

Marcelo Rubinstein

Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética
y Biología Molecular (INGEBI), Conicet

Tiempos de desborde

Un mediodía de primavera en 2011 almorcé con Pasko Rakic, un neurocientífico genial de la Universidad de Yale, en ocasión de su llegada a la Argentina invitado a participar del congreso anual de la Sociedad Argentina de Investigación en Neurociencia. Cuando le comenté los temas de investigación en mi laboratorio me dijo: 'Yo no sé por qué dan plata para investigaciones en obesidad. Sabemos la causa: la gente come demasiado. Y sabemos la cura: la gente solo tiene que comer menos'. Y sin más, rápidamente, pasó a otro tema. La anécdota revela que hasta encumbrados expertos en el cerebro humano están convencidos de que recuperar un peso normal es un objetivo alcanzable a fuerza de voluntad. Claro, Rakic es un estudioso de la corteza cerebral y tal vez sobrevalore nuestra capacidad de control consciente sobre las áreas del cerebro que regulan el balance energético y la conducta alimentaria. La realidad muestra, sin embargo, que no existe una solución simple para esta pandemia que sigue aumentando a punto tal que, por primera vez

en la historia, el número de personas con sobrepeso en el mundo supera al de malnutridas. La obesidad es una condición en la cual se acumula un exceso de grasa corporal que afecta la salud porque induce un estado inflamatorio generalizado y aumenta el riesgo de contraer diabetes de tipo 2, hipertensión, enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, ciertos tipos de cáncer e hipoxia inducida por apnea del sueño. Además de aumentar la morbilidad, la obesidad extrema deteriora la calidad de vida porque dificulta la movilidad en espacios públicos y disminuye la autoestima.

La gestación del ambiente obesogénico y el efecto boomerang

Está claro que los factores que llevaron en pocas décadas a conformar una pandemia de 3 mil millones de personas con sobrepeso, de los cuales 700 millones son

¿DE QUÉ SE TRATA?

Por primera vez en la historia de la humanidad el número de personas con sobrepeso en el mundo superó al de los desnutridos. Los cambios de hábitos, la abundancia y la calidad de los alimentos que consumimos y los factores genéticos se identifican como principales causales. ¿Pero qué pasa en nuestro cerebro?

obesos, son culturales y no consecuencia de agentes infecciosos, mutagénicos o tóxicos. Desde su origen hace unos 180.000 años el *Homo sapiens* mantuvo su eficiencia alimentaria mediante la caza y la recolección de animales y vegetales, y solo en los últimos diez mil años comenzó a modificar el modo de producción de alimentos con la domesticación de cultivos y ganado. Las innovaciones tecnológicas desarrolladas durante la Revolución Industrial en los siglos XVIII y XIX trajeron algunas mejoras en la agricultura, pero fue recién a partir de la Segunda Guerra Mundial cuando el modo de producción industrial de alimentos se aceleró de manera incremental a tal punto que los alimentos procesados, disponibles en abundancia y relativo bajo costo, modificaron definitivamente la relación que buena parte de la población mundial mantiene con la comida. El paisaje agrícola-ganadero actual es muy diferente al de pocas décadas atrás. Los animales viven hacinados y sin posibilidad de moverse al tiempo que reciben hormonas, antibióticos y vacunas y se alimentan con comida procesada mientras que la 'revolución verde' de la mano de las semillas transgénicas, herbicidas y fertilizantes aumentó notablemente los rindes de las cosechas. Estas mejoras productivas y una capacidad logística automatizada permiten procesar volúmenes enormes de alimentos en establecimientos industriales con tecnología moderna que son luego distribuidos en los centros urbanos. El uso desmedido de conservantes y de envases sofisticados y el mantenimiento de la cadena de frío desde el origen hasta heladeras y freezers hogareños alejan tanto los riesgos de intoxicación como la posibilidad de comer alimentos frescos y auténticos, al mismo tiempo que crece la oferta de alimentos procesados con marcas comerciales de fantasía (por ejemplo, Kesitas, Chizitos, Chikenitos), que remiten

