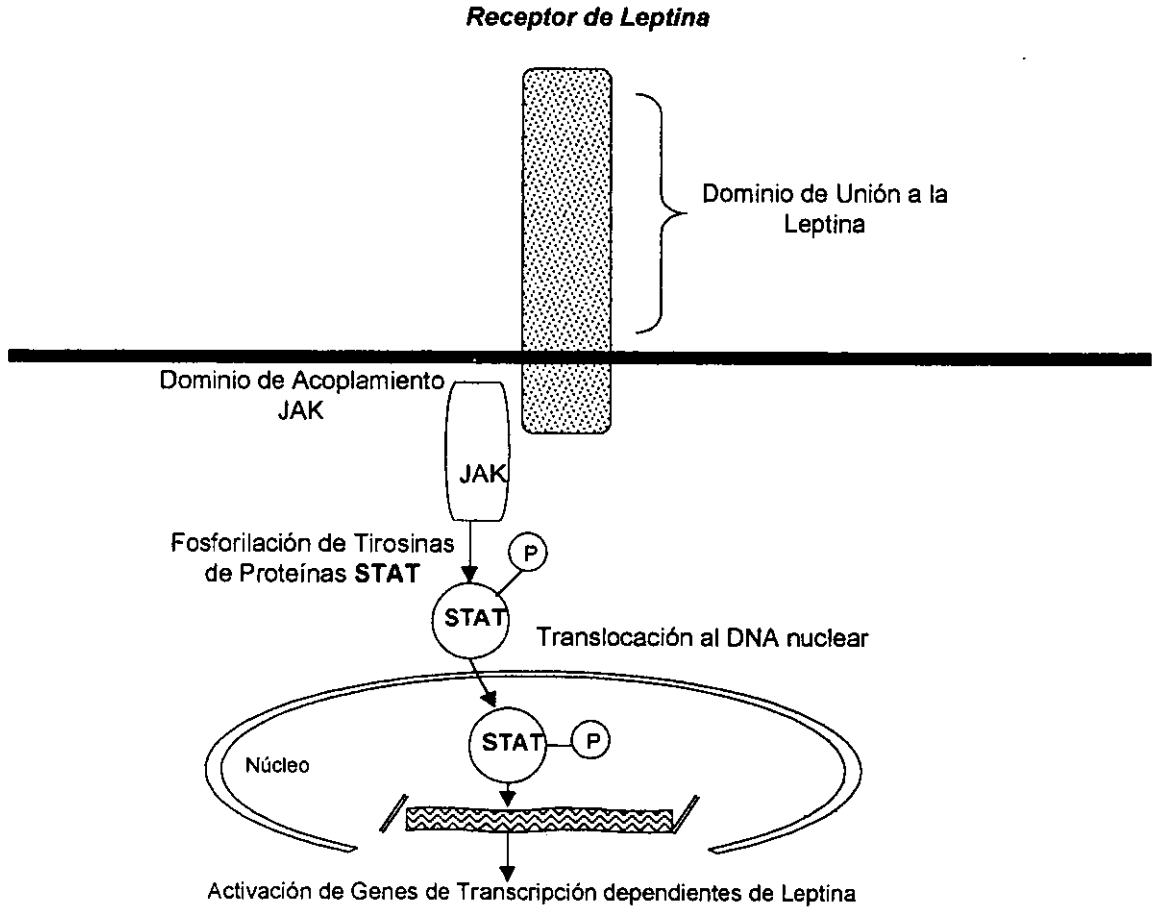


Figura 5. Señalización por el Receptor de Leptina  
FUENTE: Schwartz MW, 2000.

hallazgo, ha sido agregado a la cantidad de información existente con respecto a la leptina, mostrando que la célula grasa es un importante órgano secretorio en adición a su papel de órgano almacenador de grasa (Bray y York, 1997).

La leptina, parece ser la señal principal que informa al cerebro acerca de la presencia de los depósitos de grasa presentes en modelos animales (Couce *et al*, 1997). Sus concentraciones se encuentran relacionadas con la cantidad de grasa corporal, sugiriendo que esto es una señal hacia el cerebro y otros tejidos acerca de la suficiencia o insuficiencia de las reservas grasas (Bray y York, 1997). Se ha propuesto que la leptina puede ser el factor "lipostático" postulado para gobernar el balance energético a través de un circuito de retroalimentación negativa originado en tejido adiposo y que actúa en los centros cerebrales. Tal concepto fue apoyado por el trabajo de Coleman (tomado de Weigle y Kuijper, 1997), quien con sus experimentos de parabiosis predijo de manera exacta que el ratón *ob/ob* carecía de un factor lipostático, mientras que el ratón *db/db* (ratón mutante homocigoto caracterizado por obesidad severa, diabetes mellitus tipo II e hipotermia) no fue capaz de responder al mismo, sugiriendo la existencia de un defecto en el receptor de dicho factor. Tal defecto consiste en una mutación que trunca a la porción intracelular del receptor, de modo que todas las isoformas terminan dentro de la membrana celular (Wilding *et al*, 1997).

Los experimentos de parabiosis realizados por Coleman (citado en Weigle y Kuijper, 1997) uniendo los sistemas circulatorios de ratones normales y mutantes se resumieron de la siguiente manera:

Las uniones de ratones *db/db* con ratones normales resultaron en la muerte de estos últimos, aparentemente por inanición, en un periodo de 3 a 4 semanas. La interpretación fue que la pareja *db/db* produce, pero no responde, al factor de saciedad que evita comer de manera excesiva. En la parabiosis este factor actúa en el centro de la saciedad de la pareja normal para inhibir el consumo de alimentos, produciendo una subsecuente inanición y la muerte. La parabiosis de dos ratones *db/db* no es letal en ambos, presuntamente a causa de que existe un defecto en los centros de la saciedad (Weigle y Kuijper, 1997).

Cuando los ratones ob/ob fueron parabiosados con los db/db, la pareja ob/ob perdió peso y murió de inanición, mientras que no se observaron cambios anormales en la pareja db/db. Lo anterior sugiere que los ratones ob/ob son como los normales en cuanto a que sus centros de saciedad responden al factor circulante de la misma.

En las uniones de ratones ob/ob con ratones normales, ambos sobrevivieron, sugiriendo que la pareja ob/ob, a diferencia de la db/db no produce el suficiente factor de saciedad para apagar la conducción del apetito en la pareja normal. Sin embargo, los ratones ob/ob en pareja con los normales, comieron menos y ganaron peso más lentamente que los ob/ob con parejas iguales. Tal observación sugiere que la pareja normal suministra un factor de saciedad que regula el consumo de alimento en la pareja ob/ob (Weigle y Kuijper, 1997).

Los experimentos sugieren por lo tanto que el ratón ob/ob es incapaz de producir el suficiente factor de saciedad para regular su consumo de alimento, en tanto que el ratón db/db produce el factor de saciedad pero no puede responder a él. Tomando en conjunto los resultados obtenidos se apoya la hipótesis de que el ratón ob/ob carece del factor regulador de peso (ahora conocido como leptina) y que el ratón db/db por su parte, carece del receptor (Wilding *et al*, 1997).

## **8. Señales de Adiposidad: Leptina e Insulina**

Diversos estudios han demostrado que la leptina y la insulina satisfacen los criterios que deben ser cubiertos por cualquier señal de adiposidad. Ambas hormonas circulan en concentración proporcional al contenido de grasa corporal e ingresan al SNC en proporción a sus concentraciones plasmáticas. Los receptores de leptina e insulina son expresados por neuronas involucradas en la ingesta energética, y la administración de ambos péptidos de manera directa en el cerebro reduce el consumo de alimento, en tanto que su deficiencia produce un efecto opuesto, es decir, se aumenta el consumo

---

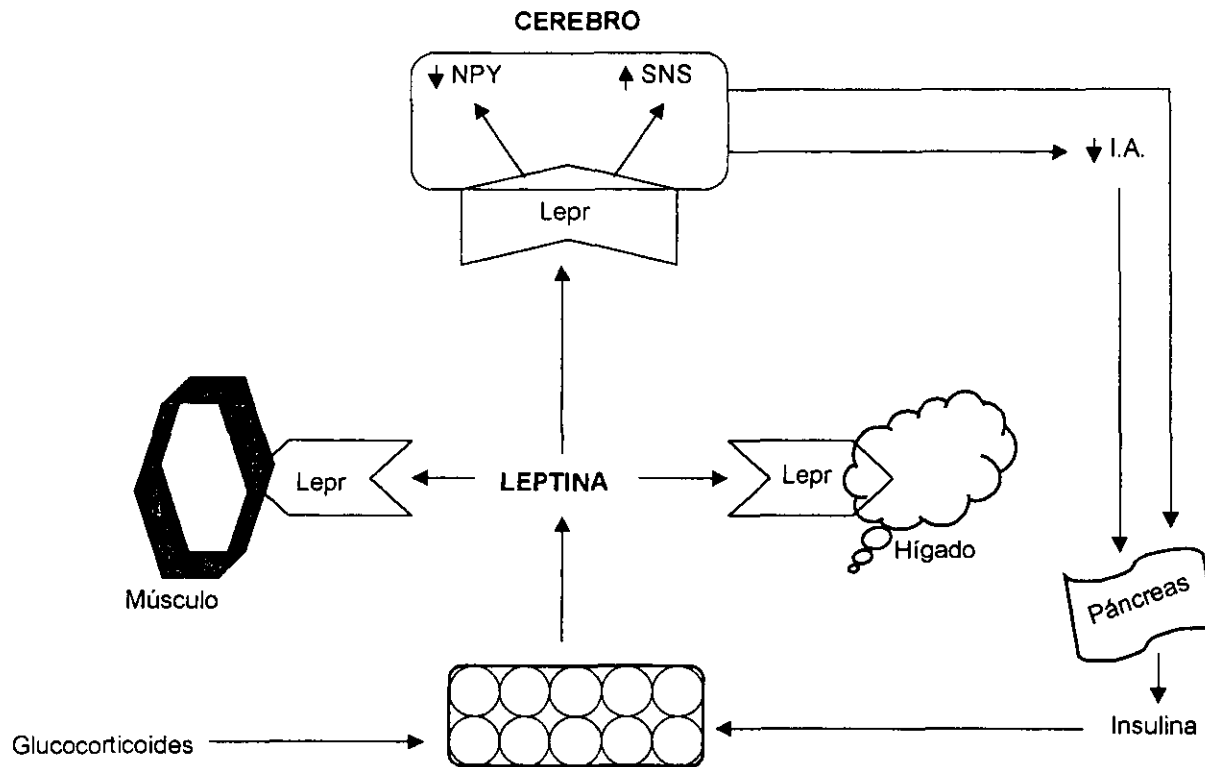


(Campfield *et al*, 1995; Schwartz *et al*, 2000). A la fecha, la insulina y la leptina son las únicas moléculas que cubren tales criterios. La figura 6 muestra el esquema de secreción y acción de la leptina.

