

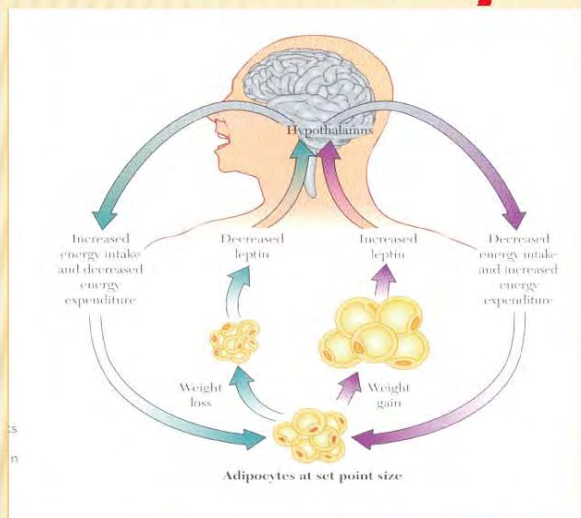


INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN
FACULTAD DE FARMACIA



IV CURSO AVANZADO SOBRE OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

Encuentro con jóvenes investigadores



27 de marzo a 3 de abril de 2017

Créditos ECTS concedidos por:

Universidad Complutense,

Universidad de Alcalá



Real Academia Nacional de Farmacia
c/ Farmacia 11, 28004-Madrid
+34-91-5310307 / 91-5223147



Primer día



LA OBESIDAD UN COMPONENTE CLAVE DEL SÍNDROME METABÓLICO

*Francisco J. Sánchez-Muniz
Académico de número de la RANF*

La obesidad es una enfermedad multifactorial en la que confluyen múltiples factores de tipo genético, metabólico, hormonal, social, cultural, que de forma coordinada e interactiva originan un desbalance entre el ingreso y el gasto energético, que deja de responder a ajustes corporales, desencadenado a largo plazo una ganancia significativa de la masa grasa y del peso. En este capítulo se comenta el mapa actual de la obesidad en el mundo y en España y las consecuencias clínicas de la obesidad en el adulto y en el niño, analizando la contribución del sobrepeso/obesidad a las enfermedades crónicas más prevalentes, con especial mención del Síndrome metabólico. Se discuten los métodos y medidas más adecuados para la evaluación y diagnóstico de la obesidad y del síndrome metabólico y se propone un sistema único para el diagnóstico del mismo. Se concluye con un análisis general de medidas dietéticas y de actividad física que atañen a los componentes del síndrome metabólico. En particular se comentan medidas generales dietéticas relacionadas con el consumo de los macronutrientes, micronutrientes, fibra y agua, así como las ventajas de utilizar dietas balanceadas hipocalóricas tipo mediterránea por su variedad, menores riesgos para la salud y menor tasa de abandonos en el tratamiento de la obesidad y por ende en el de la resistencia a la insulina, vínculo clave de los componentes del síndrome metabólico. Se analizan y comentan algunas de las acciones y estrategias desarrolladas para combatir tal epidemia, destacando entre ellas la estrategia NAOS en España como opción que garantiza configurar hábitos de vida más correctos y por ende de paliar la pandemia y sus consecuencias.



EL PAPEL DE LOS MEDIOS EN LA OBESIDAD

*Federico Mayor Zaragoza
Académico de número de la RANF.
Exdirector General de la FAO*

La obesidad, alteración patológica por una ingesta excesiva y desequilibrada, se extiende progresivamente como auténtica epidemia, especialmente en los países más prósperos. Según la OMS, aproximadamente 1,300 millones de personas sufren sobrepeso y 600 millones obesidad. Las comorbilidades son numerosas y, en algunos casos, muy severas (enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, diabetes...).

El inmenso poder mediático actual, en plena era de la tecnología digital, aumenta a la vez sus efectos positivos con informaciones científicamente correctas, y los negativos, cuando prevalecen la publicidad y los intereses mercantiles, propiciando actitudes guiadas exclusivamente por los beneficios económicos o estéticos.

Es necesario poner de relieve los efectos de la subnutrición precoz, que favorecen la obesidad, así como los resultantes de una ingesta excesiva cuanti y cualitativamente.

La pobreza extrema, tan extendida por la progresiva desigualdad social, tiene un efecto más nocivo que el alcohol y la misma obesidad, siendo uno de los indicadores más certeros de la morbilidad y mortalidad.

Desde un punto de vista científico, son los aspectos moleculares y fisiopatológicos de la nutrición los que proporcionan un conocimiento cada vez más personalizado de las implicaciones genéticas y epigenéticas. Son recomendables las dietas de precisión en macro y micronutrientes, con un adecuado balance energético; farmacoterapia; actividad física bien reglada; estilo de vida...

Es de destacar la responsabilidad colectiva de la educación sanitaria en todas sus dimensiones (escolar, familiar, informativa...) para que los ciudadanos puedan exigir a los gobernantes la normativa oportuna. La influencia de los medios en el correcto comportamiento ciudadano y hábitos de consumo, la nutrición incluida, es extraordinaria y debe promoverse que se fundamente en la ciencia y no en intereses económicos.



GASTO ENERGÉTICO: ALGO MÁS QUE BALANCE

*Marcela González-Gross
Catedrática de la Facultad de Ciencias
de la Actividad Física y del Deporte-INEF.
Universidad Politécnica de Madrid*

El gasto energético está compuesto por el metabolismo basal o en reposo (ambos se consideran como 1 MET), el efecto termogénico de los alimentos, que suele estar en torno al 10% del gasto, aunque varía de un individuo a otro, y el gasto por actividad. El metabolismo basal varía en función de la cantidad de grasa corporal y de masa muscular que tenga la persona. El efecto termogénico también se afecta con la composición de la dieta, siendo un 20-30% de la energía ingerida para proteínas, un 5-10% para hidratos de carbono y un 0 – 5% para grasas. El gasto por actividad incluye **cualquier tipo de actividad física o mental que conlleva una necesidad energética definida.**

La actividad física es la parte más variable del gasto, y puede oscilar entre un 10% del gasto energético total en una persona sedentaria a más del 50% en una persona muy activa. En la actualidad, el gasto por actividad física se divide en dos: a) la actividad física espontánea o no reglada, que se denomina NEAT (Siglas en inglés para *Non Exercise Activity Thermogenesis*), e incluye la actividad física realizada en transporte activo (andando, subiendo escaleras, yendo en bicicleta, etc.), la actividad laboral, la doméstica y la de ocio; y b) la actividad física reglada, también denominada ejercicio físico o deporte. Se considera que la NEAT se activa por sobrealimentación y se suprime por subalimentación, y actúa como un sistema termorregulador. Por lo tanto, la relación entre ingesta y gasto es más compleja de lo que se consideraba, y esta complejidad probablemente sea mayor en una población cada vez más sedentaria y menos activa.



ÓRGANO ADIPOSO EN LA OBESIDAD

María P. Portillo
Catedrática de Nutrición y Bromatología.
Universidad del País Vasco

El tejido adiposo es clave en el desarrollo de la obesidad. Existen dos tipos de tejidos adiposos, el blanco y el marrón, que se diferencian por su localización anatómica, su morfología y su funcionalidad. En lo que respecta a su morfología, el tejido adiposo blanco está formado por adipocitos que contienen una gran gota de grasa en su citoplasma, que deja al núcleo en una posición excéntrica. Esto confiere al adipocito un aspecto semiesférico y una coloración blanquecina de la que procede su nombre. El tejido adiposo marrón está formado por adipocitos marrones en los que el citoplasma contiene múltiples pequeñas gotículas de grasa y un gran número de mitocondrias, que confieren la coloración marrón a este depósito. Este tejido está inervado por terminaciones nerviosas del sistema nervioso simpático y altamente irrigado por capilares sanguíneos.