veladamente a alimentos primarios pero que no se sabe muy bien qué contienen dentro de sus envases atractivos. Las estrategias productivas y comerciales de los grandes conglomerados industriales lograron reducir significativamente el costo relativo de estos alimentos procesados y aumentar al mismo tiempo su valor hedónico y energético con el agregado de grasas, sal y azúcares, especialmente jarabe de maíz rico en fructosa. Experimentos realizados con ratas de laboratorio alimentadas con una dieta balanceada de cereales demuestran que estas cambian radicalmente su conducta alimentaria cuando se les da la opción de una comida con alto valor hedónico que contiene salchicha, queso y chocolate. El consumo de esta dieta hipercalórica induce en pocos días el desarrollo de obesidad. Los azúcares y las sales presentes en los alimentos activan receptores gustativos linguales que envían señales a centros del cerebro donde producen sensaciones de placer. El acoplamiento funcional de este circuito virtuoso aporta ventajas adaptativas evidentes, porque la ingesta de alimentos ricos en azúcares y sales permite la reposición de calorías y electrolitos vitales. No sorprende, entonces, que la enorme disponibilidad de alimentos baratos con alto contenido calórico y de sal que vemos actualmente en galletitas, facturas, papas fritas, hamburguesas, pizzas, golosinas y bebidas gaseosas se haya instalado tan rápidamente en la cima de las preferencias populares, desplazando a productos primarios tradicionales cuyo valor nutritivo es superior por aportar más proteínas, vitaminas y minerales. Paralelamente, la proliferación de redes de transporte público de pasajeros, del automóvil y de una multiplicidad de aparatos electrodomésticos redujo el gasto calórico diario de la población urbana. El hiperconsumo de pseudoalimentos con escaso valor nutritivo y una menor actividad física conforman un cóctel poderoso que desplazó la ecuación energética de casi la mitad de la población mundial con la retención innecesariamente elevada de energía química en los enlaces de carbono de triglicéridos almacenados en el tejido adiposo. Las opiniones acerca de si la pandemia de obesidad se debe principalmente a un aumento en la ingesta calórica o a una disminución del gasto energético están divididas, aunque evidencias recientes descartan la importancia del sedentarismo de la vida moderna en el desarrollo de esta epidemia global. A pesar de que los avances científicos y tecnológicos de las últimas décadas produjeron un impacto notable sobre la expectativa de vida, también generaron una sociedad de consumo por momentos desbordada cuyos excesos nos pegan como un boomerang en la nuca, creando enfermedades nuevas como la obesidad y las adicciones.





Obesidad y factores genéticos

A pesar de que el ambiente obesogénico se instaló de forma generalizada en casi todos los países del mundo, su impacto en el peso corporal revela una marcada variación individual. Incluso en las regiones con mayor prevalencia de obesidad existe un gran porcentaje de personas que permanecen con índice de masa corporal normal. Esta variación individual sugiere la existencia de diferentes tipos de predisposición genética a aumentar de peso en acuerdo con estudios previos realizados en gemelos y mellizos entregados tempranamente en adopción. La contribución genética al desarrollo de obesidad varía en los diferentes estudios, pero en todos los casos es considerable y actualmente existe un consenso de que aproximadamente dos tercios de la variación poblacional se explica por diferencias genéticas y el tercio restante, por causas ambientales. Esta aparente paradoja no debe confundirnos y merece reafirmarse que, a pesar de que existen factores genéticos determinantes de las variaciones de peso en la población, la fuerza motriz generadora de la pandemia de obesidad es de origen cultural. Si bien existen evidencias de obesidad extrema familiar debida a mutaciones en el gen de leptina, del receptor de melanocortinas 4 MC4R y del gen de proopiomelanocortina (POMC), estos casos son muy aislados. Recientes