Son varios los mecanismos que sirven de base en la asociación de la insulina y la leptina con el contenido de grasa corporal. El efecto de una ganancia de peso para reducir la sensibilidad a la insulina parece explicar como es que la insulina, pero no la leptina, varía de acuerdo a las reservas de grasa corporal. Ya que el peso aumenta, la secreción de insulina debe aumentar tanto en estado basal así como en respuesta a las comidas para compensarlas de la resistencia a la insulina si el balance normal de glucosa quiere ser mantenido. La falla de las células  $\beta$  pancreáticas para lograr el incremento adaptativo en la secreción de insulina causa hiperglucemia y contribuye probablemente a la asociación de diabetes tipo II con la obesidad (Schwartz *et al*, 2000).

Los mecanismos involucrados en la secreción de leptina son completamente diferentes. La tasa de utilización de insulina estimulada por la glucosa en los adipocitos es un factor clave de enlace en la secreción de leptina por la grasa corporal.

Diversas observaciones indican que la leptina tiene un papel de mayor importancia que la insulina en el control de la homeostasis energética a nivel del SNC. Por ejemplo, la deficiencia de leptina provoca obesidad severa, con una hiperfagia que persiste a pesar de encontrarse altas concentraciones de insulina. En contraste, la obesidad no es inducida por deficiencia de insulina. Pero tales comparaciones son complicadas por el crítico papel que tiene la insulina en la promoción de almacenaje de grasa así como la síntesis de leptina por las células grasas. Ya que la deposición de grasa requiere de insulina, la ganancia de peso no puede ocurrir cuando la deficiencia de insulina se presenta, aún si se ingiere comida en gran cantidad. En el caso de la diabetes no controlada (enfermedad inducida por pérdida de insulina), el consumo de alimento se incrementa notoriamente, pero los niveles de adiposidad corporal y



**Fig 6.** Diagrama que muestra la liberación y acción de la leptina. La leptina es producida exclusivamente en las células grasas. Los glucocorticoides y la insulina incrementan este proceso. La leptina circulante es unida a receptores que pueden estar en la parte extracelular del receptor para leptina. La leptina puede actuar en los receptores cerebrales o ser transportada en el cerebro, donde altera al neuropéptido Y (NPY), a la ingesta alimentaria (I.A), al sistema nervioso simpático (SNS) y al sistema reproductor.

FUENTE: Bray G, 1997.

las concentraciones de leptina plasmática permanecen bajas tanto en ratas como en humanos (Havel *et al*, 1998; Hathout *et al*, 1999).

Más que almacenadas como grasa, el exceso de calorías consumido contribuye a una elevación en las concentraciones de glucosa y al final, mucha de esta glucosa se pierde por orina. Ya que las concentraciones de leptina e insulina son bajas en este tipo de diabetes, el ampliamente conocido síndrome de "hiperfagia diabética" podría resultar potencialmente de una reducida señalización en el SNC por parte de la insulina, la leptina o ambas. Por lo tanto, aunque tanto la insulina como la leptina probablemente participen en la homeostasis energética del SNC, los resultados obtenidos indican que la leptina tiene un papel más crítico (Schwartz *et al*, 2000).

### **8. 1. Leptina/Neuropéptido Y**

Cuando la leptina es inyectada periféricamente o directamente en el cerebro, reducirá el consumo alimentario, sobre todo en los animales que son deficientes. Una explicación de los efectos de la leptina en cerebro puede ser por medio de la reducción en las concentraciones de NPY. La observación de que el NPY estimula el consumo de alimento y a su vez produce obesidad cuando su administración llega a ser crónica, es algo bien documentado (Meier, 1996; Bray y York, 1997). La disminución en la síntesis y secreción de NPY producida por la leptina o por un cambio en la sensibilidad del mismo podría tomarse en cuenta para una baja en la ingesta alimentaria. Sin embargo, se ha visto que la leptina es aún efectiva en animales carentes de NPY (ratones knockout), sugiriendo que el NPY no es esencial para la acción de la leptina (Erickson *et al*, 1996; Bray y York, 1997). Por otro lado, se ha observado que la leptina inhibe la expresión génica del NPY y que la carencia de este último reduce la hiperfagia y la obesidad en los ratones ob/ob, lo cual indica que una respuesta total a la deficiencia de leptina requiere de la señalización del mencionado neuropéptido, lo que indica que es más bien un promotor de la obesidad (ver figura 7) (Schwartz *et al*, 2000).

---

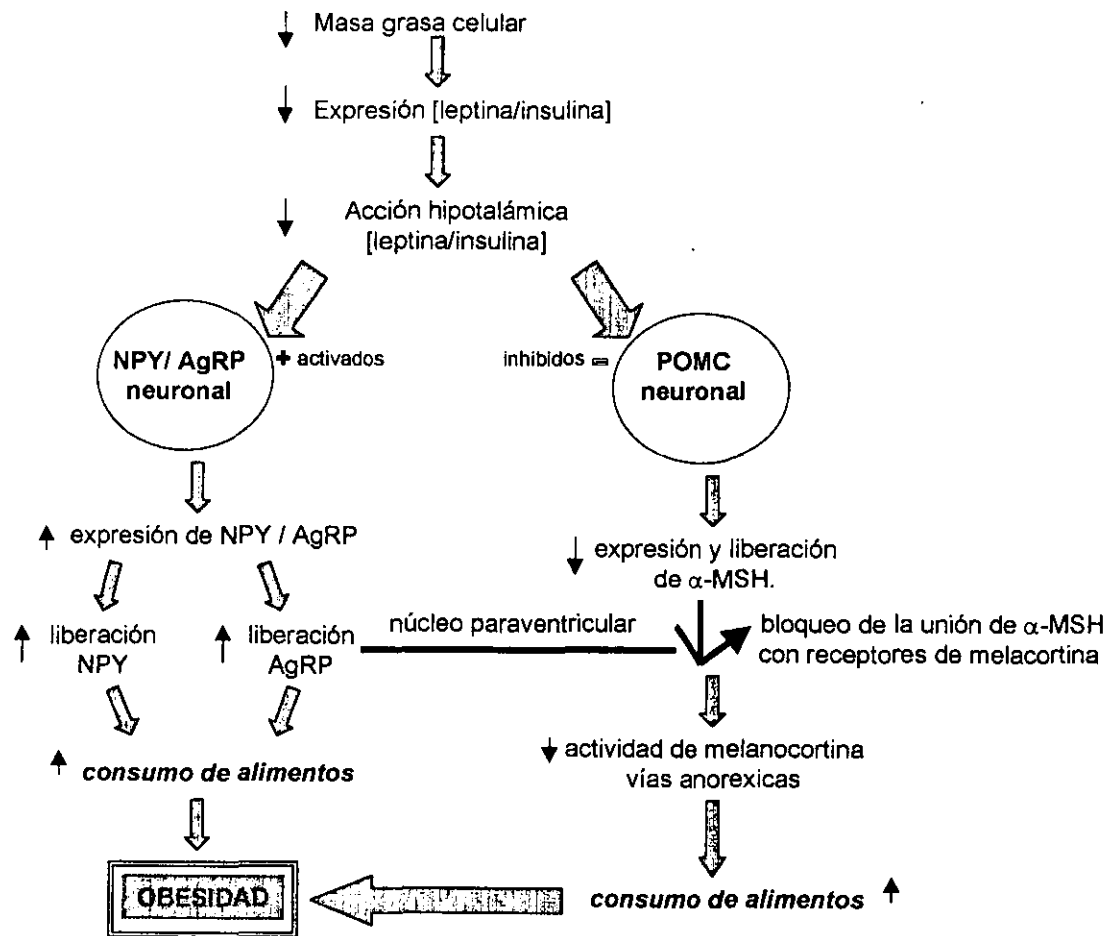


Figura 7. Actividad de las vías de señalización de adiposidad sensibles a leptina / insulina en hipotálamo bajo condiciones de deficiencia de ambas. Papel del NPY en el desarrollo de obesidad. POMC= pro-opiomelanocortina, AgRP = proteína relacionada con el gen Agouti,  $\alpha$ -MSH=hormona estimuladora de  $\alpha$ -melanocitos.

FUENTE: Schwartz, 2000.

La respuesta hiperfágica en la diabetes deficiente en insulina es acompañada similarmente por un incremento en la síntesis y liberación de NPY, y esta respuesta es bloqueada por la administración de insulina, ya sea a nivel sistémico o directamente en cerebro. El hallazgo de que los ratones carentes de NPY tengan intactas sus respuestas a la alimentación aumentaría las preguntas acerca de su necesidad cuando las concentraciones de leptina e insulina son normales (Erickson *et al*, 1996).

## 8. 2. La Leptina y su Efecto en el Humano

La identificación del gen de la obesidad y su producto proteico, la leptina, ha aumentado el conocimiento acerca de la fisiopatología de la obesidad. En el ratón *ob/ob*, una mutación en el gen *ob* evita la producción normal de leptina por parte del tejido adiposo, lo cual provoca obesidad y diabetes. Se ha visto además, que el tratamiento con leptina en estos roedores reduce su peso corporal y normaliza las concentraciones de glucosa sanguínea. Por lo tanto, los cambios en la glucemia que anteceden a los del peso corporal, sugieren que la leptina puede tener un efecto directo en la acción de la insulina. Además, la insulina puede tener también un efecto directo en la producción de leptina (Segal *et al*, 1996). Lo anterior sugiere la existencia de diversas interacciones de importancia entre insulina y leptina, en donde cada una de ellas puede estar involucrada en la regulación funcional de la otra.

Sin embargo, la relación entre estos dos péptidos ha sido difícil de evaluar en el humano a causa de la influencia confusoria de la masa grasa corporal en las concentraciones plasmáticas de leptina así como en la relación sensibilidad/concentración de insulina; las concentraciones de leptina e insulina séricas se incrementan conforme lo hace la masa grasa (Segal *et al*, 1996). Los experimentos en roedores han mostrado que la administración de leptina provoca pérdida de peso debido a una combinación en el decremento del consumo de alimento y un incremento del gasto energético. Por su parte, los estudios realizados en humanos han mostrado una fuerte correlación positiva entre los valores de leptina y la grasa corporal (Segal *et al*, 1996).

