

Ashley Castellanos Jankiewicz, Omar Guzmán Quevedo y Daniela Cota

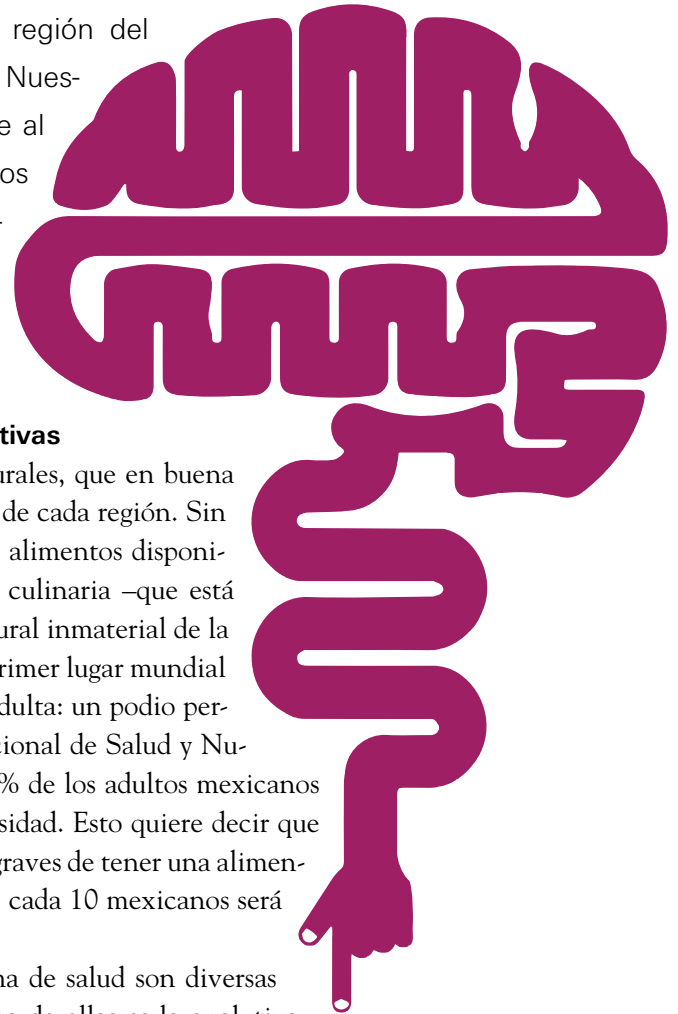
# El origen de la obesidad: ¿está todo en el cerebro?

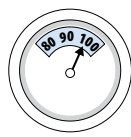
El consumo de alimentos con alto contenido de energía provoca una inflamación inmediata en el hipotálamo, una región del cerebro que controla el apetito y la saciedad. Nuestro equipo de investigación ha demostrado que al bloquear la inflamación hipotalámica en modelos animales se logra evitar la aparición de la obesidad. Así, exponemos un nuevo mecanismo que influye en el peso corporal.

## La obesidad en México desde distintas perspectivas

México es un país de inmensas riquezas culturales, que en buena medida se reflejan en la gastronomía típica de cada región. Sin embargo, a pesar de la enorme variedad de alimentos disponibles, sus distintas preparaciones y la gran tradición culinaria —que está entre las primeras reconocidas como patrimonio cultural inmaterial de la humanidad por la Unesco—, hoy día el país ocupa el primer lugar mundial de obesidad infantil y el segundo lugar de obesidad adulta: un podio perverso. Esto se pone en evidencia en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición más reciente (2016), la cual estimó que 72.5% de los adultos mexicanos presenta sobrepeso, de los cuales 33.3% sufre de obesidad. Esto quiere decir que 7 de cada 10 mexicanos viven con las consecuencias graves de tener una alimentación inadecuada y que la esperanza de vida de 3 de cada 10 mexicanos será 10 años más corta que el promedio nacional.

Las razones de la aparición de este serio problema de salud son diversas y pueden explicarse desde distintas perspectivas. Una de ellas es la evolutiva, según la cual el ser humano ha cambiado su alimentación a una velocidad mayor de lo que la huella genética puede tolerar. Otro es el enfoque de la transición alimentaria; como consecuencia del “abaratamiento” de ingredientes con un alto contenido de energía (como los aceites vegetales y azúcares refinados), así como





por la disponibilidad de alimentos muy procesados, se propicia una deformación de nuestras tradiciones culinarias. De acuerdo con esto, la dieta de un mexicano promedio ha sufrido una transición, pues dichos productos han desplazado al consumo de frutas y verduras frescas, que abundan en cantidad y variedad en México.