estudios de asociación genética en genomas completos (*Genome Wide Association Studies*, GWAS) muestran, en cambio, que la mayor parte de los casos de obesidad familiar corresponden a una predisposición dada por varios genes que por sí solos tendrían poco impacto sobre el peso corporal. Debido a que el efecto que genera cada variante genética o mutación no es extremo, estas contribuciones son difíciles de detectar. Una alternativa no excluyente es la existencia de variantes genéticas de efecto fuerte y que cada familia con alta predisposición a la obesidad sea portadora de un conjunto limitado y particular de estas variantes.

El cerebro en desconcierto

El aumento del peso corporal evidencia que la ingesta calórica está superando el gasto metabólico. Equilibrar el fiel de la balanza aumentando el ejercicio físico es solo posible adoptando rutinas de larga duración y alta frecuencia semanal, típicamente observadas en atletas y que son de muy difícil aplicación en personas que llevan una vida sedentaria y que comienzan un tratamiento con sobrepeso ya instalado. Queda entonces como alternativa poner el énfasis en disminuir el consumo. Un gran problema evidenciado tanto en la clínica como en ob-

servaciones anecdóticas es la dificultad en recuperar un peso normal y, en caso de una mejora inicial, sostenerla en el tiempo. Las dietas más diversas, cambio de hábitos alimentarios, tratamientos farmacológicos y cirugías reductoras de algún tramo del aparato digestivo promueven una disminución inicial muy marcada del peso corporal que se mantiene por un período relativamente breve para dar lugar después al ‘efecto rebote’ según el cual el peso vuelve a aumentar hasta alcanzar valores más cercanos al del inicio del tratamiento. ¿Por qué existe el efecto rebote y cómo se puede evitar? Una opinión abonada incluso por luminarias de la ciencia apunta a la falta de voluntad de quienes desean perder peso. Varias veces por día, todos los días, se debe tomar una decisión de naturaleza hamletiana: comer o no comer. Seguir comiendo o parar. Comer una porción más pequeña o terminar la fuente. Comer una milanesa de soja o fideos a la boloñesa. Una batalla tan larga y cotidiana como la vida misma. Para tomar decisiones utilizamos una zona del cerebro anterior especialmente desarrollada en nuestra especie llamada *corteza prefrontal*, que tiene la capacidad de organizar nuestras acciones en el espacio y el tiempo. Como en los dibujos animados, donde el ángel y el demonio pelean dentro de la cabeza del personaje para inclinarlo a definir una conducta generosa o egoísta, la corteza prefrontal concentra la decisión consciente, la moral y el sentido de oportunidad, y vive en tensión permanente con el sistema límbico, ávido de placeres y recompensas inmediatas, y con el hipotálamo, concentrado en mantener los balances homeostáticos y en preparar al organismo para optimizar demandas futuras. La lucha que enfrenta la corteza prefrontal es desigual porque el trabajo de pinzas que realizan el sistema límbico y el hipotálamo, dos estructuras ancestrales del cerebro de los animales vertebrados, termina dominando las acciones más tarde o más temprano.

Una parte del sistema límbico llamada *núcleo accumbens* está inervada por una red densa de terminales neuronales que liberan un neurotransmisor, la *dopamina*. Cada vez que nuestro sistema sensorial detecta un aumento en la probabilidad de encontrarse frente a una comida atractiva se libera dopamina en el núcleo accumbens, anticipándose a la presencia tangible del alimento y al momento consumatorio de la ingesta. El aroma de un guiso que sale de una olla humeante, el letrero luminoso de una heladería que aparece al dar vuelta a la esquina, son ejemplos de las innumerables señales que anuncian la cercanía de sustancias con alto valor hedónico que promueven la liberación de dopamina. El sistema límbico ya está activado cuando la corteza recién comienza a evaluar lo que está ocurriendo, y esa es una desventaja temporal del control inhibitorio de nuestras acciones, que se tienen que oponer a tentaciones y antojos ya desencadenados. Y en un mundo como el actual, en que las tentaciones son permanentes, resulta muy difícil resistirlas. Por

