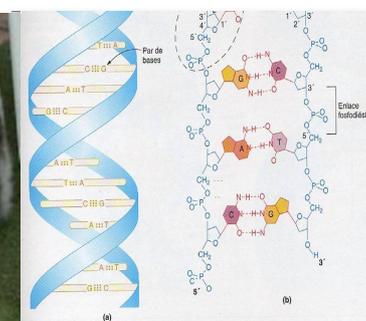
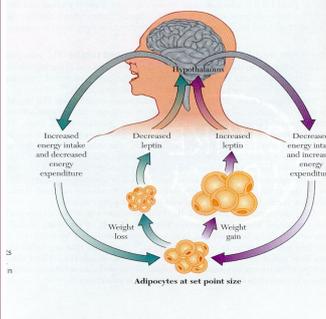
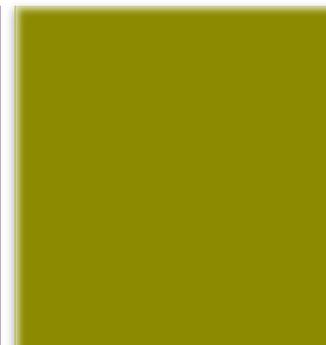


INSTITUTO DE
ESPAÑA

REAL
ACADEMIA
NACIONAL DE
FARMACIA



IV Y V CURSOS AVANZADOS SOBRE OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

Dirección

Francisco J. Sánchez Muniz

Coordinación

Ascensión Marcos Sánchez y J. Alfredo Martínez Hernández

2 Créditos ECTS concedidos por: Universidad Complutense, Universidad de Alcalá de Henares



MONOGRAFÍA XLVI

IV Y V CURSOS AVANZADOS SOBRE OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO



Director
Francisco José Sánchez Muniz

Coordinadores
Ascensión Marcos Sánchez
José Alfredo Martínez Hernández

2018

Editor: Francisco José Sánchez Muniz
Co-editoras: Sara Bastida Codina, Eva Gesteiro Alejos, Alba Garcimartín Álvarez

ISBN: 978-84-946424-7-0
Edita: Real Academia Nacional de Farmacia
Año: 2018

Todos los derechos reservados. Este libro no podrá ser reproducido por ningún medio, ni total ni parcialmente, sin el previo permiso escrito del coordinador y del editor.

INDICE

Autores	8
Prólogo	13
1.- Obesidad. Un componente clave del síndrome metabólico	17
2.- El papel de los medios en la obesidad	45
3.- Gasto energético: Algo más que balance	65
4.- El tejido adiposo en la obesidad	87
5.- Implicaciones de la obesidad: Neuroinflamación y neurodegeneración	101
6.- La selección y elección de los alimentos. Hiper, normo e hipocatadores	117
7.- Riesgo cardiovascular en obesidad y síndrome metabólico	139
8.- Genética y epigenética de la obesidad	149
9.- Papel de los genes <i>Clock</i> en la obesidad y síndrome metabólico	161
10.- Nutrición de precisión para la prevención y tratamiento de la obesidad y síndrome metabólico	173
11.- Obesidad y <i>diabetes mellitus</i> tipo 2	191
12.- Modelos experimentales de obesidad	205
13.- Obesidad y actividad física. Nuevas perspectivas: Adaptaciones al ejercicio en la señalización muscular mediada por leptina	217
14.- Programación fetal de la obesidad	233
15.- Riesgo de desarrollar trastornos del comportamiento alimentario y su relación con la obesidad en adolescentes	251
16.- Obesidad y cáncer. De los mecanismos moleculares a la prevención de la enfermedad	263
17.- Obesidad y síndrome metabólico en el estudio <i>Predimed</i>	275
18.- Obesos “metabólicamente sanos” vs obesos “metabólicamente enfermos”	293
19.- Silicio como ingrediente funcional en obesidad e hígado graso	305
20.- Inmunonutrición y obesidad	315
21.- Remedios adelgazantes y obesidad	327
22.- Obesógenos	349
23.- Tratamiento farmacológico de la obesidad	357
24.- Cirugía plástica vs cirugía bariátrica	373
25.- Microbiota intestinal y su relación con la obesidad	389
Epílogo	413

AUTORES / PONENTES





Mariano Esteban Rodríguez

Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.
Centro Nacional de Biotecnología, CSIC.
E-mail: mesteban@cnb.csic.es



Francisco José Sánchez Muniz

Catedrático de Nutrición y Ciencia de los Alimentos.
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC) y Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.
E-mail: frasan@ucm.es



Federico Mayor Zaragoza

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.
Exdirector General de la UNESCO.
E-mail: fmayor@culturadepaz.org



Prof. Dra. Marcela González-Gross

Catedrática de la Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte-INEF. Universidad Politécnica de Madrid.
E-mail: marcela.gonzalez.gross@upm.es



Prof. Dra. María P. Portillo

Catedrática de Nutrición y Bromatología.
Universidad del País Vasco.
E-mail: mariapuy.portillo@ehu.es

**Roberto Medina-Santillán**

Departamento de Investigación y Posgrado Escuela Superior de Medicina Instituto Politecnico Nacional. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y Medicina.
E-mail: robmedsan@yahoo.com

**Lina Badimon**

Centro de Investigación Cardiovascular-ICCC y CiberCV, IIB-SantPau, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona. Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.
E-mail: lbadimon@csic-iccc.org
/LBadimon@santpau.cat

**José M. Ordovás**

J-M USDA Human Nutrition Research Center on Aging Tufts University, 02111-Boston, MA, USA. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.
E-mail: jose.ordovas@tufts.ed

**Dolores Corella**

Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain; CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.
E-mail: dolores.corella@uv.es

**J. Alfredo Martínez**

Centro de Investigación en Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.
IMDEA Alimentación Madrid
E-mail: jalfmtz@unav.es



Manuel R. Benito de la Heras

Catedrático de Biología Molecular. Facultad de Farmacia.

Universidad Complutense de Madrid. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

E-mail: benito@ucm.es



Miguel Vázquez Velasco

Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

E-mail: miguelwfar@hotmail.com



Amelia Guadalupe-Grau

ImFINE Research Group. Madrid.

E-mail: amelia.guadalupe@gmail.com



Eva Gesteiro Alejos

Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC) y Grupo de Investigación ImFine. Universidad Politécnica de Madrid.

E-mail: eva_merida@hotmail.com



Ana Mª Vesés Alcabendas

Dpto Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid.

E-mail: amveses@ictan.csic.es

**Ana Ramírez de Molina**

Molecular Oncology Group, Precision Nutrition and Cancer Program, IMDEA-Food Institute, CEI UAM+CSIC, Madrid.

E-mail: ana.ramirez@imdea.org

**José Vicente Sorlí Guerola**

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universitat de València. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. GdT SVMFiC “Diabetes y Nutrición”.

E-mail: jose.sorli@uv.es

**Ángel García-Quismondo Fernández**

Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

E-mail: ag-qf@hotmail.com

**Alba Garcimartín Álvarez**

Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

E-mail: a.garcimartin@ucm.es

**Ascensión Marcos**

Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

E-mail: amarcos@ictan.csic.es



Pilar León Izard

Vocal de Alimentación del Colegio de Farmacéuticos de Madrid.

E-mail: pleonizard@hotmail.com



Antonio Luis Doadrio Villarejo

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. Departamento de Química Inorgánica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

E-mail: antoniov@ucm.es



Juana Benedí González

Departamento. de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

E-mail: jbenedi@ucm.es



Jesús M. Culebras

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. Fundador de la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral (SENPE) Profesor Titular de Cirugía. Director de The Journal of Negative & No Positive Results. Director Emérito de Nutrición Hospitalaria.

E-mail: doctorculebras@gmail.com



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.

E-mail: cnombela@uimp.es



PRÓLOGO

Mariano Esteban Rodríguez

Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia

La obesidad, en sus diversos grados, ha sido definida por la OMS como la verdadera pandemia del siglo XXI. A día de hoy, cerca del 25% de la población mundial sufre sobrepeso u obesidad en el mundo. El incremento de masa grasa promovido por un desequilibrio entre ingreso y gasto energético, junto con modificaciones en las concentraciones de factores metabólicos e inflamatorios y de condicionantes genéticos, epigenéticos y metagenéticos, incrementa el riesgo de padecer obesidad y las patologías integradas en el cuadro patológico conocido como Síndrome Metabólico.

En el último cuarto del siglo XX, la obesidad adquirió verdadera importancia como enfermedad, por el gasto social y sanitario que originaba, poniéndose en marcha diferentes programas para conocer los principales factores que contribuían a tal patología así como aquellos tratamientos más eficaces que ayudarían, a su vez, a reducir ciertas comorbilidades y trastornos asociados. Sin embargo, su naturaleza multifactorial, el desconocimiento de muchos mecanismos moleculares implicados y algunas pautas terapéuticas incorrectas contribuyó en gran parte al fracaso generalizado en el tratamiento y prevención del sobrepeso y la obesidad, con el seguimiento por un sin número de personas con obesidad o sin ella de multitud de dietas pintorescas y heterodoxas, conocidas como dietas milagro. De igual forma, se utilizaron de forma indiscriminada y peligrosa concentrados hormonales de hipotálamo-hipófisis, hormonas tiroideas y, posteriormente, anfetaminas, con los que se consiguieron éxitos terapéuticos parciales y muchos efectos secundarios indeseados, obligando a retirar estos fármacos y otros muchos por la falta de resultados contrastados y relevantes.

A partir de 1966, año del descubrimiento de la leptina, se han ido conociendo muchos aspectos sobre la composición, efectos y mecanismos de acción de hormonas, péptidos y neurotransmisores implicados en la obesidad, reconociéndose al tejido adiposo como un órgano endocrino auténtico, complejo y plural, capaz de secretar más de cincuenta sustancias que tienen relación directa con la fisiopatología y prevención de la enfermedad. Posteriormente se identifica la relación íntima entre obesidad y resistencia a la insulina e inflamación y entre obesidad y otras patologías crónicas de gran prevalencia. De hecho algunos fármacos antidiabéticos de la actualidad son también eficaces en el tratamiento de la obesidad. La aplicación de técnicas cada día más sofisticadas y en grupos poblacionales más numerosos ha permitido evaluar la contribución de la genética, epigenética y metagenética en el origen y desarrollo de la obesidad y de sus trastornos relacionados. Así por ejemplo, la incapacidad de transformar la grasa blanca” como almacén de calorías en grasa parda o “buena” que quema energía, está relacionada con la proteína llamada MKK6, que está aumentada en los adipocitos de las personas obesas. El conocimiento y tratamiento de las alteraciones en el comportamiento social y los aspectos psicológicos negativos del enfermo obeso han ido adquiriendo también una importancia indiscutible.



A pesar de estos avances, y especialmente en las tres últimas décadas, ha seguido incrementándose la incidencia y prevalencia de obesidad, tanto en países del mundo desarrollado como en vías de desarrollo. Por ello, la investigación sobre esta enfermedad metabólica y las estrategias para combatirla se han multiplicado y son en la actualidad temática prioritaria y obligada de los programas de salud pública, donde se incide en recuperar hábitos de vida saludables que pasan por dietas correctas y optimizadas y por evitar el sedentarismo. No cabe duda que existe esperanza y clara voluntad de encontrar solución a esta patología, no sólo por sus propios inconvenientes, sino por estar asociada a gran número de comorbilidades. Por ello el espectro de actuaciones se ha ampliado a todas las edades y etapas de la vida, considerando al embarazo, al periodo perinatal y a la infancia etapas cruciales en el desarrollo de tal patología. Sin embargo, no cabe duda que la lucha contra la obesidad también implica esfuerzos en la búsqueda de farmacoterapias “multidiana” optimizadas. En estas estrategias queda claro que la lucha contra la obesidad va más allá de la mera actuación individual y requiere integración de actuaciones sociales nacionales e internacionales para que adquiera visos de éxito y realidad,

La Real Academia Nacional de Farmacia como centro reconocido de cultivo y difusión de las Ciencias Farmacéuticas, entidad que representa la excelencia en los diversos campos de las ciencias de la salud, organizó en 2014, 2015 y 2016 tres cursos Avanzados sobre Obesidad con la asistencia de alumnos tanto de forma presencial como “on line”. La publicación “on line” de las ponencias de esos cursos se recogió en libros electrónicos y Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia, mientras que el tercero se publicó en un número especial de Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia, órgano de expresión de esta Real Academia, hecho que contribuyó en gran manera a una notable difusión de tales eventos. En base a las anteriores consideraciones y dado el éxito obtenido, esta Real Institución aprobó la organización del “Cuarto Curso Avanzado sobre Obesidad al que se añadió el término “Síndrome Metabólico”, el cual se celebró en esta Real Academia en marzo de 2017.

Considerando la importancia de la formación continuada y el papel activo que a este respecto mantiene la Real Academia Nacional de Farmacia, a instancias del Profesor Académico de esta Real Institución, el profesor Sánchez Muniz, la Junta de Gobierno de esta Real Academia aprobó con fecha 19 de octubre de 2017 la organización del “Quinto Curso Avanzado sobre Obesidad y Síndrome Metabólico”, el cual se desarrollará los días 19 a 22 de febrero de 2018. Si bien las actividades para optar a la obtención de dos créditos ECTS para Grado en Ciencias de la Salud por las Universidades Complutense y Alcalá continuarán para los alumnos que lo deseen los días 23 y 26 de febrero de 2018.

Este quinto curso va de nuevo dirigido preferentemente a alumnos, sin olvidar la posibilidad de que profesionales y estudiosos de este cuadro patológico pudieran tener acceso “on-line” a esta parcela del conocimiento científico. Además de contar con expertos, entre los que se incluyen Académicos de nuestra Real Academia y de otras Reales Academias, contamos con profesionales invitados, nacionales y extranjeros y con profesorado joven. Este hecho es totalmente innovador y se encuadra dentro del contexto de “Academia Joven”, y que ocupa la mayor parte del tercer día de este curso con el título “Encuentro con jóvenes investigadores”.



Mediante conferencias y video-conferencias que esperamos lleguen a diferentes puntos de España y Latinoamérica, este V Curso Avanzado sobre Obesidad y Síndrome Metabólico presenta y analiza muchas parcelas relevantes de dicha patología, que incluyen además, la realidad epidémica en España y en el mundo, las estrategias para combatirla, el papel de la dieta y el ejercicio, la realidad de la obesidad y el síndrome como enfermedades inflamatorias y el riesgo cardiovascular que implican, su relación con otras comorbilidades, y una puesta al día de su prevención y tratamiento con fármacos y con dieta de precisión en el marco de la genética y la epigenética, sin olvidar la enorme actualidad del papel de factores hedónicos que modulan la elección y selección de dietas, de los contaminantes y obesógenos, y de la microbiota intestinal.

Las ponencias impartidas en el IV Curso, han sido actualizadas editadas y recogidas en una monografía del Instituto de España y de la Real Academia Nacional de Farmacia, la cual servirá de libro de consulta para aquellos alumnos que lo deseen y estarán disponibles al inicio del V Curso Avanzado sobre Obesidad y Síndrome Metabólico.

Como Presidente de esta Academia me siento enormemente satisfecho ante esta iniciativa con mi agradecimiento a profesores y alumnos por el buen hacer del pasado curso y de este que comienza ahora que indudablemente contribuirá a un mayor conocimiento científico sobre la Obesidad y el Síndrome metabólico y sus consecuencias en salud.

La asistencia ha sido abierta, limitada hasta completar el aforo de esta sala. Los alumnos no presenciales y los profesionales interesados podrán seguir el curso “on line”. Los alumnos presenciales matriculados en las Universidades Complutense y Alcalá, que lo solicitaron, además de obtener un diploma acreditativo donde se certifica un crédito docente de 20 horas, podrán optar a dos créditos optativos docente ECTS que dichas universidades otorgaban, tras realizar la correspondiente evaluación de los conocimientos adquiridos.

Quiero por último agradecer al director del Curso, a los coordinadores y editores de la monografía, la importante tarea de seleccionar los temas y los ponentes, preparar el programa, conseguir los resúmenes y manuscritos correspondientes de cada tema y su posterior edición para su publicación. También mi gratitud a la secretaría administrativa de la Real Academia Nacional de Farmacia por haber realizado un gran trabajo, recogiendo y seleccionado las numerosas solicitudes que llegaron de muchos puntos de España y de Latinoamérica. Y como no, muchas gracias a ustedes, los más importantes, los alumnos, que hacen posible la celebración de este curso y que con su entusiasmo catalizan la publicación del mismo y su difusión. No me cabe duda que este nuevo curso, será para Uds. inolvidable y de él recibirán material científico de gran importancia, actualidad y obligada consulta para futuros eventos.

Muchas gracias.



1 OBESIDAD UN COMPONENTE CLAVE DEL SÍNDROME METABÓLICO

OBESITY A KEY COMPONENT OF THE METABOLIC SYNDROME

Francisco José Sánchez Muniz

Catedrático de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC) y Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

E-mail: frasan@ucm.es

RESUMEN

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, desencadenando una ganancia significativa de la masa grasa y del peso. De hecho un porcentaje elevado de niños y adultos son ya obesos en muchos países. 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 aporta un análisis general de medidas dietéticas que atañen a la prevención y tratamiento de la obesidad y por ende de los componentes del síndrome metabólico. Se insiste en las ventajas de utilizar dietas hipocalóricas balanceadas tipo mediterránea por la variedad de alimentos que contiene, los menores riesgos que implica para la salud, la menor tasa de abandonos en el tratamiento de la obesidad y los mejores efectos sobre 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.

Palabras clave. Obesidad, Síndrome metabólico, Métodos de diagnóstico, Adultos, Niños, Afectaciones clínicas, Prevención, Tratamiento dietético.



SUMMARY

Obesity is a complex and multifactorial chronic disease where, several genetic, metabolic, hormonal, social, cultural factors are at work. Their interaction induces an energy intake and expenditure unbalance, originating significant increase in the body fat and weight. In fact a high proportion of adults and relevant of children are already obese in many countries. In this chapter the current mapping of obesity, as well as its negative clinical implications and associations with most prevalent chronic diseases (e.g. Metabolic syndrome) are discussed. The adequacy of methods and ranges to be applied in the diagnosis and evaluation of obesity and the metabolic syndrome are commented. Some dietary central facts on the prevention and treatment of obesity and metabolic syndrome are included. Emphasis is done on the convenience of prescribing and consuming hypocaloric balanced Mediterranean diets due to the variety of foods their contain, lower health risk and abandons observed and better effects on insulin resistance, key link of metabolic syndrome compounds. The chapter ends commenting some relevant policies and strategies as the Spanish NAOS as plausible options to guarantee adequate and healthier lifestyles and, thus, to arrest such growing pandemia and their negative consequences.

Key words. Obesity, body fat and weight, Methods and diagnosis, adults, children, prevention, clinical affectations, Prevention, Treatment, Diet.

Abreviaturas y acrónimos: AGL, Ácidos grasos libres; DALYS, Disability Adjusted Life Years o años ajustados de discapacidad; DEXA, Densitometría de rayos X de doble energía; DMT2, Diabetes Mellitus tipo 2; ECV, Enfermedad cardiovascular; HDL, Lipoproteínas de alta densidad; HDL-colesterol, Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad; IDF, Federación Internacional de Diabetes; IMC, Índice de Masa Corporal; IOTF, the Obesity Task Force; LDL-colesterol, colesterol transportado por Lipoproteínas de baja densidad; NAOS, Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad; NCEP ATP III, Programa Nacional para la Educación en el colesterol. Panel para el Tratamiento del Adulto III; OECD, Organization for Economic Co-operation and Development; OMS, Organización Mundial de la Salud; PERSEO, Programa Escolar de Referencia para la Salud y el Ejercicio contra la Obesidad; SEEDO, Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad; VLDL, Lipoproteínas de muy baja densidad.



1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es considerada hoy una pandemia que no afecta solo a todos los países industrializados, sino también a aquellos países con economías en transición o incluso a los países en desarrollo y ha llegado a ser en las últimas décadas un problema común y serio bajo el punto de vista de salud y, por ende, por el enorme gasto sanitario que implica (1).

En 2001 se acuñó por la OMS el término “Globesity” para definir la gravedad de tal pandemia (2). De hecho, se ha sugerido que en el Reino Unido para el año 2050, 60% de los hombres y 50% de las mujeres podrían ser obesos. Sólo en USA se denuncia que la obesidad contribuye con más de 300.000 muertes anuales y con un coste que alcanza más de 100.000 millones de \$ USA (1).

La obesidad es una enfermedad multifactorial en la que participan múltiples factores tanto de tipo genético como metabólico, hormonal, social y cultural, que de forma coordinada e interactiva originan un desequilibrio entre el ingreso y el gasto energético, desencadenado a largo plazo una ganancia significativa de la masa grasa y del peso corporal (3-5).

Sin duda la obesidad ha despertado un enorme interés científico y social, entre otras razones por su relación con otras muchas patologías y porque afecta al comportamiento y a las relaciones entre individuos (1, 3). La obesidad, junto con el incremento del colesterol sérico y de presión arterial, ingesta insuficiente de verdura y frutas, inactividad física y abuso de alcohol, es uno de los siete principales factores de riesgo de mortalidad prematura en Europa. Pero además, la aplicación de múltiples “remedios” muchos de ellos extravagantes e inoperantes (6, 7), que no han sabido frenar su creciente prevalencia, junto al conocimiento de nuevos factores potencialmente implicados (p.ej. plaguicidas, disruptores endocrinos) ha originado que la obesidad sea tema prioritario de Salud Pública en todo el mundo (8).

2. DEFINICIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, multifactorial, compleja caracterizada por el aumento del tamaño de la grasa corporal por encima de ciertos límites que se manifiesta por alteraciones morfológicas y aumento de peso junto con riesgo incrementado de mortalidad (4, 5, 8). En términos científicos obesidad debe ser equivalente a adiposidad, ya que no es en sí el incremento de peso, sino el acúmulo de grasa y su localización la que condicionan el incremento de morbi-mortalidad total y de enfermedades crónicas (4, 5, 8).

En la actualidad se acepta que la obesidad se induce por un desequilibrio prolongado entre la ingesta calórica y el gasto energético (8). El exceso de energía se acumula en los en forma de triglicéridos, incrementando no sólo el tamaño y el número de los adipocitos. La capacidad de acumulación de grasa en los adipocitos es limitada, de forma que cuando se produce un desbordamiento de dicha capacidad o se alteran los mecanismos que lo regulan, se genera una situación metabólica que puede llegar a ser patológica.



3. TIPOS DE OBESIDAD

La obesidad puede clasificarse de diferentes formas (9, 10), así en función de los cambios en el número y tamaño adipocitos, la obesidad puede ser:

- Hiperplásica: llamada así el aumento del número de células.
- Hipertrófica: caracterizada por el aumento del tamaño de los adipocitos.

En función de la localización de la grasa corporal:

- Ginoide o periférica: Cuando la grasa se acumula a nivel de las caderas, muslos y glúteos. Este tipo de obesidad está más relacionado con problemas de retorno venoso en las extremidades inferiores y con artrosis de rodilla, no existiendo una relación neta entre este tipo de grasa y el incremento del riesgo cardiovascular.
- Androide, central o abdominal: cuando el exceso de grasa se localiza preferentemente en la parte superior del cuerpo: cara, cabeza, tórax y abdomen. Está ligado a complicaciones metabólicas y cardiovasculares y es típico de individuos sociables que disfrutan bebiendo y comiendo.
- Global o de distribución homogénea: es aquella en la que el exceso de grasa es generalizado y no predomina en ninguna parte del cuerpo.

En función de la etiología:

Primaria: cuya causa se debe a un desequilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético.

Secundaria: derivada de determinadas enfermedades cuyo origen puede ser:

- Endocrino (ovario poliquístico, hiperinsulinemia, hiperfunción suprarrenal, hipotiroidismo, etc.).
- Genético, causada por anormalidades cromosómicas (monogénicas y/o sindrómicas) o por interacción de diferentes polimorfismos genéticos (poligénicas).
- Hipotalámico, poco frecuente en humanos y está asociada a tumores, traumatismos, etc.
- Xenobiótico: derivada de la utilización de determinados fármacos (glucocorticoides, insulina, antidepresivos tricíclicos, estrógenos, etc.).

En función de la historia evolutiva:

Desarrollada desde la niñez o en la vida adulta.

Atendiendo a la respuesta frente a medidas terapéuticas se clasifica en:

- Estática: Aquella que no responde a tratamientos reductores, o a su existencia durante periodos muy largos de tiempo.



- Dinámica, aquella de implantación relativamente reciente que presenta buen pronóstico por su buena respuesta a los tratamientos.

En términos didácticos “ser gordo” respondería al concepto de obesidad estática mientras que “estar gordo” sintonizaría con la idea de obesidad dinámica.

4. DIAGNÓSTICO DE OBESIDAD

En 1985, en la primera Conferencia Internacional sobre control de peso, celebrada en Montreux (Suiza) (11), se concluyó que la definición más simple y adecuada del peso ideal venía determinada por un Índice de Masa Coporal (IMC), o índice de Quetelet entre 20 y 25 kg/m², que correspondía, en términos didácticos, al peso de un individuo con una edad determinada que implique un menor riesgo de mortalidad o una mayor expectativa de vida. Este criterio ha sido aceptado por multitud de grupos de trabajo para hacer que los resultados obtenidos en diferentes países sean comparables. Así, la OMS, y la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) recomiendan el uso del IMC y lo consideran un indicador de adiposidad corporal indiscutible en los estudios epidemiológicos realizados en población adulta entre 20 y 69 años (12).

Sin embargo, el empleo de este índice ha sido muy criticado, ya que si obesidad es equivalente a adiposidad, el parámetro fundamental a determinar sería la cantidad de grasa y no un parámetro que derive del peso. Desafortunadamente, no existe el método “Gold Standard”, barato y asequible para la determinación de la grasa corporal, con lo que la determinación del IMC, teniendo en cuenta su fácil empleo y accesibilidad, es hoy por hoy insustituible,

Entre las limitaciones que presenta el IMC resaltaremos:

- En su cálculo se excluye el impacto de la grasa abdominal, factor decisivo en la morbimortalidad asociada a la obesidad.
- La correlación del IMC y la talla pueden estar influidas por la edad, especialmente en las personas ancianas donde los cambios en la composición corporal condicionan un incremento de la masa grasa total y donde la medida de la talla es muchas veces incorrecta por la presencia desviaciones de columna, osteoporosis o cifosis.
- El tamaño del tronco y la longitud de las piernas son factores que pueden distorsionar la medida del IMC.
- En algunos deportistas con gran desarrollo de la masa magra, la determinación del IMC no refleja fielmente el grado de adiposidad, pudiendo diagnosticarse de forma errónea obesidad.

A pesar de todo, el IMC ofrece, en la mayoría de la población, una correlación estrecha con el grado de adiposidad, aportando una gran facilidad para el diagnóstico clínico y una escasa variabilidad cuando intervienen diferentes observadores. Por todo ello, el IMC se utiliza para definir la obesidad y para valorar la respuesta al tratamiento de reducción de peso. Se calcula dividiendo el peso en kg, por la talla en



metros al cuadrado. En la Tabla 1 se muestra una clasificación de los distintos grados de sobrepeso y obesidad atendiendo al IMC.

En general, se entiende por sobrepeso cuando la relación del peso corporal con la talla al cuadrado, se encuentra para valores del IMC entre 25-30 kg/m². Se define obesidad, cuando el IMC es ≥ 30 kg/m².

Tabla 1. Clasificación del sobrepeso y obesidad según el Índice de Masa Muscular (IMC)

Valores límites del IMC (kg/m ²)	Grado de sobrepeso/obesidad
< 18,5	Peso insuficiente
18,5-24,9	Normopeso
25-26,9	Sobrepeso grado I
27-29,9	Sobrepeso grado II (preobesidad)
30-34,9	Obesidad de tipo I
35-39,9	Obesidad de tipo II
40-49,9	Obesidad de tipo III (mórbida)
>50	Obesidad de tipo IV (extrema)

Tomado de Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) (12).

La SEEDO (12), en sus documentos de consenso para el diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad, contempla un abanico de posibilidades para clasificar las sobrecargas ponderales en función del IMC. Se aceptan valores hasta 27 kg/m² como normopeso en el caso de que no existan otros factores de riesgo asociados. Estos criterios antropométricos, junto a la posible coexistencia con otros factores de riesgo también vienen reflejados en los protocolos de prevención e intervención sobre la obesidad de la Asociación Americana de Obesidad.

Entre las muchas técnicas empleadas para la estimación de la grasa corporal y su localización (13, 14) se encuentran:

Los métodos antropométricos. Entre ellos sobresalen la medida de la talla, el peso, el IMC, el perímetro de cintura, el cociente cintura/cadera, el diámetro sagital, la medida de pliegues cutáneos, el índice de conicidad, la relación cintura/talla.

Métodos densitométricos. Destacan la pesada en inmersión y la plestimografía. Técnicas de dilución con agua tritiada, con deuterio, con isótopos de potasio. La utilización de ciclopentano, kriptón permiten mediante técnicas más o menos sofisticadas cuantificar respectivamente el contenido de agua total, de potasio corporal total y de grasa total.

Aunque el Gold standard de los métodos para determinación de la masa grasa y de otros componentes corporales es la Densitometría de rayos X de doble energía (DEXA), también se utilizan otros métodos como la Interactancia infrarroja, la Impedanciometría, sea impedancia bioeléctrica tetrapolar, o por conductividad eléctrica total, la ecografía o Activación de neutrones por ultrasonidos, la Tomografía axial computerizada, la Resonancia magnética nuclear.



En población infantil y, dado que entre otros aspectos, la talla, el peso, el peso relativo para la talla, cambian con los años hasta estabilizarse a los 18-21 años, deben utilizarse tablas percentiladas para ambos sexos. En ellas se relacionan el IMC con una edad determinada, definiéndose el percentil 85 como punto de corte para definir sobrepeso y el percentil 95 como discriminante de obesidad. En España, las Tablas de la Fundación Faustino Orbegozo (15) son de casi obligado empleo en estados epidemiológicos. No obstante, también se tienden a usar los estándares de la OMS, con el objetivo de realizar comparaciones entre diferentes países o zonas, siendo aconsejable utilizar y expresar los resultados acorde a criterios de referencia locales y emplear complementariamente los criterios de the Obesity Task Force (IOTF) como punto de corte o expresarlos como Z-score. No obstante, la medida del IMC en población infanto-juvenil tiene las mismas limitaciones que en el adulto, ya que no discrimina entre chicos musculosos y obesos, ni tampoco informa de la localización de la grasa.

5. EPIDEMIOLOGÍA. PREVALENCIA DE OBESIDAD. EL MAPA ACTUAL DE LA OBESIDAD

La obesidad es actualmente la enfermedad metabólica más prevalente del mundo desarrollado, ya que 1,6 mil millones de seres humanos en el mundo tienen un peso superior al peso ideal y de ellos aproximadamente 700 millones son obesos (Figura 1).



Figura 1. Obesos en el mundo. The Clinic (16). Disponible en <https://www.google.es/search?q=the+clinic+2017+mapa+de+obesidad&newwindow>.

Finucane y col. (17) estimaron hace unos años la tendencia mundial a incrementarse la media del IMC en adultos con 20 o más años en 199 países. Destaca en estos datos:



a) la prevalencia sorprendentemente elevada de sobrepeso/obesidad en las regiones donde tradicionalmente la malnutrición era un problema dominante (p.ej. Latino-América, las Islas del Caribe, medio Oriente y China, Australasia, Vietnam y las Islas del Pacífico); b) existe un proceso global que señala que en los adultos a edades tempranas van ganando peso; de tal forma que la mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad se encuentra en el grupo de 45-59 años en muchos países; y c) la prevalencia de obesidad, en muchas regiones del mundo, es más elevada en mujeres, lo que constituye un tema importante de salud, ya que las mujeres son más susceptibles de desarrollar diabetes que los hombres. Las diferencias son marcadas en el Medio Oriente y en las regiones africanas mientras que en Europa y Latino América las diferencias no son tan claras. En Europa se encontraron profundas diferencias, con un gradiente Norte-Sur. Así, los países Mediterráneos tienen prevalencias más elevadas que muchos del Norte, mientras que UK y Finlandia presentan, a su vez, niveles más elevados que sus vecinos.

Los resultados de ese estudio (17) muestran que entre 1980 y 2008 las medias de IMC estandarizadas para edad en hombres se incrementaron en todas las regiones estudiadas, excepto en la zona central de África y el sur de Asia. En los países de mayor ingreso, el IMC incrementó en los hombres de forma máxima en USA (1,1 kg/m²/década), seguida de UK (1,0 kg/m²/década) y Australia (0,9 kg/m²/década), y donde menos en Brunei, Suiza, Italia y Francia (0,3-0,4 kg/m²/década). Globalmente el IMC se incrementó en las mujeres 0,5 kg/m²/década entre 1980 y 2008. El mayor aumento ocurrió en Oceanía (1,8 kg/m²/década) seguido de la zona latina de América Central (1,3-1,4 kg/m²/década). También en USA, Nueva Zelanda y Australia el incremento fue del orden de 1,2 kg/m²/década. En la zona central de Asia y Este de Europa y Singapur cambió menos de 0,2 kg/m²/década. Estudios posteriores realizados en 2007-2008, señalan que la tendencia al incremento por década observada con anterioridad se ha ralentizado. Así, en USA la prevalencia de Obesidad fue del 32,2% en los hombres adultos y 35,5%.

En la Figura 2 se resumen las tasas de cambio en la prevalencia de sobrepeso ocurridas en las últimas décadas en algunos países y las tendencias de cambio.

Los datos de la Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) de 2012 sugieren que más de 1 de cada 4 adultos en muchos países eran obesos. En España, la prevalencia de obesidad (22,4%) es mayor que la media de los países de la OECD (16,9%). Según previsiones de la OECD, se espera que en la década entre 2010 y 2020 tenga lugar un incremento del 7% en la obesidad y el sobrepeso.

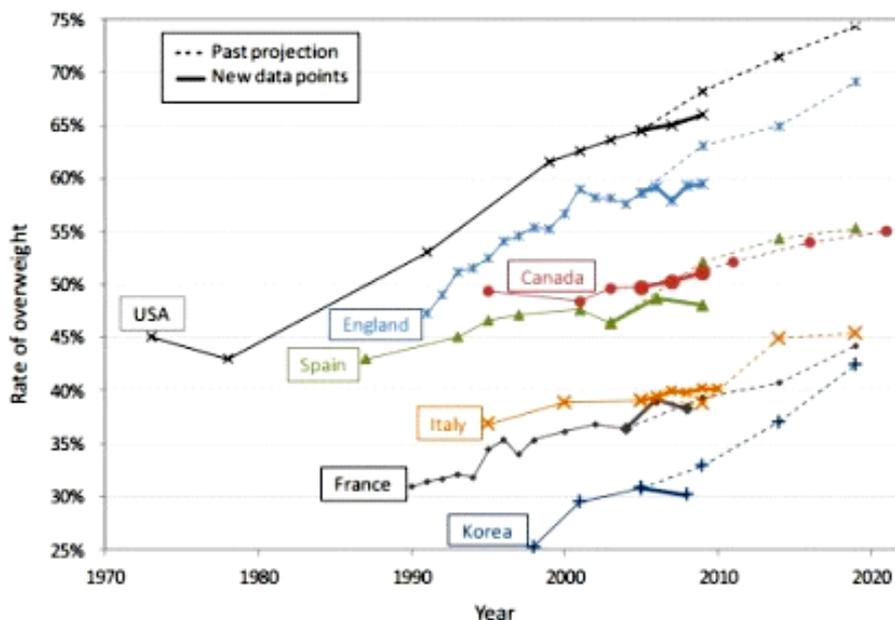


Figura 2. Tasas estandarizadas de sobrepeso más obesidad y tendencias en las últimas décadas en algunos países del mundo. Nótese el fuerte incremento previsto para España. Modificada de OECD (18).

En el estudio DORICA (19), realizado en población española de 25-65 años en la década 1990-2000, se estimó una prevalencia de obesidad del 15,5%. Posteriormente el estudio ENRICA (20), realizado en 12.883 adultos entre 2008-2010, señaló que 22,9% de los participantes tuvieron obesidad y 39,4% sobrepeso (la suma 62,3%), lo que sugiere al comparar ambos estudios un incremento muy marcado de la prevalencia en los últimos 20 años. Estos datos son más elevados que los obtenidos en la última encuesta Nacional de Salud (2011-2012) (21) donde un 54% de la población con más de 18 años tenían sobrepeso u obesidad; 18% de hombres y 16% de las mujeres resultaron obesas, mientras que 37% tenían sobrepeso (Figura 3). Hay que tener en cuenta que en la encuesta Nacional los datos fueron auto-referidos, lo que puede suponer una minusvaloración de la obesidad y/o sobrepeso.

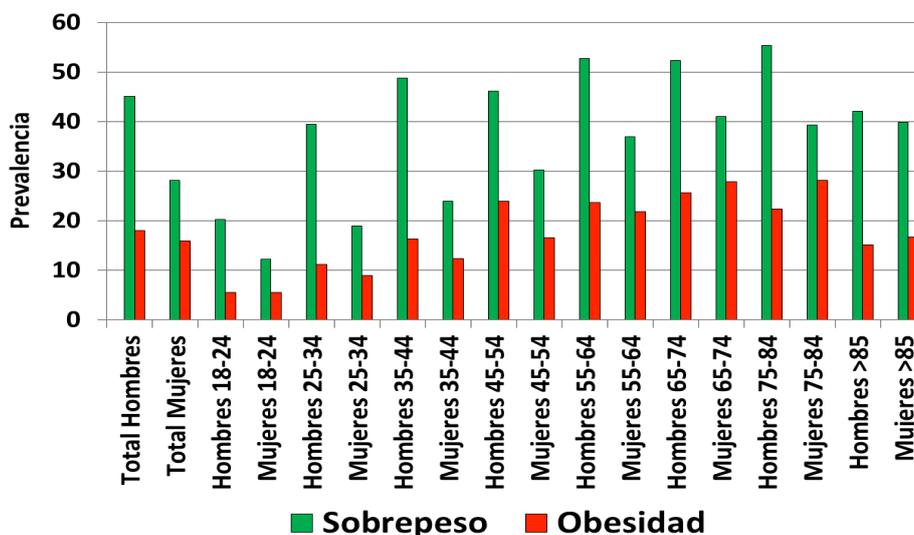


Figura 3. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España. Población adulta en España. Confeccionada a partir de los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2011-12, publicados en 2013 (21).



5.1 Prevalencia de obesidad y tendencia en los niños.

Las estimaciones de prevalencia de obesidad más sobrepeso en los países OECD y otros emergentes en la población infantil entre 5-17 años aportan valores medios de 21,4% en chicas y 22,9% en chicos (18). Uno de cada 5 niños tiene sobrepeso/obesidad en todos los países. En Grecia, USA e Italia las figuras se acercan a 1 de cada 3. En muchos países los chicos tienen niveles de sobrepeso y obesidad mayores que las chicas. Sin embargo, en los países nórdicos (Suecia, Noruega y Dinamarca) junto con UK, Holanda y Australia las chicas tienden a tener niveles más elevados. La obesidad se estima en Brasil en un 21,1% en las chicas y 23,1% en los chicos.

Cattaneo y col. (22) han encontrado que a la edad de 4 años, la prevalencia de obesidad más sobrepeso va desde el 11,8% de Rumanía al 32,3% de España. Las regiones Mediterráneas y las Islas Británicas muestran tasas más elevadas que las regiones Media, Norte y Este de Europa, y generalmente más en chicas que en chicos.

Una revisión de la OECD (18) incluyendo datos de 9 países en más de 467.000 niños entre 2 y 19 años, evidencia que en algunos países como Francia, Australia, Europa, Japón y USA, ha habido una estabilización en la tendencia durante las dos últimas décadas. Sin embargo, también señala que tras la estabilización están ocurriendo nuevas etapas de incremento. Este es el caso de UK, particularmente en los niños con nivel socioeconómico más bajo. En los niños chinos el incremento de obesidad en los últimos 25 años varió del 0,2% en 1985 al 8,1% en 2010. Este aumento está siendo más marcado en chicos que en chicas en todos los grupos de edad.

La prevalencia de sobrepeso/obesidad en los niños españoles está entre las más elevadas de la OECD (18). Así, uno de cada 3 niños con 13-14 años tiene sobrepeso/obesidad. Utilizando los puntos de corte de IOTF, Pérez Rodrigo (23), señala que la obesidad fue del 6,3% en 1998-2000, mientras que el sobrepeso más obesidad afectaba al 24,4%. La evolución observada en el Estudio Cuenca en el periodo 2004-2010 (24) señala que la prevalencia de sobrepeso y adiposidad se ha incrementado de forma continua en los chicos, pero no el sobrepeso y porcentaje de grasa entre las chicas. Una comparación entre los niveles de obesidad en los estudios transversales llevados a cabo en las mismas regiones y grupos de edad en el estudio enKid en 1998-2000 y en el estudio PERSEO en 2009 sugieren un incremento de la prevalencia en los escolares entre 1,5 y 4 % en la mayoría de las regiones, excepto en Canarias donde la prevalencia de sobrepeso/obesidad permanece muy elevada (21%) (23). Según el estudio ALADINO la prevalencia de obesidad en los escolares fue del 19,1% (22,0% en los chicos y 16,2% en las chicas). Juntos obesidad y sobrepeso llegaban al 48,3% en chicos y 42,1% en chicas (23, 25).

Según la última encuesta nacional de 2011-2012 basada en datos autorreferidos, la prevalencia de obesidad y sobrepeso fue 29% en chicos y 26,5% en chicas entre 2 y 17 años, con niveles más elevados en el intervalo 5-9 años. En los preescolares con menos de 5 años se ha observado incrementos dramáticos en las últimas décadas. La mayor prevalencia de obesidad acontece en los grupos con ingresos más bajos (23, 26).



6. ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD. DOS GRANDES FACTORES Y OTROS EMERGENTES.

Los mecanismos etiopatogénicos de la obesidad no se conocen con exactitud. No obstante, la pandemia actual de obesidad ha coincidido con cambios profundos en los hábitos en la población, tanto a nivel de patrones alimentarios como de actividad física. La obesidad suele originarse en la infancia y la adolescencia, y tiene su origen en una interacción genética y ambiental siendo, probablemente, más importante la parte ambiental (o conductual) que se establece por un desequilibrio entre ingreso y gasto energético (3, 8).

En la monografía correspondiente al III Curso Avanzado sobre Obesidad (4) se indicaba que los cambios sociales acontecidos a lo largo de las últimas décadas se han reflejado en España y en otras regiones mediterráneas, particularmente en los colectivos más jóvenes, debido al rápido abandono del perfil tradicional característico de la dieta mediterránea. Baste comentar que según Martínez-Sesmero (27) la adherencia a dieta mediterránea fue muy baja (6 puntos sobre un máximo de 14 en los padres y 5 sobre un máximo de 13 en los adolescentes). Todos estos aspectos resultan tremendamente negativos, ya que existe evidencia epidemiológica creciente sobre los beneficios de un estilo de vida tipo mediterráneo en la obesidad (8).

También se han perdido habilidades culinarias y las comidas familiares se hacen casi exclusivamente el fin de semana, mientras que en los días laborables, la comida principal la realiza cada miembro de la familia en un establecimiento de restauración-hostelería o en el lugar de estudio. Influenciados por la publicidad, también se abandona el consumo de alimentos no refinados, de menor densidad energética, ricos en fibra, minerales y vitaminas y es frecuente la selección de alimentos de alta densidad calórica.

Actualmente, se acepta que la obesidad presenta un claro componente ambiental, ya desde antes del nacimiento, unido al estilo de vida sedentario. Además, el género, la edad, los factores socioeconómicos y el nivel de educación o el entorno estresante y desfavorecido afectan a las conductas alimentarias y a la actividad física (26, 28) lo que redundará en el establecimiento de la obesidad.

También la genética presenta una influencia indudable, no obstante, la naturaleza poligénica de la obesidad dificulta su conocimiento y eficacia de los tratamientos. Además existe un conocimiento sólo parcial del papel de los diferentes polimorfismos implicados y su interacción con factores ambientales. Los estudios de asociación del genoma (genoma-wide association studies, GWAS) han permitido la identificación de loci relacionados con la obesidad, entre los que el gen FTO (Fat mass and obesity associated gene) es el más replicable y uno de los que muestra mayor significación estadística (28, 29). Sin embargo, a pesar de los avances en genética, los efectos combinados de todos los loci identificados explican un porcentaje relativamente pequeño de la herencia de las formas comunes de la obesidad.



Bajo un punto de vista homeostático, el nivel de reserva grasa en mamíferos depende de muchos procesos interconectados, entre los que se seleccionaremos el control del comportamiento alimentario y del gasto energético, el reparto prioritario de nutrientes por los tejidos y las vías anabólicas y catabólicas implicadas y relacionadas.

No obstante, los mecanismos implicados en el desajuste crónico del balance dinámico energético entre ingreso y gasto son muchos, por lo que puede ser simplista achacar obesidad simplemente a ese desequilibrio, mereciendo especial mención muchos factores emergentes entre los que destacan: el tejido adiposo marrón, la nutrigenómica y la microbiota, los cuales se tratarán de forma detallada en esta monografía del Instituto de España y de la Real Academia Nacional de Farmacia, por lo que no insistiremos en ellos. También en esta monografía se cursará sobre la influencia que tiene el periodo embrionario y fetal y perinatal en la obesidad y enfermedades asociadas en la edad adulta (30, 31).

7. CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA OBESIDAD

La obesidad y en particular la obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) es un factor predictivo de muerte prematura, aunque en parte su trascendencia sanitaria radica en su asociación con un conjunto de comorbilidades (Figura 4) entre las que destacan la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad cardiovascular (ECV) y el Síndrome metabólico. No es de extrañar, la aparición en bibliografía de términos como Diabesity que derivan de la conjunción de las palabras “obesity” (obesidad) y Diabetes (32).

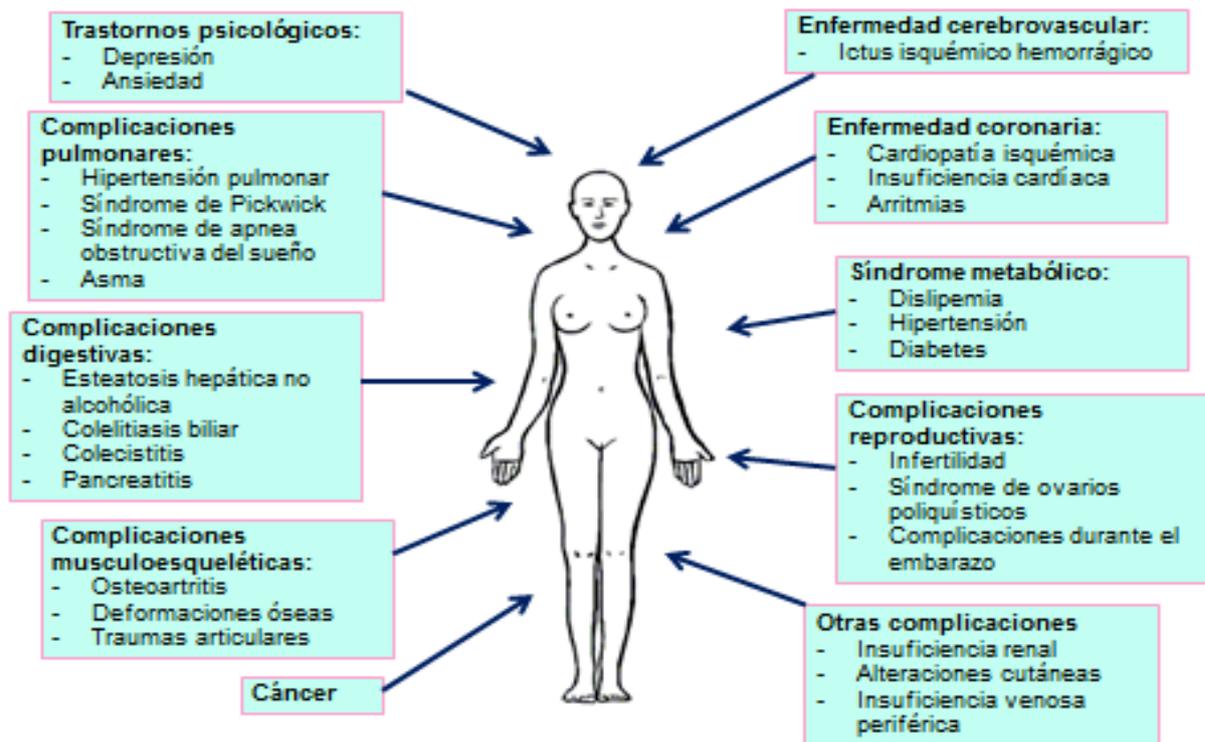


Figura 4. Principales complicaciones clínicas asociadas con la obesidad. Modificado de Jebb (33).



Diversos estudios epidemiológicos han descrito una relación directa entre IMC y mortalidad. No obstante, también se ha encontrado que tanto niveles reducidos ($<18,5 \text{ kg/m}^2$) como elevados ($>27,8 \text{ kg/m}^2$ para los varones y $>27,3 \text{ kg/m}^2$ para la mujeres) de IMC elevan el riesgo de mortalidad por todas las causas. Más recientemente Flegal y col. (34) analizaron la relación entre obesidad y mortalidad en un meta-análisis. Estos autores seleccionaron 97 estudios para el análisis con cerca de 3 millones de individuos, y concluyeron que el riesgo de todas las causas de mortalidad respecto al peso normal se incrementa en todas las causas y en los grados 2 y 3 de obesidad, mientras que el grado 1 no estuvo relacionado con incremento de la mortalidad y el sobrepeso se asoció con una mortalidad más baja.

Estudios recientes en 10 países europeos muestran que la obesidad dobla el Odds ratio de no poder llevar una vida activa normal. Los costes relacionados con cuidados de salud en obesos son al menos 25% más elevados que los de no obesos y se incrementan rápidamente con la ganancia de peso (35). Se ha estimado que la obesidad supone entre el 2 y el 6% del gasto sanitario en muchos países, del 5 al 10% en USA (hasta un 21% dependiendo de la metodología empleada) por tanto agravando la productividad y el desarrollo (35). Relevante es que si la tendencia observada en el incremento de la prevalencia continúa durante unos años, la expectativa de vida en nuestros descendientes sea menor que la que disfrutamos en la actualidad (23).

7.1 La obesidad como factor de riesgo de algunas enfermedades crónicas muy prevalentes.

La obesidad está implicada en la génesis de múltiples enfermedades crónicas y en graves implicaciones sociales, económicas y psicológicas (28, 33). Dado que en esta monografía se discutirán estos aspectos, se prescindirá de detallarlo en este capítulo, no obstante señalaremos que el tejido adiposo abdominal, alrededor del mesenterio presenta una enorme capacidad de captación de Ácidos grasos libres (AGL) circulantes, y además mayor capacidad lipolítica que el localizado a nivel subcutáneo o gluteal. Esto explica los niveles elevados de AGL presentes en obesos “androides” con fuertes implicaciones fisiometabólicas del hiperinsulinismo (36). Como se observa en la Figura 5, la presencia de resistencia a la insulina, la célula- β pancreática incrementa su producción de insulina, originándose un hiperinsulinismo inicial con normoglucemia, pero a lo largo de la evolución se acompaña de glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa y finalmente Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), situación en la que las células- β no responden a la demanda de insulina requerida (13, 36, 37). A su vez la resistencia a la insulina disminuye de forma marcada la captación de glucosa muscular, lo que induce además incremento de la glucosa hepática por aumento de la glucogenolisis y síntesis de novo de glucosa. También cuando los niveles de insulina disminuyen, se produce la liberación aumentada de glicerol y AGL al plasma. Todo esto promueve síndrome metabólico, en el cual co-existen obesidad, resistencia a la insulina (RI), hiperglucemia, hipertrigliceridemia, descenso de los niveles de colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), e hipertensión arterial (38-41).

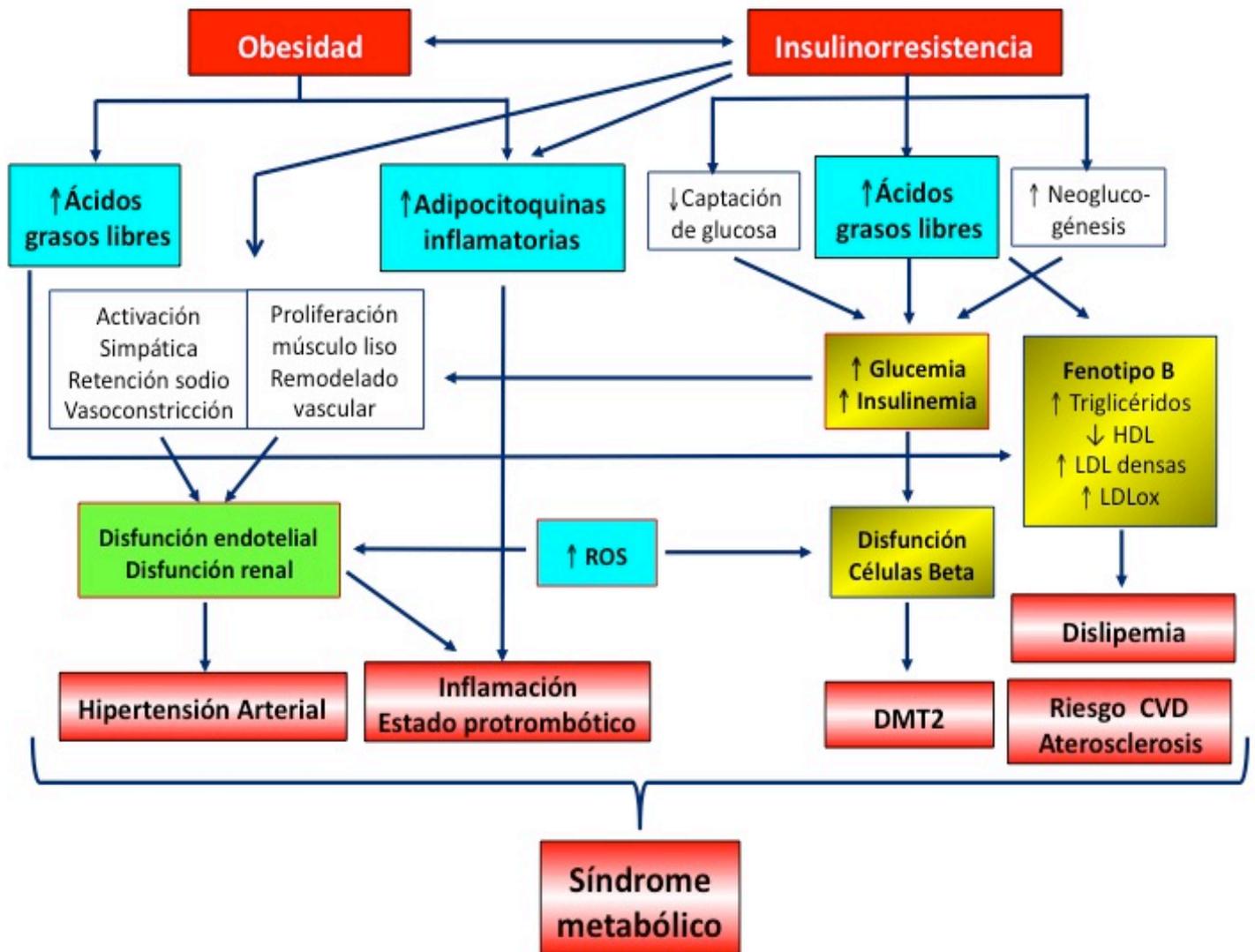


Figura 5. Mecanismos que relacionan la resistencia a la insulina con la obesidad y con los componentes del Síndrome metabólico (clásicos) y emergentes (inflamación y estado protrombótico). Nótese el papel preponderante del incremento de los Ácidos grasos libres en ambas vías. DMT2, Diabetes Mellitus Tipo 2; ROS, Radicales libres. Modificada de García-Quismondo Fernández (37).

7.2 La obesidad como componente del Síndrome metabólico.

En la actualidad se considera que la obesidad es parte de un cluster de factores independientes de riesgo cardiovascular conocido como Síndrome metabólico que, una vez establecidos, actúan, de forma sinérgica o no, elevando considerablemente la probabilidad de padecer ECV (40). En la literatura científica pueden encontrarse numerosas definiciones que, aunque coincidentes en lo esencial, difieren en la perspectiva desde la que abordan el problema. Así por ejemplo, para Eckel y col. (41), el Síndrome metabólico es el conjunto de alteraciones metabólicas constituido por obesidad central, disminución de las concentraciones de HDL-colesterol, elevación de las de triglicéridos, aumento de la presión arterial y presencia de hiperglucemia.



Sin embargo para Guize y col. (42) la causa hay que buscarla en la asociación entre la obesidad central, definida por el perímetro de la cintura, y otros factores de riesgo cardiometabólicos. Reaven (39) consideró que la RI es el eje central del síndrome y que a partir de ella se desarrollan el resto de los componentes. Este mismo autor dudaba de la utilidad de diagnosticar o no de Síndrome metabólico a un paciente basándose exclusivamente en la elección de tres de cinco criterios elegidos de una manera casi arbitraria. Posteriormente se han incorporado otros componentes al citado síndrome, como por ejemplo los estados protrombótico y proinflamatorio (37).

A pesar de las dificultades para establecer criterios concordantes para su definición, actualmente se sabe que es un síndrome muy prevalente en nuestra sociedad. Así, dependiendo del criterio de diagnóstico seguido se encuentran tasas de prevalencia diferentes. El 23,7% de la población adulta estadounidense tiene, según los criterios utilizados por el ATP III, Síndrome metabólico. Este porcentaje es del 43% en personas con más de 60 años de edad. Ford y col. (43) en revisiones posteriores encontró que la prevalencia del Síndrome metabólico en población estadounidense mayor de 20 años se había incrementado significativamente, especialmente en mujeres. También apuntó como posible causa el drástico aumento de prevalencia de la obesidad entre la población pasando del 22,9% en el periodo 1988-1994 al 30,5% en 1999-2000. Cuando utilizaron los criterios del Programa Nacional para la Educación en el colesterol-Panel para el Tratamiento del Adulto III (NCEP-ATP III), donde el punto de corte para glucosa elevada se fija en ≥ 100 mg/dL, la prevalencia de Síndrome metabólico aumentó en un 5%. Sin embargo, las estimaciones siguiendo los criterios de la OMS eran similares, mientras que con los de la IDF se observaba una prevalencia mayor, probablemente, por la consideración étnica en el cálculo de la circunferencia de cintura. El riesgo de desarrollar ECV es dos veces mayor en población con Síndrome metabólico que en aquellos que no lo tienen. Asociaciones similares se encuentran con la DM2, solo que las probabilidades se elevan a cinco veces y se igualan a las que tienen los individuos no diabéticos con disfunción coronaria ya establecida.

Hasta la fecha no se dispone de resultados de muchos estudios sobre la prevalencia del Síndrome metabólico en población española. En el registro MESYAS (Registro MESYAS; Síndrome Metabólico en Sujetos Activos) (44), en el que están registradas 19.000 personas laboralmente activas de ambos sexos, la prevalencia global alcanzó el 12% aunque con diferencias en la distribución geográfica, siendo mayor en las regiones del sur de España. Estudios posteriores, sin embargo, elevan la prevalencia hasta un 32% en varones y un 29% en mujeres, resultados más acordes con los de otros países desarrollados.

En la Tabla 2 se resumen los criterios más utilizados para el diagnóstico de Síndrome metabólico.



Tabla 2.- Definición de Síndrome metabólico según diferentes estudios.

Grupo de trabajo	OMS	EGIR	NCEP ATP III	AACE	IDF	AHA/NHLBI
Resistencia a la insulina	IGT,IFG,DMT2 o sensibilidad a la insulina disminuida.* Más dos de los siguientes factores:	Insulina plasmática >percentil 75. Más dos de los siguientes factores:	No se tiene en cuenta pero si tres de los cinco siguientes factores:	IGT o IFG más uno cualquiera de los siguientes factores:	No se considera	No se tiene en cuenta pero si tres de los cinco siguientes factores:
Obesidad	CCC: Varones =0,9 Mujeres =0,85 y/o IMC ≥30 kg/m ²	PC: Varones ≥94 cm Mujeres ≥80 cm	PC: Varones ≥102 cm** Mujeres ≥88 cm	IMC ≥25 kg/m ²	PC: elevado para una población específica más dos de los factores siguientes	PC: Varones ≥102 cm Mujeres ≥88 cm
Dislipemia	TG ≥150 mg/dL y/o HDL-c: Varones ≤35 mg/dL Mujeres ≤39 mg/dL	TG ≥150 mg/dL y/o HDL-c ≤39 mg/dL en Varones o Mujeres	TG ≥150 mg/dL HDL-c: Varones <40 mg/dL Mujeres <50 mg/dL	TG ≥150 mg/dL HDL-c: Varones ≤40 mg/dL Mujeres ≤50 mg/dL	TG ≥150 mg/dL o en tratamiento HDL-c: Varones ≤40 mg/dL Mujeres ≤50 mg/dL o en tratamiento	TG ≥150 mg/dL o en tratamiento HDL-c: Varones ≤40 mg/dL Mujeres ≤50 mg/dL o en tratamiento
Presión arterial	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg o tratamiento de hipertensión	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg o tratamiento de hipertensión	≥130/85 mmHg o tratamiento de hipertensión
Glucosa	IGT o IFG o DMT2.	IGT o IFG pero sin diabetes	≥100 mg/dL Incluyendo diabetes***	IGT o IFG pero sin diabetes	≥110 mg/dL incluyendo diabetes	≥100 mg/dL o en tratamiento
Otros	Microalbuminuria			Síntomas de RI****		

AACE, Sociedad Americana de Endocrinología Clínica; AHA/NHLBI, Sociedad Americana de Cardiología/Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre; CCC, Cociente Cintura/Cadera; DBP; Presión diastólica; DMT2; Diabetes Mellitus tipo 2; EGIR, Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina; HDL-c, Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IDF, Federación Internacional de Diabetes; IFG, Glucosa Basal Alterada; IGT, Intolerancia Oral a la Glucosa; IMC, Índice de Masa Corporal; NCEP ATP III, Programa Nacional para la Educación en el colesterol. Panel para el Tratamiento del Adulto III; OMS, Organización Mundial de la Salud; PC, Perímetro de cintura; SBP, Presión sistólica; TG, Triglicéridos.

*La sensibilidad a la insulina se mide en condiciones de euglucemia e hiperinsulinemia, debiendo encontrarse la glucosa por debajo del percentil menor para la población objeto de estudio. **Algunos pacientes varones pueden desarrollar múltiples factores de riesgo metabólico cuando el perímetro de cintura se incrementa de forma marginal, por ejemplo de 94 a 102 cm. Este tipo de pacientes pueden tener un componente genético muy acusado que contribuye a la aparición de la resistencia a la insulina. El beneficio de cambios en el estilo de vida para estos pacientes sería similar al conseguido para los varones con incrementos del perímetro de cintura mucho más significativos. ***En el año 2001 la cifra que definía una Glucosa Basal alterada era de ≥110 mg/dL. En el año 2004, de acuerdo con el criterio de la Sociedad Americana de Diabetes, se redujo hasta ≥100 mg/dL. ****Incluye; historia familiar de diabetes tipo 2, síndrome de ovario poliquístico, estilo de vida sedentario, edad avanzada y grupos étnicos susceptibles de desarrollar DMT2. Tomado de García-Quismondo Fernández (37). Con permiso del autor.



No obstante existe acuerdo en buscar unificación de criterios. A este respecto la Federación Internacional de Diabetes (45, 46) ha propuesto una definición basada en las anteriores, pero donde el riesgo cardiovascular se relaciona específicamente con la presencia de grasa abdominal medida por el perímetro de cintura y en la que se considera diferencias entre zonas del mundo. Así, para Asia existiría obesidad central para perímetros de cintura ≥ 90 cm en los hombres y ≥ 80 cm en las mujeres; para Europa, África y Oriente Medio los perímetros de cintura serían ≥ 94 cm en los hombres y ≥ 84 cm en las mujeres y por último para América ≥ 102 cm en los hombres y ≥ 88 cm en las mujeres. Esta clasificación asume además que los niveles de glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL son indicadores de resistencia a la insulina, y acepta los niveles previos para presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y para la presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg y para dislipemia en ayunas los triglicéridos ≥ 150 mg/dL y de HDL-colesterol ≤ 50 o ≤ 40 mg/dL para mujeres y hombres, respectivamente.

Datos recientes de nuestro grupo (47) en una población de DMT2 señalan que más del 80% de los varones y mujeres tenían sobrepeso+obesidad, y que el 45% obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²), el 75% tenían obesidad central y por tanto riesgo cardiovascular elevado; casi un 70% mostraba hipertensión arterial, 1 de cada 3 tenía niveles elevados de triglicéridos y bajos de HDL-colesterol. La presencia de hiperfibrinogenia, los niveles elevados de Proteína C Reactiva y albuminuria fueron también factores muy prevalentes (37).

7. 2. 1 Problemas salud en los niños

La obesidad presenta muchos impactos negativos sobre la salud en la infancia (25). Así debe destacarse que: a) repercute negativamente sobre la tolerancia a la glucosa, siendo el Odds ratio de niños obesos vs. normopeso de 12,1; b) La prevalencia de DMT2 en USA se ha incrementado 10 veces en los niños desde 1982 a 1994; 30% de niños obesos en USA tienen Síndrome metabólico; c) El 58% de los niños obesos tiene 1 factor de riesgo cardiovascular y cerca del 25% 2 factores de riesgo. El Odds ratio entre obesos y normopesos para niveles elevados de colesterol transportado lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) es 3,0 para triglicéridos elevados 7,1 y para HDL-colesterol bajas 3,4; d) Casi el 60% de los niños hipertensos son obesos. El Odds ratio para tensión arterial sistólica elevada entre obesos y normopesos es 4,5 y para presión arterial diastólica elevada 2,4; e) La esteatosis hepática se da en más del 10% de los niños obesos; f) Aproximadamente el 50% de los adolescentes obesos tienen colelitiasis, la cual se incrementó un 75% entre 1979-1999; g) Igualmente en este periodo se produjo un incremento de la prevalencia de apnea del sueño del 175%; h) Un 40% de las admisiones por asma hospitalarias están relacionadas con la obesidad; i) 1 de cada 3 de las chicas obesas tiene síndrome de ovario poliquístico y presentan alteraciones menstruales. La obesidad además repercute en j) problemas ortopédicos como el síndrome del pie plano, rodillas pegadas (*genu valgum*), enfermedad de Blount (dos tercios de los casos ocurren en niños/adolescentes obesos). También afecta k) a la esfera emocional con baja estima, imagen negativa corporal, depresión; o en la salud social con estigmatización, estereotipos negativos, cambios en el comportamiento alimentario (p.ej. bulimia), marginación y aislamiento.

Por tanto, la obesidad infantil está asociada con un número elevado de problemas de salud, muchos de ellos similares a los descritos en el adulto. Además, las investigaciones señalan que el riesgo de tener sobrepeso y obesidad en la edad adulta es mucho mayor cuando tienen lugar obesidad y sobrepeso en la infancia.



8. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

8.1 Prevención de la Obesidad y del Síndrome Metabólico en la edad infanto-juvenil y en el adulto.

La prevención primaria de la obesidad y por ende del síndrome metabólico requiere una actuación coordinada a tres niveles: 1) identificar precozmente a los individuos con sobrecarga ponderal o bien los marcadores genéticos que permitan detectar individuos susceptibles y el abordaje del problema mediante estrategias comunitarias, 2) fomentar la adquisición de hábitos alimentarios saludables y 3) estimular la práctica de actividad física con la finalidad de conseguir mantener el peso corporal y el grado de adiposidad dentro de límites deseables.

La prevención de la obesidad y del Síndrome metabólico debe comenzar desde etapas muy tempranas de la vida, garantizando un buen estado nutricional durante gestación, no sólo para la madre sino también para el embrión y feto (31). Nuestro grupo ha publicado recientemente una revisión acerca de la interacción de ciertos componentes de la dieta mediterránea sobre diferentes genes y epigenes maternos que condicionan la presencia de obesidad en la descendencia (48).

Por otra parte a partir de diferentes estudios como enKid, DORICA, etc., se han identificado como factores protectores de la obesidad infantil la lactancia materna, la práctica de ejercicio físico, el consumo adecuado de frutas y verduras, el hábito de un desayuno saludable, el modelo de dieta Mediterránea y la calidad del sueño (2, 8).

La Asociación Científica FESNAD (Federación Española de la Nutrición, alimentación u Dietética) junto con la SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad) han publicado un documento de Consenso sobre el papel de la dieta en la prevención de sobrepeso y obesidad en los adultos, que invitamos a consultar (49). No obstante la mayor debilidad del Documento de Consenso es que la mayoría de las evidencias que señalan proceden de estudios que no se desarrollaron en España (49).

En la tabla 3 se presentan un resumen de la funcionalidad de algunos alimentos que integran la dieta mediterránea que explica los beneficios de salud encontrados en aquellos individuos que la consumen.

Las características básicas de la dieta mediterránea configuran un perfil dietético que permite contribuir a controlar el peso y que entran de lleno en los aspectos claves de una dieta adecuada y de reducción de peso. El concepto de dieta mediterránea se acerca al concepto hipocrático de estilo de vida donde además de dieta se enmarca una actividad física moderada y una fuerte relación familiar de hábitos de vida y de compartir mesa. Además los individuos que realizan actividades físicas cotidianamente presentan hábitos dietéticos más saludables (consumos más elevados de verduras y frutas, menor consumo de grasa) (3).



Tabla 3. Papel de algunos alimentos Mediterráneos y sus aspectos saludables

Criterios de Síndrome Metabólico	Alimentos	Funcionalidad	Aspectos saludables
Hipertensión	Pescados grasos	Omega-3, Proteínas de pescado	Posible mejora de leptina e insulina ↓ Actividad simpática y vasoconstricción
	Legumbres, frutas y vegetales	Potasio	↑ Excreción Na ↓ Volumen plasmático ↓ TXB2
	Productos lácteos fermentados	Calcio Péptidos bioactivos	↓ ECA Control dilatación arterial
Obesidad Abdominal	Legumbres, frutas y vegetales	Hidratos de Carbono de bajo índice glucémico	↓ Vaciamiento gástrico ↑ Saciedad y adherencia dieta
	Leche y Productos lácteos bajos en grasa	Calcio Baja energía	Posible mejora en la pérdida de peso
	Pescados o aceites de pescados	Omega-3	Modulación enzimas lipogénicos ↑ β-oxidación de lípidos ↓ Acumulación Lípidos
Resistencia a la insulina	Legumbres	Hidratos de carbono complejos, Fibra soluble, Mg, K	↓ Glucemia postprandial ↑ Control glucemia
	Aceite de Oliva	MUFA Polifenoles	Mejora sensibilidad a la insulina
	Vino tinto	Antioxidantes Resveratrol	↓ Absorción de H de C ↓ Insulina ↓ Grasa hepática
HDL-colesterol	Aceite de oliva Pescados grasos	Omega-3, proteínas de pescado, MUFA	↑ HDL-colesterol
Triglicéridos	Pescados grasos, nueces	Omega-3, proteínas de pescado	↓ Triglicéridos ↑ Oxidación ácidos grasos

8.2 Tratamiento de la Obesidad y síndrome metabólico.

En el tratamiento diferenciaremos las pautas con las que se pretende corregir el sobrepeso y la obesidad en el adulto de las que se emplean en el niño o adolescente, dado que las medidas restrictivas podrían afectar negativamente al crecimiento y a la conducta de estos últimos. En los adultos un planteamiento terapéutico completo o integrado deberá comprender la dietoterapia y otros métodos coadyuvantes, como el ejercicio físico, el empleo de suplementos o, en su caso, diferentes productos farmacéuticos y cirugía, no obstante, por el contenido de este capítulo nos centraremos en los aspectos nutricionales.



8. 2. 1 Aspectos centrales de la dieta en el tratamiento de la obesidad y síndrome metabólico

Dadas las características del Síndrome Metabólico, el tratamiento dietético debe estar dirigido para mejorar todos los aspectos metabólicos y patológicos que forman parte del cuadro del Síndrome Metabólico. Por tanto el tratamiento según Sánchez-Muniz y Sanz Pérez (4) se orientará a:

1.- Reducir el ingreso energético y/o incrementar el gasto energético.

Este aspecto se consigue mediante:

- a) Consumo de dietas hipocalóricas;
- b) Consumo adecuado de agua y otras bebidas;
- c) Disminución del apetito;
- d) Incremento de las señales de saciedad;
- e) Aumento del efecto termogénico de los alimentos.

2.- Reducción de la absorción de macronutrientes y/o energía.

Esto se logra:

- a) Incrementando la velocidad del tránsito intestinal,
- b) Disminuyendo la digestión y absorción de lípidos, hidratos de carbono, y proteínas.

3.- Producción de efectos metabólicos.