El tejido adiposo blanco ha sido tradicionalmente considerado como un reservorio pasivo de almacenamiento de energía. Efectivamente, en él se acumula en forma de triglicéridos el exceso de energía en situaciones de balance energético positivo. Por el contrario, cuando el balance es negativo, este tejido moviliza la grasa almacenada para aportar sustratos energéticos a otros órganos y tejidos. Hoy en día se sabe que además de tener esta función, el tejido adiposo blanco también es capaz de sintetizar un elevado número de moléculas llamadas adipoquinas, tales como leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral, y diversas interleuquinas) capaces de regular, de manera autocrina, paracrina y endocrina, una gran cantidad de funciones y procesos en el organismo. Las localizaciones anatómicas propias del tejido adiposo son la subcutánea y diversas localizaciones viscerales (mesentérica, perigonadal, perirrenal, retroperitoneal).

El tejido adiposo marrón tiene como función principal la producción de calor ante estímulos como el frío. Esta función se produce gracias a la presencia de una proteína llamada proteína desacoplante 1 (o termogenina 1) que desacopla la fosforilación oxidativa, liberando la energía en forma de calor. Hasta hace pocos

años se creía que este tejido únicamente estaba presente en recién nacidos, en mamíferos hibernantes y en pequeños roedores. Recientemente, se ha descubierto que también existe en el adulto humano. Este tejido lo encontramos fundamentalmente, en forma de pequeños depósitos, en las siguientes localizaciones: axilar, subescapular, interescapular, intercostal, cervical e inguinal. Recientes investigaciones en humanos sugieren que existe una relación directa entre una menor cantidad de tejido adiposo marrón y una mayor tasa de obesidad. Por tanto, se cree que este tejido podría ser objeto de estudio para el tratamiento y prevención de la obesidad. El tejido adiposo marrón también es capaz de producir diversas moléculas en respuesta a su activación, como es el caso del factor de crecimiento de fibroblastos-21, la proteína de unión al retinol 4, el factor de crecimiento insulínico 1 y diversas interleuquinas.



OBESIDAD Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

*Roberto Medina Santillán
Universidad Autónoma de México.
Académico Correspondiente de la RANF*

En el presente trabajo consideraremos a los individuos obesos metabólicamente sanos como una cohorte independiente, ya que solo constituyen del 20 al 30 por ciento, de los pacientes obesos, mientras que del 70 al 80 por ciento de los pacientes obesos cursan con al menos una comorbilidad metabólica. El primer concepto de obeso metabólicamente sano fue descrito en los años ochenta en estudios epidemiológicos. En la actualidad existen diferentes definiciones de obeso metabólicamente sano, desde el obeso sin ninguno de los componentes del síndrome metabólico, hasta con una o máximo dos comorbilidades metabólicas. Estudios más recientes han mostrado correlación entre el número de alteraciones metabólicas y las complicaciones cardiovasculares y neurodegenerativas.

El incremento en la ingesta calórica tiene como consecuencia el incremento en la masa de tejido adiposo (hiperplasia e hipertrofia), incrementando la tasa de lipólisis basal con la consecuente liberación de una mayor cantidad de ácidos grasos al espacio extracelular; éstos ácidos grasos son ligando para los receptores de reconocimiento de patrón localizados en la membrana plasmática de los macrófagos (TLR2/4) residentes del tejido adiposo induciendo su activación y generando una cascada de señales quimio atrayentes para otras células del sistema inmunitario. Esta respuesta, que en un primer nivel es local, se generaliza convirtiéndose en una respuesta inflamatoria sistémica activando células del sistema inmunitario en otros sistemas. Uno de estos sistemas es el nervioso central, donde las células de la microglia (que también pertenecen al sistema inmunitario) se activan transformando su fenotipo a un tipo ameboideo con capacidad fagocitaria, con la producción de citosinas pro inflamatorias (IL-1, principalmente), óxido nítrico, anión superóxido y eicosanoides; con la consecuente generación de

estrés oxidativo y desbalance en el estado metabólico celular y en general un estado de neuroinflamación.

La generación de estímulos inflamatorios en el sistema nervioso central tiene como consecuencia la activación de cascadas de señalización relacionados con el receptor del factor de necrosis tumoral como lo es MyD88, las cinasas asociadas al receptor de interleucina-1 (IRAK), el factor 6 asociado al receptor de TNF (TRAF6), la vía del receptor nuclear kappa B, generalizando la señal inflamatoria y favoreciendo la expresión de genes relacionados con ella. Por otra parte, el incremento en la generación de prostanoïdes (específicamente PGE2) es permisivo para las acciones de IL-1 en el sistema nervioso central. Con el incremento en la producción de anión superóxido se induce un desacople de la óxido nítrico sintasa neuronal con la subsecuente generación de especies reactivas de nitrógeno, lo cual genera un desequilibrio en el estado antioxidante celular con lipoperoxidación, alteración en la estructura de las proteínas, formación de aductos en el ADN y ARN, finalizando en entrada en apoptosis de la célula neuronal.

Se postula que las terapias anti obesidad encaminadas a mejorar o prevenir las alteraciones metabólicas podrían ofrecer beneficios a los pacientes con riesgo de enfermedades neurodegenerativas. Recientemente se le da mucha importancia a la resistencia a la insulina a nivel de sistema nervioso central.

Segundo día



LA SELECCIÓN Y ELECCIÓN DE ALIMENTOS. HIPER, NORMO E HIPOCATADORES.

*Francisco J. Sánchez-Muniz
Académico de Número de la RANF. Catedrático del
Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición).
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.*

La conducta alimentaria se define como el conjunto de manifestaciones físicas y psíquicas, mediante las cuales se induce la búsqueda, selección, elección y consumo de alimento o la finalización de tales acciones. La elección de alimentos está profundamente condicionada por las preferencias y aversiones nutricionales, las cuales dependen de la sensibilidad sensorial (sabor, olor, color, textura, etc.), sin olvidar los aspectos hedónicos (placer y castigo) y la experiencia personal relacionada. Las cualidades sensoriales y el grado de capacidad sensorial son críticas para las preferencias dietéticas.

Se han definido individuos normocataadores, hipocataadores y hipercataadores dependiendo preferentemente de su sensibilidad a las modalidades olfativas y gustativas a componentes de los alimentos. Entre los factores que condicionan la sensibilidad sensorial destacan la edad, el género, y la genética, sin olvidar factores epigenéticos relacionados con el estado anímico, fisiológico y sociocultural. En esta ponencia se desglosará la información actual fundamentalmente relacionada con el análisis de los sabores primarios y la influencia de la existencia de diferentes polimorfismos genéticos y factores epigenéticos que condicionan la sensibilidad a los sabores “geusias” y a los olores “osmias” y por tanto modifican la elección de alimentos, y su resultante el estado nutricional y la salud.

Se hará un breve apunte sobre análisis sensorial y se revisarán los polimorfismos mejor definidos que influyen en la sensibilidad a los sabores básicos, fundamentalmente al amargo, por su importancia como salvaguarda de nuestra existencia. Se analizarán las variantes de los receptores a los sabores dulce (TAS1R), amargo (TAS2R), y umami (TAS1R1+TAS1R3), entre otros. Se incidirá en ciertas sensibilidades cruzadas presentes en individuos hipercataadores al amargo o al dulce. Se señalará la relación entre la presencia de polimorfismos y la sensibilidad sensorial, haciendo mención del impacto de otros genes que no

codifican para receptores olfatorios, pero que tienen importancia en la elección de alimentos.