En consideración de lo anterior, existe un gran interés por comprender las bases biológicas de la obesidad. Sabemos que la forma más común de este padecimiento tiene origen en un desequilibrio entre la ingestión de alimentos y el gasto de energía (mediante la actividad física). Además de que aumenta el peso corporal, esto trae consecuencias graves en distintos ámbitos de nuestro metabolismo: padecimientos cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemias (altos niveles de grasas en la sangre), hígado graso, apnea del sueño, asma, osteoartritis e inclusive algunos tipos de cáncer. Todo ello, sin mencionar las consecuencias psicológicas (baja autoestima, depresión) y sociales (estigmatización, rechazo) que conlleva. ¿Cuál es la raíz de todas estas patologías causadas por un desequilibrio en la alimentación? Para comprender esto, es necesario conocer las bases biológicas del comportamiento alimentario.

■ **Los excesos en la alimentación causan una respuesta inflamatoria en el cerebro**

■ Mantener el balance energético (un equilibrio entre la cantidad de energía consumida y la cantidad de energía utilizada o almacenada) es un proceso regulado estrictamente por el cerebro, que funciona como la torre de control de todo el cuerpo. Para ser más específicos, la tarea monumental de regular nuestra alimentación está asignada a una pequeña estructura dentro del cerebro llamada hipotálamo, que dicta las señales de hambre y saciedad en los momentos indicados. Aunque existen otros sitios en el cerebro involucrados en la ingestión de alimentos, el hipotálamo es uno de los más importantes, pues consta de diferentes neuronas especializadas que, en condiciones normales, nos dicen cuándo debemos comer y cuándo detenernos. Sin embargo, si los alimentos que consumimos tienen muchas azúca-

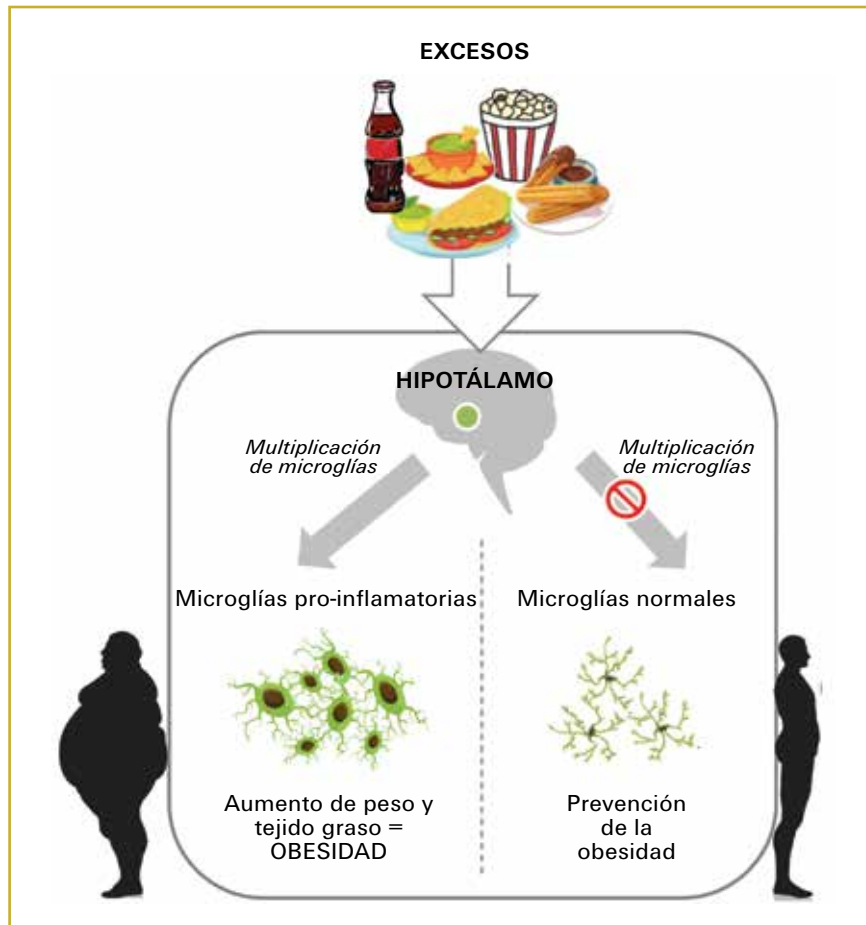
res simples y grasas, esto puede interferir con los circuitos normales entre las neuronas del hipotálamo, a tal grado que se detona un proceso inflamatorio en esta región del cerebro.