eso cualquier programa de control de peso debe tener como objetivo limitar el consumo pero no impedirlo, para evitar un fracaso garantizado. El diablito que tenemos dentro es tan nuestro como el ángel, y sobrevalorar nuestra conciencia racional solo nos llevará de frustración en frustración. El libre albedrío como posibilidad exclusivamente humana queda al descubierto como una simple ilusión que no logra opacar la realidad de que somos mucho más parecidos que diferentes a cualquier otro mamífero.

Las neuronas que liberan dopamina en el núcleo accumbens son parte de un circuito de refuerzo, donde los estímulos apetitivos primarios –comidas ricas en azúcares, grasa y sal– funcionan como reforzadores naturales que producen sensaciones de placer. El término *refuerzo* refiere a la repetición de una conducta, a priori neutra, que lleva a consumir una vez más una sustancia *reforzadora*. La activación de este circuito de refuerzo es fundamental para garantizar la vida animal porque promueve acciones que llevan a obtener e ingerir alimentos necesarios para mantener una aptitud física robusta y asegurar así la competitividad reproductiva. Sin embargo, su activación exagerada aumenta el riesgo de generar conductas compulsivas típicamente observadas en individuos adictos. El aumento desmedido de la oferta de comida rica en grasas, azúcares y sal y de apariencia llamativa ejerce una presión constante sobre el sistema límbico difícil de ser controlada por mecanismos inhibitorios. Considerar adictos a la comida a las personas que comen de manera desmedida es materia de debate, pero algunos de los mecanismos neurobiológicos que operan en adictos a drogas de abuso como la cocaína están presentes en personas hiperfágicas y obesas. Entre ellas, el patrón de consumo en episodios compulsivos y la incapacidad de controlar sus impulsos de consumo a pesar de sus consecuencias negativas. La mayoría de los individuos obesos se compromete una y otra vez con programas para disminuir la ingesta y abandonar el consumo de comida hipercalórica, pero les resulta muy difícil lograrlo aun sabiendo el daño que representa para su salud y el entorno de sus relaciones sociales y laborales.

Lo primero, primero

El hipotálamo es un núcleo ubicado en la parte ventral del cerebro anterior que participa de múltiples procesos fisiológicos que incluyen el control del metabolismo, la energía y la ingesta de alimento, la reproducción, el mantenimiento del ritmo circadiano y la regulación de la temperatura corporal. La importancia del hipotálamo en la regulación de estos parámetros fisiológicos es fundamental porque logra mantenerlos dentro de un rango vital por fuera de los cuales los animales enferman

y mueren. Un sistema de sensores presentes en neuronas hipotálamicas ensamblan un *caloristato* que computa el gasto calórico total y las reservas energéticas presentes en el tejido adiposo y plantea conductas alimentarias que llevan a defender un peso corporal determinado. Este *caloristato* regula el balance energético en un rango de valores límites, superior e inferior, relativamente mucho más amplio que los que operan en los controles homeostáticos antes descritos, cuyos parámetros se mantienen dentro de un rango vital mucho más estrecho. El peso corporal, que revela en buena parte el estado energético de cada individuo, se regula siguiendo una táctica de doble intervención que, por un lado, evita llegar a niveles de desnutrición que deterioran la aptitud física y el sistema inmune y, por el otro, previene mantener un peso excesivo que reduce la capacidad de caza y de huida y expone al animal a un tiempo innecesariamente alto de búsqueda de alimento. Una de las hipótesis que intenta explicar por qué el *Homo sapiens* es vulnerable a la obesidad propone que, al dominar el fuego y las armas de media distancia, logró mantener alejados a sus predadores naturales, disminuyendo la presión de selección sobre el punto alto de intervención homeostática.