Se estudiará la relación entre sensibilidad a los sabores y preferencia de alimentos con la adherencia a ciertos patrones de alimentación saludable (p.ej. dieta mediterránea). Por último, se tratará sobre la posible relación entre adiposidad y percepción de sabores y de algunas variantes genéticas de los genes del receptor del amargo y al dulce como factores condicionantes del síndrome metabólico, en algunas poblaciones con riesgo cardiovascular elevado.



RIESGO CARDIOVASCULAR EN OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

Lina Badimon.

*Centro de Investigación Cardiovascular-ICCC
y CiberCV, IIB-SantPau, Hospital de la Santa Cruz
y San Pablo, Barcelona*

Según la Organización Mundial de la Salud, la obesidad se ha más que duplicado desde 1980. En 2008, 1.500 millones de adultos tenían sobrepeso (IMC > 25kg / m²), de los cuales más de 200 millones de hombres y 300 millones de mujeres eran obesas (IMC > 30 25kg / m²). Además, si continúan las tendencias actuales, el 57,8% de la población adulta mundial podría tener sobrepeso u obesidad en el año 2030. La obesidad, principalmente por la inducción de un estado inflamatorio crónico de bajo grado y un aumento del estrés oxidativo, contribuye a aumentar el riesgo de trombosis tanto arterial como venosa. Sin embargo, muchas alteraciones descritas hasta ahora en sujetos obesos derivan de estudios observacionales y se necesita más investigación para comprender mejor los mecanismos a través de los cuales la obesidad aumenta la trombosis con el fin de mejorar el manejo clínico de dichos pacientes. Varios estudios han asociado la obesidad con un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad y una reducción de la esperanza de vida y se ha demostrado que desempeña un papel central en el síndrome metabólico, lo que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular 1,5 a 3 veces.

El vínculo existente entre la obesidad y la enfermedad cardiovascular se ha descrito repetidamente y se considera que está probablemente mediado por mecanismos asociados al estrés oxidativo, pro-inflamatorio y metabólico desarrollado en sujetos obesos. Los adipocitos secretan numerosas hormonas y citoquinas (adipoquinas) que influyen en la expresión génica y las funciones celulares en las células endoteliales, las células musculares lisas arteriales y los monocitos / macrófagos que favorecen el desarrollo de una placa vulnerable aterosclerótica. Además, la liberación de tales moléculas biológicamente activas también favorece el deterioro de la función endotelial, perturba los sistemas hemostáticos y fibrinolíticos y produce alteraciones en la función plaquetaria que

afectan la iniciación, progresión y estabilización de la formación de trombos durante la rotura de la placa aterosclerótica. **Es necesario conocer los mecanismos fisiopatológicos por los que la obesidad** contribuye a aumentar la aterotrombosis y en especial sus efectos sobre la trombosis para explicar su contribución a la presentación de enfermedad cardiovascular.



GENÉTICA Y EPIGENÉTICA DE LA OBESIDAD

José M. Ordovás

*J-M USDA Human Nutrition Research Center on Aging
Tufts University, 02111-Boston, MA, USA*

En la actualidad se acepta que la obesidad es el resultado de interacciones entre los factores ambientales y la predisposición genética. No obstante, todavía tenemos un conocimiento muy escaso sobre su contribución. En los últimos años, los estudios de asociación de genoma completo, conocidos como GWAs, han permitido identificar muchos genes asociados con la obesidad común, entre los que destacan: FTO, MC4R, KCTD15, MTCH2, NEGR1, BDNF, FAIM2, TMEM18, etc.

Varios estudios de interacción gen-ambiente, nos han permitido conocer que la influencia de las variantes genéticas en estos genes no es determinista, sino que está modulada por factores ambientales entre los que destaca la dieta y la actividad física, difiriendo la respuesta esperada para un tratamiento de unos individuos a otros.

Paralelamente, se ha desarrollado también la epigenética, basada en modificaciones y regulaciones en el ADN que no implican cambios de secuencia. Entre los reguladores epigenéticos, los más importantes son la metilación, acetilación y los microRNAs. Los estudios de metilación de genoma completo nos han permitido también identificar genes diferencialmente metilados asociados con obesidad.

En esta revisión analizaremos los principales factores genéticos y epigenéticos relevantes en obesidad, así como su modulación ambiental que explican, al menos parcialmente, la diferente respuesta a la dieta de unos individuos respecto a otros y el porqué del fracaso de algunos tratamientos para la obesidad.



PAPEL DE LOS GENES CLOCK EN LA OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

Dolores Corella^{1,2}, Oscar Coltell^{2,3}

¹Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain; ²CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ³Departamento de Lenguajes y Sistemas Informáticos. Universitat Jaume I, Castellón, Spain

Cada día se está concediendo mayor importancia a la hora del día en que se realizan las comidas, ya que puede tener una influencia importante no sólo en el riesgo de obesidad, sino también en los distintos componentes del síndrome metabólico. Recordemos en este sentido el clásico refrán castellano, atribuido también por algunos autores a Maimonides: “Desayuna como un rey, come como un príncipe y cena como un mendigo”, aludiendo a que según la hora del día es más o menos saludable ingerir una mayor o menor cantidad de alimentos. Hoy en día, la Cronobiología nos está aportando importantes evidencias científicas acerca de la regulación circadiana de la mayoría de los procesos fisiológicos y de la necesidad de mantener una regulación en estos ritmos circadianos para una buena homeostasis. La disrupción de estos ritmos se ha asociado con muchas patologías y puede afectar fundamentalmente a las personas que tienen trabajo a turnos. A nivel molecular, existen unos genes, denominados en general genes reloj, que controlan los mecanismos fundamentales que regulan dichos ritmos.

Entre los genes reloj, el gen CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput), es uno de los más estudiados. Fue el primer gen reloj identificado en mamíferos, concretamente en ratones, por el grupo del Dr. Joseph Takahashi en 1997. Posteriormente su grupo y otros muchos definieron nuevos genes reloj y hoy se conocen decenas de estos genes regulando un complejo mecanismo de activaciones y desactivaciones. Entre estos genes se encuentran: ARNT/BMAL (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like 1); ARNTL2/BMAL2, PER (period)1, PER2, PER3, CRY (Cryptochrome Circadian Clock)1 y CRY2. En la mayoría de ellos se han encontrado variantes genéticas asociadas con obesidad, abriendo un nuevo

campo de investigación muy interesante, del que existen consistentes ejemplos. Entre estas variantes genéticas podemos destacar el polimorfismo rs4580704 (C > G) en el gen CLOCK, esta variante genética ha sido asociada en estudios previos con obesidad y síndrome metabólico.

Nuestro grupo ha estudiado también su asociación con obesidad en el estudio PREDIMED, incluyendo más de 7000 participantes y encontrando también asociaciones significativas, de manera que el alelo mutado se asocia con menor prevalencia de obesidad. Adicionalmente, hemos descrito por primera vez la asociación del alelo mutado de este polimorfismo en el gen CLOCK con menor incidencia de diabetes tipo 2 en personas no diabéticas. Mientras que en las personas ya diabéticas, este alelo mutado se asociaba con menor incidencia de ictus tras 5 años de seguimiento. Este alelo parece que proporciona una mejor flexibilidad en los ritmos circadianos, resultando protector para enfermedades cardiometabólicas.