Desde un punto de vista clásico, la inflamación es una respuesta rápida que nos protege contra daños físicos o biológicos, por ejemplo, después de sufrir heridas o infecciones. ¿Acaso se presenta una inflamación por el consumo abundante de alimentos? Parece extraño, pero es cierto que los excesos en la dieta pueden llevarnos a padecer una inflamación sistémica —es decir, distribuida por todo el cuerpo— como si agrediéramos a nuestro propio organismo al ingerir alimentos con alto contenido de energía! Aunque el estado de inflamación es de “bajo grado” (no lo vemos a simple vista, pues ocurre a nivel de las células), tiene consecuencias graves, pues incrementa el riesgo de padecer diabetes tipo 2 o enfermedades cardiovasculares. Esta respuesta inflamatoria tiene características tan particulares que recibe otro nombre: metainflamación.

A diferencia de lo que ocurre en el resto del cuerpo, donde la metainflamación se establece de manera paulatina, bastan sólo 24 horas de exposición a alimentos ricos en grasas y azúcares para observar una inflamación en el hipotálamo. Esto ocurre incluso si el individuo no presenta signos de sobrepeso ni obesidad, y antes de que se puedan detectar signos de metainflamación. Hoy día, se piensa que la inflamación que comienza en el hipotálamo es el cimiento para el desarrollo posterior de la obesidad.

Comparado con otros órganos, el cerebro es muy especial, por lo que el proceso inflamatorio central (localizado en el cerebro) tiene ciertas características que lo diferencian de la inflamación sistémica. Esto se debe a un sistema inmunitario distintivo, cuyos principales representantes son las microglías. Este tipo de células convive con las neuronas para protegerlas e inicia respuestas inflamatorias cuando es necesario. Las microglías tienen la capacidad de multiplicarse (proliferar) y tomar formas que pueden promover o bloquear la inflamación, dependiendo del entorno.

En estudios científicos recientes se ha demostrado que las dietas altamente calóricas causan lesiones



**Figura 1.** Al bloquear la proliferación de las células microgliales, logramos impedir la inflamación, reducir el tejido graso y prevenir la obesidad, a pesar de que la dieta siguió siendo la misma: rica en grasas y azúcares.

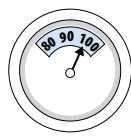
neuronales, que a su vez originan procesos inflamatorios en el hipotálamo. Aunque el cambio de hábitos a dietas más saludables influye en la reducción del peso corporal y mejora otros aspectos fundamentales del metabolismo (por ejemplo, los niveles de glucosa y lípidos en la sangre), parece ser que el proceso inflamatorio persiste. Se especula que esta actividad proinflamatoria es el origen de la obesidad, puesto que las microglías son las responsables de iniciar la inflamación central. ¿Acaso éstas se encuentran entre las causas de dicho padecimiento?

### ■ Bloquear la inflamación para prevenir la ■ obesidad

■ Nuestro equipo de investigación de Balance Energético y Obesidad en el Neurocentro Magendie (en

Burdeos, Francia) se ha interesado en elucidar la función de las microglías en el desarrollo de esta enfermedad. Con la ayuda de un modelo animal, hemos confirmado que una dieta rica en grasas y azúcares provoca la inflamación central, de manera particular, en el hipotálamo. Pero lo más importante es que en esta región también observamos la proliferación de microglías que además tenían un perfil proinflamatorio. Como consecuencia, esto genera un incremento de la ingestión de alimentos, del peso corporal y de la metainflamación, lo que a su vez provoca el aumento del tejido graso y, por lo tanto, la obesidad.

