

Contribuciones científicas de Jules Hirsch sobre la fisiopatogenia de la obesidad

Arturo Zárate,^a Leticia Manuel^a

Scientific contributions of Jules Hirsch regarding the physiopatogenesis of obesity

Jules Hirsch was born in New York City and died at age 88 after a long illness. He was considered notorious leader in the study of human metabolism mainly in the area of lipids and obesity. His research at The Rockefeller University helps establish the mechanism of obesity and lipids metabolism. Hirsch joined Rockefeller's faculty in 1954 and remained there for the rest of his career. Hirsch's research helped to support the idea of dynamic interactions among diet, physical activity, general metabolism and obesity. At that time most scientific considered adipose tissue to be biologically inert such as a passive insulator in which the body reserved energy in the form of triglycerides. Hirsch had a natural characteristic of showing a nice smile and greeting for everyone he worked with at the university. Another important contribution was there relationship between diet and cardiovascular ailments as well as metabolism disturbance.

Keywords Palabras clave

Diet	Dieta
Physical activity	Actividad física
Lipids	Lípidos
Adipocytes	Adipocitos
Cardiovascular diseases	Enfermedades cardiovasculares

Es más sencillo cambiar de genes que de hábitos. El humano no es más que un animal de costumbres (Epigrama).

La obesidad es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. Avances recientes han incrementado el entendimiento sobre los mecanismos celulares por los que el tejido adiposo induce alteración en los efectos locales y sistémicos. En este sentido, es relevante recordar que Jules Hirsch fue un pionero en los estudios de tejido adiposo en obesidad. Sus trabajos iniciales fueron con Edward H. Ahrens en la Universidad Rockefeller, donde aprendió las técnicas de determinación de lípidos en sangre. Posteriormente hizo estudios en un modelo experimental en el que identificó cambios en la estructura y el tamaño de los adipocitos.

Consecutivamente, Hirsch identificó que en el cuerpo humano el tejido adiposo sufre dos efectos para ser capaz de acumular el exceso de calorías que se ingieren mediante alimentación y que no son consumidas por el organismo. Esto induce una hipertrofia, es decir, crece el adipocito debido a un aumento intracelular de triglicéridos, lo cual provoca que ciertas funciones se vean alteradas; sin embargo, este aumento de grasa acumulado produce otro efecto en el tejido adiposo: la hiperplasia, con la cual se incrementa el número de adipocitos, factor que incide en la obesidad. Por lo tanto, con estos efectos en el tejido adiposo se tiene mayor facilidad de tener una ganancia de peso. Debido a estas aportaciones de Hirsch, se logró entender que el adipocito no solo es una célula de almacenamiento, sino que también tiene funciones en la producción y la regulación de varias hormonas.

Jules Hirsch, quien nació en la ciudad de Nueva York el 6 de abril de 1927, descendía de un matrimonio de inmigrantes del este europeo. La madre se dedicaba a labores domésticas y el padre trabajaba en la elaboración de ropa. Hirsch estudió la carrera de médico en la Southwestern Medical School de la Universidad de Texas en 1948. Después hizo su internado en el Duke University Hospital y la residencia en medicina interna en el Upstate Medical Center en Syracuse. En 1954 residió en el Rockefeller University Hospital como becario en investigación durante dos años y por su notable actuación fue designado como

^aUnidad de Investigación de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Distrito Federal, México

Comunicación con: Arturo Zárate
Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Recibido: 30/10/2015

Aceptado: 10/12/2015

Jules Hirsch nació en la ciudad de Nueva York y murió en Julio 23 de 2015, a la edad de 88 años. Es considerado como un notable y eminente líder en el estudio del metabolismo; particularmente centró su interés en la obesidad ocasionada por un acumulo excesivo de grasa por exceso de alimento y falta de actividad física. Hirsch ingresó a la facultad como profesor en la Universidad Rockefeller en 1954 y permaneció por el resto de su carrera como investigador clínico hasta su jubilación como emérito. Los estudios de Hirsch apoyaron la idea de que existía una interrelación entre la dieta, la activi-

dad física, el metabolismo y la obesidad. En ese tiempo la mayor parte de los científicos pensaba que el tejido adiposo era simplemente una reserva inerte en donde se almacenaba la grasa en forma de triglicéridos para proporcionar energía al organismo. Una de las características personales de Hirsch era una agradable sonrisa y el buen trato a todas las personas que trabajaban en la universidad. Hirsch también advirtió, y esta es otra contribución importante, que la obesidad, la falta de actividad física y el exceso de lípidos contribuyen al desarrollo de trastornos metabólicos y enfermedad cardiovascular.