- a) Modificando la respuesta glucémica e insulinémica de la dieta;
- b) Normalizando la insulinemia del paciente;
- c) Disminuyendo la lipogénesis en el tejido adiposo;
- d) Incrementando la actividad metabólica general.

4.- Aunque la información científica es limitada, el tratamiento además se orientará a:

- a) Normalizar o mejorar la calidad de la microflora intestinal y su relación con el hospedador;
- b) La búsqueda de beneficios epigenéticos y de interacción apropiadas entre dieta y genoma.

En términos generales, se prescribirán dietas con un contenido energético adecuado para perder grasa o para mantener la grasa corporal perdida. Esto implica que existen diferentes tratamientos restrictivos que se clasifican acorde al aporte de energía y que se resumen en la Tabla 4.



Tabla 4. Clasificación de Tipos de tratamientos restrictivos según el tipo de Obesidad al que se dirijan

Tratamiento Restrictivo	Tasa Energética	Régimen	Tratamiento
Regímenes de muy bajo valor energético	<500 kcal/día	Hospitalario	Obesidad grave, Obesidad extrema
Dietas hipocalóricas severas	600-800 kcal/día Restricciones mayores de 1000 kcal/día respecto a la ingesta habitual o gasto energético	Ambulatorio. Control médico	Obesidad grave, Obesidad moderada
Dietas hipocalóricas moderadas	Restricciones de 500 a 1000 kcal/día respecto a la ingesta habitual o gasto energético*	Ambulatorio. Actividad física habitual	Obesidad moderada
Dietas cualitativas (Restricción de algunos alimentos, alcohol)	Prácticamente normocalórica	Semilibre	Sobrepeso

**Se estudiará la conveniencia de aportar de 15 a 17 kcal por kg de peso pactado. Tomado de Sánchez-Muniz y Sanz Pérez (4)*

Dada la situación de excepcionalidad de obesidades graves y extremas que obligan a regímenes muy estrictos, con reducción energética elevada o muy elevada, con seguimiento hospitalario o ambulatorio, solo se comentarán brevemente aquellos aspectos de aplicación a obesidades moderadas. Estas dietas entran dentro del esquema de dietas hipocalóricas balanceadas y se describen a continuación.

8. 2. 1. 1 Regímenes balanceados o equilibrados.

En la actualidad existe general aceptación entre los profesionales de la salud que son los más aconsejables, dado el equilibrio entre los macronutrientes aportados y porque ayudan a reeducar nutricionalmente al paciente, aunque las pérdidas de peso sean menores a las producidas en otros regímenes de adelgazamiento (6, 7). En términos didácticos se trata de dietas tipo mediterráneo pero con una restricción moderada de energía (entre 500 y 1000 kcal/día menos). Será obligatorio el consumo de agua y bebidas analcohólicas tipo "light" en cantidades que superen los 2-2,5 litros diarios. Las proteínas aportarán entre el 15-30% de las kcal totales, los hidratos de carbono del 40-55% y las grasas del 30-35%. Más específicamente, cuando se prescriban dietas restrictiva balanceada sea de tipo mediterráneo, los hidratos de carbono aportarán entre el 50 y 55% de la energía las grasa el 30% (de las que el 55% será aportado por ácido oleico) y las proteínas el 15-20% restantes. El aporte de fibra será variado y de 20-30 gramos/día, ingiriéndose minerales y vitaminas en cantidades que cubran las recomendaciones. Las comidas se distribuirán en 4 o más tomas (Tabla 5).

**Tabla 5.** Aspectos centrales de las dietas hipocalóricas moderadas para el tratamiento de Obesidades moderadas.

Ingredientes	Cantidades y características
Energía	Reducir de 500 a 1000 kcal respecto al gasto energético calculado para el peso pactado*
Proteínas	15-30% kcal totales. 1-1,5 (<2) g/kg peso pactado (ideal) para talla/día
Hidratos de carbono	35-50% kcal totales. >100g/día. Reducir al máximo la ingesta de hidratos de carbono refinados y de alto índice glucémico. Evitar fructosa (aislada)
Grasa	25-35% kcal totales. Evitar las grasas saturadas. 2-6% kcal totales como ácido linoleico. 0,5-1,5% omega-3 Reducir al máximo grasas trans (<1% kcal totales)
Fibra	20-30 g/día. Procedencia variada. ↑viscosas y fermentables
Minerales	Cubrir las recomendaciones
Vitaminas	Cubrir las recomendaciones
Agua	≥ 2litros/día
Número de comidas	No saltarse nunca una comida. Cuatro o cinco comidas al día. Respetar horario

**Peso que se pacta con el paciente, normalmente equivalentes a sobrepesos con IMC de 27-28 kg/m². Una vez conseguido se propondrá normalizar el peso. Modificado de Sánchez-Muniz y Sanz Pérez (4).*

Una de las características primordiales de la dieta mediterránea es la sostenibilidad pudiendo consumirse sin riesgos para la salud de ningún tipo durante toda la vida. La dieta mediterránea es variada, rica en nutrientes y sin exceso de energía y en su estructura se encuentran componentes de probado beneficio para la prevención de enfermedades degenerativas y en particular de la obesidad y del síndrome metabólico (8, 50-54) (Tabla 3). Por tanto, existe evidencia de que los regímenes balanceados o equilibrados, basados en la dieta mediterránea, pueden ser muy adecuados.

Actualmente se sugiere que no sólo es importante la fijación de la tasa energética diaria, sino también la distribución de los macronutrientes a lo largo del día. Así, por ejemplo, la respuesta insulinémica a un mismo alimento es más elevada por la mañana que a otras horas del día. Este efecto es altamente dependiente de interacciones dieta-genética, en particular de la existencia de polimorfismos “obesogénicos” en genes CLOCK (55, 56). Para paliar el efecto lipogénico promovido por la liberación y acción de la insulina se ha recomendado evitar la ingestión conjunta de alimentos con alto poder glucémico y de alimento ricos en grasas saturadas (3, 54).



El plan a seguir, se realizará en varias sesiones, en las que se informará y motivará a los interesados sobre los riesgos que implica la obesidad, y sobre los objetivos fundamentales del tratamiento en los que es indispensable la reeducación nutricional del obeso.

8. 3 Salud pública y prevención de la obesidad: La estrategia NAOS en España

En 2005 se adoptó en España la estrategia para la Nutrición, Actividad Física y prevención de Obesidad (estrategia NAOS), un plan estratégico ambicioso que marcaba las líneas de actuación para años sucesivos, la cual consideró la puesta en marcha de medidas tales como programas de educación en nutrición, mejora de las fuentes de alimentos en las cantinas de los colegios; limitar la accesibilidad a productos de alta densidad energética en máquinas de vending localizadas en las proximidades de colegios, promoción de actividades deportivas, control de alimentos y bebidas con mensajes publicitarios para los niños, adecuación de la composición nutricional de los productos principalmente en el contexto de sal y grasa trans y desarrollo de protocolos de atención primaria (57, 58).

Todas estas líneas de actuación se deben aplicar en tres grandes áreas: La familia, la comunidad y la escuela. En la familia y comunidad se realizarán campañas de información, creación de grupos de trabajo a nivel regional y municipal y colaboraciones con compañías de entretenimiento (ocio) e industrias de juguetes y propaganda. A nivel de la escuela, la estrategia NAOS incluye tres líneas principales de actuación: educación nutricional a través del currículum escolar, reuniones específicas para promover el entrenamiento de profesores en esa área; regulación y supervisión de las fuentes de alimentos en las cantinas de los colegios y en las máquinas de vending.

Como ejemplo detallaremos algunos aspectos del proyecto PERSEO (Programa Escolar de Referencia para la Salud y el Ejercicio contra la Obesidad) que está basado en el desarrollo de un programa de intervención de comunidad enfocado al ambiente escolar con la implicación de estudiantes, profesores, familias y comunidad con el objetivo de promocionar mejores hábitos alimentarios y actividad física adecuadas en la población escolar (59). El proyecto PERSEO persigue alcanzar un ambiente escolar y familiar promocionado el incremento de frutas y vegetales, reduciendo el consumo de grasa, incrementando los niveles de actividad física y reduciendo el tiempo de sedentarismo en la escuela y en el hogar.

Para ello se diseñó un estudio prospectivo para evaluar el proyecto con un grupo de intervención (34 escuelas) y un grupo control (33 escuelas), con análisis al comienzo, después del primer año y tras dos años de intervención. Se estudiaron 13.767 niños con edades entre 6 y 11 años pertenecientes a 67 Escuelas primarias con la colaboración activa de 640 profesores. Un 80,37% de los niños (10.623 niños) completaron las dos fases. Se observó que el efecto protector de la intervención sobre el riesgo de obesidad fue mayor al incrementarse el grado de implementación y la fidelidad del programa. Los resultados muestran progresos significativos en la mejora



del estilo de vida en los estudiantes y participantes en el proyecto en el grupo de intervención respecto al grupo control. También existe evidencia de la necesidad de mantener más largo plazo la intervención y el dinamismo de la misma con la finalidad de motivar a familias en el desarrollo de hábitos saludables y actividades físicas en las escuelas explorando métodos de enseñanza que permitan alcanzar máxima eficacia en colaboración con los profesionales y los trabajadores relacionados en la comunidad escolar y a los profesionales sanitarios en el área de referencia.

9. COSTE DE LA EFICACIA DE LAS INTERVENCIONES.

Algunos autores concluyen que es posible alcanzar grandes impactos en la salud de la población (>100,000 DALYs o años ajustados de discapacidad) solo con intervenciones relativamente sencillas que atañen a gran proporción de la población (60). Según un informe de la OECD la implementación de una estrategia universal para la prevención de la obesidad podría prevenir 155.000 muertes cada año por enfermedades crónicas en los países pertenecientes a dicha organización. El coste anual per cápita de estas medidas sería muy aceptable: 12 \$USA per cápita en México, 19 \$USA en Japón e Inglaterra y 32 \$ USA en Canadá (23). En España en el estudio PERSEO se ha estimado en un coste de 21 \$ USA por cápita. Este coste no tiene en cuenta en impacto indirecto en las familias, profesores y otros profesionales de la comunidad y del sistema de salud (59).

10. CONCLUSIONES

La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en el mundo, ya que en muchos países 2 de cada 3 individuos adultos tienen sobrepeso y 1 de cada 3 obesidad.

El incremento de la prevalencia de obesidad, en particular en la población infanto-juvenil, ha sido muy elevado en los últimos años.

La obesidad induce en el adulto incrementos marcados en la morbi-mortalidad general y en particular de aquellas patologías encuadradas en el síndrome metabólico. En la población infantil se detectan incrementos marcadísimos en el riesgo de hiperinsulinemia, prevalencia de diabetes, hipertensión, colelitiasis, síndrome de apnea del sueño, asma, etc.

Las repercusiones en la esfera emocional y social conducen a alteraciones negativas de la propia imagen, depresión, estigmatización, marginación, aislamiento. Los cambios rápidos en el estilo de vida (procesos de urbanización y abandono progresivo de zonas rurales, incorporación de la mujer en el trabajo), han impactado negativamente sobre las comidas familiares, tiempo dedicado a la adquisición de alimentos, a su preparación y consumo.

Las modificaciones en el sistema de producción de alimentos y distribución con un enorme crecimiento de las industrias relacionadas con el sector alimentario; transformación en el mercado y estrategias de publicidad están íntimamente implicados en el incremento de la prevalencia de obesidad.

En el diseño de estrategias para frenar la obesidad en España es digna de mención la estrategia NAOS, que incluye tres líneas principales de actuación:



educación nutricional a través del curriculum escolar, reuniones específicas para promover el entrenamiento de profesores en esa área; regulación y supervisión de las fuentes de alimentos en las cantinas de los colegios y en las máquinas de vending.

Intervenciones sencillas sobre los hábitos de vida de la población producen grandes impactos en la salud de la población (>100,000 DALYs).

La implementación de una estrategia universal para la prevención de la obesidad podría prevenir 155.000 muertes cada año por enfermedades crónicas en los países pertenecientes a la OECD. El coste anual per cápita de estas medidas sería muy aceptable y abaricable.

La lucha contra la obesidad debe comenzar de forma preventiva, tanto a nivel individual como social, a través de la instauración de medidas de carácter preventivo. Si la prevención fracasa, la base del tratamiento se centrará en el cambio de los hábitos: un estilo de vida basado en hábitos dietéticos y ejercicio más racionales y saludables, sin olvidar la interacción con un ambiente más relajado y saludable. Sin embargo, la enorme casuística de fracasos y recidivas observados implica que el tratamiento de la obesidad deba realizarse de por vida. Cuando este cambio en el estilo de vida fracase se acudirá al uso racional de fármacos y en casos graves a cirugía.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). (2015). Obesity. Situation and trends. Disponible en http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/index.html.
2. World Health Organization (WHO). Controlling the global obesity epidemic. www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/ acceso en 16 de Marzo 2016.
3. Varela-Moreiras G (coordinador), Alguacil Merino LF, Alonso Aperte E, et al. (2013) Consensus document and conclusions - Obesity and sedentarism in the 21st century: what can be done and what must be done? *Nutr Hosp.* 28 Suppl 5: 1-12.
4. Sánchez-Muniz FJ, Sanz Pérez B. (2016). Dieta e hidratación en la prevención y tratamiento de la obesidad. *An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue:106-128.*
5. Pérez de la Cruz AJ, Luna López V, Culebras Fernández JM. (2010). Nutrición y obesidad. En: *Tratado de Nutrición. Nutrición clínica. Tomo IV. Capítulo 18.* Gil A, (Ed.). Editorial Panamericana. Buenos Aires, pp. 419-443.
6. Sanchez-Muniz FJ. (2015). Dietas milagro. Ventajas e inconveniente. Segundo Curso Avanzado sobre Obesidad. Doadrio Villarejo AL. (Ed.). Monografía XLII. Instituto de España y Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid, pp. 426-472.
7. Bretón Lesmes I. (2016). Revisión crítica de las dietas de moda en el tratamiento de la obesidad. *An Real Acad Farm. Vol. 82, Special Issue: 195-205.*
8. Serra-Majem L, Bautista-Castaño I. (2013). Etiology of obesity: two “key issues” and other emerging factors. *Nutr Hosp.* 28, suppl 5: 32-43.
9. Sánchez-Muniz FJ. (2016). La obesidad: un grave problema de salud pública. *An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue: 6-26.*
10. Cascales Angosto M. Obesidad: Pandemia del Siglo XXI. Segundo Curso Avanzado sobre Obesidad. Doadrio Villarejo AL. (Ed.). Monografía XLII. Instituto de España y Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid, pp. 14-46.



11. Aranceta Bartrina, Serra Majem L. (2006). El sobrepeso y la obesidad como problema de salud pública. En: Obesidad infantil y nutrición comunitaria. Nutrición y Salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones. 2ª edición. Serra Majem L, Aranceta Bartrina J. (Eds.). Masson, Elsevier. Barcelona, pp. 358-368.
12. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). (2000). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 115: 587-597.
13. James PT. (2010). Obesity: A modern pandemic. In: Serrano Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez Fuentes JA, Eds. Obesity. Amsterdam: Elsevier; pp. 19-34.
14. Bellido Guerrero D, Carreira Arias J, Soto González A, et al. (2010). Análisis de la composición corporal. En: Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición humana en el estado de salud. Gil A (Ed.). Panamericana. Buenos Aires, pp. 98-132.
15. Fundación Faustino Orbegozo. (2004). Curvas y Tablas de Crecimiento (Población Española). http://www.aepap.org/pdf/f_orbegozo_04.pdf
16. The Clinic (2017). Obesos en el mundo. <https://www.google.es/search?q=the+clinic+2017+mapa+de+obesidad&new+window>.
17. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. (2011). National, regional and global trends in body mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 377: 557-567.
18. OECD. (2012). Obesity update. www.oecd.org/health/fitnotfat
19. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, et al. y Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase II. (2004). Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)*. 123: 686-691.
20. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, et al. (2011). Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.
21. Instituto Nacional de Estadística (INE). (2013). Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Disponible en <http://www.ine.es/prensa/np770.pdf>
22. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, et al. (2010). Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev*. 11: 389-398.
23. Pérez Rodrigo C. (2013). Current mapping of obesity. *Nutr Hosp*. 28 (supl. 5): 21-31.
24. Martínez-Vizcaíno V, Solera Martínez M, Notario Pacheco B, et al. (2012). Trends in excess of weight, underweight, adiposity among Spanish children from 2004 to 2010: the Cuenca Study. *Public Health Nutr* 15: 2170-2174.
25. Aranceta Bartrina J. (2013). Public health and the prevention of obesity: Failure or success? *Nutr Hosp*. 28 (suppl 5): 128-137.
26. Martínez Vizcaíno V, Cañete García-Prieto J, Notario-Pacheco B, et al. (2013). Successful intervention models for obesity prevention: The role of healthy life styles. *Nutr Hosp*. 28 (suppl 5): 105-113.
27. Martínez Sesmero JM. (2012). Riesgo Cardiovascular en el Estudio Área de Toledo. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
28. Palou A, Bonet ML. (2013). Challenges in obesity research. *Nutr Hosp*. 28 (supl. 5): 144-153.



29. Corella D, Ordovás JM. (2016). Genética y epigenética de la obesidad. En: Tercer Curso Avanzado sobre Obesidad. Doadrio Villarejo AL. (Ed.). Monografía XLII. Instituto de España y Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid, pp. 203-215.
30. Barker DJ. (1999). Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child*. 80: 305-307.
31. Sánchez-Muniz FJ, Gesteiro E, Espárrago Rodilla M, et al. (2013). La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de Diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutr Hosp*. 28: 250-274.
32. Mohanty B. (2017). Diabesity. *Curr Res Diabetes Obes J*. 1(5): MS. ID 555575.
33. Jebb S. (2004). Obesity: causes and consequences. *Women's Health Medicine* 1: 38-41.
34. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 309: 71-82.
35. Sassi F. (2010). Obesity and the economics of prevention: fit not fat. OECD, Paris.
36. Frühbeck G. (2010). The adipose tissue: From a passive fat depot to an active endocrine organ. En: Obesity. Serrano Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez Fuentes JA, (Eds.). Elsevier. Amsterdam, pp. 87-106.
37. García-Quismondo Fernández A. (2016). Proteína C, índice de conicidad y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.
38. Reaven GM. (1988). Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607.
39. Reaven GM. (2005). The metabolic syndrome: Requiescat in pace. *Clin Chem*. 5: 931-938.
40. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. (2004). Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 109: 433-438.
41. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*. 365: 1415-1428.
42. Guize L, Pannier B, Thomas F, et al. (2008). Recent advances in metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 101: 577-583.
43. Ford ES, Wayne G, William D (2002). Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 287: 356-359.
44. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, et al. (2005). Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 58: 797-806.
45. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. (2005) The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 366(9491): 1059–1062.
46. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. (2006). Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 23: 469-480.



47. García-Quismondo A, del Cañizo FJ, Dorado J, Sánchez-Muniz FJ. (2017). Classical and emergent cardiovascular disease risk factors in type 2 diabetics from the Vallecas area (DICARIVA) study. *Nutr Hosp* 34: 1432-1441.
48. Lorite Mingot D, Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. (2017). Epigenetic effects of the pregnancy Mediterranean diet adherence on the offspring metabolic syndrome markers. *J Physiol Biochem*. 73(4):495-510.
49. Gargallo Fernández M, Basulto Marset J, Bretón Lesmes I, et al., FESNAD-SEEDO consensus group. (2012). Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). Methodology and executive summary (I/III). *Nutr Hosp*. 27: 789-799.
50. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al., for the PREDIMED Study Investigators (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 368: 1279-1290.
51. Estruch R, Ros E, Martínez-González MA. (2013). Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 369, 676-677.
52. Sánchez-Muniz FJ. (2007). Aceite de oliva, clave de vida en la Cuenca Mediterránea. *An Real Acad Farm*. 73: 653-692.
53. Preedy VR, Watson RR (eds). (2015). *The Mediterranean Diet. An evidence-based approach*. Elsevier. Amsterdam, pp. 1-674.
54. Garaulet M, Torralba MC, de Alba P, et al. (2001). *Método Garaulet. Adelgazar sin milagros*. Luna Publicaciones SL, Madrid.
55. Garaulet Aza M, Gómez Abellán P (2016). Genes Clock. Ritmos circadianos y predisposición a obesidad. *An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue*: 44-54.
56. Sánchez-Muniz, FJ, Simón Martín C. (2017). Clock genes, chronodisruption, nutrition and obesity *Curr Res Diabetes Obes J*. 3(2): MS. ID. 555607.
57. Neira M, de Onis M. (2016). The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity. *Br J Nutr*. 96 Suppl 1: S8-S11.
58. Ballesteros Arribas JM, Dal-Re Saavedra M, Pérez-Farinós N, et al. (2007). The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity (NAOS Strategy). *Rev Esp Salud Publica*. 1(5): 43-49.
59. Aranceta J. (2008). El programa PERSEO como modelo de prevención en la edad escolar. *Nutr Hosp*. S1: 50-55.
60. Vos T, Carter R, Barendregt J, et al, For the ACE-Prevention team. (2010). *Assessing Cost-Effectiveness in Prevention (ACE-Prevention): Final report*. Universidad of Queensland, Brisbane and Deakin University, Melbourne.



2 EL PAPEL DE LOS MEDIOS EN LA OBESIDAD

THE ROLE OF THE MASS-MEDIA IN OBESITY

Federico Mayor Zaragoza¹; Sara Bastida Codina², Francisco J. Sánchez-Muniz^{2,3}

¹Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. Exdirector General de la UNESCO.

²Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

³Catedrático de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC) y Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

E-mail: fmayor@culturadepaz.org; sbastida@ucm.es; frasan@ucm.es;

RESUMEN

La obesidad, alteración patológica por una ingesta excesiva y desequilibrada, se extiende progresivamente como auténtica epidemia mundial. Según la OMS, aproximadamente 1,300 millones de personas sufren sobrepeso y más de 600 millones obesidad. Las co-morbilidades asociadas son numerosas y, en algunos casos, muy graves y severas (enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, diabetes, etc.). 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 los intereses mercantiles y publicitarios, propiciando actitudes guiadas exclusivamente por los beneficios económicos o estéticos. Es necesario, e incluso de vital importancia, poner de relieve los efectos de la subnutrición precoz, que favorecen la obesidad, así como los resultantes de una ingesta excesiva cuanti y cualitativamente. Por su parte, 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, etc. Es de destacar la responsabilidad colectiva de la educación sanitaria en todas sus dimensiones (escolar, familiar, social, informativa, etc.) 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.

Palabras Clave: Información, poder mediático, obesidad



SUMMARY

Obesity, pathological alteration due to excessive and unbalanced intake, is progressively spreading as a world-wide epidemic. According to WHO, approximately 1,300 million people suffer from overweight and more than 600 million obesity. Its associated co-morbidities are numerous and, in some cases, very severe (neurodegenerative, cardiovascular, diabetes, etc.). The immense current mass-media power, in the midst of digital technology, increases its positive effects with scientifically correct information, and the negative, when advertising and commercial interests prevail, fostering guided attitudes exclusively for economic or aesthetic benefits. It is necessary and vital to highlight the effects of early undernourishment, which favor obesity, as well as those resulting from excessive quantity and qualitative intakes. On the other hand, extreme poverty, so widespread by the progressive social inequality, has a more harmful effect than alcohol and the same obesity, being one of the most accurate indicators of morbidity and mortality. From a scientific point of view, the molecular and physiopathological aspects of nutrition provide an increasingly personalized understanding of the genetic and epigenetic implications. It is advisable to have precision diets with an adequate energetic balance and macro and micronutrients content; pharmacotherapy; well-regulated physical activity; lifestyle, etc. It is worth highlighting the collective responsibility of health education in all its dimensions (school, family, social, informative, etc.) so that citizens can demand the rulers the appropriate regulations. The influence of the media on proper citizen behavior and consumption habits, including nutrition, is extraordinary; thus, it should be based on science and not on economic interests.

Keywords: Information, media power, obesity



1. INTRODUCCIÓN

Aunque son muchos los factores que inciden en el origen, progresión e instauración de la obesidad, se acepta que tal alteración patológica es originada fundamentalmente por una ingesta excesiva y desequilibrada de alimentos y bebidas, acompañada de una reducción del gasto energético. Dicha enfermedad metabólica, se extiende progresivamente como auténtica epidemia, especialmente en los países más prósperos y según la OMS, aproximadamente 1,300 millones de personas sufren sobrepeso y 600 millones obesidad (1). Las co-morbilidades son numerosas y, en algunos casos, muy graves y severas (enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, diabetes...) tanto en los adultos (2) como en los niños (3).

Entre los muchos factores que inciden en el desequilibrio del balance energético, la influencia de ciertos sectores, tanto Gubernamentales (p.ej. Sistemas de Salud, Agricultura, Medios de Comunicación) como no gubernamentales (p.ej. Industria, Marketing, Medios de Comunicación) parece cada día más importante (4).

Vivimos en un mundo globalizado donde la información es imprescindible. El inmenso poder mediático actual, en plena era de la tecnología digital, potencia 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. Cualquier ámbito social o cultural se encuentra mediatizado por la prensa, radio o televisión y muy recientemente por las redes sociales y la información que aparece en diferentes blogs, o internet (5). Desde el punto de vista conceptual, los medios de comunicación masivos son parte de la superestructura político-ideológica de la sociedad y que por tanto responden, en gran parte de las ocasiones, a los intereses políticos y económicos de las grandes corporaciones y centros de poder mundial (6).

2. LA COMUNICACIÓN Y EL PAPEL DE LOS MEDIA

De una forma académica podríamos definir la comunicación como la transmisión de señales mediante un código común, entre un emisor y un receptor, que tiene alguna repercusión o efecto para éste (5). Cuando no se cumplen estos parámetros nos encontramos ante la incomunicación, debido a la falta de entendimiento entre el que emite la noticia o información y el que la recibe.

La forma de comunicarse entre los humanos ha ido evolucionando a lo largo de los tiempos desde sistemas relativamente sencillos basados en movimientos, contactos, señales, a otros mucho más sofisticado y complejos, donde los medios de comunicación masivos han logrado un papel tremendamente relevante. Esta evolución ha sido modulada por la expansión que la raza humana ha realizado, pasando de un mundo "local" donde la transmisión oral y las costumbres jugaban un papel importantísimo, hasta un mundo globalizado donde la información es plural y compartida, llegando a la vez y de forma inmediata a todos los puntos del planeta.

En el flujo de información adquiere vital importancia la entidad que emite la información y el individuo que la recibe, que se constituye en el objetivo de toda comunicación o información. Por tanto, debe considerarse que bajo un punto de vista "Social - ecológico" el individuo es fruto de diferentes interacciones que condicionan el comportamiento alimentario y dípico (4) (Figura 1), y por tanto permite la existencia de una variada tipología de individuos (7), que se definen en respuesta a diversas motivaciones, concepciones de la vida, ideologías, formación, talante personal,



posición crítica, y otra serie de circunstancias y que generan unas actitudes diferentes ante la alimentación. Es por ello que el mensaje que se comunica dará sus frutos dependiendo a quien vaya dirigido y a las características tipológicas del mismo, pudiendo ser que un producto o una noticia no tenga ningún impacto o que el efecto que produzca sea relevante, llevando a cambiar los hábitos de consumo de manera drástica, e incluso provocar una homogeneización o globalización de costumbres y pautas.

Es decir, en la actualidad, la comunicación se realiza a audiencias muy numerosas a través de medios de comunicación masivos (gubernamentales y privados) a través de las diferentes modalidades existentes: prensa, radio, televisión, internet, y más recientemente información vía telefónica internet-móvil tipo WhatsApp, etc., los cuales obtienen, la mayoría de las veces, sus ingresos a través de subvenciones, suscripciones y de la publicidad.

A nivel de prensa encontramos una gran variedad de artículos especializados dedicados al público en general y que documentan sobre las noticias más recientes. También existe la prensa especializada, técnica o científica, encargada de informar (comunicar) sobre los últimos avances tecnológicos y científicos en los campos más diversos. No obstante, no debemos olvidar que las empresas periodísticas miran en primer lugar a la obtención de beneficios para garantizar su propia existencia y a su vez poder dar rendimiento a sus propietarios. Igualmente, hasta las revistas más especializadas, miran siempre por la novedad y relevancia de lo que se publica y por tanto de lo que se informa en temas científicos, con lo cual algo que pueda ser noticia, si no es relevante porque no informa de cambios importantes o prometedores no se publica y por tanto la información no progresa (8).

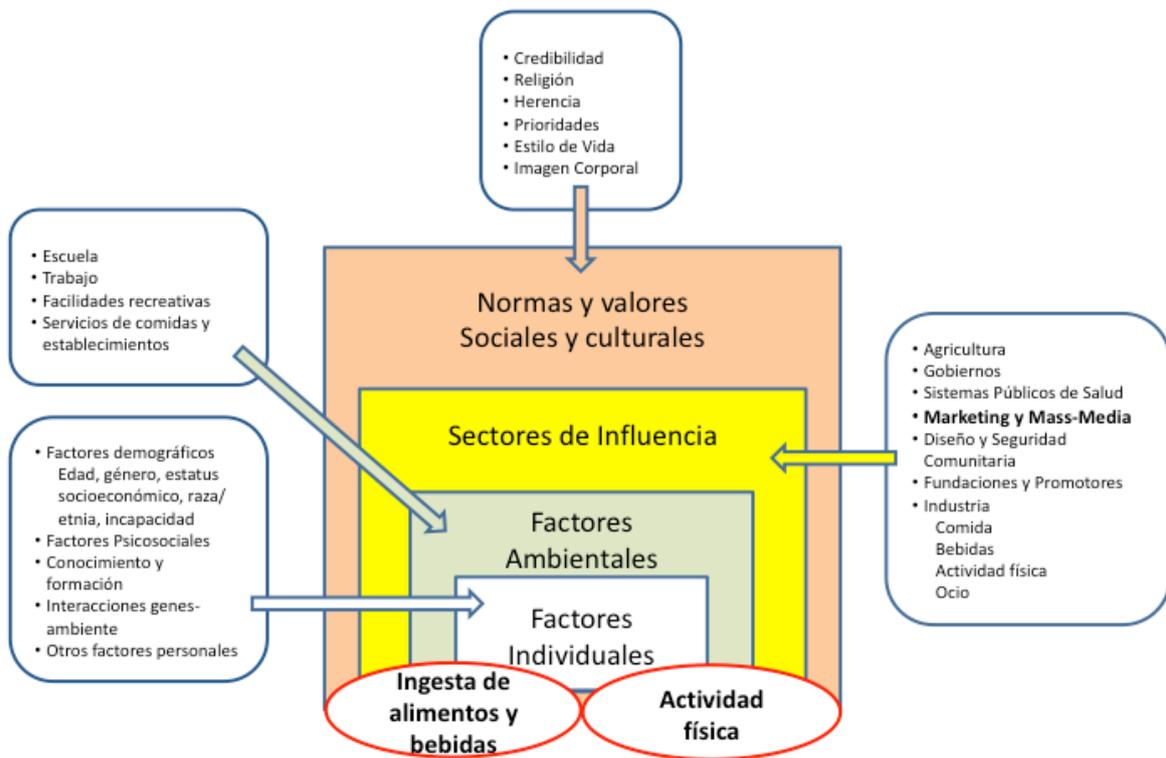


Figura 1. El modelo Socio ecológico. Adaptado de la Academia de Nutrición y Dietética de los Estados Unidos de América (4).



Respecto a la Radio, comentar que ha sido un medio muy empleado en la primera mitad del siglo XX y que ha perdido relevancia respecto a la televisión (TV). No obstante, existe un público que prefiere escuchar la radio y recibir noticias o informaciones de determinadas personas o periodistas que le inspiran más credibilidad. Normalmente a estos programas se invita a profesionales, que además de informar más técnicamente, sepan comunicar, formar y contribuir con un programa ameno y apetecible.

Un medio masivo indiscutible en los últimos 70 años ha sido la TV. Este canal de comunicación interacciona sobre diferentes aspectos de la cultura, entretenimiento, costumbres y hábitos en un ambiente sedentario, con indudables consecuencias para la salud nutricional y sus patologías asociadas. La TV ha ido evolucionando desde ser un medio pasivo, meramente informativo, algo que bien pudiera ser “una ventana abierta al mundo” a un “medio interactivo” donde las noticias además de informar, pretenden entre otros aspectos crear opinión y discusión. Es por tanto que el receptor de la información es vulnerable, pues no siempre está preparado para poder entender, integrar y analizar la información plural que le llega, por lo que resulta difícil plantear estrategias para garantizar un conocimiento certero.

Además de la función propagandística y de difusión que juegan estos medios a través de los espacios publicitarios, de los programas de información y opinión, así como de los llamados también de entretenimiento (series, telenovelas, dibujos animados, películas, programas de concurso, etc.), proponen o incluso sugieren o imponen una agenda que construye un patrón de conductas, valores y creencias. Queda así su función “educativa”, que pudiera ser muy importante, soslayada a una función dirigida a subordinar el pensamiento. También existen otras publicaciones y portales de internet dedicados a los temas más variopintos y diversos. Pueden por tanto los Mass-Media convertirse en “armas de dominación masiva”.

Como hemos comentado, en la comunicación se lanzan mensajes huyendo de palabras desconocidas o poco usuales, de tal forma que sea inteligible. Este mensaje si se quiere que sea eficaz debe ser veraz, correcto, escueto, y en la mayoría de los casos relevante. Sin embargo desgraciadamente una información contrastada y especializada no puede competir ni en recursos ni en eficacia con la televisión y últimamente con la información que se vierte en internet.

Según Mañas Almendros y Martínez de Vitoria Muñoz (9), una de las grandes debilidades que las nuevas tecnologías e internet en el ámbito de la alimentación y la nutrición es la gran cantidad de mensajes y páginas que ofrecen información con una falta parcial o total de rigor científico, conteniendo informaciones poco contrastadas e incluso tendenciosas. También el abanico “no específico” de información que aparece sobre un tema dificulta encontrar la página adecuada. Es por tanto necesario formar a la población para que aprenda y sepa “discriminar” la información veraz, actual y de calidad que se encuentra entre los muchos mensajes que circulan por internet. En muchas ocasiones mensajes erróneos o mal intencionados producen daños irreparables, a veces tremendamente difíciles de recuperar o normalizar y bloquean la comunicación y todo aquello que lleva implícito. Por ello, la información debe seleccionarse y emitirse, evitando juicios de valor o posturas mediatizadas que pueden llevar a condicionar a la audiencia y crear en los auditores opiniones dirigidas



y falseadas. No obstante, Internet adquiere un gran valor como herramienta docente y de investigación ya que permite una comunicación fluida y rápida, el acceso instantáneo a revistas y publicaciones de calidad, agiliza la enseñanza de la Nutrición y las posibilidades de educación nutricional para las políticas de salud pública.

3. LOS MEDIOS COMO SECTOR DE INFLUENCIA EN LA SALUD Y EN LA OBESIDAD

Las percepciones, actitudes y creencias sobre la nutrición han cambiado en últimos 50 años debido a diferentes tendencias sociales, medios de comunicación, marketing y la abundancia de información instantánea disponible en el ciberespacio. Es de destacar que respecto a hace dos décadas el porcentaje de ciudadanos de a pie que integra hoy el concepto y/o la actitud que "la dieta y la nutrición son importantes para mí" se ha incrementado del 79% al 89% (10). Además existen nuevas técnicas de elaboración y procesado, tecnologías de información innovadoras, la familiarización con los comedores públicos, mayor diversidad de culturas, el interés por los alimentos orgánicos frescos, las preocupaciones por la sostenibilidad de las prácticas agrícolas y un aumento dramático de los alimentos lejos del hogar están revolucionando la dieta en el mundo.

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 en la salud y en la enfermedad y por tanto en la obesidad. Pero el conocimiento de estos aspectos, muchas veces queda "retenido" en el mundo científico y académico y no trasciende a la mayoría de la población, muchos de ellos interesados en conocer o aplicar los nuevos conocimientos, tratamientos y soluciones a su enfermedad. Sin embargo, mucha de esta información debe (tiene que) ser "digerida" y convertida por los emisores de las noticias (p.ej. profesionales de la nutrición y de la endocrinología, periodistas especializados) en mensajes más fáciles de entender por el gran público sin que cambie la relevancia y el "espíritu" de su contenido.

No obstante, en la actualidad muchas de las noticias "filtran" a internet y redes sociales, haciendo casi imposible que una noticia, sea o no entendible, no llegue a todos los rincones del planeta a los pocos minutos de su conocimiento. Valga como ejemplo, que el en el momento del fallo del Jurado de los Premios Nobel sobre Medicina en 2017 ya aparecía en los Medios información profusa sobre los genes CLOCK y sus implicaciones en la salud (11).

En la comunicación sobre temas de salud y nutrición, y en particular en el campo de la obesidad, debe imperar la responsabilidad, debiendo tener el comunicador (entidad Científica, el profesional, o periodista especializado) formación específica y capacidad de análisis, criterio y ética. Bajo esta actitud, unida a un lenguaje claro y sencillo, el informador contribuirá a que el público adquiera conocimientos fundamentados, objetivos y fidedignos (5). A su vez, se deben evaluar las ventajas y desventajas relativas al conocimiento aportado, así como la influencia que la publicación ejerce sobre la población. De la misma manera, también es preciso dotar a la sociedad de conocimientos científicos y herramientas necesarias para que puedan discernir entre información con rigor científico de la que no lo es, reconociendo que, aunque es una tarea difícil, no es imposible (Figura 2).

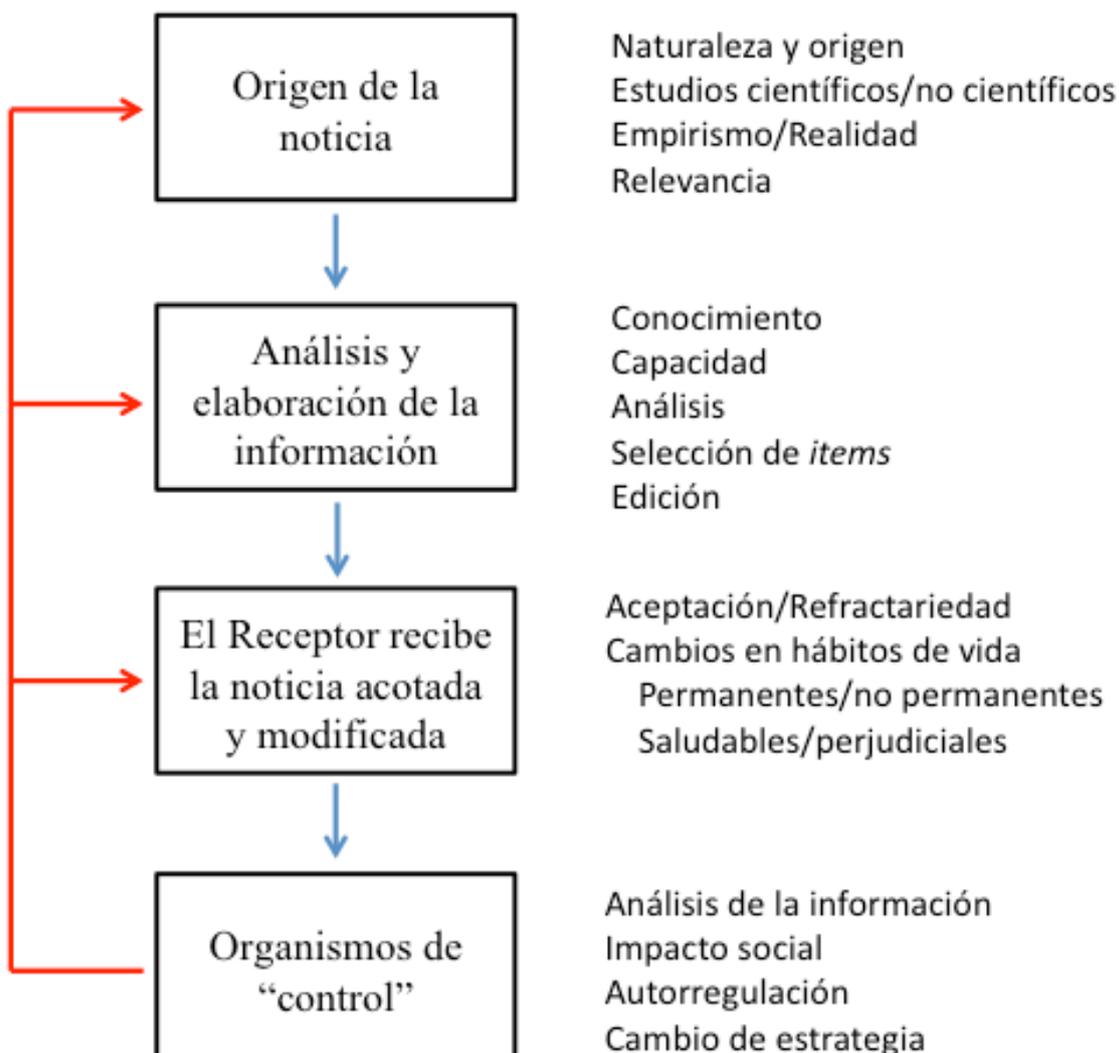


Figura 2. Flujo de información entre los distintos estamentos que intervienen o son afectados por ella.

De esta figura 2 se deduce la importancia del control y de los mecanismos de retroalimentación entre los diferentes niveles que se generan o deben generarse. Además debe entenderse que el receptor, puede ejercer influencias sobre otros individuos, condicionado la adquisición de alimentos y sus pautas alimentarias, y por tanto su salud y la de los individuos que se encuentran en su Área de influencia (p. ej. amas de casa y las personas que viven en esos hogares). Por ello es importante destacar la responsabilidad colectiva para la educación sanitaria en todas sus dimensiones (escolar, familiar, informativa, etc.) para que los ciudadanos puedan exigir a los gobernantes la normativa oportuna y beneficiarse con ella.

Como puede intuirse, la información científica es un hecho social y un derecho; sin embargo, es necesario proporcionarla de manera adecuada por profesionales cualificados. Instituciones, científicos y periodistas deben aunar fuerzas, para juntos transmitir información científica de calidad y que aporte un beneficio real para la sociedad en el contexto actual de la comunicación. Por ello, parece evidente la necesidad de crear controles y normas que regulen el flujo de información, a fin de evitar manipulación de la misma y especialmente debidas a intereses privados.



La influencia de los medios en el correcto comportamiento ciudadano y de sus hábitos de consumo, nutrición incluida, es extraordinaria y debe promoverse que se fundamente en la ciencia y no en intereses económicos. Particular mención demandan los alimentos "milagrosos" y las dietas que los contienen. Muchas de estas dietas responden a criterios que se consideran fraudulentos por entidades Científicas (12) ya que utilizan mensajes engañosos, con presencia de famosos y reclamos de pérdidas elevadísima de peso hacen de estas dietas sean consumidas por muchísimas personas

en el mundo con resultados más que negativos, ya que en muchos casos, se abandonan, son mal llevados y producen alteraciones metabólicas con efectos muy graves para la salud, o el en mejor de los casos recuperación o ganancia de peso respecto al basal al empezar el tratamiento.

La demanda de alimentos más nutritivos y saludables por el consumidor ha estimulado a las industrias de producción alimentaria a promover una amplia gama de productos que se comercializan como alimentos funcionales. Los alimentos funcionales son alimentos enteros o alimentos fortificados, enriquecidos o mejorados, que hacen reclamos de salud con poca o ninguna evidencia científica de efectividad. Afortunadamente como se comentará más adelante, existen controles cada vez más severos para evitar la utilización fraudulenta de reclamos de salud, sin el consiguiente estudio que lo avale.

La abundancia cada vez mayor de alimentos fortificados y funcionales y productos que hacen reclamos de salud exagerados pueden contribuir al aumento de las tomas de energía si los individuos tienden a pensar que es aceptable comer grandes cantidades de estos alimentos y bebidas que son "buenas" para ellos, como por ejemplo batidos azucarados. A medida que las opciones de consumo continúan expandiéndose, los profesionales de la alimentación y la nutrición necesitan mantenerse actualizados respecto a los cambios en el suministro de alimentos y los factores que afectan las opciones de alimentos y estilo de vida.

3.1. Medios de comunicación y marketing.

El sector de la alimentación, con miles de marcas anunciadas en TV es el que más gasta en publicidad. La publicidad favorece la difusión y el conocimiento de nuevos alimentos y de ingredientes alimentarios. No hay más que mencionar la introducción del yogurt, refrescos, cereales para el desayuno, productos preparados, postres, lácteos, entre otros. A través de la pequeña pantalla, los anunciantes han puesto de moda una nueva forma de alimentarse que nada tiene que ver con las tradiciones gastronómicas, donde abundaban los platos de cuchara. Especial mención merece el papel que la industria alimentaria, realiza incrementando la palatabilidad de muchos alimentos que induce a buscar, comprar, y consumir bebidas, alimentos ricos en grasa, y en hidratos de carbono refinado, etc. que se caracterizan por su baja densidad en nutrientes y por contener otros ingredientes que promueven respuestas de recompensa en el consumidor (13). De cualquier manera, los "Mass-Media" parecen actuar promoviendo la elección del consumidor hacia una marca comercial u otra de un mismo alimento. En 2006, 44 empresas americanas que comercializaban alimentos para niños gastaron \$1,6 mil millones en anuncios infantiles, fundamentalmente bebidas carbonatadas, comida rápida y otros alimentos para restaurantes, y cereales para el desayuno (14).



También, se ha observado que a medida que aumentaba el número de horas que los adolescentes pasaban delante de la TV, se elevaba la tendencia a consumir alimentos con alta densidad energética. El 85% los niños inicia el hábito de telespectador antes de los 3 años de edad, lo cual resulta en un cambio de ritmo de vida activa por una vida sedentaria. Por su parte, las personas de edad incorporan la televisión en sus actividades diarias, con un número de horas muy relevante frente al aparato. Una encuesta de 12.642 adolescentes mostró que los estudiantes que veían más televisión comían menos frutas y verduras, comían más dulces y comida rápida, y se saltaban el desayuno más a menudo que los adolescentes que veían menos televisión (15). De manera similar, los adultos en Australia que eran altos espectadores de la televisión (3 horas/día) comían más comida rápida que los que la miraban menos (16).

La publicidad en televisión y en los medios constituye un mecanismo fundamental para asegurar que los productos sean conocidos y adquiridos. Así, la propaganda en TV representó casi la mitad de los gastos en nutrición en el año 2006. No obstante, las nuevas formas de marketing electrónico (por ejemplo, mensajes de texto, juegos en Internet, tweets) constituyen alternativas de venta cada vez más dominantes para las promociones de marketing, especialmente las dirigidas a los niños y adultos jóvenes. Es por ello que abordar los problemas de marketing se ha vuelto cada vez más complejo con el marketing furtivo, ya que los mensajes y colocaciones de productos se insertan en películas, programas de televisión, videojuegos, etc., en lugar de anuncios y comerciales discretos e identificables.

Pero también los medios pueden tener influencias “positivas” sobre la elección de alimentos y prácticas correctas en la alimentación. La televisión, las revistas y otros medios de comunicación son poderosas fuerzas que influyen en las opciones alimentarias en la gran mayoría de países. Así por ejemplo, en 2012, un ingrediente de carne molida llamado magro de carne finamente texturizado fue definido como "Baba rosa" en una entrevista televisada en USA donde participaba un chef muy famoso. En pocas semanas, circularon opiniones negativas sobre esta forma de carne molida y las críticas fueron virales a través de los medios sociales. Las ventas de productos cayeron en picado, obligando a algunos productores a cerrar plantas de producción y/o cambiar métodos para capturar los recortes de carne usados en carne molida (4). La confianza en la seguridad de algunos productos en ocasiones se ha perdido debido a brotes de enfermedades transmitidas por los alimentos, y controversias por contaminación (por ejemplo, acrilamida en alimentos fritos, bisfenol A en recipientes de plástico, *Escherichia coli* en espinacas) (17). En estas circunstancias, es cada vez más importante que los profesionales de la alimentación y la nutrición estén familiarizados con las pruebas científicas sobre cuestiones de inocuidad de los alimentos y para ayudar a los consumidores a tomar decisiones sensatas al pesar opciones para la compra y manejo de productos alimenticios.

3.2. El Modelo Socio-ecológico en la lucha contra la obesidad

En la lucha contra el sobrepeso y la obesidad, son recomendables las dietas de precisión en macro y micronutrientes, con un adecuado balance energético; actividad física bien reglada y personalizada; estilo de vida, y también la farmacoterapia; pero muchos conceptos aún se mueven dentro de lo potencial, distando mucho de poder garantizar su implementación a nivel general para la población. Los informes científicos sobre cuestiones relacionadas con la inocuidad de los alimentos a menudo



son ampliamente simplificados en las noticias que se transmiten y en los debates mediáticos, o mal interpretados debido a creencias personales. Por ello la información nutricional debe presentarse con suficiente entidad para proporcionar a los consumidores una comprensión más amplia de las cuestiones y determinar si se aplica a sus necesidades particulares (18). Los programas de comunicación y educación también deben enfatizar la importancia de considerar un alimento o una comida en términos de sus contribuciones a la dieta total. Este tipo de comunicación puede ser más eficaz cuando los educadores utilizan teorías apropiadas y modelos de factores relacionados con el comportamiento humano, a fin de promover comportamientos saludables. No hay una "mejor" teoría o modelo, pero los análisis de las intervenciones dietéticas y de la actividad física concluyen que ciertas construcciones teóricas (IE, automonitorización, formación de la intención, ajuste específico de la meta a conseguir, regeneración, revisión de las metas del comportamiento) contribuyen a la efectividad del programa (19).

Cuando los comportamientos nutricionales problemáticos están estrechamente ligados a motivaciones sociales, además de los conocimientos y las actitudes individuales, las teorías dirigidas al total o de la población o a parte de ella en riesgo, parecen ser herramientas más eficaces para planificar las comunicaciones nutricionales. Por ello, además de los programas dirigidos al conocimiento, las habilidades y las prácticas conductuales de los individuos, parece apropiado promover cambios de comportamiento y mejoras dietéticas en los niveles organizacionales o sociales más amplios. El modelo socio-ecológico (figura 1) ilustra que varios elementos del contexto social de una persona afectan las opciones de alimentos y bebidas y al estilo de vida (4).

En el diseño de estrategias para frenar la obesidad es importante considerar el origen del problema. Particularmente desde la década de los 70 en el último siglo han tenido lugar cambios sociológicos drásticos con gran impacto en los estilos de vida en muchos países: procesos de urbanización y abandono progresivo de zonas rurales, incorporación de la mujer en el trabajo, lo cual ha llevado a cambios en la vida familiar con impacto sobre las comidas familiares, tiempo dedicado a la adquisición de alimentos, a su preparación y consumo, con considerable reducción de la actividad física en un alto porcentaje de la población y a un incremento en el tiempo dedicado a actividades sedentarias. A la vez patrones tradicionales alimentarios, estilos de cocinado, y recetas tradicionales han sido gradualmente reemplazadas por preparaciones de alimentos que requieren periodos más cortos para su preparación e incremento del consumo de alimentos y bebidas fuera del hogar, en restaurantes comerciales, cantinas, comedores escolares sitios de trabajo o instituciones (20). También han tenido lugar modificaciones en el sistema de producción de alimentos y distribución con un enorme crecimiento de las industrias relacionadas con el sector alimentario; transformación en el mercado y estrategias de publicidad así como las medidas usadas, entre otras consideraciones.

El análisis de la situación actual implica el reconocimiento de que los perfiles de consumo de alimento y la actividad física individual están significativamente influenciados por el ambiente donde se vive, por las fuentes de alimento y bebidas disponibles en los ambientes en los cuales se desarrollan las actividades diarias-estudio, trabajo, ocio, por las posibilidades de acceso a ambientes sanos y amigables



para practicar la actividad física, paseando, etc. En este contexto todos estamos afectados por los grupos sociales con los que interactuamos particularmente a nivel familiar, la escuela, grupo de amigos; sin olvidar otras influencias sociales más distantes como las modas, las tendencias o la comunidad donde se vive.

Bajo este punto de vista se ha aceptado el modelo ecológico de cambio de comportamiento. El modelo reconoce la interacción entre el ambiente y los diferentes comportamientos como un modelo teórico de referencia para planificación de estrategias para la prevención de obesidad. De hecho la OMS que para soportar gente en el proceso de elección de cosas, por tanto en la relación comida y actividad física. Es esencial crear ambientes favorables en las áreas en las que diariamente las actividades se realizan, la comunidad donde se estudia, vive, se trabaja o donde se tiene ocio y se descansa. Políticas, normas, reglas y acuerdos sociales a diferentes niveles son esenciales para crear ambientes saludables. En este marco los diferentes grupos sociales interactúan y finalmente los individuos hacen elecciones, y toman decisiones basadas en sus motivaciones personales, actitudes, información y creencias.

Las estrategias recomendadas para aumentar la efectividad de los mensajes educativos y las intervenciones incluyen (4):

- Centrarse en las necesidades personales y/o de salud pública de alta prioridad;
- Proporcionar un enfoque proactivo, positivo y práctico que ayude a los clientes y estudiantes a establecer y alcanzar metas enfocadas en el comportamiento;
- Promover un patrón agradable de dieta y actividad como parte de un estilo de vida saludable en general a largo plazo;
- Alentar a los padres, maestros y otros educadores para ayudar a los niños a acostumbrarse a la comida sana y a las opciones de estilo de vida saludable;
- Utilizar estrategias y tecnologías educativas exitosas con teorías y modelos apropiados para promover el cambio conductual;
- Evaluar y compartir información sobre la efectividad de las estrategias de comunicación utilizadas en los programas de alimentación y nutrición.

Como líderes en la comunicación nutricional, los profesionales de la alimentación y la nutrición necesitan continuar fortaleciendo sus habilidades, actualizando sus competencias y los resultados de sus intervenciones.

Por ello se sugieren las siguientes técnicas:

- “Asociarse” con la industria, el gobierno, la academia y las organizaciones para promover entornos y mensajes que faciliten la alimentación saludable, la actividad y las opciones de estilo de vida;
- Utilizar una gama completa de tecnologías de comunicación disponibles y apropiadas y adoptar canales más novedosos, como los medios sociales, para comunicarse con los colegas profesionales y el público;
- Actuar como modelos de participación activa en las asociaciones locales y profesionales y mantener los conocimientos de vanguardia a través de la educación continuada;
- Asumir un enfoque profesional y activo para promover hábitos de alimentación saludable y de actividad física.



Con la finalidad de potenciar hábitos más saludables, se han llevado a término diferentes estrategias, tales como reducir impuestos a familias participando en actividades deportivas o el uso de gravámenes y cuotas para desincentivar comportamientos no saludables en aquellos empleados que exceden ciertos niveles de perímetro de cintura. También se han promocionado iniciativas en algunos países como USA y UK para incrementar la variedad y calidad de alimentos, tales como frutas y vegetales, en ambientes socioeconómicos desventajosos o en áreas distantes y alejadas. En las escuelas de Francia, España y USA se ha regulado el acceso a alimentos y bebidas con alto contenido en grasa, azúcar o sal. En diferentes países europeos (España, UK, etc.) se está regulando la publicidad sobre alimentos y bebidas con códigos auto-regulatorios y otras medidas creando entidades que ayuden a conseguir una alimentación saludable y motivando actividades como el programa Shape-UP Sommerviulle en USA, EPODE en Francia; y otras intervenciones de salud comunitaria en USA y en Australia. También en USA se han propuesto premios para aquellos niños que desarrollen periodos de actividad física en las escuelas (1). Otras intervenciones se han dirigido a regular el cuidado de las personas con obesidad o con desórdenes alimentarios o incluso regulando la toma de información de peso y talla en ciertas condiciones con propósito de supervivencia. La mayoría de las estrategias se encaminan a proponer cambios en los ambientes para generar espacio (tiempo y lugar) rutas seguras y amigables para potenciar la práctica de la actividad física y facilitar el acceso a alimentos y bebidas que hagan posible la práctica de hábitos alimentarios saludables como la opción más fácil y accesible. Algunas de estas opciones han promovido cambios en los menús ofrecidos en las cantinas o en tiendas de alimentos y bebidas. Otras iniciativas han regulado la información nutricional en las etiquetas para que sea más fácil entender al consumidor y a ayudarlo a hacer elecciones informadas de alimentos y bebidas en línea con patrones de alimentación saludable, por ejemplo avisos cuantitativos y gráficos como múltiples luces de tráfico o símbolos, logos, y paisajes verdes. En algunos países las políticas fiscales han sugerido añadir tasas a ciertos alimentos y bebidas con alta densidad energética o reducir la de otros tales como frutas y vegetales para potenciar su consumo.

En este sentido, tanto the Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health (DPAS) y PAHO (1) incluyen los siguientes items entre sus intervenciones claves para reducir a través de los cambios dietéticos la obesidad y las enfermedades crónicas:

- Promover y proteger la alimentación a pecho exclusiva hasta los seis meses de vida
- Incrementar la disponibilidad, accesibilidad y consumo de agua
- Reducir el consumo de azúcar y grasa en bebidas
- Reducir el consumo y cantidad azúcar añadido en alimentos
- Reducir la ingesta de grasa saturada y eliminar el consumo y producción de grasa trans de origen industrial, incrementar el consumo de vegetales y frutas, incrementar en consumo de cereales enteros y de fibra en la dieta
- Reducir la ingesta de sodio, reducir el tamaño de raciones en restaurantes y lugares de comida rápida
- Incrementar la alfabetización nutricional en la salud
- Incrementar la capacidad de decisión responsable sobre una dieta saludable en la población



Siguiendo los mandamientos hechos por el DPAS, en 2005 se adoptó en España la estrategia para la Nutrición, Actividad Física y prevención de Obesidad (NAOS), un plan estratégico cuyo objetivo es invertir la tendencia alcista de la prevalencia de la obesidad mediante el fomento de una alimentación saludable y de la práctica de la actividad física. Con ello se marcaban las líneas de actuación para años sucesivos y se consideró la puesta en marcha de medidas tales como programas de educación en nutrición, mejora de las fuentes de alimentos en las cantinas de los colegios; limitar la accesibilidad a productos de alta densidad energética en máquinas vending localizadas en las proximidades de colegios, promoción de actividades deportivas, control de alimentos y bebidas con mensajes publicitarios para los niños, adecuación de la composición nutricional de los productos principalmente en el contexto de sal y grasa trans y desarrollo de protocolos de atención primaria (21, 22).

Todas estas líneas de actuación atañen a tres grandes áreas: La familia, la comunidad y la escuela. En la familia y comunidad se realizarán campañas de información, creación de grupos de trabajo a nivel regional y municipal y colaboraciones con compañías de ocio e industrias de juguetería y propaganda. A nivel de la escuela la estrategia NAOS incluye tres líneas principales de actuación: educación nutricional a través del curriculum escolar, reuniones específicas para promover el entrenamiento y aprendizaje de los profesores en esa área; regulación y supervisión de las fuentes de alimentos en las cantinas de los colegios y en las máquinas de vending. La filosofía de la estrategia NAOS (22, 23) se apoya en aspectos positivos, sin estigmatizar o prohibir determinados tipos de alimentos y estimula la participación, implicación y compromiso de todos los actores sociales y económicos, fomenta la interacción y sinergia entre ellos e intenta promover una respuesta coordinada de todos los agentes implicados (niño/adolescente, familia, escuela, sociedad) con la intervención de un sistema socio-ecológico cuya finalidad es invertir la tendencia creciente de la obesidad (23). En la Tabla 1 se incluyen algunos aspectos sobre el análisis de debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades (DAFO) que recoge el libro blanco de la Nutrición en España (23).

Como hemos señalado (1), parece evidente que es posible alcanzar grandes impactos en la salud de la población (con ahorro de más de 100,000 días de baja por inhabilidad) solo con intervenciones relativamente sencillas. Según un informe de la OECD, el coste anual per cápita de estas medidas sería muy aceptable y su implementación en los países pertenecientes a dicha organización para la prevención de la obesidad podría prevenir más de 150,000 muertes al año por co-morbilidades asociadas a la obesidad.



Tabla 1. Análisis DAFO de la Estrategia NAOS

Análisis interno	Análisis Externo
<p>DEBILIDADES</p> <p>No dispone de un presupuesto ligado a un plan de actuación. No se ha implementado con la misma fuerza actividad física la actividad</p> <p>La evaluación y seguimiento de la acciones ha sido limitada</p>	<p>AMENAZAS</p> <p>La crisis económica y los recortes presupuestarios dificultan el desarrollo e implementación de nuevas iniciativas o la modificación de la estrategia original</p> <p>El binomio actividad física y alimentación saludable no se desarrolla integralmente la estrategia</p>
<p>FORTALEZAS</p> <p>La estrategia se identifica bien, tanto a nivel nacional como internacional, como política de promoción de la alimentación saludable y la prevención de obesidad</p> <p>Se complementa y potencia con otras estrategias del Ministerio de Sanidad (p.ej. Enfermedades crónicas) y de planes estratégicos como el Plan A+D del Consejo de Deportes</p> <p>Su gestión es abierta e integradora y ha demostrado capacidad para colaborar y establecer sinergias con otros departamentos, administraciones, sectores empresariales, organizaciones de consumidores, sociedades científicas, universidades, etc.)</p> <p>Identifica el carácter multifactorial de la obesidad, e impulsa la promoción de sus objetivos con un abordaje multisectorial</p>	<p>OPORTUNIDADES</p> <p>La obesidad es prevenible y puede intervenir. La tendencia alcista puede modificarse especialmente en la infancia y adolescencia</p> <p>La adopción de un estilo de vida saludable puede impulsarse mediante cambios sociales y culturales La creciente preocupación mundial y las estrategias implantadas potencian, refuerzan y consolidan la estrategia NAOS.</p> <p>La Estrategia NAOS es una responsabilidad conjunta de toda la sociedad e interacciona sobre aspectos que la definen como Estrategia Socio-ecológica</p> <p>Buscar nuevas sinergias y alianzas público-privadas y con entidades como el Consejo Superior de Deportes, el Comité Olímpico Español e Internacional, Instituto de Higiene y Seguridad en el trabajo, etc. y con los medios de comunicación.</p> <p>Potenciar otras estrategias y acciones relacionadas con las co-morbilidades asociadas a la obesidad.</p> <p>Reforzar el carácter multisectorial y multidisciplinar de la estrategia NAOS, ampliar sinergias entre departamentos ministeriales, ayuntamientos, comunidades.</p> <p>Creación del Observatorio de la obesidad para evaluar y hacer seguimientos de las acciones y logros de la Estrategia NAOS.</p>

Modificado de López de Sa Fernández et al. (23).



Dada la enorme importancia de la publicidad, ya comentada en algunos países se han implantado códigos de correulación de la publicidad de alimentos y bebidas dirigida a menores, prevención de la obesidad y salud. En España dicho código recibe el nombre de código PAOS (23).

El presente Código se inserta en el marco de la Estrategia NAOS lanzada en el año 2005 por el Ministerio español de Sanidad y Consumo y cuyo objetivo es “disminuir la prevalencia de obesidad y sobrepeso y sus consecuencias, tanto en el ámbito de la salud pública como en sus repercusiones sociales”. Objetivo éste, compartido por la Organización Mundial de la Salud y por las instituciones comunitarias.

La obesidad infantil es un problema multifactorial que exige una respuesta coordinada de todos los agentes implicados entre los que se incluye no sólo la industria, la distribución, la hostelería, la restauración moderna y el sector de la publicidad, sino también las autoridades sanitarias, padres y educadores, así como muchos otros. Las medidas deben ir más allá del mero control de la promoción de alimentos, necesario, pero insuficiente cuando se mira aisladamente, no cabiendo, al menos directamente, responsabilizar de este problema a la industria española de alimentación y bebidas ni a productos alimenticios concretos o su publicidad. A tal fin, la Federación de Industrias de Alimentación y Bebidas (FIAB) promovió, en el 2005, la elaboración del Código sectorial (Código PAOS) (24) con el fin de establecer un conjunto de reglas que guiaran a las compañías adheridas en el desarrollo, ejecución y difusión de sus mensajes publicitarios dirigidos a menores de 12 años. Con la aplicación de este Código se ha conseguido una mejora de la calidad de los mensajes publicitarios dirigidos a los niños como segmento de población merecedor de una especial atención, siguiendo las recomendaciones internacionales sobre marketing de alimentos dirigida a niños de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Buscando reforzar la aplicación del Código, en septiembre de 2009, AESAN, FIAB, AUTOCONTROL y los operadores de televisión citados a continuación firmaron un acuerdo de colaboración para su aplicación por parte de la Federación de Organismos de Radio y Televisión Autonómicos (FORTA) y la Unión de Televisiones Comerciales Asociadas (UTECA), ésta última en representación de Antena 3 Televisión, Gestevisión Telecinco, Grupo Sogecable, La Sexta Televisión, Veo y NET Televisión.

La dinámica de cumplimiento ha ido extendiéndose y produciendo un aumento de la calidad de la publicidad objeto del Código, adaptando sus acciones publicitarias a las reglas deontológica, no solo en las empresas adheridas, sino también en el resto, conociéndose y respetándose por un número creciente de empresas.

Los sistemas de autorregulación en dicho Código gozan de creciente reconocimiento, por parte tanto de instancias comunitarias, como internacionales (25). Estos mecanismos de autorregulación, constituyen un complemento útil y necesario a los instrumentos tradicionales administrativos y/o judiciales existentes en todos los Estados miembros de la Unión Europea.

Por tanto, el Código PAOS ha supuesto un avance en la regulación de la publicidad infantil de alimentos, no sólo porque establece los principios que han de regir el diseño, la ejecución y difusión de los mensajes publicitarios, sino también por



que fija los mecanismos que garantizarán el control y la aplicación de las normas. La Resolución del Parlamento Europeo, de 15 de diciembre de 2010, sobre los “Efectos de la publicidad en el comportamiento de los consumidores”, sugiere a los Estados miembros que no cuenten todavía con organismos de autorregulación que, sobre la base de las mejores prácticas de otros Estados miembros, faciliten su creación o a que los reconozcan formalmente (26). Así mismo, en dicha Resolución, el Parlamento Europeo, contempla de forma específica los problemas generados por el desarrollo de Internet y de las nuevas tecnologías, recomienda una adecuada protección de los niños y los adolescentes en estos medios dada su especial vulnerabilidad.

Por todo ello, las empresas que hacen publicidad de alimentos y bebidas, acuerdan ampliar su compromiso de autorregulación en relación con la publicidad de alimentos y bebidas destinada a menores de 15 años en Internet, teniendo en cuenta el creciente uso de este medio de comunicación también entre este segmento de la población. De hecho, la propia Comisión Europea en su Comunicación del 2 de mayo de 2012, sobre una “Estrategia Europea en favor de una Internet más adecuada para los niños” reconoce la necesidad de ofrecer en Internet contenidos seguros y adecuados para este sector del público (27).

Este código contempla además aspectos éticos con la finalidad de mejorar su eficacia: legalidad, lealtad, educación e información nutricional, normas en la presentación de los productos con el fin de garantizar que las presentaciones escritas, sonoras y visuales no induzcan a error acerca de las características del producto promocionado, etc. También se incluyen detalles sobre las acciones legales contra infracciones y el incumplimiento de la normativa.

Se ha publicado la Ley 7/2017 de 2 de noviembre de 2017 (28) por lo que se incorpora al ordenamiento jurídico español la Directiva 2013/11UE que pone fin a la dispersión normativa actual y ha contado con un gran consenso en su elaboración. Es un texto moderno que no sólo incorpora los aspectos relacionados con la seguridad alimentaria (alimentos que no contengan patógenos o contaminantes), sino que también recoge la promoción de hábitos de alimentación saludables que actúen en la prevención de enfermedades. En el ámbito nutricional, el Proyecto de Ley aprobado aborda distintos aspectos relacionados con la lucha contra la obesidad y la prevención de las enfermedades crónicas asociadas: diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares, etc. y establece la obligación de revisar cada cinco años la Estrategia NAOS. Para ello, se prevé la creación del Observatorio de la Nutrición y el Estudio de la Obesidad, que realizará análisis periódicos de la situación nutricional de la población y de las cifras de obesidad en España.

En el apartado de nutrición, la Ley también introduce por primera vez la prohibición de discriminación por razón de obesidad. Esto es especialmente relevante si se tiene en cuenta la elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infanto-juvenil y adulta española.

En cuanto a la alimentación en el ámbito escolar, la ley promueve que la oferta alimentaria de los centros escolares sea variada y adecuada a las necesidades nutricionales de los alumnos. Para ello, se incorporan las siguientes medidas:

- Los responsables de la supervisión de los menús serán profesionales acreditados en las áreas de nutrición y dietética.



- Los centros escolares proporcionarán a los padres o tutores información detallada sobre los menús y directrices para que la cena sea complementaria.
- En las instalaciones que lo permitan, se elaborarán menús escolares adaptados a las necesidades especiales de los alumnos que padezcan alergias e intolerancias alimentarias.
- No se permitirá en el ámbito escolar la venta de alimentos y bebidas que no cumplan con una serie de criterios nutricionales que se establecerán reglamentariamente.

Por último, la Ley también prevé actuaciones en el ámbito de la publicidad de los alimentos. Así, se propone el desarrollo de sistemas de regulación voluntaria mediante la firma de acuerdos de corregulación con los operadores económicos y los responsables de comunicación audiovisual. Con ello se pretende el establecimiento de códigos de conducta que regulen las comunicaciones comerciales de alimentos y bebidas dirigidas a la población de menos de quince años. De este modo, eleva la edad del actual Código PAOS, promovido en 2005 por la AESAN y la Federación de Industrias de Alimentación y Bebidas para la autorregulación en materia de publicidad, de los doce años a los catorce, extendiéndola más allá de los límites de Internet.

En este Código, al que ya se han adherido 36 empresas que suponen el 94,29% de la inversión publicitaria de alimentos y bebidas en franjas para niños, se recoge, entre otras cosas, que no se puede hacer publicidad con personajes famosos reales o ficticios que tengan influencia en los niños.

4. CONCLUSIONES

La comunicación implica la puesta en marcha de un proceso que relaciona a un emisor de la noticia con un receptor mediante un mensaje que se propaga a través de diferentes canales de información.

En la actualidad la pluralidad de la información, el flujo incesante de la misma, así como de las vías o canales utilizados demanda un conocimiento adecuado y un control importante, recomendándose que los emisores de la información sean profesionales con una formación plural, correcta y adecuada, que sepan extraer lo más correcto de la noticia, sin convertirla sólo en información.

Es urgente la utilización de reglamentaciones y controles que garanticen la veracidad y eficacia de la comunicación, evitando informaciones irrelevantes y sesgadas por intereses comerciales y políticos.

El gasto sanitario y social relacionado con la prevención y tratamiento de la obesidad demanda cauces coherentes y controlados de la información, para evitar la utilización de programas propagandísticos fraudulentos y engañosos, que puedan agravar aún más la situación y causar desviaciones en el comportamiento alimentario, sobretodo en personas proclives a ello.

Esto implica que en este particular hay que vigilar iniciativas peligrosas que promuevan el uso de dietas inadecuadas o que prometan resultados rápidos y milagrosos y poner coto a la utilización de mensajes y propaganda fácil y engañosa.



La implementación de la Estrategia NAOS y del Código PAOS y de sus posteriores actualizaciones son buenos ejemplos de lo que debe ser una utilización correcta de los “Mass-Media” en la lucha contra la Obesidad.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Sánchez Muniz FJ. (2016). La obesidad un grave problema de salud pública. *An Real Acad Farm.* 82 (Special Issue): 6-26.
2. Jebb S. (2004). Obesity: causes and consequences. *Women's Health Medicine.* 1: 38-41.
3. Aranceta Bartrina J. (2013). Public health and the prevention of obesity: Failure or success? *Nutr Hosp.* 28 (Suppl. 5): 105-113.
4. Academy of Nutrition and Dietetics (2013). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Total diet approach to healthy eating. *J Acad Nutr Diet.* 113(2): 307-317.
5. Cruz J. (2004). Los medios de comunicación ante los alimentos funcionales. En: *La carne y los productos cárnicos como alimentos funcionales.* Jiménez Colmenero F, Sánchez-Muniz FJ, Olmedilla Alonso B (eds.). Fundación Española de la Nutrición, editerc@red. Madrid, pp. 117-124.
6. Azevedo C, Istúriz O. (2013). Impacto de los medios de comunicación en la salud pública. *Saúde em Debate.* Rio de Janeiro. 37 (96): 84-95.
7. Roche Vitaminas SA (ed.). (2002). Estudio 2001. Calidad de los alimentos de origen animal. Expectativas del consumidor español. *Servet, Zaragoza,* pp 47-63.
8. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S (2016). And still they say that fish is expensive [Y aún dicen que el pescado es caro]. *JONNPR* 1, 239-243.
9. Mañas Almendros M, Martínez de Vitoria Muñoz E (2013). Internet y nuevas tecnologías. En: *Libro blanco de la Nutrición en España.* Fundación Española de la Nutrición (FEN). Madrid, pp. 473-479.
10. Academy of Nutrition and Dietetics. *Nutrition and you: Trends 2011.* <http://www.eatright.org/nutritiontrends>.
11. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vacas LV. (2017). In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2017 Prize in Medicine [En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Medicina de 2017]. *Journal of Negative and No Positive Results* 2(11): 577-580. DOI: 10.19230/jonnpr.1891.
12. Bretón Lesmes I. (2016). Revisión crítica de las dietas de moda en el tratamiento de la obesidad. *An Real Acad Farm.* 82 (Special Issue): 195-205.
13. Sánchez-Muniz FJ, Sanz Pérez B. (2016). Dieta e hidratación en la prevención y tratamiento de la obesidad. *An Real Acad Farm.* 82 (Special Issue): 106-128.
14. Federal Trade Commission. (2012). *Marketing food to children and adolescents.* <http://www.ftc.gov/os/2008/07/P064504foodmktgreportappendices.pdf>.
15. Lipsky LM, Iannotti RJ. (2012). Associations of television viewing with eating behaviors in the 2009 Health Behaviour in School-Aged Children Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 166(5): 465-472.
16. Scully M, Dixon H, Wakefield M. (2009). Association between commercial television exposure and fast-food consumption among adults. *Pub Health Nutr.* 12(6): 105-110.