La gran mayoría de libros de texto y trabajos científicos especializados enuncian que el hipotálamo controla el balance energético siguiendo una regulación homeostática en la que la ingesta calórica es igual al gasto metabólico en un equilibrio de suma cero. Esta hipótesis parte de la observación de que la mayor parte de los animales adultos mantiene un peso relativamente constante durante períodos largos. Sin embargo, el aumento generalizado de peso que muestra actualmente la población humana nos exige un replanteo. Además de los balances de tipo homeostático que buscan mantener un parámetro dentro de márgenes estrechos, el hipotálamo es también capaz de manejar balances alostáticos en los que el organismo inicia cambios metabólicos y conductuales en anticipación de necesidades futuras. Ejemplos maravillosos de regulaciones alostáticas del balance energético se observan en algunos mamíferos durante las semanas previas al inicio de una extensa hibernación y en aves migratorias días antes de comenzar un viaje largo sobre el océano. Pero estos ejemplos particulares no son los únicos que nos rodean. Desde nuestra existencia inicial como embriones en el útero materno y hasta el final de la adolescencia nuestro cuerpo no hace otra cosa que crecer, aumentando diariamente la masa corporal. Pasamos de pesar cinco microgramos en el momento de la implantación a 70kg al cumplir los dieciocho años. Aumentamos nuestro peso más de diez mil millones de veces en unos siete mil días hasta llegar a un momento en el cual el salto incremental tiende a desaparecer. Muy tempranamente el hipotálamo desarrolla sus primeras conexiones funcionales aprendiendo a conseguir calorías para un organismo que no para de crecer. Die-



Un modelo genético de obesidad extrema en ratones demostró que la obesidad es una condición que se autoperpetúa y que, cuanto mayor es la desviación del peso normal, más difícil es recuperarlo.

ciocho años más tarde, ya no tiene que sumar el gasto diario más la expectativa de crecimiento inmediata sino solo mantener un peso corporal relativamente constante. En un ambiente obesogénico como el actual, el cambio estratégico que debe afrontar el *caloristato* hipotalámico presenta dificultades que postergan la llegada del peso de equilibrio constante.

En las circunstancias ambientales actuales, ¿qué posibilidad real tienen las personas obesas de recuperar un peso normal? Experimentos realizados en ratas y ratones de laboratorio mostraron que la exposición a comida rica en grasa y azúcar produce un aumento considerable de la ingesta calórica seguida de obesidad. Cuando los animales ahora obesos vuelven a ser alimentados con la dieta magra inicial, mantienen una conducta alimentaria hiperfágica y, a pesar de bajar un poco de peso, lo mantienen por encima del de sus hermanos siempre alimentados con dieta de mantenimiento. ¿Pero qué pasaría con ratones que desarrollan obesidad comiendo solo dieta de bajo valor hedónico? ¿Es la obesidad reversible en ausencia de estímulos apetitivos atractivos? En mi grupo de trabajo en el INGEBI, Conicet, estudiamos este problema en ratones que desarrollan obesidad extrema comiendo solo dieta de mantenimiento. Estos ratones son hiperfágicos debido a que tienen mutado un gen llamado proopiomelanocortina (POMC), que produce neuropéptidos cerebrales que actúan como potentes inductores de saciedad alimentaria. Esta mutación puede ser revertida mediante la administración de una droga, lo que permite recuperar el funcionamiento normal de POMC y, a su vez, el control de la ingesta. Nuestros resultados mostraron que la reversión temprana del sistema saciatorio previene el desarrollo de obesidad pero que, una vez que esta se instala, existe una resistencia a recuperar el peso normal incluso comiendo la misma

dieta pobre en grasas y azúcares, y esta resistencia es directamente proporcional al grado de obesidad alcanzado por los ratones. A medida que aumenta la grasa corporal el *caloristato* hipotalámico parece recalibrarse de manera tal de promover una conducta alimentaria que tiende a defender un peso corporal cada vez mayor. Por eso la conclusión principal de nuestro trabajo es que la obesidad es una condición que se autoperpetúa: cuanto más se aumenta de peso mayor será la resistencia a recuperar el peso normal anterior.