Resumen



Figura 1 Jules Hirsch en su laboratorio de la Universidad de Rockefeller en New York (hacia 1957)

asistente profesor en dicha universidad. Pronto formó parte del profesorado universitario y fundó el Laboratory of Human Behavior and Metabolism en 1957. Ahí permaneció como director hasta su jubilación como profesor emérito en 1985 (figura 1). Al mismo tiempo, también fungió como *physician in chief* en el hospital universitario durante cuatro años.^{1,2}

En sus trabajos iniciales, bajo la tutela de Edward H. Ahrens, Hirsch adquirió una gran habilidad en las técnicas de extracción y purificación de los lípidos tanto circulantes como extraídos del tejido adiposo, lo cual le permitió establecer que existía una diferencia tanto del tipo de lípidos como de la cantidad de adipocitos entre las personas obesas si se las comparaba con las que tenían un peso corporal normal. Hirsch pudo demostrar

en experimentos con roedores que si se les hacía una lipectomía parcial aparecía hiperfagia, la cual llevaba rápidamente al incremento de tejido adiposo; gracias a esto, propuso que el almacenamiento de grasas regulaba el apetito a nivel del cerebro (figura 2). Como resultado de la colaboración entre Ahrens y Hirsch se consiguió el desarrollo de mejores técnicas de cromatografía para la identificación de los lípidos y la función clave que poseían los ácidos grasos libres.^{3,4} A finales de la década de 1950 logró obtener adipocitos subcutáneos mediante la técnica de aguja fina; de esta manera, facilitó el estudio de los adipocitos al demostrar que los triglicéridos constituían el principal componente de la vía metabólica y la portación energética. Visto de otra manera, concluyó que la glucosa circulante ingresa a la célula y se transforma en glicerol-6-fosfato, al que de inmediato se le unen los ácidos grasos libres y de esta manera retornan a la circulación en forma de triglicéridos; además, la cantidad remanente de los ácidos gra-

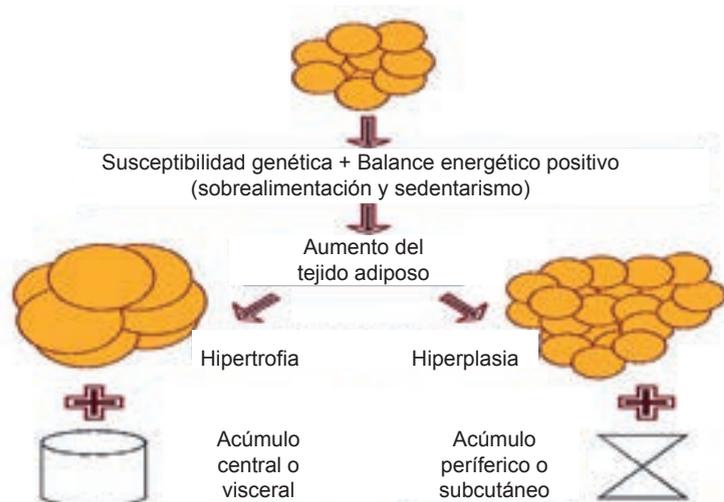


Figura 2 Representación esquemática de la participación metabólica de los adipocitos. Se ilustra el incremento de tamaño y la cantidad de adipocitos en la obesidad

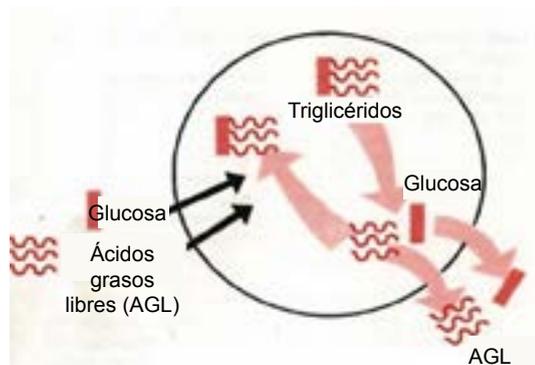


Figura 3 Una forma abreviada de ilustrar la manera como la glucosa y los ácidos grasos libres sintetizan intracelularmente los triglicéridos que servirán como energéticos cuando es requerido. Nótese que los ácidos grasos pueden ser reciclados para la formación de triglicéridos adicionales

fos era reciclada para servir como precursora de nuevos triglicéridos (figura 3).^{5,6}

Desde principios del siglo pasado se aceptaba de una manera pedestre que existían dos tipos de obesidad: la denominada como “exógena”, por provenir de un exceso alimentario, y aquella que se designaba como “endógena” porque era provocada por un desajuste metabólico por disfunción glandular, independiente de la voluntad de la persona.