16. Scully M, Dixon H, Wakefield M. (2009). Association between commercial television exposure and fast-food consumption among adults. *Pub Health Nutr.* 12(6): 105-110.
17. Lofstedt R. (2013). Communicating food risks in an era of growing public distrust. Three case studies *Risk Analysis*, 33: 192-202.
18. Academy of Nutrition and Dietetics. (2012). Practice paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Communicating accurate food and nutrition information. *J Acad Nutr Diet.* 112(5): 759-767.
19. Michie S, Abraham C, Whittington C, et al. (2009). Effective techniques in healthy eating and physical activity interventions: A meta-regression. *Health Psychol.* 28(6): 690-701.
20. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet.* 378(9793): 804-814.
21. Neira M, de Onis M. (2006). The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity. *Br J Nutr.* 96(Suppl 1): S8-S11.
22. Ballesteros Arribas JM, Dal-Re Saavedra M, Pérez-Farinós N, et al. (2007). The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity (NAOS Strategy). *Rev Esp Salud Publica* 1(5): 43-49.
23. López de Sa Fernández A, Robledo de Dios T. Dal Re Saavedra MA. (2013). Estrategia de la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad (NAOS). En: Libro blanco de la Nutrición en España. Fundación Española de la Nutrición (FEN). Madrid, pp. 599-605.
24. Código PAOS.
http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/Nuevo_Codigo_PAOS_2012_espanol.pdf
25. ICC framework for responsible food and beverage communication de la Cámara de Comercio Internacional, aprobado en julio de 2004 y revisado en agosto de 2012.
26. Resolución del Parlamento Europeo, de 15 de diciembre de 2010, sobre los efectos de la publicidad en el comportamiento de los consumidores
27. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones, de 2 de mayo de 2012, sobre una Estrategia Europea en favor de una Internet más adecuada para los niños.
28. Ley 7/2017, de 2 de noviembre, por la que se incorpora al ordenamiento jurídico español la Directiva 2013/11/UE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de mayo de 2013, relativa a la resolución alternativa de litigios en materia de consumo. BOE 268 de 4 de noviembre de 2017, pp. 105693-105718.



3 GASTO ENERGÉTICO: ALGO MÁS QUE BALANCE

ENERGY EXPENDITURE: SOMETHING MORE THAN BALANCE

David Escobar Toledo, Sergio Calonge Pascual, Marcela González-Gross

Grupo de investigación ImFine. Departamento de Salud y Rendimiento Humano.
Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte-INEF. Universidad Politécnica de Madrid

E-mail: marcela.gonzalez.gross@upm.es

RESUMEN

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 total, aunque varía de un individuo a otro, y el gasto por actividad. El metabolismo basal varía en función de la cantidad y el tipo 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.

Palabras claves:

Balance energético, obesidad, gasto energético, aporte energético, ejercicio, salud



SUMMARY

Energy expenditure is composed of basal metabolic rate (BMR) or resting metabolic rate (RMR) (both considered as 1 MET), thermogenic effect of food (TEF), which is about 10% of total daily energy expenditure, although it presents variability between one individual to another, and daily activity energy expenditure (DA). BMR is influenced by the type and amount of fat and lean mass of the individual. TEF is affected by the diet composition. About 20-30% of TEF is due to proteins intake, about 10-15% due to carbohydrates and 0-5% due to fats. The DA associated to energy expenditure involves both physical and mental activity. Physical activity is the more variable factor of energy expenditure and can oscillate between a 10% of a sedentary person energy expenditure to 50% or more of an active person energy expenditure. Currently, energy expenditure is divided into two sub-components: a) the spontaneous or no regular physical activity, called NEAT (Non-Exercise Activity Thermogenesis), which includes active transport (walking, taking stairs, bicycling ...), activity at work, households and recreational activities; and b) regular physical activity, also called physical exercise or sport. It has been considered that NEAT is activated due to overfeeding and is suppressed by energy restriction, acting as a thermoregulatory system. Hence, the relationship between energy intake and energy expenditure is more complex than it has usually been thought, and this complexity may be even greater in an increasingly sedentary and less active population.

Key words:

Energy balance, obesity, energy expenditure, energy intake, exercise, health



1. INTRODUCCIÓN

La prevalencia de obesidad en el siglo XXI se ha incrementado exponencialmente. Según datos de la ENS (Encuestas Nacionales de Salud), desde el año 1987 se ha observado un incremento en la prevalencia de obesidad sobre todo en la población adulta a partir de los 45 años en adelante siendo mayor en hombres que en mujeres (figura 1) (1) aunque el crecimiento se ha atenuado ligeramente en los últimos años (2). Según estos datos, la prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida en el 2011/12 del 36.1%, el 16.7% y el 0.89%, respectivamente (2). La obesidad es una enfermedad que se asocia con una elevada morbilidad, especialmente se relaciona con la diabetes mellitus tipo II (2, 3). Por este motivo la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha considerado a la obesidad como "la epidemia del siglo XXI".

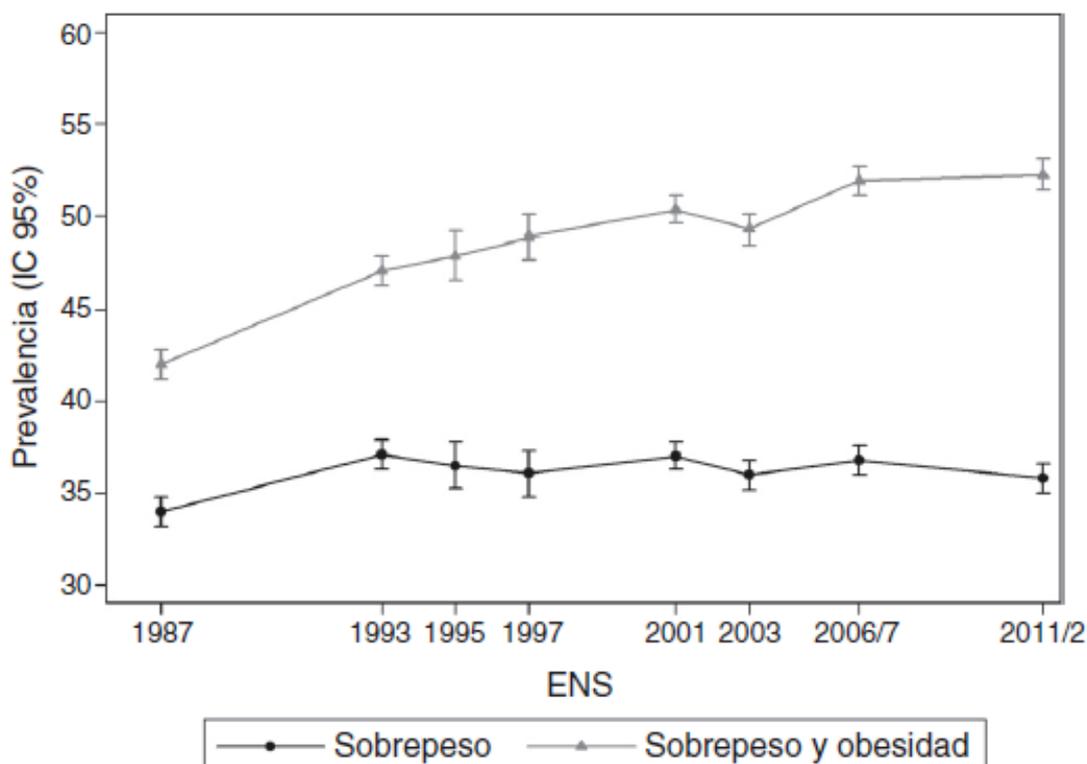


Figura 1. Prevalencia ajustada (%) de sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m^2) y sobrepeso y obesidad combinados ($IMC \geq 25$ kg/m^2) e intervalos de confianza al 95% en las encuestas nacionales de salud (ENS). Ajustada por edad con el método directo, usando la distribución por grupos de edad de los participantes de la ENS 2003: 16-39 años, 40-59 años y ≥ 60 años (Basterra-Cortari et al., 2017) (2)

En el aumento de la prevalencia de obesidad influyen un gran número de factores, por lo que es difícil dar una causa única. Sin embargo, muchos de estos factores están relacionados con la inactividad física y el aumento de comportamientos sedentarios que ha causado entre otros el progreso tecnológico y los cambios en los estilos de vida asociados al mismo. Para ilustrar este fenómeno, González Barranco (4) ha propuesto el caso de los indios Pimas. Esta civilización se estableció en la región del norte de México, pero se separó en dos poblaciones principales hace alrededor de 850 años; los indios Pima de Arizona se asentaron cerca del río Gila (cerca de la ciudad de Phoenix) y los indios Pima de Maycoba que se asientan en la sierra norte del estado



mexicano de Sonora. A pesar de provenir de raíces similares, las dos poblaciones se han desarrollado de forma totalmente diferente en los últimos 100 años. La región de los indios Pima de Arizona se industrializó rápidamente, lo que provocó un cambio radical en los hábitos de vida de esta población perjudicando gravemente su estado de salud. De hecho, los indios Pima de Arizona son conocidos por tener la prevalencia más alta de obesidad en el mundo (50% de los adultos tienen un IMC > 30 kg/m²). Por otro lado, los indios Pima de Maycoba se han desarrollado en una sociedad más tradicional ingiriendo alimentos que consiguen los propios individuos a través de la agricultura y la ganadería. Las actividades cotidianas requieren mayor actividad física ya que su economía se ubica esencialmente en el sector primario. Las diferencias entre los hábitos alimenticios y de actividad física han derivado en dos comunidades muy diferentes en referente tanto a su composición corporal como a su estado de salud.

Partiendo del ejemplo anterior, podemos suponer que la nutrición y la actividad física pueden ser factores esenciales en el desarrollo de la obesidad. La alta disponibilidad de los alimentos a nivel mundial ha favorecido el acceso a todo tipo de alimentos (1). En España, la desaparición paulatina de la dieta mediterránea ha dado pie a un patrón alimentario más "occidentalizado", el cual se caracteriza por alimentos pobres en fibra y muy densos energéticamente (2). Además, la ingesta media de calorías aumentó a finales del siglo XX debido principalmente a una mayor ingesta de grasas (1). A esto hay que añadir que la sociedad de hoy en día no favorece la práctica de actividad física ya que gracias a la mecanización de los medios de transporte y de las actividades recreativas y laborales, cada vez se requieren menos esfuerzos físicos para el transporte, el ocio o el ámbito laboral (1, 5). Por tanto, el gran problema del siglo XXI sería hallar el punto óptimo entre progreso tecnológico y la conservación del estado de salud, sin renunciar a ninguno de los dos.

En muchas ocasiones se ha expuesto que la genética puede influir en el aumento de la prevalencia. Aunque no se puede negar que la genética juega un papel importante en el desarrollo individual de la obesidad, no hay ninguna prueba de que la genética haya cambiado en el escaso tiempo que ha aumentado significativamente el crecimiento de la obesidad. De hecho, el lapso de tiempo se considera demasiado pequeño para que tenga impacto en la genética de los individuos (1).

La obesidad está directamente relacionada con la diferencia entre el aporte de energía a través de la dieta y el gasto de energía. El valor que se obtiene a través de la diferencia de estas variables se denomina balance energético. El balance energético puede ser positivo si el aporte de energía es mayor que el gasto energético y es negativo si el aporte es menor que el gasto. Los componentes que afectan al balance energético se desglosarán a continuación.

2. EL BALANCE ENERGÉTICO

Tradicionalmente, se ha conocido el balance energético como la energía resultante de un sistema cerrado que es igual a la diferencia entre la energía que entra menos la energía que sale (6). Cuando se traslada al ámbito metabólico, el balance energético viene dado por la diferencia entre el aporte de energía y el gasto de energía a lo largo del día de un sujeto (7). Lo que parece simple, en realidad es mucho más complejo de lo que parece; de hecho, un estudio europeo redactó una lista con



107 factores reconocidos oficialmente que condicionan el balance energético (figura 2). Podemos aglutinar estos factores en 8 conjuntos (8):

- Factores centrales del balance energético
- Factores psicológicos individuales
- Factores psicológicos sociales o colectivos
- Factores individuales de actividad
- Factores ambientales de actividad
- Consumo de energía
- Producción y acceso a los alimentos
- Factores fisiológicos.

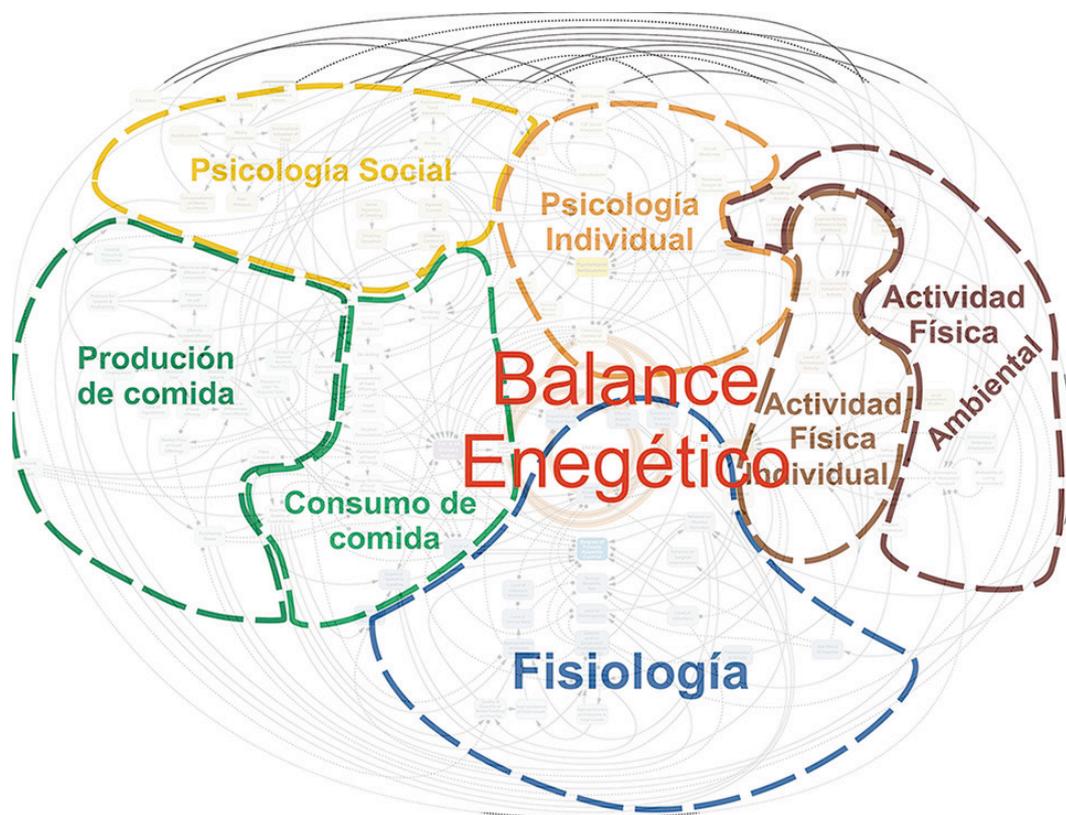


Figura 2. Factores que influyen sobre el balance energético. Datos de <http://www.eufic.org/page/es/page/energy-balance/> y (Hall y cols., 2012) (6)

No es el objetivo de este artículo profundizar en todos estos factores, simplemente en tener constancia que el balance energético es un sistema complejo muy distanciado del simple concepto de la diferencia entre las calorías ingeridas y las calorías gastadas. Sin embargo, conviene simplificar en cierta medida este proceso. Así, el balance energético se ha dividido en dos componentes: aporte de energía y gasto de energía (y sus respectivos subcomponentes) (figura 3). A pesar de su división es vital entender que los componentes están todos estrechamente interconectados entre ellos y que una variación en uno de ellos, desencadena una serie de compensaciones en todos los demás para adaptarse a la nueva situación (6).

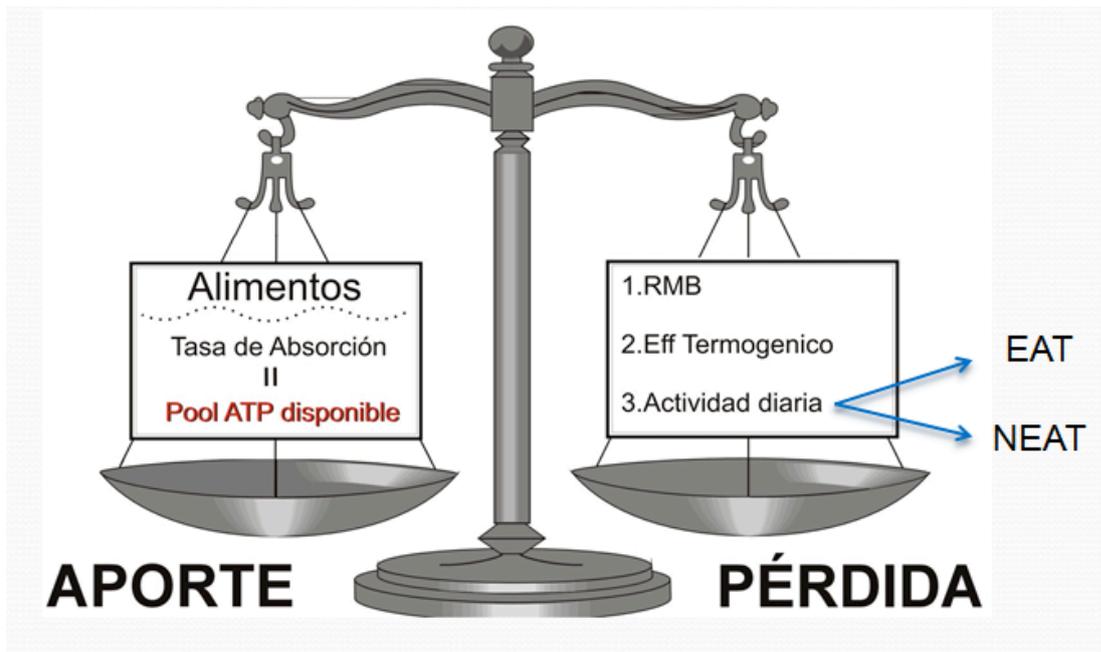


Figura 3. Componentes del balance energético. ATP = Adenosín trifostato; EAT =Exercise Activity Thermogenesis; Eff.:Efecto, NEAT = Non-Exercise Activity Thermogenesis; RMB = Ritmo Metabólico Basal. Adaptado de González-Gross (2008) (58).

2.1 EL APOORTE ENERGÉTICO

El aporte de energía se realiza a través de la alimentación, específicamente a través de la ingesta de macronutrientes: hidratos de carbono, lípidos, proteínas y también del alcohol. Se debe tener en cuenta que existen variaciones inter-individuos con respecto a la absorción de la energía a través del alimento, ya que esta depende de la biodisponibilidad de los macronutrientes y de la preparación de los alimentos, aparte de factores intestinales de cada individuo. Por tanto, el aporte final de energía se definirá como la diferencia entre la energía ingerida a través de los alimentos y la energía perdida que no ha conseguido absorber el organismo y que se ha desechado (6). Los macronutrientes son transformados en energía en el organismo: los hidratos de carbono equivalen a 4 kcal/g, los lípidos a 9 kcal/g, las proteínas a 4 kcal/g y los alcoholes a 7 kcal/g (9). Esta energía es la que utiliza el organismo para realizar todas las acciones y procesos, y la energía sobrante tiende a almacenarse mediante diferentes mecanismos (6).

El aporte energético por comida es notablemente diferente de un individuo a otro. Sin embargo, al final del día, todos los sujetos de características más o menos similares logran ingerir aproximadamente el mismo número de calorías. Por ello, es posible deducir que cada individuo tiende a autorregularse y a compensar las comidas menos calóricas con otras más calóricas para mantener el equilibrio energético todo lo posible (6).



En última estancia, el aporte de energía está condicionado fundamentalmente por las conductas alimentarias que a su vez dependen de las sensaciones de hambre y saciedad, y del ambiente del sujeto (9). El estado de saciedad está regulado por un gran número de mecanismos fisiológicos y moleculares (6) que se salen del contexto de este artículo.

2.2 EL GASTO ENERGÉTICO

El gasto energético representa el otro extremo de la balanza y envuelve todas las acciones, procesos, mecanismos, etc. que utilizan la energía que ha absorbido el organismo a través de la alimentación para funcionar (9). Viene dado por los componentes de ritmo metabólico basal (RMB), de efecto termogénico de los alimentos (ETA) y de la actividad diaria (AD) (6). Cuando sumamos el gasto energético de cada uno de los componentes en un día para un sujeto, obtenemos el gasto energético total diario (GETD) de un sujeto.

2.2.1 Ritmo Metabólico Basal (RMB).

El RMB se encuentran bajo influencia de ajustes fisiológicos fundamentalmente (9) y representa el gasto energético necesario para satisfacer las funciones vitales del organismo (mantener en funcionamiento el aparato cardiorrespiratorio, mantener el tono muscular, transporte y síntesis de biomoléculas, etc.) (10). El RMB representa la mayor parte del GETD en la población general, alrededor de un 50-75% (9-11) pero puede variar sutilmente entre sujetos. Son muchos los factores que afectan al RMB, pero destacan uno principalmente, la masa y la composición corporal. Cuanto mayor es la masa corporal, mayor es también el RMB. Sin embargo, es esencial diferenciar la composición corporal del individuo con respecto a otro, ya que a igual masa corporal, ambos sujetos pueden tener RMB distintos. Este fenómeno es debido fundamentalmente a que la masa magra se asocia con un gasto energético mayor que la masa grasa, a parte de otras diferencias ajenas a la masa y la composición corporal (6).

Si dividimos el gasto energético en función de los principales tejidos y órganos del organismo, las proporciones son: el hígado (20%), cerebro (20%), corazón (11%), tracto gastrointestinal (9%), músculo esquelético (20%) y la masa grasa, que contribuye al metabolismo basal en un 5-7% (12, 13). Estos datos nos indican que la composición corporal de la persona será un determinante a la hora de estimar el metabolismo basal.

2.2.2. Efecto Termogénico de los Alimentos (ETA)

El ETA abarca todas los procesos que se dan en la ingesta de alimentos (ingestión, digestión, masticación, absorción y transporte de nutrientes) (9) y representa alrededor del 10% del GETD (11). Está influenciado sobre todo por la composición de la dieta ya que no todos los macronutrientes provocan el desencadenamiento de los mismos efectos en el organismo. Por ejemplo, se ha



comprobado que las proteínas se asocian con un efecto termogénico mayor que los hidratos de carbono. De la misma forma los hidratos de carbono provocan un efecto termogénico más acentuado que las grasas. Por lo tanto, se ha sugerido que en función del porcentaje de los distintos macronutrientes que tenga una comida, el ETA variará de una forma u otra. Sin embargo, es destacable que todavía existen variaciones entre sujetos a pesar de que se les proporcione la misma dieta, por lo que se deduce que hay más factores que influyen sobre el ETA (6).

Apenas hay estudios que analicen la variabilidad del efecto termogénico de los alimentos inter-individuos, pero algunos resultados sugieren que los sujetos magros tienen un efecto termogénico de los alimentos mayor que el de los sujetos obesos. Puede que este fenómeno se deba a que en las personas obesas el sistema nervioso simpático se encuentra menos activado que en las personas delgadas (11).

2.2.3. Actividad Diaria (AD)

Algunos autores sugieren que la AD es el mayor exponente de variación interpersonal del GETD. Esto es debido a que es el único componente del gasto energético que se puede manipular en cierta medida (11). En la mayoría de la población, la AD representa alrededor del 15%-35% (9, 11) del GETD pero en condiciones extremas puede alcanzar hasta el 75% del GETD (9). La AD se divide en dos subcomponentes, el EAT y el NEAT (11).

Actividad Termogénica debida al Ejercicio (EAT).

El EAT (Exercise activity thermogenesis) o "Actividad Termogénica debida al Ejercicio" en castellano, hace referencia a aquellas actividades voluntarias (11) que son planificadas, estructuradas y repetidas en el tiempo por un sujeto que busca con ellas un fin específico. El mismo ejercicio no siempre provoca el mismo gasto energético entre sujetos; ni siquiera en el mismo sujeto. Se ha demostrado que a medida que se repite un mismo ejercicio a lo largo del tiempo, este mismo induce menos cambios en el GETD del individuo. Se sugiere que este cambio se debe a que el individuo ha desarrollado tolerancia a este ejercicio, es decir, el organismo se ha adaptado al nuevo estímulo volviéndose más eficiente para responderlo. Por este motivo, es tan importante la variación del entrenamiento en un programa de pérdida de peso. El EAT interacciona con el resto de componentes del balance energético (9).

La AD influye también en otros componentes del balance energético, pudiendo inducir cambios incluso en el aporte de energía. En relación a este aspecto existe mucha controversia. Una revisión sugiere que algunos estudios no han observado ningún efecto en el aporte energético subsiguiente cuando se aumenta de forma aguda el ejercicio (6), mientras que otros autores sugieren que sí que existe al menos una ligera compensación incrementando o reduciendo el aporte energético en la siguiente comida o durante el período de 24h posterior (9). Esta discrepancia en las conclusiones se puede deber al tipo de entrenamiento que se haya empleado para realizar el estudio. Por ejemplo, algunos estudios que realizaron ejercicio aeróbico de



alta intensidad (14, 15) demostraron que se reducía el apetito tras el entrenamiento, probablemente debido a que se retrasaba el vaciado gástrico. También se ha discutido que la necesidad de aumentar el aporte energético post-ejercicio podría no deberse a la necesidad de compensar la energía perdida sino que puede estar más dirigido a la necesidad de rellenar de nuevo los depósitos de glucógeno del organismo. Todo lo anterior está relacionado con un enfoque fisiológico; sin embargo, el factor psicológico también juega un papel relevante en la interacción del ejercicio y el aporte de energía. De esta forma, se ha sugerido que los sujetos que empiezan a realizar deporte podrían aumentar su aporte energético a largo plazo debido a que al aumentar el gasto energético, se sienten con más libertad para aumentar a su vez el aporte energético (9).

La relación entre ejercicio físico y su repercusión en la regulación del apetito no está del todo establecida, pues en estudios realizados con individuos metabólicamente sanos, las mismas dosis de ejercicio físico han provocado tanto aumento como reducción del mismo. En una revisión reciente realizada sobre el efecto agudo del ejercicio y la regulación del apetito, se observó un mayor número de estudios donde disminuían los niveles de ghrelina, aumentaban los niveles de polipéptido YY, de GLP-1 y de PP, tanto al correr, nadar, andar o hacer ejercicio aeróbico (16). Según estos datos, el ejercicio regularía e incluso reduciría el apetito al disminuir la hormona que lo aumenta (la ghrelina) y aumentar las que lo inhiben. Otro estudio reciente concluye que no parece que tenga ningún efecto sobre las concentraciones de ghrelina, comprobando que el efecto de esta hormona entre las personas activas e inactivas no acarrea una supercompensación en el consumo calórico posterior (17).

Parece ser que el ejercicio físico reduce las concentraciones de leptina (la cual disminuye la sensación de apetito), aunque está sin definir si esta hormona tiene un papel regulador completo sobre el peso corporal. Autores como Blundell defienden que el balance energético y el control del apetito es posible gracias a ingestas calóricas altas, indicando que con ingestas hipocalóricas, el organismo es incapaz de alcanzar homeostasis y un balance energético neutro (18). Otros autores, en cambio, indican que en los sujetos en los que el ejercicio físico provoca reajustes hormonales distintos y un aumento del apetito (19) quizás éste no debería formar parte en el tratamiento de la obesidad. En cualquier caso, un aumento gradual de la actividad física no sólo es recomendable para controlar el balance energético sino también por los numerosos efectos beneficiosos que posee sobre otros aspectos de la salud.

El ejercicio es una buena herramienta para aumentar el gasto calórico diario. Sin embargo, su eficacia no reside simplemente en el gasto energético durante el ejercicio. Se ha podido comprobar que el ejercicio moderado-intenso promueve además un aumento del RMB tras el ejercicio. Se pueden distinguir dos fases: una fase de 2h post-ejercicio en el que el RMB está significativamente aumentado y otra fase que puede durar hasta 48h, en el que el RMB ha descendido pero sus niveles superan la tasa habitual del RMB. Esta última fase representa entre un 6%-15% del gasto total del ejercicio (6).



Actividad Termogénica no debida al Ejercicio (NEAT)

Por otro lado, el NEAT (Non-exercise activity thermogenesis) o "Actividad Termogénica No debida al Ejercicio" representa el gasto energético de cualquier otra actividad de una intensidad trivial que se realiza a lo largo del día descontando las horas de sueño y las horas de ejercicio propiamente dicho (EAT) (9, 11). Este componente engloba las tareas cotidianas, el mantenimiento de la postura corporal, pequeños movimientos musculares, etc. (9), lo que se denomina actividad física espontánea (AFE) (20). Es posible entrever que el NEAT se relaciona directamente con el sedentarismo, siendo uno de los factores más relevantes a la hora de planificar un programa de pérdida de peso (11), ya que podría representar alrededor de un 30% del GETD (20).

Las dos variables más importantes que determinan el NEAT son la actividad en el entorno laboral y la actividad durante el tiempo libre diario. Algunos estudios teóricos estiman que un cambio de ocupación desde un puesto de trabajo sedentario (por ejemplo, oficinista) a uno más activo (por ejemplo, trabajo de campo) podría suponer una diferencia de alrededor de 2000 kcal/d. Cada vez más, las personas tienden al sedentarismo debido a las comodidades que proporcionan las nuevas tecnologías (11) lo que inclina la balanza energética de forma positiva. El gasto por NEAT es mayor cuando el grado de intensidad de las tareas que llevamos a cabo a lo largo del día es muy elevado. Por lo que el NEAT podría ser un componente clave en el mantenimiento del peso (grasa) corporal, que al disminuir pudiera llegar a provocar obesidad y que sería fácilmente aumentado con el desarrollo de una vida físicamente activa, asociada a una ingesta calórica mayor. El mecanismo que regula el NEAT no es del todo conocido; sin embargo, factores relacionados con el hipotálamo han sido identificados como los responsables del aumento de este parámetro en animales (21, 22).

Ambos subcomponentes de la AD interaccionan entre sí de tal forma que el EAT puede condicionar el NEAT y viceversa. Se ha sugerido que el incremento del EAT puede acompañarse de un descenso en el NEAT, debido principalmente a mecanismos compensatorios conductuales (9).

Sólo unos pocos estudios han estudiado como afecta el aporte energético a la AD de un individuo. Algunos estudios han sugerido que, generalmente, una restricción calórica se asocia a un descenso significativo de la AD. Sin embargo, una vez se reestablece el aporte energético de partida, la AD vuelve a aumentar, incluso en algunos casos en mayor medida que en el estado anterior. Por otro lado, no se ha registrado ningún cambio en la AD cuando se incrementaba por encima de lo habitual el aporte energético, resultando normalmente en una ganancia de peso (9).

Autores como Cook y Schoeller (23) han sugerido que los sujetos que son más activos regulan mejor el balance energético que los físicamente inactivos, de tal forma que son capaces de compensar más eficazmente el gasto con respecto al aporte energético y viceversa, pudiendo mantener su balance energético neutro. Este



fenómeno se ha encontrado en atletas que alteran su dieta en función del entrenamiento que realicen. Esto podría deberse a la composición corporal de los sujetos entrenados, ya que los individuos más magros tenderán a defender más las pocas reservas de masa grasa que poseen que los individuos obesos.

Normalmente, un sujeto en la media de la población general puede variar su gasto energético diario menos de un 10% aumentando o disminuyendo su AD, lo que podría sugerir un gasto energético determinado intrínseco al sujeto. El gasto energético puede aumentarse debido a ejercicios agudos de baja-moderada intensidad pero a largo plazo el organismo se adapta volviéndose más eficiente y reduciendo el gasto energético, persiguiendo mantener el gasto energético determinado propio de ese individuo (9).

3. COMPOSICIÓN CORPORAL Y BALANCE ENERGÉTICO

Los cambios en el peso corporal son producidos por un desequilibrio entre el aporte energético y el gasto energético de un organismo (6). El balance energético y el peso corporal están ambos sometidos a mecanismos internos compensatorios que ajustan adecuadamente el aporte y el gasto energético (7). Cuando el gasto energético es menor que la ingesta energética se tiende a almacenar esa energía como grasa. Sin embargo, cuando ocurre lo contrario (balance negativo), el organismo no reacciona de la misma manera y se requiere más esfuerzo para perder la grasa acumulada (11).

La energía se acumula en el organismo principalmente como triglicéridos en el tejido adiposo. Un adulto magro medio puede almacenar alrededor de 130.000 kcal a través de este mecanismo mientras que una persona obesa suele almacenar hasta 1.000.000 de kcal, lo que incrementa la dificultad para que estas personas puedan alcanzar un peso adecuado a sus necesidades. Por otro lado, la energía se almacena también en menor medida como glucógeno repartido entre los depósitos de glucógeno muscular y de glucógeno hepático, sumando alrededor de 2.000 kcal cuando están llenos (6).

Es posible deducir de todo lo anterior que el peso del organismo puede fluctuar a lo largo del tiempo en función de la energía que gaste o almacene. Esta varianza del peso corporal se puede apreciar incluso diariamente. Según la teoría del punto fijo, todo organismo se asocia con un peso ideal al que tiende inevitablemente. Este peso ideal suele equivaler a un rango más o menos amplio en función de las características del sujeto, pero siempre fijo. Esta varianza diaria se debe a dos causas principales interconectadas (6):

- Los depósitos de glucógeno se encuentran en constante cambio a lo largo del día, ya que es uno de los sustratos energético más utilizados por el organismo. Cada molécula de glucógeno se une a varias moléculas de agua, por tanto, a medida que se cataboliza el glucógeno, se pierde cierta cantidad de agua. Con cada comida los depósitos de glucógeno se vuelven a llenar, por lo que el peso corporal varía en gran medida debido a la saturación de los depósitos de glucógeno y el agua asociada a cada molécula de glucógeno.



- El gasto de energía es prácticamente continuo con algunos incrementos debidos a la práctica de ejercicio físico o con una reducción durante los períodos de sueño. Sin embargo, muchas personas varían sus rutinas alimenticias de un día para otro, por lo que no se logra el perfecto equilibrio en el balance energético con las consecuentes reducciones o ganancias de peso corporal. De hecho, sólo es posible observar un cierto equilibrio energético cuando se contemplan períodos de larga duración.

Según Müller (7), los resultados de los estudios llevados a cabo hasta la fecha sugieren que la obesidad se debe en mayor medida al alto aporte energético que al bajo gasto energético ya que:

- La mayoría de obesos tienen un RMB alto.
- La varianza intra-individual del gasto energético es pequeña
- A pesar de que aumente el gasto energético por AD en los países industrializados, la tasa de obesidad aumenta.

Aunque también se ha demostrado que en condiciones de balance energético positivo, las personas más activas tenían una menor ganancia de peso que las personas más sedentarias (11).

Algunos estudios longitudinales sugieren que el peso corporal se encuentra en cierta homeostasis, ya que en algunas observaciones clínicas se han observado como la mayoría de pacientes con obesidad que perdieron peso, volvieron a ganarlo meses después de finalizar el tratamiento (7).

El aumento del gasto energético se ve compensado por un descenso proporcional del RMB (6). Este ajuste es realmente importante a la hora del tratamiento de la obesidad, ya que si se realizan restricciones calóricas severas junto con un aumento de la actividad física diaria, el RMB va a tender a bajar demasiado de manera que, una vez terminado el tratamiento, el sujeto va a tener mucha más facilidad para volver a ganar peso (7, 20). Además, durante la restricción calórica, el individuo tenderá a reducir a su vez la AD de forma involuntaria y el efecto termogénico de los alimentos debido mayormente a la reducción de síntesis proteica y su coste energético asociado (6).

Por otro lado, cuando se incrementa el aporte energético el cuerpo no funciona de manera inversa. Son muy pocos los estudios que han encontrado compensaciones tangibles cuando se le sobrealimenta a un individuo. Algún estudio sugiere que puede encontrarse un incremento parcial del NEAT (24), pero otros no han encontrado ningún efecto compensatorio (25, 26). Es destacable reseñar que la mayoría de cambios en el gasto energético son dependientes de la masa corporal del sujeto y que se ha demostrado que en condiciones de balance energético positivo, las personas más activas tenían una menor ganancia de peso que las personas más sedentarias (11).



Todo lo anterior sugiere que nuestro organismo está más preparado para adaptarse a condiciones con un balance energético negativo que con uno positivo (7). Esto puede deberse a factores evolutivos, ya que en épocas anteriores, el organismo tenía que estar preparado para subsistir en condiciones de restricción calórica durante ciertos períodos prolongados y por ello el cuerpo tiende a almacenar energía en lugar de gastarla por si se diera esa misma situación. Hoy en día, la situación se ha revertido y el entorno nos permite tener al alcance cualquier alimento en cualquier época del año. Si a esto se le añade una mayor tendencia al sedentarismo, esta situación provoca una mayor acumulación de energía (y por tanto de masa grasa) en un porcentaje muy alto de la población mundial (27).

A pesar de la importancia genética y de la regulación fisiológica en el balance energético, son los cambios en los hábitos de vida los que contribuyen en mayor medida a la manipulación de la composición corporal, concretamente para tratar la obesidad (9). Un estudio en Dinamarca de 17.058 personas físicamente activas no encontró diferencias con respecto al IMC entre las personas que tenían más predisposición genética a la obesidad frente a aquellos que no la tenían (28), lo que sugiere que son los hábitos de vida los que influyen realmente en la ganancia o pérdida de peso.

4. ACTIVIDAD FÍSICA Y OBESIDAD

Los beneficios de la actividad física son innegables en distintos ámbitos de la salud, ya que protege al organismo de enfermedades físicas y mentales e incluso alarga la vida (29). Cualquier acción física pone en marcha el sistema músculo-esquelético, que necesita energía en forma de ATP para realizar cualquier acción motriz. Este ATP a su vez se obtiene principalmente de la combustión de glucosa y ácidos grasos, transformando la energía química en energía mecánica. Especialmente los ejercicios aeróbicos ejecutados a intensidades entorno al 55-70% del VO_{2max} son los que fomentan la oxidación de los ácidos grasos, movilizados desde el tejido adiposo. Esto provoca una disminución de la masa grasa y un posible incremento de la masa muscular, que hará aumentar el gasto calórico total directo en la realización de la actividad e indirecto por un aumento del metabolismo basal asociado a esos cambios corporales (30).

En referencia al papel de la actividad física en el balance energético, existe evidencia científica suficiente que demuestra que aumentar el gasto calórico llevando a cabo una vida activa tiene un efecto positivo sobre la condición física cardiovascular, el cumplimiento de los patrones de actividad física recomendados, el control de los niveles de sedentarismo y la regulación de la composición corporal, aumentando los niveles de masa libre de grasa y reduciendo la masa grasa del organismo. Además, existen datos que indican que el porcentaje de grasa corporal de personas mayores que han sido activas toda la vida es significativamente inferior al de aquellas de la misma edad que no lo han sido. Lo mismo ocurre con el estado de salud, aquellas personas que poseían una buena condición física cuando eran jóvenes presentaban mejores indicadores de salud en la vida adulta que los que tenían peor condición física (31).



La actividad física representa una de las herramientas más utilizadas para tratar la obesidad. Sin embargo, existen datos controvertidos en cuanto al tipo y carga del ejercicio a realizar. Por una parte, como ya se ha indicado, el ejercicio más efectivo para reducir el peso y especialmente la grasa corporal es el que fomenta el consumo de grasas como sustrato principal. Este ejercicio se denomina ejercicio aeróbico, debido a que produce energía gracias al oxígeno que el organismo obtiene por el sistema respiratorio. En este aspecto, el ejercicio aeróbico interválico a intensidades submáximas (entorno al 50 -70% del VO_{2max}) (32-34) combinado con un ejercicio de fuerza donde intervengan la mayor cantidad de grupos musculares, es el más adecuado, ya que proporciona un consumo energético elevado a la vez que una buena ganancia de masa muscular (35, 36). Estudios como PRONAF, así lo han demostrado (37), siendo el tratamiento más efectivo el que combina estos planes de entrenamiento con una reducción en la ingesta calórica a través de una dieta hipocalórica (38).

Ya ha sido mencionado previamente la importancia que tiene el NEAT a través de la AFE en el GETD. En la revisión de Kotz y col. se sugiere que un mayor AFE se asocia a menor obesidad. Además, los mismos autores también sugieren que las personas con más AFE tienden a ganar menos peso a lo largo de su vida que las personas con AFE más reducido (de forma análoga a lo que ha sido mencionado con el ejercicio regular). La regulación del AFE podría localizarse en el la región del hipotálamo y del núcleo extra-hipotalámico, que son los encargados de determinar la frecuencia y duración de los movimientos espontáneos. La orexina es una hormona neuropéptida que participa activamente en los mecanismos de inhibición o activación del apetito, y que además, parece modular el AFE. Se ha encontrado una mayor concentración de esta hormona en sangre en personas con un nivel de AFE alto (20) e, incluso, se ha sugerido que el aumento en los niveles de orexina estimula el incremento de movimientos involuntarios (11, 20). Análogamente, en ratones se ha demostrado que aquellos individuos que tenían mayores niveles de orexina en el organismo se mostraban resistentes a la obesidad (20). Por este motivo, es probable que exista relación entre las actividades espontáneas y la obesidad.

Todavía no se ha conseguido demostrar la importancia que tiene cada variable del gasto energético con respecto a la composición corporal y la ganancia de peso (39). Son muy pocos los estudios que analizan ambas variables, midiendo objetivamente el gasto calórico provocado por la actividad física, entre los sujetos sometidos a su análisis. Al mismo tiempo existe gran controversia en los datos científicos que aportan los pocos estudios que cuantifican el gasto calórico midiendo la actividad física de forma objetiva. Debido a la alta cantidad de formas de cuantificar la intensidad del ejercicio y la falta de objetividad, es relevante indicar que en la mayoría de los estudios científicos resulta complejo poder cuantificar la intensidad de la actividad física y existen discrepancias en la forma de utilizar los aparatos y técnicas de medición (40, 41), lo cual supone gran dificultad para poder cuantificar el gasto y comparar resultados entre diferentes estudios.



Por otro lado, a medida que se envejece, se produce una disfunción en la fuerza, con un declive más acusado a partir de los 30 años, que se ve acrecentada en las personas que no trabajan esta capacidad física. Como consecuencia de este declive de masa muscular se produce lo que se denomina como sarcopenia. (42). La obesidad sarcopénica se identifica como la reducción de masa muscular unida a la pérdida de fuerza y función muscular junto con un incremento de la masa grasa en un individuo. Esta patología afecta alrededor del 20% de la población mayor de 65 años (44). Está causada por la combinación de varios factores entre los que destacan: 1) la reducción del gasto energético que acompaña a la edad provoca un balance energético positivo que resulta en un aumento de peso, 2) la reducción de masa muscular que conlleva el envejecimiento se ve acrecentada debido a la inadecuada ingesta de proteínas con la dieta y a la reducción de actividad física y ejercicio. Además, a partir de esta edad, se ve reducida la resistencia a la insulina, lo que podría significar una disminución de los efectos anabólicos de esta hormona y una pérdida de masa muscular mayor (43, 44). La sarcopenia acarrea una serie de consecuencias asociadas negativas (limitaciones funcionales, caídas, fracturas óseas, inmunodeficiencia, etc.) pero si, además, la sarcopenia se acompaña de obesidad, las consecuencias negativas se complican, ya que se retroalimentan una a la otra de forma continua pudiendo llegar a causar fragilidad (43).

Los tratamientos más habituales de esta patología van más dirigidos a cambiar los hábitos de vida de los obesos sarcopénicos que un tratamiento farmacológico típico. De hecho, los componentes con más impacto sobre esta patología parecen ser la actividad física y la nutrición. Cuando se contempla uno de los dos de forma aislada, se obtienen mejoras, pero cuando se tienen en consideración ambos factores de forma sinérgica para tratar al individuo, las mejoras son significativamente mayores (45). Cuando se contempla el ejercicio, se ha comprobado que los mayores beneficios se encuentran cuando se implementan programas de ejercicio de fuerza acompañado de una mayor ingesta de proteínas en la dieta (44).

En algunos casos, se han implementado con éxito programas de restricción calórica para personas con obesidad sarcopénica. Por ejemplo, se comprobó que cuando se prescribía una restricción calórica del 10% se producía una pérdida significativa mayor de masa grasa que de masa magra (45). En un estudio con ratones, se comprobó que el grupo con ingesta calórica *ad libitum* tenía mayor prevalencia de sarcopenia y obesidad que el grupo con restricción calórica del 30% a largo plazo (>12 meses) (46). Aunque se necesiten más estudios, es posible sugerir que el balance energético debería ser otro de los factores que se consideren a la hora de tratar esta patología.

Sin embargo, en adultos sí parece existir una relación más directa entre comportamientos sedentarios y el aumento del tejido adiposo. Los patrones de comportamiento en los tiempos de sedentarismo también cogen cada día más fuerza, con una relación que indica que tiempos menos fragmentados de sedentarismo, están asociados con elevados niveles de tejido adiposo corporal total y del relativo con sus extremidades inferiores, tanto en hombres como en mujeres (47). Por lo tanto, aquellas personas que rompen el sedentarismo con descansos en forma de paradas activas más frecuentes (aproximadamente cada 30 min) consiguen reducir la acumulación de grasa en comparación con aquellas otras que realizan periodos



sedentarios más prolongados. Por lo que se puede argumentar que en adultos, con mayor fuerza de lo que ocurre en los niños y adolescentes, es más importante el tiempo y tipo de sedentarismo, para reducir los niveles de obesidad y el acúmulo de masa grasa. La reducción del sedentarismo se debe asociar al cumplimiento de las recomendaciones de actividad física, para conseguir un IMC y un porcentaje de grasa corporal adecuados.

5. LA INACTIVIDAD FÍSICA

Como ya ha sido comentado previamente, la inactividad física representa uno de los grandes problemas del siglo XXI. Los niveles de actividad física en los cuatro ámbitos (laboral, de ocio, de transporte y doméstico) han disminuido sustancialmente con el paso de los años, con previsiones de retroceso muy severas a nivel mundial. En 2010, el 81% de adolescentes de entre 11 y 17 años (84% niñas y 78% niños) y alrededor del 23% de los adultos de 18 o más años de edad aportaron datos de no ser suficientemente activos (20% de hombres y 27% mujeres). Porcentajes que se ven incrementados en los países de ingresos elevados, con un 26% y 35% de hombres y mujeres de población adulta, respectivamente, que poseen niveles más elevados que el 12% de hombres y 24% de mujeres de los países de bajos ingresos económicos, que no cumplen las recomendaciones mínimas de actividad física que promueve la OMS (48).

Además de este efecto beneficioso de la actividad física sobre la composición corporal, desde hace relativamente poco tiempo se estudia el posible efecto perjudicial tanto de la falta de la misma como del sedentarismo.

La actividad física se está reduciendo drásticamente, sobre todo en países desarrollados. En EEUU, se espera que para el 2030 la población adulta sólo realice una media actividad física de 126 MET horas/semana mientras se está despierto, en comparación a los 235 MET horas/semana que se realizaban en 1965. A esto se debe añadir el aumento del sedentarismo, ya que los estadounidenses han pasado de realizar 25 horas/semanales de sedentarismo a 40h/semanales, entre ambas fechas. Estos datos son similares a otros países como UK, Brasil y China (49), y previsiblemente habrá una tendencia equivalente en el resto del mundo. En España, carecemos de datos longitudinales en relación a la AF y el sedentarismo. Datos recientes del estudio ANIBES indican que el 27,0% de la población adulta (18-75 años) y el 55,4% de los niños y adolescentes (9-17 años) no cumplen las recomendaciones internacionales de AF (niños y adolescentes: <420 min/semana Actividad física moderada - vigorosa (AFMV) y adultos <150 min/semana Actividad Física Moderada (AFM) o <75 min/semana Actividad Física Vigorosa (AFV) (42).

Las recomendaciones actuales de actividad física son notablemente diferentes en función de la edad del sujeto (figura 4). Para los niños menos de 5 años las recomendaciones dependen de si el niño ya anda o no. Si el niño no anda, se aconseja que los niños pasen menos de una hora seguida sentados y que realicen actividad física varias veces al día en entornos seguros. Por el contrario, si el niño ya anda se recomienda que al menos realicen 180 minutos de actividad física a cualquier intensidad y lo más variada posible (50).



Grupo de EDAD	RECOMENDACIÓN DE ACTIVIDAD FÍSICA	COMENTARIOS ADICIONALES
0 – 5 años	<p>NIÑAS Y NIÑOS QUE AÚN NO ANDAN:</p> <ul style="list-style-type: none"> Promover que realicen actividad física varias veces al día en entornos seguros, particularmente mediante juegos en el suelo o actividades supervisadas en el agua (ya sea en piscinas o a la hora del baño en casa). Reducir los periodos sedentarios prolongados: Minimizar el tiempo que pasan sentados o sujetos en sillas, carritos o balancines, cuando están despiertos, a menos de 1 hora seguida. Para menores de dos años se recomienda evitar que pasen tiempo delante de pantallas de TV, ordenador, teléfonos móviles, etc. <p>NIÑAS Y NIÑOS QUE YA ANDAN:</p> <ul style="list-style-type: none"> Promover que sean físicamente activos durante al menos 180 minutos al día (3 horas), distribuidos a lo largo del día, incluyendo todo tipo de actividad física: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Actividades estructuradas y juego libre. ✓ Tanto dentro como fuera de casa. ✓ De cualquier grado de intensidad. A medida que los niños y niñas crecen es necesario ir aumentando gradualmente la intensidad de la actividad. Reducir los periodos sedentarios prolongados. Se recomienda no dedicar más de 1 hora seguida, cuando están despiertos, a actividades sedentarias como estar sentados o sujetos en sillas, carros o balancines, o ver la televisión, jugar con el teléfono móvil, ordenador, videojuegos, etc. 	<p>De 0 a 2 años: No se recomienda pasar tiempo delante de una pantalla.</p> <p>De 2 a 4 años: No se recomienda pasar más de 1 hora al día delante de una pantalla.</p>
5 – 17 años	<ul style="list-style-type: none"> Los niños y jóvenes 5–17 edad deben acumular al menos 60 minutos de actividad física de intensidad moderada a vigorosa diariamente. Cantidades de más de 60 minutos de actividad física proporcionan beneficios de salud adicionales. La mayoría de la actividad física diaria debe ser aeróbica. Deberían incluirse actividades de intensidad vigorosa, incluyendo aquellas que fortalecen músculo y hueso, al menos 3 veces por semana. 	<p>Para este grupo de edad, las actividades de carga de hueso pueden realizarse como parte de jugar, correr, girar o saltar. Con el fin de mejorar la aptitud cardiorrespiratoria y muscular, salud ósea y biomarcadores de la salud cardiovascular y metabólico.</p>
18 – 64 años	<ul style="list-style-type: none"> Adultos deberían practicar al menos 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada durante toda la semana o hacer al menos 75 minutos de actividad física aeróbica vigorosa a lo largo de la semana o una combinación equivalente de actividad de intensidad moderada y vigorosa. Actividad aeróbica debe realizarse en frangas de al menos 10 minutos de duración. <u>Para beneficios de salud adicionales,</u> deben incrementar su actividad física aeróbica de intensidad moderada a 300 minutos por semana, o participar en 150 minutos de actividad física aeróbica vigorosa por semana, o una combinación equivalente de actividad de intensidad moderada y vigorosa. Actividades de fortalecimiento muscular deben hacerse implicando los principales grupos musculares en 2 ó más días a la semana. 	<p>Para estos grupos de edad, la actividad física incluye la actividad física de tiempo libre (por ejemplo: caminar, bailar, jardinería, senderismo, natación), transporte (por ejemplo caminando o en bicicleta), laborales (si el individuo todavía trabaja), las tareas del hogar, juegos, deportes o ejercicio planeado, en el contexto de las actividades diarias, familia y comunidad.</p>
> 65 años	<ul style="list-style-type: none"> Ídem grupo de adultos de 18 a 64 años. Trabajar el equilibrio y la coordinación para evitar caídas. Cuando los adultos mayores no pueden hacer la cantidad recomendada de actividad física debido a las condiciones de salud, deberían estar físicamente activos en función de lo que permitan su condición. 	<p>Con el fin de mejorar la aptitud cardiorrespiratoria y muscular, ósea y funcional de la salud, reducir el riesgo de las enfermedades no transmisibles, depresión y deterioro cognitivo.</p>

Figura 4. Recomendaciones de actividad física para la población general (Tabla adaptada de Organización Mundial de la Salud, 2010; y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015) (36, 50).



En la actualidad, la OMS recomienda que los niños de 5-17 años deben realizar al menos 60 min de AFMV todos los días. Aunque el tiempo de AFMV sea lo más importante en este rango de edad, se recomienda también que los niños reduzcan lo máximo posible los períodos de sedentarismo con el objetivo de optimizar los beneficios relacionados con el peso corporal (51). En oposición, una revisión sistemática llevada a cabo en 2015 referente a adolescentes, sugiere que los comportamientos sedentarios se asocian con un aumento del tejido adiposo, independientemente de la ingesta dietética (52). Los niños y adolescentes suelen aumentar el tiempo de sedentarismo durante la época escolar en 30 min/año, con un consecuente aumento de peso de 5,7% y 5,8% en niños y niñas, respectivamente (53). Pese a ello, en países como España, las horas de Educación Física se siguen reduciendo, sin importar que ya haya sido demostrado el efecto beneficioso del ejercicio físico sobre la salud en general y la composición corporal en particular. Para niños y adolescentes, la literatura científica no ofrece datos claros entre los cambios en los comportamientos sedentarios y los que acontecen en el tejido adiposo, por lo que queda evidente un espacio en este sentido para futuras líneas de investigación, aunque sí que se han demostrado los beneficios que un aumento de condición física suponen sobre la salud de los niños, adolescentes y personas de cualquier rango de edad (31, 54).

Para adultos de 18-64 años se recomienda al menos un mínimo de 150 minutos a la semana de AFM o 75 min/semana de AFV, en periodos de al menos 10 minutos y sabiendo que el doble de minutos de este tipo de trabajo aportaría beneficios extras, así como trabajar la fuerza muscular de los grandes grupos musculares, para acondicionar físicamente nuestro cuerpo con esta capacidad, en al menos dos sesiones semanales. Sin embargo, en adultos sí parece existir una relación más directa entre comportamientos sedentarios y el aumento del tejido adiposo. Los patrones de comportamiento en los tiempos de sedentarismo también cogen cada día más fuerza, con una relación que indica que tiempos menos fragmentados de sedentarismo, están asociados con elevados niveles de tejido adiposo corporal total y del relativo con sus extremidades inferiores, tanto en hombres como en mujeres (47). Por lo tanto, aquellas personas que rompen el sedentarismo con descansos en forma de paradas activas más frecuentes (aproximadamente cada 30 min) consiguen reducir la acumulación de grasa en comparación con aquellas otras que realizan periodos sedentarios más prolongados. Por lo que se puede argumentar que en adultos, con mayor fuerza de lo que ocurre en los niños y adolescentes, es más importante el tiempo y tipo de sedentarismo, para reducir los niveles de obesidad y el acumulo de masa grasa. La reducción del sedentarismo se debe asociar al cumplimiento de las recomendaciones de actividad física, para conseguir un IMC y un porcentaje de grasa corporal adecuados.

Las personas mayores de 65 años, deberían además de cumplir las recomendaciones mínimas del grupo de edad anterior, incluir dos sesiones en las cuales trabajar el equilibrio, para prevenir las caídas, principalmente en personas de movilidad reducida (55).

Las recomendaciones mínimas de actividad físicas pautadas por la OMS no se cumplen y los índices de inactividad física son cada vez más elevados para cualquier grupo de edad (56). A pesar de los conocidos beneficios que el cumplimiento de dichas recomendaciones pueden aportar sobre el control del peso corporal y de la salud en general (57).



6. CONCLUSIONES

Uno de los principales objetivos del siglo XXI radica en reducir la obesidad y el sobrepeso de la población mundial debido a los efectos negativos en materia de salud pública, ya que se traducen en una menor salud individual, y un aumento de los costes derivados. Sin embargo, establecer un patrón de pérdida de peso general para todos los individuos, es un reto inalcanzable debido a la gran variedad de factores potenciales que pueden influir en el proceso. Más aún, no se han averiguado todas las interacciones que existen entre los distintos componentes del balance energético, lo que vuelve la tarea más compleja todavía. Lo que sí está claro es que el ejercicio es beneficioso, no ya sólo por el efecto que puede tener sobre el balance energético sino por los beneficios sobre todos los sistemas del organismo. Por tanto, realizar actividad física y ejercicio es de vital importancia para prácticamente todas las personas sin importar sus características demográficas, físicas o psicológicas. Eso sí, siempre debe adecuarse a las posibilidades de cada individuo.

7. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no poseen ningún conflicto de intereses.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, López García E, et al. (2003). La epidemia de obesidad y sus factores relacionados: el caso de España. *Cad Saúde Pública*.19(S1):101-110.
2. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, et al. (2017). Prevalencia de obesidad y diabetes en adultos españoles, 1987-2012. *Med Clín*. 148(6): 250-256.
3. Foz M. (2004). Historia de la obesidad. *Obesidad: un reto sanitario de nuestra civilización* Fundación Medicina y Humanidades Médicas, Monografías Humanitas Barcelona, 6, pp. 3-19.
4. Gonzalez Barranco J. (2004). Influencia de los cambios en el estilo de vida en el desarrollo de la obesidad. El ejemplo de los indios pimas y otros. *Monografías humanitas* 6:109-123.
5. Soler Lanagrán A, Castañeda Vázquez C. (2017). Estilo de vida sedentario y consecuencias en la salud de los niños. Una revisión sobre el estado de la cuestión. *J Sport Health Res*. 9(2):187-198.
6. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, et al. (2012). Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr*. 95(4):989-994.
7. Müller M, Geisler C. (2016). From the past to future: from energy expenditure to energy intake to energy expenditure. *Eur J Clin Nutr* 71, 358-364.
8. Gonzalez-Gross M, Benito-Peinado P, Meléndez-Ortega AT. (2017). Balance energético. En: *Tratado de Nutrición. Nutrición humana en el estado de salud*. Gil A. (Ed.). Tomo IV, Capítulo 5 Editorial Panamericana, Buenos Aires, pp. 79-97.
9. Drenowatz C. (2015). Reciprocal compensation to changes in dietary intake and energy expenditure within the concept of energy balance. *Advances in Nutrition: An Intern Rev J*. 6(5): 592-599.



10. Gil A. (2010). Tratado de nutrición/Nutrition Treatise: Composición y calidad nutritiva de los alimentos/Composition and Nutritional Quality of Foods: Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires.
11. Villablanca PA, Alegria JR, Mookadam F, et al. (2015). Nonexercise activity thermogenesis in obesity management. *Mayo Clin Proc.* 4: 509-519.
12. Blundell JE, Caudwell P, Gibbons C, et al. (2012). Role of resting metabolic rate and energy expenditure in hunger and appetite control: a new formulation. *Dis Model Mech.* 5(5): 608-613.
13. Kang J. (2008). Bioenergetics primer for exercise science: Human Kinetics.
14. Pannacciulli N, Salbe AD, Ortega E, et al. (2007). The 24-h carbohydrate oxidation rate in a human respiratory chamber predicts ad libitum food intake. *Am J Clin Nutr.* 86(3): 625-632.
15. Snitker S, Larson DE, Tataranni PA, et al. (1997). Ad libitum food intake in humans after manipulation of glycogen stores. *Am J Clin Nutr.* 65(4): 941-946.
16. Schubert MM, Sabapathy S, Leveritt M, et al. (2014). Acute exercise and hormones related to appetite regulation: a meta-analysis. *Sports Med.* 44(3): 387-403.
17. Bailey DP, Broom DR, Christmas BC, et al. (2016). Breaking up prolonged sitting time with walking does not affect appetite or gut hormone concentrations but does induce an energy deficit and suppresses postprandial glycaemia in sedentary adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* 41(3): 324-331.
18. Blundell JE, Gillett A. (2001). Control of food intake in the obese. *Obesity Res.* 9 (Suppl 4): 263S-270S.
19. Martin M, Slaby K, Radvansky J, et al. (2016). Modulation of energy intake and expenditure due to habitual physical exercise. *Curr Pharm Des.* 22(24): 3681-3699.
20. Kotz CM, Perez-Leighton CE, Teske JA, et al. (2017). Spontaneous physical activity defends against obesity. *Current Obesity Reports* 6(4):362-370.
21. Levine JA. (2002). Non-exercise activity thermogenesis (NEAT). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 16(4): 679-702.
22. Cheval B, Sarrazin P, Pelletier L. (2014). Impulsive approach tendencies towards physical activity and sedentary behaviors, but not reflective intentions, prospectively predict non-exercise activity thermogenesis. *PloS one.* 9(12): e115238.
23. Cook CM, Schoeller DA. (2011). Physical activity and weight control: conflicting findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 14(5): 419-424.
24. Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. (1999). Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science.* 283(5399): 212-214.
25. Roberts SB, Fuss P, Dallal GE, et al. (1996). Effects of age on energy expenditure and substrate oxidation during experimental overfeeding in healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 51(2): B148-157.
26. Joosen AM, Bakker AH, Westerterp KR. (2005). Metabolic efficiency and energy expenditure during short-term overfeeding. *Physiol Behav* 85(5): 593-597.
27. Rosenbaum M, Leibel RL. (2010). Adaptive thermogenesis in humans. *Int J Obes (Lond).* 34(Suppl 1): S47-55.
28. Pomerleau M, Imbeault P, Parker T, et al. (2004). Effects of exercise intensity on food intake and appetite in women. *Am J Clin Nutr.* 80(5): 1230-1236.
29. Macias R, Garrido-Munoz M, Tejero-Gonzalez CM, et al. (2014). Prevalence of leisure-time sedentary behaviour and sociodemographic correlates: a cross-sectional study in Spanish adults. *BMC Pub Health.* 14: 972.



30. Hankinson AL, Daviglius ML, Bouchard C, et al. (2010). Maintaining a high physical activity level over 20 years and weight gain. *JAMA*. 304(23): 2603-2610.
31. Ruiz JR, Castro-Pinero J, Artero EG, et al. (2009). Predictive validity of health-related fitness in youth: a systematic review. *Br J Sports Med*. 43(12): 909-923.
32. Achten J, Gleeson M, Jeukendrup AE. (2002). Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation. *Med Sci Sports Exerc*. 34(1): 92-97.
33. Egan B, Ashley DT, Kennedy E, et al. (2016). Higher rate of fat oxidation during rowing compared with cycling ergometer exercise across a range of exercise intensities. *Scand J Med Sci Sports*. 26(6): 630-637.
34. Takagi S, Sakamoto S, Midorikawa T, et al. (2014). Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation in short-time testing. *J Sports Sci*. 32(2): 175-182.
35. Izquierdo M, Ibañez J, Hakkinen K, et al. (2004). Once weekly combined resistance and cardiovascular training in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc*. 36(3): 435-443.
36. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjonna AE, et al. (2008). Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci (Lond)*. 115(9): 283-293.
37. Rojo-Tirado MA, Benito PJ, Peinado AB, et al. (2016). Discriminant models to estimate the body weight loss after a six-month long diet and exercise-based intervention. *J Sports Med Phys Fitness*. 56(1-2): 79-84.
38. Benito PJ, Bermejo LM, Peinado AB, et al. (2015). Change in weight and body composition in obese subjects following a hypocaloric diet plus different training programs or physical activity recommendations. *J Appl Physiol (Bethesda, Md : 1985)*118(8): 1006-1013.
39. Blair SN, Archer E, Hand GA. (2013). Commentary: Luke and Cooper are wrong: physical activity has a crucial role in weight management and determinants of obesity. *Int J Epidemiol*. 42(6): 1836-1838.
40. Aparicio-Ugarriza R, Mielgo-Ayuso J, Benito PJ, et al. (2015). Physical activity assessment in the general population; instrumental methods and new technologies. *Nutr Hosp*. 31 (Suppl 3): 219-226.
41. Ara I, Aparicio-Ugarriza R, Morales-Barco D, et al. (2015). Physical activity assessment in the general population; validated self-report methods. *Nutr Hosp*. 31 (Suppl 3): 211-218.
42. Pedrero-Chamizo R, Gomez-Cabello A, Melendez A, et al. (2015). Higher levels of physical fitness are associated with a reduced risk of suffering sarcopenic obesity and better perceived health among the elderly: the EXERNET multi-center study. *J Nutr Health Aging* 19(2): 211-217.
43. Molino S, Dossena M, Buonocore D, et al. (2016). Sarcopenic obesity: An appraisal of the current status of knowledge and management in elderly people. *J Nutr Health Aging*. 20(7): 780-788.
44. Shah M, Hurt RT, Mundi MS. (2017). Phenotypes of obesity: How it impacts management. *Curr Gastroenterol Rep*. 19(11): 55.
45. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. (2011). Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *New Engl J Med*. 364(13): 1218-1229.
46. Norren K, Rusli F, Dijk M, et al. (2015). Behavioural changes are a major contributing factor in the reduction of sarcopenia in caloric-restricted ageing mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 6(3): 253-268.



47. Chastin S. F, Ferriolli E, Stephens NA, et al. (2012). Relationship between sedentary behaviour, physical activity, muscle quality and body composition in healthy older adults. *Age Ageing*. 41(1): 111-114.
48. WHO. Physical activity: Levels of insufficient physical activity www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/2015. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/.
49. Ng SW, Popkin BM. (2012). Time use and physical activity: a shift away from movement across the globe. *Obesity Rev*. 13(8): 659-680.
50. Ministerio de Sanidad SSeI. (2015). Actividad Física para la Salud y Reducción del Sedentarismo. Recomendaciones para la población. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS, Madrid.
51. De Bourdeaudhuij I, Verloigne M, Maes L, et al. (2013). Associations of physical activity and sedentary time with weight and weight status among 10- to 12-year-old boys and girls in Europe: a cluster analysis within the ENERGY project. *Pediatr Obes*. 8(5): 367-375.
52. Fletcher E, Leech R, McNaughton SA, et al. (2015). Is the relationship between sedentary behaviour and cardiometabolic health in adolescents independent of dietary intake? A systematic review. *Obes Rev*. 16(9): 795-805.
53. Tanaka C, Reilly JJ, Huang WY. (2014). Longitudinal changes in objectively measured sedentary behaviour and their relationship with adiposity in children and adolescents: systematic review and evidence appraisal. *Obes Rev*. 15(10): 791-803.
54. Blair SN, Sallis RE, Hutber A, et al. (2012). Exercise therapy - the public health message. *Scand J Med Sci Sports*. 22(4): e24-28.
55. WHO. (2010). World Health Organization global recommendations on physical activity for health.
56. Verloigne M, Van Lippevelde W, Maes L, et al. (2012). Levels of physical activity and sedentary time among 10- to 12-year-old boys and girls across 5 European countries using accelerometers: an observational study within the ENERGY-project. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 9: 34.
57. Van Dyck D, Cerin E, De Bourdeaudhuij I, et al. (2015). International study of objectively measured physical activity and sedentary time with body mass index and obesity: IPEN adult study. *Int J Obes (Lond)*. 39(2): 199-207.
58. González-Gross M. Obesidad. (2008). En: Fisiología clínica del ejercicio. Chicharro JL, Mojares LML. (Eds.) Ed. Médica Panamericana; Buenos Aires, Capítulo 8.



4 EL TEJIDO ADIPOSO EN LA OBESIDAD

ADIPOSE TISSUE AND OBESITY

María Puy Portillo, Alfredo Fernández-Quintela

Grupo Nutrición y Bromatología. Departamento de Farmacia y Ciencias de los Alimentos. Universidad del País Vasco y Centro de Investigación Lucio Lascaray, Vitoria, España. Ciber Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (Ciberobn).

E-mail: mariapuy.portillo@ehu.eus

RESUMEN

El tejido adiposo es clave en el desarrollo de la obesidad. Didácticamente existen dos tipos de tejido adiposo, el blanco y el marrón, que se diferencian por su morfología, localización anatómica y funcionalidad. En lo que respecta a su morfología, el tejido adiposo blanco está formado mayoritariamente 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 integrado fundamentalmente 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 innervado 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 y el consumo de alimentos. Esta función se produce gracias a la presencia de una proteína llamada proteína desacoplante 1 (UCP1 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: cervical, supraclavicular, paravertebral, mediastinal, paraaórtica y suprarrenal. 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, llamadas batoquinas, como es el caso del factor de crecimiento de fibroblastos-21, la proteína fijadora del retinol 4, el factor de crecimiento insulínico 1 y diversas interleuquinas. Recientemente se ha definido en el seno del tejido adiposo blanco la presencia de adipocitos beige, con características comunes al tejido adiposo marrón, pero cuyo origen y función en la obesidad son aún poco conocidos.

Palabras clave: tejido adiposo blanco, tejido adiposo marrón, adipocito, proteína desacoplante, adipoquinas.

SUMMARY

Adipose tissue plays a key role in obesity development. Two adipose tissues can be distinguished in the body, white adipose tissue and brown adipose tissue, which differ in their origin, morphology, anatomical location, and function. As far as morphology is concerned, white adipose tissue is mainly constituted by white adipocyte cells which contain a single large lipid droplet in the cytoplasm and an eccentric nucleus. Thus, white adipocyte shows a spheric appearance and white color. In brown adipose tissue, adipocytes show multiple small fat drops and high mitochondria number, which are the origin of brown color. This tissue is highly innervated by sympathetic system and profoundly vascularized.

White adipose tissue has been traditionally considered an energy store. Thus, triglycerides are accumulated in this tissue when energy balance is positive. By contrast, in negative energy balance situations, white adipose tissue mobilizes stored triglycerides in order to provide energetic substrates to other tissues and organs. Nowadays it is well known that white adipose tissue is able to synthesize a great number of molecules, called adipokines, such as leptin, adiponectin, tumor necrosis factor α and several interleukins, which can regulate in an autocrine, paracrine or endocrine way numerous metabolic pathways. Anatomical locations for white adipose tissue are subcutaneous and visceral (mesenteric, perigonadal, perirenal, retroperitoneal).

Brown adipose tissue is specialized in heat production when stimulated by cold. This effect is mediated by uncoupling protein 1 (UCP1) which uncouples oxidative phosphorylation from ATP synthesis, thereby releasing energy as heat. It was traditionally believed that brown adipose tissue was only present in neonates, rodents and hibernating mammals. However, it has been recently accepted its presence in adult humans. This adipose tissue exists as small depots in the following locations: cervical, supraclavicular, paravertebral, mediastinal, paraaortic and suprarenal. Recent studies suggest that there is a direct relationship between a small amount of brown adipose tissue and increased obesity prevalence. Consequently, brown adipose tissue can be considered a target for obesity treatment and prevention. Brown adipose tissue is also able to synthesize various molecules, named adipokines, such as fibroblast growth factor-21, retinol binding protein 4, insulin-like growth factor 1 and several interleukins. Recently, it has been defined the presence of beige adipocytes which have similarities to the brown adipocytes although their origin and role in obesity are poorly known.

Keywords: White adipose tissue, brown adipose tissue, adipocyte, uncoupling protein, adipokines.



1. INTRODUCCION

La obesidad y el sobrepeso se definen como una excesiva acumulación de grasa, fundamentalmente en el tejido adiposo, que resulta principalmente de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. En esta situación de balance positivo energético, se produce el almacenamiento de energía en forma de triglicéridos en el tejido adiposo. Esta excesiva acumulación de grasa genera con frecuencia otras alteraciones, tales como diabetes mellitus tipo 2, esteatosis hepática, dislipemias, hipertensión y otras patologías cardiovasculares, que se conocen como co-morbilidades de la obesidad (1).