---

Estudios previos han reportado una correlación significativa entre las mediciones de grasa corporal y leptina en población adulta (Rosenbaum *et al*, 1996). Al respecto, durante el proceso de envejecimiento se ha observado la asociación de la edad con una ganancia progresiva de masa grasa sobre todo a nivel abdominal, así como una pérdida de masa muscular. Contradictoriamente a lo anterior, se ha comentado que el anciano posee concentraciones de leptina más bajas que los adultos, y que es posible que el envejecimiento puede desvirtuar la asociación directa entre la leptina y la masa grasa (Moller *et al*, 1998).

La obesidad visceral o abdominal se ha visto aumentada conforme lo hace la edad a la vez que se le asocia con un aumento en la resistencia a la acción de la insulina y con factores de riesgo lipídicos en la enfermedad coronaria, incluyendo concentraciones elevadas de triglicéridos y bajas concentraciones de HDL (Pumell *et al*, 2000). En adición a lo anterior, datos recientes sugieren que la localización de grasa en el área abdominal es un determinante de mortalidad más importante que el peso ideal o el IMC mismo ( Folsom *et al*, 1993; Barzilai, 1999). La acumulación de grasa a nivel visceral y subcutáneo provoca obesidad. La grasa visceral (la grasa alrededor del intestino) es un problema particular de la población anciana. Diversos estudios han demostrado que el envejecimiento se encuentra asociado con un incremento desproporcionado en la grasa abdominal cuando es comparada con la subcutánea. El envejecimiento es asociado además con una pérdida de masa muscular, así como de la masa grasa total (Barzilai, 1999).

El factor más importante que provoca un aumento de la grasa abdominal en las personas mayores es una mayor ingesta calórica con relación al gasto energético durante su actividad física. Además, los cambios relacionados con la edad en las concentraciones de hormonas en el anciano contribuyen a la obesidad y al aumento en la deposición de grasa en el abdomen (Barzilai, 1999), a la pérdida de masa ósea y además a la de músculo esquelético (Himes , 2000).

---

El tejido graso, considerado durante mucho tiempo como un silencioso depósito de energía, es un tejido endócrino complejo y metabólicamente activo. Las células grasas secretan péptidos bioactivos, los cuales pueden contribuir al comienzo y severidad de padecimientos relacionados con la edad. Tal es el caso de la leptina, la cual se encuentra altamente correlacionada con la grasa corporal, al menos en el humano.

Cuando la regulación del peso corporal es vista como un sistema de retroalimentación, puede ser analizada como un sistema de cuatro componentes separados: 1) las señales aferentes como es el caso de la leptina, la cual es producida por la grasa y señalizada al cerebro; 2) un controlador central en cerebro; 3) las señales eferentes que modulan la procuración de alimento, su ingestión, el gasto energético y su metabolismo; 4) el sistema controlado que digiere, absorbe y almacena la energía proveniente de los alimentos (Bray y Tartaglia, 2000). Los elementos que componen este sistema son mostrados en la figura 8.

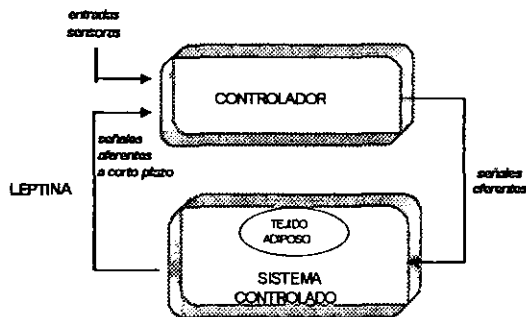


Figura 8. Regulación del peso corporal visto como un sistema de retroalimentación

FUENTE: Bray GA, 2000.

Los puntos potenciales de intervención terapéutica pueden ser vistos en tal sistema. Los adelantos en el entendimiento de los mecanismos moleculares que regulan el peso corporal proporcionan oportunidades para intervenciones terapéuticas así como la formulación de renovadas esperanzas en el desarrollo de componentes antiobesidad.

La leptina puede ser el componente ideal en el control y tratamiento del problema de la obesidad si realmente es capaz de no afectar tanto al consumo alimenticio como al gasto energético y actuar únicamente en tejido graso sin interferir en la fisiología de algún órgano y/o sistema, sobre todo porque actualmente cualquier tratamiento o fármaco antiobesidad han mostrado sólomente efecto paliativo y una efectividad que perdura mientras el tratamiento es empleado, ya que al abandonarlo, la nueva ganancia de peso es una consecuencia inevitable. De ahí la importancia de su estudio y acción en humanos.

---



#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El estado de nutrición es un elemento de importancia fundamental en el sistema modulador de la homeostasis de los individuos en general. El desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético se ve influenciado por factores ambientales, culturales y genéticos, propiciando un aumento en el riesgo de los padecimientos más cercanamente relacionados con el problema de la obesidad, como es el caso de la hipertensión arterial, las dislipidemias, eventos cardiovasculares, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y problemas respiratorios, por mencionar algunos. Además, se ha comprobado que un aumento en el peso corporal se encuentra asociado con una elevación en las concentraciones de colesterol y triglicéridos y una disminución en las lipoproteínas de alta densidad.

En la actualidad, el problema de la obesidad se estudia de manera profunda a nivel endócrino. En relación con esto, es ampliamente aceptado que la leptina es regulada por el gen de la obesidad, no obstante en los últimos años las inconsistencias observadas han motivado aún más la realización de estudios encaminados de manera principal al esclarecimiento de dicho problema, sobre todo en animales y humanos adultos jóvenes.

Sin embargo, no existen trabajos realizados en población gerontológica que tomen en cuenta todos los parámetros bioquímicos mencionados con anterioridad y que bien podrían integrar un conocimiento más completo acerca de los diversos sucesos involucrados que se plantean en la progresión del enigma de la obesidad. De ahí, que la finalidad del presente estudio sea evaluar el comportamiento de parámetros bioquímicos (perfil de lípidos) y hormonales (mediciones de leptina e insulina séricas) en ancianos, los cuales han mostrado una estrecha relación con la obesidad.

Por tal motivo se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la relación entre los niveles séricos de leptina, insulina, perfil lipídico e índice de masa corporal en ancianos?

---

## V. HIPOTESIS

Considerando que la adiposidad incrementa los niveles séricos de insulina, y que esta a su vez estimula la producción de leptina repercutiendo en el perfil lipídico, suponemos que los ancianos con sobrepeso ( $IMC \geq 27$ ) presentarán niveles más altos de insulina, leptina, triglicéridos y colesterol que los ancianos sin sobrepeso ( $IMC < 27$ ).

---

## **VI. OBJETIVOS**

- Evaluar la relación que guardan de los niveles séricos de leptina, insulina, y perfil lipídico con el índice de masa corporal en una población de ancianos con y sin sobrepeso.
-

## VII. MATERIAL Y METODOS

### 1. Diseño de la Investigación.

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, prolectivo, transversal y comparativo en ancianos adscritos al Club Ecológico de la Tercera Edad de Aragón y a la Unidad Multiprofesional de Atención Integral (UMAI – Los Reyes), del Estado de México, controlados de su (s) padecimiento (s) crónico (s). Los individuos que cumplían con estas características se dividieron en dos subgrupos de acuerdo a los fines pretendidos en el estudio:

Subgrupo 1: 51 ancianos mayores de 60 años con peso normal (índice de masa corporal  $< 27$ )

Subgrupo 2: 60 ancianos mayores de 60 años catalogados como sujetos con sobrepeso (índice de masa corporal  $\geq 27$ ).

El Índice de Masa Corporal (IMC), es una medida antropométrica, la cual se determina a través de una relación entre el peso y la talla [IMC = peso (Kg)/talla (m)<sup>2</sup>]

- *Peso*: Se utilizó una báscula calibrada.- Las personas fueron pesadas con la menor cantidad de ropa, empleando una bata clínica (preferentemente solo con ropa interior), en ayuno y postevacuación.

- *Talla*: Se utilizó un estadiómetro.- Las personas se colocaron descalzas con los talones, glúteos, hombros y cabeza en contacto con el estadiómetro y sus ojos debieron mirar hacia el frente, de tal manera, que la línea de visión fue perpendicular al cuerpo.

---

**Criterios de inclusión:** Todos los ancianos que cumplieron con los criterios establecidos y que además aceptaron participar en el estudio.

**Criterios de exclusión:** Todos los individuos que no desearon participar en el estudio, así como aquellos que presentaron carencia de algún miembro superior y/o inferior.

## 2. Variables:

Independientes: edad, concentraciones séricas de leptina, insulina, colesterol, TG, HDL.

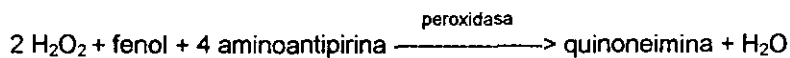
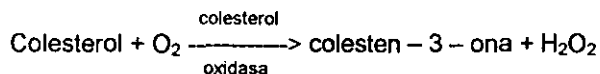
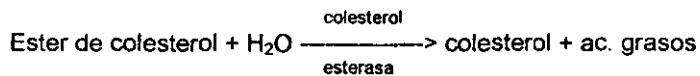
Dependientes: sobrepeso presente:  $IMC \geq 27$ ; sobrepeso ausente:  $IMC < 27$ .

## 3. Determinaciones.

### a) Colesterol.

Estuche comercial para la determinación de colesterol (método enzimático de punto final) RANDOX CHOD-PAP Catálogo CH 201 (Randox Laboratories Ltd; UK).

Principio: El colesterol se determina colorimétricamente después de hidrólisis enzimática y oxidación. El indicador quinoneimina se forma a partir de peróxido de hidrógeno y 4-aminoantipirina en presencia de fenol y peroxidasa, bajo el esquema de las siguientes reacciones:



Muestra: Suero sanguíneo

Procedimiento: Pipetear por separado las cantidades de agua destilada, patrón, muestra y reactivo de color en tubos de ensaye, bajo el siguiente esquema:

	Blanco (μL)	Patrón (μL)	Muestra (μL)
H <sub>2</sub> O destilada	10	-	-
Patrón	-	10	-
Muestra	-	-	10
Reactivo de color	1000	1000	1000

Agitar e incubar por 10 min a 20 – 25 °C ó 5 min a 37 °C. Medir la absorbancia de las muestras y el patrón frente al blanco antes de 60 min a una longitud de onda de 546 nm. Las determinaciones se realizaron en un autoanalizador (Eclipse, Merk Co)

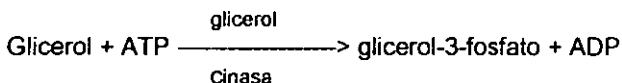
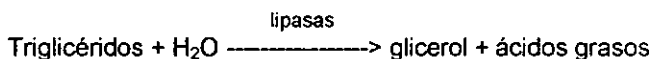
$$\text{Concentración de colesterol en las muestras} = \frac{\text{Abs muestra}}{\text{Abs patrón}} \times \text{conc. patrón}$$

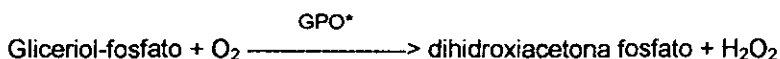
**Abs = absorbancia**

### b) Triglicéridos.

Estuche comercial para la determinación de triglicéridos RANDOX GPO-PAP Catálogo TR212 (Randox Laboratories Ltd; UK).