El siguiente paso en la investigación fue comprender si la proliferación de las microglías era indispensable para iniciar el proceso inflamatorio hipotalámico. Con la finalidad de probar la hipótesis, administramos un fármaco para bloquear la multiplicación de



estas células. En ausencia de la proliferación de células microgliales, logramos bloquear la inflamación, reducir el tejido graso y prevenir la obesidad, a pesar de que la dieta siguió siendo la misma: rica en grasas y azúcares. Así, nuestros experimentos confirmaron que las microglías proinflamatorias surgen al consumir una dieta altamente calórica; a su vez, esto provoca cambios en los circuitos neuronales que se relacionan con el desarrollo de la obesidad. Finalmente, bloquear la proliferación de las microglías impide que aparezca dicha enfermedad.

Los resultados exponen un mecanismo celular mediante el cual nos volvemos más propensos a subir de peso. Esto es aún más relevante al recordar que la principal causa de la obesidad en México se debe a un exceso de grasas y azúcares en la alimentación, similar a la dieta que utilizamos en nuestros experimentos. Por ello, no podemos descartar que haya procesos parecidos de inflamación hipotalámica en las personas que presentan obesidad.

Ahora bien, estos resultados se obtuvieron en modelos animales y dentro de laboratorios de investigación, bajo condiciones estrictamente controladas, por lo que es necesario tener cuidado al interpretar la información. Lo que sí podemos y debemos hacer para combatir este problema es acudir con un especialista en nutrición para conocer las claves de una alimentación correcta y cómo seguirla, con el fin de evitar riesgos de presentar sobrepeso u obesidad. Afortunadamente, en el Modelo Educativo para la Educación Obligatoria (2017), se ha incluido la estrategia denominada Salud en tu Escuela, que presenta líneas de acción para promover hábitos saludables e incorporar temas relacionados con la salud en el plan de estudios de la educación básica. Será imperativo conocer los resultados de estos cambios en las políticas de salud pública para las generaciones futuras, pues únicamente mediante la educación de los individuos respecto a temas de salud y nutrición básica podremos juntos combatir esta epidemia que tanto nos ocupa. Más allá de estas medidas, como ciudadanos debemos exigir que haya información clara por parte de la industria alimentaria; por ejemplo, mediante la implementación de un etiquetado

comprensible en el frente de los empaques, o bien limitando el mercadeo dirigido a los niños. Finalmente, está en todos nosotros actuar como moderadores y jueces para vigilar que tanto los científicos como los políticos trabajen para el bien común.

#### Ashley Castellanos Jankiewicz

Equipo Balance Energético y Obesidad, INSERM U1215, Universidad de Burdeos, Neurocentre Magendie. ashley.castellanos-jankiewicz@inserm.fr

#### Omar Guzmán Quevedo

Laboratorio de Neuronutrición y Desórdenes Metabólicos, Instituto Tecnológico Superior de Tacámbaro, Michoacán. omar.guzman-quevedo@itstacambaro.edu.mx

#### Daniela Cota

Equipo Balance Energético y Obesidad, INSERM U1215, Universidad de Burdeos, Neurocentre Magendie. daniela.cota@inserm.fr

#### Lecturas recomendadas

- André, C., O. Guzmán-Quevedo, C. Rey, J. Rémus-Borel, S. Clark, A. Castellanos-Jankiewicz, E. Ladeveze, T. Leste-Lasserre, A. Nadjar, D. N. Abrous, S. Laye y D. Cota (2017), "Inhibiting microglia expansion prevents diet-induced hypothalamic and peripheral inflammation", *Diabetes*, 66(4):908-919.
- Barquera, S. y M. White (2018), "Treating obesity seriously in Mexico: Realizing, much too late, action must be immediate", *Obesity* (Silver Spring), 26(10): 1530-1531.
- Dorfman, M. D. y J. P. Thaler (2015), "Hypothalamic inflammation and gliosis in obesity", *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 22(5):325-330.
- Secretaría de Educación Pública y Secretaría de Salud (2017), *Modelo Educativo, Salud en tu Escuela. Estrategias en el marco del Modelo Educativo*, México, SEP.
- Thaler, J. P., C. Yi, E. A. Schur, S. J. Guyenet, B. H. Hwang, M. O. Dietrich, X. Zhao, D. A. Sarruf, V. Izgur, K. R. Maravilla, H. T. Nguyen, J. D. Fischer, M. E. Matsen, B. E. Wisse, G. J. Morton, T. L. Horvath, D. G. Baskin, M. H. Tschöp y M. W. Schwartz (2012), "Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans", *Journal of Clinical Investigation*, 122(1):153-162.