Existen dos tipos de tejido adiposo que se diferencian por su origen, morfología, tamaño, distribución anatómica y función. Estos tejidos contienen distintos tipos de células: células del sistema inmune, sistema celulares propios de la irrigación sanguínea y la inervación periférica, fibroblastos, pre-adipocitos y adipocitos maduros. De todas ellas, es el adipocito maduro el que presenta la capacidad de almacenar grasa.

El crecimiento del tejido adiposo puede darse por incremento del tamaño de los adipocitos maduros, fenómeno que se conoce con el nombre de hipertrofia, o por aumento del número de adipocitos, es decir por formación de nuevos adipocitos maduros, fenómeno que se conoce con el nombre de hiperplasia. Cuando la obesidad se desarrolla en la etapa infanto-juvenil se produce fundamentalmente por hiperplasia. Por el contrario, cuando tiene lugar en la etapa adulta se da por hipertrofia, salvo en el caso de las obesidades severas en las que concurren los dos fenómenos. A este respecto es importante señalar que las pautas de tratamiento tradicionales aplicadas para la reducción de grasa corporal, como la restricción energética o el aumento de la actividad física, reducen la cantidad de triglicéridos acumulada en los adipocitos, pero no reducen el número de adipocitos del tejido de adiposo (1).

2. TEJIDO ADIPOSEO BLANCO

2.1. Morfología y distribución del tejido adiposo blanco

El tejido adiposo blanco es la forma mayoritaria de tejido adiposo en los mamíferos. Tiene una histología bastante simple, con adipocitos redondos, donde el 90% de la célula está compuesta por una gran gota de grasa, es decir los lípidos tienen una distribución unilocular. Ello deja al núcleo en una posición excéntrica. Se caracteriza por tener pocas mitocondrias, con crestas poco desarrolladas (2).

Aunque siempre se habla de tejido adiposo blanco, en realidad debería hacerse de tejidos adiposos blancos dado que además de su distinta localización anatómica presentan características metabólicas diferentes (3). El tejido adiposo blanco se encuentra en la cavidad abdominal (grasa visceral que se compone de tejido perirenal, mesentérico, retroperitoneal y perigonadal) y debajo de la piel distribuido por todo el cuerpo (grasa subcutánea). Las principales diferencias se encuentran entre el tejido subcutáneo y los tejidos viscerales.

Los tejidos viscerales están más vascularizados e inervados que el subcutáneo. Además, los tejidos viscerales son más sensibles a la acción lipolítica de las catecolaminas, debido a que la relación entre los receptores beta-adrenérgicos (activadores de la lipólisis) y los alfa2-adrenérgicos (inhibidores de la lipólisis) es



mayor en estos tejidos que en el subcutáneo. Otro tipo de receptores que también tienen diferente presencia en estos dos tipos de depósitos son los receptores de glucocorticoides, que son más abundantes en la grasa visceral (4). También hay diferencias en lo que respecta a las células del sistema inmune que encontramos en el tejido adiposo, siendo mayor la cantidad de macrófagos en los tejidos viscerales que en el subcutáneo, y en la producción de adipoquinas, que con excepción de la leptina, es mayor en los tejidos viscerales. Como consecuencia de todas estas diferencias, el aumento del tejido adiposo visceral es el que guarda una relación directa con patologías asociadas a la obesidad (co-morbilidades), tales como resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, dislipemias, aterosclerosis o hipertensión arterial (2).

2.2. Función del tejido adiposo blanco

La función más conocida del tejido adiposo blanco, tanto del subcutáneo como del visceral, es el almacenamiento de energía en forma de triglicéridos. Además, el tejido adiposo subcutáneo desempeña un importante papel de aislamiento térmico. A su vez, el tejido adiposo visceral rellena los espacios entre los órganos y hace que éstos se mantengan en una posición adecuada, además de protegerlos frente a traumatismos.

Los adipocitos blancos acumulan triglicéridos a partir de ácidos grasos y glicerol fosfato. Los ácidos grasos pueden provenir de los triglicéridos que circulan por el plasma en forma de lipoproteínas (quilomicrones y proteínas de muy baja densidad) captados gracias a la acción de la enzima lipoproteína lipasa, pueden ser captados como tales gracias a la existencia de transportadores de membrana como el CD36 o pueden ser sintetizados a partir de Acetil-CoA en un proceso conocido como lipogénesis *de novo*. Por su parte, el glicerol fosfato procede del metabolismo de la glucosa, que es captada a través de los transportadores GLUT1 y GLUT4 (Figura 1), dado que la actividad glicerol quinasa en el tejido adiposo es muy baja (1).

Durante el ayuno, en situaciones de restricción energética o durante la práctica de ejercicio físico, en el tejido adiposo blanco se movilizan los triglicéridos almacenados gracias a la acción coordinada de tres lipasas, la triglicérido lipasa (ATGL), que hidroliza los triglicéridos liberando ácidos grasos y diglicéridos, la lipasa sensible a hormonas (HSL), que hidroliza los diglicéridos rindiendo ácidos grasos y monoglicéridos, y la monoglicérido lipasa (MGL), que hidroliza los monoglicéridos en ácidos grasos y glicerol (Figura 1).

El tejido adiposo blanco ha sido tradicionalmente considerado como un reservorio pasivo de almacenamiento de energía. A raíz del descubrimiento de la leptina (5), se ha constatado la actividad secretora del tejido adiposo de esta hormona, la cual aumenta el gasto energético y regula el apetito mediante la estimulación de la liberación de péptidos anorexígenos y la inhibición de péptidos orexígenos desde el hipotálamo. Su capacidad para responder a estímulos nerviosos y hormonales, ha hecho que sea considerado hoy en día como órgano endocrino fundamental, con influencia directa sobre otros órganos y tejidos vitales como cerebro, músculo esquelético o hígado. Las proteínas sintetizadas en el tejido adiposo, denominadas en su conjunto adipoquinas o adipoquinas, ejercen su efecto de manera local (función autocrina/paracrina) y/o en otros tejidos (función endocrina).

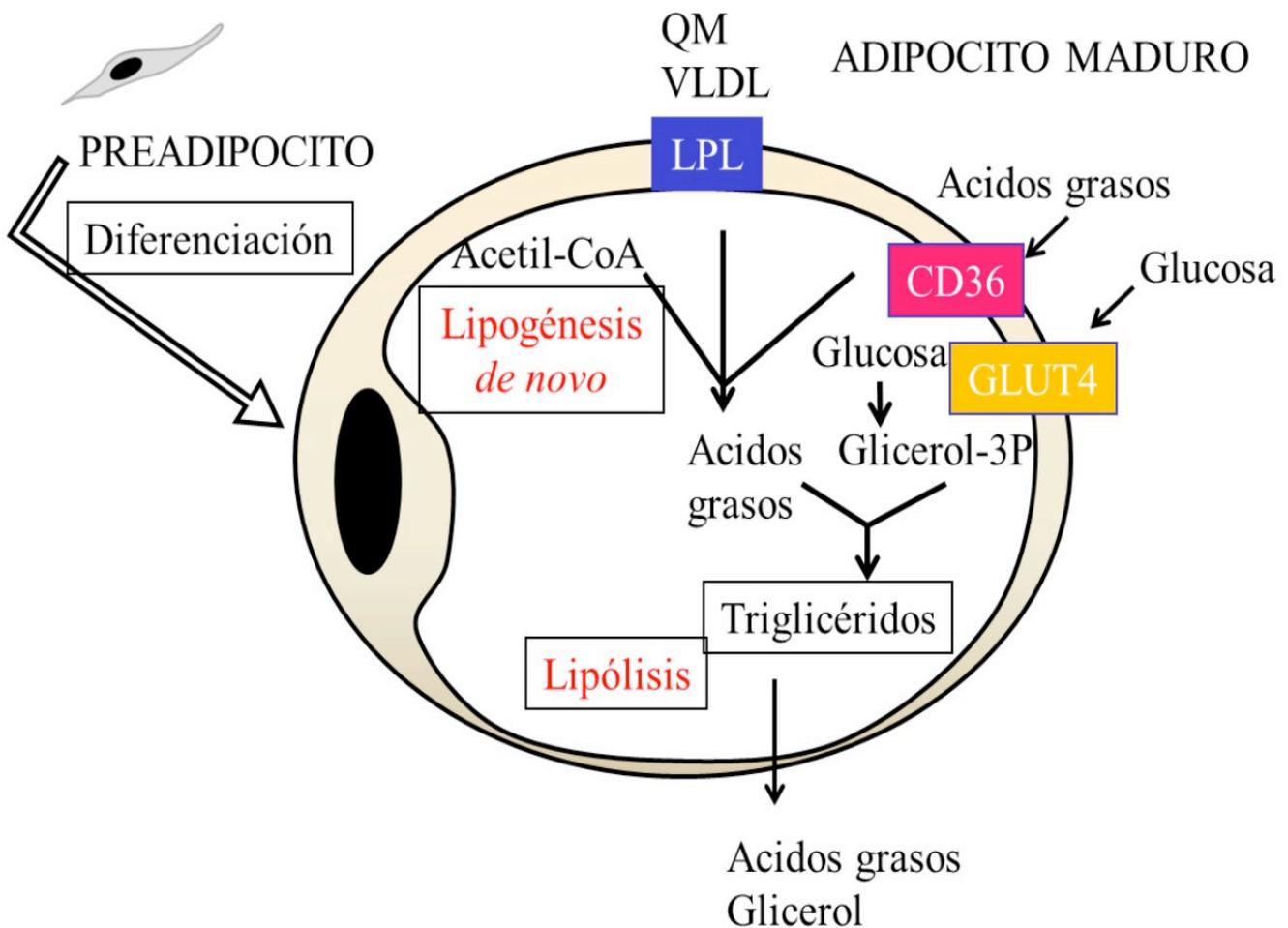


Figura 1. Metabolismo de triglicéridos en tejido adiposo blanco. CD36 y GLUT 4, transportadores de ácidos grasos y glucosa, respectivamente; LPL, lipoproteína lipasa; QM, quilomicrones; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

En la actualidad, se conocen más de 50 adipocitoquinas que son secretadas por este tejido. Entre ellas cabe destacar leptina, adiponectina, resistina, el factor de necrosis tumoral (TNF- α), apelina, chemerina, omentina, visfatina, interleuquina 6 (IL-6), proteína reactiva C (CRP) y proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) (6) (Tabla 1). La secreción de estas sustancias está regulada, entre otros factores, por el ayuno, la ingesta y la obesidad.



Tabla 1. Principales adipocitoquinas producidas por el tejido adiposo blanco

ADIPOQUINA	FUNCION	EFECTO
Leptina	Regulación del apetito Regulación del gasto energético Regulación del peso corporal Regulación del metabolismo lipídico	Disminuye el apetito por incremento de neuropéptidos anorexígenos y reducción de neuropéptidos orexigénicos Aumenta la termogénesis en tejido adiposo marrón Disminuye el peso corporal Aumenta la oxidación de ácidos grasos en músculo esquelético e hígado
Adiponectina	Control glucémico Regulación del metabolismo lipídico Regulación de la inflamación	Aumenta la sensibilidad a la insulina debido a la disminución hepática de glucosa, al aumento de la oxidación de ácidos grasos y a la fosforilación del receptor de insulina Aumenta la oxidación de ácidos grasos en músculo esquelético e hígado Efecto anti-inflamatorio por disminución de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en macrófagos
Resistina	Control glucémico.	Induce resistencia a la insulina
Factor de necrosis tumoral (TNF α)	Regulación del apetito Control glucémico Regulación del metabolismo lipídico Regulación de la inflamación	Induce saciedad Induce resistencia a la insulina Estimula la lipólisis e inhibe la actividad de la lipoproteína lipasa en tejido adiposo blanco Aumenta la inflamación
Apelina	Regulación del gasto energético Control glucémico	Aumenta la expresión de UCP1 Estimula la captación de glucosa
Chemerina	Otros	Estimula la diferenciación de adipocitos
Omentina	Control glucémico Regulación del metabolismo lipídico Regulación de la inflamación	Aumento de la sensibilidad a la insulina Estimula la oxidación de ácidos grasos Disminuye la inflamación
Visfatina	Control glucémico	Aumenta la sensibilidad a la insulina porque incrementa la captación de glucosa en los tejidos periféricos y reduce la producción hepática de glucosa
Interleuquina-6 (IL-6)	Regulación del gasto energético Control glucémico Regulación del metabolismo lipídico Regulación de la inflamación	Aumenta la termogénesis en tejido adiposo marrón Induce resistencia a la insulina Estimula la lipólisis e inhibe la lipoproteína lipasa Estimula la inflamación
Proteína reactiva C (CRP)	Regulación de la inflamación	Estimula la inflamación
Proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1)	Regulación de la inflamación	Estimula la inflamación



3. TEJIDO ADIPOSO MARRÓN

3.1. Morfología y distribución del tejido adiposo marrón

El tejido adiposo marrón, también llamado tejido adiposo pardo, presenta grandes diferencias con el tejido adiposo blanco. Así, se distribuye principalmente en las regiones cervical, supraclavicular, paravertebral, mediastinal, paraaórtica y suprarrenal (7). Está mucho más vascularizado para poder abastecer de oxígeno a sus adipocitos, que presentan una elevada tasa metabólica, y además dispone de un número de mitocondrias mucho más elevado que el tejido adiposo blanco, lo que le confiere su color marrón. También se encuentra más innervado. Los adipocitos marrones poseen una estructura multilocular, es decir presentan múltiples gotículas de triglicéridos. Por otro lado, el núcleo es redondeado y prácticamente centrado.

Durante muchos años se pensó que el tejido adiposo marrón estaba presente en los animales pequeños y en los recién nacidos, en los que ejerce un importante papel relacionado con el mantenimiento de la temperatura corporal. Sin embargo, hoy en día se sabe que este tejido no desaparece tras los primeros meses de vida y que sigue presente en los adultos, aunque en menor proporción que en los bebés.

Se puede decir que el descubrimiento del tejido adiposo marrón en adultos fue fortuito. Se produjo en los años 90 a raíz de unas pruebas practicadas a pacientes oncológicos para detectar tumores y metástasis. En las imágenes de PET (tomografía por emisión de positrones) se encontraron de forma bilateral, áreas de intensa captación de glucosa marcada en la zona del cuello, el pecho y los riñones. Parecían tumores pero su distribución simétrica en los dos lados del cuerpo hizo descartar esta posibilidad. Ya en el año 2002 se indicó que estas zonas eran tejido adiposo marrón, pero este descubrimiento no tuvo trascendencia al ser publicado en revistas científicas de radiología. Para confirmar que estas localizaciones eran verdaderamente tejido adiposo marrón hubo que demostrar que presentaban y producían UCP1 (8). La duda que se planteó a continuación fue si ese tejido adiposo era metabólicamente activo. Los estudios de Oullet et al., (9) demostraron que efectivamente era así, ya que la exposición de las personas al frío hacía que incrementara la oxidación de ácidos grasos como sustrato energético para la producción de calor.

3.2. Origen de los adipocitos marrones

Los adipocitos marrones provienen de una línea de células progenitoras denominada Myf-5 (factor miogénico 5), que puede dar lugar tanto a adipocitos marrones como a miocitos. Uno de los factores de transcripción que regula la formación de estos adipocitos marrones es el Prdm16 (PR domain containing 16).

Al parecer, la expresión de este factor determina la dirección de la diferenciación del precursor de adipocitos marrones y miocitos hacia adipocitos marrones (10,11) (Figura 2).

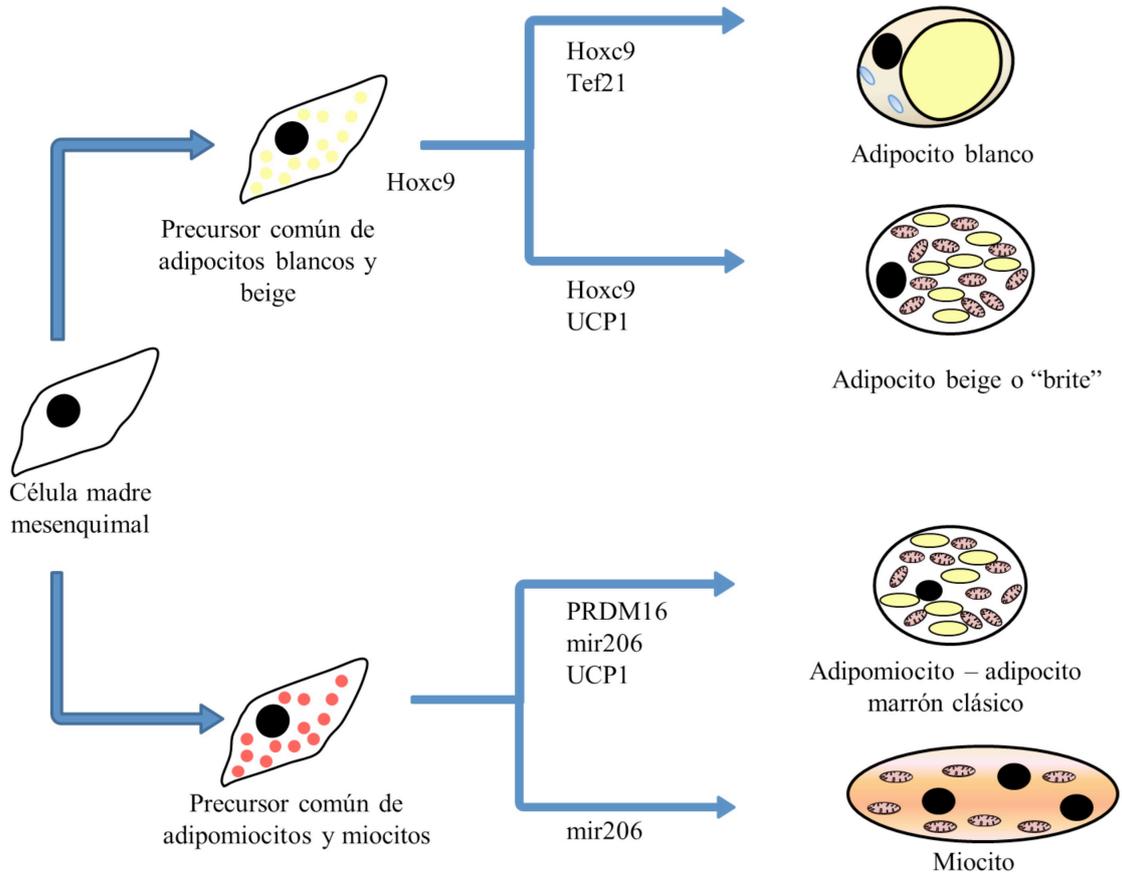


Figura 2. Origen de los distintos tipos de adipocitos.

3.3. Función del tejido adiposo marrón

La función principal del tejido adiposo marrón es disipar la energía en forma de calor. Este proceso, que se conoce con el nombre de termogénesis facultativa o adaptativa, es posible gracias a la presencia en este tejido de la proteína descoplante 1 o termogenina 1 (UCP1, uncoupling protein 1) situada en la membrana interna mitocondrial. Una de las principales funciones de las mitocondrias es la producción de ATP a través la cadena de transporte de electrones, o cadena respiratoria, que crea un gradiente de protones a ambos lados de la membrana mitocondrial interna. Cuando los protones pasan a través de la membrana, la enzima ATP sintasa utiliza la energía de la fuerza protón-motriz para sintetizar ATP mediante la fosforilación-oxidativa. La UCP1 permite el paso de protones a través de la membrana interna mitocondrial sin producir ATP, lo que crea una ruta alternativa para los protones. En definitiva, esta termogenina desacopla la producción de ATP de la respiración mitocondrial, disipando así la energía en forma de calor y reduciendo la eficacia del metabolismo energético (12,13) (Figura 3).

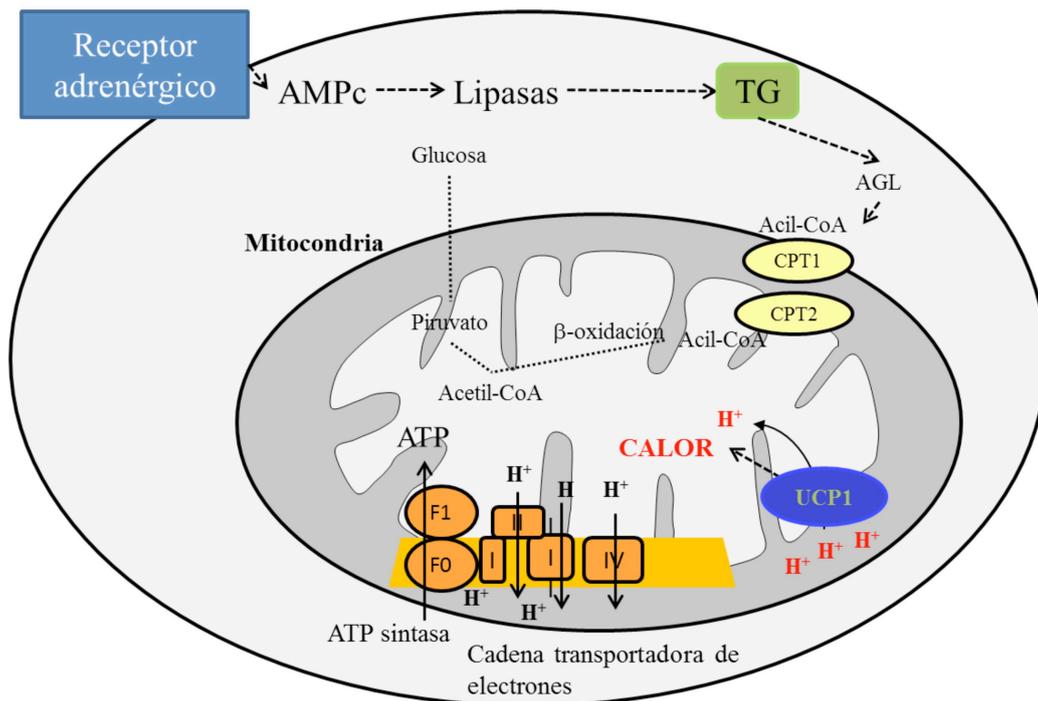


Figura 3. Termogénesis facultativa en tejido adiposo marrón. AGL, Ácidos grasos libres; TG, triglicéridos; UCP1, uncoupling protein 1 o termogénina 1; CPT1 y CPT2, carnitina-palmitoiltransferasa-1 y -2.

El principal estimulante de la termogénesis facultativa es el frío, que activa el sistema nervioso simpático, liberando así noradrenalina. Ésta, a su vez, activa los adipocitos marrones a través de los receptores beta-adrenérgicos. Esta regulación nerviosa de la actividad del tejido adiposo marrón es un mecanismo de respuesta rápida para mantener la temperatura corporal frente a cambios ambientales. Otro factor que también influye en la termogénesis facultativa es la dieta. Así, la sobrealimentación aumenta la liberación de energía en forma de calor como mecanismo de defensa frente a la obesidad. Por el contrario, la restricción energética inhibe la termogénesis para evitar la pérdida de energía en forma de calor (14).

El principal sustrato energético para el tejido adiposo marrón son los triglicéridos almacenados en sus gotículas de grasa. Pero este sustrato sólo puede mantener la termogénesis durante un espacio de tiempo corto. Por ello, este tejido puede utilizar también ácidos grasos procedentes de la lipólisis del tejido adiposo blanco, que son captados a través de transportadores como el CD36 o de los triglicéridos que circulan en forma de lipoproteínas gracias a la acción de la lipoproteína lipasa. También puede utilizar como sustrato energético la glucosa, captada a través de los transportadores GLUT1 y GLUT4 (15).

El tejido adiposo marrón, al igual que el tejido adiposo blanco, también tiene una importante capacidad secretora. Produce ciertas moléculas llamadas batoquinas que actúan de manera autocrina o paracrina, produciendo la hipertrofia y la hiperplasia del tejido adiposo marrón, así como promoviendo su vascularización e inervación, o también de manera endocrina, actuando sobre otros tejidos y órganos. Entre ellas se encuentran triiodotironina, factor de crecimiento de fibroblastos 21



(FGF21), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento nervioso (NFG), factor de crecimiento insulínico (IGF-1), proteínas morfogénicas del hueso (BMPs), neurorregulina 4 (Nrg4), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-1 α (IL-1 α), proteína fijadora de retinol 4 (RBP4) y adiponectina, (16, 17) (Tabla 2).

Tabla 2. Principales adipocitoquinas (batoquinas) producidas por el tejido adiposo marrón

BATOQUINA	FUNCION	EFEECTO
Triyodotironina (T3)	Regulación del gasto energético	Aumenta el metabolismo basal y la termogénesis en tejido adiposo marrón
Factor de crecimiento de fibroblastos-21 (FGF21)	Regulación del gasto energético Control glucémico Regulación del metabolismo lipídico	Aumenta la termogénesis en tejido adiposo marrón por aumento de UCP1 Aumenta la sensibilidad a la insulina Estimula la marronización del tejido adiposo blanco Aumenta la lipólisis en tejido adiposo blanco
Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)	Regulación del gasto energético Otros	Aumenta la termogénesis en tejido adiposo marrón Aumenta la angiogénesis
Factor de crecimiento nervioso (NFG)	Otros	Remodela la innervación simpática en el tejido adiposo marrón.
Factor de crecimiento insulínico (IGF-1)	Control glucémico	Aumenta la sensibilidad a la insulina
Proteínas morfogénicas del hueso (BMPs)	Regulación del gasto energético Regulación del metabolismo lipídico	Aumentan la termogénesis Estimulan la proliferación de adipocitos marrones y beige Aumentan la oxidación de ácidos grasos
Neurorregulina 4 (Nrg4)	Regulación del metabolismo lipídico	Disminuye la lipogénesis <i>de novo</i>
Interleuquina-6 (IL-6)	Regulación del metabolismo lipídico Regulación de la inflamación	Estimula la lipólisis Disminuye la actividad de la lipoproteína lipasa Estimula la inflamación
Interleuquina-1 α (IL-1 α)	Regulación de la inflamación	Estimula la inflamación
Proteína fijadora de retinol (RBP-4)	Regulación del gasto energético Control glucémico	Aumenta la termogénesis en tejido adiposo marrón Aumenta la sensibilidad a la insulina



3.4. Tejido adiposo marrón y obesidad

En la actualidad no existe total evidencia de que el tejido adiposo marrón esté directamente relacionado con la obesidad en los humanos. Esta relación surge en parte por el hecho de que, al ser escasa la cantidad de tejido adiposo marrón en adultos (menos del 0,1 % del peso corporal), cabe la duda de si este tejido es metabólicamente relevante. Desde 2004 las evidencias científicas que demuestran que la obesidad se correlaciona de manera negativa con la cantidad de tejido adiposo marrón han ido en aumento. No obstante, no es fácil distinguir si los obesos lo son por tener menos adipocitos marrones o si por el contrario, la obesidad conduce a una reducción de dicho tejido (18).

Por otra parte, se sabe que conforme aumenta la edad se produce un incremento en la acumulación de grasa corporal coincidente, a su vez, con una regresión del tejido adiposo marrón y una disminución de su actividad. Así, en personas de 50-60 años ésta se reduce al 10% (19), y este efecto es todavía más acusado en la edad avanzada. Por tanto, parece que la tendencia fisiológica a acumular más grasa puede deberse, además de a la disminución de las hormonas sexuales y al incremento de los glucocorticoides, a la disminución en la masa y actividad del tejido adiposo marrón (8).

4. ADIPOCITOS BEIGE

4.1. Morfología y distribución de los adipocitos beige

Recientemente se ha descubierto un tercer tipo de adipocito, que se encuentra en el seno de los depósitos adiposos blancos, que presenta una morfología similar a la de un adipocito marrón y que expresa UCP1. Por sus características intermedias entre el adipocito blanco y el marrón se le ha denominado adipocito beige o "brite" (de "brown in white"). Frente una estimulación crónica de receptores adrenérgicos o una estimulación por frío parece producirse la aparición de adipocitos beige en el tejido adiposo. Este fenómeno es conocido como "marronización" del tejido adiposo blanco (20).

4.2. Origen de los adipocitos beige

En la actualidad, el origen de los adipocitos beige es motivo de debate. En un principio se creyó que los adipocitos beige, cuyas características funcionales se corresponden con las del adipocito marrón, podrían proceder de la misma célula progenitora (positiva en Myf-5). Sin embargo, hasta la fecha, varios autores han constatado que los adipocitos beige son Myf-5 negativos, al igual que los adipocitos blancos (Figura 2), lo cual supone que, pese a compartir funcionalidad con adipocitos marrones, son células procedentes de precursores diferentes (10,11,21). Se han propuesto varias teorías: a) los adipocitos beige surgen a través de una adipogénesis *de novo* de un subgrupo determinado de células precursoras de la misma línea que los adipocitos blancos, b) los adipocitos beige se producen por transdiferenciación de adipocitos blancos pre-existentes y c) los adipocitos marrones y los blancos coexisten en ambos tejidos (tejido adiposo blanco y tejido adiposo marrón) y dan lugar a interconversiones reversibles de función de las necesidades del organismo.



4.3. Función de los adipocitos beige

Debido a la abundancia de mitocondrias y a la presencia de UCP1, los adipocitos beige tienen la misma función oxidativa y termogénica que los adipocitos marrones. También, y al igual que los adipocitos marrones, podrían ayudar a mejorar la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, puesto que los niveles de ARNm para la UCP1 en los adipocitos beige son alrededor de un 20% menor en comparación con los niveles de ARNm en el tejido adiposo marrón, el grado de actividad termogénica que pudiera tener lugar en estas células resulta cuestionable. No obstante, cada día aparecen nuevos estudios que concluyen que en el tejido adiposo inguinal de roedores hay cantidades suficientes de adipocitos beige como para mediar una termogénesis potencial y ejercer su efecto a nivel sistémico, pese a que el predominio de la termogénesis mediada por el tejido adiposo marrón continúe, en efecto, siendo predominante (22).

5. FUTURAS INVESTIGACIONES

Tanto la comunidad científica como las compañías farmacéuticas están tratando de encontrar la manera de incrementar la cantidad de tejido adiposo marrón con el fin de disponer de nuevas herramientas útiles en la lucha contra el sobrepeso y la obesidad. No obstante, no basta solamente con aumentar la cantidad de tal tejido, es necesario además mantener o incluso aumentar su actividad. Otro objetivo puede ser también evitar su disminución con la edad, manteniendo las células precursoras con capacidad de diferenciación. Estas estrategias conducirían a un incremento del gasto energético, lo que propiciaría una reducción de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo blanco y, por tanto, a una disminución de la grasa corporal.

Por otra parte, cabe señalar que dado que el tejido adiposo marrón, tal y como se ha explicado anteriormente, consume no sólo los triglicéridos almacenados en sus adipocitos, sino también triglicéridos que circulan en sangre en forma de lipoproteínas y glucosa plasmática, este tejido puede contribuir también a reducir la trigliceridemia y a mejorar el control glucémico en casos de resistencia a la insulina y diabetes.

6. AGRADECIMIENTOS

Instituto de Salud Carlos III (CIBERobn) y Gobierno Vasco (IT-572-13).

7. BIBLIOGRAFIA

1. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, et al. (2016). Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 7: 30.
2. Villarroya F, Gallego-Escudero JM, Giralt M. (2015). Investigación básica en obesidad: biología de la célula adiposa. En: *Sobrepeso y obesidad*. Bellido D, García JM, López de la Torre et al (eds), Trama Solutions, Madrid, pp.145-162.
3. Kwok KH, Lam KS, Xu A. (2016). Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. *Exp Mol Med*. 48: e215.
4. Ibrahim MM. (2010). Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 11: 11-18.



5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 372: 425-432.
6. Blüher M, Mantzoros CS. (2015). From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 64: 131-45.
7. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. (2007). Unexpected evidence for active Brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 293: E444-E452.
8. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. (2012). Three years with adult human brown adipose tissue. *Ann New York Acad Sci*. 1212: E20-E26.
9. Oullet V, Labbé SM, Blondin DP, et al. (2012). Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest* 122: 545-552.
10. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, et al. (2010). Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem*. 285: 7153-7164.
11. Chu DT, Gawronska-Kozak B. (2017). Brown and brite adipocytes: Same function, but different origin and response. *Biochimie*. 138: 102-105.
12. Oelkrug R, Polymeropoulos ET, Jastroch M. (2015). Brown adipose tissue: physiological function and evolutionary significance. *J Comp Physiol B*. 185: 587-606.
13. Calderón-Domínguez M, Mir JF, Fucho R, et al. (2016). Fatty acid metabolism and the basis of brown adipose tissue function. *Adipocyte*. 5: 98-118.
14. Bonet ML, Mercader J, Palou A. (2017). A nutritional perspective on UCP1-dependent thermogenesis. *Biochimie*. 134: 99-117.
15. Cannon B, Nedergaard J. (2012). Yes, even human brown fat is on fire! *J Clin Invest*. 122: 486-489.
16. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, et al. (2017). Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature Rev Endocrinol*. 13: 26-35.10.
17. Wang GX, Zhao XY, Lin JD. (2015). The brown fat secretome: metabolic functions beyond thermogenesis. *Trends Endocrinol Metab*. 26:231-237.
18. Nedergaard J, Cannon B. (2010). The changed metabolic word with human brown adipose tissue: therapeutic visions. *Cell Metab*. 11: 268-272.
19. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. (2011). Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity (Silver Spring)*. 19: 1755-1760.
20. Peschechera A, Eckel J. (2013). "Browning" of adipose tissue--regulation and therapeutic perspectives. *Arch Physiol Biochem*. 119(4): 151-160.
21. Seale P, Conroe HM, Estall J, et al. (2011). Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest*. 121: 96-105.
22. Shabalina IG, Petrovic N, de Jong JM, et al. (2013). UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. *Cell Rep*. 5: 1196-1203.



5 IMPLICACIONES DE LA OBESIDAD: NEUROINFLAMACIÓN Y NEURODEGENERACIÓN

OBESITY IMPLICATIONS: NEUROINFLAMMATION AND NEURODEGENERATION

Roberto Medina-Santillán^{1*}, Jesús Martínez-Sámano²

¹Departamento de Investigación y Posgrado Escuela Superior de Medicina Instituto Politecnico Nacional. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia y Medicina.

²Unidad de Farmacología Clínica, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México

E-mail: robmedsan@yahoo.com

RESUMEN

La obesidad es la causa más común de hiperinsulinemia asociada a resistencia a la insulina, factores que incrementan el riesgo de presentar una gran variedad de enfermedades, entre ellas la diabetes mellitus tipo 2, padecimientos cardiovasculares y recientemente se ha relacionado también con enfermedades neurodegenerativas. El incremento del tejido adiposo está asociado con un estado inflamatorio de bajo grado, el cual se caracteriza por el aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina-1, interleuquina-6 y el factor de necrosis tumoral- α , los cuales son liberados por las células del sistema inmunitario y el adipocito, generando una cascada de eventos con consecuencias clínicas y económicas de gran importancia. Evidencia reciente indica que el proceso descrito en el tejido adiposo puede ocurrir en el sistema nervioso central, contribuyendo al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. A nivel central, los astrocitos tienen un papel fundamental en el control del metabolismo y señalización neuronal. Su activación mediada por el aumento de ácidos grasos libres puede contribuir a los fenómenos de neuroinflamación y neurodegeneración, lo cual establece la necesidad de la búsqueda de estrategias terapéuticas encaminadas a disminuir el avance del proceso de inflamación a nivel del sistema nervioso central.

Palabras clave: Inflamación, neuroinmunología, lipotoxicidad, insulinoresistencia, neurodegeneración.



SUMMARY

Obesity is the most important cause of insulin resistance, a factor that increases the risk of presenting a variety of diseases including: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases and also neurodegenerative diseases, recently incorporated. The increase in adipose tissue is associated with a low-grade inflammatory state, which is characterized by the presence of cytokines such as interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α , which are released by the immune system cells and the adipocyte, generating a cascade of events with clinical and economic consequences of great relevance. Recent evidence indicates that the process described in adipose tissue can occur similarly in the central nervous system, contributing to the development of neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's disease. At the central level, astrocytes play a fundamental role in controlling metabolism and neuronal signaling. Their activation mediated by the increased levels of free fatty acids may contribute to the development of neuroinflammation and neurodegeneration phenomena; which establishes the need for searching therapeutic strategies aimed to reduce the progress of central nervous system inflammation.

Keywords: Inflammation, neuroimmunology, lipotoxicity, insulin resistance, neurodegeneration.



1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo y tejido no adiposo. Existe un incremento en las concentraciones plasmáticas y tisulares de triglicéridos, que deriva en una mayor liberación de ácidos grasos libres (AGL), íntimamente asociado a la resistencia a la insulina y con consecuencias negativas para la salud. Actualmente, esta entidad constituye un problema de salud mundial, con repercusiones económicas de gran importancia. La obesidad y el sobrepeso constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de diversas enfermedades, entre ellas el síndrome metabólico, la diabetes mellitus y sus complicaciones microvasculares (neuropatía, retinopatía, nefropatía) y macrovasculares (cardiopatía isquémica, eventos vasculares cerebrales e insuficiencia arterial). Además, recientemente se han encontrado asociaciones entre diferentes estadios de la obesidad y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson (1).

Las enfermedades neurodegenerativas son una causa importante de discapacidad, morbilidad y disminución de la calidad de vida (2). Estas enfermedades incluyen un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por la disfunción progresiva de neuronas y astrocitos (3). Se ha demostrado que la astrogliosis está involucrada en el metabolismo neuronal, el mantenimiento del estado antioxidante, y también presentan funciones neuroprotectoras que pueden responder a estímulos metabólicos centrales y periféricos (3, 4, 5). Uno de estos estímulos, con consecuencias metabólicas importantes en el SNC, es el incremento de los AGL (6). Específicamente, a nivel de los astrocitos activan a los receptores de reconocimiento de patrón (TLR, Toll Like Receptors), induciendo cascadas de señalización al interior de la célula. Entre ellas destaca el factor nuclear kappa B (NF- κ B) (7), que favorece la liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (8). Cabe resaltar que la IL-6 no sólo está involucrada en la respuesta inflamatoria, sino también en fenómenos metabólicos neurales, presentando en ocasiones funciones antiinflamatorias (9).

Estos mecanismos inflamatorios provocan disfunción celular y en último término la muerte neuronal, generando con ello alteraciones estructurales que al final conllevan a una disfunción global. El conocimiento de estos mecanismos fisiopatológicos es de gran importancia, ya que desde un punto de vista causal podrían ser de naturaleza prevenible. Además es posible desarrollar estrategias farmacológicas encaminadas a la disminución de las consecuencias de morbilidad y mortalidad.

2. EL ADIPOCITO COMO FUENTE DE HORMONAS Y ÁCIDOS GRASOS LIBRES.

El adipocito ha sido conocido por su función relativa al almacenamiento de grasa. Sin embargo, desde hace algunas décadas se ha comprobado que no sólo es un sitio de almacenamiento, sino que también es una fuente de moléculas que controlan o intervienen en diversos procesos como: hematopoyesis, modulación del sistema inmunitario, control de la angiogénesis, metabolismo óseo, control de los mecanismos de regulación endotelial y función renal (10). La Tabla 1 resume las diferentes moléculas producidas y liberadas por el adipocito, y sus principales funciones.

**Tabla 1.** Principales hormonas producidas y liberadas por el tejido adiposo. Modificado de Ouchi y col. (11).

Molécula	Efectos
Leptina	Control del apetito a través del sistema nervioso central.
Resistina	Promueve la resistencia a la insulina y la inflamación a través de la secreción de IL-6 y TNF- α en los macrófagos.
Proteína fijadora de retinol-4	Implicada en la resistencia periférica a la insulina.
Lipocalina-2	Promueve la resistencia a la insulina y la inflamación en los adipocitos a través de la secreción de TNF por parte de los macrófagos.
Proteína similar a la angiopoyetina 2	Inducción de inflamación local y vascular.
Factor de necrosis tumoral	Inflamación, antagonismo de la señalización por insulina.
Interleucina 6	Efectos variables, de acuerdo al tipo celular.
Interleucina 18	Inflamación de amplio espectro.
CCL2	Reclutamiento de monocitos.
CXCL5	Antagonismo de la señalización de insulina a través de la vía JAK-STAT
Fosforibosil transferasa de nicotinamida	Actividad quimioatrayente de monocitos.
Adiponectina	Sensibilizador de insulina. Antiinflamatorio.

La obesidad está asociada con el incremento de la masa de tejido adiposo a través de fenómenos de hipertrofia e hiperplasia, ya que a medida que incrementa la ingesta energética incrementa la esterificación de ácidos grasos en forma de triglicéridos, y en consecuencia, su almacenamiento. El adipocito ha evolucionado para convertirse en una célula altamente especializada y adaptada para almacenar grandes cantidades de ácidos grasos en forma de triglicéridos, y liberarlos cuando sea necesario. Durante la lipólisis, los triglicéridos son hidrolizados a diglicéridos y estos a monoglicéridos y posteriormente a glicerol, liberándose en estas hidrólisis AGL. El paso limitante de la lipólisis está controlado por la lipasa sensible a hormonas (LSH), denominada así por su respuesta a estímulos hormonales (p.ej. glucagón y catecolaminas), y que está sujeta a una regulación muy fina a través de fosforilación reversible que incrementa las concentraciones de AMPc intracelular. La estimulación de la adenilato ciclasa, por interacción del complejo hormona-receptor-proteína G, provoca un incremento en el AMPc, y la consiguiente activación de la proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA, protein kinase A). A su vez ésta fosforila la LSH, permitiendo la hidrólisis de los triglicéridos hasta AG y glicerol (12). Debe señalarse que si bien la enzima que inicia la hidrólisis de triglicéridos puede ser la desnutrina/ATGL (Adipose Triacyl Glycerol Lipase) o la LSH; es esta última la que desempeña un papel fundamental en la hidrólisis de los diglicéridos.



La obesidad es la causa más frecuente de resistencia a la insulina en tejidos periféricos. Normalmente se acompaña de un estado proinflamatorio causado principalmente por la liberación de distintas citoquinas y hormonas por parte del tejido adiposo. La obesidad central implica un aumento del tejido adiposo visceral con un aumento de la cantidad de lípidos plasmáticos fundamentalmente triglicéridos y ácidos grasos.

3. PAPEL DE LOS ÁCIDOS GRASOS LIBRES

Los ácidos grasos son utilizados como combustible para el funcionamiento celular de la β a través de la oxidación, bajo un estricto control enzimático a nivel mitocondrial y peroxisomal. Además, derivados de ácidos grasos participan en cascadas de señalización y generación de segundos mensajeros. Por el contrario, los ácidos grasos también pueden ser citotóxicos cuando la regulación de su metabolismo no es adecuada. Dicha toxicidad tiene consecuencias fisiopatológicas características induciendo daño en diversos órganos tales como: 1) el hígado con el subsecuente desarrollo de hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular; 2) a nivel pancreático, disfunción de las células β ; 3) el corazón, con pérdida de la contractilidad miocárdica con la consecuente insuficiencia cardíaca; y 4) en diversos tipos celulares del sistema nervioso central según demuestran las investigaciones más recientes.

Se ha demostrado la participación de los TLR, en los efectos inducidos por los ácidos grasos; estos receptores clásicamente reconocen agentes patógenos y responden activando el sistema de respuesta inmune innato. En cultivos de macrófagos, el ácido láurico puede activar al receptor TLR4 y dimerizar TLR2. TLR4 también se puede activar por el ácido palmítico, con la subsecuente translocación al núcleo del NF- κ B, y la regulación a la alta del TNF- α e IL-6, contribuyendo así al proceso inflamatorio asociado con la obesidad (13-15) en un fenómeno conocido como lipotoxicidad.

La lipotoxicidad es un fenómeno caracterizado por un aumento de los ácidos grasos, generando una serie de consecuencias nocivas para las células. Entre ellas destaca la activación de vías metabólicas responsables de inducir el desacoplamiento del metabolismo celular, y la generación de cascadas de señalización involucradas en el proceso de muerte celular programada; teniendo como consecuencia última, la falla en la función del órgano blanco. El término lipotoxicidad hace referencia a los efectos deletéreos del exceso de AGL y la acumulación de la grasa ectópica, provocando muerte celular y/o disfunción orgánica. En la obesidad, el consumo excesivo de alimentos ricos en hidratos de carbono, combinado con el aumento de la liberación excesiva de los ácidos grasos por parte del tejido adiposo, sobrepasa el límite de almacenamiento y la capacidad de oxidación en tejidos como músculo esquelético, hígado, células β pancreáticas y SNC. Los ácidos grasos son redirigidos a vías metabólicas dañinas no oxidativas, con acumulación intracelular de metabolitos tóxicos, como las especies reactivas de oxígeno (16).

4. EL TEJIDO ADIPOSO Y SU PAPEL EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA.

En conjunto, las hormonas liberadas del tejido adiposo y los AGL desencadenan una respuesta inflamatoria que en un principio es de tipo local y luego, a medida que



incrementa la masa de tejido adiposo, se convierte en sistémica. La respuesta inflamatoria es una respuesta fisiológica del organismo a estímulos dañinos, por ejemplo, el daño tisular o la infección. En ella hay una acción coordinada de diversos tipos celulares pudiendo ser de tipo agudo o crónico, cada una con un perfil distinto de tipos celulares y de citoquinas secretadas. En la obesidad, la inflamación que se presenta ha sido determinada por varios autores como de “bajo grado”, ya que el patrón inflamatorio no encaja en el tipo agudo o crónico. Se han propuesto por ello varios términos como el de metainflamación, donde el estímulo es de tipo metabólico (17), o parainflamación como estado intermedio entre la inflamación aguda y la crónica (18).

Con el incremento de la masa de tejido adiposo, favorecido por los fenómenos de hipertrofia e hiperplasia, zonas localizadas dentro del propio tejido presentan un menor aporte de oxígeno, lo cual es un estímulo importante para la expresión del factor inducido por la hipoxia -1 (HIF-1, Hypoxia Inducing Factor-1). La activación de este factor promueve: a) el remodelamiento de la matriz extracelular a través de la expresión de metaloproteinasas de matriz extracelular; b) la neovascularización a través de la secreción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor); y c) el reclutamiento de macrófagos y otras células del sistema inmunitario a través de la inducción de la secreción de TNF- α y de la proteína quimioatrayente de monocitos -1 (MCP-1, Monocyte Chemoattractant Protein-1) (19). Con el incremento de la masa de tejido adiposo y la expresión de proteínas relacionadas con la hipoxia (TNF- α , MCP-1, VEGF), se produce un incremento en la tasa de reclutamiento de células del sistema inmunitario que se focalizan al interior del tejido adiposo, donde continúa, en forma de círculo vicioso, la estimulación con la contribución adicional de la batería de hormonas y citoquinas liberadas de los adipocitos (20), convirtiéndose por ello en un círculo vicioso. Los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo insulinoresistente, a través de cascadas de señalización mediadas por JNK, NF- κ B, MR e IRF-3, estimulan al receptor TLR4, localizado en la superficie de los macrófagos. La activación del receptor provoca la inducción de la expresión de los genes de la respuesta M1 (macrófago tipo 1), con producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , el TNF- α y la IL-6 (21). La polarización de la respuesta de los macrófagos hacia un fenotipo M1 tiene como consecuencia el reclutamiento de más células inmunitarias (células T CD8+, TH1, neutrófilos, mastocitos y células B); así como la estimulación de los propios adipocitos para generar IL-1, IL-6 y TNF- α , originando señales paracrinas entre ambos tipos celulares.

El incremento de señales proinflamatorias desde ambos tipos celulares tiene como consecuencia el incremento en la lipólisis, y por ende el incremento en la liberación de AG, estrés metabólico e insulinoresistencia (22). La contribución de otras hormonas derivadas del tejido adiposo en el fenómeno inflamatorio descrito en la obesidad también ha sido estudiada extensamente. Así la adiponectina induce en los macrófagos residentes del tejido adiposo una respuesta M2 (Macrófago tipo 2) de tipo antiinflamatorio (21), pero su relación con las enfermedades neurodegenerativas aún es incierta. La respuesta inflamatoria generada por la interacción de los adipocitos con



las células del sistema inmunitario, en un principio es de tipo local y con el tiempo se convierte en una respuesta de tipo sistémico, con las consecuencias clínicas conocidas y descritas en la obesidad.

5. NEUROINFLAMACIÓN Y OBESIDAD

La neuroinflamación es un término utilizado para describir una serie de respuestas neurotóxicas y neuroprotectoras, originadas en las células gliales del SNC como defensa a mecanismos asociados a la eliminación de estímulos nocivos, destrucción de células dañadas y reparación de la estructura y funciones cerebrales (23). Se caracteriza por ser una respuesta integrada de diferentes tipos celulares del SNC como neuronas, células de la neuroglia y leucocitos infiltrantes), relacionada tanto con mecanismos propios del desarrollo normal del cerebro; como con procesos neuropatológicos desencadenados durante el daño cerebral y la neurodegeneración (24). Es posible distinguir dos tipos de neuroinflamación: de tipo agudo, como respuesta defensiva para reparar algún tipo de daño; y de tipo crónico, que es persistente y deletéreo. La inflamación aguda se desarrolla rápidamente en presencia de dolor, mientras que la inflamación crónica se desarrolla más lentamente (25).

Existe evidencia de que los AG pueden activar y desencadenar respuestas inflamatorias del sistema inmune innato en el SNC, a través de un fenómeno conocido como lipotoxicidad cerebral. Diferentes estudios han demostrado que las elevaciones agudas de AG en el plasma activan la cascada de señalización NF- κ B, resultando en un incremento de la expresión de TNF- α , IL-1 β , e IL-5 en los astrocitos. Particularmente, el cerebro es sensible a estos mediadores inflamatorios, que tienen un papel muy importante en la inhibición de diferentes cascadas de señalización, y la inducción de estrés del retículo endoplásmico en neuronas hipotalámicas (26), evidenciando el papel fisiopatológico de los AG en la neuroinflamación.

Además, estudios previos han demostrado que la disfunción hipotalámica inducida por la inflamación, provoca daño neural y neurodegeneración en el contexto de la obesidad. Así, se ha reportado una expresión aumentada de las citoquinas proinflamatorias y la activación de cinasa- β de I κ B (IKK β)/NF- κ B en el hipotálamo, en respuesta a una dieta rica en grasas. NF- κ B es un modulador crítico de la inmunidad y la inflamación en el SNC. Durante la respuesta inmune y la inflamación, la activación de IKK β /NF- κ B es inducida por diferentes receptores de membrana celular incluyendo receptores TLR (27).

Por otro lado se sabe que los ácidos grasos saturados de cadena larga, posiblemente actuando a través de TLR-3 y TLR-4, estimulan la generación de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (28, 29, 30). Además, se ha señalado que TLR-4 se expresa por astroglia activada en ratones con obesidad inducida por dieta, que también presentan activación de la señalización a través de NF- κ B, lo que conduce a perturbaciones en la señalización de leptina e insulina en el hipotálamo (31, 32). Otras investigaciones describen que los receptores de citoquinas, tales como los receptores de TNF- α , tienen un papel muy importante en la neuroinflamación inducida por el sobrepeso. Los enfoques experimentales de la



pérdida de función genética han demostrado que el receptor de TNF- α , al no expresarse, reduce significativamente la obesidad inducida por la dieta en ratones (33). Además, la sobrenutrición conduce a alteraciones en el sistema del retículo endoplásmico. Dicha disfunción activa la cascada de señalización IKK β /NF- κ B en el hipotálamo, resultando en un desequilibrio energético (34). Las investigaciones sobre la expresión de citoquinas inflamatorias identificaron la cinasa N-terminal de cinasa (JNK) como principal responsable intracelular de la inducción de la inflamación. En comparación con los controles de tejido magro, los tejidos con mayor cantidad de grasa como el hígado, músculo o tejido adiposo (35), así como el hipotálamo (36), mostraron mayor actividad de JNK. La cascada mediada por JNK responde a diversas señales de estrés, como el estrés del retículo endoplásmico, las citoquinas proinflamatorias, los ácidos grasos y las especies reactivas de oxígeno (37-39). Resulta interesante que independientemente del mecanismo involucrado, el hipotálamo parece ser el principal foco de inflamación a nivel del SNC asociada a la ingesta de dieta rica en grasas. Por ello, este proceso representa un estímulo temprano para el desarrollo de la obesidad y la resistencia a la insulina.

6. PAPEL DE LOS ASTROCITOS EN LA NEUROINFLAMACIÓN.

Los astrocitos tienen funciones fundamentales en el SNC, integran las señales y mantienen la homeostasis entre los componentes inmunitarios, nerviosos y vasculares. Su morfología, función y localización son por ello adecuadas para el papel integrativo que desempeñan. Los procesos astrocíticos contactan con las sinapsis neuronales, y los terminales forman parte de la capa interna de la barrera hematoencefálica, permitiéndoles reaccionar tanto ante cambios en la actividad neuronal, como a perturbaciones en el resto del cuerpo. Se sabe que los astrocitos proporcionan soporte trófico y funcional a las neuronas, a través del transporte de glucosa, factores neurotróficos y neurotransmisores (40). Son las células más abundantes del SNC, representando aproximadamente del 25 al 45% del total de las células del cerebro (41). De forma adicional, los astrocitos permiten que el sistema inmunológico se mantenga en un estado quiescente a través de la regulación de la barrera hematoencefálica y su permeabilidad, y con ello del estado de activación de los propios astrocitos (42).

Una de las funciones de los astrocitos activados o reactivos es responder ante daños en el SNC mediante la liberación de citoquinas que estimulan la infiltración desde los vasos sanguíneos hasta el tejido neural. Ante estímulos nocivos, los astrocitos expresan moléculas de adhesión intercelular y de adhesión vascular (43) que favorecen la extravasación de las células del sistema inmunitario al sitio donde se ha generado el daño. Al igual que en otros tipos celulares, la señalización mediada a través del NF- κ B contribuye a la expresión de dichas moléculas de adhesión (44). Diversos estímulos contribuyen a la activación de la astrogliá, entre ellos el trauma mecánico, la isquemia y estímulos metabólicos (45). Una vez activados, liberan una serie de citoquinas que se unen a sus receptores específicos en células mieloides periféricas y del SNC, siendo atraídas hacia el sitio de la lesión. La Tabla 2 muestra las diferentes citoquinas liberadas por el astrocito activado.

**Tabla 2.** Citocinas liberadas por el astrocito. Basado en Rothhammer y Quintana (46)

Citocina	Función principal y características.
IL-1 β	Factor quimioatrayente para células del sistema inmunitario (monocitos, neutrófilos), incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, alteración en el metabolismo neuronal.
IL-6	Atracción de células T proinflamatorias, promotora de la desmielinización disfuncional.
CCL2	Quimioatracción de monocitos, también conocida como molécula quimioatrayente de monocitos (MCP-1).
CCL20	También conocida como proteína 3 inflamatoria del macrófago (MIP-3). Es un motivo CC de citocina, que funciona como quimioatrayente para las células que expresan el receptor CCR6, incluyendo células TH17 y células T. Los astrocitos son la fuente principal en respuesta a estímulos proinflamatorios como TNF- α , IL-6, IL-17, IL-1 β , IL-9, así como TLR3 y TLR4.
CXCL8 (IL-8)	También conocido como factor quimioatrayente de neutrófilos. Es una citocina con potencia significativa para la atracción de neutrófilos y en menor grado para monocitos. En el contexto de la neuroinflamación, la expresión en células endoteliales promueve el reclutamiento de las células TH1. Se libera en estímulo por TNF- α , IL-1 β , and IFN- γ , así como por la señalización mediada por TLR3/TLR4.
CXCL10	Es un miembro de la familia de las citocinas CXC, mediador de la respuesta inflamatoria, así como de la infiltración tisular de las células del sistema inmunitario. Estímulos proinflamatorios como IL-1 β , TNF- α , así como las cascadas de señalización mediadas por TLR3/4 inducen la producción por los astrocitos.
CXCL12	También conocido como factor-1 derivado de células estromales, es un inhibidor de la entrada de leucocitos al CNS. La IL-10 estimula la expresión de CXCL12, también se ve potenciada por TNF- α . El NO neurotóxico inhibe su expresión.

Los astrocitos activados liberan citoquinas que son quimioatrayentes para células periféricas del sistema inmunitario como los macrófagos, que liberan moléculas proinflamatorias como la IL-1 β , el interferón (IFN)- γ y TNF- α . Los macrófagos pueden ser neurotóxicos, si expresan la óxido nítrico sintasa, que induce la formación de especies reactivas de nitrógeno, generando daño tisular (47, 48). Al igual que en el tejido adiposo, la respuesta de los macrófagos se puede polarizar hacia un perfil antiinflamatorio, dependiendo de las citoquinas liberadas por los astrocitos. En este sentido, una respuesta antiinflamatoria se caracteriza por una baja expresión de la óxido nítrico sintasa inducible, y secreción de IL-4, IL-10 y factor de crecimiento transformante β (TGF- β) (49). Es un hecho que los astrocitos tienen un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmune, a través de la liberación de citoquinas que inciden sobre los macrófagos para que éstos adopten un perfil anti o proinflamatorio. Por tanto, la respuesta siempre estará en función del estímulo que desencadene la activación de este tipo celular.



6. INTERRELACIÓN ENTRE EL TEJIDO ADIPOSO Y EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Como se ha expuesto anteriormente, a medida que incrementa la ingesta calórica también existe un incremento de la masa de tejido adiposo. Modelos experimentales de consumo de dieta alta en grasa han demostrado la producción, a nivel hipotalámico, de citoquinas con perfil proinflamatorio, estrés neuronal y resistencia a la insulina/leptina (50, 51). Diferentes publicaciones muestran suficiente evidencia de la contribución de la activación de los receptores TLR y la inducción de estrés de retículo endoplásmico, en respuesta a una alimentación alta en grasa en modelos experimentales de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (52-54). En general, los receptores TLR se activan al detectar motivos conservados de microorganismos, con la consiguiente activación de la respuesta inmunitaria innata (55). De la familia de receptores TLR, cuatro miembros (TLR1, 2, 4 y 6), reconocen motivos que contienen lípidos. TLR1/2 reconocen diacil-lipopéptidos, TLR2/6 reconocen triacil-lipopéptidos y TLR3/4 lipopolisacáridos y ácidos grasos saturados (56). El inicio de la respuesta, en un primer momento, puede ser mediado por la activación de los receptores TLR de los astrocitos, por los ácidos grasos saturados derivados del tejido adiposo; y en un segundo momento, por las propias hormonas secretadas por los adipocitos.

7. OBESIDAD, NEUROINFLAMACIÓN Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

7.1. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad del Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia. Es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, diagnosticada por sus características clínicas. Patológicamente se caracteriza por depósitos de agregados de Amiloide β ($A\beta$) en placas neuríticas; y mallas neurofibrilares (NT) que son producidas por hiperfosforilación de la proteína Tau, induciendo daño neuronal y la pérdida sináptica (57, 58). Investigaciones recientes han mostrado que muchos de los mecanismos involucrados en la inflamación se presentan en la EA. Sin embargo, los mecanismos por los cuales la obesidad incrementa el riesgo de presentar EA no son del todo comprendidos. Hay mecanismos multifactoriales que pueden incluir la inflamación sistémica (mediada por el incremento de la masa de tejido adiposo), la activación de los astrocitos, depósitos de placas y disminución de su eliminación (59, 60). Los perfiles metabólicos encontrados en la obesidad pueden ser factores contribuyentes en el desarrollo de EA; así por ejemplo, los productos de la glicación avanzada incrementan la agregación y glicosilación de las placas de amiloide β , y éstos pueden ser reconocidos por los receptores para productos de glicosilación avanzada, produciendo daño celular (61, 62). Estudios en modelos experimentales de alimentación con dieta alta en grasa han mostrado elevaciones de la proteína precursora de amiloide (APP), del $A\beta$, y de la hiperfosforilación de la proteína Tau en regiones del cerebro como el hipocampo; indicando que la obesidad está asociada a cambios proinflamatorios en el SNC (63, 64). Es importante destacar que los astrocitos activados pueden tener una función dual, dependiendo de la evolución de la EA: en un primer momento ellos mismos actuarían en la eliminación de las placas de amiloide y en un segundo momento, participarían en el reclutamiento masivo de las células inmunitarias para tratar de eliminar las placas amiloides, a través de la liberación de citosinas. Sea como sea, los fenómenos patológicos descritos en la EA caracterizan perfectamente una respuesta neuroinflamatoria.



7. 2. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP), la segunda enfermedad neurodegenerativa en cuanto a prevalencia. Se caracteriza por la muerte de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, así como la acumulación intracelular de agregados de α -sinucleína en neuronas del cerebro medio, médula espinal y corteza cerebral (65). Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la obesidad y el desarrollo de EP, especialmente en aquellos sujetos donde existe un consumo elevado de grasas (66); no obstante, no debe olvidarse que las personas con obesidad tienen menor actividad física y la inactividad también es un factor de riesgo para el desarrollo de EP (67). Los sujetos con obesidad presentan una disminución en el receptor dopaminérgico D2 en el cuerpo estriado (68), lo cual revela un hallazgo común en pacientes con obesidad y EP: la pérdida de las neuronas dopaminérgicas, que conlleva una menor disponibilidad de dopamina en el hipotálamo y el cuerpo estriado. En este sentido, los lípidos pueden funcionar como sustratos para las neurotoxinas dopaminérgicas, que tienen efecto en los núcleos de la sustancia nigra y del cuerpo estriado. El sobrepeso favorece por tanto la vulnerabilidad del SNC a la acción mediada por neurotoxinas (69, 70). En modelos experimentales de EP se ha reportado incremento en los niveles de TNF- α en la sustancia nigra de ratones que sobreexpresan α -sinucleína (71); así como estudios de biología molecular demuestran que los genes de la EP son expresados en astrocitos, favoreciendo su activación (72). Finalmente, mutaciones en el gen de la parkina favorecen la neurodegeneración dopaminérgica inducida por lipopolisacáridos en la sustancia nigra; del mismo modo, modelos con delección del gen muestran incremento en la astrogliosis en el cuerpo estriado, así como activación microglial en el mesencéfalo (73-75).

Independientemente del estímulo que desencadene la activación de los astrocitos, estos liberan mediadores proinflamatorios que favorecen los mecanismos inflamatorios subyacentes a la enfermedad neurodegenerativa. Estos mecanismos pueden verse potenciados por las acciones de los ácidos grasos derivados del tejido adiposo, contribuyendo así a la generación de un círculo vicioso que tiene en común la inflamación del tejido nervioso.

8. CONCLUSIONES

La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial, y desde hace algunos años se ha asociado con la presencia de un estado inflamatorio denominado de bajo grado. Recientemente se ha demostrado que sus complicaciones son mucho más complejas, con la intervención de diversos factores que como última consecuencia incrementan las tasas de mortalidad en las enfermedades asociadas. La prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas, al igual que la epidemia mundial de la obesidad y la diabetes, está aumentando. En la actualidad existe evidencia epidemiológica de la relación de la obesidad y trastornos neurodegenerativos, especialmente en la EA y la EP.

Para explicar la relación entre la obesidad, la presencia de insulinoresistencia e hiperinsulinismo, los trastornos en el metabolismo de la glucosa y las alteraciones cognitivas propias de las enfermedades neurodegenerativas, se han propuesto dos mecanismos: El primero de ellos se basa en la penetración de la insulina al SNC a través de la barrera hematoencefálica, afectando a la actividad de la insulinasa y a la degradación normal de insulina y con ello a la del A β , con la consiguiente acumulación



y depósito en el SNC, induciendo daño y muerte neuronal. El segundo mecanismo es atribuido a que el hiperinsulinismo periférico puede inhibir la producción central de insulina, disminuyendo el aclaramiento del A β por la insulina a nivel cerebral, y asociada a un incremento en los productos de glicosilación avanzada que han sido identificados en los conglomerados de las placas neurofibrilares. Estos procesos propuestos, sin duda, requieren mayor investigación para dilucidar el mecanismo fisiopatológico subyacente a la asociación entre la obesidad y las enfermedades neurodegenerativas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Martín-Jiménez CA, Gaitán-Vaca DM, Echeverría V, et al. (2017). Relationship between obesity, Alzheimer's disease and Parkinson's disease: an astrocentric view. *Mol Neurobiol* 54(9): 7096-7115.
2. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. (2016). Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (review). *Mol Med Rep* 13: 3391-3396.
3. Barreto GE, Gonzalez J, Torres Y, et al. (2011). Astrocytic-neuronal crosstalk: implications of neuroprotection from brain injury. *Neurosci Res* 71: 107-113.
4. Cabezas R, Avila M, Gonzalez J, et al. (2014). Astrocytic modulation of blood brain barrier: perspectives on Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci* 8: 211-220.
5. Perry HV, Teeling J. (2013). Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Semin Immunopathol* 35: 601-612.
6. Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. (2014). The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. *Neurosci Lett* 565: 30-38.
7. Ajuwon KM, Spurlock ME. (2005). Palmitate activates the NF-kappa B transcription factor and induces IL-6 and TNF alpha expression in 3 T3-L1 adipocytes. *J Nutr* 135: 1841-1846.
8. Boden G. (2008). Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin N Am* 37: 635-639.
9. Scheller JR, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta-Mol Cell Res* 1813: 878-888.
10. Adamczak M, Wiecek A. (2013). The adipose tissue as endocrine organ. *Semin Nephrol* 33: 2-13.
11. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 11: 85-97.
12. Large V, Peroni O, Letexier D, et al. (2004). Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes Metab* 30: 294-309.
13. Lee JY, Zhao L, Youn HS, et al. (2004). Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *J Biol Chem* 279: 16971-16979.
14. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 116: 3015-3025.
15. Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. (2005). A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 2026-2028.
16. Cusi K. (2009). Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 13: 545-563.



17. Hotamisligil GS. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444: 860-867.
18. Medzhitov R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454: 4228-435.
19. Manteiga S, Choi K, Jayaraman A, et al. (2013). Systems biology of adipose tissue metabolism: regulation of growth, signaling and inflammation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 5: 425-447.
20. Virtue S, Vidal-Puig A. (2010). Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta* 1801: 338-349.
21. Odegaard JL, Chawla A. (2015). Type 2 responses at the interface between immunity and fat metabolism. *Curr Opin Immunol* 36: 67-72.
22. Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodríguez A (2013). Adipose tissue immunity and cancer. *Front Physiol* 4: 275-280
23. Correale J, Villa A. (2004). The neuroprotective role of inflammation in nervous system injuries. *J Neurol* 251: 1304-1316.
24. Ransohoff RM, Schafer D, Vincent A, et al. (2015). Neuroinflammation: ways in which the immune system affects the brain. *Neurotherapeutics* 12: 896-909.
25. Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. (2007). Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem* 101(3): 577-599.
26. Mayer CM, Belsham DD. (2010). Palmitate attenuates insulin signaling and induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in hypothalamic neurons: rescue of resistance and apoptosis through adenosine 5' monophosphate-activated protein kinase activation. *Endocrinology* 151: 576-585.
27. Gregor MF, Hotamisligil GS. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 29: 415-445.
28. Arruda AP, Milanski M, Coope A, et al. (2011) Low-grade hypothalamic inflammation leads to defective thermogenesis, insulin resistance, and impaired insulin secretion. *Endocrinology* 152: 1314-1326.
29. Milanski M, Arruda AP, Coope A, et al. (2012). Inhibition of hypothalamic inflammation reverses diet-induced insulin resistance in the liver. *Diabetes* 6: 1455-1462.
30. Sartorius T, Lutz SZ, Hoene M, et al. (2012). Toll-like receptors 2 and 4 impair insulin-mediated brain activity by interleukin-6 and osteopontin and alter sleep architecture. *FASEB J* 26: 1799-1809.
31. Posey KA, Clegg DJ, Printz RL, et al. (2009). Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: E1003-1012.
32. Kleinridders A, Schenten D, Könnert AC, et al. (2009). MyD88 signaling in the CNS is required for development of fatty acid-induced leptin resistance and diet-induced obesity. *Cell Metab* 10: 249-259.
33. Pallerin L, Magistretti PJ. (2004). Neuroenergetics: calling upon astrocytes to satisfy hungry neurons. *Neuroscientist: Rev J Bringing Neurobiol, Neurol Psychiatry* 10: 53-62.
34. Cintra DE, Ropelle ER, Moraes JC, et al. (2012). Unsaturated fatty acids revert diet-induced hypothalamic inflammation in obesity. *PLoS One* 7:e30571.
35. Mazzanti M, Sul JY, Haydon PG. (2001). Glutamate on demand: astrocytes as a ready source. *Neuroscientist*. 7(5): 396-405.
36. Araque A, Parpua V, Sanzgiri RP, et al. (1998). Glutamate-dependent astrocyte modulation of synaptic transmission between cultured hippocampal neurons. *Eur J Neurosci* 10: 2129-2142.



37. Pasti L. (1997). Intracellular calcium oscillations in astrocytes: a highly plastic, bidirectional form of communication between neurons and astrocytes in situ. *J Neurosci: Off J Soc Neurosci* 17: 7817-7830.
38. Bachoo RM, Kim RS, Ligon KL, et al. (2004). Molecular diversity of astrocytes with implications for neurological disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 8384-8389.
39. Milanski M, Degasperi G, Coope A, et al. (2009). Saturated fatty acids produce and inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci* 29 (2): 359-370.
40. Cekanaviciute E, Buckwalter MS. (2016). Astrocytes: integrative regulators of neuroinflammation in stroke and other neurological diseases. *Neurotherapeutics* 2016, 13: 685-701.
41. Brady ST, Siegel GJ, Albers RW, et al. (2012). *Basic neurochemistry: principles of molecular, cellular and medical neurobiology*. Elsevier/Academic Press, Boston.
42. Ransohoff RM, Scaffer D, Vincent A, et al. (2015). Neuroinflammation: ways in which the immune systems affects the brain. *Neurotherapeutics* 12: 896-909.
43. Gimenez MA, Sim JE, Russell JH. (2004). TNFR1-dependent VCAM-1 expression by astrocytes exposes the CNS to destructive inflammation. *J Neuroimmunol* 151: 116-125.
44. Dvorianchikova G, Barakat D, Brambilla R, et al. (2009). Inactivation of astroglial NF-kappa B promotes survival of retinal neurons following ischemic injury. *Eur J Neurosci*. 30: 175-185.
45. Pekny M, Nilsson M. (2005). Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia* 50: 427-434.
46. Rothhammer V, Quintana F. (2015). Control of autoimmune CNS inflammation by astrocytes. *Semin Immunopathol* 37: 625-638.
47. Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, et al. (2009). Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J Neurosci* 29: 13435-13444.
48. Brown LM, Gent L, Davis K, et al. (2010). Metabolic impact of sex hormones on obesity. *Brain Res* 1350: 77-85.
49. Ruocco A, Nicole O, Docagne F, et al. (1999). A transforming growth factor-beta antagonist unmasks the neuroprotective role of this endogenous cytokine in excitotoxic and ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 19: 1345-1353.
50. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, et al. (2005). Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology* 146: 4192-4199.
51. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, et al. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest* 122: 153-162.
52. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. (2004). Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 306: 457-461.
53. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 116: 3015-3025.
54. Tsukumo DM, Carvalho-Filho MA, Carvalheira JB, et al. (2007). Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 56: 1986-1998.
55. Akira S. (2003). Toll-like receptor signaling. *J Biol Chem* 278: 38105-38108.



56. Milanski M, Degasperis G, Coope A, et al. (2009). Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci* 29: 359-370.
57. Maragakis NJ, Rothstein JD. (2006). Mechanisms of disease: astrocytes in neurodegenerative disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2: 679-689.
58. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet* 377: 1019-1031.
59. Chibber S, Alexiou A, Alama MN, et al. (2016). A synopsis on the linkage between age-related dementias and vascular disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 15: 250-258.
60. Blach-Olszewska Z, Zaczynska E, Gustaw-Rothenberg K, et al. (2015). The innate immunity in Alzheimer disease- relevance to pathogenesis and therapy. *Curr Pharm Des* 21: 3582-3588.
61. Gonzalez-Reyes RE, Aliev G, Avila-Rodrigues M, et al. (2016). Alterations in glucose metabolism on cognition: a possible link between diabetes and dementia. *Curr Pharm Des* 22: 812-818.
62. Li XH, Lv BL, Xie JZ et al. (2012) AGEs induce Alzheimer-like tau pathology and memory deficit via RAGE-mediated GSK-3 activation. *Neurobiol Aging* 33:1400-1410.
63. Puig KL, Floden AM, Adhikari R, et al. (2012). Amyloid precursor protein and proinflammatory changes are regulated in brain and adipose tissue in a murine model of high fat diet induced obesity. *PLoS One* 7: e0030378.
64. Thirumangalakudi L, Prakasam A, Zhang R, et al. (2008). High cholesterol induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice. *J Neurochem* 106: 475-485.
65. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet* 373(9680): 2055-2066.
66. Logroscino G, Marder K, Cote L, et al. (1996). Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease a population based, case-control study. *Ann Neurol* 39: 89-94.
67. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, et al. (2005). Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 64: 664-669.
68. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. (2001). Brain dopamine and obesity. *Lancet* 357: 354-357.
69. de Weijer BA, van de Giessen E, van Amelsvoort TA, et al. (2011). Lower striatal dopamine D2/3 receptor availability in obese compared with non-obese subjects. *EJNMMI Res* 1(1): 37.
70. Chen H, Zhang S, Schwarzschild M, et al. (2004). Obesity and the risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 159: 547-555.
71. Su X, Maguire-Zeiss KA, Giuliano R, et al. (2008). Synuclein activates microglia in a model of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 29:1690-1701.
72. Bandopadhyay R, Kingsbury AE, Cookson MR, et al. (2004). The expression of DJ-1 (PARK7) in normal human CNS and idiopathic Parkinson's disease. *Brain* 127: 420-430.
73. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392: 605-608.
74. Frank-Cannon TC, Tran T, Ruhn KA, et al. (2008). Parkin deficiency increases vulnerability to inflammation-related nigral degeneration. *J Neurosci* 28: 10825-10834.