Principio: Se determina tras hidrólisis enzimática con lipasas. El indicador es una quinoneimina formada a partir de peróxido de hidrógeno, 4-amino-fenazona y 4-clorofenol bajo la influencia catalítica de la peroxidasa, por medio de la siguiente secuencia de reacciones:





\*GPO = glicerol-3-fosfato oxidasa \*\* POD = peroxidasa (hidrógeno-peróxido-oxidorreductasa).

Muestra: Suero sanguíneo.

Procedimiento: Pipetear por separado las cantidades de agua destilada, patrón, muestra y reactivo de color en tubos de ensaye, bajo el siguiente esquema:

	Blanco (μL)	Patrón (μL)	Muestra (μL)
H <sub>2</sub> O destilada	10	-	-
Patrón	-	10	-
Muestra	-	-	10
Reactivo de color	1000	1000	1000

Agitar e incubar por 10 min a 20 – 25 °C ó 5 min a 37 °C. Medir la absorbancia de las muestras y el patrón frente al blanco antes de 60 min a una longitud de onda de 546 nm. Las determinaciones se realizaron en un autoanalizador (Eclipse, Merk Co)

$$\text{Concentración de triglicéridos en las muestras} = \frac{\text{Abs muestra}}{\text{Abs patrón}} \times 200 = \text{mg/dL}$$

### c) HDL-colesterol

Reactivo precipitante HDL – colesterol catálogo CH 204 (Paquete suplementario para colesterol, método CHOD-PAP) (Randox Laboratories Ltd; UK).

Principio: Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y muy baja densidad (VLDL) y las fracciones de quilomicrones precipitan cuantitativamente al añadir ácido fosfotúngstico en presencia de Mg<sup>2+</sup>. Después de centrifugar se

determina la concentración de colesterol en la fracción de HDL que queda en el sobrenadante.

Muestra: Suero sanguíneo

#### Procedimiento

1) Precipitación.- prediluir el reactivo precipitante en proporción 4:1 con agua bidestilada. Pipetear por separado en tubos de centrifugación:

	Cantidad
Muestra	200 $\mu$ L
Precipitante diluido	500 $\mu$ L

Homogeneizar y dejar reposar 10 min a temperatura ambiente. Centrifugar durante 10 min a 4000 rpm. Separar el sobrenadante antes de 2 horas y determinar el contenido de colesterol mediante el método CHOD-PAP. El sobrenadante puede ser conservado hasta 5 días entre 2 y 25°C.

2) Prueba de colesterol CHOD-PAP

	Blanco ( $\mu$ L)	Muestra ( $\mu$ L)
H <sub>2</sub> O destilada	100	-
Sobrenadante	-	100
Reactivo de color	1000	1000

Agitar e incubar por 10 min a 20 – 25 °C ó 5 min 37 °C. Medir la absorbancia de las muestras y el patrón frente al blanco antes de 60 min a una longitud de onda de 546 nm.

Cálculos empleando factor:

Longitud de onda: 546 nm Abs muestra x 320.

Longitud de onda: 500 nm Abs muestra x 210.



**d) Insulina**

Estuche para la determinación de insulina método radioinmunoensayo (RIA) INSI – PR (CIS bio internacional, France).

Principio: El principio de la determinación está basado en la competencia entre la insulina marcada (normalmente con  $I^{125}$ ) y la contenida tanto en los estándares como en los especímenes que van a ser cuantificados, por un número fijo y limitado de sitios de unión a anticuerpos. Después de un periodo de incubación, la cantidad de insulina marcada unida al anticuerpo es inversamente proporcional a la cantidad de insulina no marcada presente en la muestra. La separación del antígeno libre y ligado es fácil y rápidamente lograda por el empleo de un doble sistema de anticuerpos.

Muestra: suero sanguíneo

Procedimiento: Se realiza de acuerdo a la siguiente carta de flujo.

TUBOS	Estándares 0 a 7 μL	NSB Buffer μL	Controles μL	Muestras μL	Insulina $I^{125}$ μL	Antisuero μL		Reactivo Inmunoprecipitante μL		
T	-	-	-	-	100	-		-		C
NSB	100	100	-	-	100	-	*	1000	**	O
Estándares 0 a 7	100	-	-	-	100	100		1000		T
Controles	-	-	100	-	100	100		1000		A
Muestras	-	-	-	100	100	100		1000		R

\* Mezclar e incubar por 90 min a 18 - 25°C.

\*\* Mezclar e incubar por 20 min a 18 - 25 °C, centrifugar 15 min y decantar el sobrenadante.

**e) Leptina**

Estuche para la determinación de leptina método inmunoradiométrico (IRMA) catálogo DSL – 23100 (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas).

Principio: El método emplea un principio de dos sitios inmunoradiométricos (IRMA). El IRMA es una determinación no competitiva en la cual el analito a ser medido es atrapado entre dos anticuerpos. El primero de estos se encuentra

inmovilizado en el interior de las paredes de los tubos. El otro anticuerpo se encuentra radiomarcado (con  $I^{125}$ ) para su detección. El analito presente en las muestras, estándares y controles es ligado a ambos anticuerpos para formar un complejo de "sandwich". Los restos no ligados son eliminados por decantación y lavado de los tubos.

Procedimiento:

1. Se etiquetan dos tubos comunes (sin anticuerpo) para las cuentas totales. Se marcan y ordenan por duplicado los tubos cubiertos con anticuerpo antileptina (proporcionados en el estuche) para los estándares, controles y muestras.
  2. Se agregan 100  $\mu\text{L}$  de los estándares, controles y muestras en el fondo de los tubos con anticuerpo previamente marcados.
  3. Inmediatamente después se agregan 200  $\mu\text{L}$  de reactivo antileptina marcado con  $I^{125}$  a cada tubo.
  4. Se agitan cuidadosamente por espacio de 1 a 2 segundos.
  5. Se incuban todos los tubos entre 18 - 24 horas a temperatura ambiente.
  6. Decantar todos los tubos, excepto los de cuenta total, por inversión simultanea en un recipiente para desechos radiactivos. Escurrir los tubos perfectamente sobre material absorbente para facilitar un completo vaciado y posteriormente se dejan sobre material absorbente de 1 - 2 min. Secar los tubos para eliminar algunas gotas restantes adheridas sobre el borde antes de regresarlos a su posición original.
  7. Se agregan 3 mL de solución de lavado a cada tubo, excepto a los tubos de cuenta total, empleando para ello un pipetor.
  8. Se decantan todos los tubos, excepto los de cuenta total.
  9. Repetir los pasos 7 y 8 dos veces más (para un total de 3 lavados).
  10. Se colocan todos los tubos en un contador gamma (Cobra II Auto-Gamma, Packard Canberra Company) para su lectura.
-

#### 4. DISEÑO ESTADISTICO

Los datos obtenidos fueron analizados por medio de la prueba de "t" de Student y análisis de correlación.

- Prueba "t" de Student: Es uno de los procedimientos estadísticos más comúnmente empleados para comparar parejas de datos con el propósito de inferir si existen diferencias entre dos poblaciones (Zar, 1996).

El valor de t para probar la hipótesis referente a la diferencia entre la media de dos poblaciones es:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{s_p^2}{n_1} + \frac{s_p^2}{n_2}}}$$

- Coeficiente de correlación.

Algunos autores refieren a dos variables en un análisis de correlación simple como  $X_1$  y  $X_2$ . Otros emplean la designación más común de X e Y. El *coeficiente de correlación* (a veces llamado coeficiente de correlación simple) se calcula de la siguiente manera (Zar, 1996):

$$r = \frac{\sum xy}{\sqrt{\sum x^2 \sum y^2}}$$

Se consideraron diferentes aquellos resultados con un valor de  $p < 0.05$

## VIII. RESULTADOS

Los valores promedio de edad en los grupos sin sobrepeso y con sobrepeso fueron similares. El índice de masa corporal entre los dos grupos de ancianos (sin sobrepeso y con sobrepeso) mostró diferencias estadísticamente significativas, lo que permitió que los grupos fueran comparables (tabla 1).

Tabla 1. Media  $\pm$  desviación estándar (D.E.) de la edad y el índice de masa corporal de la población estudiada.

	Sin Sobrepeso	Con sobrepeso
n	51	60
Edad (años)	69.50 $\pm$ 7.24	66.56 $\pm$ 6.96
IMC	23.98 $\pm$ 2.33	31.34 $\pm$ 3.34*

\*  $p < 0.05$  (Prueba "t" de Student)

Concentraciones de leptina e insulina.- En el grupo con sobrepeso, las concentraciones séricas de leptina fueron aproximadamente el doble de las observadas en el grupo sin sobrepeso, existiendo diferencia estadísticamente significativa. En lo que se refiere a los resultados de las concentraciones de insulina, los ancianos con sobrepeso presentaron valores más altos que aquellos sin sobrepeso, existiendo por lo tanto diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (tabla 2).

Perfil de lípidos.- Los valores de colesterol fueron similares en los dos grupos de ancianos (con y sin sobrepeso). Las concentraciones séricas de triglicéridos no exhibieron diferencia estadísticamente significativa. Los valores de HDL por su parte, también fueron similares entre los dos grupos

por lo que tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 2).

Tabla 2. Valores de la media  $\pm$  la D. E. en las determinaciones bioquímicas y hormonales de los ancianos estudiados.