NUTRICIÓN DE PRECISIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y EL SÍNDROME METABÓLICO

Marta Cuervo, Leticia Goñi, J. Alfredo Martínez
Centro de Investigación en Nutrición.
Universidad de Navarra. Pamplona
IMDEA Alimentación Madrid

Las actuales ingestas de referencia y recomendaciones dietéticas, que se calculan a partir de los requerimientos de nutrientes en un grupo de personas; están ideadas para orientar a la población general a seguir una nutrición equilibrada, pero no están diseñadas para pautar dietéticamente a personas de manera individualizada y menos en función de su perfil genético. En este contexto, nace la Nutrición de Precisión que debe basarse en una consideración integral tanto del genoma, epigenoma y microbioma del individuo como de una aplicación generalizada de estrategias "ómicas", tales como la genómica nutricional, incluyendo la transcriptómica, la nutriepigenómica, la metabolómica y la metagenómica. Asimismo, la nutrición individualizada debe implicar aspectos de la alimentación prenatal y postnatal, la epigenética hereditaria, las circunstancias sociales y actitudes conductuales, los episodios de alergias/intolerancias, las creencias religiosas, las situaciones culturales y étnicas, los gustos y aversiones a alimentos, las enfermedades previas, y el tratamiento farmacológico, entre otros, elementos que aportan información fenotípica que complementa la simple consideración del acervo genético del individuo. La integración de la evaluación nutricional y la aplicación de conceptos y estrategias de nutrición de precisión, permitirán abordar con mayor éxito las actuaciones nutricionales en pacientes obesos "metabólicamente" sanos y en aquellos enfermos con diferentes manifestaciones del síndrome metabólico.

La ciencia nutrigenética se dedica a considerar el impacto de la secuencia genética y sus variaciones en la respuesta metabólica del organismo a alimentos o nutrientes específicos. Por lo tanto, la nutrigenética tiene un gran potencial como herramienta para personalizar la prevención de enfermedades, su diagnóstico y/o pronóstico, mediante la prescripción precisa de recomendaciones dietéticas y

estilos de vida saludables fundamentadas en el genotipo. Ciertamente, el asesoramiento dietético basado en información genética sobre la predisposición a la enfermedad es un medio para personalizar la medicina, siendo un gran desafío la integración de datos genotípicos y fenotípicos.

El actual conjunto de avances relacionados con interacciones gen-nutriente ha suscitado la proliferación de pruebas de riesgo genético que, basándose en variantes de susceptibilidad a la enfermedad, permiten predecir tempranamente el riesgo de desarrollar trastornos metabólicos en el adulto. Esta información también podría utilizarse para alcanzar intervenciones terapéuticas más eficaces, una vez contrastadas científicamente. Además, los progresos en la epigenética o aquellos cambios en la expresión génica no directamente ligados a la secuencia de nucleótidos, que no son permanentes a lo largo de la vida; están facilitando nuevas visiones y apoyo a tratamientos dietéticos individualizados. Sin embargo, el conocimiento actual es a menudo insuficiente para prescribir protocolos personalizados dirigidos a la prevención primaria de los sujetos con alto riesgo de padecer enfermedades poligénicas como la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes, la dislipemia y el cáncer.

Las tecnologías integrales, como las plataformas ómicas, representan enfoques prometedores a través de los cuales se pueden ajustar las ingestas dietéticas de referencia actuales y permiten visualizar las grandes posibilidades de la nutrición de precisión. De hecho, las nuevas evidencias científicas corroboran la relación entre polimorfismos genéticos y desequilibrios nutricionales lo que va a permitir ofrecer una mejor prevención y tratamiento de la desnutrición, obesidad u otras enfermedades metabólicas, ajustadas en cada caso al componente genético de los pacientes.

La comprensión de las complejas interacciones entre genes y factores ambientales conducirá, potencialmente, a una mayor precisión nutricional y a orientaciones específicas para las enfermedades complejas de la edad adulta. En todo caso, los esfuerzos e investigaciones científicas deben orientarse a evitar una contradicción entre el asesoramiento sugerido por el genotipo frente a la práctica clínica convencional basada en el fenotipo. En realidad, los resultados de las pruebas genéticas para evaluar la predisposición a la enfermedad deben ser

complementarios a la actual información aportada por la valoración nutricional. Curiosamente, la formulación y el uso de cómputos genéticos (GPS), que se calculan a partir de los alelos de riesgo portados por cada individuo, están ganando importancia. Este tipo de herramientas también se benefician de los nuevos conocimientos sobre la expresión génica, a través de la transcriptómica, determinados biomarcadores y mediadores metabolómicos, o el conocimiento del papel de la microbiota aportado por la metagenómica. En definitiva, la futura nutrición de precisión se va a beneficiar de una integración global de la información genética disponible y de los datos procedentes de las tecnologías ómicas junto con la valoración nutricional tradicional.



OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2.

*Manuel R. Benito de la Heras
Catedrático de Biología Molecular. Facultad de Farmacia.
Universidad Complutense de Madrid. Académico
Correspondiente de la RANF.*

La diabetes tipo 2 es una enfermedad muy prevalente de carácter progresivo. Dicha enfermedad se asocia a otras enfermedades metabólicas como la obesidad, la hiperlipoproteinemia, la hipertensión sistólica, o la resistencia a la insulina, constituyendo el llamado Síndrome metabólico. Aunque se desconoce el origen de la resistencia a la insulina primaria, su origen se relaciona con el fracaso de la acción de la insulina en algunos de las principales dianas de la insulina, a saber: El tejido muscular esquelético y cardiaco, el hígado, o el órgano adiposo.

Hemos desarrollado un modelo de resistencia primaria a la acción de la insulina en el hígado, el modelo LIRKO. Dicho modelo inducible por tamoxifeno ha demostrado una progresión en las alteraciones metabólico-endocrinas del mismo. Así, LIRKO inducible desarrolla una resistencia a la insulina primaria en el hígado, la cual se extiende a otros tejidos secundariamente, incluido el tejido vascular aórtico. Dicho modelo murino desarrolla una severa hiperinsulinemia compensatoria que, finalmente, progresa a una deficiencia en la secreción de la misma. El hígado aumenta la expresión del IGF-1, el cual eleva sus niveles circulantes. El páncreas o los islotes beta-pancreáticos aislados expresan altos niveles de la isoforma A del receptor de la insulina (IR). Dicha isoforma del IR es mitogénica en respuesta a la insulina, o al IGF-1. Dichos receptores forman híbridos con el receptor de IGFIR, los cuales presentan afinidad en su respuesta a la insulina, al IGF-1 y al IGF-2. El resultado es que LIRKO inducible desarrolla una hiperplasia de la masa de células beta en el páncreas. Hemos desarrollado una terapia génica con las isoformas del IR, tanto la isoforma A como la isoforma B. Dicha terapia génica revierte el fenotipo diabético de LIRKO inducible, especialmente la isoforma A. Finalmente, hemos demostrado que la amilina humana, la cual cosecreta con la insulina en respuesta a la glucosa 16 mM, forma placas en las células beta pancreáticas de las células beta de insulinoma murino.

Este efecto, sin embargo, no es producido por la amilina de rata. Dicha amilina human activa la ruta mTORC1/p70S6 quinasa e inhibe la ruta autofagica. Dado que la autofagia ejerce un papel protector sobre la supervivencia de las células beta del páncreas, la pérdida de la capacidad autofagica resulta en la inducción de muerte celular en respuesta al estrés de retículo. Nuestros resultados sugieren que la amilina humana, pero no la de rata, juegan un papel esencial en la transición de prediabetes a diabetes tipo 2, con el consiguiente deterioro de la secreción de insulina compensatoria de la resistencia a la insulina.

Tercer día

Encuentro con jóvenes investigadores

MODELOS EXPERIMENTALES DE OBESIDAD

*Miguel Vázquez-Velasco y Laura González-Torres
Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición).
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.*

La pandemia de la obesidad y los trastornos metabólicos asociados a ella continúan incrementando su prevalencia y, por lo tanto, el gasto sanitario y el enorme problema socio-sanitario que representan. Para tener una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en estas alteraciones metabólicas y diseñar mejores tratamientos y prevención, es de gran utilidad el empleo de modelos experimentales donde se pueda controlar algunas de sus variables (hábitos alimentarios, composición de macro y micronutrientes, actividad física, susceptibilidad individual mediada por la genética y la epigenética, etc.).