75. Rodríguez-Navarro JA, Casarejos MJ, Menéndez J, et al. (2007). Mortality, oxidative stress and tau accumulation during ageing in parkin null mice. *J Neurochem* 103: 98–114.



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

SELECTION AND ELECTION OF FOOD. HYPER, NORMO AND NULLTESTERS

Francisco J. Sánchez-Muniz^{1,2}, Sara Batida Codina², Olimpia Arellano Campos³, Dolores Corella⁴

¹Catedrático de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC) y Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

²Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

³Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Valencia.

⁴ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Valencia y CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBEROBN), ISCIII, Madrid.

E-mail: frasan@ucm.es

RESUMEN

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 normocatótores, hipocatótores y hiperatótores dependiendo preferentemente de su sensibilidad a las modalidades olfativas y gustativas a los componentes de los alimentos. De hecho el concepto "flavor" agrupa matices sensoriales relacionados con el olor y el gusto. También es conocida la pérdida parcial o total de las sensibilidades olfativas (disosmias/anosmias) y gustativas (disgeusias/ageusias) que modifican de forma importante la elección de 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 este capítulo 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 y su resultante el estado nutricional y la salud. 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 génicas de los receptores a los sabores dulce (TAS1R), amargo (TAS2R), umami (TAS1R1+TAS1R3), salado (ENaC) y ácido (PKDL). Se destacará, el impacto de otros genes que no codifican para receptores gustativos, 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/obesidad, así como entre la percepción de sabores y de algunas variantes genéticas para los receptores del amargo y al dulce como factores condicionantes del síndrome metabólico, en una subpoblación del estudio PREDIMED.

Palabras clave. Elección de alimentos, polimorfismos genéticos, receptores, sabores, geusias, osmias, dieta Mediterránea, obesidad, síndrome metabólico

SUMMARY

Food behavior is defined as a set of physical and psychic manifestations, by means of which the search, selection, choice and consumption of food or the completion of such actions is induced. The choice of food is deeply conditioned by the preferences and nutritional dislikes, which depend on sensory sensitivity (taste, smell, color, texture, etc.), without forgetting the hedonic aspects (pleasure and punishment) and the personnel related experience. Sensory qualities and the degree of sensory capacity are critical for dietary preferences. The existence of normotester, hypotesters and hyperterster subjects has been defined, according to their sensitivity to the olfactory and gustatory modalities of food components. In fact, the concept "flavor" joins sensory nuances related to olfaction and taste. It is also known the partial or total loss of olfactory sensitivities (Dysosmias/Anosmias) and gustatory (Dysgeusia/Ageusias) that significantly modify the choice of food. Age, gender, and genetics, together with epigenetic factors (sociocultural and/or dietary factors) clearly condition sensory sensitivity. This paper will discuss the current information related to the analysis of the primary flavors and the influence of different genetic polymorphisms and epigenetic factors that condition the sensitivity to flavors and in turn, food consumption, the nutritional status and health. We will review the best defined polymorphisms that influence the sensitivity to basic flavors, mainly to bitter, for its importance as a safeguard of the existence. We will analyze the gene variants of the receptors to the flavors sweet (TAS1R), bitter (TAS2R), umami (TAS1R1 + TAS1R3), salt (ENaC), and acid (PKDL). The impact of other genes that do not encode for tasting receptors will be noted. The relationship between sensitivity to flavors and food preference will be studied with adherence to certain healthy eating patterns (e.g. Mediterranean diet). Finally, the possible relation between adiposity/obesity and perception of flavors, as well as between some genetic variants for coding genes for the bitter and the sweet receptors as conditioning factors of the metabolic syndrome will be evaluated in the PREDIMED population.

Key words. Food choice, gene polymorphisms, receptors, flavors, geusias, osmias, obesity, Mediterranean diet, metabolic syndrome



1. INTRODUCCIÓN

La conducta alimentaria se define como el conjunto de manifestaciones físicas y psíquicas, mediante las cuales se induce la búsqueda y consumo de alimento o la finalización de tales acciones (1, 2). En ella participan mecanismos innatos y adquiridos, cuya finalidad es garantizar en primer lugar la supervivencia y en segundo lugar un patrón de recompensa que incite de nuevo a repetir la acción de búsqueda y consumo de alimento. La conducta alimentaria está definida por una compleja interacción de factores fisiológicos, psicológicos, sociales y genéticos que influyen en el horario de comidas, cantidad de alimentos a ingerir o ingeridos, preferencias y aversiones, selección de alimentos e incluso sobre el simbolismo que implica el alimento (1, 2). Mientras que selección significa tomar, coger, indicar algo, la elección supone una selección cuidadosa entre varias opciones (3). En términos de alimentación, elección involucra escoger cuidadosamente y de forma reflexiva entre diversas opciones (p.ej. elijo tal alimento porque sé que contiene más polifenoles que otros y estos polifenoles son buenos para la salud). Seleccionar implica decidirme por uno sin existir realmente una razón (3). Entre los factores que condicionan la elección de alimentos están las preferencias nutricionales y en ellas están imbricados diferentes sentidos como el sabor y la olfacción, sin olvidarnos de otros factores como la temperatura, el color, la experiencia personal y los aspectos hedónicos asociados. De hecho se especula que la influencia de la sensibilidad gustativa en el metabolismo energético es modulada por el sistema cannabinoide (4).

2. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN POR LOS RECEPTORES DEL GUSTO Y DEL OLFATO

Las señales que parten de nuestros sentidos condicionan de forma relevante el comportamiento alimentario (2, 5). Disponemos de multitud de receptores que analizan la información sensorial relacionada con el alimento y con el acto de comer, con la interacción de la comida con nosotros mismos. Receptores gustativos localizados estratégicamente en la lengua, paladar nasofaringe. Receptores de temperatura, volumen, osmóticos a lo largo del tracto digestivo. Receptores olfativos que discriminan olores y contribuyen a informar del flavor. Conos y bastones engarzados con células bipolares en nuestra retina para detectar movimiento, tamaño, formas, colores. Receptores auditivos que informan del sonido que el alimento se convierta en agradable por ser crujiente y sonar en nuestras fauces (2).

La información dividida en sus componentes más básicos viaja en forma de potenciales de acción. Desde allí haciendo estación de relevo, la experiencia sensorial se dirige a áreas primitivas del cerebro, el rinencéfalo/sistema límbico, al hipotálamo a áreas de nuestro cerebro relacionadas con el premio y el castigo. Otras vías después de hacer relevo en el tálamo se dirigen a las áreas cerebrales, primarias, secundarias y terciarias, adquiriendo al final un significado y permitiendo aprender a relacionar sensaciones de placer o displacer frente a colores, texturas, olores y/o sabores, organizándose claras preferencias hacia ciertos alimentos y rechazo hacia otros. En este vínculo se asocian “seguridad de subsistencia” con olores, sabores, sonidos y gustos del alimento que se consume y que aportan matices emocionales de placer y felicidad (2).

Estos sentidos químicos son guardianes que determinan o seleccionan que alimentos y en qué cantidad se deben ingerir. También las cualidades sensoriales son críticas para las preferencias dietéticas, y el sabor en particular es una razón



prioritaria que determina el alimento elegido y por tanto la calidad y cantidad de nuestra dieta. La gran variedad de sabores definidos como la percepción general sensorial encontrada en los alimentos es provocada por solo unas pocas modalidades gustativas: amargo, dulce, salado, ácido y umami (6, 7). No obstante también las modalidades grasa y picante, pueden influir en la elección de alimentos y en los hábitos dietéticos (8). La percepción del sabor tiene lugar cuando las moléculas químicas del alimento llegan a las microvellosidades localizadas en el extremo apical de las células receptoras del sabor (9-11). Estas células se reúnen en grupos de 50 a 100 para formar papilas gustativas (6, 10-13). Las papilas gustativas, a su vez, se clasifican en papilas circunvaladas, foliadas o fungiformes y se localizan en la superficie epitelial de la lengua, el paladar, la faringe, la laringe y el esófago superior (1, 9, 11).

Si bien clásicamente se consideró que la percepción de cada modalidad estaba mediada por un mecanismo diferente y por un receptor específico, existe consenso de la capacidad de los receptores de activarse frente a diferentes modalidades, dudándose de la “regionalidad de receptores” en la cavidad bucal y más específicamente en la lengua, ya que nervios aferentes que van al núcleo del fascículo o tracto solitario contienen fibras de todos los tipos de receptores gustativos sin localización nítida de los diferentes tipos (12, 13). De forma similar, la capacidad de estimulación de los receptores en la mucosa olfativa, implicaría la estimulación de diversos receptores los cuales confluirían en neuronas de orden dos discriminado el olor y participando en la discriminación de las miles de modalidades y/o matices que enriquecen a los olores básicos (13).

No todos los seres humanos perciben el sabor, el olor, la irritación química, componentes claves del “flavor”, de la misma manera, ya que la respuesta a los estímulos es muy variable y está condicionada tanto por las características individuales de los consumidores como por sus condiciones fisiológicas y psicológicas en el momento de establecer el contacto con el alimento (14).

Entre las características propias de cada individuo destacan la edad, la personalidad, la genética (incluido el sexo). Entre las que pueden influir puntualmente en la elección de los alimentos sobresalen aspectos de tipo fisiológico como el estatus de hambre/saciedad, sueño/vigilia, salud, adaptación. Aunque desde hace ya décadas existe evidencia de variabilidad de sensibilidad entre hombres y mujeres y entre persona del mismo género que tienen los sentidos del gusto y del olfato “normales”, los mecanismos implicados no han sido totalmente definidos. Según Costell (14) la mayoría de los estudios en este campo se han centrado en el análisis de los comportamientos que se alejan del considerado como «normal» con la finalidad de conocer los mecanismos que regulan la percepción sensorial de los distintos estímulos. A diferencia con el sentido de la visión, donde la prevalencia a la ceguera de ciertos colores es mucho más prevalente entre hombres y mujeres (15), en el caso del gusto y del olfato el efecto del género no es totalmente evidente, aunque las mujeres suelen ser más sensibles a ciertos sabores que los hombres y viceversa (1, 16).

Estas premisas llevan claramente a definir en la población la existencia de individuos poco o nada sensibles a olores o sabores (hipocatadores /no catadores), individuos muy sensibles (hipercatadores) e individuos con sensibilidad normal (normocatadores). Así, se han definido alteraciones permanentes en algunas personas que son incapaces de percibir determinados estímulos gustativos y odorantes. Estas “cegueras” ante determinados compuestos se describen como ageusias (gusto) y



anosmias (olor) específicas. Entre las primeras, uno de los ejemplos más conocidos es la insensibilidad o baja sensibilidad ante los compuestos que contienen el grupo funcional $N-C=S$ que, habitualmente, tienen sabor amargo (17). Esta anomalía es frecuente en la raza caucásica (alrededor de 1 de cada 3), pero es muy infrecuente en la raza negroide y en grupos orientales. No sólo eso, en la actualidad es conocida la existencia de individuos muy sensibles o hipercatadores que además de percibir e incluso rechazar ciertos alimentos amargos, detectan matices amargos en frutas y verduras que pueden afectar claramente a la elección/selección de alimentos y por tanto a la nutrición de los consumidores. El concepto de anosmia fue introducido por Amoore en 1967 y desde entonces, el mismo autor ha descrito más de 75 ejemplos de anosmias a diferentes compuestos químicos (18) que afectan a un mayor o menor porcentaje de la población. Entre las anosmias más estudiadas destacan la anosmia a algunos olores en productos del cerdo (androsterona), a la aroma de malta (isobutiraldehído) y al olor rancio (trimetilamina) (19). También se han definido la existencia de “perversiones” en ciertos olores que son rechazados por ser muy desagradables para muchos, mientras que resultan agradables para unos pocos (20). Las variantes en la percepción del gusto tiene una clara relación con la existencia de polimorfismos de los genes que codifican los receptores del gusto y podría afectar a la elección de los alimentos, así como a los hábitos alimentarios, y por ende al estado de salud y al riesgo de enfermedades crónicas.

Además de alteraciones en ciertas proteínas de membrana y otras relacionadas con la recepción, la edad juega un papel importante en la sensibilidad. Así, los niños recién nacidos, parece presentan una reacción clara a estímulos dulce y ácido (muy relacionados con la alimentación láctea). La disminución del número de papilas gustativas con la edad, se ha relacionado con una reducción de la sensibilidad del gusto, no obstante, la mayor pérdida se produce para el sabor amargo y la menor para el dulce. Por ello, puede afirmarse que en tal “envejecimiento” influye más la modificación de las proteínas de membrana y del mecanismo receptor que la disminución del número de papilas gustativas. En el caso de la sensibilidad a los aromas, la edad sí que juega un papel importante y se ha comprobado una clara disminución de la misma que también se produce en las sensaciones trigeminales. Por ello, muchos de los componentes responsables del aroma y del sabor de los alimentos dejan de percibirse, lo que puede afectar a su aceptabilidad e incidir en la selección de la dieta y por tanto, afectar al contenido nutritivo de la misma. Entre los factores de carácter no estrictamente fisiológico, la personalidad, en particular en aquellas que detectan más fácilmente cambios que se producen en su cuerpo es una de las características del ser humano relacionada con su sensibilidad a diferentes estímulos (14).

No todos los estímulos que se perciben influyen en la aceptabilidad, ni tampoco lo hacen todas las diferencias de magnitud detectadas en los mismos; el proceso adquiere tonalidad afectiva y emocional, y por ello se acepta y elige alimentos y platos, cuando estos adquieren el componente hedónico asociado al estímulo y ello se produce cuando el estímulo alcanza ciertas áreas cerebrales integradas en el sistema límbico (2).

3. LA PERCEPCIÓN DE LOS SABORES

La percepción del sabor ocurre cuando las moléculas químicas del alimento o de un objeto alcanzan las microvellosidades ubicadas en el extremo apical de las células receptoras del sabor (9, 12, 21). Las células receptoras se localizan en grupos



de 50 a 100 formando las papilas gustativas que imitan las capas de una cebolla (6, 21). Estas a su vez se agrupan en papilas de distinta forma que ha permitido clasificarlas en foliadas, fungiformes, circunvaladas) que se localizan en el epitelio de la lengua, paladar, faringe, laringe e incluso en el esófago superior (9). Hasta hace pocos años se aceptaba la discriminación geográfica de los sabores en la lengua (Figura 1), sin embargo hoy se admite que todas las papilas son sensibles a los diferentes sabores (Figura 2) (21). No obstante, ciertos matices de astringencia y picante estimulan en mucho mayor cuantía a receptores de la faringe y del borde lateral de la lengua.

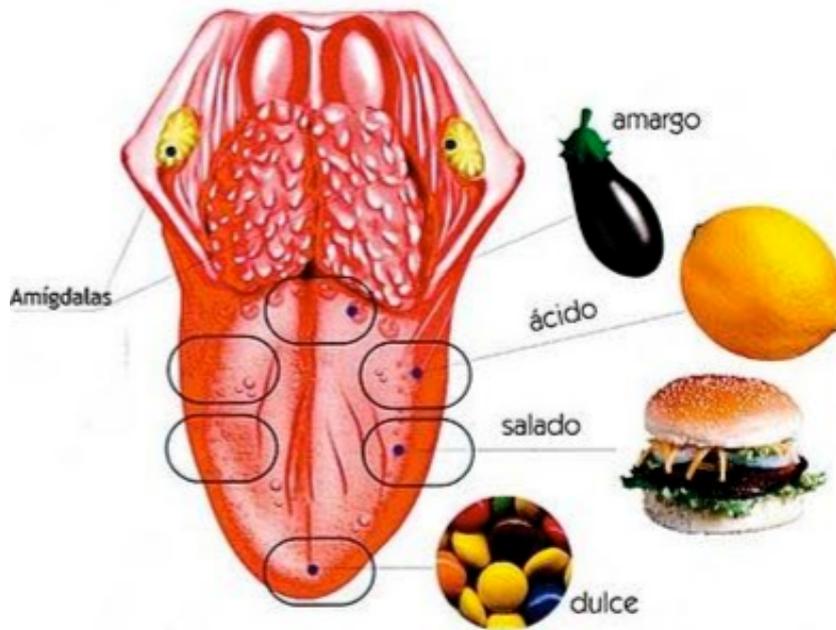


Figura 1. Concepto clásico de percepción de sabores. Tomado de Arellano Campos (1).

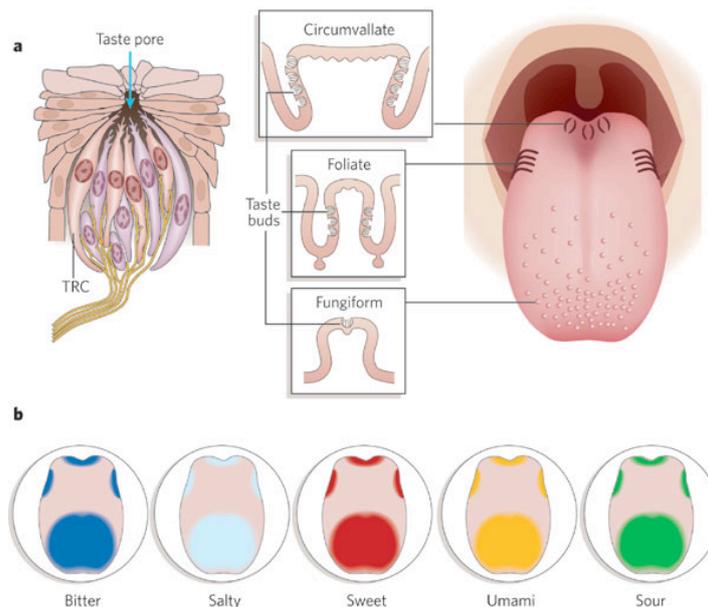


Figura 2. Concepción actual de la percepción de sabores. Fuente: <https://www.google.es/search?q=papilas+gustativas+y+umami>



La percepción de cada modalidad gustativa parece estar mediada por un mecanismo y receptor diferentes, los cuales deben encontrarse en proporciones distintas en las células receptoras que se ubican en las papilas (13, 21). Las modalidades básicas gustativas son el amargo, dulce, salado, ácido y umami, no obstante otras modalidades como el graso y el picante están siendo objeto de reciente interés (1, 7, 21, 22).

Aunque la finalidad de este capítulo no es dar información detallada de los procesos bioquímicos y moleculares que tiene lugar en el análisis de las sensaciones gustativas, instamos a consultar la magnífica revisión de Tepper y col. (22). Estos autores comentan que dentro de cada botón gustativo se distinguen diferentes tipos de células. Así, las células Tipo I parecen funcionar como células de glía, aunque en ellas se han demostrado corrientes iónicas implicadas en la transducción del sabor salado. Las células Tipo II son las células “receptoras” para la transducción del estímulo de sabor dulce, el amargo y el umami y contienen receptores acoplados a proteínas G que se localizan en su membrana plasmática a los que se unen a compuestos que dan sabor dulce, amargo o umami (22). Estas células receptoras no forman sinapsis especializadas con las fibras sensoriales del sabor, las cuales están próximas a su polo basal. Las células Tipo III se llaman “células presinápticas” ya que forman uniones sinápticas con los nervios sensoriales gustativos. Estas “células presinápticas” liberan al menos dos neurotransmisores: serotonina y noradrenalina, y responden directamente a través de canales iónicos al estímulo ácido y a soluciones carbonatadas (CO²), pudiendo integrar señales procedentes de células Tipo I y II. Por tanto las células Tipo III no son específicas para un sabor dado y responden a componentes de todas las cualidades del sabor. Finalmente en los botones gustativos existe un cuarto tipo de células indiferenciadas llamadas células basales (22).

La Figura 3 señala que la sensibilidad gustativa depende no sólo proteínas de la membrana del receptor (p.ej. T2R), cuya estimulación induce cambios transitorios de potencial receptor (transitorium receptor potential, TRP), sino a la presencia de otras proteínas específicas. A este respecto señalar que estos TRP constituyen un importantísimo campo de investigación en el campo de la salud, en especial en aquellos procesos nociceptivos y que pueden atañer a la integridad y supervivencia del individuo (23). Así, para el sabor amargo, existen en la saliva proteínas que facilitan la solubilización de los productos químicos y su interacción con componentes salivares; proteínas ricas en prolina (PRP) y gustina que se unen a compuestos y facilitan la sensibilización de los receptores (22). Todas estas proteínas son codificadas por diferentes genes, en los cuales se ha observado la existencia de polimorfismos que condicionan la mayor o menor sensibilidad a los sabores. Aunque es un aspecto menos conocido, las proteínas receptores se expresan en mayor o menor cuantía a través de mecanismos nutrigenómicos. También la composición de la saliva es diferente en unos individuos respecto a otros (pH, sales, enzimas, proteínas, etc.), existiendo en la cavidad oral un proteosoma que contribuye a las diferencias en la capacidad sensorial de unos individuos a otros (22, 24).

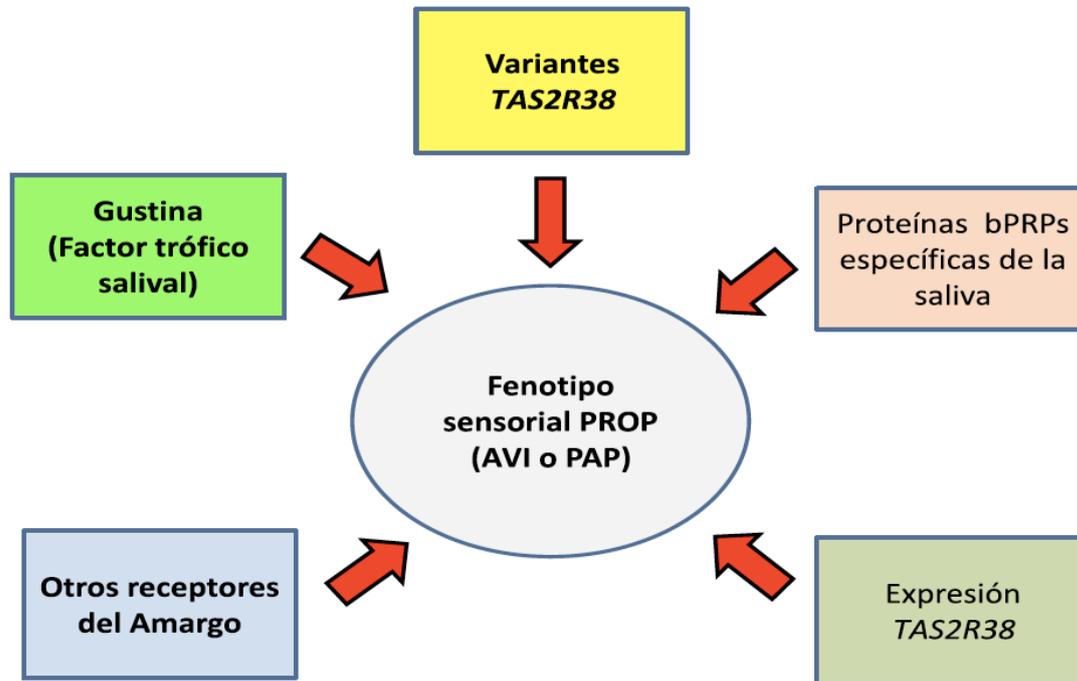


Figura 3. Resumen de diferentes componentes que afectan a la sensibilidad al sabor amargo. Modificado de Tepper y col. (22).

3.1 El Sabor dulce

Las sustancias con sabor dulce se perciben como agradables, posiblemente debido a presiones evolutivas para seleccionar alimentos ricos en hidratos de carbono (1). Estas sustancias inducen reflejos cefálicos, y por lo tanto, los receptores del sabor dulce en la lengua y el paladar, pueden ser importantes en la iniciación de la respuesta metabólica preabsortiva al consumo de alimentos (25). Estas son hidratos de carbono sencillos (glucosa, fructosa, sacarosa), aminoácidos (glicina, D-fenilalanina, D-triptófano, L-prolina y L-glutamina), edulcorantes no nutritivos (sacarina, acesulfame k, aspartame, sucralosa y dulcina) y alcoholes (sorbitol) (1).

En los humanos existen grandes diferencias interindividuales en el umbral de detección del sabor dulce. La variabilidad en la heredabilidad observada en estudios en gemelos, demuestra que la preferencia a alimentos dulces es un rasgo poligénico y multifactorial (26). Varios estudios han mostrado que los supercatadores de un biomarcador del sabor amargo, el 6-n-propiltiouracil, perciben con mayor intensidad soluciones azucaradas y son más propensos a rechazar el dulce. Los edulcorantes no nutritivos pueden tener “resabios” amargos que limitan la aceptación de alimentos y bebidas reducidas en azúcar por algunos individuos (1).



Los receptores del sabor dulce se conocen como T1R y los genes que los codifican como TAS1R. El receptor del sabor dulce es un heterodímero con 2 unidades proteicas T1R2 y T1R3 (receptor gusto tipo 1 = T1, miembros 2 y 3, respectivamente). El receptor T1R2 es el receptor típico del dulce, mientras que el T1R3 lo es del sabor sacarina. Los receptores son codificados por genes que se localizan en el cromosoma 1 (TAS1R1, TAS1R2 y TAS1R3). El TAS1R2 es el gen específico de la percepción del sabor dulce, el TAS1R3 es responsable del fenotipo “sabor sacarina”. El receptor T1R1, codificado por gen TAS1R1, participa en la sinergia observada en el sabor Umami (TAS1R1+TAS1R3).

Para el gen TAS1R se han definido una amplia gama de variantes polimórficas 47 variantes nucleotídicas: 17 SNP en TAS1R1; 18 en TAS1R2; 12 en TAS1R3 y 30 variaciones de aminoácidos que codifican (27).

Eny y col. (28) han encontrado asociaciones entre el polimorfismo Ile191Val (rs35874116) del gen TAS1R2 con diferencias en el consumo habitual de azúcares en dos poblaciones de pacientes con sobrepeso y obesidad. Aquellos pacientes con sobrepeso portadores del alelo Val consumieron menos azúcares (menor ingesta de fruta) comparados con individuos homocigotos para el alelo Ile. Esta variante sugiere que la variación genética puede jugar un papel en el éxito o fracaso de cambios en el comportamiento alimentario en respuesta a consejos y podría contribuir a diferencias interindividuales en adoptar opciones más saludables de estilo de vida.

3.2 El sabor umami

La palabra umami proviene de la palabra japonesa que significa “buen sabor” o “delicioso” y se usa para describir el sabor carnoso, sabroso (7, 9, 22). La sustancia principal que provoca este sabor es el L-glutamato, un aminoácido distribuido ampliamente en los alimentos y también encontrado en el glutamato monosódico. También el L-aspartato provoca sabor umami (9, 29). El sabor umami del glutamato monosódico y L-aspartato se incrementan considerablemente por los nucleótidos purínicos: monofosfato de inosina-5 (IMP) y monofosfato de guanosina-5 (1).

El sabor umami se descubrió por primera vez en 1909. La aceptación como una modalidad de sabor distinto ha sido un hecho complejo, debido a que el sabor umami es una modalidad sutil, aún a altas concentraciones, y porque es difícil separar el sabor umami del glutamato monosódico del de cloruro de sodio que suele acompañarle. El gusto umami se encuentra naturalmente en muchos vegetales como tomate, patata, algunas setas, zanahorias y varias algas marinas, así como pescados, mariscos y quesos (1).

Los receptores implicados en la detección del sabor umami, y por tanto específicos para el glutamato, son los mGluR1 (Forma truncada del receptor metabotrópico de glutamato tipo 1) y del tipo 4 (mGluR4). Son receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) con moléculas de señalización que incluyen proteínas G beta-gamma, PLCb2 y liberación del calcio (Ca^{2+}) intracelular mediado por PI3. La liberación del Ca^{2+} activa el canal de potencial de receptor transitorio, melastatina 5 (TrpM5) produciendo despolarización de la membrana y liberación de ATP y secreción de neurotransmisores como serotonina (1).



Aunque la variabilidad en la percepción del sabor umami en los humanos ha sido poco estudiada, se sabe que existe una capacidad reducida para percibir el umami, la heredabilidad de este rasgo se desconoce (30). El heterodímero T1R3/T1R1 es el responsable de la detección del sabor umami (29). La relación entre los polimorfismos genéticos en TAS1R1 o en TAS1R3 con la percepción del sabor umami y la preferencia de los alimentos con este sabor es mal conocida.

3.3 El sabor amargo

El sabor amargo tiene una doble función en la nutrición humana, tanto como signo de precaución como de atracción. Un sabor fuertemente amargo está altamente asociado a la presencia de toxinas y es rechazado universalmente. En cambio, un sabor amargo de magnitud moderada, resulta atractivo. Hay un gran número de compuestos estructuralmente diferentes que dan el sabor amargo a los alimentos, estos incluyen fitoquímicos amargos (espinacas, endivias, berro), metilxantinas (café, chocolate, té), sulfamidas, aminoácidos y péptidos (quesos fuertes), polifenoles como taninos, catequinas y antocianidinas (uvas, té verde, bayas), isoflavonas derivadas de la soja y glucosinolatos de las crucíferas (brócoli, col rizada, col de bruselas, coliflor, nabo); y otros alimentos como mostaza verde, cerveza y pomelo (1). Los individuos que perciben estos compuestos como intensamente amargos podrían evitar su consumo, afectándose su estado nutricional y su salud (8, 31).

En los humanos hay grandes diferencias individuales en la percepción del amargo, cuantificada normalmente mediante dos compuestos sintéticos feniltiocarbamida (PTC) y 6-n-propiltiouracilo (PROP). Algunas pruebas muestran que alrededor del 30% de los individuos son no-catadores y el resto percibe con intensidad de moderada a intensa. La frecuencia estimada de individuos no-catadores para el PTC es del 30% en los caucásicos. Sin embargo, el género y la edad pueden influenciar en la expresión del fenotipo. Comparativamente, hay más hombres no-catadores y más mujeres catadoras (16). La sensibilidad al amargo disminuye con la edad, aunque no existe consenso si disminuye lenta y progresivamente a lo largo de la edad adulta o se debe a un cambio drástico. Dentro de los individuos considerados catadores existe variabilidad en el grado de percepción del amargo de manera que se pueden subdividir entre catadores moderados y supercatadores. Aproximadamente el 25% de los individuos serían supercatadores, y esa capacidad suele ser más común en las mujeres que en los hombres.

Los receptores para el amargo se conocen con el nombre de T2R, mientras que los genes que lo codifican son conocidos como TAS2R y se localizan en clusters en los cromosomas 5, 7 y 12. El más estudiado es el gen TAS2R38 que controla la sensibilidad a la feniltiocarbamida (PTC). Se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 con 3 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) con sustituciones de aminoácidos en las posiciones A49P, A262V y V296I, originando dos haplotipos que están presentes en 90% de la población caucásica: PAV y AVI. La variante PAV es la variante catadora, mientras que la AVI es la no catadora. Individuos homocigotos PAV rechazan alimentos de sabor amargo, sin embargo los AVI/AVI consumen alimentos amargos como las crucíferas y siempre en mayor cuantía que individuos portadores de 1 o 2 alelos de PAV (1).



El incremento en la sensibilidad del sabor amargo parece coincidir con mayor agudeza para otros sabores (dulce, salado, picante y al etanol) y a sustancias viscosas como las grasas y espesantes alimentarios. Estas diferencias en la sensibilidad tendrían una influencia opuesta sobre la aceptación y la selección de los alimentos. Aunque no existe total consenso, se cree que los catadores rechazan y evitan abiertamente alimentos con fuerte sabor amargo (p.ej. coles de bruselas, repollo, espinacas), mientras que los no-catadores suelen tener preferencia a consumir dichos alimentos. Por tanto surge la hipótesis de que los individuos con alta sensibilidad al sabor amargo evitan vegetales amargos ricos en antioxidantes y consumen alimentos dulces y grasosos, incrementando potencialmente su riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y cáncer (32-35). Sin embargo, un aumento en la sensibilidad del amargo también está asociado a una mayor sensibilidad gustativa (32-35), aspecto que podría prevenir del exceso del consumo de alimentos en general. Así, la mayor sensibilidad al PROP parece influenciar la sensación oral del alcohol y servir como freno al consumo del mismo, ya que los catadores más sensibles perciben más intensamente el amargor de la cerveza y una mayor sensación de irritación por el alcohol etílico y el vino tinto (1).

Dinehart y col. (36) mostraron que una mayor sensibilidad al PROP predecía menores preferencias a las coles de bruselas y espárragos, pero mayor preferencia y frecuencia de consumo a verduras más dulces. Sacerdote y col. (37) encontraron que los individuos AVI/AVI (no catadores) consumían más crucíferas que aquellos con uno o dos alelos de la forma sensible (PAV).

Como veremos en el apartado 4, se ha encontrado asociación elevada y significativa entre polimorfismos del TAS2R38 con el peso y el índice de masa corporal (38, 39).

3.4 El sabor ácido

Mientras que los alimentos ligeramente ácidos son apetecibles para muchos animales (40), la mayoría de los mamíferos rechazan fuertes estímulos ácidos, y se cree que la percepción del gusto ácido puede ayudar a prevenir el consumo de alimentos en mal estado o servir como un indicador de la madurez de la fruta (40, 41). Se ha propuesto que los receptores potenciales transitorios (TRP) de los canales iónicos (PKD2L1 y PKD1L3) serían los receptores del sabor ácido (10, 42). Estos dos canales de iones, PKD2L1 y PKD1L3, pertenecen a la subfamilia de receptores de enfermedad poliquística renal TRPs (PKDL) algunos de los cuales actúan como canales catiónicos no selectivos, y son permeables para el Na^+ y el Ca^{2+} . PKD2L1 está presente en todas las células gustativas mientras que el PKD1L3 está ausente en las papilas fungiformes y en el paladar (10). Por ello se ha sugerido que posiblemente otra o varias moléculas no identificadas, desempeñen un papel en la percepción del gusto ácido.

Se ha observado una fuerte heredabilidad de la sensibilidad al sabor ácido (43), aunque no existe suficiente evidencia entre la posible relación entre los polimorfismos en estos genes, la percepción del sabor ácido y las elecciones alimentarias. Ambos receptores, PKD2L1 y PKD1L3, son codificados por genes y es posible que algunos de estos polimorfismos afecten a la percepción del gusto ácido.



3.5 Las modalidades picante y grasa del sabor.

Las especias y algunos ingredientes (p.ej. capsaicina) incrementan el punto picante de los alimentos y los hacen más apreciados para algunos consumidores (2). No sólo eso, las especias aumentan la estabilidad y el buen estado de conservación de muchos alimentos, asegurando la ingesta segura de los mismos. Esto unido al carácter antioxidante de muchas especias puede afectar al estatus nutricional de los consumidores (2).

La sensación picante se percibe por los receptores TRPA como una irritación semejante a una quemadura en la lengua, en el paladar, en la boca (44). Las fibras del trigémino reciben información sensorial de los receptores de las papilas gustativas que expresan proteínas canales que producen cambios en los receptores TRPA. No hay que olvidar que la sensación picante promueve o produce información quimiostática. Así, la capsaicina, el ingrediente activo del ají picante, promueve activación de la vía de gratificación, a través de la conversión del ácido Araquidónico en Anandamida y N-araquidonil-dopamina que actúan sobre los receptores de cannabinoides (CB1 y CB2). Por ello, una sensación picante, mezcla de agradable/desagradable, una vez reconocida, es memorizada y aprendida, es buscada por su agradabilidad (2). Se ha señalado que a través de mecanismos nutrigenómicos, el consumo en cantidades moderadas de especias como la pimienta, el ajo, la cebolla, la cúrcuma, la guindilla incrementan la expresión de receptores para picantes y la activación de vías de endocannabinoides, con lo que a los efectos positivos del consumo de estos alimentos se une a la agradabilidad. No sólo eso durante generaciones ha habido un condicionamiento de los genes por alimentos, lo que llevó a su aceptabilidad y tolerancia a través de la epigenética transgeneracional. Un ejemplo claro es el oleocantal, la sustancia fenólica anti-inflamatoria más abundante del aceite de oliva, que activa específicamente canales sensoriales TRPA1 (2). Los mediterráneos, que han desarrollado capacidad de aceptación por el sabor picante del aceite de oliva, se benefician de los aspectos saludables de dicho aceite (45). También se ha definido que los niños cuyas madres tomaron aceites de oliva de sabores fuertes durante el embarazo presentan posteriormente una mayor aceptabilidad de tales aceites. La información sobre la heredabilidad del sabor picante es muy reducida, ya que este sabor no es reconocido como sabor primario y se acepta su cercanía como proceso sensorial unido a señales nociceptivas (23).

Respecto al sabor graso, la evidencia es también reducida y mucha información deriva de la percepción de otros sabores que es recogida por los supercatadores del sabor amargo. Entre los receptores se ha señalado al GPR 120, GPR 40, CD36, Kch como posibles candidatos (1, 23).

Dada la relación del consumo elevado de grasa con la prevalencia aumentada de enfermedades degenerativas, la investigación sobre los posibles receptores del sabor graso, su heredabilidad y el riesgo de enfermedades crónicas promete ser tema de importante investigación e interés. De hecho las preferencias por la grasa y su consumo se reducen en el ratón cuando existen interrupciones sobre el gen CD36.

Además los humanos somos capaces de discriminar los diferentes ácidos grasos insaturados, probablemente debido a la presencia de doble enlaces; también diferencias en la sensibilidad al PROP parecen modificar la respuesta quimiosensorial a los ácidos grasos insaturados (citado por Tepper y col. [22]).



3.6 El sabor salado

Los iones sodio y cloruro desempeñan un papel fisiológico esencial en la transmisión nerviosa, contracción muscular, mantenimiento del equilibrio electrolítico, así como en la regulación de la presión arterial, el volumen sanguíneo y la homeostasis hídrica. De ahí la importancia fisiológica de la detección de estos iones para la mayoría de los animales que pueblan la tierra (13, 21). La fuente más abundante de sabor salado es el cloruro de sodio (NaCl) (1). Un número de cationes como el NH_4^+ , K^+ y Li^+ también provocan sabor salado, aunque también parece estar asociado con un toque de amargura, acidez o astringencia (7, 46).

Se ha propuesto al receptor vaniloide insensible a amilorida, TRPV1, como receptor del sabor salado en los roedores (1, 23). Este receptor del gusto responde a diversos cationes, como Na^+ , K^+ , NH_4^+ y Ca^{2+} (46).

En humanos, la diferencia en la respuesta al NaCl y amilorida se ha vinculado a polimorfismos en la subunidad α -ENaC, que implica la sustitución de arginina por triptófano o de C1877T en la subunidad alfa de la proteína), en el gen *Scn1a* que codifica canales de sodio (nonvoltage gated tipo 1α) (1).

Aunque la variabilidad de respuestas a estímulos salados se ha estudiado durante décadas, aún no se ha descrito una relación genética directa con la percepción al sabor salado. Posiblemente la exposición ambiental al NaCl influya de forma importante en la variabilidad al sabor salado observada, haciendo menos evidente el papel de los genes (43).

4. LA PERCEPCIÓN DE LOS SABORES Y LA REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL

Como hemos comentado la información más abundante deriva de los estudios realizados con el sabor amargo, no obstante, por su posible implicación de los hidratos de carbono en la obesidad y otras patologías, otros sabores como el dulce son fruto de importantes investigaciones. Sin embargo el papel del estatus de percepción PROP sobre el peso corporal es muy controvertido, aunque algunos estudios considerados como relevantes sí lo señalan (38, 39). Goldstein y col. (38) encontraron en mujeres de mediana edad con sobrepeso que las no catadoras tenían índice de masa corporal (IMC), % de grasa corporal y pliegue tricípital más elevados que las catadoras. Estos datos sugieren que el estatus PROP está inversamente asociado a la adiposidad general (no central) en este grupo de población. El mismo grupo (38) estudió una cohorte de niños, y encontró una fuerte asociación inversa entre el estatus de catador y la ingesta calórica (los no catadores consumían ~ 300 kcal/día más que los supercatadores). Igualmente Tepper y col. (39) también observaron un porcentaje relevante de individuos con IMC elevado en no catadores para PROP, mientras que los supercatadores tenían un IMC menor. La falta de consenso sugiere que la restricción dietética y la desinhibición podrían afectar a la relación entre la sensibilidad al PROP, la conducta alimentaria y el IMC (47).

Otros estudios señalan que las personas obesas no sólo perciben con menos intensidad el sabor dulce y prefieren más los alimentos dulces respecto a individuos con peso normal (48). Sin embargo, otros trabajos muestran que los sujetos con elevado IMC gustan menos de comer alimentos dulces que aquellos con menor IMC



(49), o no señalan diferencia en la percepción del sabor dulce en grupos con diferente IMC (50). Como hemos comentado el polimorfismo Ile191Val (rs35874116) del gen TAS1R2, está implicado en las diferencias en el consumo habitual de azúcares en dos poblaciones de pacientes con sobrepeso y obesidad (28), ya que los pacientes con sobrepeso portadores del alelo Val consumieron menos azúcares y tuvieron menores ingesta de fruta que los homocigotos para el alelo Ile. Esto implica que un cambio en la percepción del gusto, podría alterar la atención hacia un sabor en particular, afectando a la conducta alimentaria en grupos con IMC diferente.

Las relaciones entre el IMC y la percepción de sacarosa se han descrito en sujetos con dietas que contienen altos niveles, tanto de azúcares como de grasas (51). Aunque ambos componentes de la dieta son altamente palatables, se acepta que la preferencia por la grasa podría tener una mayor influencia sobre el IMC que la percepción o preferencia por el dulce. No es bien conocido si la respuesta hedónica aumentada a los alimentos dulces que contienen grasa podría relacionarse con una alteración en el umbral del gusto en la obesidad. Según Simchen y col. (51) la percepción del sabor amargo y ácido es significativamente menor en sujetos con IMC ≥ 28 kg/m², pero esto no es evidente para los sabores dulce y salado. Hasta la fecha son muy poco conocidas las relaciones entre los sabores umami, salado y ácido y la conducta alimentaria. El glutamato monosódico es apreciado por la propiedad de aumentar la palatabilidad de los alimentos (7, 9) y por tanto está asociado a otros sabores que también incrementan o modifican la agradabilidad de los alimentos. En este marco, sabemos que tanto los factores genéticos como ambientales contribuyen al estado nutricional y de salud en general. Por lo que es importante comprender la relación entre percepción del gusto y consumo de alimentos. Ambos están íntimamente condicionados por el propio entorno y la predisposición biológica y sociocultural a preferir y seleccionar ciertos alimentos.

El sistema endocannabinoide junto con el de los opiáceos internos juega un papel muy importante en el control de la ingesta, potenciando muchas veces la respuesta dopaminérgica a la dieta, elevando el sistema de gratificación cerebral y la búsqueda repetitiva de ciertos alimentos (2, 5). Según Tepper y col (22) entre los normopeso, los individuos no catadores para el PROP tienen niveles menores de endocannabinoides que los supercatadores, sugiriendo que los endocannabinoides regulan la ingesta de alimentos que tiende a ser más elevada en los no catadores. Este control estaría modificado por el grado de desinhibición (pérdida de control sobre la ingesta) de los pacientes. Así que el IMC como marcador de obesidad o sobrepeso se mantendría en individuos supercatadores que tienen altos niveles de cannabinoides, siempre que el grado de control de la ingesta sea elevado o lo que es lo mismo la desinhibición baja (Figura 4). A la inversa, en individuos no catadores los bajos niveles de endocannabinoides podrían balancear la tendencia de los no catadores a comer más a causa de su desinhibición. Puede especularse que como mecanismo compensador de la desinhibición en los no catadores, se produzca una disminución de los niveles de endocannabinoides, reduciéndose el nivel de gratificación y por ello la tendencia a comer en exceso. Este mecanismo explicaría por qué algunos no catadores mantienen su IMC normal a pesar de su tendencia a ingerir por placer cantidades elevadas de comida.

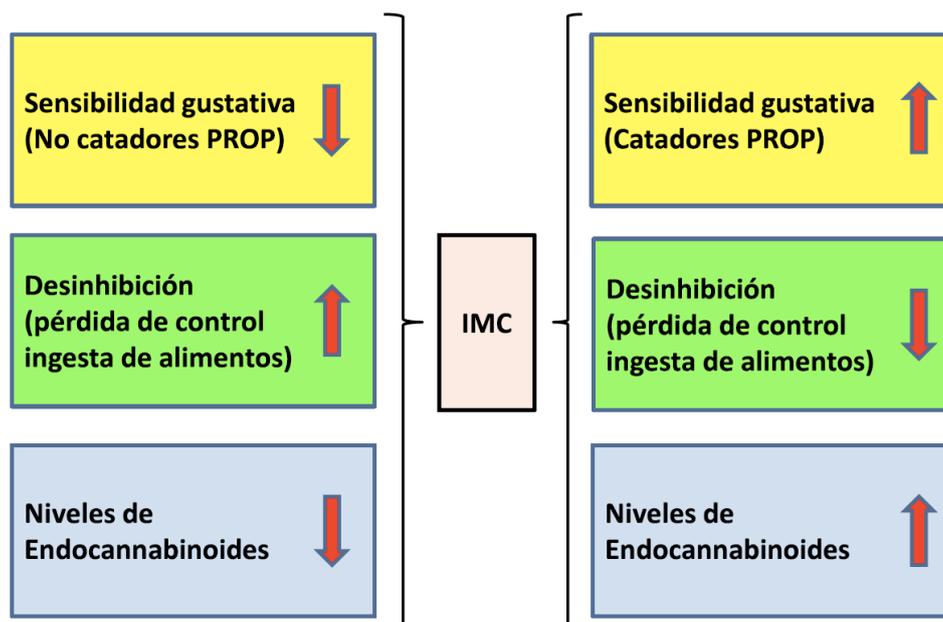


Figure 4. Diagrama mostrando la integración de la sensibilidad al amargo (fenotipo PROP), nivel de endocannabinoides y falta de control sobre la ingesta (desinhibición). Según este mecanismo en los supercatadores con baja inhibición los niveles elevados de endocannabinoides estarían asociados con una regulación normal de la ingesta de alimento y del índice de masa corporal (IMC). Por otro lado niveles reducidos de endocannabinoides restarían la tendencia al sobreconsumo en pacientes desinhibidos restaurando la ingesta de alimentos y el IMC a niveles normales. Modificado de Tepper y col. (22).

5. PREFERENCIA DE SABORES Y ADHERENCIA A DIETA MEDITERRÁNEA EN EL ESTUDIO PREDIMED.

La dieta Mediterránea se considera una dieta balanceada, variada, compleja y completa, debido a su contenido en macro, micronutrientes y compuestos bioactivos (52-54). Ha sido definida además como una dieta con amplio efecto protector frente a enfermedades degenerativas. Así, la adherencia a la dieta Mediterránea está inversamente asociada con factores de riesgo individuales, pero sobretodo con la interacción entre ellos que definen al síndrome metabólico (45, 53-56).

La relación entre adherencia a dieta Mediterránea y sensibilidad a los sabores es mal conocida. No obstante, en una submuestra del estudio PREDIMED (1), las mujeres con mayor preferencia por el sabor amargo, se adhieren más a un patrón de dieta mediterránea que aquellas que perciben menos. Sin embargo, no se encontró relación entre las preferencias de los sabores dulce, picante, ácido y salado con la adherencia a la dieta mediterránea en este grupo de población.

Como también hemos comentado la presencia de ciertos polimorfismos genéticos en los genes que codifican los receptores, explica parcialmente la sensibilidad a los sabores en los individuos, relacionándose ciertos polimorfismos con aumento o disminución de la sensibilidad a ciertos sabores. Esta relación parcial se debe a que muchos componentes que forman parte del estilo de vida (tipo de dieta, sedentarismo, consumo de alcohol y tabaquismo) pueden modificar la expresión de



tales genes o de otros asociados que participan en el proceso de percepción y análisis de las características de dicho sabor (23).

Para el estudio de la relación entre sensibilidad a sabores y adherencia a dieta Mediterránea se empleó una submuestra de pacientes de la cohorte del estudio PREDIMED, la cual se caracteriza por presentar un elevado riesgo cardiovascular puesto que se trata de individuos de edad avanzada (entre 54 y 80 años), bien diabéticos o con tres o más de los siguientes criterios: dislipemia, HTA, sobrepeso, antecedentes familiares de cardiopatía precoz o tabaquismo (53).

En esta población de alto riesgo cardiovascular se encontró que a los hombres les gusta más el amargo y el picante que a las mujeres; que el dulce les agrada más a las mujeres; mientras que el sabor ácido gusta ligeramente más a los hombres que a las mujeres, no observándose diferencias para el sabor salado. En cuanto a las preferencias alimentarias se observó que los hombres tienen como sabor preferido a las carnes rojas, quesos curados, lechugas, picante, cerveza, vino tinto, embutidos curados, limón/pomelo y zumo de naranja/pomelo, mientras que las mujeres tienen mayor preferencia por quesos frescos, el pan blanco/integral, cereales de desayuno, yogures desnatados, pescados blancos y azules, judías verdes/guisantes, crucíferas, alcachofas/espinacas, naranja, salazones, café y las especias. Esto explica, al menos parcialmente que las mujeres tengan una mejor adherencia a la dieta mediterránea que los hombres, si bien es paradójico que teniendo las mujeres mayor sensibilidad para el amargo prefieran alimentos como las crucíferas con un elevado contenido de sustancias amargas (1, 8, 31, 36).

El ser hombre supercatador para PTC y PROP se asoció con una alta adherencia a la dieta Mediterránea. Mientras que los que presentaron mayor sensibilidad al sabor dulce fueron clasificados de tener menor adherencia a la dieta Mediterránea. Las mujeres catadoras al umami tuvieron mayor adherencia a la dieta mediterránea en comparación con las no-catadoras, que se explica por la alta palatabilidad y agradabilidad de la dieta Mediterránea. En comparación con los supercatadores al sabor salado, los hombres no catadores tienen una adherencia baja a la dieta mediterránea, mientras que por el contrario, las mujeres no catadoras, tuvieron una adherencia elevada, lo que nuevamente señala las diferencias debidas al género. En el análisis de la asociación entre la percepción del sabor amargo, el polimorfismo P49A de TAS2R38 y el síndrome metabólico en población adulta de la Comunidad Valenciana, se concluye que, el fenotipo catador PROP/PTC y el genotipo CC (P49) de TAS2R38 proveen información muy similar sobre el estatus de percepción al amargo, ya que éste identifica al 86,3% de los individuos catadores para PROP/PTC. Las mujeres heterocigotas al alelo C consumen menos verduras.

El alelo Ala TAS2R38 (no catador) se asoció con una mayor adherencia a dieta mediterránea, a un mayor consumo de vino tinto y cava en población con sobrepeso y obesidad. El alelo Ala se asoció a un mayor riesgo de disglucemia, pero no con el síndrome metabólico.

Respecto al sabor dulce se encontró que hay una mayor proporción de individuos catadores al sabor dulce cuando portan al menos 1 alelo C (Val) de TAS1R2 en comparación con los homocigotos al alelo T. Los hombres, como ya se ha comentado, fueron más sensibles a la sacarosa, existiendo mayor proporción de mujeres no catadoras para el dulce. El ser catador al dulce se asocia con mayor



consumo de algunas frutas, te con azúcar y mermelada/miel, mientras que el ser no catador se asoció a un consumo bajo de fruta. Los supercatadores al dulce consumían significativamente más calorías, más lípidos, más ácidos grasos saturados y más fibra, y alcohol que los no catadores, independientemente del IMC. El ser supercatador al dulce se asoció a obesidad central, así como a hiperglucemia, hipertrigliceridemia y niveles reducidos de HDL colesterol. En la población con sobrepeso los supercatadores al dulce tienen un peor perfil metabólico, encontrándose una mayor proporción de individuos con disglucemia y riesgo de tener síndrome metabólico en los supercatadores al dulce en comparación con los no catadores. Como era esperado, dada la relación entre la presencia de alelo Val y estatus de catador y la obesidad (29), ser homocigoto Val, aumentó el riesgo de hipertrigliceridemia, obesidad central y síndrome metabólico.

En la población estudiada del PREDIMED, las mujeres catadoras al umami tenían mayor adherencia a la dieta Mediterránea que las no catadoras. También en la submuestra del PREDIMED, con un porcentaje elevado de obesidad, se encontró una alta proporción de hombres no catadores con una adherencia baja a la dieta mediterránea, lo que coincide con otros estudios donde se observó que la percepción del sabor ácido es significativamente menor en los sujetos con IMC >28 kg/m² que en población con IMC normal (51).

Respecto al sabor salado, se observó que en los hombres no catadores, más de un 90% tenían una baja adherencia a la dieta Mediterránea, probablemente debido a que gracias a la baja sensibilidad, los hombres tendían a consumir alimentos más ricos en sodio, que en muchos casos vienen acompañados de cantidades alta de grasa, deteriorando de esa manera el apego a las recomendaciones de dieta mediterránea. Por el contrario, más del 70% de las mujeres no catadoras, tuvieron una elevada adherencia a la dieta mediterránea. Donaldson y col. (57) encontraron que las mujeres con sobrepeso prefieren el sabor salado más que las mujeres con peso normal u las obesas, y que los hombres con sobrepeso lo rechazan.

Un aspecto poco conocido es el papel de los receptores del gusto, controlando las pérdidas de peso a diferentes regímenes de adelgazamiento. Algunos estudios señalan que las pérdidas de peso fueron mayores siguiendo una dieta pobre en hidratos de carbono, respecto a una dieta pobre en grasa (59). No obstante debe recordarse que las pérdidas de peso no son siempre equivalentes a las pérdidas de grasa y que normalmente en la dietas hipocalóricas hipergrasas se producen importantes pérdidas de agua y proteína, situación que es considerada negativa para la salud y que no responde a las expectativas sugeridas por la pérdida de peso conseguidas (60).

6. CONCLUSIONES Y ACCIONES FUTURAS.

Teniendo en cuenta muchos de los aspectos comentados y discutidos podemos concluir que:

En la elección y selección de alimentos tienen una gran importancia las características organolépticas relacionadas con el sabor.



La elección de alimentos es un hecho complejo en el que intervienen la sensibilidad de los receptores, factores genéticos e influencias ambientales (p.ej. factores socioculturales como los hábitos nutricionales).

En la actualidad se acepta que la discriminación entre los sabores primarios – amargo, dulce, salado, ácido y umami- no se adscribe a la distribución geográfica precisa de las papilas en la lengua y en la cavidad bucal.

Los sabores picante y graso, aunque mal conocidos, condicionan el comportamiento alimentario y constituyen un tema de investigación emergente.

La sensibilidad a los sabores difiere de unos individuos a otros habiéndose definido individuos no catadores, normocatadores y supercatadores.

La sensibilidad a los sabores se reduce con la edad.

Existe dimorfismo sexual en la percepción de sabores. Así, las mujeres presentan mayor sensibilidad al amargo y al ácido que los hombres, posiblemente como mecanismo relacionado con la supervivencia de la especie.

La sensibilidad a los sabores presenta asociación con polimorfismos genéticos de genes que codifican a los receptores del sabor.

Existen diferentes factores ambientales que modifican la relación entre polimorfismos genéticos y sensibilidad a los sabores.

La desinhibición o pérdida de control sobre la ingesta interacciona con el sistema endocannabinoide y con la recepción de sabores, influyendo sobre el peso corporal.

La adherencia a la dieta mediterránea en las mujeres parece no depender de la percepción del sabor amargo, dulce, picante y ácido, pero está relacionada con la edad de la población objeto de estudio.

La adherencia a la dieta es altamente influenciada por informaciones en tema de salud.

Aunque se dispone de evidencia científica sobre la relación entre la sensibilidad gustativa, la elección de alimentos y los efectos sobre la salud, debe tenerse en cuenta que la red sensorial relacionada con el sabor es realmente muy extensa (alrededor de 20 regiones cerebrales están implicadas en el procesamiento del sabor) y los núcleos y áreas cerebrales están ampliamente interconectados (sobre 40 conexiones) a través de vías recíprocas (58), desconociéndose multitud de mecanismos implicados, por lo que se requiere de una investigación plural y efectiva para su mejor conocimiento. Los recientes descubrimientos elucidando el papel de diferentes fenotipos, como la gustina sobre el peso corporal (22) sugieren la importancia de esta molécula en aspectos tan complejos como la sensibilidad al sabor, el comportamiento alimentario, metabolismo energético, IMC y salud. Por ello se requieren estudios sobre la gustina y otras moléculas similares con papel trófico para el número de botones gustativos y su mantenimiento. Los estudios futuros deben encaminarse a evaluar las variables genéticas, metabólicas y antropométricas que



interfieren en la relación entre sensibilidad sensorial e IMC en diversas condiciones fisiológicas o patológicas que impliquen cambios sustanciales en el IMC.

Se investigará cómo los factores ambientales pueden modificar de forma más o menos estable e incluso heredable a los genes, modificando la expresión génica. Particular importancia puede tener la investigación de factores epigenéticos (p.ej. los microRNAs) en todo el sistema de análisis y reconocimiento de sabores y su relación con el comportamiento alimentario. Se estudiará la posible relación del sistema endocannabinoide sobre los cambios dietéticos, incidiendo en la hipótesis que tal sistema puede representar un regulador fino del metabolismo dependiendo de las características de la dieta y el estatus nutricional.

También, en un futuro próximo deberá investigarse sobre los receptores del sabor graso y su papel sobre el sistema endocannabinoide, así como el papel de componentes bioactivos en el metabolismo energético. Por último, creemos que el conocimiento de la relación entre los polimorfismos de los genes relacionados con las sensaciones gustativas y los efectos de diferentes dietas reductoras sobre la obesidad y el mantenimiento del peso perdido y sus efectos sobre la salud debe ser un tema prioritario de investigación en el futuro. Estos aspectos ayudarán a un mejor diseño de dietas optimizadas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Arellano Campos O. (2012). Percepción del sabor, dieta mediterránea y nutrigenética: efecto sobre los componentes del síndrome metabólico. Tesis Doctoral. Universidad de Valencia.
2. Sánchez Muniz FJ. (2013). Nutrición y felicidad. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia.
3. Vaivasuata (2016). Psicología. Diferencia entre elección y selección. Julio 2016. <http://diferenciaentre.info/diferencia-entre-eleccion-y-seleccion/>
4. Banni S, di Marzo V. (2010). Effect of dietary fat on endocannabinoids and related mediators. Consequences on energy homeostasis, inflammation and mood. *Mol Nutr Food Res*. 54: 82-92.
5. Sánchez-Muniz FJ, Sanz Pérez B. (2016). Dieta e hidratación en la prevención y tratamiento de la obesidad. III Curso Avanzado sobre Obesidad. *An Real Acad Farm*. 82(vol especial): 106-128.
6. Bachanov AA, Beauchamp GK. (2007). Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr*. 27: 389-414.
7. Roper SD. (2007). Signal transduction and information processing in mammalian taste buds. *Pflugers Arch*. 454: 759-776.
8. El-Sohemy A, Stewart L, Khataan N, et al. (2007). Nutrigenomics of taste-impact on food preferences and food production. *Forum Nutr*. 60: 176-182.
9. Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, et al. (2006). The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*. 444: 288-294.
10. Ishimaru Y, Inada H, Kubota M, et al (2006). Transient receptor family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103: 12569-12574.
11. Lindemann B. (2001). Receptors and transduction in taste. *Nature*. 413:219-225.
12. Kandel ER, Achwart JH, Jessell TM (Eds.). (2000). Principles of neural science, 4th Ed. McGraw-Hill, México



13. Barret KE, Barman SM, Bitano S, et al. (Eds.). (2012). Olfato y gusto. En: Ganong Fisiología Médica. 24ª edición, McGrawHill Lange, México, pp. 217-226.
14. Costell E (2001). La aceptabilidad de los alimentos: nutrición y placer. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Licencia Creative Commons 3.0 España (by-nc). Arbor CLXVIII, 661, pp. 65-85.
15. Lawless HT, Heymann, H. (1998). Color and appearance. En: Sensory evaluation of foods. International Thomson Publ. Buenos Aires, pp. 406-429.
16. Goldstein G, Daun H, Tepper B. (2007). Influence of PROP taster status and maternal variables on energy intake and body weight of preadolescents. *Physiol Behav.* 90: 809-817.
17. Bufe B, Breslin PA, Kuhn C, et al. (2005). The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception. *Curr Biol.* 15: 322-327.
18. Amoore JE, Steinle S. (1991). A graphic history of specific anosmia. En: Chemical Senses. Volume 3. Genetics of perception and communications. Wysocki ChJ, y Kare MR. (Eds.). Marcel Dekker Inc., New York, pp. 331-351.
19. Wysocki ChJ, Beauchamp GK. (1991). Individual differences in human olfaction. En: Chemical Senses. Volume 3. Genetics of perception and communications. Wysocki ChJ y Kare MR. (Eds.). Marcel Dekker Inc., New York, pp. 353-373.
20. Giannula RJ. (2010). Transtornos de los pares craneales. En: Neurología. 2ª edición. Micheli FE, Fernandez Pardel MM. (Eds.). Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, pp. 1-38.
21. Koepen BM, Stanton BA. (Eds.). (2010). The special senses. En: Berne & Levy Physiology. 6ª edición. Mosby Elsevier, Philadelphia, pp. 123-156.
22. Tepper BJ, Banni S, Melis M, et al. (2014). Genetic sensitivity to the bitter taste of 6-n-propylthiouracil (PROP) and its association with physiological mechanisms controlling body mass index (BMI). *Nutrients.* 6(9): 3363-3381.
23. Ferrer Montiel A. (2017). Canales TRP: sensores nociceptivos. En. Los canales TRP en la señalización sensorial y dolorosa, farmacología actual. Miras Portugal MT. (coordinadora). Real Academia Nacional de Farmacia, 26 de octubre de 2017.
24. Cabras T, Melis M, Castagnola M, et al. (2012). Responsiveness to 6-n-propylthiouracil (PROP) is associated with salivary levels of two specific basic proline-rich proteins in humans. *PLoS One.* 7: e30962.
25. Zafra MA, Molina F, Puerto A. (2006). The neural/cephalic phase reflexes in the physiology of nutrition. *Neurosci Biobehav Rev.* 30: 1032-1044.
26. Keskitalo K, Tuorila H, Spector TD, et al (2007). Same genetic components underlie different measures of sweet taste preference. *Am J Clin Nutr.* 86: 1663-1669.
27. Kim UK, Wooding S, Riaz N, et al. (2006). Variation in the human TAS1R taste receptor genes. *Chem Senses.* 31: 599-611.
28. Eny KM, Wolever TM, Corey PN, et al. (2010). Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations. *Am J Clin Nutr.* 92(6): 1501-1510.
29. Zhao GQ, Zhang Y, Hoon MA, et al. (2003). The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell.* 115: 255-256.
30. Kim UK, Breslin PA, Reed D, et al. (2004). Genetics of human taste perception. *J Dent Res.* 83: 448-453.
31. Timpson NJ, Christensen M, Lawlor DA, et al. (2005). TAS2R38 (phenylthiocarbamide) haplotypes, coronary heart disease traits, and eating



- behavior in the British Women's Heart and Health Study. *Am J Clin Nutr.* 81: 1005-1011.
32. Bartoshuk LM, Duffy VB, Miller IJ. (1994). PTC/PROP tasting: anatomy, psychophysics, and sex effects. *Physiol Behav.* 56: 1165-1171.
 33. Bartoshuk LM. (2000). Comparing sensory experiences across individuals: recent psychophysical advances illuminate genetic variation in taste perception. *Chem Senses.* 25: 447-460.
 34. Duffy (2004). Associations between oral sensation, dietary behaviors and risk of cardiovascular disease. *Apetite.* 43: 5-9.
 35. Chang WI, Chung JW, Kim YK, et al. (2006). The relationship between phenylthiocarbamide (PTC) and 6-n-propylthiouracil (PROP) taster status and taste thresholds for sucrose and quinine. *Arch Oral Biol.* 51: 427-432.
 36. Dinehart ME, Hayes JE, Bartoshuk LM, et al. Bitter taste markers explain variability in vegetable sweetness, bitterness, and intake. *Physiol Behav.* 87: 304-313.
 37. Sacerdote C, Guarrera S, Smith GD, et al. (2007). Lactase persistence and bitter taste response: Instrumental variables and mendelian randomization in epidemiologic studies in dietary factors and cancer risk. *Am J Epidemiol.* 166: 576-581.
 38. Goldstein GL, Daun H, Tepper BJ. (2005). Adiposity in middle-aged women is associated with genetic taste blindness to 6-n-propylthiouracil. *Obesity Res.* 13: 1017-1023.
 39. Tepper BJ, Koelliker Y, Lanzara C, et al. (2008). Variation in the bitter-taste receptor gene TAS 2R38, and adiposity in the inbred population in Italy. *Obesity (Silver Spring)* 16: 2289-2295.
 40. Kim UK, Breslin PA, Reed D, et al. (2004). Genetics of human taste perception. *J Dent Res.* 83: 448-453.
 41. Lindemann B. (2001). Receptors and transduction in taste. *Nature.* 423: 219-221.
 42. Lopez Jimenez ND, Cavenagh MM, Sainz E, et al. (2006). Two members of the TRPP family of ion channels, PKD1L3y PKD2L1, are coexpressed in a subset of taste receptor cells. *N Neurochem.* 98: 68-77.
 43. Wise PM, Hansen JL, Reed DR. (2007). Twin study of the heritability of recognition thresholds for sour and salty taste. *Chem Senses* 32: 749-754.
 44. Nilius B, Appendino G. (2011). Tasty and healthy TRI(i)Ps. The human quest for culinary pungency. *EMBO Reports.* 12(11): 1094-1101.
 45. Lorite Mingot D, Gesteiro E, Bastida S, et al. (2017). Epigenetic effects of the pregnancy Mediterranean diet adherence on the offspring metabolic syndrome markers. *J Physiol Biochem.* 73(4): 495-510.
 46. DeSimone JA, Liall V. (2006). Taste receptors in the gastrointestinal tract III. Salty and sour taste: sensing of sodium protons by the tongue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 291: G1005-1010.
 47. Tepper BJ, Ulrich NV. (2002). Influence of genetic taste sensibility to 6-n-propylthiouracil (PROP), dietary restraint and deshibition on body mass index in middle-aged women. *Physiol Behav.* 75: 305-312.
 48. Bartoshuk LM, Duffy VB, Hayes JE, et al. (2006). Psychophysics of sweet and fat perception in obesity: problems, solutions and new perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 361(1471): 1137-1148.
 49. Felsted EJ, O'Malley S, Nachtigal D, et al. (2007). Relationships between BMI, perceived pleasantness and ad libitum consumption of food in smoker and



- non-smokers. En: Abstracts from the Twenty-ninth Annual Meeting of the Association for Chemoreception Sciences. *Chem Senses* 32: A17 (abstract).
50. Anderson GH (1995). Sugars, sweetness, and food intake. *Am J Clin Nutr.* 62(suppl): 195S-201S.
51. Simchem U, Koebnick C, Hoyer S, et al. (2006). Odour and taste sensitivity is associated with body weight and extent of misreporting of body weight. *Eur J Clin Nutr.* 60: 698-705.
52. Bastida S, Sanchez-Muniz FJ. (2013). Frying a cultural way of cooking in the Mediterranean diet. En: *The Mediterranean Diet: A Comprehensive Approach*. Preedy VR, Watson R. (Eds). Elsevier. Amsterdam, pp. 217-234.
53. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al, for the PREDIMED Study Investigators. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 368(14): 1279-1290.
54. Sánchez-Muniz FJ. (2007). Aceite de oliva, clave de vida en la Cuenca Mediterránea. *An R Acad Nac Farm.* 73: 653-692.
55. Sureda A, Bibiloni MD, Martorell M, et al, PREDIMED Study Investigators. (2016). Mediterranean diets supplemented with virgin olive oil and nuts enhance plasmatic antioxidant capabilities and decrease xanthine oxidase activity in people with metabolic syndrome: The PREDIMED study. *Mol Nutr Food Res.* 60(12): 2654-2664.
56. Kesse-Guyot E, Ahluwalia N, Lassale C, et al. (2013). Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: a 6-year prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 23(7): 677-683.
57. Donalson LF, Bennett L, Baic S, et al. (2009). Taste and weight: is there a link? *Am J Clin Nutr.* 90: 800S-803S.
58. Jones LM, Fontanini A, Katz DB. (2006). Gustatory processing: A dynamic systems approach. *Curr Opin Neurobiol.* 16: 420-428.
59. Burgess B, Raynor HA, Tepper BJ. (2017). PROP nontaster women lose more weight following a low-carbohydrate versus a low-fat diet in a randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring).* 25(10):1682-1690.
60. Bretón Lesmes I. (2016). Revisión crítica de las dietas de moda en el tratamiento de la obesidad. III Curso Avanzado sobre Obesidad. *An Real Acad Farm.* 82 (vol especial): 195-205.



7 RIESGO CARDIOVASCULAR EN OBESIDAD Y SINDROME

METABOLICO

CARDIOVASCULAR RISK IN OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

Lina Badimon*, Teresa Padró y Gemma Chiva-Blanch.

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

E-mail: lbadimon@csic-iccc.org / LBadimon@santpau.cat

RESUMEN

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 > 30kg/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 de 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.

Palabras clave: obesidad, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, trombosis, aterosclerosis, adipocitos.



SUMMARY

According to the World Health Organization, obesity prevalence has doubled since 1980. In 2008, 1,500 millions of adults were overweight (BMI > 25 Kg/m²), from which more than 200 million men and 300 million women were obese (BMI > 30 Kg/m²). Moreover, if that tendency is maintained over time, a 57.8% of the adult population worldwide will be at risk of overweight or obesity in 2030. Obesity contributes to increase the risk of arterial and venous thrombosis, principally through the induction of a chronic and low-grade inflammatory status. However, several alterations described up to date in obese subjects derive from observational studies. Therefore, more research is required to better understand the mechanisms by which obesity increases thrombosis risk in order to improve the clinical management of these patients. Several studies have associated obesity with increased morbimortality risk and a reduction of life expectancy, and the pivotal role of obesity in metabolic syndrome development has been proven, which increases cardiovascular risk 1.5 to 3-fold. The link between obesity and cardiovascular disease has been extensively described and it is probably mediated by mechanisms associated to oxidative stress, inflammation and metabolic stress developed in obese subjects. Adipocytes secrete several hormones and cytokines (adipokines) influencing genetic expression and cell functions in endothelial cells, smooth muscle vascular cells and monocytes/macrophages favoring development of a vulnerable atherosclerotic plaque phenotype. Moreover, the release of such bioactive molecules also boosts endothelial dysfunction, the disruption of the haemostatic/ fibrinolytic system and produces alterations in platelet function affecting initiation, progression and stabilization of thrombus formation during atherosclerotic plaque rupture. It is of utmost importance to gain new depth into the physiopathological mechanisms by which obesity contributes to increase atherothrombosis and to define and characterize its effects in thrombosis in order to better explain the contribution of obesity to cardiovascular disease presentation.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, cardiovascular disease, thrombosis, atherosclerosis, adipocytes.



1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad se ha más que duplicado desde 1980. En 2008, 1.500 millones de adultos tenían sobrepeso (con un índice de masa corporal (IMC) $> 25 \text{ kg/m}^2$), de los cuales más de 200 millones de hombres y 300 millones de mujeres eran obesos (IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$). Además, si continúan las tendencias actuales, el 57,8% de la población adulta mundial podría tener sobrepeso u obesidad en el año 2030 (1).

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 puesto que contribuye al desarrollo de hipertensión, diabetes tipo 2 y dislipemia (conformando el síndrome metabólico), pero también contribuye a desarrollar otras patologías cardiovasculares como la fibrilación atrial o la insuficiencia cardíaca.