Análisis	Sin Sobrepeso (X $\pm$ D. E.) n= 60	Sin Sobrepeso (X $\pm$ D. E.) n=51
Leptina ( $\mu$ g/L)	13.77 $\pm$ 9.49	28.75 $\pm$ 15.89 *
Insulina ( $\mu$ UI/mL)	18.75 $\pm$ 10.21	28.53 $\pm$ 17.86 *
Colesterol (mg/dL)	202.41 $\pm$ 53.26	219.70 $\pm$ 59.03
Triglicéridos (mg/dL)	189.00 $\pm$ 124.79	221.87 $\pm$ 158.57
HDL (mg/dL)	46.67 $\pm$ 12.77	46.55 $\pm$ 10.04

\*  $p < 0.05$  (Prueba "t" de Student)

Análisis de correlación.- Cuando se correlacionó al índice de masa corporal en la población total de ancianos, el coeficiente de correlación fue de 0.6756 (figura 1). Al hacer la separación de los dos grupos y correlacionarlos con el IMC, se obtuvo una mayor asociación en el grupo con sobrepeso al compararlo con el que no presentó sobrepeso (tabla 3, figuras 2 y 3). La correlación de la leptina con la insulina mostró un coeficiente de mayor valor para el grupo sin sobrepeso comparado con el de sobrepeso (tabla 3). El análisis de correlación para las pruebas del perfil de lípidos no mostró alguna asociación que se pueda considerar como estrecha, llegando incluso a ser negativa para todas en el grupo con sobrepeso y siendo también negativa para la leptina-HDL en el caso de los ancianos sin sobrepeso (tabla 3).

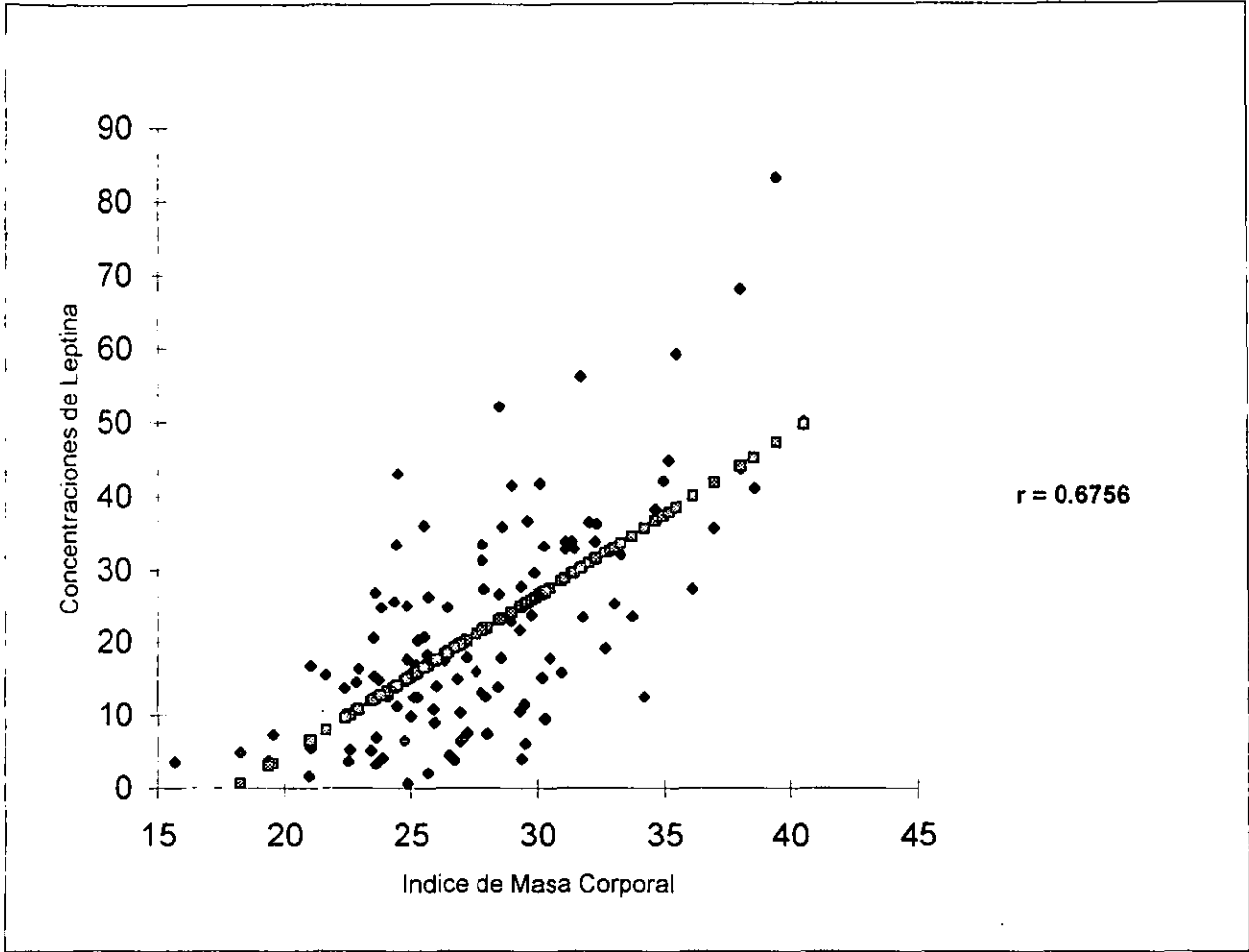


Figura 1 Relación de las concentraciones séricas de leptina con el IMC en ancianos con peso normal y sobrepeso. Se observa una mayor concentración de los datos entre valores de IMC que van de 25 a 30

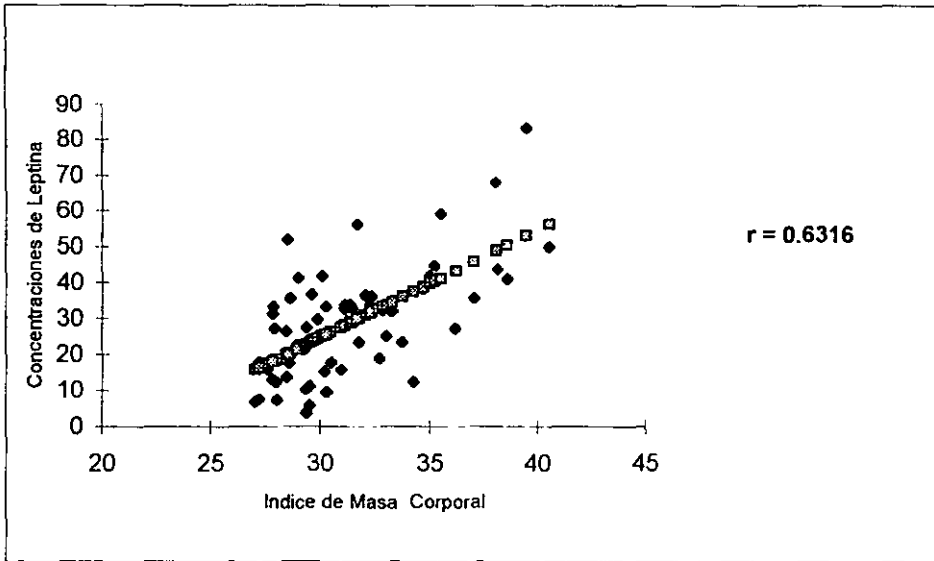


Figura 2. Relación entre las concentraciones de leptina serica e I.M.C. en ancianos con sobrepeso.

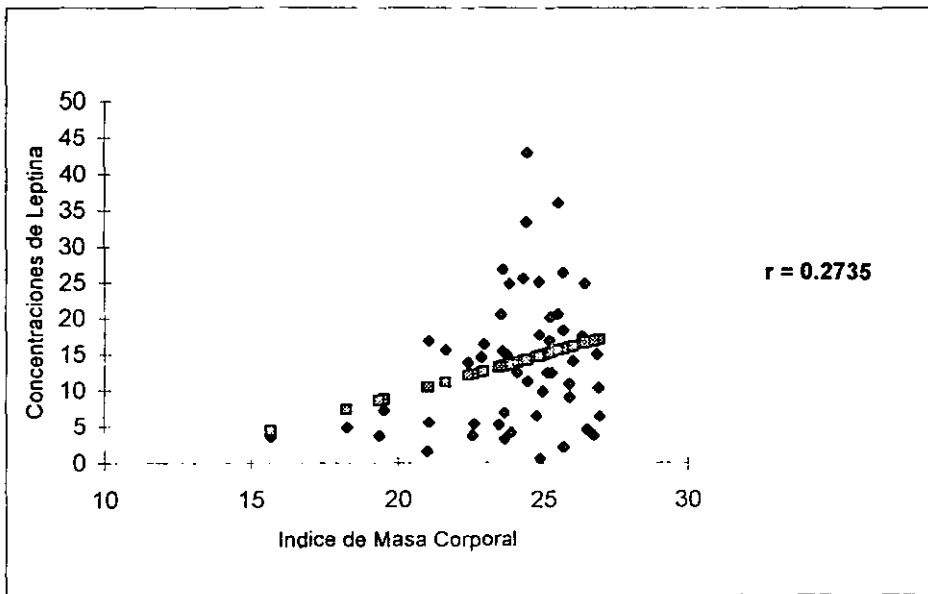


Figura 3. Relación entre las concentraciones de leptina serica e I.M.C. en ancianos sin sobrepeso.

Tabla 3. Valores de correlación de leptina con IMC, insulina y pruebas del perfil de lípidos en ancianos con y sin sobrepeso.

Correlación	Sin Sobrepeso (n=51)	Con Sobrepeso (n= 60)
	Valor de r	Valor de r
Leptina-IMC	0.2735	0.6316
Leptina-Insulina	0.2722	0.1503
Leptina-Colesterol	0.0850	-0.0810
Leptina-Triglicéridos	0.1135	-0.0509
Leptina-HDL	-0.0639	-0.0094

Al realizar la comparación de las concentraciones de leptina en los dos grupos de ancianos, se observó que el grupo con sobrepeso presentó un porcentaje mayor de valores elevados de la misma cuando el IMC promedio fue mas alto. El grupo sin sobrepeso por su parte, mostró al mayor porcentaje de ancianos dentro de valores considerados como normales, teniendo al mismo número de sujetos con concentraciones altas y bajas, con un IMC promedio un tanto parecido (tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia de sujetos con concentraciones séricas de leptina e IMC promedio en ancianos con sobrepeso y sin sobrepeso.

	Concentraciones séricas de leptina*		
	Bajas	Normales	Altas
Sin Sobrepeso	(9) 17.6%	(33) 64.7%	(9) 17.6%
IMC promedio	22.59	24.14	24.78
Con Sobrepeso	(1) 1.67%	(21) 35%	(38) 63.3%
IMC promedio	29.38	29.31	32.51

() número de individuos

\* Los valores para establecer las concentraciones fueron tomados del grupo de ancianos sin sobrepeso ( $13.77 \pm 9.49 \mu\text{g/L}$ ).