Existen numerosos modelos animales experimentales utilizados para el estudio de obesidad, dislipidemias, Diabetes Mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina. En esta revisión nos centraremos en los modelos más comúnmente utilizados en la investigación actual, aunque el futuro nos depara otros tipos de modelos, como los creados modificando uno o más genes en poblaciones específicas de células.

Se presentan los resultados más relevantes encontrados, atendiendo particularmente a la especie animal, modelo genético (modelos monogénicos con mutaciones en los receptores de leptina, knock-out, ratas Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLEF) y modelos poligénicos), inducción de obesidad por dietas (dieta alta en grasa o hidratos de carbono, dieta de cafetería, etc.). Se incidirá en sus marcadores más relevantes: cantidad de grasa, resistencia a la insulina, perfil lipoproteico e inflamatorio, expresión génica de receptores, etc.

Se concluye que los modelos experimentales animales son de enorme importancia y ayuda en el conocimiento de los procesos de la obesidad, considerando a los modelos de obesidad inducidos por dieta como unos de los más utilizados y mejor valorados. Y se orienta sobre futuros campos de actuación, los cuales desgraciadamente están altamente condicionados por el factor económico.



OBESIDAD Y ACTIVIDAD FÍSICA. NUEVAS PERSPECTIVAS: ADAPTACIONES AL EJERCICIO EN LA SEÑALIZACIÓN MUSCULAR MEDIADA POR LEPTINA.

*Amelia Guadalupe-Grau
ImFINE Research Group. Madrid.*

La leptina es una adipocitoquina de 16 KDa sintetizada y secretada por el tejido adiposo en proporción directa a la cantidad de masa grasa. La leptina se ha destacado como una prometedora diana terapéutica en la lucha contra la obesidad debido a sus acciones a nivel del sistema nervioso central (hipotálamo), donde suprime el apetito y aumenta el gasto energético. Esta hormona ejerce sus efectos normales tras la interacción con su receptor (OB-R), el cual se encuentra presente en numerosos tejidos, incluido el músculo esquelético.

Además de su función locomotora, el músculo esquelético es responsable de la mayor parte de la actividad metabólica basal y es el principal tejido responsable del metabolismo de la glucosa. La leptina en el músculo esquelético estimula la oxidación de grasas, reduce la acumulación de grasa intramuscular, aumenta el consumo de glucosa y el gasto energético, sin embargo, los mecanismos intracelulares que dan lugar a estos efectos no se conocen completamente.

Por otra parte, la obesidad humana generalmente se encuentra asociada a una concentración sérica permanentemente elevada de leptina, lo que conduce a la aparición de resistencia a la misma. Por tanto, el objetivo de esta comunicación será abordar la investigación sobre los efectos de diferentes estilos de vida (entrenamiento a largo plazo, obesidad, inactividad física), sobre la cantidad de receptores de leptina, así como sus vías intracelulares en el músculo esquelético humano. Nos centraremos en los mecanismos que conducen a la resistencia a la leptina intramuscular, así como en las intervenciones agudas que inducen la activación de la señalización de la leptina en el músculo esquelético humano, como el ejercicio.

PROGRAMACION FETAL DE LA OBESIDAD

*Eva Gesteiro Alejos, PhD
Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte-INEF.
Departamento de Nutrición Y Bromatología I (Nutrición)
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid*

El concepto de programación fetal se refiere a las adaptaciones fisiológicas o metabólicas que adquiere el feto en respuesta a una exposición a condiciones adversas en su entorno que suceden en una etapa crítica del desarrollo, y que influyen de manera permanente en etapas posteriores de la vida. La evidencia científica sostiene que la propensión a padecer ciertas enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, o la obesidad pudiera estar programada desde la etapa fetal.

Cuando la adversidad consiste en una deficiencia nutricional, se ponen en marcha una serie de “mecanismos ahorradores” para aprovechar al máximo los nutrientes disponibles. La restricción nutricional prenatal dificulta el crecimiento fetal y prepara al feto para un ambiente postnatal escaso en nutrientes, programando un fenotipo ahorrador preparado para preservar los nutrientes disponibles. Es un mecanismo adaptativo eficaz ante la escasez de alimentos, pero, en un ambiente de abundancia, puede desencadenar situaciones de obesidad y desórdenes metabólicos. Si esta programación se establece como un cambio definitivo, encontraremos el fenómeno del “catch-up growth”, que resulta ser el marcador de riesgo más potente para predecir obesidad y síndrome metabólico en etapas posteriores de la vida.

La restricción nutricional genera una situación de estrés. La elevada secreción de cortisol, como hormona de respuesta al estrés, también se puede programar. Tiene un efecto directo sobre las células beta del páncreas fetal, y modula la secreción de insulina y la captación de la glucosa, con un importante papel en el almacenamiento de ácidos grasos.

La adversidad también puede aparecer como un exceso de exposición a nutrientes. Es bien conocido que los hijos de madres con diabetes gestacional sufren mayor prevalencia de hiperfagia, sobrepeso, obesidad, intolerancia a la

glucosa, desregulación de la secreción de insulina y resistencia a la acción de la misma. Actualmente ya hay una gran conciencia sobre el riesgo que supone la diabetes gestacional para el desarrollo posterior de patologías como obesidad o síndrome metabólico.

La literatura menciona que la influencia primaria para la programación fetal podría estar en la nutrición materna. La desnutrición intrauterina durante el primer trimestre del embarazo y en el período postnatal son factores de riesgo de distintos componentes del síndrome metabólico en etapas posteriores de la vida. La buena nutrición materna desde el periodo preconcepcional hasta el final de la lactancia es determinante para el buen desarrollo metabólico del niño.

RIESGO DE DESARROLLAR TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO Y OBESIDAD

*Ana Veses Alcobendas
ICTAN. CSIC. Madrid.*

Los trastornos del comportamiento alimentario (**TCAs**) son enfermedades mentales graves que se caracterizan por una actitud anormal hacia la comida implicando un cambio en los hábitos y conductas alimentarias del propio paciente. Estos trastornos se presentan en la actualidad como un importante problema de salud pública en países desarrollados, cuya prevalencia se ha visto aumentada en las últimas décadas, especialmente en la población joven. Los factores que participan en el desencadenamiento y el mantenimiento de estos trastornos son múltiples y complejos, pudiéndose clasificar en psicológicos, biológicos y socioculturales. Dentro de los factores biológicos, existen evidencias clínicas importantes que sitúan el sobrepeso y la obesidad como un factor de vital importancia en el riesgo de desarrollar este tipo de trastornos.

La obesidad, más allá de las consecuencias clínicas conocidas, puede desencadenar una serie de alteraciones psicológicas y conductuales que ayudan al desarrollo de los TCAs. Estudios científicos han mostrado cómo en niños y adolescentes existe una relación entre el sobrepeso/obesidad con una peor autoestima, insatisfacción corporal y mayores niveles de ansiedad y depresión. Estas situaciones pueden provocar conductas no saludables para el control del peso y el desarrollo de TCAs. Algunos estudios han llegado a cifrar en un 6% la proporción de niños obesos que podrían presentar algún tipo de TCA.

Los estudios llevados a cabo por el equipo de la Dra. Marcos en los últimos años en referencia a este tema confirman la asociación entre sobrepeso/obesidad con el riesgo de desarrollar TCAs en adolescentes. Concretamente, adolescentes participantes en el estudio AFINOS (13-18 años) clasificados según la clasificación de Cole como sobrepesos u obesos, o que estuviesen por encima del percentil 85 en varias medidas de composición corporal tenían un mayor riesgo de padecer estos trastornos. Por otro lado, también se ha analizado en población adolescente la influencia combinada del sobrepeso/obesidad y la condición física sobre el

riesgo de desarrollar TCAs. Los resultados han mostrado que los adolescentes con sobrepeso u obesidad y que tenían una buena condición física tenían menos riesgo de desarrollar TCAs que aquellos con sobrepeso u obesidad pero con peor condición física. Asimismo, los adolescentes que no tenían ni sobrepeso ni obesidad pero su condición física no era buena, tenían incrementado el riesgo de TCAs respecto a aquellos que tenían una buena condición.