Jules Hirsch es considerado uno de los primeros líderes en el estudio del metabolismo humano y los cambios biológicos que acompañan a la obesidad, independientemente de la voluntad para regular el apetito y la saciedad.⁷⁻⁹ De manera general se acepta que la evolución natural del ser humano propicia el desarrollo del acumulo de material energético en la forma de grasa corporal para protegerse de las épocas ambientales que

ocasionan deficiencia alimentaria; por ello, se ha dicho que resulta más sencillo almacenar grasa que perderla. Basado en este principio Hirsch realizó varios estudios sobre el tipo de ingesta calórica, el almacenamiento y los efectos sobre el peso corporal; agregó, asimismo, que existía otro factor participativo, que consistía en el nivel de actividad física muscular.^{9,10} Otra discusión se relacionó con el efecto tanto de la genética y la epigenética que participan en la preferencia del acumulo de grasa en el cuerpo. A este respecto, se sabe que en el organismo existen receptores específicos para capturar grasa y que los sitios preferenciales son determinados genéticamente y por cambios en el medio ambiente.^{11,12}

Además, Jules Hirsch contribuyó al esclarecimiento del mecanismo de la obesidad, que en la actualidad es uno de los problemas más alarmantes que afectan a la salud por su inherente asociación con múltiples trastornos metabólicos y cardiovasculares.¹³⁻¹⁵ Sus estudios también han despertado el interés terapéutico para el desarrollo de nuevos agentes que modifiquen a nivel molecular los receptores tisulares de las grasas circulantes y de esta manera alteren, en un sentido favorable, el metabolismo. Hirsch también encontró la forma de intervenir sobre el control cerebral del eje apetito-saciedad, así como en los agentes de intercomunicación del adipocito con el hipotálamo.

En suma, una gran parte de los estudios realizados por Hirsch (figura 4) sobre los adipocitos y el metabolismo de las grasas han contribuido al concepto de que el tejido adiposo no es simplemente un almacén de combustible que provee al organismo de energéticos, sino que ese tejido cuenta con la participación de moléculas provenientes de otros tejidos y la regulación cerebral del eje apetito-saciedad a nivel del hipotálamo.

Nota importante

Este artículo fue publicado en *Acta Médica Grupo Ángeles* (2015;13(4):277-80). La presente reproducción ha sido autorizada por Luis Benítez, editor de ese *journal*.

Reconocimientos

Los autores son investigadores profesionales tanto del Sistema Nacional de Investigadores del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) como del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.



Figura 4 Jules Hirsch en la época final de su actividad científica (hacia 2012)

Referencias

1. Snyder A. Jules Hirsch. *Lancet*. 2015;386:950.
2. Bardossi F, Schwartz JN. The Fat's In the fire: [Dr. Jules Hirsch] (1985). Rockefeller University Research Profiles. Book 23
3. Hirsch J, Gallian E. Methods for the determination of adipose cell size in man and animals. *J Lipid Res*. 1968;9(1):110-9.
4. Faust IM, Johnson PR, Hirsch J. Noncompensation of adipose mass in partially lipectomized mice and rats. *Am J Physiol*. 1976;231(2):539-44.
5. Hirsch J, Farquhar JW, Ahrens E, Peterson M, Stoffel W. Studies of adipose tissue in man. *Am J Clin Nutr*. 1960;8:499-511.
6. Lelliot C, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, an imbalance between lipogenesis de novo and fatty acid oxidation. *Int J Obes*. 2004;28:S22-8.
7. Faust IM, Johnson P, Hirsch J. Role of Adipocyte Geometry in Eating Behavior. *Science*. 30 June 1978:1505.
8. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*. 1995;332:621-8.
9. Hirsch J. Obesity: Matter over mind? *Cerebrum*. 2003;5:7-18.
10. Hirsch J. One thing leads to another. *J Clin Invest*. 2004;114:1040-3.
11. Havel PJ. Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*. 2004;53 (Suppl 1):S143-51.
12. Manuel L, Rocha L, Damasio L, Tesoro E, Zárate A. Role of prenatal undernutrition in expression serotonin, dopamine and leptin receptors in adult mice: implications of food intake. *Molecular Medicine Reports*. 2014;9:407-12.
13. Manuel L, Zárate A, Hernández M. La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de la energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. *Acta Med*. 2012;10:154-7.
14. Zárate A, Saucedo R, Basurto L, Hernández M. El tratamiento del colesterol alterado en una encrucijada terapéutica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50:1-4.
15. Zárate A, Manuel L, Basurto L, de la Chesnaye E, Saldívar I. Colesterol y aterosclerosis. Consideraciones históricas y tratamiento. *Archivos de Cardiología de México*. 2015. En Prensa.