En este monográfico discutiremos el papel de la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

2. DEFINICIÓN DE OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

La obesidad es el incremento del peso corporal a expensas de grasa por encima de 30 Kg/m^2 de IMC. Sin embargo, el IMC es representativo de obesidad general, y no todos los obesos desarrollan enfermedades cardiovasculares. De hecho, se ha caracterizado una subpoblación obesa a la que se ha denominado obesidad metabólicamente sana, puesto que se ha asociado con un riesgo cardiovascular intermedio, entre los obesos no metabólicamente sanos y los sujetos con peso normal (IMC $20\text{-}24.9 \text{ Kg/m}^2$) (2). Hay que tener en cuenta también, que 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 la obesidad (especialmente la obesidad central o abdominal), desempeña un papel central en la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, tal como se muestra en la **Figura 1**, lo que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular de 1,5 a 3 veces (3).

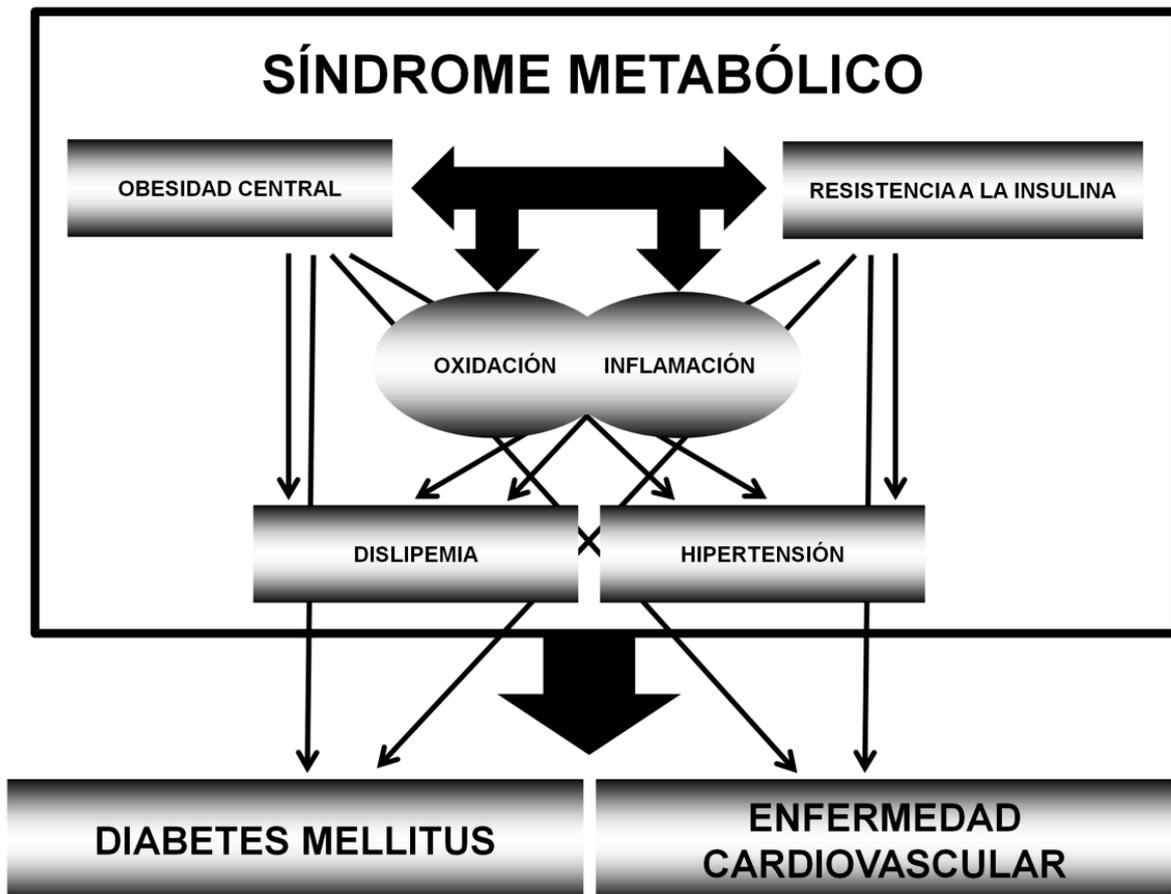


Figura 1. Relación entre la obesidad, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular. La obesidad central y la resistencia a la insulina juegan un papel crucial en el desarrollo de la dislipemia y la hipertensión provocando el síndrome metabólico, que a través de mantener una inflamación y oxidación sostenida en el tiempo favorecen la aparición de enfermedad cardiovascular.

El síndrome metabólico se caracteriza por una inflamación crónica y sistémica de bajo grado y por un aumento del estrés oxidativo, y está definido por un clúster de distintos factores de riesgo cardiovascular interrelacionados (hiperglucemia, hipertensión, dislipemia, resistencia a la insulina y adiposidad central) y que se potencian unos a otros. El síndrome metabólico probablemente deriva de la mencionada prevalencia aumentada de obesidad y parece ser desencadenado por la resistencia a la insulina (4). Muchas organizaciones internacionales y grupos de expertos como la OMS, el Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), la *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP:ATPIII), la *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y el *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI), han intentado integrar todos los parámetros usados para definir el Síndrome Metabólico. No obstante, la definición consensuada de la IDF (5) parece ser la más adecuada para su uso en la práctica clínica, puesto que incorpora distintos valores en acorde con las diferentes etnias tal como se indica en la **Tabla 1**, reconociendo que el riesgo asociado con la medida del perímetro abdominal es distinto en diferentes poblaciones. Por lo tanto, la distribución de la grasa (obesidad abdominal) es un mejor factor predictivo de riesgo cardiovascular que la obesidad general.



Tabla 1. Definición del Síndrome Metabólico.

Factor de riesgo cardiovascular	Parámetro/Medición	Definición		
		Región	Hombres	Mujeres
Obesidad central o abdominal	Perímetro de la cintura	Asia	≥ 90 cm	≥ 80 cm
		Europa, África y Oriente Medio	≥ 94 cm	≥ 80 cm
		América	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Resistencia a la insulina	Glucosa en ayunas	≥ 100 mg/dL (5.55 mmol/L)		
Hipertensión	Presión arterial	≥ 130/85 mmHg		
Dislipemia*	Triglicéridos en ayunas	≥ 150 mg/dL		
	Colesterol HDL en ayunas	≤ 50 o ≤ 40 mg/dL para mujeres y hombres respectivamente		

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF en inglés), el síndrome metabólico se define como la obesidad central con dos o más factores de riesgo cardiovascular (Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2006) *Diabet Med.* 23: 469–480), y según la Asociación Americana del Corazón, el síndrome metabólico se define como la coexistencia de 3 o más factores de riesgo cardiovascular (Grundy M, Cleeman JI, Daniels SR, et al. (2005) *Circulation* 112: 2735–2752). *Para la definición del síndrome metabólico se consideran factores de riesgo independientes tanto los altos niveles en suero de triglicéridos como los bajos niveles de colesterol transportados por las lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL).

3. RELACIÓN ENTRE OBESIDAD ABDOMINAL, RESISTENCIA A LA INSULINA Y ACTIVACIÓN CELULAR

El aumento del tejido adiposo visceral abdominal está asociado a distintos factores de riesgo metabólico y entre ellos la resistencia a la insulina. El tejido adiposo es una glándula endocrina que actúa en distintas células del organismo. A medida que el tejido adiposo se expande, aumenta la expresión y liberación de moléculas de señalización celular como las citoquinas (adipocitoquinas) o factores de crecimiento. Además de la expresión de estas moléculas por parte de los adipocitos, poblaciones de células que coexisten en el tejido adiposo como los leucocitos (principalmente monocitos que se infiltran en el tejido y se diferencian a macrófagos) empiezan a mostrarse inflamadas o activadas a través de distintos mecanismos como la hipoxia, la liberación de ácidos grasos no esterificados, el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y citoquinas, etc. Todo ello, provoca una activación de las vías de señalización de estrés celular, que a su vez provoca un aumento de la liberación de



citoquinas al microambiente tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que propaga y realimenta el aumento de la respuesta inmune (6).

Por otro lado, la resistencia a la insulina provoca un aumento del metabolismo de la energía, puesto que hay una mayor biodisponibilidad de ácidos grasos libres y glucosa, que a su vez estimula la producción de especies reactivas de oxígeno. El cúmulo de estímulos inductores de estrés celular (hipoxia, aumento de ácidos grasos libres, especies reactivas de oxígeno y citoquinas proinflamatorias) provoca que el adipocito aumente la transcripción de citoquinas inflamatorias y enzimas a través de la activación de factores de transcripción como el factor 3 de regulación del interferón (IRF-3), el factor nuclear kappa B (NF κ B), el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) o la proteína activadora 1 (AP-1). En última instancia, la resistencia a la insulina provoca un deterioro de la actividad del GLUT4 provocando un aumento de la glucosa circulante, la secreción compensatoria de insulina por parte de las células pancreáticas y finalmente la aparición de diabetes tipo 2 (7).

Como se ha visto anteriormente, 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 con el consecuente aumento del riesgo de trombosis. En el tejido adiposo coexisten dos fracciones celulares: los adipocitos y la fracción vascular/del estroma, que contiene pre-adipocitos, macrófagos, otras células inflamatorias y células endoteliales. En una situación de obesidad, los adipocitos aumentan en número y tamaño así como también aumentan el compartimiento inflamatorio y endotelial de la fracción vascular/estromal. Este cambio en la composición del tejido adiposo, a parte de un aumento de la celularidad (necrosis adiposa), también provoca un aumento de la secreción de leptina y una disminución de la secreción de adiponectina (8).

4. OBESIDAD, RESISTENCIA A LA INSULINA E INFILTRACIÓN CELULAR

La obesidad produce una inflamación leve y crónica que a su vez provoca la infiltración de macrófagos y linfocitos en el tejido adiposo. En un tejido adiposo sano residen macrófagos del fenotipo M2 y este fenotipo es mantenido por la presencia de linfocitos reguladores T (Treg), Th2, y eosinófilos. Además, los adipocitos sanos secretan adipocitoquinas como la adiponectina, la interleucina (IL)-4 y la IL-10, que contribuyen al mantenimiento de la sensibilidad a la insulina. A medida que la obesidad progresa y el tejido adiposo aumenta, los linfocitos Th1 secretan citoquinas como el interferón gamma (IFN- γ), que estimulan la polarización de los macrófagos del tejido adiposo de un fenotipo M2 a un fenotipo M1, más proinflamatorio. Otras células inmunitarias como los mastocitos o los linfocitos B están aumentadas en el tejido adiposo obeso y contribuyen también a la resistencia a la insulina. La pérdida de eosinófilos, Tregs y linfocitos T Th2 con el progreso de la obesidad está acompañada con la infiltración de linfocitos CD4 Th1, linfocitos T CD8, linfocitos T asesinos naturales (NK), neutrófilos, mastocitos y basófilos en el tejido adiposo. Estos leucocitos liberan más citoquinas como el TNF- α o la IL-1 β contribuyendo al mantenimiento de la inflamación crónica de bajo grado que caracteriza la obesidad y el síndrome metabólico (9).



Finalmente, en el tejido adiposo también hay células madre adipocitarias, que en los pacientes obesos muestran un perfil de expresión génica más diferenciado y proinflamatorio que en los individuos sanos (10).

5. OBESIDAD, RESISTENCIA A LA INSULINA Y ATERTROMBOSIS

La liberación de todas estas 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 (11) durante la rotura de la placa aterosclerótica, que parece ser más vulnerable en pacientes obesos (6).

A nivel endotelial, el aumento de ácidos grasos libres causa la apoptosis de las células endoteliales e induce la expresión endotelial de TNF- α , la proteína quimioattractiva del monocito 1 (MCP-1), la IL-8, la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), que provocan un mayor reclutamiento de monocitos en el endotelio. Además, ese aumento de ácidos grasos libres también estimula la proliferación de las células del músculo liso vascular y modifica la síntesis de la matriz extracelular, lo que aumenta la retención de LDL en la íntima contribuyendo a la formación de la capa fibrosa aterosclerótica (6).

En las células endoteliales y en los adipocitos, altos niveles de adiponectina inhiben la activación del NF- κ B, bloqueando a su vez la producción TNF- α e IL-6 y la expresión de VCAM-1 e ICAM-1. La adiponectina también suprime la degeneración de macrófagos a células espumosas, inhibe la proliferación endotelial inducida por las LDL oxidadas, reduce la formación de especies reactivas de oxígeno y aumenta la síntesis de óxido nítrico endotelial. Por otro lado, aunque la leptina actúa en el hipotálamo reduciendo la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético, en sujetos obesos existe un aumento de los niveles de leptina que reflejan una resistencia a la leptina. La hiperleptinemia se ha asociado con la aterosclerosis puesto que la leptina juega un papel clave en los primeros estadios de la formación de la lesión aterosclerótica induciendo la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno y la expresión endotelial de MCP-1, TNF- α , IL-2 e IL-6, así como estimulando la hipertrofia y proliferación de las células del músculo liso (12).

Por otro lado, existe una subpoblación obesa con un perfil adiposo no tan inflamatorio. Mientras que los sujetos obesos con un perfil más inflamatorio tienen niveles superiores de resistencia a la insulina, de triglicéridos, presión arterial, proteína C-reactiva, colesterol LDL y menores niveles de colesterol HDL comparado con sujetos normopeso, los sujetos obesos con perfil no inflamatorio tienen un fenotipo intermedio con una menor resistencia a la insulina, una menor expresión de genes proaterogénicos, y una función vascular más preservada, similar a los sujetos con peso normal. Por lo tanto, la composición del tejido adiposo parece ser un mayor determinante del riesgo de enfermedad cardiovascular. Por ello, la modificación terapéutica del fenotipo adiposo puede ser una diana para el tratamiento de la obesidad y en consecuencia la resistencia a la insulina y la diabetes o la enfermedad cardiovascular en última instancia. No obstante, aunque estos pacientes tienen un fenotipo inflamatorio intermedio, existe controversia en si realmente esto se traduce en una disminución del riesgo de sufrir un evento cardiovascular, puesto que los

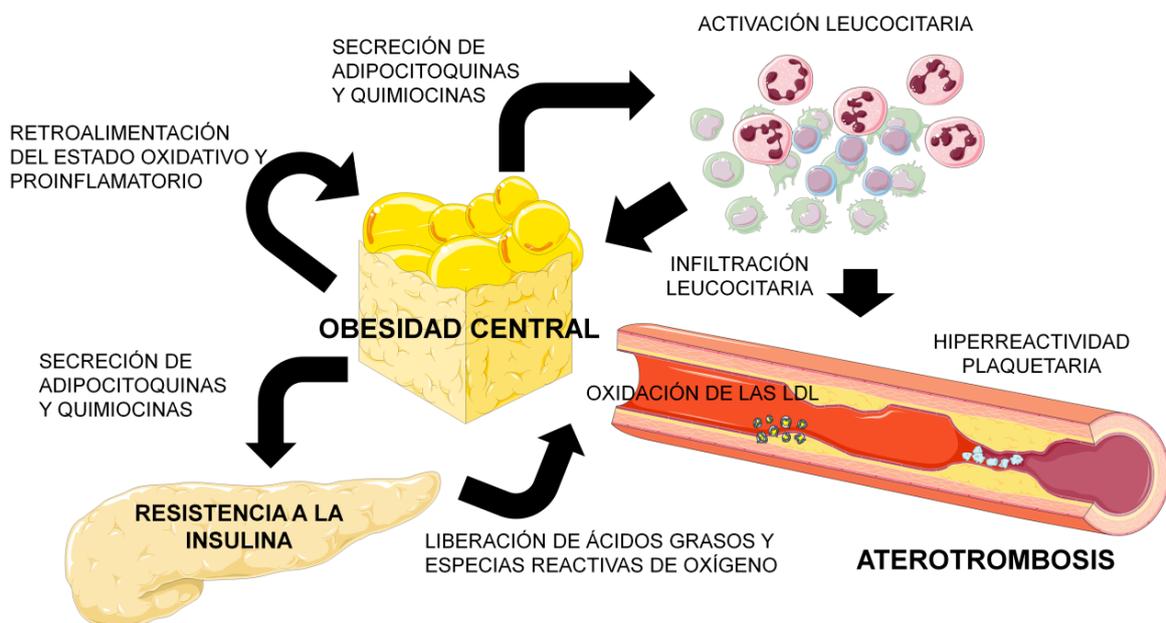


tratamientos propuestos hasta la fecha no ha resultado ser tan prometedores como se esperaba (13).

6. AUMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA OBESIDAD Y EL SÍNDROME METABÓLICO

Tal como muestra la **Figura 2**, los efectos del tejido adiposo sobre la activación e infiltración celular conducen a un daño tisular significativo, a resistencia a la insulina, a la disfunción endotelial e hipertensión y a un estado pro-trombótico. Por lo tanto, el cúmulo de todos estos factores de riesgo cardiometabólicos conduce al desarrollo de distintas patologías. De acuerdo con estas premisas, numerosos estudios observacionales han relacionado la adiposidad visceral, independientemente del IMC, con la aterosclerosis subclínica o enfermedad cardiovascular clínica diagnosticada (3), diabetes, algunas formas de cáncer, artritis, enfermedades neurodegenerativas (14) y finalmente mortalidad por cualquier causa (15).

Figura 2. Efectos del tejido adiposo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular



El crecimiento del tejido adiposo provoca la activación e infiltración leucocitaria tanto en el propio tejido adiposo, realimentando el estado proinflamatorio y oxidativo de los adipocitos, como en los vasos sanguíneos, conduciendo a disfunción endotelial y a un aumento de la activación plaquetaria y la trombosis. A su vez, la liberación de adipoquinas por parte del tejido adiposo provoca resistencia a la insulina, que estimula la liberación de ácidos grasos libres a la circulación y la formación de especies reactivas de oxígeno que favorecen la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la formación de la placa de ateroma. La suma de todos estos factores, desencadenados por un aumento de los adipocitos, tanto en tamaño como en número, conduce al desarrollo de la aterotrombosis.

Aunque exista una subpoblación obesa metabólicamente sana, como previamente se ha comentado, con un fenotipo intermedio de riesgo cardiovascular, de acuerdo a un reciente meta-análisis, esta subpoblación tiene un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares que la población sana, aunque no un mayor riesgo de mortalidad total (16), que sí que está incrementada en pacientes obesos no metabólicamente sanos. Por lo tanto, se necesitan más estudios para determinar la contribución real de los marcadores intermedios de inflamación y activación celular



en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en los pacientes obesos, para poder esclarecer si la subdivisión entre pacientes obesos y pacientes obesos metabólicamente sanos tiene aplicabilidad clínica frente a la enfermedad cardiovascular.

Por otro lado, en pacientes con previa enfermedad cardiovascular, el hecho de ser obesos (y en especial en la zona abdominal) aumenta el riesgo de sufrir un segundo evento cardiovascular alrededor de un 20% y también aumenta un 17% la mortalidad por cualquier causa (17).

7. CONCLUSIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES

La obesidad provoca un estado crónico oxidativo y de inflamación de bajo grado que conduce a la resistencia a la insulina y a su vez al síndrome metabólico, lo que aumenta el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares de 1.5 a 3 veces. Aunque se han hecho muchos avances en el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico, lo cierto es que estas enfermedades y sus complicaciones van en aumento. Teniendo en cuenta que la prevalencia de síndrome metabólico en el mundo es de aproximadamente un cuarto de la población mundial, según la etnia, edad, sexo y país (18–20), es necesario conocer los mecanismos fisiopatológicos por los que la obesidad contribuye a aumentar la aterosclerosis y en especial sus efectos sobre la trombosis para explicar su contribución a la presentación de enfermedad cardiovascular, puesto que es la primera causa de morbimortalidad en el mundo.

8. AGRADECIMIENTOS

Economía, Industria y Competitividad, MINECO [SAF2016-76819-R a L.B.]; el Instituto de Salud Carlos III, ISCIII [TERCEL RD16/00110018 y CB16/11/0041 a L.B.; y el FIS PI16/01915 a T.P.]; FEDER "Una Manera de Hacer Europa"; y el "Programa CERCA/Generalitat de Catalunya", España. Agradecemos a la FIC-Fundación Jesús Serra, Barcelona, España, su continuo soporte. G C-B es beneficiaria de un Contrato Juan de la Cierva- Incorporación del MINECO, España.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. (2015). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control 2015.
2. Brant LCC, Wang N, Ojeda FM, et al. (2017). Relations of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity to Digital Vascular Function in Three Community-Based Cohorts: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 6(3): e004199.
3. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, et al. (2015). The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 66(9): 1050–1067.
4. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet* 365(9468): 1415–1428.
5. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 366(9491): 1059–1062.
6. Badimon L, Hernández Vera R, Vilahur G. (2013). Atherothrombotic risk in obesity. *Hamostaseologie* 33(4): 259–268.
7. Saltiel AR, Kahn CR. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and



- lipid metabolism. *Nature* 414(6865): 799–806.
8. Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, et al. (2017). The Role of Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 19(2): 10.
 9. Fuentes E, Fuentes F, Vilahur G, et al. (2013). Mechanisms of Chronic State of Inflammation as Mediators That Link Obese Adipose Tissue and Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm* 2013: 1–11.
 10. Oñate B, Vilahur G, Camino-López S, et al. (2013). Stem cells isolated from adipose tissue of obese patients show changes in their transcriptomic profile that indicate loss in stemcellness and increased commitment to an adipocyte-like phenotype. *BMC Genomics* 14(1): 625.
 11. Hernández Vera R, Vilahur G, Badimon L. (2012). Obesity with insulin resistance increase thrombosis in wild-type and bone marrow-transplanted Zucker fatty rats. *Thromb Haemost* 109(2): 319–327.
 12. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejós P, et al. (2017). Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev* [In press]; doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.03.001
 13. Phillips CM. (2017). Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci* 1391(1): 85–100.
 14. Samad F, Ruf W. (2013). Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood* 122(20): 3415–3422.
 15. WHO. (2014) GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014
 16. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. (2016). The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J. Epidemiol Community Health* 70(10): 1024–1031.
 17. Dagenais GR, Yi Q, Mann JFE, et al. (2005). Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 149(1): 54–60.
 18. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. (2015). Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA* 313(19): 1973.
 19. Gu D, Reynolds K, Wu X, et al. (2005). Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 365(9468): 1398–1405.
 20. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. (2007). Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 49(4): 403–414.



8 GENÉTICA Y EPIGENÉTICA DE LA OBESIDAD

GENETICS AND EPIGENETICS OF OBESITY

José M. Ordovás

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

E-mail: jose.ordovas@tufts.ed

RESUMEN

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.

Palabras clave: Epigenética, Genética, Obesidad, polimorfismos, respuesta a la dieta



SUMMARY

It is now accepted that obesity is the result of interactions between environmental factors and genetic predisposition. In recent years, studies of genome-based association, known as GWAs, have identified many genes associated with common obesity, among which include: FTO, MC4R, KCTD15, MTCH2, NEGR1, BDNF, FAIM2, TMEM18, etc. It seems relevant that in some studies, carried out in a relatively large number of individuals, whose presenting a greater number of risk alleles, and therefore a higher risk score, are more likely to be overweight or obese. Several studies of interaction gene-environment, have allowed us to know that the influence of the genetic variants in these genes is not deterministic but is modulated by environmental factors among which emphasizes diet and physical activity, with striking interindividual variability in response to treatments. Epigenetic studies have also been performed, based on modifications and regulations in the DNA that do not imply changes of nucleotide sequence. Among the epigenetic regulators, methylation, acetylation and microRNAs are the most relevant. Full genome methylation studies have also allowed us to identify differentially methylated genes associated with obesity. In this review we will analyze some of the genetic and epigenetic factors relevant to obesity, as well as their environmental modulation that explain, at least partially, the different response to the diet of some individuals compared to others and the reason for the failure of some treatments for obesity.

Keywords: epigenetics, genetics, obesity, polymorphisms, response to diet.



Jose M Ordovas
**Genomics and
Epigenomics of Obesity**

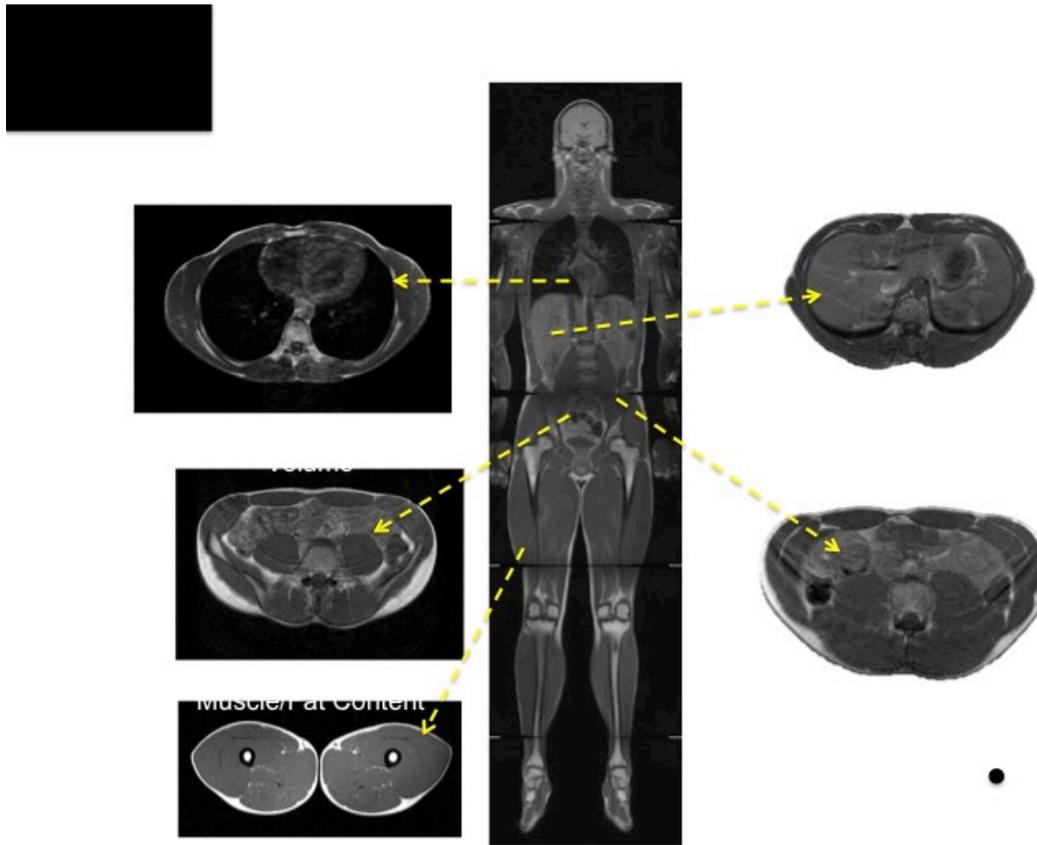
Madrid, 28/Feb/2017



© Tufts University, Jean Mayer United States Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging

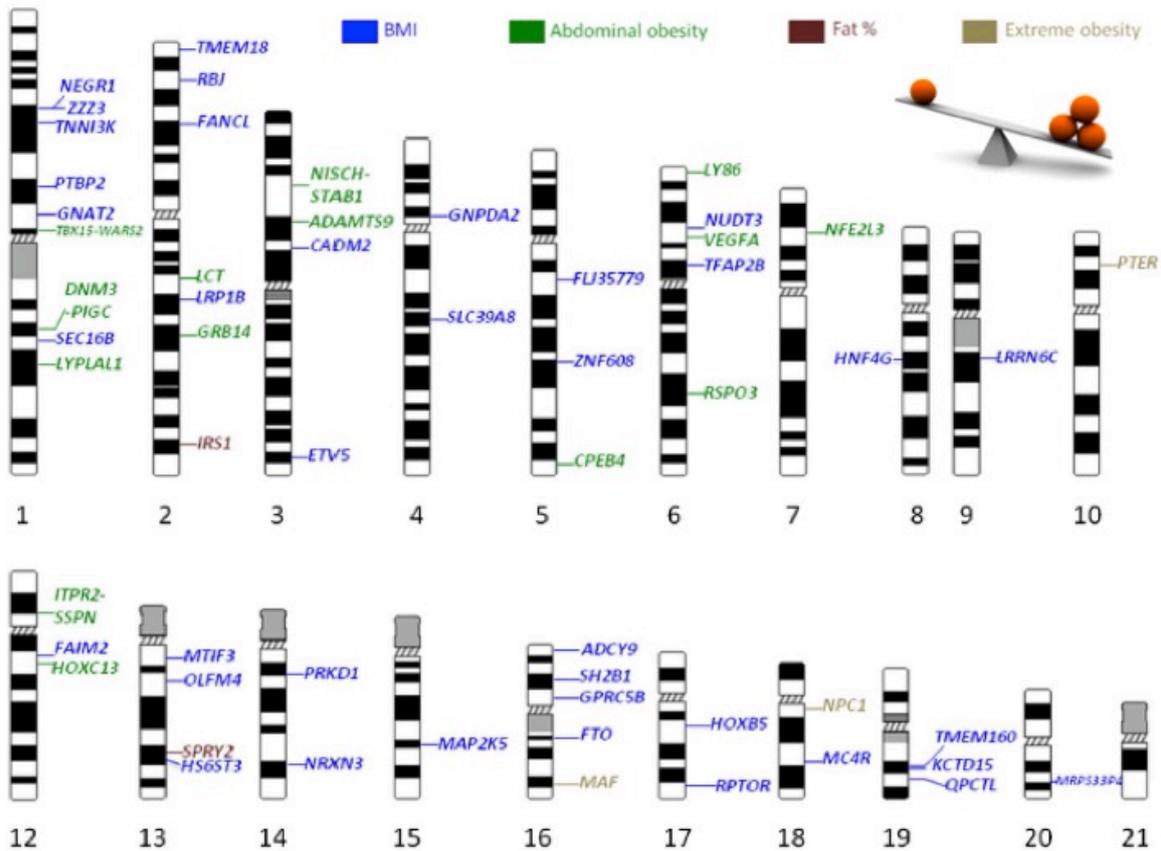


**Tenemos que
Profundizar en la
Clasificación de la
Obesidad y su
Asociación con
Enfermedad**



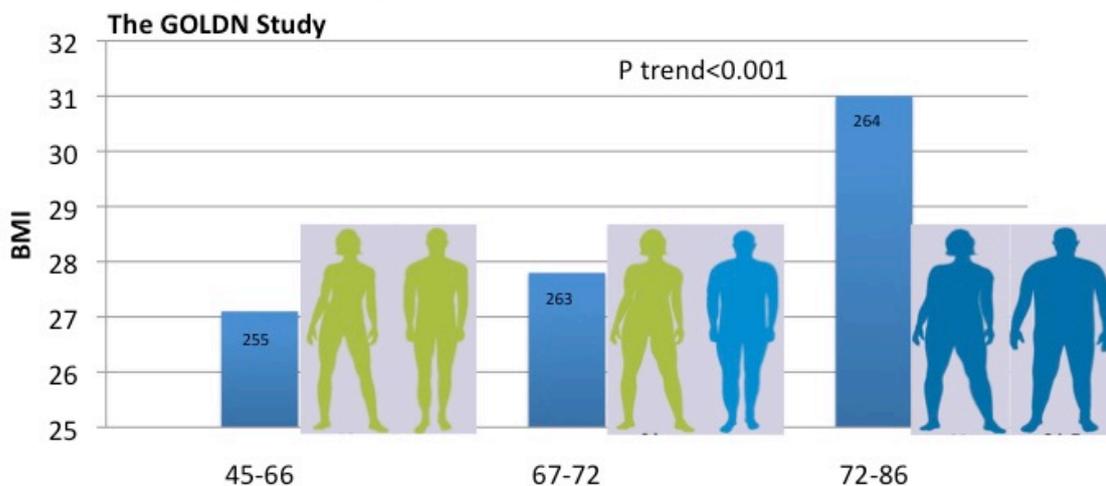
La Genética de la Obesidad





Riesgo genético ponderado (GRS) calculado sobre la base de 63 variantes asociadas a la obesidad

Para cada variante, un individuo puede ser homocigoto normal (0), heterocigoto (1) o homocigoto anormal (2), con un valor de riesgo genético ponderado (GRS) calculado sobre la base de 63 variantes asociadas a la obesidad. Por lo tanto, con 63 variantes la puntuación podría pasar de 0 (riesgo mínimo de obesidad) a 126 (riesgo máximo de obesidad)



Obesity GRS Ranges

Casas-Agustench P et al. J Acad Nutr Diet. 2014;114:1954-1966.

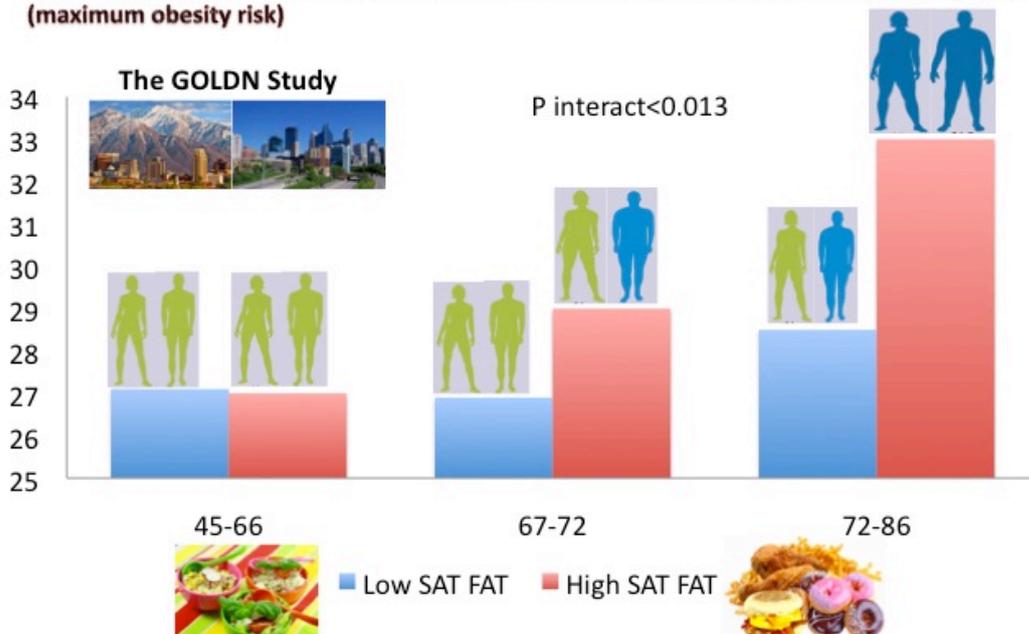


Nutricion y Genetica Unidas

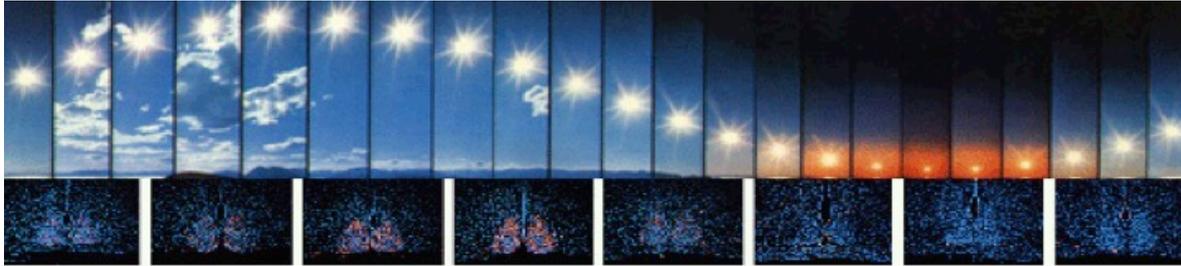


Weighted Genetic Risk Score (GRS) calculated on the basis of 63 obesity-associated variants

For each variant one individual can be homozygote normal (0), heterozygote (1) or homozygote abnormal (2). Therefore, with 63 variants the score could go from 0 (minimum obesity risk) to 126 (maximum obesity risk)

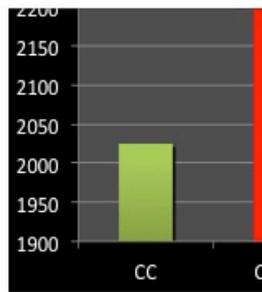


Casas-Agustench P et al. J Acad Nutr Diet. 2014;114:1954-1966.



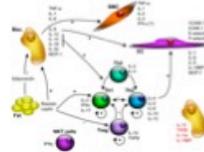
Associations between the CLOCK rs3749474 SNP, diet and obesity

Elevated calorie intake

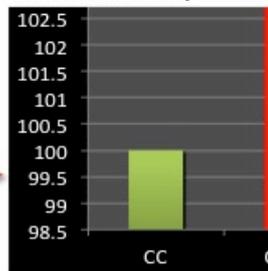


Impaired sleep

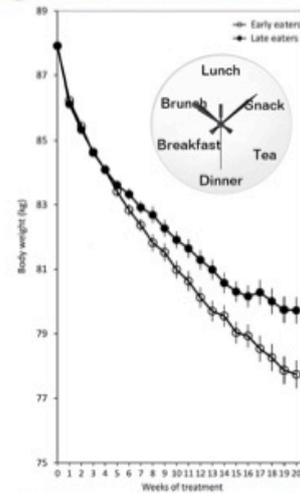
Elevated cytokines



Increased obesity



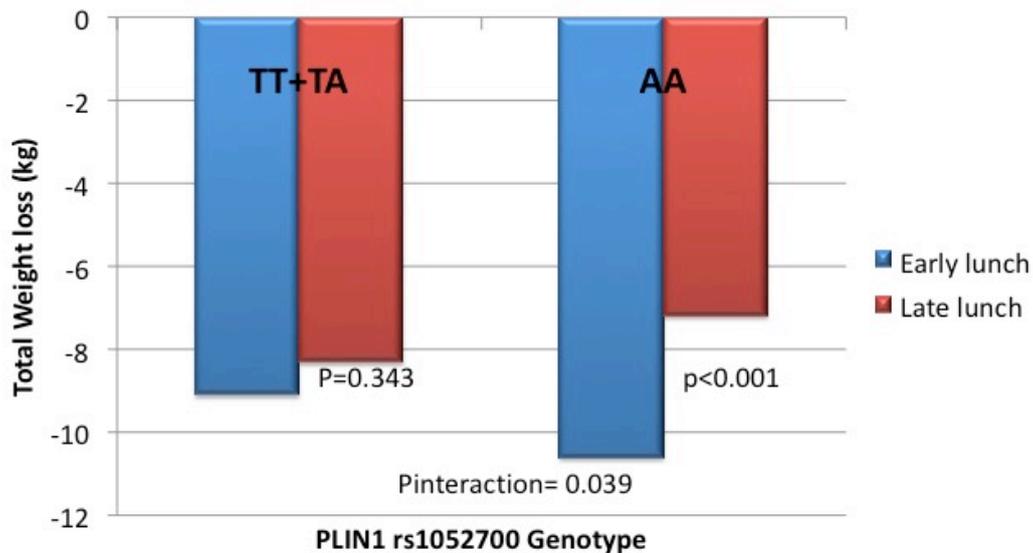
Timing of food intake predicts weight loss effectiveness



Garaulet M, et al. Int J Obes. 2010;34:516-23.

Garaulet M, et al. Int J Obes. 2013 Apr;37(4):604-11.

Mean total weight loss by PLIN1 14995A>T (rs1052700) SNP according to lunch timing (eating early or late with the cutoff at 15:00)

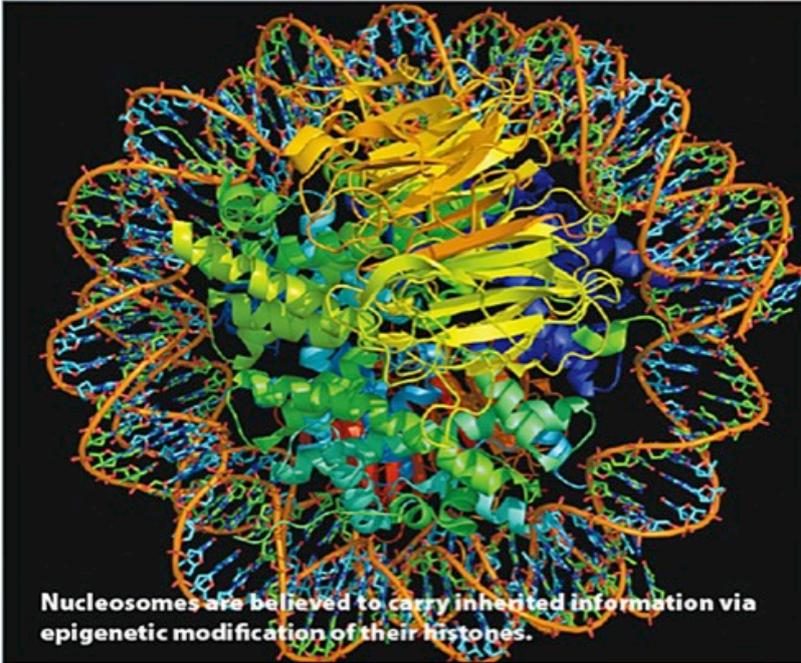


Garaulet M, Vera B, Bonnet-Rubio G, Gómez-Abellán P, Lee YC, Ordovás JM. Lunch eating predicts weight-loss effectiveness in carriers of the common allele at PERILIPIN1: the ONTIME (Obesity, Nutrigenetics, Timing, Mediterranean) study. Am J Clin Nutr. 2016 Oct;104(4):1160-1166.



Epigenetics

A TIMELINE



C.H. Waddington

- 1942** C.H. Waddington coins the term **epigenetics**.
- 1975** Riggs and Holliday propose that methyl modifications of DNA could influence gene expression.
- 1984** Solter demonstrates that differences in DNA methylation from parental nuclei impact allele-specific expression and imprinting.



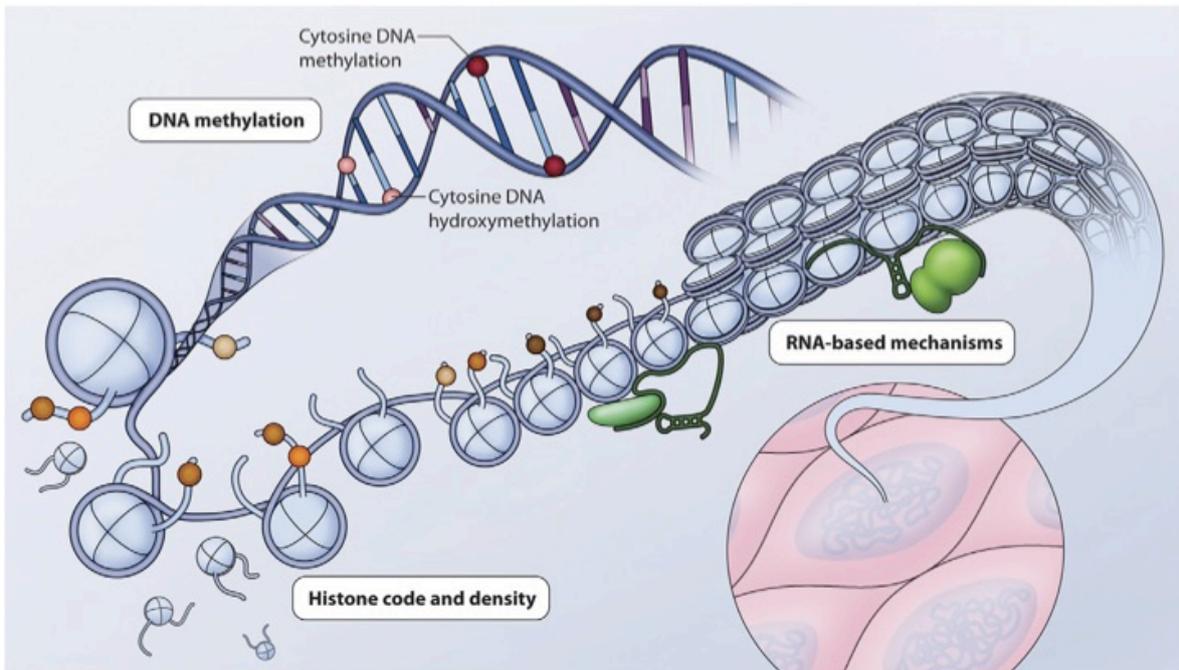
Methylated DNA Molecule
Chromatin from the Arabidopsis thaliana - Wikipedia.org/wiki/DNA_methylation.jpg

- 1987** Chromatin immunoprecipitation (ChIP) method developed.
- 1992** Frommer et al. describe bisulfite modification and sequencing-based method to identify individual 5-methylcytosine residues in DNA.
- 2000** Allis and Strahl propose histone code hypothesis.
- 2003** ENCODE consortium launched.
- 2005** Involvement of RNA in epigenetic regulation of expression is proposed.
- 2008** NIH launches Epigenomics Roadmap Program.
- 2009** First descriptions of 5-hydroxymethyl cytosine as a "6th base" released.
- 2012** Initial results of ENCODE project published.
- 2013** Tom Cech proposes that promiscuous binding of PRC2 allows it to scan RNA for genes that have escaped repression leading to maintenance of the repressed state.



Genetically identical mice that have different coat colors due to epigenetic effects.

The 3 major areas of epigenetics.



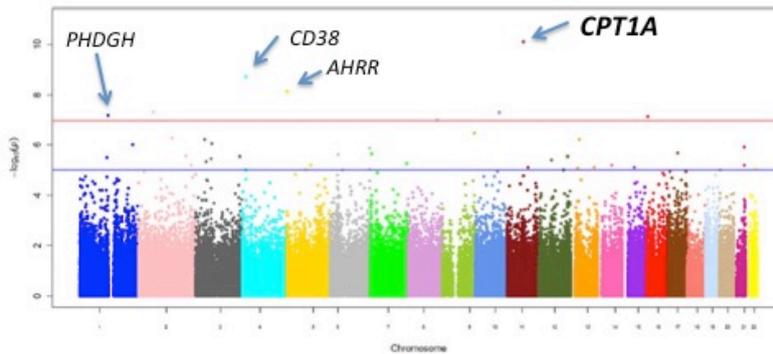


Epigenome-Wide Study Identifies Novel Methylation Loci Associated with Body Mass Index and Waist Circumference

TABLE 1 Demographic and anthropometric characteristics of the study populations

	GOLDN (n = 991)	ARIC (n = 2,097)	FHS case-control (n = 1,935)	FHS random sample (n = 442)
Age, years ^a	49 ± 16	56 ± 6	65 ± 9	71 ± 8
Female, %	52	64	61	30
White, %	100	-	100	100
European American, %	-	100	-	-
African American, %	-	-	24	6
Current smokers, %	7	30 ± 6	28 ± 6	29 ± 5
Body mass index, kg/m ²	28 ± 6	30 ± 6	28 ± 6	29 ± 5
Waist circumference, cm	97 ± 16	101 ± 15	-	-

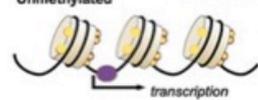
^aValues are shown as mean ± SD or %.



Methylated DNA



Unmethylated

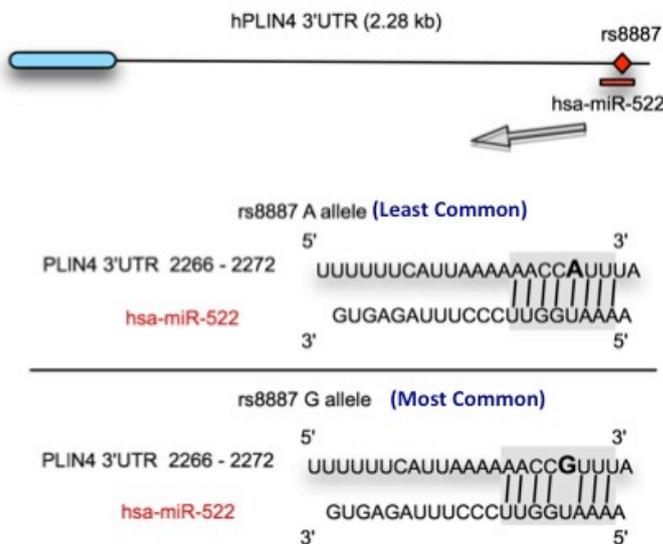


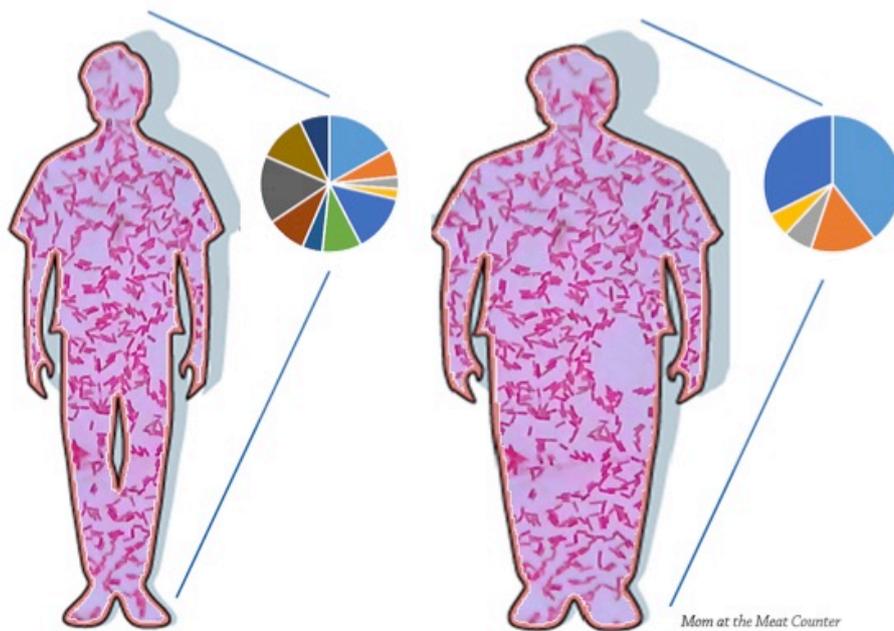
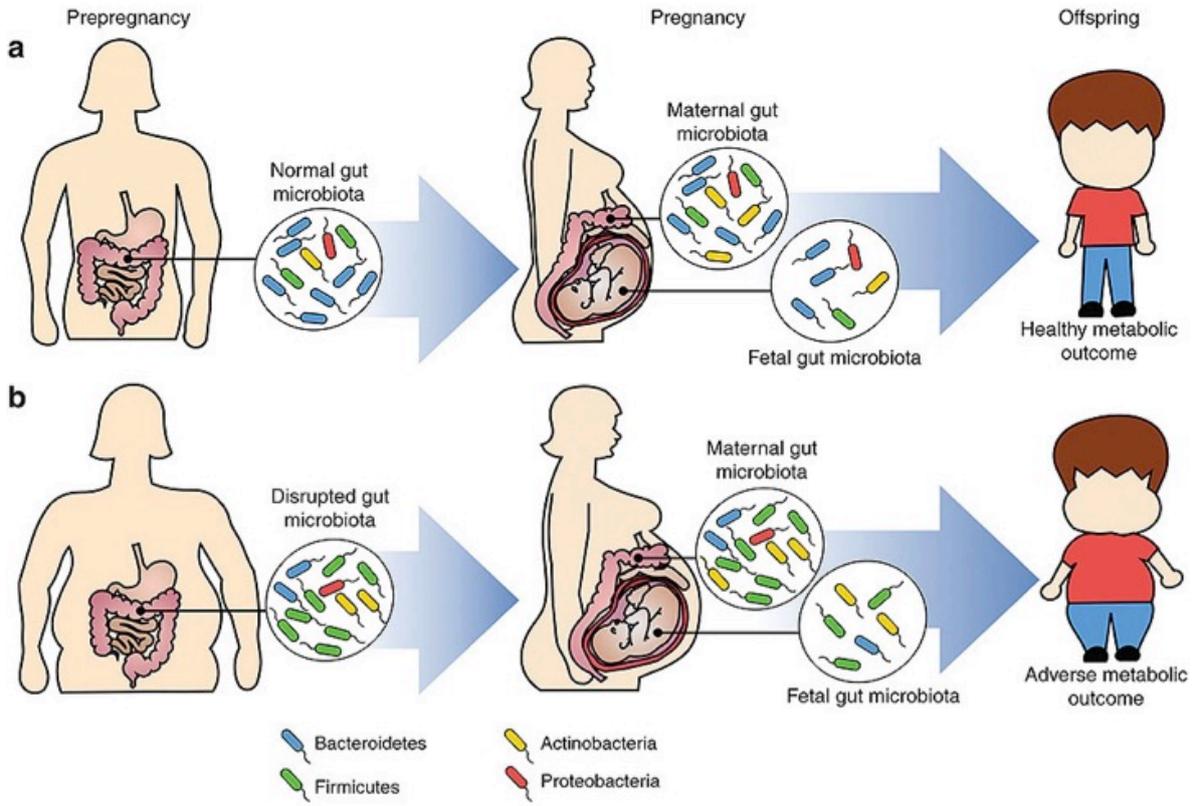
Carnitine palmitoyltransferase 1A (CPT1A):

- This enzyme is essential for fatty acid oxidation, a multistep process that breaks down (metabolizes) fats and converts them into energy.
- higher methylation status of CPT1A results in decreased expression of the gene, which in turn is negatively correlated with BMI and WC.
- Dietary factors such as intake of long-chain monounsaturated fatty acids have also been shown to regulate CPT1A expression as well as DNA methylation patterns.

Aslibekyan S et al. Obesity.2015 Jul;23(7):1493-501.

PERILIPIN4 (PLIN4) rs8887 SNP creates a seed site for miR-522 and it is associated with BMI

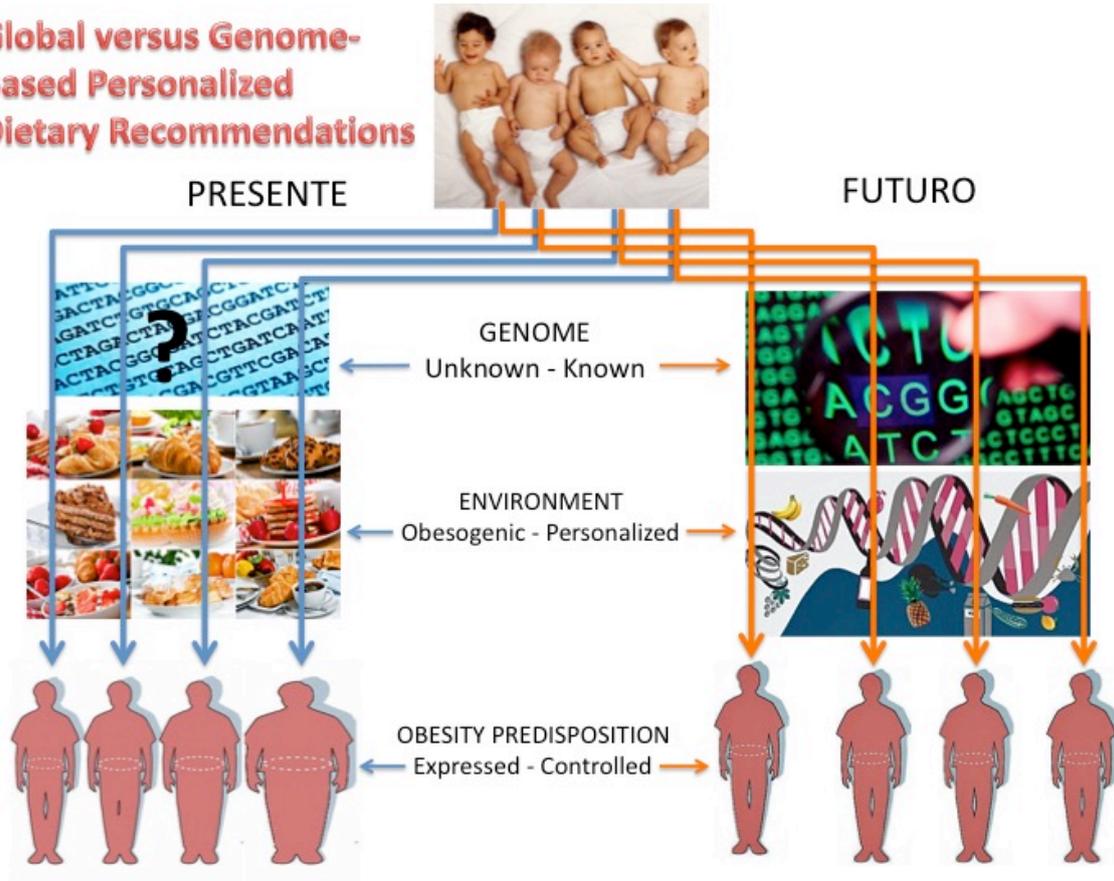




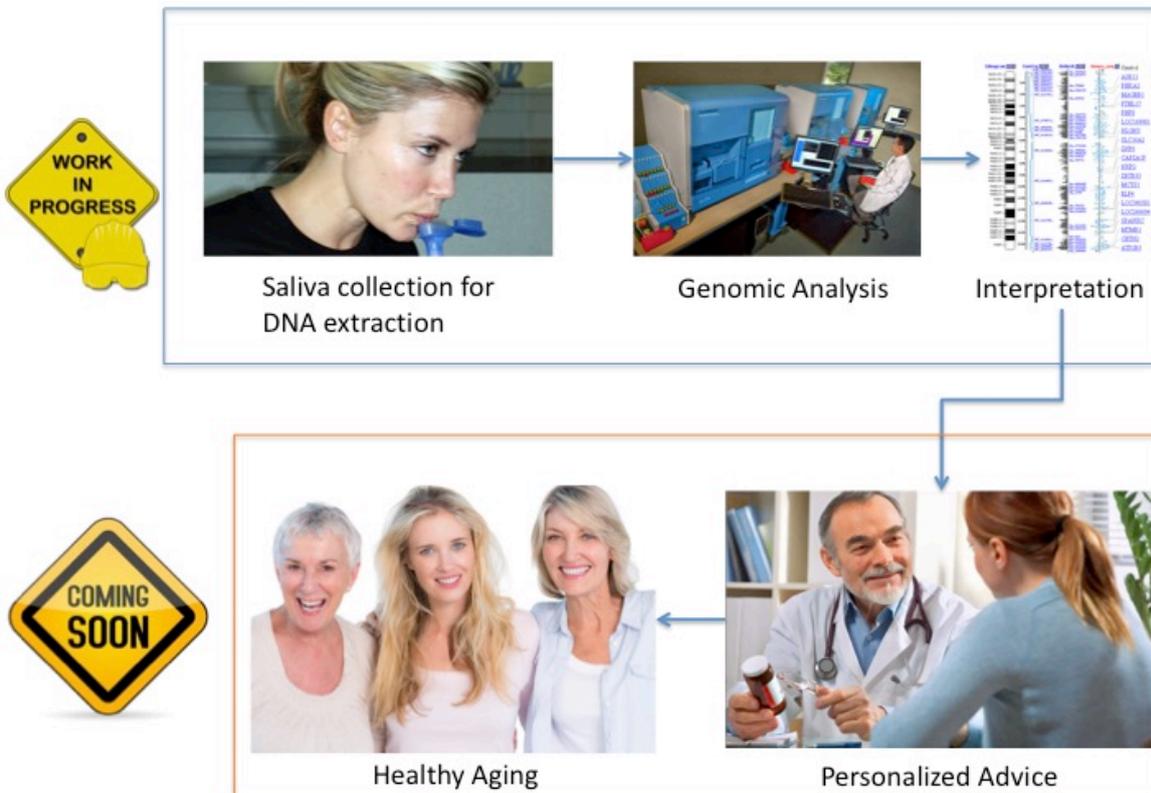
Leaner people have more variation in their microbiome than more obese people. More variation in your diet leads to more variation in the microbiome.



Global versus Genome-Based Personalized Dietary Recommendations



This is how it is (will be) done.....





9 PAPEL DE LOS GENES CLOCK EN LA OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

CLOCK GENES IN DETERMINING OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

Dolores Corella^{1,2}, Rocío Barragán^{1,2}, Rebeca Fernández-Carrión^{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

Email: dolores.corella@uv.es

RESUMEN

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 fueron identificando 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, 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.

Palabras clave: Genes reloj, genética, epigenética, dieta mediterránea, obesidad, síndrome metabólico, cronobiología.

SUMMARY

Every day greater importance is being given to the time of day in which meals are made, as it can have an important influence not only on the risk of obesity, but also on the different components of the metabolic syndrome. Let us remember the classic Castilian proverb: "Breakfast like a king, lunch like a prince and dine like a pauper" referring to the fact that according to the time of the day it is more or less healthy to ingest a greater or less amount of food. Today, Chronobiology is providing important scientific evidence about the circadian regulation of most physiological processes and the need to maintain a regulation in these circadian rhythms for good homeostasis. The disruption of these rhythms has been associated with several pathologies and can fundamentally affect people who have shift work. At the molecular level, there are some genes, called "Clock genes", which control the fundamental mechanisms that regulate these rhythms. Among these genes, the CLOCK gene (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput), is one of the most studied. It was the first clock gene identified in mammals, specifically in mice, by the group of Dr. Joseph Takahashi in 1997. Later his group and many others were identifying new clock genes and today dozens of these genes are known regulating a complex mechanism of activations and deactivations. Among these genes are: ARNT / BMAL (aryl hydrocarbon nuclear receptor translocator like 1); ARNTL2 / BMAL2, PER (period) 1, PER2, PER3, CRY (Cryptochrome Circadian Clock) 1 and CRY2. In most of them genetic variants associated with obesity have been found, opening a new field of very interesting research, of which there are consistent examples. Among these genetic variants we can highlight the polymorphism rs4580704 (C> G) in the CLOCK gene, this genetic variant has been associated in previous studies with obesity and metabolic syndrome. Our group has also studied its association with obesity in a high cardiovascular risk Spanish population including more than 7000 participants and also finding significant associations, so that the variant allele is associated with a lower prevalence of obesity. Additionally, we have described for the first time the association of the variant allele of this polymorphism in the CLOCK gene with a lower incidence of type 2 diabetes in non-diabetic subjects. While in people already diabetic, this variant allele was associated with a lower incidence of stroke after 5 years of follow-up. This allele seems to provide better flexibility in circadian rhythms, being protective for cardiometabolic diseases.

Key words: Clock genes, genetics, epigenetics, Mediterranean diet, obesity, metabolic syndrome, chronobiology.



1. INTRODUCCIÓN

La obesidad y el síndrome metabólico son enfermedades multifactoriales para las que se han estudiado fundamentalmente la dieta y la actividad física. Sin embargo, además de estos factores, actualmente se está prestando atención a otros factores menos estudiados como podría ser la hora del día en la que realizamos las principales actividades, así como el tiempo de sueño, calidad del sueño y otros factores relacionados con la cronobiología. La cronobiología estudia los fenómenos periódicos, o ritmos biológicos, en los seres vivos. En cronobiología los ritmos biológicos más estudiados son los circadianos (circa' que significa "aproximadamente" y 'diano', "un día"). Estos ritmos denominados así son los que presentan una periodicidad cercana a las 24 horas. Normalmente estos ritmos vitales están asociados a la luz-oscuridad que interpretamos con el día-noche, y están relacionados con el ritmo sueño-vigilia (1).

A medida que los investigadores en cronobiología aportan más resultados, progresivamente, 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 (2). 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.

Tanto a través de estudios en modelos animales de experimentación como de estudios en humanos, 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 (3). La disrupción de estos ritmos se ha asociado con muchas patologías y puede afectar fundamentalmente a las personas que tienen trabajo a turnos (4).

Estudios recientes en humanos sugieren que una misma cantidad de alimento no tiene el mismo efecto sobre la obesidad o variables del síndrome metabólico dependiendo de la hora del día en el que se ingiera (5,6,7). Estos estudios, todavía preliminares necesitan consolidarse aportando un mayor nivel de evidencia. Pero mientras tanto, la hora del día a la que se produzca la ingesta es una variable importante a tener en cuenta cuando se realice investigación relacionada con la obesidad, pérdida de peso y parámetros relacionados con el síndrome metabólico.

Hora y cantidad de las comidas y su efecto en variables del síndrome metabólico. El desayuno como ejemplo

Tal como mencionábamos anteriormente, diversos trabajos están aportando evidencia de que la hora de la comida puede influir en los efectos diferenciales de los alimentos ingeridos (8). En general se admite que una cena tardía incrementa el riesgo de alteraciones metabólicas, mientras que un desayuno abundante sería menos perjudicial (9,10). Cada comida es importante por su contribución al aporte de alimentos a lo largo de la jornada y por su contribución o no a un mayor riesgo de síndrome metabólico. Como sería demasiado extenso centrarnos con detalle en cada una de las comidas, dedicaremos una mayor atención al desayuno, ya que es la



primera comida del día y ha generado centenares de investigaciones sobre sus efectos sobre la salud. Además, un reciente trabajo (11) ha aportado más datos sobre su posible influencia como factor de riesgo cardiovascular al observar que en un estudio transversal llevado a cabo en 4052 participantes en el estudio PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), aquellos que no tomaban el desayuno presentaban un mayor riesgo de tener arteriosclerosis subclínica medida mediante pruebas de imagen.

A nivel de la población española, según datos de la última encuesta del Ministerio de Agricultura, el 71,7% de los españoles acostumbra a desayunar en casa, el 23,2% desayuna en casa y fuera, el 3,7% sólo desayuna fuera de casa, y el 1,4% no desayuna nunca. Asimismo, el 77,8% de los españoles toma entre 2 y 3 alimentos en el desayuno, siendo la leche con café, el pan, el aceite de oliva, frutas enteras, galletas, zumos de frutas frescas, mermeladas, cereales y mantequilla los principales alimentos consumidos. Por sexo, las mujeres varían el desayuno más que los hombres y, por edad, las personas con edades comprendidas entre 56 y 65 años desayunan de forma más variada. Además, entre semana el tiempo medio que se dedica al desayuno en casa es de 13,4 minutos, tiempo que aumenta hasta los 18 minutos durante el fin de semana. Mientras, el tiempo que se dedica al desayuno fuera del hogar es de 19 minutos.

Frecuentemente se nos insiste sobre los medios de comunicación y de parte de la prensa científica especializada que el desayuno es la comida más importante del día, de tal manera que muchos tienen dudas sobre si realmente el desayuno es la comida más importante del día y si tiene que ser la más abundante. La respuesta a esta pregunta depende de varios factores (12). Entre ellos, además de los hábitos culturales está las diferencias entre países. Así, por ejemplo en países anglosajones en los que la cena se realizó muy pronto en la noche y la comida será frugal, el desayuno sí debe convertirse en la comida más abundante del día, pero en general no tiene porqué ser la comida más abundante del día. En general se aconseja que el desayuno aporte el 20-25% de la energía consumida al día y su aporte concreto en kilocalorías dependerá de las características de la persona en cuanto a su índice de masa corporal, si su trabajo es sedentario o requiere un mayor gasto energético, si está realizando una dieta habitual o está sometido a alguna dieta hipocalórica para adelgazamiento o mantenimiento, sin olvidar que pueden existir otros problemas de salud que requieran unas necesidades particulares (diabéticos, dislipémicos, intolerantes al gluten, etc.). Además, también tienen que tenerse en cuenta las preferencias individuales y los horarios y el tiempo disponible a lo largo de la mañana.

El desayuno es una comida muy importante en el día teniendo en cuenta que servirá para romper el ayuno tras varias horas de sueño (12). El organismo necesita energía y nutrientes para ponerse en marcha, y el desayuno sí que aporta lo que indica esta frase que se utiliza habitualmente “la energía para empezar el día”. En la infancia y en la adolescencia, el desayuno tiene un papel decisivo en el óptimo desarrollo. En los adultos el desayuno contribuye a mantener una dieta equilibrada y en muchas ocasiones es una comida apetecible y deseada y presenta la ventaja de incluir alimentos fácilmente disponibles, apetecibles y fáciles de preparar, masticar y digerir. Sin embargo, no todas las personas tienen apetito al despertarse y muchas veces son incapaces de realizar un desayuno copioso ya que no les apetece comer nada. En otras ocasiones no se dispone de tiempo para ello y se prefiere tomar algún alimento líquido en el primer desayuno y consumir algo más de alimentos en lo que se



denomina “tomar algo a media mañana” o re-desayuno. En España, en el estudio de Núñez et al (13) sobre modelos de desayuno en grupos de diferente edad, se observó que un 29,4% de la muestra tomaba siempre algo a media mañana, un 48,6% lo hacía a veces y un 21,9% no lo hacía nunca.

A pesar de los múltiples estudios realizados, todavía existen dudas sobre los alimentos que tienen que incluirse en el desayuno, su cantidad y su influencia en el desempeño cognitivo de las personas que desayunan más copiosamente o no, y/o en función del tipo de alimento o combinación de alimento típicamente consumida. La recomendación tradicional de la inclusión de cereales de desayuno, ha recibido un gran impulso por parte de la industria alimentaria relacionada, por lo que son necesarias evidencias científicas independientes sobre sus efectos saludables o no. Del mismo modo, otros alimentos se encuentran presentes en los desayunos por tradición local o su disponibilidad, siendo necesario también conocer con un mayor nivel de evidencia su carácter saludable para fundamentar o no las nuevas recomendaciones (14). Es necesario pues, partir de un análisis crítico de la evidencia disponible. Así, Edefonti et al (12), realizaron una revisión sistemática con el objetivo de resumir la evidencia existente sobre el papel de la composición de nutrientes o la ingesta energética durante el desayuno sobre el cumplimiento de las tareas relacionadas con la escuela y la cognición. A partir de la búsqueda bibliográfica, se identificaron 102 artículos, quince de los cuales cumplieron los criterios de inclusión. De éstos, tres estudios proporcionaron información sobre la relación entre el rendimiento cognitivo y académico y la ingesta de energía en el desayuno, once proporcionaron la misma información para la composición de macronutrientes del desayuno y uno investigó ambos aspectos. Once estudios analizaron desayunos que diferían en índice/carga glicémica. Los estudios seleccionados generalmente se llevaron a cabo en niños y adultos bien nutridos de ambos sexos. En su mayoría eran estudios experimentales de corta duración y tenían un número limitado de participantes. El desempeño cognitivo y académico fue investigado analizando múltiples dominios, incluyendo memoria, atención, razonamiento, aprendizaje y habilidades verbales y matemáticas, con una variedad de baterías de prueba programadas en diferentes momentos de la mañana. Las opciones de desayuno eran diferentes en términos de alimentos incluidos y lugar y hora de administración. En general se encontró una gran diversidad de composición del desayuno y de test para evaluar el desempeño cognitivo, concluyendo que todavía no suficiente cantidad y consistencia entre los estudios para sacar conclusiones firmes, por lo que todavía son necesarios más estudios con una mejor estandarización para llegar a conclusiones firmes.

En respuesta a estas conclusiones de la revisión sistemática y ante las recomendaciones fluctuantes sobre qué alimentos tienen que formar parte de un desayuno saludable, varios grupos de investigación nacionales e internacionales están realizando ensayos clínicos controlados para obtener un mayor nivel de evidencia científica a la hora de fundamentar mejor las recomendaciones (15). Además de la influencia del desayuno en el desempeño cognitivo a lo largo de la jornada, existen también múltiples estudios que se han centrado en analizar la relación entre hábitos de desayuno y presencia de obesidad o de parámetros relacionados con la obesidad (16-18). Estudios transversales y observacionales de seguimiento han mostrado de manera consistente que el consumo de desayuno está asociado con un peso corporal saludable. Sin embargo, la evidencia a largo plazo basada en la intervención con desayuno que apoyaría un papel causal del desayuno en lugar de la influencia de otra serie de factores del estilo de vida, es bastante limitada y parece estar influenciada por



varios factores dietéticos clave, como la proteína, la fibra y el contenido energético de la dieta. En una revisión sistemática, Leidy et al. (17) analizaron la evidencia disponible sobre estudios experimentales que estudiaran los efectos del consumo de desayuno sobre los marcadores de control de peso y la ingesta diaria de alimentos. En general, existe evidencia limitada que apoye (o refute) el consumo diario de desayuno para el control del peso corporal y la ingesta diaria de alimentos. En cuanto a si el tipo de desayuno influye en estos resultados, hay evidencia acumulada que apoya los efectos del consumo de proteína y contenido de fibra en el desayuno, así como el consumo de más energía durante las horas de la mañana. Sin embargo, la mayoría de los estudios que testaron la composición y el contenido del desayuno no controlaron los comportamientos habituales del desayuno, ni tampoco estos estudios incluyeron un grupo control que no realizara el desayuno. Por lo tanto, no está claro si la adición de estos tipos de desayuno juega un papel causal en el control de peso. La investigación futura, incluyendo grandes ensayos controlados aleatorios de duración a más largo plazo (≥ 6 meses) con un enfoque en factores dietéticos clave, parece evidente para fundamentar mejores recomendaciones de desayuno con el objetivo de la prevención y / o el tratamiento de la obesidad.