Todo esto nos lleva a pensar que mientras que el sobrepeso/obesidad se presenta como un factor de riesgo en el desarrollo de TCAs durante la adolescencia, la condición física elevada podría ser considerada un importante factor de protección frente a este tipo de trastornos. Una condición física óptima podría ayudar a prevenir la aparición de TCAs en los adolescentes, especialmente en aquellos que presentan sobrepeso u obesidad, los cuales ya tienen un mayor riesgo.

OBESIDAD Y CÁNCER

Cristina Aguirre y Ana Ramírez de Molina
Grupo de Oncología Molecular y
Genómica Nutricional del Cáncer
IMDEA Alimentación

El estado patológico derivado de un exceso de tejido adiposo como consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta y el consumo de energía se define como obesidad. En 2014, el 11% de los hombres y el 15% de las mujeres padecían obesidad. Es importante destacar que entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de esta enfermedad se ha visto duplicada y los datos actuales hacen estimar que en el año 2030 hasta un 30% de la población será considerada obesa.

Si nos centramos en su fisiología, la obesidad es una condición muy compleja que puede derivar, no sólo en enfermedades cardiovasculares (hipertensión e infarto) y diabetes, sino también en múltiples tipos de cáncer. De hecho, el riesgo de fallecer por cáncer es entre 1.5 y 1.6 veces mayor en hombres y mujeres con un índice de masa corporal superior a 40 kg/m². Los principales cánceres cuyo desarrollo y prognosis se ha asociado a obesidad son: mama (en mujeres con menopausia), endometrio, riñón, tiroides, esófago, cáncer gástrico, páncreas, vesícula biliar, hígado y colon. En las últimas décadas se han hecho grandes avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares responsables de la asociación entre ambas patologías. Se han descrito hasta el momento tres hipótesis principales que se centran en el papel que juegan las hormonas sexuales (estrógenos), los elevados niveles de insulina derivados del aumento en la grasa ectópica sistémica (hígado y páncreas grasos, tejido adiposo visceral), y el escenario inflamatorio asociado al exceso de grasa ectópica local (grasa perivascular, pericárdica, renal y asociado a mama).

Es necesario ampliar estos estudios y definir los mecanismos adicionales que intervienen en la comunicación que se establece entre el tumor y el tejido adiposo asociado a él, con el fin de identificar nuevas estrategias para prevenir y tratar de forma personalizada el desarrollo tumoral asociado a la obesidad. Así, en IMDEA alimentación, hemos centrado nuestras investigaciones en el papel que la

activación de ácidos grasos y el transporte reverso del colesterol juegan en la formación del tumor y su progresión.

En este trabajo discutiremos los mecanismos moleculares que son la base de la asociación entre obesidad y tumorigénesis, así como las posibles estrategias necesarias para una prevención eficaz que abarcarán desde la educación de niños y adultos, a la aplicación e integración de nuevas tecnologías en investigación básica y de aplicación directa en clínica.

OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO EN EL ESTUDIO PREDIMED

*José Vicente Sorlí Guerola, Carolina Ortega-Azorín
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública,
Universitat de València. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y
Nutrición. GdT SVMFiC “Diabetes y Nutrición”.*

En las últimas décadas del siglo XX comenzó a desarrollarse a nivel mundial una epidemia de sobrepeso y obesidad asociada a patologías crónicas como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemias, enfermedad cardiovascular (ECV) o cáncer. Por ello, son necesarias estrategias poblacionales de intervención que afronten este problema de Salud Pública.

El estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea), ensayo de campo aleatorizado realizado en 7447 participantes, estudió en nuestro país la Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos frente a una dieta baja en grasas. Con gran repercusión mundial, en este ensayo se ha demostrado que la dieta mediterránea se asocia con una reducción de la incidencia de la enfermedad cardiovascular en un 30% en comparación con una dieta control, siendo así, que múltiples guías de alimentación han incorporado las recomendaciones de la dieta mediterránea. Este estudio mostró que la dieta mediterránea contribuye también a la reversión del síndrome metabólico en un 28% de los casos, así como una reducción del 40% en la incidencia de diabetes tipo 2 en el grupo con aceite de oliva extra virgen y parece contrarrestar los efectos nocivos del aumento de la adiposidad en el riesgo de ECV. También en este ensayo destaca como el consumo más alto de productos lácteos bajos en grasa, yogur y leche baja en grasa, se ha asociado con un riesgo reducido de síndrome metabólico. Recientemente hemos podido constatar en el PREDIMED que la intervención con Dieta Mediterránea no hipocalórica a largo plazo no se asocia con aumento de peso o del perímetro de la cintura en comparación con la dieta control. Además en este ensayo se han observado interesantes interacciones de la actividad física y la dieta con los genes FTO y MC4R asociados con la obesidad y la diabetes tipo 2.

Actualmente, a nivel de Prevención Primaria no existen grandes ensayos de campo aleatorizados que hayan demostrado que una pérdida de peso sostenida a largo plazo mediante dieta hipocalórica y aumento de la actividad física disminuya el riesgo de ECV en individuos con síndrome metabólico. Por ello, se ha diseñado el estudio PREDIMED-PLUS, un ensayo de intervención aleatorizado de prevención primaria cardiovascular en más de 6000 individuos con síndrome metabólico, con el objetivo de determinar la eficacia de una intervención intensiva de pérdida de peso basada en una dieta mediterránea tradicional hipocalórica, actividad física y soporte conductual, en comparación con un grupo control con los cuidados habituales, que recibe una intervención menos intensiva con consejos sobre Dieta Mediterránea para la prevención de la ECV.

OBESOS “METABÓLICAMENTE SANOS” VS. “OBESOS METABÓLICAMENTE ENFERMOS”

Ángel García-Quismondo

*Departamento de Nutrición Y Bromatología I (Nutrición)
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid*

La obesidad es una enfermedad crónica ampliamente extendida por todo el mundo que en 2014 afectaba al 30% de la población en algunos países. Está asociada a numerosas comorbilidades; enfermedades cardiovasculares, diversos tipos de cáncer, síndrome de apnea obstructiva del sueño, etc. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes obesos caracterizados por tener un fenotipo protector contra las enfermedades cardiovasculares, al que se denomina obesos “metabólicamente sanos” en contraposición a los obesos “metabólicamente enfermos” grupo al que pertenecen la mayoría de los pacientes obesos.

Si bien no hay una definición estándar de este concepto, está aceptado que el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina, una distribución no abdominal de la grasa y la ausencia de dislipemia forman la base de este fenotipo. Su prevalencia oscila entre el 15% y el 50% dependiendo de los autores y del criterio utilizado en el estudio. En cualquier caso, hablamos de normalidad en los factores de riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes, aunque el riesgo de desarrollar otras enfermedades asociadas a la obesidad pueda permanecer. Así mismo, algunos autores defienden la presencia de aterosclerosis subclínica en los obesos “sanos”, lo que les podría predisponer a sufrir problemas cardiometabólicos, como diabetes tipo 2, a corto plazo. En concreto, algunos datos longitudinales indican que el 30% de las personas obesas metabólicamente sanas desarrollan complicaciones metabólicas en un periodo de 5-10 años, siendo la edad y la ganancia de peso los dos factores de riesgo asociados con esta conversión.