## IX. DISCUSION

La obesidad y sus complicaciones resultantes como es el caso de los padecimientos cardiovasculares, la hipertensión arterial, los diferentes tipos de dislipidemias y la diabetes, entre otros, recientemente se han incrementado de manera significativa por lo que se ha considerado a la obesidad como un problema de salud pública en prácticamente todo el mundo (Jacob *et al*, 1997). En años recientes se ha estimado que tan sólo en los Estados Unidos anualmente hay más de 280,000 defunciones atribuibles a problemas de obesidad (Weiser *et al*, 1997) y se ha sugerido también que el gen de la obesidad (*ob*) se encuentra involucrado en la regulación de la grasa corporal. Asimismo, en la última década han sido identificadas diversas anomalías endócrinas en asociación con la obesidad, las cuales se han podido explicar en parte a partir del estudio de la leptina (Flier, 1997).

Se ha mostrado que las concentraciones séricas de leptina, que son el producto proteico de dicho gen, se correlacionan de manera positiva con la grasa corporal tanto en roedores como en humanos obesos y magros (Berneis *et al*, 1996). En el caso del humano, se ha comprobado la sobreexpresión del gen de la obesidad con el consiguiente exceso en las concentraciones de su producto, la leptina, lo que ha sugerido un probable efecto de resistencia a los efectos antiobesidad de la misma (Haffner *et al*, 1996).

Los resultados obtenidos en la población gerontológica analizada en el presente estudio muestran diferencias en las concentraciones séricas de leptina así como en las de insulina cuando se realizó la comparación entre ancianos con sobrepeso y aquéllos que no lo presentaron. Esto es consistente con lo descrito en otros estudios realizados principalmente en adultos, en donde se encontró que las concentraciones de leptina son mayores en individuos con sobrepeso y obesidad (Dagogo-Jack *et al*, 1996; Segal *et al*, 1996; Eckert *et al*, 1998). Recientemente, en un estudio preliminar realizado por nuestro grupo de trabajo en una población de ancianos (Sánchez *et al*, 2000) se tuvieron valores de leptina similares a los del presente estudio. Lo

anterior contrasta con lo publicado acerca de que los ancianos muestran concentraciones más bajas de leptina que los jóvenes (Moller *et al*, 1998). El IMC en población gerontológica, tiene una estrecha asociación con las concentraciones de leptina, similar a la reportada para población adulta (Haffner *et al*, 1996; Segal *et al*, 1996; Mantzoros, 1999). En lo referente a la insulina, los resultados obtenidos en ancianos son similares con los de los adultos, lo cual viene a comprobar la relación directa que se ha mencionado entre la leptina y la insulina en lo que se refiere a sus concentraciones en sujetos, esto es, que a concentraciones altas de una, se tendrán altas concentraciones en la otra (Considine y Caro, 1996; Dagogo *et al*, 1996; Coutant *et al*, 1998; Moller *et al*, 1998).

En el análisis del perfil de lípidos, no se presentaron diferencias entre los dos grupos a pesar de que las concentraciones de colesterol y triglicéridos del grupo con sobrepeso fueron un poco más altas que las del grupo sin sobrepeso. Lo anterior se encuentra en contraste con lo que se menciona en el sentido sobre las anomalías que se presentan en dichas concentraciones, ya que se ha manejado que las personas con mayor cantidad de grasa corporal poseen valores más elevados de lípidos que los observados en individuos de peso normal (Mahaney *et al*, 1995; Weiser *et al*, 1997), sin embargo, habría que comprobarse tal diferencia midiendo únicamente las concentraciones en circulación, más que hacer referencia a la cantidad de grasa total sobre todo en el caso de los triglicéridos. Respecto a los valores de colesterol, éstos se han visto que sufren un aumento gradual conforme lo hace la edad; lo anterior es totalmente respaldado por los datos de prevalencia encontrada en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de 1993 realizada por la Secretaría de Salud en México, donde se observó que para el grupo de edad de 20-24 años la prevalencia a nivel nacional era de 3.2%, la cual fue en aumento gradual hasta el grupo de 60-64 años con un valor de 17.4% y con una ligera disminución a 15.4% en el grupo de 65-69 años de edad (Secretaría de Salud, 1995). Es aún más notable que las concentraciones de HDL son prácticamente las mismas en ambos grupos de estudio cuando se ha demostrado que este componente se encuentra en mayor cantidad si se tienen valores un tanto bajos de colesterol y triglicéridos (Secretaría de Salud, 1995). Por lo tanto, lo

anterior está en contra de la idea en cuanto a que las HDL pudiesen llevar a cabo el transporte de leptina para su depuración en el organismo como se ha propuesto (Holub *et al*, 1999).

Por otro lado, los valores de correlación leptina-IMC derivados del estudio coinciden con lo que se ha establecido para éste último sobre todo en sujetos con sobrepeso, ya que normalmente se habla de una correlación lineal positiva entre estas dos variables (Dagogo *et al*, 1996; Rosenbaum *et al*, 1996). Por lo tanto, parece que en los humanos al igual que en los roedores las concentraciones de leptina sérica son un reflejo de la cantidad de tejido adiposo presente en el organismo (Considine *et al*, 1996). El valor del coeficiente de correlación obtenido es similar a los obtenidos en otros estudios con promedios de edad e IMC diferentes siendo éstos de 37 años ( $r=0.66$ ; IMC= 35.1) (Considine *et al*, 1996), 48 años ( $r=0.68$ ; IMC= 31.1) (Haffner *et al*, 1996) y 53 años ( $r=0.52$ ; IMC= 27.6) (Ostlund *et al*, 1996).

Con respecto a los valores anteriores, se puede observar que cuando existe sobrepeso u obesidad el IMC viene a ser un dato de utilidad para establecer la relación leptina-obesidad en poblaciones de diferentes edades, lo cual parece no suceder en sujetos de peso normal ya que se ha manejado incluso que la correlación puede estar limitada únicamente a individuos obesos (Dagogo *et al*, 1996). Por su parte, la mejor correlación obtenida entre las diferentes pruebas realizadas en los dos grupos de ancianos fue la de leptina – insulina en aquellos que no presentaron sobrepeso, lo que viene a ser sorprendente, pues se esperaría que esto sucediera en los ancianos con sobrepeso, sugiriéndose por lo tanto que la leptina es más bien una medida exacta de la composición corporal, en vez de serlo de la adiposidad existente (Gill *et al*, 1999). Sin embargo, no es posible descartar un factor de gran importancia como el de la resistencia a la insulina en individuos con problemas de sobrepeso u obesidad (Rosmond y Björntorp, 1998).

En este estudio, el perfil de lípidos no mostró asociación con las concentraciones de leptina en ninguno de los dos grupos. Al respecto se ha descrito que en las personas con sobrepeso u obesidad se encuentran con

---

frecuencia anomalías tales como valores altos de lípidos sanguíneos (Weisner *et al*, 1997), o bien que existe la posibilidad de que la leptina puede actuar suprimiendo la síntesis de triglicéridos e incrementar la oxidación intracelular de lípidos como se ha visto en cultivos celulares (Flier, 1997).

De acuerdo a lo anterior, se podría sugerir un probable mecanismo de resistencia a la leptina en la población de ancianos con sobrepeso estudiada y aunque se han realizado pocos estudios en el humano, la información disponible hasta el momento sugiere que la resistencia a la acción de la leptina es de suma importancia en el desarrollo de la obesidad, sobre todo tomando en cuenta la correlación positiva que existe entre ésta y el IMC (Caro *et al*, 1996; Cella *et al*, 1999;) Además, los sujetos con sobrepeso presentaron predominantemente concentraciones altas de leptina observándose una relación directa entre éstas y el IMC, fortaleciendo aún más la idea de un mecanismo de resistencia a su acción en presencia de sobrepeso (Rohner-Jeanrenaud y Jeanrenaud, 1996). Aunado a esto, los resultados sugieren que los adipocitos del ser humano producen leptina cuando la masa adiposa se incrementa y que al mismo tiempo se produce el mecanismo de resistencia a la acción de la misma, por lo que el aumento de masa grasa se mantiene (Rohner-Jeanrenaud y Jeanrenaud, 1996). El mecanismo de resistencia a la acción de la leptina ha manejado diversas hipótesis: 1) Por una reducción en el transporte en el fluido cerebroespinal. Una de las funciones del receptor de la leptina puede ser la de transportar la leptina a través de la barrera flujo sanguíneo-fluido cerebroespinal (Caro *et al*, 1996; Saad *et al*, 1998); 2) Defectos en la señalización postreceptor; 3) Una baja en la unión de la leptina con su receptor (Golden *et al*, 1997); 4) Una baja sensibilidad del receptor (Saad *et al*, 1998).

Una mutación en el receptor de la misma se ha asociado con obesidad extrema. En otros casos se ha sugerido que un defecto en su transporte a través de la barrera hematoencefálica es la causa de resistencia a su acción y consecuentemente de la obesidad (Friedman, 2000). La leptina entra al cerebro por medio de un sistema de transporte saturable, el cual es independiente del transportador de insulina. Este sistema lleva a la leptina de

manera efectiva al cerebro a nivel de la eminencia media (se refiere al área especializada del hipotálamo que se localiza por debajo de la porción inferior del tercer ventrículo cerebral), que es donde el proceso de transportación ocurre entre la circulación y el SNC (Wilding *et al*, 1997). De esta manera, si las concentraciones del fluido cerebroespinal pudiesen ser igualadas con las existentes en hipotálamo sería posible entender porque la gente obesa no tiene la respuesta esperada a pesar de poseer concentraciones elevadas de leptina, esto es, que existe un reducido transporte cerebral en individuos obesos cuando se les compara con aquellos de peso normal (Caro *et al*, 1996; Karhunen *et al*, 1999).

Otra hipótesis más reciente señala que la leptina juega un papel importante en la homeostasis energética, la cual tiene como función realizar el balance fisiológico que actúa para regular el consumo de alimentos así como su almacenamiento y gasto energético. Asimismo, se propone que la cantidad de leptina secretada por las células grasas depende de su tamaño. Por ejemplo, cuando la comida es escasa, las células se contraen y secretan menos leptina al torrente sanguíneo. Esto reduce la actividad de las células nerviosas que tienen receptores de leptina. Alternativamente, este decremento en la actividad neural tiene dos efectos en el hipotálamo: 1) se promueve la liberación del neuropéptido Y; 2) se suprime a la hormona estimuladora de  $\alpha$ -melanocitos ( $\alpha$ -MSH), la cual tiene como función bloquear la sensación de hambre. Este neurotransmisor actúa en los receptores de melanocortina-4, que se encuentran en el hipotálamo y que están conectadas a neuronas que son sensibles a la leptina. En algunos estudios se ha encontrado que los ratones que carecen de receptores para melanocortina-4 ó para la pro-opiomelanocortina (POMC), que es la precursora de  $\alpha$ -MSH, son obesos (Chicurel, 2000).