Controlar la obesidad

La altísima prevalencia de la obesidad, su constante aumento sobre todo en las familias más pobres, su inicio a edades cada vez más tempranas, los riesgos ciertos para la salud y la calidad de vida, y las dificultades para controlarla con intervenciones individuales (dieta, ejercicio, etcétera) ponen el foco central en el papel que debe jugar el Estado en todos los niveles posibles: educación para la salud desde la escuela primaria, políticas de salud pública profundas, constantes y creativas, y un claro control normativo que busque disminuir radicalmente la publicidad, la venta y el consumo de pseudoalimentos que generan una sensación de plenitud calórica sin mejorar el estado nutricional. Estos pseudoalimentos, que abundan tanto en hipermercados como en kioscos, son preferidos por el público masivo por ser ricos, baratos y de consumo inmediato, y llevan inexorablemente a generar y mantener una población obesa y con un nivel de morbilidad peligrosamente alto. La única manera de revertir esta situación es promover desde el Estado una recuperación de los hábitos alimentarios con productos primarios, variados y frescos tradicionalmente producidos en granjas y huertas, y aquellos con niveles bajos de

procesamiento industrial. El desafío es enorme porque una buena alimentación es más cara y requiere de más tiempo de preparación y de consumo. La tarea requerirá funcionarios responsables en todos los niveles de decisión y de acción porque se trata ni más ni menos que de tocar intereses económicos superpoderosos del complejo alimentario industrial local y las filiales de las multinacionales más grandes del mundo. Habrá que exponer el problema de la comida chatarra con claridad, identificar a los pseudoalimentos ricos en grasa, azúcares y sal como perjudiciales para la salud y establecer políticas que limiten su consumo. Las experiencias con la regulación del consumo de tabaco y alcohol son útiles, pero en el terreno alimentario las políticas deberán ser aun más persistentes porque, al fin y al cabo, necesitamos comer todos los días. En un país donde se abren nuevos casinos año tras año las expectativas de que el Estado se interese por controlar problemas de salud vinculados con procesos adictivos parecen remotas. Como me dijo Pasko Rakic, ya conocemos los aspectos culturales, ambientales, comerciales, neurobiológicos y genéticos que explican la pandemia actual de obesidad. Y también los límites de nuestro cerebro y nuestra sociedad para revertirla en el corto plazo. 



Marcelo Rubinstein

Doctor en Ciencias Químicas, FCEYN, UBA.
Investigador superior en el Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular, Conicet.
Profesor regular adjunto, Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, FCEYN, UBA.
mrubins@dna.uba.ar

LECTURAS SUGERIDAS

BUMASCHNY VF et al., 2012, 'Obesity-programmed mice are rescued by early genetic intervention', *Journal Clinical Investigation*, 122: 4203-4012.

LUSTIG RH, SCHMIDT LA & BRINDIS CD, 2012, 'Public health: The toxic truth about sugar', *Nature*, 482: 27-29.

SPEAKMAN JR & O'RAHILLY S, 2012, 'Fat: an evolving issue', *Dis Model Mech*, 5: 569-573.

STUNKARD AJ, HARRIS JR, PEDERSEN NL & MCCLEARN GE, 1990, 'The body-mass index of twins who have been reared apart', *N Engl J Med*, 322: 1483-1487.

WESTERTERP KR & SPEAKMAN JR, 2008, 'Physical activity energy expenditure has not declined since the 1980s and matches energy expenditures of wild mammals', *Int J Obes (Lond)*, 32: 1256-1263.