En este capítulo se describen las características de ambos grupos, las bases fisiológicas que los distinguen y las implicaciones diagnósticas resultantes. Finalmente, se recomienda la aplicación de estrategias terapéuticas, básicamente pérdida de peso y aumento de ejercicio físico, para mantener los factores de riesgo cardiovascular en los límites normales.

SILICIO COMO INGREDIENTE FUNCIONAL EN OBESIDAD E HÍGADO GRASO

*Alba Garcimartín Álvarez,
Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia,
Universidad Complutense de Madrid*

El hígado graso no alcohólico, también conocido como NAFLD de las siglas en inglés de “non alcoholic fatty liver disease”, se define como la acumulación de grasa en forma de triglicéridos en más de un 5% de los hepatocitos en ausencia de inflamación o fibrosis y no asociada a un consumo elevado de alcohol. Es identificado como la manifestación hepática del síndrome metabólico (SM) y su prevalencia ha aumentado rápidamente en las últimas décadas debido a la incidencia de obesidad en los países desarrollados. De hecho, el NAFLD es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en países occidentales.

El NAFLD está muy influido por factores como la edad, el sexo, dislipemia, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), obesidad central y algunos polimorfismos genéticos. En un 20-25% de los pacientes el NAFLD progresa a esteatohepatitis no alcohólica, en inglés *non alcoholic steatohepatitis* (NASH), en la que además de esteatosis aparece inflamación y balonización con o sin fibrosis. En general se acepta que el NAFLD, en la etapa inicial es reversible si se modifica la causa primaria. Ya en etapas más avanzadas de la enfermedad, el daño hepático se hace más evidente y aumenta la posibilidad de progresión hacia cirrosis hepática. A pesar de la gran cantidad de estudios sobre NAFLD y NASH no se ha definido ningún tratamiento específico para paliarlo. La primera medida a tener en cuenta y la más efectiva en el tratamiento de NAFLD es el cambio de los hábitos de vida, dando especial énfasis a la intervención dietética, la abolición del consumo de alcohol y la práctica de ejercicio.

El silicio es reconocido actualmente como un micronutriente esencial para mamíferos. Los principales efectos contrastados de la ingesta de silicio sobre la salud están relacionados con la mineralización ósea, disminución del riesgo de ECV y de enfermedades neurodegenerativas. La inclusión de silicio en una matriz cárnica para la obtención de un alimento funcional parece una buena estrategia

tecnológica y nutricional para aumentar el consumo de este micronutriente esencial. El estudio del consumo de dicho cárnico enriquecido en silicio en un modelo animal de NAFLD/NASH ha demostrado un efecto hepatoprotector, retrasando la progresión de NAFLD a NASH. Entre sus principales beneficios se encuentra la disminución de la inflamación en el hígado y el bloqueo de la lipoapoptosis. Los resultados sugieren que este cárnico enriquecido en silicio puede ser una estrategia nutricional efectiva en la prevención de la progresión del NAFLD.

Tercer Día



INMUNONUTRICIÓN EN LA OBESIDAD

*Ascensión Marcos.
Instituto de Ciencia y Tecnología de los
Alimentos y Nutrición.
Consejo Superior de Investigaciones Científicas*

Los nutrientes juegan un importante papel en el desarrollo y funcionalidad del sistema inmunitario. Por ello, la evaluación de parámetros inmunológicos adquiere un gran interés como una herramienta muy útil para valorar el estado nutricional. La privación de nutrientes como la que se da en situaciones de malnutrición proteico-energética es una causa frecuente de inmunodeficiencias que conducen al aumento de la frecuencia y gravedad de las infecciones, a la atrofia del timo y al desgaste del tejido linfoide periférico. Estas manifestaciones patológicas se reflejan en un daño significativo que se observa en diversos aspectos de la inmunidad como son, la respuesta inmune celular, la producción de inmunoglobulina A secretora, la fagocitosis, el sistema del complemento y la producción de citoquinas.

La obesidad es una inflamación de bajo grado que implica con frecuencia un alto riesgo de desarrollar patologías crónicas como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, neurodegenerativas e incluso, cáncer. Además, se ha observado que los pacientes obesos son más susceptibles a las infecciones y alergias, siendo en la mayoría de los casos de mayor entidad e intensidad que en situaciones nutricionales adecuadas.

La genética es un factor muy importante a tener en cuenta en el desarrollo de la obesidad. Sin embargo, cada vez hay más controversia en cuanto a la relevancia que puede tener un estilo de vida inapropiado, con ingestas calóricas y tasas de sedentarismo altas, y cómo mediante unas pautas saludables se puede contrarrestar dicho riesgo genético.

El exceso de tejido adiposo incide negativamente en el metabolismo del individuo, ya que promueve una liberación hormonal alterada y todo ello incide negativamente sobre la función del sistema inmunitario e incluso también puede afectar el sistema nervioso. A todo ello, hay que unir una microbiota alterada, comprobándose la existencia de una disbiosis que marca el desequilibrio de las

bacterias que conforman la microbiota y su interacción con biomarcadores inmunológicos, endocrinos y neurológicos más clásicos utilizados para detectar situaciones de malnutrición, como es el caso de la obesidad que además viene acompañada de un déficit generalizado de micronutrientes.

El estudio de la Inmunonutrición en la obesidad puede aclarar muchas dudas, prevenir y abrir puertas a nuevas terapias. Queda todavía mucho por estudiar siendo un campo amplio para la investigación. Es necesaria la ayuda de los gobiernos y las administraciones para poder realizar una gran labor no solo para erradicar estas enfermedades cada vez más prevalentes, sino también para poderlas prevenir, reducir el gasto sanitario y mejorar la problemática familiar que llegan a generar



REMEDIOS ADELGAZANTES EN OBESIDAD

Pilar León Izard.

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

En los tiempos que vivimos, “la cultura del cuerpo” se ha convertido en una prioridad. Dentro de ella, ha tomado relevancia el tema de la obesidad. A partir de esta tendencia son innumerables los productos que han salido al mercado como complementos alimenticios.

En esta ponencia, se incidirá sobre las diferencias entre medicamento, complemento alimenticio y suplemento nutricional. En la actualidad solo hay tres medicamentos para sobrepeso/obesidad aprobados en España, y dos de ellos están indicados para $IMC \geq 30$ kg/m² presentan muchos efectos secundarios.

Los complementos alimenticios serían aquellos productos alimenticios que complementan una comida y su composición es muy diversa. En este trabajo se analizan muchos de ellos, viendo si poseen efecto nutricional o fisiológico. Los suplementos son los productos que sustituyen, parcial o totalmente a una comida; están dirigidos a corregir limitaciones nutricionales de alimentos. Se discuten aspectos relacionados con las ventas de los mismos, los lugares y los motivos de su compra y el porqué de la preocupación del consumidor por una patología determinada, y no por un padecimiento. Se analiza también, el motivo de esta tendencia a la compra. La gran mayoría de los complementos alimenticios para adelgazar, contienen productos o ingredientes de origen vegetal.

Se estudia por qué el consumidor muestra gran confianza en estos productos y cómo su consumo incorrecto puede implicar riesgo para su salud. Los complementos alimenticios para adelgazar se pueden clasificar según su forma de actuación o según las distintas patologías a las que se aplican. Se analizan y se estudian los más comunes y se discute su eficacia; destacando la importancia de efectos secundarios y contraindicaciones que poseen y cómo es necesaria la presencia de un experto sanitario para su dispensación.

Tiene especial importancia concienciar sobre el riesgo de adquirir por internet este tipo de productos debido a la falta de garantía, en la mayoría de ellos, de controles adecuados sobre la concentración de su(s) principio(s) activo(s) y de sus efectos positivos sobre la salud, así como por el desconocimiento de las contaminaciones y adulteraciones que en ellos puedan encontrarse.