Asimismo, se ha descrito que las mutaciones o defectos en el sistema de la melanocortina, son las alteraciones genéticas más comunes asociadas con la obesidad del humano (Chicurel,2000).

---

También, la resistencia a la leptina puede derivar de moléculas que interfieren con la señalización de su receptor. Lo anterior ha sido mostrado al aplicar inyecciones de leptina en animales normales, en donde se promueve rápidamente la producción de una proteína llamada SOCS-3 (supresora de señalización de la citocina 3) en células hipotalámicas que poseen receptores para leptina. Esta parece promover la producción de SOCS-3, siendo dicha proteína la que alternativamente parece amortiguar la señalización de la misma. Por lo tanto, es posible que la resistencia de los individuos obesos a la acción de la leptina es el resultado de una sobreactividad de la SOCS-3 (Chicurel, 2000; Gura, 2000). En este caso, es probable que no solamente la cantidad de grasa pueda afectar su producción aun cuando sea esta misma el mayor factor regulador conocido en la actualidad, ya que generalmente quien regula las concentraciones circulantes de cualquier hormona es su misma tasa de liberación a la circulación. Además, en la mayoría de los casos las hormonas o sus efectos tienden a ejercer procesos de retroalimentación, los cuales son por lo regular inhibitorios o negativos, esto es, los productos secretados por las glándulas disminuyen la liberación hormonal o en algunos casos al factor estimulante que va a actuar en el órgano o tejido blanco (Ahren *et al*, 1997).

La leptina por su parte, parece ser una señal hormonal en un sistema de retroalimentación negativa que controla el peso corporal ya que es sintetizada y liberada en respuesta a un incremento en el almacenaje de energía en tejido adiposo (Wang *et al*, 1998). Los efectos vistos en el humano han mostrado un efecto contrario al observado en roedores genéticamente obesos como el ratón db/db y la rata fa/fa, en cuanto a que los receptores hipotalámicos son normales en sujetos obesos (Caro *et al*, 1996). Por lo tanto, tomando en cuenta el efecto de la leptina sobre la SOCS-3 se puede argumentar que los receptores en hipotálamo se encuentran saturados a causa de concentraciones elevadas de leptina en suero, lo que sugiere un probable efecto de sobreregulación de la misma.

Con respecto a lo anterior, se ha observado que las dosis de leptina aplicadas en roedores y en primates para una evaluación de la ingesta de alimento no surten efecto a nivel periférico, pero cuando se administran directamente en cerebro (intracerebroventricular), se reduce la ingesta pero aumenta el gasto energético debido a un incremento en las concentraciones de noradrenalina circulante, la cual es secretada por nervios simpáticos particularmente durante la exposición al frío o posterior al consumo de alimentos, lo que provoca una pérdida de peso en ambas especies animales (Briscini *et al*, 1998; Qian *et al*, 1998; Tang-Cristensen *et al*, 1999).

El mecanismo propuesto para la pérdida de peso en los roedores implica que la leptina producida por las células adiposas actúa sobre el Sistema Nervioso Central, desencadenando una señalización que induce al adipocito a sufrir el proceso de apoptosis (Qian *et al*, 1998). Los argumentos dados para referirse a una muerte de este tipo fueron que las células mostraron algunas de las características típicas de tal proceso: fragmentación del ADN internucleosomal y compactación de la cromatina. Sin embargo no se describe la vía de señalización que por la cual se lleva a cabo tal proceso y únicamente se propone que el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) es una probable alternativa debido a su papel como promotor de apoptosis en otros tejidos (Qian *et al*, 1998). Por otro lado, la posibilidad del incremento en la apoptosis de las células grasas que aparentemente ocurre con el tratamiento con leptina, no sea un efecto específico de la misma, sino más bien el resultado final de una serie de cambios metabólicos (Baile y Della-Fera, 2000).

El balance energético en el humano es controlado por un circuito de retroalimentación, en donde la cantidad de energía almacenada es percibida por el hipotálamo, el cual ajusta tanto al consumo alimentario como al gasto energético para mantener un peso corporal constante. Cuando se presentan cambios en la adiposidad corporal, se da un proceso compensatorio en la ingesta de nutrientes. Al respecto, la leptina e insulina son señales de adiposidad que circulan en la sangre en concentraciones proporcionales al contenido de grasa corporal, éstas van a actuar en las vías eefectoras centrales del hipotálamo reprimiendo circuitos cerebrales anabólicos que estimulan la

ingesta e inhiben el gasto energético, mientras que de manera simultánea activan circuitos catabólicos que van a inhibir la ingesta y aumentar el gasto energético (Zhang *et al*, 1994; Schwartz *et al*, 2000).

Bajas concentraciones de leptina e insulina en el cerebro durante la pérdida de peso incrementan la actividad de vías anabólicas neurales que tienen como función estimular el consumo de nutrientes y suprimir el gasto de energía, así como disminuir la actividad de rutas catabólicas que causan anorexia y pérdida de peso. La ingestión de comida por lo tanto, genera señales de saciedad neuronal y hormonal. Las vías efectoras centrales sensibles a leptina/insulina interactúan con los circuitos de saciedad para regular la cantidad de comida, modulando así a la ingesta alimentaria y al gasto energético (Schwartz *et al*, 2000).

En contraste a los hallazgos en los estudios realizados con animales de laboratorio, en el humano no ha sido observada hasta el momento alguna asociación significativa entre la leptina y la sensación de hambre o el deseo de consumir alimento tanto en individuos obesos como no obesos, lo que ha conducido a la idea de que la leptina no juega ningún papel en la regulación del comportamiento alimentario en el humano (Karhunen *et al*, 1999).

Se ha sugerido por otra parte que las concentraciones de leptina no son elevadas en la mayoría de los sujetos obesos a causa de un proceso de resistencia, sino más bien a que la leptina es contraria a otras fuerzas que promueven la obesidad (Arch *et al*, 1998). La obesidad tiene sin duda diversas causas, y las influencias culturales (sobre todo una falta de disciplina y buenos hábitos alimentarios) son de particular importancia, por lo que la inclusión de todos los factores relacionados con la misma en el término "resistencia", es algo dudoso (Arch *et al*, 1998; Friedman, 2000).

---



En resumen, los resultados obtenidos en el presente estudio indican que la leptina sérica mantiene una relación directa con el IMC, la cual es más evidente en sujetos con sobrepeso y obesidad. Asimismo, se mantiene una relación directa entre las concentraciones de leptina e insulina en función del IMC.

---

## X. CONCLUSIONES

Las concentraciones de leptina fueron similares a las reportadas en adultos, por lo que se puede decir que la edad no es un factor que modifique la secreción de la misma.

Las concentraciones de leptina sérica, al igual que en la mayoría de los estudios realizados en otras poblaciones, mostraron una mayor correlación con el IMC en individuos con sobrepeso y obesidad.

Las pruebas del perfil de lípidos mostraron valores similares en ambos grupos, lo cual pondría en duda lo afirmado en cuanto a la predicción de que los individuos con problemas de sobrepeso u obesidad muestran valores más altos en tales determinaciones.

La relación leptina-insulina, al igual que en los roedores es mantenida independientemente de la cantidad de grasa corporal en los ancianos.

---

## XI. RECOMENDACIONES

Se debe aumentar el número de individuos del sexo masculino con la finalidad de corroborar las diferencias de las concentraciones de leptina por género.

Sería conveniente continuar el estudio incluyendo adultos jóvenes, con el fin de confirmar las diferencias respecto a lo encontrado en los adultos mayores.

Es necesario llevar a cabo estudios de tipo longitudinal con el fin de evaluar el significado fisiopatológico y clínico de la hiperleptinemia en adultos mayores.

ESTA TESIS NO DEBE  
SER REPRODUCIDA SIN EL  
CONSENTIMIENTO DEL AUTOR

---

## XII. REFERENCIAS

- Ahren B, Mansson S, Gingerich RL, Havel PJ. Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting. *Am J Physiol* 1997; 273: R113-20.
- Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999; 1530-8.
- Ánzola PE. Autocuidado. En: *Enfermería gerontológica. Conceptos para la práctica*. Washington: OPS Serie Paltex No 31, 1993. p. 26-31.
- Arch JRS, Stock MJ, Trayhurn P. Leptin resistance in obese humans: does it exist and what does it mean?. *Int J Obes* 1998; 22: 1159-63.
- Ausman LM, Russell RM. Nutrition and the elderly. En: *Nutritional biochemistry and metabolism*. 2nd ed. Connecticut: Appleton & Lange: 1991. p. 373-89.
- Baile CA, Della-Fera MA. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 105-27.
- Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644-51.
- Barzilai N. Obesity: age-associated weight gain and the development of disease. *Geriatrics* 1999; 54: 57-64.
- Baumann H, Morella KK, White DW. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 8374-8.
- Berneis K, Vosmeer S, Keller U. Effects of glucocorticoids and of growth hormone on serum leptin concentrations in man. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 663-5.
- Billington CJ, Briggs JE, Grace M, Levine AS. Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *Am J Physiol* 1991; 260: R321-7.
- Blundell JE, Macdiarmid JI. Passive overconsumption: fat intake and short term energy balance. *Ann NY Acad Sci* 1997; 827: 392-407.
- Bouchard C. The response to long term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990; 322: 1477-82.
-

- Bray GA, Tartaglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000; 404: 672-7.
- Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine: A new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2771-6.
- Bray GA. Leptin and leptinomania. *Lancet* 1996; 348: 140-1.
- Campfield L, Smith F, Gulsez Y, Devos R, Burn P. Mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-9.
- Briscini L, Tonello C, Dioni L, Carruba MO, Nisoli E. Bcl-2 and bax are involved in the sympathetic protection of brown adipocytes from obesity-linked apoptosis. *FEBS Lett* 1998; 431: 80-84.
- Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-61.
- Cella F, Adami GF, Giordano G, Cordera R. Effects of dietary restriction on serum leptin concentration in obese women. *Int J Obes* 1999; 23: 494-7.
- Coakley EH, Kawachi I, Manson JE, Speizer FE, Willett WC, Colditz GA. Lower levels of physical functioning are associated with higher body weight among middle-aged and older women. *Int J Obes* 1998; 22: 958-65.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481-6.
- Considine RV, Caro JF. Leptin in humans: Current progress and future directions. *Clin Chem* 1996; 42: 843-4.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
- Corbetta S, Englaro P, Giambona S, Persani L, Blum WF, Beck-Peccoz P. Lack of effects of circulating thyroid hormone levels on serum leptin concentrations. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 659-63.
- Couce ME, Burguera B, Parisi JE, Jensen MD, Lloyd RV. Localization of leptin receptor in the human brain. *Neuroendocrinology* 1997; 66: 145-50.
- Coutant R, Lahlou N, Bouvattier C, Bougneres P. Circulating leptin level and growth hormone response to stimulation test in obese normal children. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 591-7.
-