La evidencia reducida para el desayuno debe tenerse en cuenta a la hora de realizar recomendaciones específicas para el resto de las comidas. En este sentido la Asociación Americana del Corazón (AHA), ante la preocupación y controversia existente de la influencia del horario de las comidas, ha realizado un documento de Consenso por su grupo de expertos sobre horarios de las comidas (10), en el que concluyen que todavía son necesarios más estudios para aumentar el nivel de evidencia sobre recomendaciones específicas generalizadas de cuando comer y qué comer en cada comida según la hora del día. Lo que sí que concluyen con rotundidad es que al menos en Estados Unidos están desapareciendo los horarios y la cantidad de las comidas clásicas y se está sustituyendo este patrón de comidas por un “snacking” (picoteo continuo). Por ello en su publicación centran la atención en minimizar este picoteo y volver a recuperar las comidas espaciadas tradicionales, o al menos intentar dar unas pautas para que este picoteo se produzca con alimentos hipocalóricos saludables (10).

2. GENES RELOJ Y SUS VARIANTES GENÉTICAS

Las consideraciones realizadas anteriormente sobre ritmos circadianos, horas de sueño, horas de comidas, etc., todavía alcanzar una mayor nivel de complejidad si tenemos en cuenta que existen unos genes, conocidos como genes reloj que regulan estos ritmos circadianos y as su vez su secuencia puede tener variaciones de manera que el efecto de esos genes reloj puede ser diferente en unas personas y otras en función de sus polimorfismos genéticos. Dado que es un tema complejo que todavía está en estudio, nos limitaremos a proporcionar una breve descripción de los principales genes reloj y de los efectos de sus principales polimorfismos genéticos en fenotipos de obesidad y de síndrome metabólico. Más complejas son las interacciones de estos polimorfismos con la dieta, con el sueño y otras variables del estilo de vida determinando los fenotipos de obesidad y de síndrome metabólico, y no pretendemos profundizar en ellas.



Así, en el ámbito de la cronobiología se han realizado importantes avances identificando los genes que controlan los ritmos circadianos (19). Los relojes circadianos, que comprenden los genes del reloj, se encuentran en todos los órganos del cuerpo y controlan los eventos fisiológicos diarios. El reloj central que domina los ritmos de actividad es regulado por ciclos luz / oscuridad, mientras que los relojes periféricos que regulan los ritmos metabólicos locales se modulan mediante ciclos de alimentación / ayuno. Debido a que el sistema circadiano organiza la homeostasis de toda la energía, incluyendo la ingesta de alimentos, la acumulación de grasa y el gasto calórico, la interrupción de los relojes circadianos conduce a trastornos metabólicos. Esto está dando lugar a la denominada crononutrición, que nos ayudará a conocer mejor los fenotipos matutinos o vespertinos de cada individuo y también a realizar mejores consejos nutricionales en el desayuno y en la distribución del resto de las comidas a lo largo de la jornada.

El reloj circadiano neural se encuentra situado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo organizando los ritmos conductuales y fisiológicos durante ciclos de 24 horas. (20). En los mamíferos, el ritmo circadiano central está regulado por un bucle de retroalimentación de transcripción-traducción autónoma de células que proporciona un patrón de expresión rítmica a los genes de reloj. Durante el día, los factores de transcripción CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) y NPAS2 (Neuronal PAS Domain Protein 2) forman complejos con ARNTL o BMAL1 y ARNTL2 o BMAL2 (Brain and Muscle ARNT-Like 1-2) para activar la transcripción de PER1 / PER2 (Period Circadian Clock) y CRY1 / CRY2 (Cryptochrome Circadian Clock). Las proteínas PER y CRY heterodimerizadas se trasladan al núcleo y reprimen la acción de CLOCK / BMAL1, formando así un bucle de retroalimentación negativa. Estudios en humanos indican que variaciones genéticas en los genes del reloj están asociadas con el sueño, estado anímico, el sistema cardiovascular, gastrointestinal y metabólico, entre los que se incluiría la obesidad (21, 22).

3. GEN CLOCK

Este gen se localiza en el cromosoma 4q12, y codifica para un factor de transcripción de la extremidad positiva del reloj molecular que forma un complejo con BMAL, el cual se considera un componente central en la regulación del reloj circadiano (20), que se encuentra implicado en alteraciones metabólicas (23). Varias líneas de evidencia apoyan la conexión entre variantes del gen CLOCK y el sobrepeso y obesidad (24). Ratones knockout para el gen CLOCK presentan hiperfagia, obesidad, desarrollo de Síndrome Metabólico, disminución del gasto energético, adiposidad, y alteraciones en el metabolismo lipídico y glucídico (20).

En humanos, diversos polimorfismos del gen CLOCK (rs1464490, rs3749474, rs4864584, rs4580704 y rs18012602) han sido asociados con obesidad, hipertensión, hiperglicemia y mayor prevalencia de diabetes en estudios transversales (23, 25, 26). Diversos estudios han observado que los portadores del alelo menor G presentaban menor peso, menor concentración de insulina plasmática y menor riesgo de hiperglucemia (20, 23-29).

Otra línea importante es el análisis de interacciones entre este polimorfismo y otras variables del estilo de vida como podría ser la actividad física o el consumo de tabaco. Aunque para el gen CLOCK existe escasa evidencia sobre su interacción con el consumo de tabaco, para otros genes circadianos sí que se ha observado, una



interacción gen-ambiente con el mismo. Así se han descrito interacciones entre el gen PER3 y el RORB (Retinoic acid- related Orphan Receptors) con el tabaco teniendo efectos en el síndrome metabólico (30). Además, se ha visto que el humo de tabaco ambiental modula la expresión del gen BMAL1. Estudios en ratones han detectado como la exposición al humo de tabaco alteró la expresión génica de genes circadianos en pulmón y cerebro (31).

Aunque algunos polimorfismos en el gen CLOCK se habían asociado con mayores niveles de glucosa en ayunas y prevalencia de diabetes tipo 2, ningún estudio previo había demostrado la influencia de polimorfismos en el gen CLOCK y la incidencia de diabetes tipo 2 de manera prospectiva. Partiendo de esta necesidad, nuestro grupo investigó la influencia del polimorfismo CLOCK-rs4580704 C>G en 3671 personas no diabéticas a nivel basal que participaban en el estudio “Prevención con Dieta Mediterránea” (30). A nivel basal en el total de los participantes incluidos en el estudio (n= 7098), incluyendo también personas diabéticas, este polimorfismo en el gen CLOCK se asoció significativamente con menor peso en los portadores de la variante alélica, replicando resultados en otras poblaciones en cuanto a la influencia de este polimorfismo en el peso corporal. La novedad del estudio residía, sin embargo, en conocer su asociación o no con incidencia de diabetes tipo 2. Al analizar esta asociación tras 5 años de seguimiento, mediante modelos de regresión de Cox ajustados por posibles variables de confusión, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre dicho polimorfismo y la incidencia de diabetes. Comparando los portadores de la variante alélica G con los homocigotos CC, encontramos una disminución de la incidencia de diabetes en este grupo de participantes. El riesgo relativo estimado fue de HR: 0,69; 95 % IC 0,54-0,87; P = 0,002). Paralelamente en este mismo estudio quisimos conocer en las personas ya diabéticas portadoras de la variante alélica G si este alelo en el gen CLOCK confería alguna protección adicional frente a la incidencia de enfermedad cardiovascular. Analizamos también mediante modelos de regresión multivariante de Cox la influencia de esta variante genética en la incidencia de ictus y obtuvimos un papel protector en los portadores del alelo G. Según nuestras estimaciones, los diabéticos portadores del alelo G tenían menos riesgo de ictus en comparación con los diabéticos homocigotos CC (HR: 0,61; 95 % IC 0,40-0,94; P = 0,024) en el modelo ajustado multivariado. Nuestros resultados junto con los de estudios previos, así como con los procedentes de modelos animales sugieren que este alelo G parece que proporciona una mejor flexibilidad en los ritmos circadianos, resultando protector para enfermedades cardiometabólicas ya que permitiría una mejor adaptación al cambio de horarios, tiempo de sueño, etc. Sin embargo los mecanismos específicos, así como sus interacciones con la dieta y otros factores del estilo de vida quedan todavía por investigar. Creemos que en un futuro no lejano podríamos tener nuevos resultados en este sentido.

4. GEN BMAL1

Este gen se localiza en el cromosoma 11q15 y codifica para un factor de transcripción de la extremidad positiva del reloj molecular que forma un complejo con el gen CLOCK. Se ha visto en modelos animales como el gen Bmal1 regula el metabolismo de la energía mitocondrial para mantener una normal secreción de insulina estimulada por glucosa. Su interrupción conduce al desarrollo de diabetes debido a la pérdida de esta capacidad. Los ratones con una delección de Bmal1, desarrollan hiperglucemia e hipoinsulinemia, lo que sugiere la disfunción de las



células β . Sin embargo, los mecanismos subyacentes no son totalmente conocidos (32-35). En humanos, polimorfismos en el gen *BMAL1*, se han asociado con diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa (32, 34, 36). Asimismo, se ha visto que variantes genéticas del gen *BMAL1* se asocian con el desarrollo de hipertensión arterial (25, 33). Estudios en modelos animales knockout para *BMAL1* presentan alteraciones del comportamiento circadiano, pérdida de ritmicidad en la expresión de los genes diana, disminución del peso corporal, vida útil reducida, aumento del tiempo y fragmentación del sueño, alteración de la regulación de la tensión arterial, de la homeostasis de la glucosa, del metabolismo lipídico y la adipogénesis (33, 35, 37). Al mismo tiempo, estos ratones son los mejores modelos de envejecimiento prematuro, presentando síntomas característicos de envejecimiento (38). Por todo esto, el gen *BMAL1* tiene un papel importante en una gran variedad de funciones, incluida la obesidad aparte de la regulación del ritmo circadiano (33).

5. GEN *PER1*

PER1 pertenece a la familia de los genes periodos y se expresa en un ciclo circadiano. Se encuentra localizado en el cromosoma 17p13. El tiempo y la duración del sueño son influenciados por el reloj circadiano (39). Concretamente, el gen *PER1* se ha asociado con el patrón de sueño, por esto, se ha visto que diversos polimorfismos como el rs2253820 y rs2253820 están asociado con alteraciones y duración del sueño, respectivamente (21, 39, 40). Además, polimorfismos de este gen se han vinculado con el riesgo y agresividad de diferentes tipos de cánceres (29), así como con enfermedades metabólicas y obesidad (27).

Además de polimorfismos en estos genes, decenas de polimorfismos en genes *CLOCK* se han asociado con fenotipos de obesidad, aunque el nivel de consistencia es todavía bajo y es necesario realizar más estudios de estos polimorfismos con factores ambientales del estilo de vida. Es más, en los últimos años se han realizado estudios de asociación de genoma completo que nos han permitido identificar muchos más genes asociados al cronotipo de cada persona y construir las denominadas puntuaciones de riesgo genético que suman al mismo tiempo varios polimorfismos en los genes reloj que puede tener cada persona simultáneamente. A la espera de los resultados de estos estudios de puntuaciones de riesgo genético de genes reloj y de su interacción con variables de dieta y del estilo de vida determinando su influencia en obesidad y síndrome metabólico, podemos afirmar que nos encontramos en un campo muy prometedor en el que en breve se dispondrá de información relevante para poder realizar recomendaciones más personalizadas sobre la influencia de la horas de las comidas, del genotipo y de otras variables del estilo de vida interactuando conjuntamente.

6. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Ministerio de Salud (Instituto de Salud Carlos III) y el Ministerio de Economía y Competitividad-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) [CIBER 06/03, SAF2009-12304 y SAF2016-80532-R], la Fundació La Marató de TV3 [538/U/2016], la Generalitat Valenciana [PROMETEO2017/017], el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte [PRX17/00500], y por la Universidad Jaume I [P1-1B2013-54 y COGRUP/2016/06].



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. (2017). Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 173: 94-106.
2. Broussard JL, Van Cauter E. (2016). Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 23(5): 353-359.
3. Tarquini R, Mazzocchi G. (2017). Clock genes, metabolism, and Cardiovascular Risk. *Heart Fail Clin.* 13(4): 645-655.
4. Kecklund G, Di Milia L, Axelsson J, et al. (2012). 20th International Symposium on Shiftwork and Working Time: biological mechanisms, recovery, and risk management in the 24-h society. *Chronobiol Int.* 29(5): 531-536.
5. McHill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, (2017). Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr.* 106(5): 1213-1219.
6. Dulloo AG, Miles-Chan JL, Montani JP. (2017). Nutrition, movement and sleep behaviours: their interactions in pathways to obesity and cardiometabolic diseases. *Obes Rev.* 18 Suppl 1: 3-6.
7. Johnston JD, Ordovás JM, Scheer FA, et al. (2016). Circadian rhythms, metabolism, and chrononutrition in rodents and humans. *Adv Nutr.* 7(2): 399-406.
8. Garaulet M, Gómez-Abellán P. (2014). Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiol Behav.* 134: 44-50.
9. Beccuti G, Monagheddu C, Evangelista A, et al. (2017). Timing of food intake: Sounding the alarm about metabolic impairments? A systematic review. *Pharmacol Res.* 125(Pt B): 132-141.
10. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, et al. American Heart Association Obesity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. (2017). Meal timing and frequency: Implications for cardiovascular disease prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 135(9): e96-e121.
11. Uzhova I, Fuster V, Fernández-Ortiz A, et al. (2017). The importance of breakfast in atherosclerosis disease: Insights from the PESA study. *J Am Coll Cardiol.* 70(15): 1833-1842.
12. Edefonti V, Rosato V, Parpinel M, et al. (2014). The effect of breakfast composition and energy contribution on cognitive and academic performance: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 100(2): 626-656.
13. Núñez C, Cuadrado C, Carbajal A, et al. (1998). Modelo actual de desayuno en grupos de diferente edad: niños, adolescentes y adultos. *Nutr Hosp;* XIII(4): 431-435.
14. Galioto R, Spitznagel MB. (2016). The effects of breakfast and breakfast composition on cognition in adults. *Adv Nutr.* 7(3): 576S-589S.
15. Sanchez-Aguadero N, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, et al. (2016). Postprandial effect of breakfast glycaemic index on vascular function, glycaemic control and cognitive performance (BGI study): study protocol for a randomised crossover trial. *Trials.* 17(1): 516.
16. Zakrzewski JK, Gillison FB, Cumming S, et al., ISCOLE Research Group. (2015). Associations between breakfast frequency and adiposity indicators in children from 12 countries. *Int J Obes Suppl.* 5(Suppl 2): S80-S88.



17. Leidy HJ, Gwin JA, Roenfeldt CA, et al. (2016). Evaluating the intervention-based evidence surrounding the causal role of breakfast on markers of weight management, with specific focus on breakfast composition and size. *Adv Nutr.* 7(3): 563S-575S.
18. Clayton DJ, James LJ. (2016). The effect of breakfast on appetite regulation, energy balance and exercise performance. *Proc Nutr Soc.* 75 (3): 319-327.
19. Oike H, Oishi K, Kobori M. (2014). Nutrients, Clock genes, and chrononutrition. *Curr Nutr Rep.* 3: 204-212.
20. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. (2005). Obesity and Metabolic Syndrome in Circadian Clock Mutant Mice. *Science.* 308 (5724): 1043-1045.
21. Lee KA, Gay C, Byun E, et al. (2015). Circadian regulation gene polymorphisms are associated with sleep disruption and duration, and circadian phase and rhythm in adults with HIV. *Chronobiol Int.* 32(9): 1278-1293.
22. Song HM, Cho CH, Lee HJ, et al. (2016). Association of CLOCK, ARNTL, PER2, and GNB3 polymorphisms with diurnal preference in a Korean population. *Chronobiol Int.* 33(10): 1455-1463.
23. Garaulet M, Lee YC, Shen J, et al. (2009). CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 90(6): 1466-1475.
24. Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, et al. (2008). Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr.* 87(6): 1606-1615.
25. Marcheva B, Ramsey KM, Peek CB, et al. (2013). Circadian clocks and metabolism. *Handb Exp Pharmacol.* 217: 127-155.
26. Zhang L, Ptáček LJ, Fu YH. (2013). Diversity of human clock genotypes and consequences. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 119: 51-81.
27. Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. (2010). The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes (Lond).* 34(12): 1667-1683.
28. Corella D, Asensio EM, Coltell O, et al. (2016). CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovasc Diabetol.* 15: 4.
29. Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, et al. (2016). Evidences of polymorphism associated with circadian system and risk of pathologies: A review of the literature. *Int J Endocrinol.* 2016: 2746909.
30. Lin E, Kuo PH, Liu YL, et al. (2017). Effects of circadian clock genes and health-related behavior on metabolic syndrome in a Taiwanese population: Evidence from association and interaction analysis. *PLoS One.* 12(3): e0173861.
31. Hwang JW, Sundar IK, Yao H, et al. (2014). Circadian clock function is disrupted by environmental tobacco/cigarette smoke, leading to lung inflammation and injury via a SIRT1- BMAL1 pathway. *FASEB J.* 28(1): 176-194.
32. Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, et al (2004). BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol.* 2(11): e377.
33. Woon PY, Kaisaki PJ, Bragança J, et al. (2007). Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104(36):14412-7.
34. Lee J, Kim MS, Li R, et al. (2011). Loss of Bmal1 leads to uncoupling and impaired glucose-stimulated insulin secretion in β -cells. *Islets.* 3(6): 381-388.



35. Huang Y, Wang H, Li Y, et al. (2017). Poor sleep quality is associated with Dawn phenomenon and impaired circadian clock gene expression in subjects with type 2 Diabetes mellitus. *Int J Endocrinol.* 2017:4578973.
36. Pappa KI, Gazouli M, Anastasiou E, et al. (2013). The major circadian pacemaker ARNT-like protein-1 (BMAL1) is associated with susceptibility to gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 99(2): 151-157.
37. Scott EM, Carter AM, Grant PJ. (2008). Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond).* 32(4): 658-662.
38. Kondratov RV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, et al. (2006). Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev.* 20(14): 1868-1873.
39. Allebrandt KV, Teder-Laving M, Akyol M, et al (2010). CLOCK gene variants associate with sleep duration in two independent populations. *Biol Psychiatry.* 67(11): 1040-1047.
40. Lim AS, Chang AM, Shulman JM, et al. (2012). A common polymorphism near PER1 and the timing of human behavioral rhythms. *Ann Neurol.* 72(3): 324-334.



10 NUTRICIÓN DE PRECISIÓN PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO.

Ramos-López O¹, Milagro FI^{1,2} Riezu-Boj JI^{1,3} Zulet MA^{1,2,3} Martínez JA^{1,2,3,4}

^a Departamento de Nutrición, Ciencias de la Alimentación y Fisiología y Centro de Investigación en Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

^c Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España.

^d Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Alimentación (IMDEA Alimentación), Madrid, España.

E-mail: jalfmtz@unav.es

RESUMEN

Los efectos adversos de la obesidad y sus comorbilidades continúan siendo una de las principales preocupaciones sociales y sanitarias debido a la falta de medidas eficaces para su prevención y tratamiento. La nutrición de precisión es un enfoque terapéutico emergente que tiene en cuenta no solo la información genética, epigenética y metagenómica de un individuo, sino también la edad, el género, los antecedentes clínicos y familiares y el estado fisiopatológico individual. Los avances en las ciencias “ómicas” están contribuyendo a una mejor comprensión del papel de las variantes genéticas, marcas epigenéticas, patrones de expresión génica, composición de la microbiota intestinal y del metaboloma en el desarrollo de obesidad y sus complicaciones a través de su interacción con factores ambientales, y su participación en distintas respuestas terapéuticas. Estos conocimientos científicos basados en tecnologías “ómicas” están permitiendo el diseño de estrategias innovadoras para el control de las enfermedades crónicas más comunes en la era de la nutrición de precisión.

Palabras clave: Polimorfismos, epigenética, transcriptómica, metabolómica, microbiota, nutrición de precisión.



SUMMARY

The adverse effects of obesity and associated comorbidities on health remain a major concern due to the lack of effective interventions for its prevention and treatment. Precision nutrition is an emerging therapeutic approach that takes into account not only the individual's genetic, epigenetic and metagenomic information, but also age, gender, clinical and family history, and pathophysiological status. Advances in the “omics” sciences are contributing to a better understanding of the role of genetic variants, epigenetic marks, patterns of gene expression, and composition of the intestinal microbiota and the metabolome in the development of obesity and its complications through their interaction with environmental factors, and their participation in therapeutic responses. This scientific knowledge based on “omics” technologies is enabling the design of innovative strategies for the control of common chronic diseases in the era of precision nutrition.

Key words: Polymorphisms, epigenetics, transcriptomics, biomarkers, metabolomics, microbiota, precision nutrition



1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una epidemia global. Se estima que más del 35% de la población mundial (2100 millones de personas) presenta sobrepeso u obesidad utilizando el índice de masa corporal (IMC) como marcador de adiposidad (1). La obesidad se asocia con un gran número de problemas de salud incluyendo síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 y esteatosis hepática, conllevando importantes costos económicos y sociales (2). En consecuencia, un análisis sistemático ha revelado que la obesidad y el sobrepeso causaron 3,4 millones de muertes en 2010 (3).

El consumo a largo plazo de dietas de alta densidad energética, ricas en grasas y azúcares, unido a la adopción de un estilo de vida sedentario, contribuyen al desarrollo de obesidad y complicaciones asociadas (4). Por otra parte, las interacciones entre factores genéticos y epigenéticos con el medio ambiente (dieta y actividad física) desempeñan un papel importante en la determinación de los fenotipos individuales (5). La medicina de precisión se refiere a la terapéutica de la enfermedad basada en las diferencias interindividuales, incluyendo aquí el perfil genético y epigenético, el fenotipo, el género, el microbioma y las características ambientales junto con sus interacciones (6). En este contexto, la nutrición de precisión se considera una parte importante de la medicina de precisión que puede ayudar a establecer pautas nutricionales individualizadas en lugar de recomendaciones generales para el conjunto de la población (7).

Este documento revisa los avances en las ciencias “ómicas” que están contribuyendo a una mejor comprensión del papel de las variantes genéticas, marcas epigenéticas, patrones de expresión génica, composición de la microbiota intestinal y del metaboloma en el desarrollo de obesidad y sus complicaciones a través de su interacción con factores ambientales, y el modo en que estos pueden modificar las distintas respuestas terapéuticas (8). La integración del conocimiento derivado de los diferentes enfoques “ómicos” es necesaria para diseñar nuevas herramientas terapéuticas que permitan la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas mediante la nutrición de precisión (Figura 1).

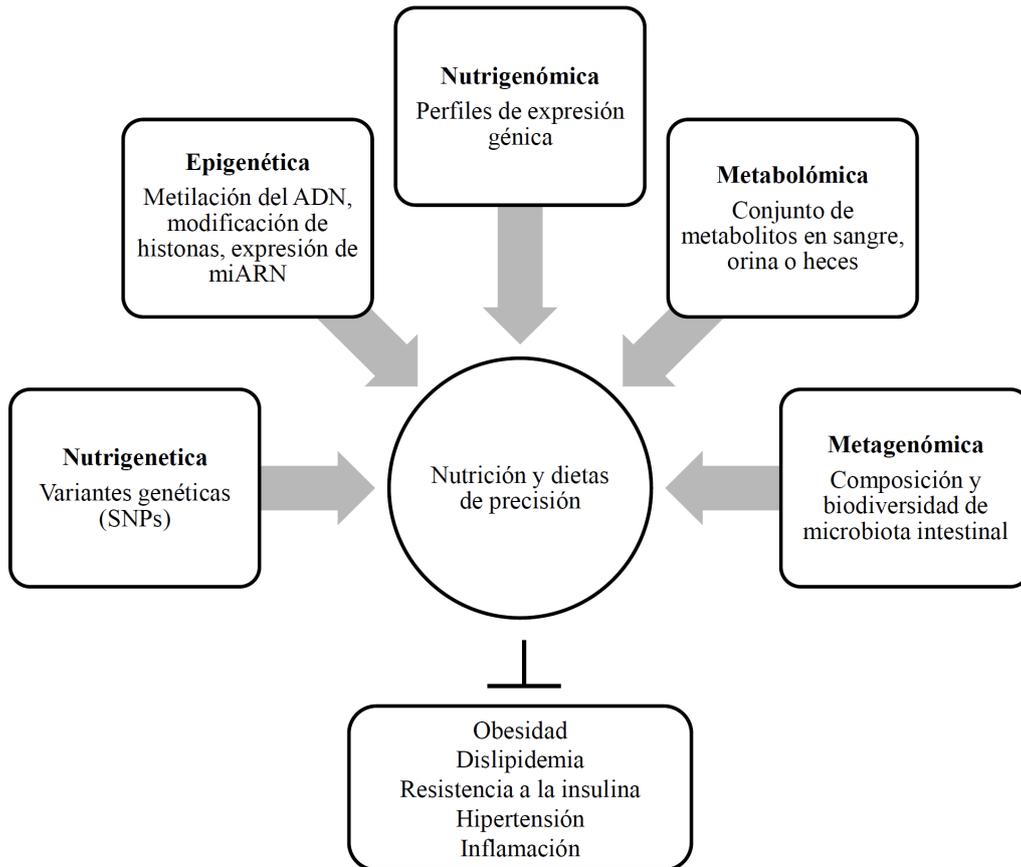


Figura 1. Nutrición de precisión para la prevención y el tratamiento de la obesidad y las enfermedades crónicas asociadas.

2. NUTRIGENÉTICA

La Nutrigenética se define como la ciencia que estudia el efecto de la herencia/acervo genético en la respuesta a la dieta (9). En los últimos años, estudios nutrigenéticos han permitido la identificación de variantes genéticas, incluyendo polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés) y otras variantes estructurales, asociadas con la susceptibilidad a enfermedades crónicas a través de su interacción con factores nutricionales. Estos avances científicos están contribuyendo a la prevención y tratamiento de estas enfermedades mediante: 1) predicción de riesgos individuales; 2) explicación de su etiología; y 3) personalización de su abordaje nutricional (10).

Los SNPs son la variación genética más estudiada en el campo de la nutrición de precisión. En este sentido, un gran número de SNPs se han asociado con enfermedades crónicas comunes a través de su interacción con la ingesta de macro y micronutrientes, o con el consumo de determinados alimentos y patrones dietéticos. Algunos ejemplos incluyen polimorfismos en genes relacionados con la percepción gustativa, incluyendo los receptores del sabor dulce (TAS1R2) (11) y graso (CD36) (12), los cuales se han asociado con dislipidemia en la población mexicana con dietas altas en hidratos de carbono y grasas, respectivamente. También, SNPs en genes que codifican proteínas relacionadas con el transporte de lípidos confirieron un mayor riesgo de síndrome metabólico en sujetos con un patrón dietético occidental (13). Del



mismo modo, una variante genética en el gen del citocromo CYP1A2 se relacionó con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos que consumieron cantidades moderadas y elevadas de café (14). Por su parte, Goñi y colaboradores (15) han reportado que la asociación del polimorfismo rs1799983 en el gen que codifica para la óxido nítrico sintasa (NOS3) con hipertensión podría estar influenciada parcialmente por la ingesta de grasa saturada y monoinsaturada en población europea. Además, algunos estudios han utilizado “scores” de riesgo genético (GRS, por sus siglas en inglés) para evaluar el efecto acumulativo de SNPs en la susceptibilidad a la enfermedad. En este área, se ha observado que el consumo de macronutrientes modifica la asociación de un GRS para obesidad con mayores valores de adiposidad (16). Asimismo, en varios estudios de cohortes un GRS para obesidad interactuó con la ingesta de bebidas azucaradas (17), y de alimentos fritos (18) en relación con el IMC y la obesidad.

Por otra parte, interacciones entre SNPs y dieta están implicadas en las respuestas diferenciales a dietas hipocalóricas o modificadas según el contenido de macronutrientes (grasas, proteínas e hidratos de carbono). En este contexto, estudios realizados en varias poblaciones han investigado los efectos de varios SNPs sobre la pérdida y regainancia de peso, y las mejoras metabólicas relacionadas con los niveles de lípidos circulantes y la resistencia a la insulina. Estas investigaciones incluyen polimorfismos en genes involucrados en la regulación de la ingesta de alimentos, metabolismo de lípidos y lipoproteínas, señalización de insulina, homeostasis de la glucosa, respuesta inflamatoria, metabolismo de aminoácidos y ciclo circadiano (19). Por ejemplo, una ingesta alta de proteína total y proteína de origen animal se ha asociado con una menor pérdida de peso en mujeres portadoras del alelo menor del SNP rs10830963 en el gen que codifica para el receptor de melatonina 1B (MTNR1B) (20). Por otra parte, De Luis y colaboradores (21) reportaron una mejor respuesta metabólica en sujetos portadores del alelo de referencia del SNP rs1800629 en el gen TNFA después del consumo de una dieta alta en proteínas. En cuanto a la relación entre los GRS y las respuestas dietéticas, individuos con un bajo GRS para diabetes presentaron mayores beneficios en resistencia a la insulina y función de células beta cuando consumieron una dieta baja en proteínas (22). Por el contrario, sujetos con un alto GRS para trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono mostraron mayores incrementos en glucosa al consumir una dieta alta en grasa (23).

Otros estudios nutrigenéticos han evaluado el efecto de SNPs en el cambio de hábitos alimentarios. Por ejemplo, dentro del estudio Food4me, una nutrición personalizada basada en el gen de apolipoproteína E (APOE) fue más eficaz en la reducción de la ingesta de grasas saturadas en comparación con una asesoría nutricional convencional (24). Asimismo, otra investigación ha reportado una mayor adherencia a una dieta Mediterránea entre los participantes que recibieron nutrición personalizada basada en cinco genes de respuesta a nutrientes en comparación con los que recibieron recomendaciones dietéticas con base en la dieta actual y en el fenotipo (25). Además, se ha documentado que la divulgación de la información genética individual con respecto al genotipo de la enzima convertidora de angiotensina I (ACE) para una nutrición personalizada dio lugar a mayores cambios en la ingesta de sodio comparado con el asesoramiento dietético para la población en general (26). Del mismo modo, individuos que fueron informados sobre su genotipo de la desaturasa de ácidos grasos 1 (FADS1) mostraron una mayor consciencia del papel de los ácidos grasos omega-3 en la salud, y reportaron menos barreras para su consumo que aquellos sujetos que no recibieron su información genética (27).



3. NUTRIGENÓMICA

La nutrición puede ejercer su efecto en la salud por afectar directamente a la expresión de genes que regulan vías metabólicas críticas. La nutrigenómica estudia el papel de los nutrientes y los compuestos bioactivos de los alimentos en la expresión génica (28). Hasta la fecha, un gran número de estudios han evaluado el efecto de diferentes factores dietéticos en los perfiles de expresión génica que están relacionados con la susceptibilidad a desarrollar enfermedades crónicas. Por ejemplo, dietas ricas en grasas, especialmente en ácidos grasos saturados, indujeron perfiles de expresión génica relacionados con la inflamación, la intolerancia a la glucosa y la acumulación de lípidos hepáticos (29). Por otro lado, dietas bajas en proteína aumentaron la expresión de genes implicados en la gluconeogénesis hepática, produciendo intolerancia a la glucosa (30). Además, dietas deficientes en colina y folato se asociaron con la alteración de genes implicados en el metabolismo de lípidos, influyendo en la susceptibilidad y progresión de esteatosis hepática (31). Asimismo, la deficiencia de cromo redujo la expresión de genes involucrados en la señalización de la insulina, evidenciando su papel en la patogénesis de diabetes (32); mientras que la insuficiencia de vitamina A (33) podría aumentar la susceptibilidad a presentar eventos cardiovasculares a través de la regulación de genes proinflamatorios y lipogénicos.

Estudios experimentales han demostrado los efectos beneficiosos de algunos nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos por modular la expresión de genes críticos. En este contexto, el consumo de una dieta Mediterránea redujo la expresión postprandial de genes que codifican proteínas relacionadas con la inflamación, la aterogénesis y el estrés oxidativo (34). Una ingesta alta de ácidos grasos monoinsaturados a través del consumo de aceite de oliva se asoció con una menor expresión de genes implicados en la inflamación y en la acumulación anormal de lípidos (35). También, dietas con alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados regularon favorablemente la expresión de genes implicados en la homeostasis energética (36). Dietas con restricciones energéticas suplementadas con ácido eicosapentaenoico y ácido α -lipoico se correlacionaron con un incremento en la expresión de genes implicados en la oxidación de ácidos grasos, así como con la inhibición de genes lipogénicos (37). Mientras tanto, dietas ricas en proteínas previnieron y revirtieron la esteatosis hepática modulando la expresión de genes que regulan el metabolismo de los lípidos en el hígado (38). Por su parte, el resveratrol ha mostrado efectos anti-aterogénicos al disminuir la expresión de metaloproteinasas que favorecen la formación y progresión de la placa aterosclerótica (39). Cabe destacar que, en ratas, la administración de polifenoles presentes en manzanas aparentemente previno el desarrollo de obesidad inducida por la dieta a través de la regulación de genes implicados en la adipogénesis, lipólisis y oxidación de ácidos grasos (40).

Los perfiles de expresión génica también se han utilizado para predecir la capacidad de respuesta a los tratamientos nutricionales. En esta área, se ha encontrado que, antes del consumo de una dieta baja en grasas, el perfil de expresión génica en tejido adiposo era capaz de diferenciar los respondedores de los no respondedores, así como servir como un predictor de pérdida de peso (41). El análisis de expresión génica en tejido adiposo subcutáneo reveló que los genes que regulaban el metabolismo de los ácidos grasos, el ciclo del ácido cítrico, la fosforilación oxidativa y la apoptosis estaban diferencialmente regulados entre sujetos que mantuvieron la



pérdida de peso y aquellos que reganaron peso tras una dieta baja en calorías (42). Asimismo, los niveles de expresión de genes proinflamatorios fueron mayores al finalizar una dieta hipocalórica en aquellos sujetos con reganancia de peso (43). También se ha observado que el perfil de expresión génica en tejido adiposo era diferente entre sujetos con buen mantenimiento y reganancia de peso tras un programa de pérdida de peso (44). En esta investigación, los análisis de vías de señalización revelaron que la fosforilación oxidativa mitocondrial era el principal proceso biológico asociado con la pérdida de peso continua a largo plazo.

4. EPIGENÉTICA

La epigenética se ha definido como “procesos heredables y reversibles que regulan la expresión génica sin cambios concomitantes en la secuencia codificante del ADN” (45). El control epigenético de la expresión génica está implicado en procesos biológicos y fisiológicos críticos, como el silenciamiento de dominios cromosómicos específicos, el desarrollo embrionario, la diferenciación celular y la organogénesis. Sin embargo, la alteración de los fenómenos epigenéticos puede afectar al fenotipo y la función celular, dando lugar a la aparición y progresión de diversas enfermedades crónicas (46). En este sentido, interacciones complejas entre los factores nutricionales y la metilación del ADN, las modificaciones covalentes de las histonas y los ARN no codificantes, incluidos los microARNs (miARNs), se han relacionado con obesidad y sus alteraciones metabólicas asociadas. Por ejemplo, dietas altas en grasas y azúcares se asocian con patrones anormales de metilación de genes que controlan el apetito, lo que puede contribuir al desarrollo de obesidad (47). Dietas bajas en proteínas indujeron alteraciones en los niveles séricos de glucosa y lípidos a través de modificaciones de histonas en genes reguladores clave (48). Las deficiencias de colina y folato produjeron cambios en la expresión de miARNs responsables de la progresión de esteatosis hepática (49). Además, la ingesta baja de vitamina D podría aumentar el riesgo de desarrollar diabetes a través de la instauración de patrones de metilación aberrantes en genes implicados en la homeostasis de la glucosa y la señalización de la insulina (50).

Por otra parte, la característica reversible de las marcas epigenéticas ha dado lugar al diseño de intervenciones nutricionales específicas destinadas a revertir las alteraciones epigenéticas que podrían tener un impacto significativo en la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas comunes (51). Diversos estudios experimentales han investigado los mecanismos epigenéticos subyacentes a los efectos sobre la salud de algunos nutrientes y componentes bioactivos de los alimentos. Por ejemplo, se observó que los efectos antiinflamatorios de consumir una dieta Mediterránea estaban relacionados con la hipermetilación de genes proinflamatorios (52). La administración de ácidos grasos poliinsaturados moduló positivamente la expresión de varios miARNs relacionados con la inhibición de genes lipogénicos (53). Del mismo modo, polifenoles presentes en manzanas, y el pterostilbeno (de la misma familia química que el resveratrol), redujeron en ratas el desarrollo de obesidad inducida por dieta mediante la regulación del estado de metilación de genes implicados en el metabolismo de los lípidos (54). Además, en sujetos con síndrome metabólico, la ingesta de antioxidantes, incluyendo vitamina C, tocoferol y licopeno, se asoció con la actividad de la enzima arilesesterasa (ARE) y con la metilación del gen paraoxonasa-1 (PON1), cuyos efectos podrían contribuir a prevenir la oxidación de lipoproteínas, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares (55). Otro ensayo demostró que la regulación positiva de un miARN



(miR-539-5p) estuvo implicada en la inhibición de la lipogénesis *de novo* inducida por resveratrol en tejido adiposo en ratas (56).

Basado en estas evidencias, se ha propuesto que la introducción de estos compuestos dietéticos en una “dieta epigenética” podría servir como una estrategia eficaz para reducir la incidencia de obesidad y comorbilidades asociadas (57). Adicionalmente, otros ensayos han demostrado que algunos de los beneficios de la restricción energética sobre el estado de salud están mediados parcialmente por mecanismos epigenéticos, incluyendo la prevención de patrones aberrantes de metilación del ADN y alteraciones de la cromatina (58). En este sentido, se ha publicado que reducciones moderadas de ingesta calórica pueden contribuir a retrasar el inicio de algunas enfermedades relacionadas con el envejecimiento y prolongar la vida útil a través de mecanismos epigenéticos (59).

También, se ha observado que algunas marcas epigenéticas modulan el efecto de los tratamientos nutricionales sobre la pérdida de peso y los cambios en los perfiles metabólicos, los cuales podrían utilizarse como biomarcadores para predecir la capacidad de respuesta a prescripciones dietéticas (60). Por ejemplo, los niveles de metilación de genes implicados en la regulación del ciclo circadiano se correlacionaron con la magnitud de pérdida de peso después de un programa nutricional basado en un patrón dietético Mediterráneo (61). De forma similar, los patrones de metilación en genes reguladores del apetito se asociaron con la reganancia de peso (62). Por otra parte, reducciones en grasa corporal y lípidos séricos se relacionaron con cambios en el estado de metilación de genes involucrados en la respuesta inflamatoria y el metabolismo de los ácidos grasos (63). Además, se encontraron diferencias en la expresión basal de varios miARNs entre respondedores y no respondedores a un ensayo de pérdida de peso con dietas hipocalóricas (64). También, una intervención nutricional basada en la dieta Mediterránea fue capaz de inducir cambios en la expresión de dos miARNs (let-7b y miR-155-3p) en pacientes con síndrome metabólico, los cuales se han asociado con la regulación de genes inflamatorios (65).

5. METABOLÓMICA

La metabolómica es una “nueva” tecnología omica que permite la valoración simultánea de numerosos compuestos de bajo peso molecular presentes en una muestra biológica (orina, suero, heces), permitiendo así caracterizar e interpretar el estado metabólico de un sistema biológico (66). Este enfoque analítico permite caracterizar el fenotipo metabólico de un individuo que resulta de la influencia de factores internos y externos, incluyendo la genética, el microbioma intestinal, el estilo de vida y la dieta. Actualmente, existen dos tipos principales de análisis metabolómicos en investigación nutricional: el dirigido y el no dirigido. Por una parte, la metabolómica dirigida se utiliza para analizar metabolitos predeterminados en fluidos corporales con el fin de evaluar el cumplimiento/adherencia a un régimen dietético, la biodisponibilidad de compuestos alimentarios previamente conocidos y cambios endógenos asociados con la nutrición (67). Por otro lado, la metabolómica no dirigida se centra en investigar los cambios en la concentración de metabolitos en muestras biológicas para identificar nuevos biomarcadores relacionados con la ingesta de un alimento específico o patrón dietético, o su interacción con diversas enfermedades (68).



Por ejemplo, el análisis metabólico de muestras de orina de sujetos que consumieron una dieta suplementada con extracto de cacao permitió la evaluación del cumplimiento a la intervención nutricional y la biodisponibilidad de los compuestos de cacao dentro de las comidas (69). Otro estudio identificó cambios en los perfiles de ácidos grasos y aminoácidos en suero de adultos mayores con sobrepeso después de una intervención de pérdida de peso basada en una dieta hipocalórica (70). Asimismo, una dieta muy baja en hidratos de carbono se asoció con modificaciones favorables en ácidos grasos, aminoácidos y ácidos carboxílicos en sujetos obesos, los cuales podrían ser considerados como biomarcadores para evaluar los efectos beneficiosos para la salud de este tipo de intervención dietética (71). Recientemente, Geidenstam y colaboradores (72), encontraron diferencias en la concentración sérica de aminoácidos asociados a la obesidad entre sujetos con una pérdida de peso igual o mayor al 10% y aquellos con una pérdida menor al 10%. Además, el análisis del perfil metabólico en el suero de sujetos con síndrome metabólico permitió evaluar la adherencia a la dieta RESMENA (basada en el patrón dietético Mediterráneo) durante 6 meses de seguimiento, siendo los fosfolípidos y lisofosfolípidos los principales biomarcadores que se correlacionaron con el apego a la dieta (73).

Por otra parte, se han descrito metabolitos discriminatorios del consumo de algunos alimentos tales como frutas (prolina betaína, 4-hidroxihiplura y ácidos de frutas), proteína animal (3-metilhistidina, trimetilamina-N-óxido, colina, taurina y carnitina), y vino (etanol, tartrato, y ácidos del vino), entre otros (74). El análisis metabólico de muestras de orina para la caracterización de nuevos biomarcadores de la ingesta habitual de alimentos ricos en polifenoles (café, té, vino tinto, cítricos, manzanas y peras y productos de chocolate) identificó más de 80 metabolitos derivados del metabolismo de estos compuestos bioactivos que fueron asociados con el consumo de estos alimentos (75). De forma similar, se han descrito biomarcadores específicos de la ingesta de alimentos y bebidas con alto contenido en polifenoles incluyendo manzana (floreína), pomelo (naringenina), naranja (hesperetina), café (ácidos cafeico y clorogénico), té negro y vino (ácidos gálico y 4-O-metilgálico), principalmente (76). Además, el estudio de la composición de metabolitos fenólicos microbianos en muestras de heces humanas recogidas después del consumo regular de vino tinto reveló cambios en el contenido de ocho ácidos fenólicos, los cuales podrían proceder del catabolismo de los flavonoides del vino (77).

En relación a la aplicación de la metabolómica para la discriminación del consumo de patrones dietéticos, un estudio encontró diferencias en la concentración de metabolitos entre sujetos que consumieron dietas Mediterráneas (suplementadas con aceite de oliva extra virgen o con nueces) y quienes siguieron una dieta baja en grasa. Los metabolitos prominentes en los grupos de dieta Mediterránea estaban relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono, creatina, creatinina, aminoácidos, lípidos y co-metabolitos microbianos; mientras que el hipurato, la trimetilamina-N-óxido, la histidina y sus derivados y la xantosina fueron característicos de la dieta baja en grasa (78). Otro estudio mostró diferencias marcadas en el perfil de metabolitos en plasma entre dietas saludables basadas en productos de grano entero, pescado graso y arándanos en comparación con una dieta control con abundancia de pan de trigo refinado (79). Asimismo, diferentes índices de calidad de la dieta han sido asociados con los niveles de metabolitos en suero de individuos fumadores, algunos de los cuales correlacionaron, a su vez, con la mayoría de los componentes utilizados para evaluar la adherencia a la dieta (por ejemplo, frutas, verduras, granos enteros, pescado y grasas no saturadas) y su relación con la



salud (80). Por lo tanto, los análisis metabólicos están permitiendo categorizar metabólicamente a los individuos en distintos grupos en función de la ingesta alimentaria o prescripción dietética. En conjunto, la metabolómica se considera una plataforma de gran alcance para estudiar las interacciones entre la dieta, los nutrientes y el metabolismo y cómo estas relaciones contribuyen a la salud y a la enfermedad (81).

6. METAGENÓMICA

La microbiota intestinal está constituida por alrededor de 100 billones de microorganismos bacterianos (además de hongos, virus y arqueas), siendo Bacteroidetes y Firmicutes los dos principales grupos en adultos (más del 90% de la comunidad bacteriana intestinal total) según diversos análisis (82). La microbiota intestinal está íntimamente involucrada en numerosos aspectos fisiológicos del huésped, incluyendo el desarrollo del epitelio intestinal, motilidad, homeostasis energética, metabolismo de glucosa, expansión del tejido adiposo, inmunomodulación, producción de sustancias antimicrobianas, respuesta al estrés, regulación del comportamiento y respuesta inflamatoria (83). Sin embargo, alteraciones en el contenido y biodiversidad de la microbiota intestinal (disbiosis) se han asociado con el inicio y desarrollo de diversos trastornos metabólicos, como la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus. En comparación con sujetos sanos, algunos ensayos han encontrado cambios en la microbiota intestinal en pacientes con resistencia a la insulina, favoreciendo una endotoxemia metabólica (84). Asimismo, la obesidad se vincula con un incremento en la proporción de Firmicutes acompañado con una reducción en Bacteroidetes, lo cual se ha relacionado con una mayor capacidad de obtención de energía de los alimentos y una mayor inflamación de bajo grado (85).

La microbiota intestinal es una entidad dinámica que puede ser modificada por diversos factores ambientales incluyendo la dieta (86). Por ejemplo, ensayos experimentales en modelos animales han mostrado que dietas con alto contenido en grasa se asocian con incrementos en la abundancia de Firmicutes y con una disminución de Bacteroidetes (87). Por el contrario, estudios en ratones han indicado que dietas reducidas en hidratos de carbono resultan en poblaciones enriquecidas de Bacteroidetes (88). En humanos, un consumo habitual de cereales integrales, caracterizados por contener gran cantidad de fibra dietética (89), y de una bebida a base de arándanos ricos en antocianinas (90) se asociaron con un aumento en el contenido de bifidobacterias, las cuales contribuyen positivamente al mantenimiento de la salud intestinal. Otros análisis mostraron una reducción en la relación Firmicutes/Bacteroidetes atribuibles al consumo de leche de soja en sujetos con exceso de peso (91), mientras que la ingesta de pistachos se asoció con una mayor capacidad intestinal para la producción de butirato, un ácido graso de cadena corta con ciertas propiedades antiinflamatorias (92).

De particular interés es el estudio del papel de los polifenoles de la dieta y los procesos inflamatorios en la progresión de la enfermedad mediada por la microbiota intestinal (93). En este sentido, la administración de pterostilbeno (una molécula similar al resveratrol) a ratas Zucker ejerció efectos antiobesidad, mejorando la función metabólica (sensibilidad a la insulina) e induciendo cambios estructurales en la composición de la microbiota intestinal (94). Asimismo, en esta investigación se observó que la suplementación con quercetina disminuyó la disbiosis microbiana intestinal inducida por una dieta alta en grasa y sacarosa en ratas Wistar, atenuando la



relación Firmicutes/Bacteroidetes e inhibiendo el crecimiento de especies bacterianas previamente asociadas a la obesidad inducida por dieta (Erysipelotrichaceae, Bacillus, Eubacterium cylindroides). Además, la administración de trans-resveratrol actuó a nivel intestinal, alterando la expresión de ARNm de proteínas de unión estrecha y genes asociados a la inflamación (95). Por lo tanto, la promoción de comunidades bacterianas intestinales “saludables” y la concomitante reducción de bacterias “perjudiciales” a través de la dieta podría ser un enfoque terapéutico para el control del peso corporal y otras alteraciones metabólicas relacionadas con el exceso de adiposidad.

El uso de tecnologías de secuenciación y los estudios metagenómicos han contribuido al conocimiento de la diversidad y función de las distintas poblaciones microbianas del tracto gastrointestinal y su impacto en la salud (96). Notablemente, una menor diversidad bacteriana se asocia con mayor adiposidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e inflamación sistémica (97). En sentido contrario, intervenciones dietéticas para la pérdida de peso se asocian con una mejora en la riqueza génica y en los fenotipos clínicos (tejido adiposo e inflamación sistémica). Por lo tanto, se ha sugerido que el número de genes de la microbiota intestinal puede tener un potencial predictivo para la respuesta a la dieta (98). Además, análisis de pirosecuenciación revelaron una reducción de la abundancia de bacterias productoras de endotoxinas y un incremento de bacterias protectoras de la barrera intestinal después de una intervención de pérdida de peso basada en cereales integrales, alimentos medicinales tradicionales chinos y prebióticos, lo cual a su vez mejoró la función de la barrera intestinal y redujo la endotoxemia e inflamación de bajo grado (99). Finalmente, otro hallazgo relacionado fue el aumento significativo de la abundancia bacteriana total y una disminución de la proporción Firmicutes/Bacteroidetes que fueron relacionados con la reducción de peso corporal en individuos con obesidad (100).

7. CONCLUSIONES FINALES

Las enfermedades metabólicas como la obesidad y sus comorbilidades asociadas continúan siendo un problema de salud importante debido a la falta de herramientas eficaces para su prevención y manejo. La ausencia de progreso relevante podría explicarse parcialmente debido a que las estrategias actuales se basan en recomendaciones nutricionales para la población general y no consideran la influencia de factores genéticos/epigenéticos/metagenómicos y su interacción con el medio ambiente (principalmente dieta y actividad física). La nutrición de precisión es una parte importante de la medicina personalizada y un enfoque emergente para la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas ya que tiene en cuenta la información genética/epigenética/metagenómica y los factores ambientales, incluido el estilo de vida personal. En los últimos años, las ciencias ómicas están contribuyendo a una mejor comprensión del modo en que las variantes genéticas, las modificaciones epigenéticas y la composición microbiana están implicadas en el desarrollo de diversas condiciones patológicas y la forma en que pueden modificar las respuestas terapéuticas. Otro enfoque terapéutico potencial es el uso de intervenciones nutricionales basadas en determinados nutrientes y compuestos bioactivos de los alimentos que pueden modificar las marcas epigenéticas y los patrones de expresión génica y composición microbiana. Por otra parte, el perfil metabólico permite evaluar la adherencia y el grado de respuesta individual a la dieta, además de servir como un biomarcador de salud e interacción con la alimentación. En conjunto, estos



avances científicos están permitiendo el diseño de estrategias innovadoras para la prevención, manejo y tratamiento de la obesidad y sus complicaciones en la era de la nutrición de precisión.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

AGRADECIMIENTOS

O. R. L. fue apoyado por una beca postdoctoral del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT, Num. CVU 444175) en colaboración con el Programa de Doctorado en Ciencias en Biología Molecular en Medicina de la Universidad de Guadalajara (CONACyT, PNPC 000091). Los autores agradecen también el apoyo económico por parte de IdiSNA, CIBERobn y MINECO (AGL2013-45554-R).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384: 766-781.
2. Seidell JC, Halberstadt J. (2015). The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab* 66 Suppl 2: 7-12.
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380: 2224-2260.
4. Kang JX. (2014). Nutritional problems and solutions for the modern health epidemic. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 7: 188-190.
5. Martínez JA, Milagro FI, Claycombe KJ, et al. (2014). Epigenetics in adipose tissue, obesity, weight loss, and diabetes. *Adv Nutr* 5: 71-81.
6. Aronson SJ, Rehm HL (2015) Building the foundation for genomics in precision medicine. *Nature* 526: 336-342.
7. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, et al. (2016). Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 9: 12-27.
8. Kohlmeier M, De Caterina R, Ferguson LR, et al. (2016). Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 2 - Ethics, Challenges and Endeavors of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 9: 28-46.
9. Simopoulos AP. (2010). Nutrigenetics/Nutrigenomics *Annu Rev Public Health* 31: 53-68.
10. Martínez JA. (2014). Perspectives on personalized nutrition for obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 7: I-III.
11. Ramos-Lopez O, Panduro A, Martínez-Lopez E, et al. (2016). Sweet Taste Receptor TAS1R2 Polymorphism (Val191Val) Is Associated with a Higher



- Carbohydrate Intake and Hypertriglyceridemia among the Population of West Mexico. *Nutrients* 8: 101.
12. Ramos-Lopez O, Panduro A, Martinez-Lopez E, et al. (2015). Genetic variant in the CD36 Gene (rs1761667) is associated with higher fat intake and high serum cholesterol among the population of West Mexico. *J Nutr Food Sci* 5: 353.
 13. Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Daneshpour MS, et al. (2015). Dietary patterns interact with APOA1/APOC3 polymorphisms to alter the risk of the metabolic syndrome: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Br J Nutr* 113: 644-653.
 14. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, et al. (2006). Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 295: 1135-1141.
 15. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, et al. (2017). Influence of fat intake and BMI on the association of rs1799983 NOS3 polymorphism with blood pressure levels in an Iberian population. *Eur J Nutr* 56: 1589-1596.
 16. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, et al. (2015). A genetic risk tool for obesity predisposition assessment and personalized nutrition implementation based on macronutrient intake. *Genes Nutr* 10: 445.
 17. Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. (2012). Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med* 367: 1387-1396.
 18. Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. (2016). Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *BMJ* 348: g1610.
 19. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, et al. (2016). Future perspectives of personalized weight loss interventions based on nutrigenetic, epigenetic, and metagenomic data. *J Nutr*. 146 (Supplement 4): 905S-912S
 20. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, et al. (2014). Gene-Gene Interplay and Gene-Diet Interactions Involving the MTNR1B rs10830963 Variant with Body Weight Loss. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 7: 232-242.
 21. De Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. (2016). Association of the TNF-alpha -308 G/A polymorphisms with metabolic responses secondary to a high protein/low carbohydrate versus a standard hypocaloric diet. *Nutr Hosp* 33: 267.
 22. Huang T, Ley SH, Zheng Y, et al. (2016). Genetic susceptibility to diabetes and long-term improvement of insulin resistance and β cell function during weight loss: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (POUNDS LOST) trial. *Am J Clin Nutr* 104: 198-204.
 23. Wang T, Huang T, Zheng Y, et al. (2016). Genetic variation of fasting glucose and changes in glycemia in response to 2-year weight-loss diet intervention: the POUNDS LOST trial. *Int J Obes (Lond)* 40: 1164-1169.
 24. Fallaize R, Celis-Morales C, Macready AL, et al. (2016). The effect of the apolipoprotein E genotype on response to personalized dietary advice intervention: findings from the Food4Me randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 104: 827-836.
 25. Livingstone KM, Celis-Morales C, Navas-Carretero S, et al. (2016). Effect of an Internet-based, personalized nutrition randomized trial on dietary changes associated with the Mediterranean diet: the Food4Me Study. *Am J Clin Nutr* 104: 288-297.
 26. Nielsen DE, El-Sohemy A. (2014). Disclosure of genetic information and change in dietary intake: a randomized controlled trial. *PLoS One* 9: e112665.



27. Roke K. (2017). Exploration of the perceived and actual benefits of omega-3 fatty acids and the impact of FADS1 and FADS2 genetic information on dietary intake and blood levels of EPA and DHA. *Appl Physiol Nutr Metab* 42: 333.
28. Ferguson LR. (2009). Nutrigenomics approaches to functional foods. *J Am Diet Assoc* 109: 452-458.
29. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, et al. (2017). Guide for current nutrigenetic, nutrigenomic and nutriepigenetic approaches for precision nutrition involving the prevention and management of chronic diseases associated with obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 10(1-2): 43-62.
30. Vo TX, Revesz A, Sohi G, et al. (2013). Maternal protein restriction leads to enhanced hepatic gluconeogenic gene expression in adult male rat offspring due to impaired expression of the liver X receptor. *J Endocrinol* 218: 85-97.
31. Tryndyak V, de Conti A, Kobets T, et al. (2012). Interstrain differences in the severity of liver injury induced by a choline- and folate-deficient diet in mice are associated with dysregulation of genes involved in lipid metabolism. *FASEB J* 26: 4592-4602.
32. Zhang Q, Sun X, Xiao X, et al. (2017). Dietary Chromium Restriction of Pregnant Mice Changes the Methylation Status of Hepatic Genes Involved with Insulin Signaling in Adult Male Offspring. *PLoS One* 12: e0169889.
33. Feng Y, Zhao LZ, Hong L, et al. (2013). Alteration in methylation pattern of GATA-4 promoter region in vitamin A-deficient offspring's heart. *J Nutr Biochem* 24: 1373-1380.
34. Camargo A, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, et al. (2012). Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. *Br J Nutr* 108: 500-508.
35. Varela LM, Ortega-Gomez A, Lopez S, et al. (2013). The effects of dietary fatty acids on the postprandial triglyceride-rich lipoprotein/apoB48 receptor axis in human monocyte/macrophage cells. *J Nutr Biochem* 24: 2031-2039.
36. Dziedzic B, Szemraj J, Bartkowiak J, et al. (2007). Various dietary fats differentially change the gene expression of neuropeptides involved in body weight regulation in rats. *J Neuroendocrinol* 19: 364-373.
37. Huerta AE, Prieto-Hontoria PL, Fernández-Galilea M, et al. (2017). Effects of dietary supplementation with EPA and/or α -lipoic acid on adipose tissue transcriptomic profile of healthy overweight/obese women following a hypocaloric diet. *Biofactors* 43: 117-131.
38. Garcia-Caraballo SC, Comhair TM, Verheyen F, et al. (2013) Prevention and reversal of hepatic steatosis with a high-protein diet in mice. *Biochim Biophys Acta* 1832: 685-695.
39. Huang Z, Wang C, Wei L, et al. (2008). Resveratrol inhibits EMMPRIN expression via P38 and ERK1/2 pathways in PMA-induced THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 374: 517-521.
40. Boqué N, de la Iglesia R, de la Garza AL, et al. (2013) .Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in Wistar rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. *Mol Nutr Food Res* 57: 1473-1478.
41. Mutch DM, Temanni MR, Henegar C, et al. (2007). Adipose gene expression prior to weight loss can differentiate and weakly predict dietary responders. *PLoS One* 2: e1344.
42. Mutch DM, Pers TH, Temanni MR, et al. (2011). A distinct adipose tissue gene expression response to caloric restriction predicts 6-mo weight maintenance in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 94: 1399-1409.



43. Goyenechea E, Parra D, Crujeiras AB, et al. (2009). A nutrigenomic inflammation-related PBMC-based approach to predict the weight-loss regain in obese subjects. *Ann Nutr Metab* 54: 43-51.
44. Márquez-Quiñones A, Mutch DM, Debard C, et al. (2010). Adipose tissue transcriptome reflects variations between subjects with continued weight loss and subjects regaining weight 6 mo after caloric restriction independent of energy intake. *Am J Clin Nutr* 92: 975-984.
45. Choi SW, Claycombe KJ, Martinez JA, et al. (2013). Nutritional epigenomics: a portal to disease prevention. *Adv Nutr* 4: 530-532.
46. Campión J, Milagro F, Martínez JA. (2010). Epigenetics and obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci* 94: 291-347.
47. Vucetic Z, Kimmel J, Totoki K, et al. (2010). Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. *Endocrinology* 151: 4756-4764.
48. Sohi G, Marchand K, Revesz A, et al. (2011). Maternal protein restriction elevates cholesterol in adult rat offspring due to repressive changes in histone modifications at the cholesterol 7 α -hydroxylase promoter. *Mol Endocrinol* 25: 785-798.
49. Tryndyak VP, Marrone AK, Latendresse JR, et al. (2016). MicroRNA changes, activation of progenitor cells and severity of liver injury in mice induced by choline and folate deficiency. *J Nutr Biochem* 28: 83-90.
50. Zhang H, Chu X, Huang Y, et al. (2014). Maternal vitamin D deficiency during pregnancy results in insulin resistance in rat offspring, which is associated with inflammation and I κ b α methylation. *Diabetologia* 57: 2165-2172.
51. Choi SW, Friso S. (2010). Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. *Adv Nutr* 1: 8-16.
52. Arpón A, Riezu-Boj JI, Milagro FI, et al. (2016). Adherence to Mediterranean diet is associated with methylation changes in inflammation-related genes in peripheral blood cells. *J Physiol Biochem*. 73(3): 445-455.
53. Gil-Zamorano J, Martin R, Daimiel L, et al. (2014). Docosahexaenoic acid modulates the enterocyte Caco-2 cell expression of microRNAs involved in lipid metabolism. *J Nutr* 144: 575-585.
54. Gracia A, Elcoroaristizabal X, Fernández-Quintela A, et al. (2014). Fatty acid synthase methylation levels in adipose tissue: effects of an obesogenic diet and phenol compounds. *Genes Nutr* 9: 411.
55. de la Iglesia R, Mansego ML, Sánchez-Muniz FJ, et al. (2014). Arylesterase activity is associated with antioxidant intake and paraoxonase-1 (PON1) gene methylation in metabolic syndrome patients following an energy restricted diet. *EXCLI J* 13: 416-426.
56. Gracia A, Miranda J, Fernández-Quintela A, et al. (2016). Involvement of miR-539-5p in the inhibition of de novo lipogenesis induced by resveratrol in white adipose tissue. *Food Funct* 7: 1680-1688.
57. Hardy TM, Tollefsbol TO. (2011). Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. *Epigenomics* 3: 503-518.
58. Li Y, Daniel M, Tollefsbol TO. (2011). Epigenetic regulation of caloric restriction in aging. *BMC Med* 9: 98.
59. Martin SL, Hardy TM, Tollefsbol TO. (2013). Medicinal chemistry of the epigenetic diet and caloric restriction. *Curr Med Chem* 20: 4050-4059.
60. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, et al. (2013). Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives. *Mol Aspects Med* 34: 782-812.



61. Milagro FI, Gómez-Abellán P, Campión J, et al. (2012). CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake. *Chronobiol Int* 29: 1180-1194.
62. Crujeiras AB, Campion J, Díaz-Lagares A, et al. (2013). Association of weight regain with specific methylation levels in the NPY and POMC promoters in leukocytes of obese men: a translational study. *Regul Pept* 186: 1-6.
63. Lopez-Legarrea P, Mansego ML, Zulet MA, et al. (2013). SERPINE1, PAI-1 protein coding gene, methylation levels and epigenetic relationships with adiposity changes in obese subjects with metabolic syndrome features under dietary restriction. *J Clin Biochem Nutr* 53: 139-144.
64. Milagro FI, Miranda J, Portillo MP, et al. (2013). High-throughput sequencing of microRNAs in peripheral blood mononuclear cells: identification of potential weight loss biomarkers. *PLoS One* 8: e54319.
65. Marques-Rocha JL, Milagro FI, Mansego ML, et al. (2016). Expression of inflammation-related miRNAs in white blood cells from subjects with metabolic syndrome after 8 wk of following a Mediterranean diet-based weight loss program. *Nutrition* 32: 48-55.
66. Claus SP, Swann JR. (2013). Nutrismetabonomics: applications for nutritional sciences, with specific reference to gut microbial interactions. *Annu Rev Food Sci Technol* 4: 381-399.
67. Astarita G, Langridge J. (2013). An emerging role for metabolomics in nutrition science. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 6: 181-200.
68. Andersen MB, Rinnan Å, Manach C, et al. (2014) Untargeted metabolomics as a screening tool for estimating compliance to a dietary pattern. *J Proteome Res* 13: 1405-1418.
69. Ibero-Baraibar I, Romo-Hualde A, Gonzalez-Navarro CJ, et al. (2016). The urinary metabolomic profile following the intake of meals supplemented with a cocoa extract in middle-aged obese subjects. *Food Funct* 7: 1924-1931.
70. Perez-Cornago A, Brennan L, Ibero-Baraibar I, et al. (2014). Metabolomics identifies changes in fatty acid and amino acid profiles in serum of overweight older adults following a weight loss intervention. *J Physiol Biochem* 70: 593-602.
71. Gu Y, Zhao A, Huang F, et al. (2013). Very low carbohydrate diet significantly alters the serum metabolic profiles in obese subjects. *J Proteome Res* 12: 5801-5811.
72. Geidenstam N, Magnusson M, Danielsson APH, et al. (2017). Amino Acid Signatures to Evaluate the Beneficial Effects of Weight Loss. *Int J Endocrinol* 2017: 6490473.
73. Bondia-Pons I, Martinez JA, de la Iglesia R, et al. (2015). Effects of short- and long-term Mediterranean-based dietary treatment on plasma LC-QTOF/MS metabolic profiling of subjects with metabolic syndrome features: The Metabolic Syndrome Reduction in Navarra (RESMENA) randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res* 59: 711-728.
74. Heinzmann SS, Merrifield CA, Rezzi S, et al. (2012). Stability and robustness of human metabolic phenotypes in response to sequential food challenges. *J Proteome Res* 11: 643-655.
75. Edmands WM, Ferrari P, Rothwell JA, et al. (2015). Polyphenol metabolome in human urine and its association with intake of polyphenol-rich foods across European countries. *Am J Clin Nutr* 102: 905-913.
76. Mennen LI, Sapinho D, Ito H, et al. (2006). Urinary flavonoids and phenolic acids as biomarkers of intake for polyphenol-rich foods. *Br J Nutr* 96: 191-198.



77. Jiménez-Girón A, Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, et al. (2013). Comparative study of microbial-derived phenolic metabolites in human feces after intake of gin, red wine, and dealcoholized red wine. *J Agric Food Chem* 61: 3909-3915.
78. Vázquez-Fresno R, Llorach R, Urpi-Sarda M, et al. (2015). Metabolomic pattern analysis after mediterranean diet intervention in a nondiabetic population: a 1- and 3-year follow-up in the PREDIMED study. *J Proteome Res* 14: 531-540.
79. Hanhineva K, Lankinen MA, Pedret A, et al. (2015). Nontargeted metabolite profiling discriminates diet-specific biomarkers for consumption of whole grains, fatty fish, and bilberries in a randomized controlled trial. *J Nutr* 145: 7-17.
80. Playdon MC, Moore SC, Derkach A, et al. (2017). Identifying biomarkers of dietary patterns by using metabolomics. *Am J Clin Nutr* 105: 450-465.
81. O'Gorman A, Brennan L. (2015). Metabolomic applications in nutritional research: a perspective. *J Sci Food Agric* 95: 2567-2570.
82. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, et al. (2014). Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol* 5: 190.
83. Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. (2014). Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Benef Microbes* 5: 3-17.
84. Serino M, Fernández-Real JM, García-Fuentes E, et al. (2013). The gut microbiota profile is associated with insulin action in humans. *Acta Diabetol* 50: 753-761.
85. Ley RE (2010) Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 26: 5-11.
86. Graf D, Di Cagno R, Fåk F, et al. (2015). Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis* 26: 26164.
87. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al. (2009). High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 137: 1716-1724.
88. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 5: 220-230.
89. Carvalho-Wells AL, Helmolz K, Nodet C, et al. (2010). Determination of the in vivo prebiotic potential of a maize-based whole grain breakfast cereal: a human feeding study. *Br J Nutr* 104: 1353-1356.
90. Vendrame S, Guglielmetti S, Riso P, et al. (2011). Six-week consumption of a wild blueberry powder drink increases bifidobacteria in the human gut. *J Agric Food Chem* 59: 12815-12820.
91. Fernandez-Raudales D, Hoeflinger JL, Bringe NA, et al. (2012). Consumption of different soymilk formulations differentially affects the gut microbiomes of overweight and obese men. *Gut Microbes* 3: 490-500.
92. Ukhanova M, Wang X, Baer DJ, et al. (2014). Effects of almond and pistachio consumption on gut microbiota composition in a randomised cross-over human feeding study. *Br J Nutr* 111: 2146-2152.
93. Etxeberria U, Fernández-Quintela A, Milagro FI, et al. (2013). Impact of polyphenols and polyphenol-rich dietary sources on gut microbiota composition. *J Agric Food Chem* 61: 9517-9533.
94. Etxeberria U, Hijona E, Aguirre L, et al. (2017). Pterostilbene-induced changes in gut microbiota composition in relation to obesity. *Mol Nutr Food Res* 61.



95. Etxeberria U, Arias N, Boqué N, et al. (2015). Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats. *J Nutr Biochem* 26: 651-660.
96. Marchesi J, Shanahan F. (2007). The normal intestinal microbiota. *Curr Opin Infect Dis* 20: 508-513.
97. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500: 541-546.
98. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 500: 585-588.
99. Xiao S, Fei N, Pang X, et al. (2014). A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome. *FEMS Microbiol Ecol* 87: 357-367.
100. Remely M, Tesar I, Hippe B, et al. (2015). Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Benef Microbes* 6: 431-439.



11 OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.

OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Manuel R. Benito de las Heras.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Facultad de Farmacia e Instituto de Salud del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC); CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas. Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

E- mail: benito@farm.ucm.es

RESUMEN

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 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 humana activa la ruta mTORC1/p70S6 quinasa e inhibe la ruta autofágica. Dado que la autofagia ejerce un papel protector sobre la supervivencia de las células beta del páncreas, la pérdida de la capacidad autofágica 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, juega 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.

Palabras clave:

Obesidad, Diabetes Mellitus, tipo2, amilina, autofagia.



SUMMARY

Type 2 diabetes is a very prevalent progressive disease. This disease is associated with other metabolic diseases such as obesity, hyperlipoproteinemia, systolic hypertension, or insulin resistance, constituting the so-called metabolic syndrome. Although the origin of primary insulin resistance is unknown, its origin is related to the failure of the action of insulin in some of the main targets of insulin, namely: skeletal and cardiac muscle tissue, liver, or the adipose organ. We have developed a model of primary resistance to the action of insulin in the liver, the LIRKO model. This model induced by tamoxifen has shown a progression in the metabolic-endocrine alterations thereof. Thus, inducible LIRKO develops a resistance to primary insulin in the liver, which extends to other tissues secondarily, including aortic vascular tissue. This murine model develops a severe compensatory hyperinsulinemia that, finally, progresses to a deficiency in the secretion of the insulin. The liver increases the expression of IGF-1, which raises its circulating levels. The pancreas or isolated beta-pancreatic islets express high levels of the insulin receptor (IR) isoform A. This IR isoform is mitogenic in response to insulin, or to IGF-1. These receptors form hybrids with the IGFIR receptor, which have affinity in their response to insulin, IGF-1 and IGF-2. The result is that inducible LIRKO develops a hyperplasia of the beta cell mass in the pancreas. We have developed a gene therapy with the isoforms of the IR, both the isoform and the isoform B. This gene therapy reverses the diabetic phenotype of inducible LIRKO, especially the isoform A. Finally, we have shown that human amylin, which is co-secreted with insulin in response to 16 mM glucose, it forms plaques in the pancreatic beta cells of murine insulinoma beta cells. This effect, however, is not produced by rat amylin. Said human amylin activates the mTORC1 / p70S6 kinase pathway and inhibits the autophagic pathway. Given that autophagy plays a protective role in the survival of pancreatic beta cells, the loss of autophagic capacity results in the induction of cell death in response to reticulate stress. Our results suggest that human amylin, but not the murine one, plays an essential role in the transition from prediabetes to type 2 diabetes, with consequent deterioration of insulin secretion compensatory insulin resistance.