Cuarto día



OBESÓGENOS

*Antonio Luis Doadrio Villarejo
Académico de Número de la RANF.
Departamento de Química Inorgánica.
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de
Madrid*

La incidencia y prevalencia de sobrepeso y obesidad ha experimentado un gran incremento en las últimas tres décadas y afecta a casi todos los países del Planeta. Este fenómeno no se explica fácilmente por los cambios del estilo de vida en las distintas poblaciones con hábitos de partida muy distintos.

Además de los cambios del estilo de vida, empieza a considerarse la existencia de otros factores, los llamados disruptores endocrinos, y más concretamente los obesógenos. Son muchas las sustancias químicas que contaminan el ambiente que potencialmente puedan ser obesógenos en humanos: el dietilestilbestrol (DE), la genisteína, el bisfenol-A, los derivados orgánicos de estaño y los ftalatos.

Los tres primeros actúan principalmente sobre los receptores estrogénicos y los derivados orgánicos del estaño y los ftalatos activando los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ). En conclusión, existen evidencias del efecto obesógeno de estas sustancias en animales de experimentación, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Estudios enfocados hacia marcas epigenéticas en la obesidad han encontrado niveles alterados de metilación y acetilación de histonas en genes implicados en procesos metabólicos específicos o generales. Recientes investigaciones se dirigen al continuo incremento de obesógenos en el medio ambiente y en cadenas de alimentación sobre todo de disruptores endocrinos, agentes químicos que interfieren con muchos mecanismos homeostáticos. Considerando los datos ya existentes de los efectos de los obesógenos y los múltiples objetivos potenciales que pueden interferir cada día, parece probable que la exposición a estos agentes ejerza un importante papel en la obesidad.



FARMACOTERAPIA DE LA OBESIDAD.

Juana Benedí González

Profesora Titular

Dpto. de Farmacología. Facultad de Farmacia.

Universidad Complutense de Madrid.

Académica Correspondiente de la RANF

La obesidad es un grave problema sanitario en las sociedades desarrolladas y su incidencia aumenta rápidamente. La farmacoterapia, unida al cambio de estilo de vida, que por sí solo no ha demostrado resultados efectivos en el mediano y largo plazo, es un recurso potencialmente importante para el tratamiento de la obesidad.

El tratamiento farmacológico se debe iniciar en pacientes con sobrepeso, debiendo tenerse en cuenta para su indicación no sólo el IMC sino el aumento del riesgo relacionado con la presencia de algunas comorbilidades, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias. Muchos de los fármacos adelgazantes han tenido que ser retirados tras un periodo de tiempo de comercialización a veces muy breve. Además, ha habido alertas sobre nuevos efectos adversos descritos en algunos de los comercializados.

Actualmente en el mercado farmacéutico encontramos pocos fármacos eficaces y seguros frente a la obesidad. El orlistat es una tetrahidrolipstatina con potente y selectiva actividad inhibidora de la lipasa que disminuye la absorción de grasas mediante la reducción de la hidrólisis de triglicéridos. Otros fármacos disponibles actúan sobre el núcleo arqueado hipotalámico estimulando la saciedad. Algunos de ellos son inhibidores de la recaptación de noradrenalina, serotonina o dopamina. La combinación de fentermina y topiramato parece inducir la mayor pérdida de peso y grasa, seguida de lorcaserina y la combinación de bupropión y naltrexona.

Existen fármacos que son utilizados en otras indicaciones médicas y que favorecen el descenso de peso, si bien no han sido aprobados como fármacos específicos para el tratamiento de la obesidad. Los estudios farmacogenéticos y nutrigénicos podrían contribuir al tratamiento personalizado de la obesidad. Son pues necesarias nuevas estrategias terapéuticas, teniendo en cuenta, no solo sus dianas terapéuticas en el SNC o en tejidos periféricos y los mecanismos moleculares por los que actúan, sino también los efectos secundarios que los acompañan.



CIRUGÍA PLÁSTICA VS. CIRUGÍA BARIÁTRICA

Jesús M. Culebras¹, Ángeles Franco López²

¹Real Academia de Medicina de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León. Académico Asociado del Instituto de España. Profesor Titular de Cirugía. Director de The Journal of Negative & No Positive Results. Director Emérito de Nutrición Hospitalaria

²Servicio de Radiología, Hospital Sant Joan d'Alacant. Alicante

La obesidad mórbida, clasificada como enfermedad por la OMS desde 1997, se acompaña de múltiples morbilidades, empeora claramente la calidad de vida y acorta su esperanza.

Una vez fracasados los tratamientos médicos en su control y corrección hay que decantarse por la cirugía. Las primeras técnicas quirúrgicas para combatir la obesidad mórbida se remontan a la mitad del siglo pasado. Desde entonces han sido múltiples los procedimientos desarrollados que se pueden clasificar, según su mecanismo de acción, en malabsortivos, restrictivos, mixtos y técnicas menores o experimentales.

Las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas han permitido popularizar este tipo de intervenciones al reducir drásticamente su morbilidad. Los procedimientos mixtos, en concreto el bypass gástrico en sus diversas versiones realizado por vía laparoscópica, es hoy día la técnica más frecuente, con buenos resultados a medio y largo plazo. Los procedimientos menores y experimentales tienen indicaciones limitadas y en algunas circunstancias deben evaluarse con espíritu crítico al no estar sus resultados respaldados por estudios clínicos adecuadamente diseñados y ejecutados.

La obesidad infantil, que en los últimos años ha aumentado notablemente, es también una indicación de la cirugía bariátrica. La cirugía plástica cobra importancia para resolver los problemas que surgen después de las grandes reducciones de peso.



LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD

César Nombela Cano

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. Universidad Internacional Menéndez Pelayo y Departamento de Microbiología II. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense.

El conocimiento detallado de la microbiota de organismo humano progresa de forma muy notable desde la introducción de la tecnología metagenómica. A través del rastro genómico es posible detectar del conjunto de la población microbiana (microbioma), de cualquier localización del organismo, lo que ha permitido conocer también el conjunto de especies microbianas que alberga el tracto intestinal humano. A pesar de que las investigaciones sobre microbioma comenzaron hace pocos años, su avance resulta notablemente rápido; el microbioma intestinal integrado por un elevado número de células bacterianas, equivalente al menos al total de células propias del organismo, resulta ser básicamente simbiote, integrado por especies mutualistas, comensales y, algunas, eventualmente patógenas.

La colonización microbiana tras el nacimiento genera una microbiota intestinal humana caracterizada por su funcionalidad, más que la homogeneidad de su composición, que muestra una alta variabilidad individual. Así mismo, la composición de la microbiota se ve afectada por la dieta, la edad y otras circunstancias individuales.

La caracterización del microbioma intestinal en distintas situaciones, fisiológicas o patológicas, permite postular la relación de la microbiota con algunos trastornos metabólicos, entre ellos la obesidad. Algunos meta-análisis de datos sobre composición de la microbiota intestinal y obesidad muestran que no hay diferencias entre obesos y normales por lo que respecta a la presencia de *Bacteroidetes*, mientras que en obesos disminuye la proporción de *Firmicutes*, *Bifidobacteria* y *Methanobrevibacter* spp.

La comunicación de la microbiota con el organismo supone el acceso de metabolitos a la circulación sistémica a través de la mucosa intestinal, lo que

puede contribuir al desarrollo de obesidad a través del sistema endocannabinoide. El trasplante de microbiota humana a animales de experimentación, en especial el ratón, permite confirmar tanto la asociación de la microbiota con la obesidad, así como la corrección de estas situaciones patológicas mediante intervenciones que modifiquen la composición del microbioma. En cualquier caso, el microbioma humano añade una nueva dimensión a la individualidad en la valoración del estado de salud y en el tratamiento de patologías.