- Chicurel M. Whatever happened to leptin? *Nature* 2000; 404: 538-40.
- Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45:695-8.
- Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-8.
- De Backer G, de Backer D. Lifetime-risk prediction a complicated business. *Lancet* 1999; 353: 82-3.
- Deurenberg P, Kooij K, Evers P, Hulshoft T. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in a population aged > 60 y. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 3-6.
- Eckert ED, Pomeroy C, Raymond N, Kohler PF, Thuras P, Bowers CY. Leptin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 791-5.
- Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996; 381: 415-8.
- Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influences serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* 1997; 138: 4485-8.
- Fievet C. Apolipoprotein a-I-containing particles and reverse cholesterol transport in IDDM. *Diabetes* 1992; 41 (suppl 2): 81-4.
- Flier JS. Leptin expression and action: New experimental paradigms. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 4242-5.
- Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1407-13.
- Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, et al. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993; 269: 483-7.
- Fors H, Matsuoka H, Bosaeus I, Rosberg S, Wikland KA, Bjarnason R. Serum leptin levels correlate with growth hormone secretion and body fat in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3586-90.
- Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404: 632-4.
- Gill MS, Toogood AA, Jones J, Clayton PE, Shalet SM. Serum leptin response to the acute and chronic administration of growth hormone (GH) to elderly subjects with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1288-95.
-

- Golden PL, Maccagnan TJ, Partridge WM. Human blood-brain barrier leptin receptor. *J Clin Invest* 1997; 99: 14-18.
- Gura T. Tracing leptin's partners in regulating body weight. *Science* 2000; 287: 1738-41.
- Haffner SM, Stern MP, Miettinen H, Wei M, Gingerich RL. Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic mexican-americans. *Diabetes* 1996; 45: 822-4.
- Hathout E. Changes in plasma leptin during the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4545-8.
- Havel P. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozotocin diabetic rats: reversal by insulin. *Am J Physiol* 1998; 274: R1482-91.
- Hill JO, Drougas H, Peters JC. Obesity treatment: Can diet composition play a role?. *Ann Intern Med* 1993; 119 (pt 2): 694-7.
- Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998; 280:1371-4.
- Himes CL. Obesity, disease, and functional limitation in later life. *Demography* 2000; 37: 73-82.
- Holub M, Zwiauer K, Winkler C, Dillinger-Paller B, Schuller E, Schober E, et al. Relation of plasma leptin to lipoproteins in overweight children undergoing weight reduction. *Int J Obes* 1999; 23: 60-6.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Censo poblacional 1995. México: INEGI: 88: 1997.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Información estadística del sector salud y seguridad social. Cuaderno N° 14. México: INEGI: 55: 1998.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. La tercera edad en México. México: INEGI: 1-5: 1993.
- Isozaki O, Tsushima T, Miyakawa M, Nozoe Y, Demura H, Seki H. Growth hormone directly inhibits leptin gene expression in visceral fat tissue in fatty Zucker rats. *J Endocrinol* 1999; 161: 511-6.
- Jacob RJ, Dziura J, Medwick MB, Leone P, Caprio S, During M, et al. The effect of leptin is enhanced by Microinjection into the ventromedial hypothalamus. *Diabetes* 1997; 46: 150-2.
- Jebb SA. Aetiology of obesity. *Br Med Bull* 1997; 53: 264-85.
-

- Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull* 1997; 53: 307-21.
- Karhunen LJ, Lappalainen RI, Vanninen EJ, Kuikka JT, Uusitupa MJ. Serum leptin and regional cerebral blood flow during exposure to food in obese and normal-weight women. *Neuroendocrinology* 1999; 69: 154-9.
- Karlsson C, Stenlöf K, Johannsson G, Marin P, Björntorp P, Bengtsson B-A, et al. Effects of growth hormone treatment on the leptin system and on energy expenditure in abdominally obese men. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 408-14.
- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43.
- Lamberts S, Van den Beld A, Van der Lely A. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278: 419-24.
- Linder MC. Nutrition and metabolism of carbohydrates. En: *Nutritional biochemistry and metabolism*. 2nd ed. Connecticut: Appleton & Lange: 1991. p. 21-50.
- Linder MC. Nutrition and Metabolism of fats. En: *Nutritional biochemistry and metabolism*. 2nd ed. Connecticut: Appleton & Lange: 1991. p. 51-85.
- Linder MC. Nutrition and Metabolism of proteins. En: *Nutritional biochemistry and metabolism*. 2nd ed. Connecticut: Appleton & Lange: 1991. p. 87-109.
- Lissner L, Heitmann B. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 79-90.
- Mahaney MC, Blangero J, Comuzzie AG, VandeBerg JL, Stern MP, Mac Cluer JW. Plasma hdl cholesterol, triglycerides, and adiposity: a quantitative genetic test of the conjoint trait hypothesis in the San antonio Family Heart Study. *Circulation* 1995; 92: 3240-8.
- Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-80.
- Mantzoros ChS, Rosen HN, Greenspan SL, Flier JS, Moses AC. Short-term hyperthyroidism has no effect on leptin levels in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 497-9.
- Matsuoka H, Fors H, Bosaeus I, Rosberg S, Albertsson-Wikland K, Bjarnason R. Changes in body composition and leptin levels during growth hormone (GH) treatment in short children with various GH secretory capacities. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 35-42.
-



- Mc Kibbin PE, Cotton SJ, Mc Millan S. Altered neuropeptide Y concentrations in specific hypothalamic regions of obese (*fa/fa*) Zucker Rats-possible relationship to obesity and neuroendocrine disturbances. *Diabetes* 1991; 40: 1423-9.
- Meier CA. Leptin secretion and action: an update. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 543-4.
- Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999; 282: 1519-22.
- Moller N, O'brien P, Nair KS. Disruption of the relationship between fat content and leptin levels with aging in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 931-4.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523-9.
- Organización de Naciones Unidas. Plan de acción internacional de Viena sobre el envejecimiento. Nueva York: ONU: 1983.
- Organización Mundial de la Salud. La salud de las personas de edad. Ginebra: OMS Serie Informes Técnicos N° 779: 1989.
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Envejecimiento en las Américas. Proyecciones para el siglo XXI. Washington: OPS/OMS: 1998.
- Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3909-13.
- Pérez-Bravo F, Albala C, Santos JL, Yañez M, Carrasco E. Leptin levels distribution and ethnic background in two populations from Chile: Caucasian and Mapuche groups. *Int J Obes* 1998; 22: 943-8.
- Prentice AM. Obesity-the inevitable penalty of civilization?. *Br Med Bull* 1997; 53: 229-37.
- Purnell JQ, Kahn SE, Albers JJ, Nevin DN, Brunzell JD, Schwartz RS, et al. Effect of weight loss with reduction of intra-abdominal fat on lipid metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 977-82.
-

- Qian H, Azain MJ, Compton MM, Hartzell DL, Hausman GJ, Baile CA. Brain administration of leptin causes deletion of adipocytes by apoptosis. *Endocrinology* 1998; 139: 791-4.
- Ranganathan S, Ciaraldi TP, Henry RR, Mudaliar S, Kern PA. Lack of effect of leptin on glucose transport, lipoprotein lipase, and insulin action in adipose and muscle cells. *Endocrinology* 1998; 139: 2509-13.
- Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Obesity, leptin, and the brain. *N Engl J Med* 1996; 334: 324-5.
- Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, et al. Effects of gender, body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3424-7.
- Rosmond R, Björntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *Int J Obes* 1998; 22: 1184-96.
- Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 453-9.
- Salgado AA, González MJ, Alarcon AM. Modificación en órganos, aparatos y sistemas asociados al envejecimiento. En: *Fundamentos prácticos de la asistencia al anciano*. Barcelona: Masson: 1996. p. 7-14.
- Sanchez MR, García AS, Retana RU, Mendoza VN. Serum leptin levels and blood pressure in the overweight elderly. *Arch Med Res* 2000; 31: 425-8.
- Scacchi M, Pincelli A, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes* 1999; 23: 260-71.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
- Secretaría de Salud. Contexto actual de mortalidad 1993. "Aspectos Relevantes". México: Secretaría de Salud. Serie Monográfica N° 6: 15,18,30. 1993.
- Secretaría de Salud. Encuesta nacional de enfermedades crónicas 1993. 2ª ed. México D.F: 1995. p. 32.
-

- Secretaría de Salud. Mortalidad 1996. México: Subdirección de Planeación. Dirección General de Estadística e Informática. Secretaría de Salud: 1997.
- Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 988-91.
- Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. *Br Med Bull* 1997; 53: 238-52.
- Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530-2.
- Svendsen OL, Haarbo J, Heitmann BL, Gotfredsen A, Christiansen C. Measurement of body fat elderly subjects by dual-energy x-ray absorptiometry bioelectrical impedance, and antropometry. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1117-23.
- Tall AR. Plasma high density lipoproteins, metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990; 86: 379-84.
- Tang-Christensen M, Havel PJ, Jacobs RR, Larsen PJ, Cameron JL. Central administration of leptin inhibits food intake and activates the sympathetic nervous system in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 711-7.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-71.
- Valcavi R, Zini M, Peino R, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1632-4.
- Voet D, Voet JG. Metabolismo de lípidos. En: *Bioquímica*. Barcelona, España: Ediciones Omega: 1992. p. 662-724.
- Wang J, Liu R, Hawkins M, et al. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684-8.
- Weigle DS, Kuijper JL. Mouse models of human obesity. *Sci Med* 1997; 4: 38-45.
- Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM. The etiology of obesity: Relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med* 1998; 105:145-50.
-

- Weiser M, Frishman WH, Michaelson MD, Abdeen MA. The pharmacologic approach to the treatment of obesity. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 453-73.
- Wickelgren I. Obesity: How big a problem?. *Science* 1998; 280: 1364-7.
- Wilding J, Gilbrey SG, Lambert PD, Ghaeli MA, Bloom SR. Increases in neuropeptide Y content and gene expression in the hypothalamus of rats treated with dexamethasone are prevented by insulin. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 581-7.
- Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *Br Med Bull* 1997; 53:286-306.
- Wilding J. Obesity treatment. *BMJ* 1997; 315: 997-1000.
- Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ. Weight, Weight change and coronary heart disease in women. *JAMA* 1995; 27: 1461-5.
- Zar JH. Biostatistical analysis. 3rd ed, Prentice Hall International; New Jersey. 1996. p. 123-5, 371-4.
- Zarjevski N. *Endocrinology* 1993; 133: 1753-8.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
-