Keywords:

Obesity, Type 2 Diabetes, amylin, autophagy



**Curso de Obesidad. RANF
MADRID, 28 DE MAYO DE 2017**

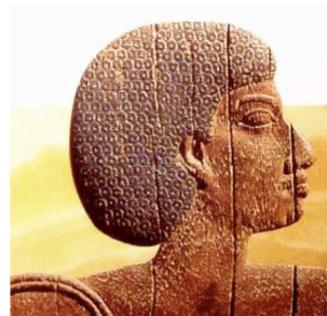
**TYPE 2 DIABETES AND
NEURODEGENERATION**

**Prof. M. Benito, Departamento de Bioquímica
y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia,
Universidad Complutense, IdISSC, CIBER de
Diabetes y Enfermedades Metabólicas
Asociadas**

Papyrus of Ebers, 1850 BC

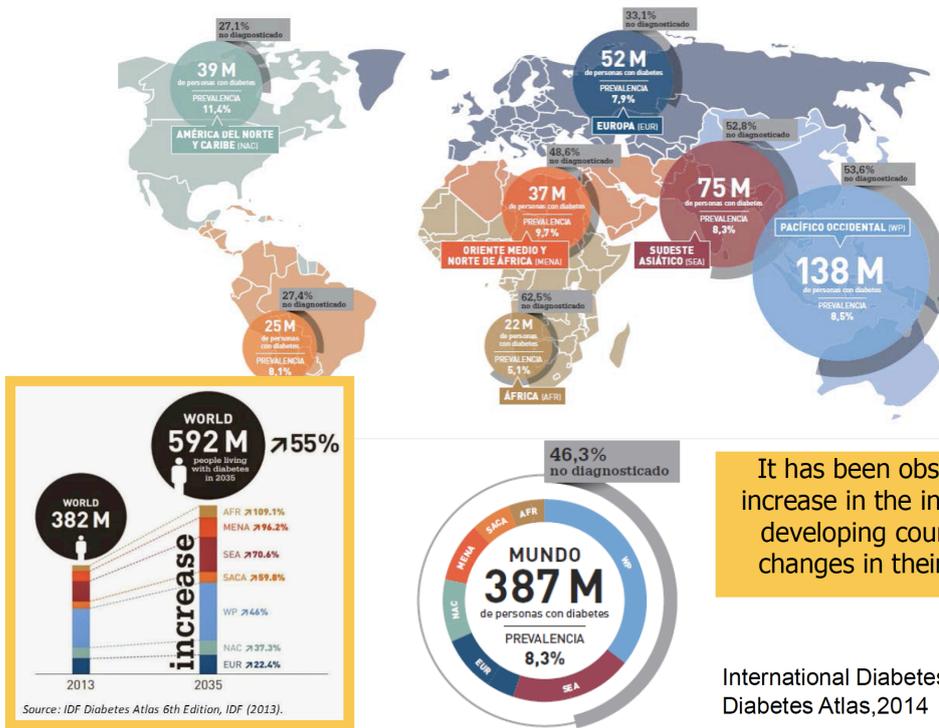


First description of Diabetes Mellitus





Epidemiology



It has been observed an increase in the incidence in developing countries by changes in their lifestyle

International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 2014

PROGRESSION TO TYPE 2 DIABETES

TYPE 2 DIABETES IS A POLYGENIC DISEASE CHARACTERIZED BY DEFECTS IN BOTH INSULIN ACTION AND INSULIN SECRETION

INSULIN RESISTANCE, A DEFECT IN THE PERIPHERAL INSULIN ACTION, INDUCES A COMPENSATORY HYPERINSULINEMIA BY THE ENDOCRINE PANCREAS

AN INSULIN SECRETION DEFECT BY THE PANCREATIC ISLETS ULTIMATELY LEADS TO FASTING HYPERGLYCAEMIA AND DEVELOPMENT OF FULL-BLOWN TYPE 2 DIABETES



INSULIN RESISTANCE

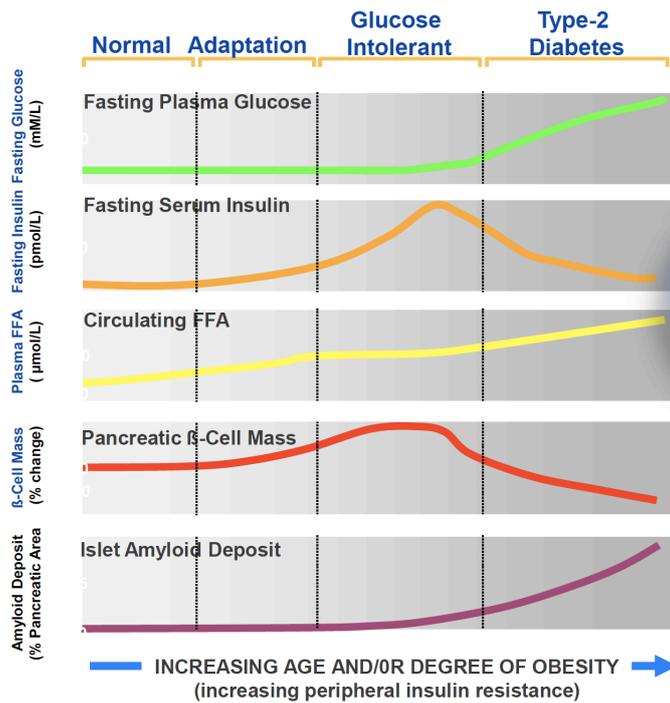
A CLINICAL CONCEPT

A failure in the systemic effect of insulin on target tissues that induce a compensatory insulin secretion up to supraphysiological circulating levels

BETA CELLS PLASTICITY

A PATHOLOGIST'S CONCEPT

Endocrine pancreas plasticity is a new concept to describe the capacity of the beta cells cells to adapt to the physiological needs of the organism. Thus, different physiological and pathological situations lead to functional beta cell mass adaptation through changes in proliferation, apoptosis and regeneration; the molecular mechanisms controlling this plasticity remain mostly unknown

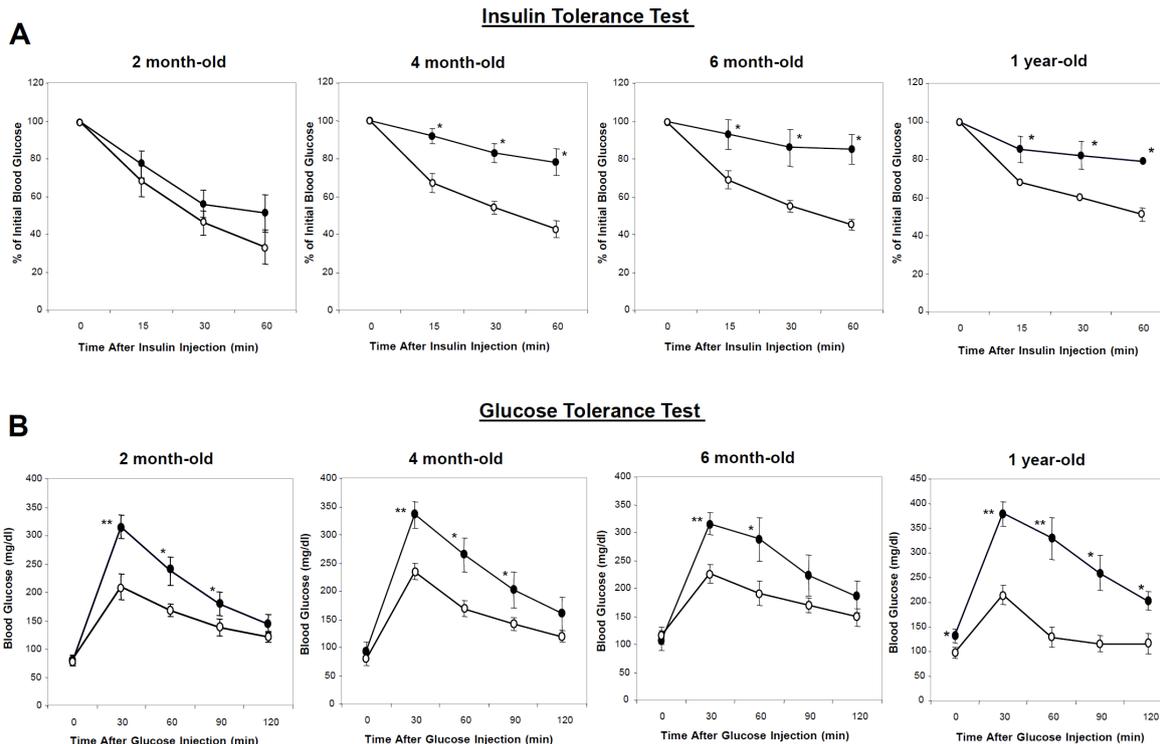


Pathogenic evolution of Type 2 Diabetes

MODELING THE PROGRESSION TO TYPE 2 DIABETES



Diabetes 2009



LIRKO

iLIRKO

Liver Dysfunction

No liver damage

Severe glucose intolerance

Severe glucose intolerance

Severe Insulin resistance

Severe Insulin resistance

Hyperinsulinemia associated to beta-cell hyperplasia.

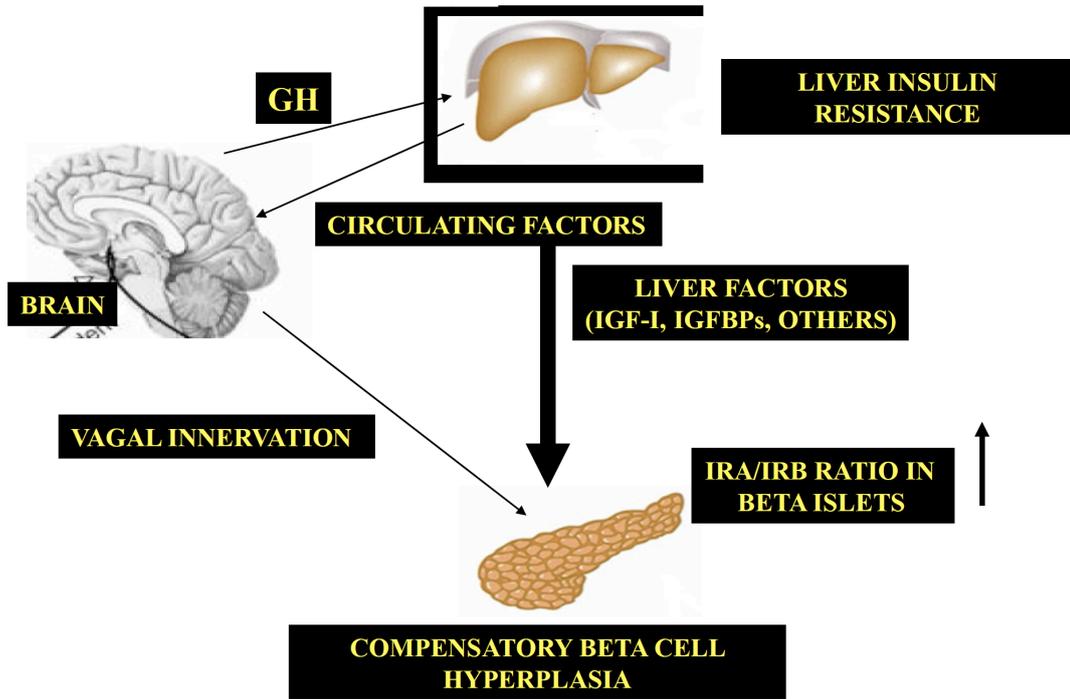
Hyperinsulinemia associated to beta-cell hyperplasia.

Reversion of Diabetic Phenotype at 4 months

Progression to type 2 Diabetes



NEW PARADIGM: LIVER-PANCREATIC ENDOCRINE AXIS WORKING ON BETA CELL HYPERPLASIA



EARLY STAGE

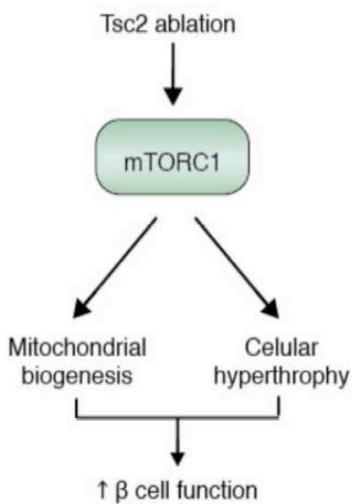
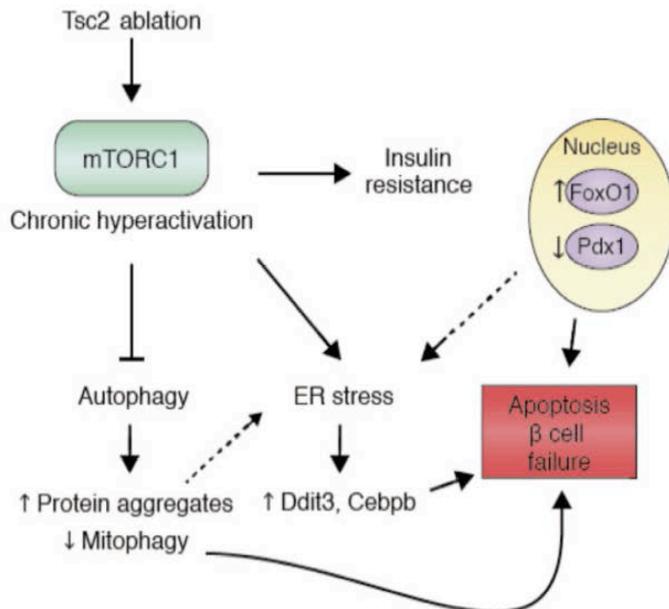


Figure 8

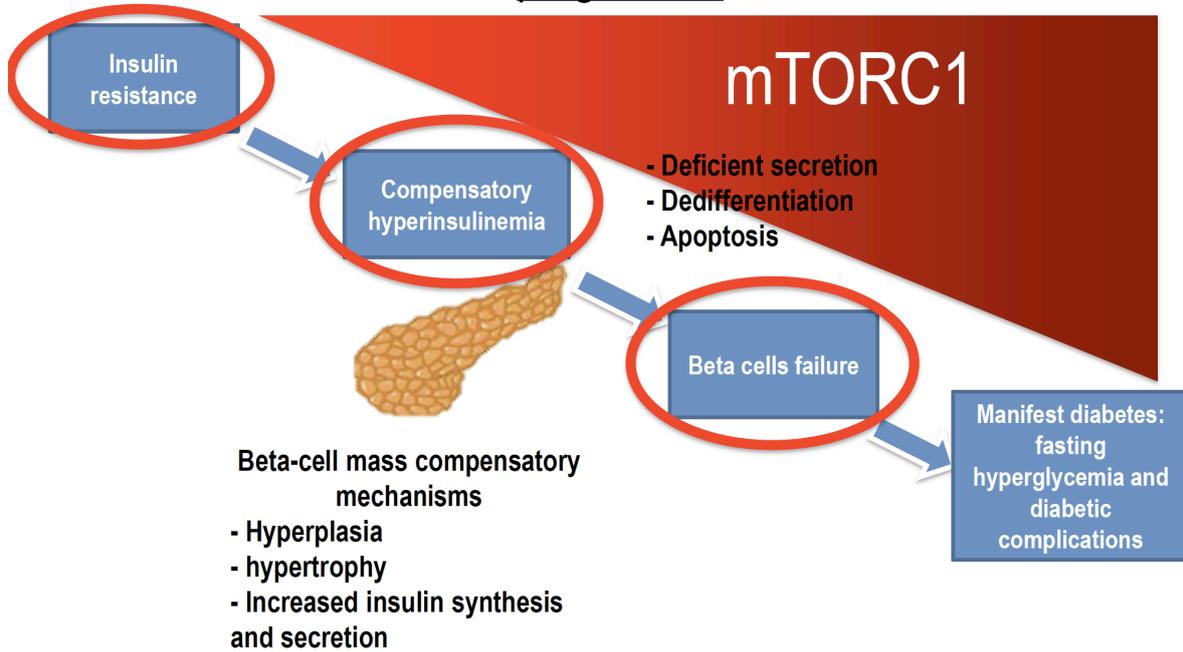
LATE STAGE



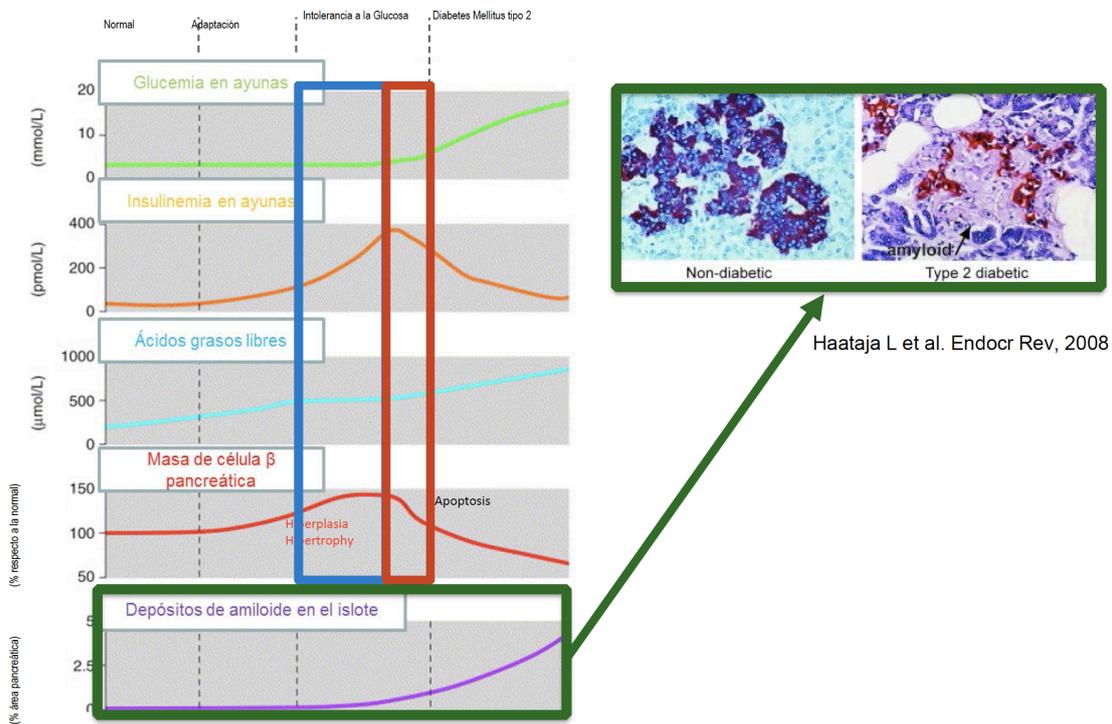
Conclusion 2 : Chronic hyperactivation of mTORC1 inhibits Autophagy and activates ER-induced apoptosis of pancreatic β islets



Pancreatic beta-cell throughout type 2 diabetes progression



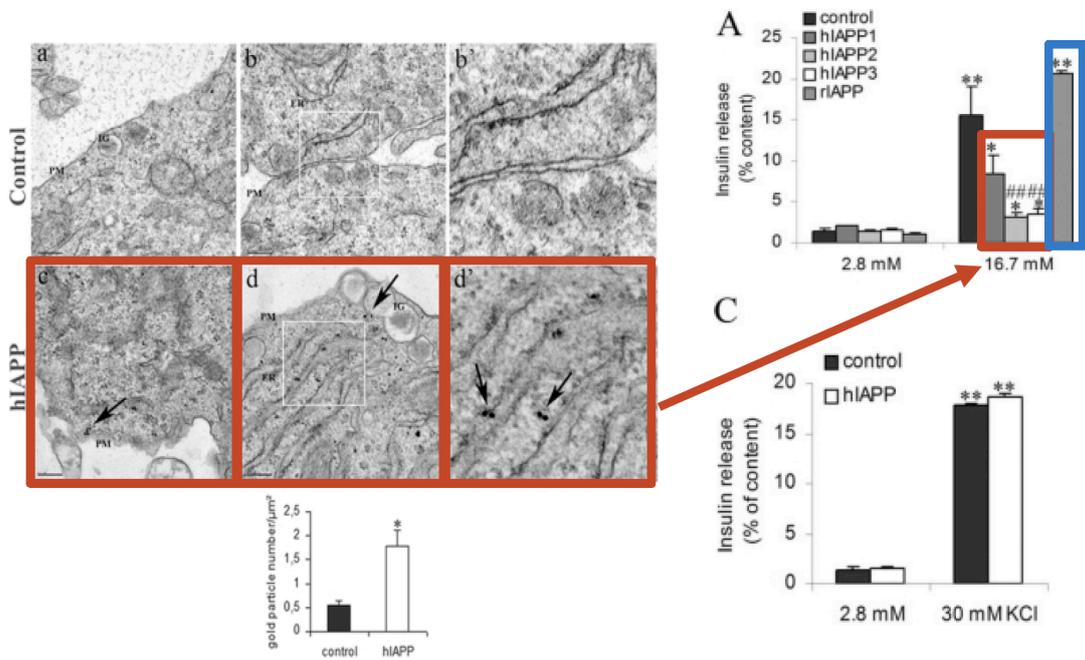
Progression to type 2 diabetes



Prentky M, Nolan CJ, JCI, 2006

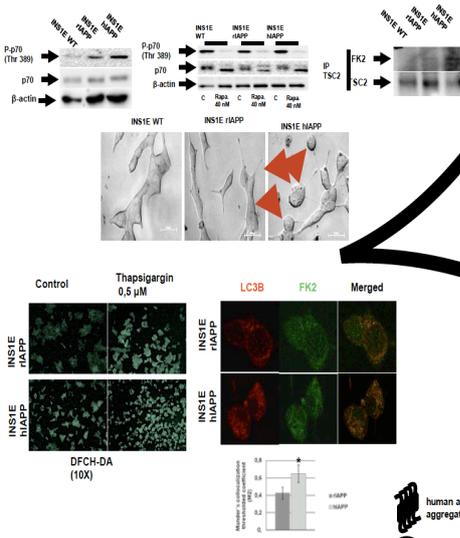


INS1E-hIAPP present accumulation of amylin in ER, plasma membrane and in insulin granules

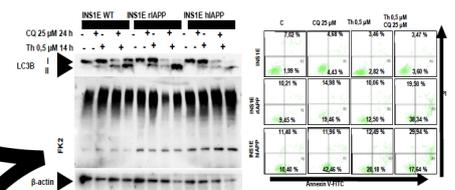


Soty M et al. J Biol Chem 2011;286:40857-40866

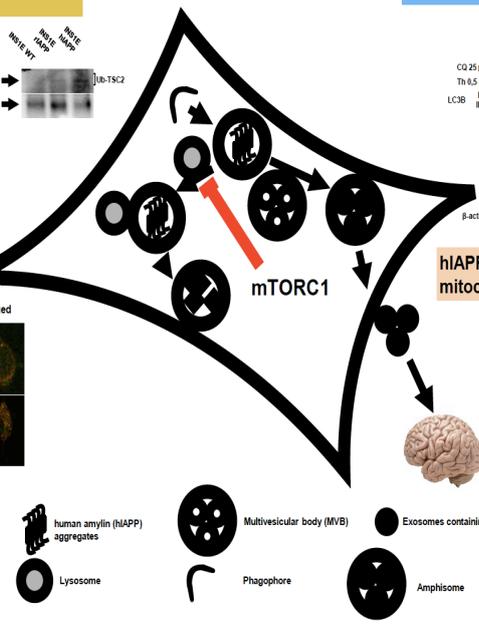
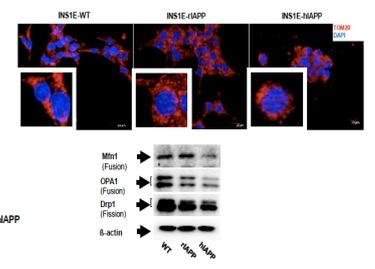
mTORC1 hyperactivation in hIAPP-overexpressing cells
: Increase in cell size



Deficit in autophagic flux and increased susceptibility to ER stress-induced apoptosis in hIAPP-overexpressing cells



hIAPP-overexpressing cells present an unbalanced mitochondrial dynamics





There is a common link among different amyloid diseases

Table 1
Principal proteins involved in systemic and neurodegenerative amyloid diseases.

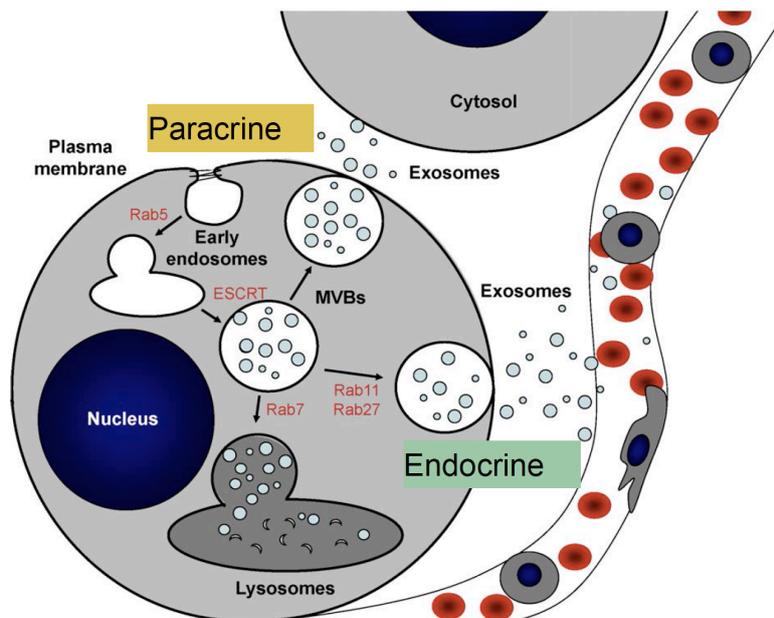
Protein name	Abbreviation	Related pathology	Length (aa)	UniprotKB ID
Amyloid β peptide	A β	Alzheimer Disease; cerebral amyloid angiopathy	40/42	P05067
Tau protein	MAPT	Alzheimer Disease; frontotemporal dementia; pick disease of the brain; progressive supranuclear palsy type 1; Parkinson-dementia syndrome	757	P10636
Prion protein	PrP	Prion disease	209	P04156
α -Synuclein	SNCA	Parkinson's disease type 1 and 4; dementia with Lewy bodies	140	P37840
β 2-Microglobulin	β 2m	Dialysis-related amyloidosis	99	P61769
Transthyretin	TTR	Familial amyloid polyneuropathies	147	P02766
Apolipoprotein A-1	APO-A1	Familial hypoalphalipoproteinaemia	243	P02647
Gelsolin	GSN	Hereditary gelsolin amyloidosis	782	P06396
Islet amyloid polypeptide/amylin	IAPP	Type 2 diabetes	37	P10997
Lysozyme	LYZ	Lysozyme amyloidosis	130	P61626
Immunoglobulin light chain	IGLC	AL amyloidosis/light chain deposition disease	Various	
Polyglutamine proteins				
Ataxin-1	ATX1	Spinocerebellar ataxia type 1	815	P54253
Ataxin-2	ATX2	Spinocerebellar ataxia type 2	1313	Q99700
Ataxin-3	ATX3	Spinocerebellar ataxia type 3	364	P54252
Ataxin-6	ATX6/CACNA1A	Spinocerebellar ataxia type 6	2505	O00555
Ataxin-7	ATX7	Spinocerebellar ataxia type 7	892	O15265
Ataxin-17/Tata-box binding protein	ATX17/TBP	Spinocerebellar ataxia type 17	339	P20226
Huntingtin	HTT	Huntington disease	3142	P42858
Atrophin-1	ATN1	Dentatorubral-pallidum atrophy	1190	P54259
Androgen receptor	AR/NR3C4	Spinal and bulbar muscular atrophy/Kennedy's disease	919	P10275

A11: Antibody that detects toxic oligomers (Charles Glabe, Irvine)

Invernizzi G et al. Int J Biochem Cell Biol 44; 1541-1554, 2012



Propagation of amyloid diseases

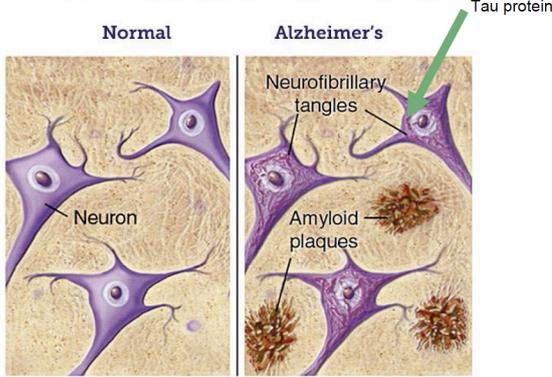


Ludwig A-K et al. Int J Biochem Cell Biol, 2011



Alzheimer disease

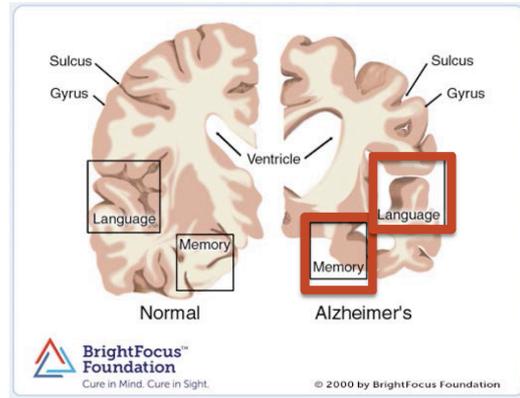
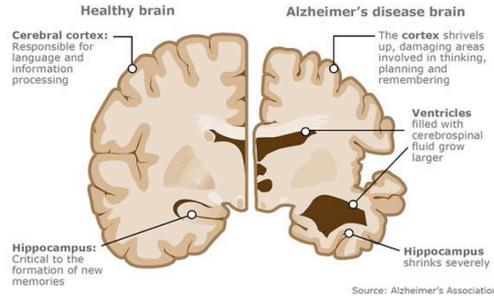
Normal vs. Alzheimer's Diseased Brain



© 2000 by BrightFocus Foundation

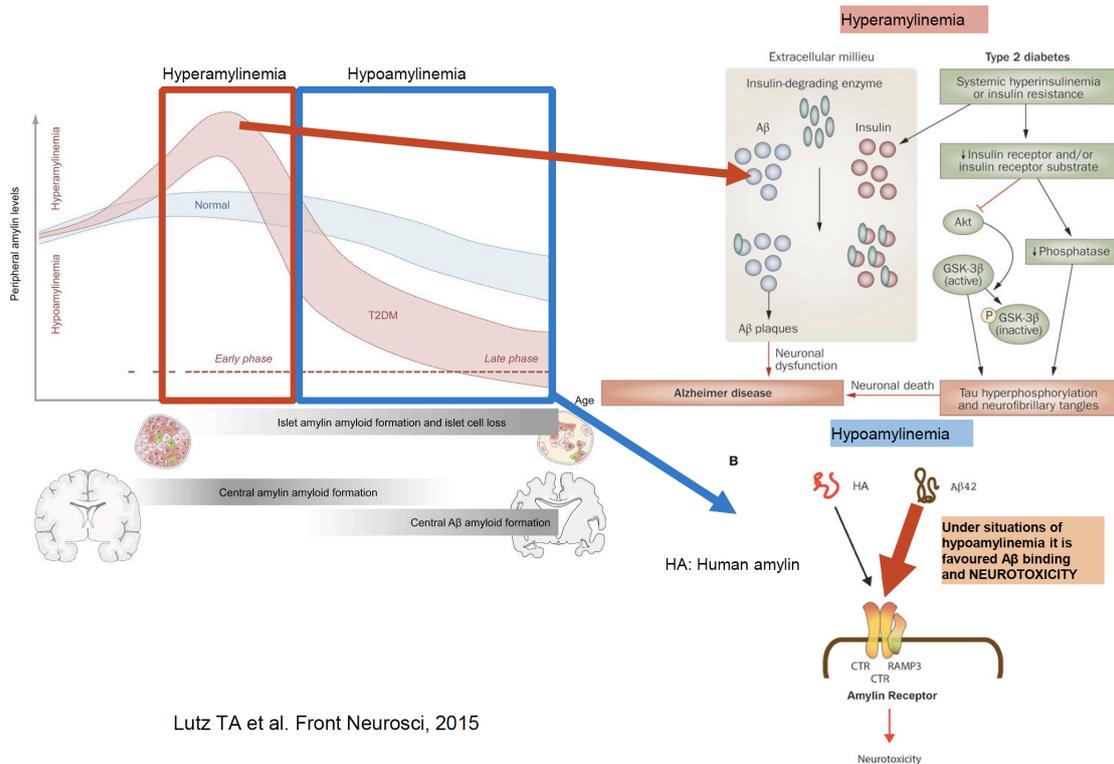


Alzheimer's disease



© 2000 by BrightFocus Foundation

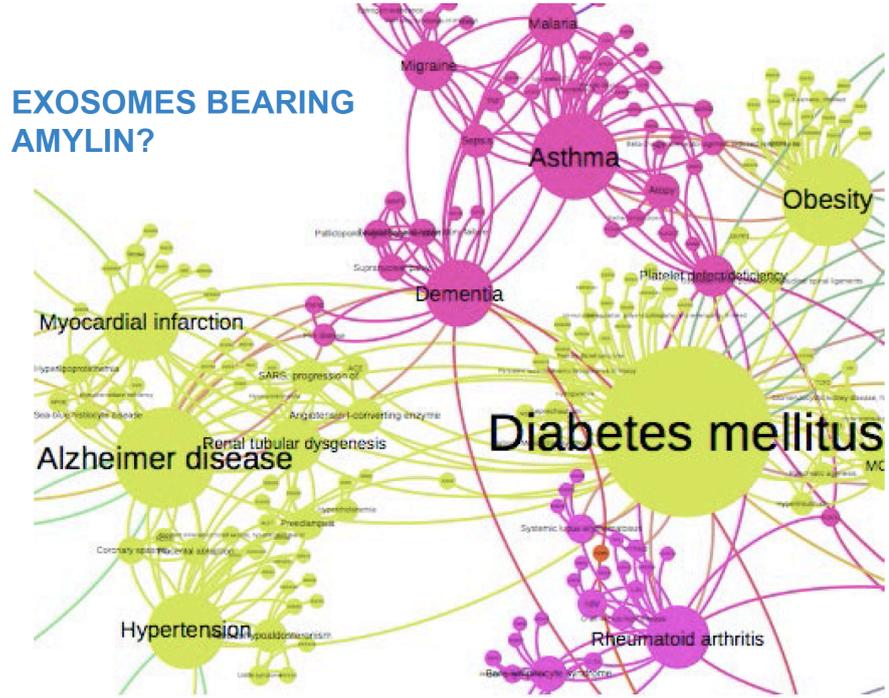
Link type 2 Diabetes and Alzheimer's and other neurodegenerative diseases: Amylin is harmful



Lutz TA et al. Front Neurosci, 2015



Interaction among different diseases





12 MODELOS EXPERIMENTALES DE OBESIDAD

EXPERIMENTAL MODELS IN OBESITY

Miguel Vázquez-Velasco¹⁺, Laura González-Torresa⁺, Sara Bastida¹, Juana Benedí² y Francisco J. Sánchez-Muniz^{1*}

¹Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

²Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

E-mail: frasan@ucm.es

+ Ambos autores deben considerarse como el primer autor de este estudio

RESUMEN

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 (OLETF) 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.

Palabras clave:

Modelos experimentales in silico, in vitro, in vivo, Obesidad, síndrome metabólico.



SUMMARY

The prevalence of pandemic obesity and its associated metabolic disorders is highly increasing, therefore, aggravating their health consequences and the enormous socio-sanitary problem that they represent. For a better understanding of the pathophysiological mechanisms involved in these metabolic alterations and in order to design better and specific treatments, the use of experimental models have been proposed. In those models some variables can be controlled (dietary habits, macro and micronutrient composition, physical activity, individual susceptibility mediated by genetics and epigenetics, etc.); thus, permitting to study the influence of some related factors.

There are numerous experimental animal models used for the study of obesity, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. In this review we will focus on the models most commonly employed in current research, although in the future some other types of models would arise, such as those created by modifying one or more genes in specific cell populations. Most relevant results found are being presented, particularly considering the animal species, genetic model (monogenic models with mutations in leptin receptors, knockout, Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats and polygenic models) or the induction of obesity by diets (high-fat or carbohydrate diet, cafeteria diet, etc.). Their most relevant markers will receive special attention: amount of fat, insulin resistance, lipoprotein and inflammatory profile, gene expression of receptors, etc. It is concluded that the animal experimental models are of great importance in the understanding of the processes of obesity. The models of obesity induced by diet result as the most used and best valued. Furthermore, future researches on this subject, which unfortunately would be highly conditioned by the economic factor, are suggested.

Key words: Experimental model, Obesity.

Abbreviations: CCK, cholecystokinin; DMT2, Diabetes Mellitus type 2; IL, interleukin; MCP, chemoattractant protein; NPY, neuropeptide Y; NZO, New Zealand Obese; OLETF, Otsuka Long Evans Tokushima Fatty; TNF- α , tumor necrosis factor alpha.



1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica con gran trascendencia económica y socio-sanitaria, que constituye un grave problema de salud pública por su creciente prevalencia (1,2). Tanto es así, que ha sido definida como la pandemia del siglo XXI por la International Obesity Task Force y la Organización Mundial de la Salud.

La obesidad se caracteriza por disminuir la calidad y la esperanza de vida de quien la padece, siendo un factor de riesgo para: DMT2, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, dislipidemias, hipertensión arterial, hiperuricemia, accidentes cerebrovasculares, gasto cardíaco aumentado, reflujo gastroesofágico, cálculos vesiculares, hígado graso, apnea del sueño, roncopatías, dificultad respiratoria, psoriasis, alteraciones menstruales, varices, artritis y artrosis de grandes articulaciones, compresión de la columna y algunos tipos de cáncer (3,4). Además, se calcula que entre el 2 y el 8% del total del gasto sanitario en nuestro país es atribuible a esta patología (5).

La obesidad también se considera un estado de inflamación crónica leve, caracterizado por una elevada producción de citoquinas y adipocinas proinflamatorias, que contribuyen a las alteraciones metabólicas que pueden sufrir estos individuos de forma permanente. Las concentraciones de mediadores inmunológicos, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina (IL) 6, la IL-1 β , la proteína quimio-atrayente MCP1 y la leptina, suelen estar elevadas en sangre periférica de sujetos obesos, mientras que las de adiponectina, que parece tener efectos antiinflamatorios en la obesidad y mejorar la sensibilidad a la insulina, están reducidas (6).

El tratamiento de la obesidad ha de ser personalizado para cada paciente, comenzando siempre por el tratamiento de la causa desencadenante, si existe, la dieta de restricción calórica y el ejercicio, llegando si es necesario al tratamiento conductual, farmacológico y cirugía bariátrica, tal y como indican Wirth y cols. (7) o Sánchez-Muniz y Sanz-Pérez (8).

La prevención de esta patología es muy difícil, ya que se basa en la divulgación de hábitos saludables y en el cambio de patrones de dieta y ejercicio muy arraigados en la sociedad, así como en las intervenciones psicológicas en centros de trabajo o enseñanza.

La investigación sobre obesidad hace que poco a poco seamos capaces de comprender mejor el metabolismo y de ésta manera desarrollar formas de prevención y tratamiento más eficaces, tales como los alimentos funcionales (9) o la terapia génica. Los estudios pueden realizarse siguiendo los nuevos modelos computerizados o estudios *in silico* (10), estudios con tejidos aislados o líneas celulares (11) o en animales de experimentación (12), siendo éstos últimos los más comúnmente empleados (Figura 1). Esto se explica porque la obesidad se induce en animales de experimentación mediante cambios genéticos o por el consumo de dietas de elevada palatabilidad y contenido energético, de modo que el desarrollo de la obesidad es muy similar al de los humanos y ayuda a comprender y reproducir de una forma más eficaz los mecanismos metabólicos involucrados en el proceso de desarrollo de esta patología (13).

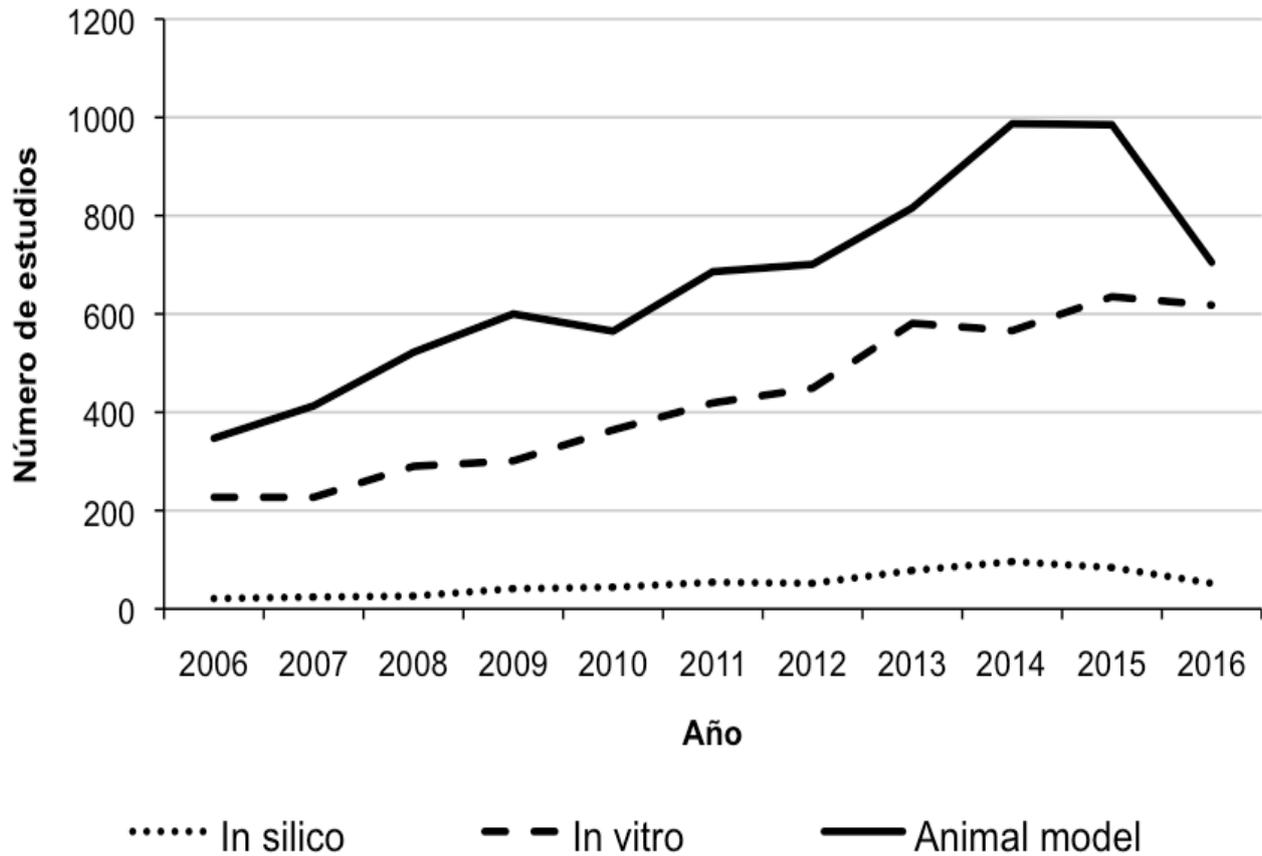


Figura 1. Comparación entre el número de estudios encontrados en PubMed en los últimos 10 años sobre obesidad in silico, in vitro o empleando modelos animales.

Dentro de los modelos de experimentación animal cabe resaltar el empleo de roedores: la rata, dadas sus características fisiológicas, anatómicas y metabólicas, suele ser el modelo más empleado, seguido de cerca por algunos fenotipos específicos de ratón, ya que presentan un ciclo de vida más corto y mayor facilidad para su manipulación manual.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este artículo se ha realizado un metaanálisis de los artículos sobre obesidad empleando animales de experimentación durante los últimos 10 años. Se empleó el portal PubMed® para la búsqueda de los textos indexados y se empleó una hoja de cálculo Microsoft® Excell® para la selección de los modelos más ampliamente utilizados y la elaboración de gráficos y tablas.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados más relevantes en cuanto a número de estudios y características principales de los modelos de experimentación se encuentran resumidos en la figura 2 y en la tabla 1. A continuación se amplía la información encontrada referente a diferentes modelos de experimentación sobre obesidad con un empleo muy extendido dentro de la comunidad científica:

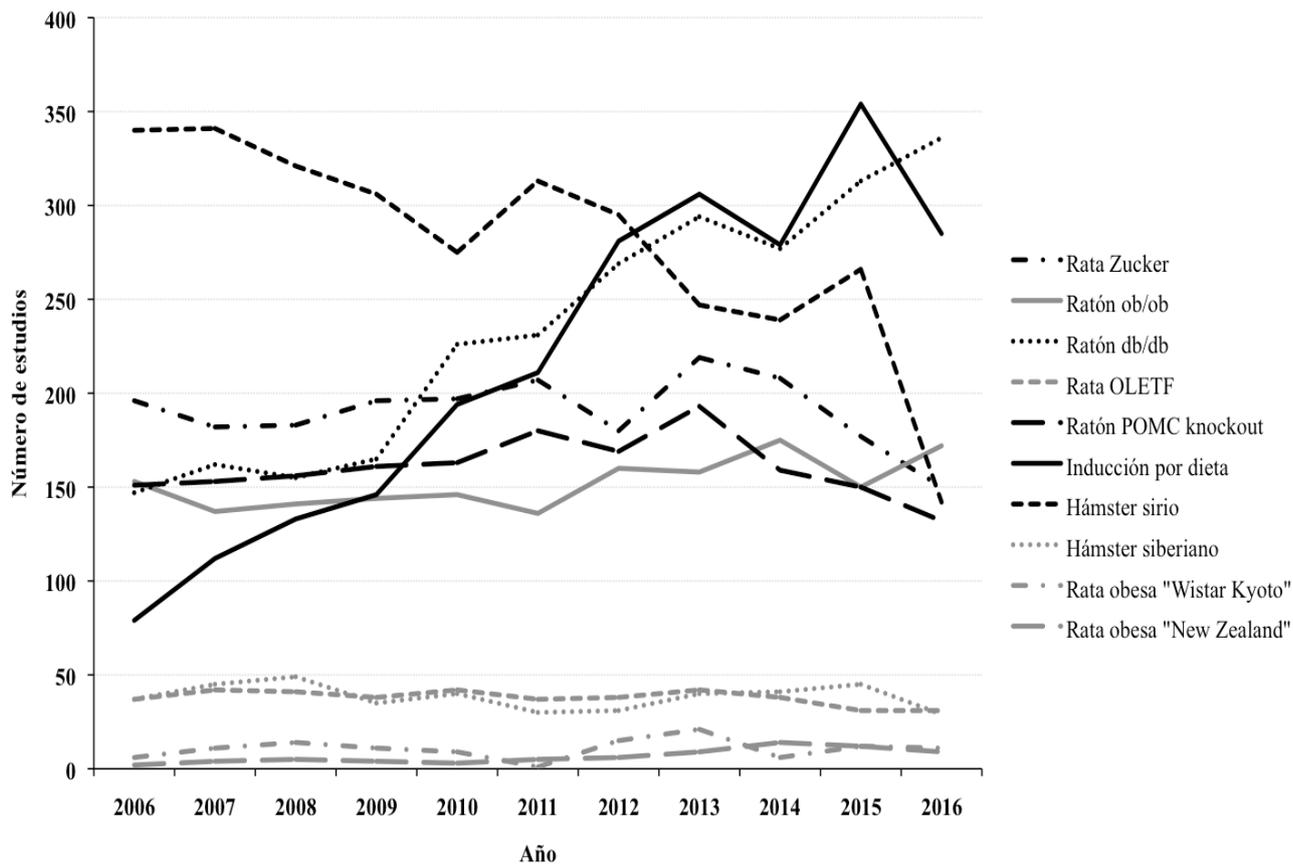


Figura 2. Comparación entre el número de estudios encontrados en PubMed en los últimos 10 años sobre los modelos experimentales de obesidad más frecuentemente empleados.



Tabla 1. Resumen de las principales características de los modelos estudiados.

Nombre del modelo	Mutación	Hiperfagia	Resistencia a la leptina	Gasto energético	Hiperglucemia	Resistencia a la insulina
Rata Zucker fa/fa	Receptor de Leptina	Sí	Sí	Bajo	Sí	Sí
Rata Wistar Kyoto fatty	Cruce de Zucker con Wistar	Sí	Sí	Bajo	Sí	Sí
Ratón db/db	Receptor de Leptina	Sí	Sí	Bajo	Sí	Sí
Ratón ob/ob	Deficiencia de leptina	Sí	No	Bajo	Sí	Sí
Ratón <i>knockout</i> POMC	Deficiencia de POMC	Sí	Sí	Bajo	Sí	Sí
Ratón doble <i>knockout</i> POMC / AgRP	Deficiencia de POMC y AgRP	Sí	Sí	Bajo	Sí	Sí
Ratón y rata <i>knockout</i> MC4R	Receptor de melanocortina	Sí	Sí	Bajo	Sí	Sí
Ratón <i>knockout</i> MC3R	Receptor de melanocortina	Sí	Sí	Bajo	Sí	Variable
Ratón doble <i>knockout</i> MC4R / MC3R	Receptor de melanocortina	Sí	Sí	Bajo	Sí	Sí
Rata OLETF	Receptor CCK-1	Sí	Sí	Bajo	Sí	Sí
Rata "New Zealand Obese"	Poligénica	Sí	Sí	Bajo	Sí	Sí
Ratón C57B6	Poligénica	No	Sí	Normal	Variable	Sí
Inducción por dieta	Poligénica	Sí	Sí	Normal	Variable	Variable
Crianza en espacios reducidos	Poligénica	Sí	Sí	Bajo	Sí	Sí
Ratón <i>knockout</i> receptores β -3	Receptor NPY	No	No	Bajo	No	No
Ratón <i>knockout</i> NPY1R	Receptor β -3 adrenérgico	No	No	Bajo	No	No
Ratón <i>knockout</i> GLUT4	Receptores de glucosa	Variable	No	Normal	Sí	Sí
Lesión del núcleo paraventricular	No	Sí	No	Bajo	Sí	Sí
Lesión del hipotálamo ventromedial	No	Sí	No	Normal	Variable	Variable
Extirpación de ovarios	No	Si	No	Bajo	No	No
Extirpación de tejido adiposo marrón	No	No	No	Bajo	No	No
Lipodistrofia	No	Si	No	Normal	Sí	Sí
Rata enana dw/dw	Hormona del crecimiento	No	No	Normal	No	No
Ratones "tubby"	Gen "tubby"	No	No	Normal	No	No



Modelos monogénicas

Cuando la obesidad se induce alterando únicamente un gen, lo que se traduce generalmente en una alteración de un receptor o una enzima de una vía metabólica más compleja, los modelos de experimentación empleados se denominan modelos monogénicos. En estudios de obesidad, los modelos más empleados suelen incidir en la vía de la leptina, que regula la homeostasis energética a través de la supresión del apetito e incremento del gasto de energía. Sus niveles son proporcionales a la cantidad de tejido adiposo, estando muy elevados en obesidad. Sin embargo, en esta situación patológica, la leptina no es capaz de reducir el apetito, por lo que se sugiere una resistencia a la leptina (14).

Al producirse una carencia de leptina, estos animales presentan habitualmente una marcada hiperfagia, dislipidemia, hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, disminución del gasto energético, hipotermia y deficiencias en hormonas tiroideas y del crecimiento, aunque la corticosteronemia suele estar aumentada. A esta situación puede llegarse a través de una modificación de los receptores de leptina, como ocurre en las ratas Zucker y en las Wistar Kioto Fatty, o los ratones ob/ob y db/db; o a través de modificaciones en vías relacionadas directamente con la leptina, como las que se dan en: Ratón knockout POMC, ratón doble knockout POMC / AgRP, ratón y rata knockout MC4R, ratón knockout MC3R y ratón doble knockout MC4R / MC3R.

Otro tipo de modelo monogénico comúnmente empleado es la rata OLETF, que presentan un bloqueo de los genes responsables de la transcripción de los receptores CCK-1, implicados en la señalización de la saciedad.

Modelos poligénicos

Estos modelos se caracterizan por alteraciones en más de un gen que les lleva a desarrollar obesidad, dislipidemia, gasto energético reducido y una resistencia moderada a la insulina, excepto la rata "New Zealand Obese" (NZO), que precisamente se caracteriza por una marcada diabetes tipo 2 y una variación en los genes responsables de los receptores de leptina, adipogénesis, hiperglucemia y metabolismo en el músculo esquelético, lo que la hace bastante similar al síndrome metabólico en humanos (15). Otro ejemplo de modelo poligénico es el ratón C57B6, que desarrolla obesidad incluso si se la alimenta con una dieta estándar. Este modelo acumula grasa de forma gradual, de forma que su obesidad se relaciona con la edad, como ocurre muchas veces en los humanos, y resistencia a la leptina y a la insulina (16).

Modelos de inducción de obesidad por dieta

El consumo de dietas con alto contenido en grasa por animales de experimentación contribuye al desarrollo de obesidad en los mismos. Algunas especies de rata presentan resistencia a la insulina y a la leptina como consecuencia del consumo de este tipo de dietas, siendo especialmente sensibles al consumo de grasas saturadas con respecto a las insaturadas (17).

Si se intenta emular la dieta propia de los países desarrollados e industrializados, que se caracteriza por una elevada variedad y palatabilidad se genera una obesidad inducida por "dieta de cafetería" (18,19). El efecto de esta dieta



es hiperfagia, tanto en volumen de dieta como en frecuencia, compensada parcialmente por incremento del gasto energético a través de la activación del tejido adiposo marrón, pero suficiente para el desarrollo de obesidad.

Uno de los modelos de este tipo con un empleo más extendido es la rata Sprague-Dawley, por compartir numerosas características con la obesidad humana. Al ser alimentadas con una dieta alta en grasa, casi todos los animales de experimentación desarrollan obesidad, excepto algunos que presentan resistencia a este tipo de dieta y se comportan como las alimentadas con una dieta baja en grasas (20). Ambos fenotipos, resistentes o no, han sido aislados y seleccionados, de manera que el fenotipo susceptible de padecer obesidad llega a desarrollar esta patología incluso con dietas estándar, probablemente por presentar cierto grado de resistencia a la leptina (21).

Otra de las estrategias para inducir obesidad en ratas es la manipulación del tamaño de las jaulas, ya que las crías que se encuentran en espacios menores se presentan una mayor ingesta que las que viven en espacios más amplios (22). Al llegar a la madurez, las ratas criadas en espacios pequeños exhiben mayor peso corporal, mayor porcentaje de grasa, resistencia a la leptina, hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa, síntomas que se potencian si se alimentan con una dieta alta en grasa.

De forma interesante, se puede “programar” el metabolismo de las crías a través de la dieta de la madre, hecho que también ocurre en humanos (23). Si se alimenta a las ratas durante el embarazo con dietas altas en grasa, las crías son más grandes y obesas que si se alimenta a las madres gestantes con dietas estándar, hecho que se extiende a toda la vida de las crías (24). Este efecto parece más relacionado con la hiperfagia y la preferencia por alimentos ricos en grasa o dulces que por un cambio en el gasto energético.

Mutaciones diseñadas genéticamente

Se ha comprobado que los animales a los que se les han provocado mutaciones en los genes de los transportadores de glucosa, receptores del neuropéptido Y (NPY) o los receptores adrenérgicos β -3 también desarrollan obesidad: los ratones o ratas que expresan un mayor número de receptores GLUT4 presentan un número mayor de adipocitos y una obesidad prematura e hipertrigliceridemia incluso consumiendo dietas ricas en grasa, probablemente debido al aumento del sustrato para la formación de triglicéridos (25). Si la mutación es un bloqueo en los receptores NPY, relacionados con la estimulación del apetito, se generan de forma paradójica ratones obesos al reducirse el gasto energético (26).

Al modificar los receptores adrenérgicos β -3, se reduce la activación del tejido adiposo marrón y la actividad del sistema nervioso simpático, llevando a obesidad moderada (27).

Modelos de inducción por cirugía/química

Diferentes lesiones provocadas en determinadas zonas del cerebro u otros tejidos pueden causar una obesidad similar a la observada en humanos y, por tanto, crear un modelo válido de experimentación para esta patología. Si se daña el hipotálamo ventromedial se produce hiperfagia y obesidad debido a disminución del



tono del sistema nervioso central, lo que resulta en la reducción del gasto energético y la desregulación del ciclo circadiano. Los animales afectados por este tipo de lesión presentan hiperinsulinemia ya que se favorecería la transmisión parasimpática al páncreas (28).

Si la lesión se produce en el núcleo paraventricular del hipotálamo, no se afecta el gasto energético, pero sí se produce una hiperfagia que conduce a obesidad y resistencia a la insulina (29).

La obesidad también se puede producir por otros mecanismos como la extirpación de los ovarios, lo que genera un modelo de obesidad similar al de la menopausia en mujeres, relacionado con la ausencia de estradiol (30); o por la extirpación del tejido adiposo marrón, lo que reduce considerablemente el gasto (31).

Modelos estacionales

Existen animales con cambios en el peso corporal y tamaño del tejido adiposo muy dependientes de la época del año, debido a su ciclo biológico normal. Estos cambios son inducidos por la cantidad de horas de luz y la consecuente liberación de melatonina. Los cambios también son diferentes según la especie: el hámster sirio se prepara para la temporada invernal acumulando grasa mientras que el hámster siberiano opta por reducir su metabolismo (32,33).

Otros modelos

La lipodistrofia o carencia de tejido adiposo en ratones lleva a la deficiencia de leptina y acumulación de grasa en el hígado, produciendo hiperfagia y cambios metabólicos similares a la obesidad como esteatosis, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 o dislipidemias (34). Otros ejemplos serían la rata enana (dw/dw), que presenta un déficit de la hormona del crecimiento, y al no contar con su actividad lipolítica, almacenan excesiva grasa en su tejido adiposo (35) o los ratones con mutaciones en el gen "tubby", que desarrollan obesidad en etapas avanzadas de la vida, pero sin relación alguna con la diabetes (36).

4. CONCLUSIONES

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.

5. AGRADECIMIENTOS

El presente estudio ha sido subvencionado por el proyecto AGL2014-53207-C2-2-R. Agradecemos la beca de estudios de postgrado otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) de México a Laura González-Torres.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.

Los autores declaran que no existen conflictos de interés de ningún tipo.



6. BIBLIOGRAFÍA

1. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. (2013). Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012. *NCHS Data Brief 13*: 1-8.
2. Serrano-Ríos M, Gutiérrez-Fuentes JA. (2011). Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. The reciprocal impact. En: *Obesity*. Ordovas JM, Serrano-Ríos M, Gutiérrez-Fuentes JA. (Eds.), Elsevier España S.L, Barcelona, pp. 215-232.
3. Friedman JM. (2003). A war on obesity, not the obese. *Science*, 299(5608): 856-858.
4. Finelli C, Padula MC, Martelli G, et al. (2014). Could the improvement of obesity-related co-morbidities depend on modified gut hormones secretion? *World J Gastroenterol* 20(44): 16649-16664.
5. Villagrán Pérez, S., Rodríguez-Martín, A., Novalbos Ruiz, J., Martínez Nieto, J. y Lechuga Campoy, J. (2010). Hábitos y estilos de vida modificables en niños con sobrepeso y obesidad. *Nutr Hosp*, 25(5), 823-831.
6. Cascales-Angosto, M. (2015). *Obesidad: Pandemia del siglo XXI*. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia.
7. Wirth, A., Wabitsch, M. y Hauner, H. (2014). The prevention and treatment of obesity. *Dtsch Arztebl Int*, 111(42), 705-713. doi:10.3238/arztebl.2014.0705.
8. Sánchez-Muniz F, Sanz-Pérez B. (2015). Importancia de la dieta en la obesidad. En *Obesidad. Segundo Curso Avanzado sobre Obesidad*. Doadrio Villarejo AL. (Ed.), (Vol. Monografía XXXIX), Instituto de España. Real Academia de Farmacia. Madrid, España: pp. 76-117.
9. Celada P, Delgado-Pando G, Olmedilla-Alonso B, et al. (2015). Impact of improved fat-meat products consumption on anthropometric markers and nutrient intakes of male volunteers at increased cardiovascular risk. *Nutr Hosp*. 32(2): 710-721.
10. Noureldein MH. (2014). In silico discovery of a perilipin 1 inhibitor to be used as a new treatment for obesity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 18(4): 457-460.
11. Sarnini SR, Kolida S, Deaville ER, et al. (2014). Potential of novel dextran oligosaccharides as prebiotics for obesity management through in vitro experimentation. *Br J Nutr*. 112(8): 1303-1314.
12. González-Torres L, Vázquez-Velasco M, Olivero-David R, et al. (2015). Glucomannan and glucomannan plus spirulina added to pork significantly block dietary cholesterol effects on lipoproteinemia, arylesterase activity, and CYP7A1 expression in Zucker fa/fa rats. *J Physiol Biochem*. 71(4): 773-784.
13. Rubio-Aliaga I. (2012). Model organisms in molecular nutrition research. *Mol Nutr Food Res* 56(6): 844-853.
14. Vázquez-Velasco M, González-Torres L, Méndez MT, et al. (2015) Glucomannan and glucomannan plus spirulina-enriched squid-surimi added to high saturated diet affect glycemia, plasma and adipose leptin and adiponectin levels in growing fa/fa rats. *Nutr Hosp*. 32: 2718-2724.
15. Kluge R, Scherneck S, Schürmann A, et al. (2012). Pathophysiology and genetics of obesity and diabetes in the New Zealand obese mouse: a model of the human metabolic syndrome. *Methods Mol Biol*. 933: 59-73.
16. Li E, Nakata M, Shinozaki A, Yang Y, et al. (2016). Betatrophin expression is promoted in obese hyperinsulinemic type 2 but not type 1 diabetic mice. *Endocr J*. 63(7): 611-619.
17. de Git KC, Adan RA. (2015). Leptin resistance in diet-induced obesity: the role of hypothalamic inflammation. *Obes Rev*. 16(3): 207-224.



18. Sampey BP, Vanhooze AM, Winfield HM, et al. (2011). Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)* 19(6): 1109-1117.
19. Zeeni N, Dagher-Hamalian C, et al. (2015). Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. *Inflamm Res.* 64(7): 501-512.
20. Levin BE, Dunn-Meynell AA, Balkan B, et al. (1997). Selective breeding for diet-induced obesity and resistance in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol.* 273(2 Pt 2): R725-R730.
21. Ricci MR, Levin BE. (2003). Ontogeny of diet-induced obesity in selectively bred Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 285(3): R610-R618.
22. Mozeš S, Sefčíková Z, Raček L. (2014) Long-term effect of altered nutrition induced by litter size manipulation and cross-fostering in suckling male rats on development of obesity risk and health complications. *Eur J Nutr.* 53(5): 1273-1280.
23. Gesteiro E, Bastida S, Rodríguez-Bernal B, et al. (2015). Adherence to Mediterranean diet during pregnancy and serum lipid, lipoprotein and homocysteine concentrations at birth. *Eur J Nutr.* 54(7): 1191-1119.
24. dos Santos-Pérez G, Santana dos Santos L, dos Santos Cordeiro G, et al. (2015). Maternal and post-weaning exposure to a high fat diet promotes visceral obesity and hepatic steatosis in adult rats. *Nutr Hosp.* 32(4): 1653-1658.
25. Tozzo E, Shepherd PR, Gnudi L, Kahn BB. (1995). Transgenic GLUT-4 overexpression in fat enhances glucose metabolism: preferential effect on fatty acid synthesis. *Am J Physiol.* 268(5 Pt 1):E956-E964.
26. Pedrazzini T. (2004). Importance of NPY Y1 receptor-mediated pathways: assessment using NPY Y1 receptor knockouts. *Neuropeptides.* 38(4): 267-275.
27. Schade KN, Baranwal A, Liang C, et al. (2015). Preliminary evaluation of β 3-adrenoceptor agonist-induced 18F-FDG metabolic activity of brown adipose tissue in obese Zucker rat. *Nucl Med Biol.* 42(8): 691-694.
28. Elfers C, Ralston M, Roth CL. (2011). Studies of different female rat models of hypothalamic obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 24(3-4): 131-137.
29. Wang, J., Yuan, Z., Dong, J., Zhang, D., Usami, T., Murata, T., Narita, K., Higuchi, T. (2013). Neuropeptide Y loses its orexigenic effect in rats with lesions of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocr Res.*38(1):8-14. doi: 10.3109/07435800.2012.683226.
30. Feresin RG, Johnson SA, Elam ML, et al. (2014). Effects of obesity on bone mass and quality in ovariectomized female Zucker rats. *J Obes.* 2014: 690123.
31. Horwitz BA, Inokuchi T, Moore BJ, et al. (1985) The effect of brown fat removal on the development of obesity in Zucker and Osborne-Mendel rats. *Int J Obes.* 9 Suppl 2: 43-48.
32. Hamilton JM, Wade GN. (1988). Lipectomy does not impair fattening induced by short photoperiods or high-fat diets in female Syrian hamsters. *Physiol Behav.* 43(1): 85-92.
33. Jethwa PH, Barrett P, Turnbull Y, et al. (2009). The role of histamine 3 receptors in the control of food intake in a seasonal model of obesity: the Siberian hamster. *Behav Pharmacol.* 20(2): 155-165.
34. Savage DB. (2009). Mouse models of inherited lipodystrophy. *Dis Model Mech.* 2(11-12):554-562.



35. Davies JS, Gevers EF, Stevenson AE, et al. (2007). Adiposity profile in the dwarf rat: an unusually lean model of profound growth hormone deficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 292(5): E1483-E1494.
36. Mukhopadhyay S, Jackson PK. (2013). Cilia, tubby mice, and obesity. *Cilia.* 2: 1.



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

Amelia Guadalupe-Grau

ImFINE Research Group. Madrid.

E-mail: amelia.guadalupe@gmail.com

RESUMEN

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.

Palabras clave: leptina, ejercicio, obesidad, músculo esquelético, OB-R.



SUMMARY

Leptin is an adipocytokine of 16-KDa synthesized and secreted by the adipose tissue in direct proportion to the fat mass. Leptin has been highlighted as a promising therapeutic target in the fight against obesity due to its actions at the level of the hypothalamus at the central nervous system (SNC), where it suppresses appetite and increases energy expenditure. In addition to its locomotive function, skeletal muscle is responsible for most of the basal metabolic activity and is the main tissue responsible for glucose metabolism. Leptin in the skeletal muscle stimulates the oxidation of fats, reduces the accumulation of intramuscular fat, and increases the consumption of glucose and the energy expenditure. However, intracellular mechanisms that give rise to these effects are not fully known. On the other hand, obesity is usually associated with a permanently elevated serum concentration of leptin, which leads to leptin resistance. Therefore, the objective of this chapter will be to review researches about the effects of different physical activity levels (long-term training, obesity, physical inactivity) on the number of leptin receptors, as well as their intracellular pathways in the human skeletal muscle. We will focus on the mechanisms that lead to resistance to leptin intramuscular, as well as in the acute interventions, such as exercise, that induce the leptin signaling activation in the human skeletal muscle.

Key words: leptin, exercise, obesity, skeletal muscle, OB-R.



1. INTRODUCCIÓN

La obesidad se asocia generalmente a una falta de actividad física y a un desequilibrio entre la energía consumida y energía gastada. Para lograr una disminución de la masa grasa corporal es necesario instaurar un balance energético negativo, y para ello es importante aumentar la actividad física diaria. La práctica regular de ejercicio físico se asocia a un descenso de la masa grasa corporal, especialmente de la masa grasa visceral, aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye los niveles basales de glucosa e insulina y aumenta la expresión de proteínas transportadoras de glucosa y ácidos grasos en las fibras musculares (1, 2).

En este sentido, el descubrimiento de la leptina a finales del año 1994 (3) supuso un paso muy importante en el conocimiento de los efectos mediados por los diferentes factores producidos por el tejido adiposo sobre la homeostasis energética. La leptina o el producto del gen *ob* es una hormona de 16 KDa sintetizada y secretada por el tejido adiposo en proporción directa a la masa grasa. La leptina se ha destacado como una prometedor diana terapéutica en la lucha contra la obesidad debido a sus acciones a nivel del hipotálamo en el sistema nervioso central (SNC), donde suprime el apetito y aumenta el gasto energético (4-6). Inicialmente, se pensó que los efectos de la leptina se producían únicamente a nivel central, sin embargo, actualmente se sabe que la leptina es una hormona pleiotrópica que ejerce funciones fisiológicas tanto en el SNC como en múltiples tejidos periféricos (7-10). Entre ellos se encuentra el músculo esquelético, principal tejido regulador del metabolismo basal y uno de los principales moduladores del metabolismo de los ácidos grasos y de la glucosa (11, 12). En este tejido, la hormona actúa incrementando la oxidación de los ácidos grasos, reduciendo la acumulación de grasa intramuscular y aumentando la captación de glucosa y el consumo energético (12). De esta forma, la reducción de las reservas de grasa corporal por la práctica regular de actividad física o por la dieta también produce un descenso de las concentraciones plasmáticas de la hormona (13-15).

La naturaleza pleiotrópica de las acciones de la leptina se debe a la distribución universal de su receptor. La hormona ejerce sus acciones tanto a nivel central como periférico interaccionando con receptores transmembrana (OB-Rs) que poseen una estructura muy similar a los de la familia de receptores de citoquinas de clase I (16, 17). Sólo la isoforma larga (OB-Rb), que posee una cola citoplasmática de unos 300 aminoácidos, contiene una serie de motivos imprescindibles para la interacción de otras proteínas y para la posterior activación de determinadas vías de señalización (16, 18, 19). De hecho, se ha observado que la ausencia de OB-Rb es la responsable del fenotipo obeso del ratón *db/db* y de la rata *fa/fa* (20). Esta isoforma se expresa mayoritariamente en el hipotálamo, aunque se ha demostrado su presencia proteica y actividad en músculo esquelético humano (21, 22). En los últimos años se han aportado evidencias experimentales que demuestran que el ejercicio físico es capaz de incrementar la sensibilidad muscular a la leptina. Así, se ha observado que el entrenamiento físico regular es capaz de prevenir, al menos parcialmente, la resistencia muscular a la leptina observada en roedores alimentados con dietas ricas en grasa (23). La información en humanos es mucho menos abundante, y algunos estudios demuestran que el ejercicio físico reduce los niveles circulantes de leptina sin producir alteraciones de la masa grasa corporal, lo que sugiere, indirectamente, un incremento de la sensibilidad a la hormona (13, 24). Estas evidencias experimentales ponen de manifiesto la necesidad de profundizar en el conocimiento de los diferentes mecanismos bioquímicos y moleculares que gobiernan la sensibilidad muscular a la



leptina y que regulan la homeostasis energética y el control del peso corporal en respuesta al ejercicio en el músculo esquelético humano, objetivo principal de esta comunicación.

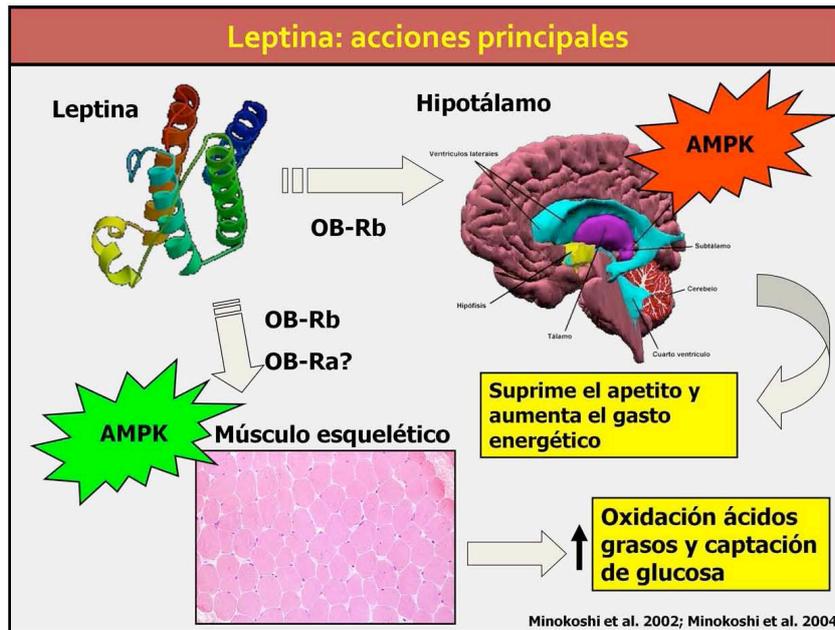
También se abordará la investigación sobre los efectos de diferentes estilos de vida (entrenamiento a largo plazo, obesidad, inactividad física), sobre la cantidad de receptores de leptina, así como sus vías intracelulares en el músculo esquelético humano. Nos centraremos en los mecanismos que conducen a la resistencia a la leptina intramuscular, así como en las intervenciones agudas de ejercicio que inducen la activación de la señalización de la leptina en el músculo esquelético humano.

LEPTINA

• **Leptina** (de la palabra griega “leptos”, que significa delgado): **hormona** del gen ob secretada principalmente por los **adipocitos** del tejido adiposo blanco y por el estómago.

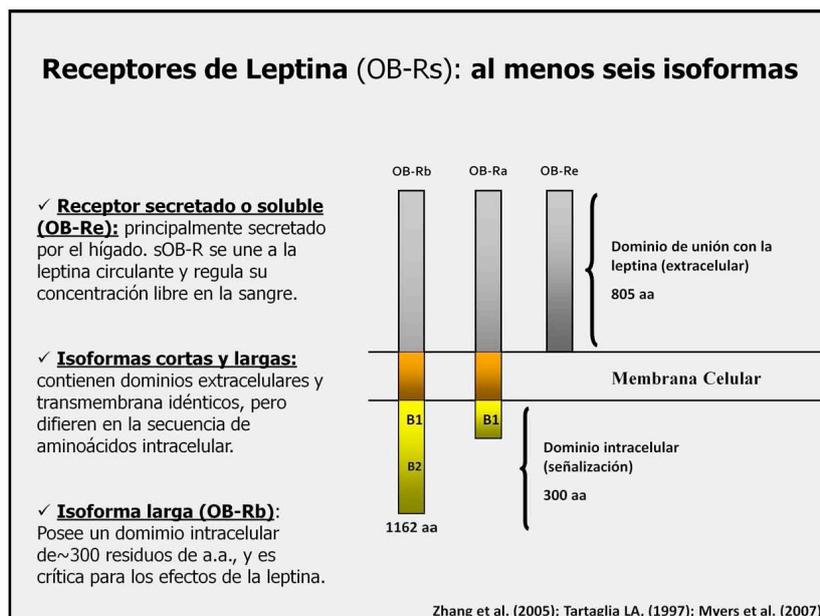
Zhang et al. 1994; Zhang et al. 2005

La leptina es una hormona secretada por adipositos del tejido adiposo blanco y por el estómago con efectos pleitrópicos sobre el apetito, gasto energético, deposición de grasa, hematopoyesis, angiogénesis, presión sanguínea, función inmunitaria, coagulación sanguínea, masa ósea y reproducción.



La leptina juega un papel crucial a dos niveles:

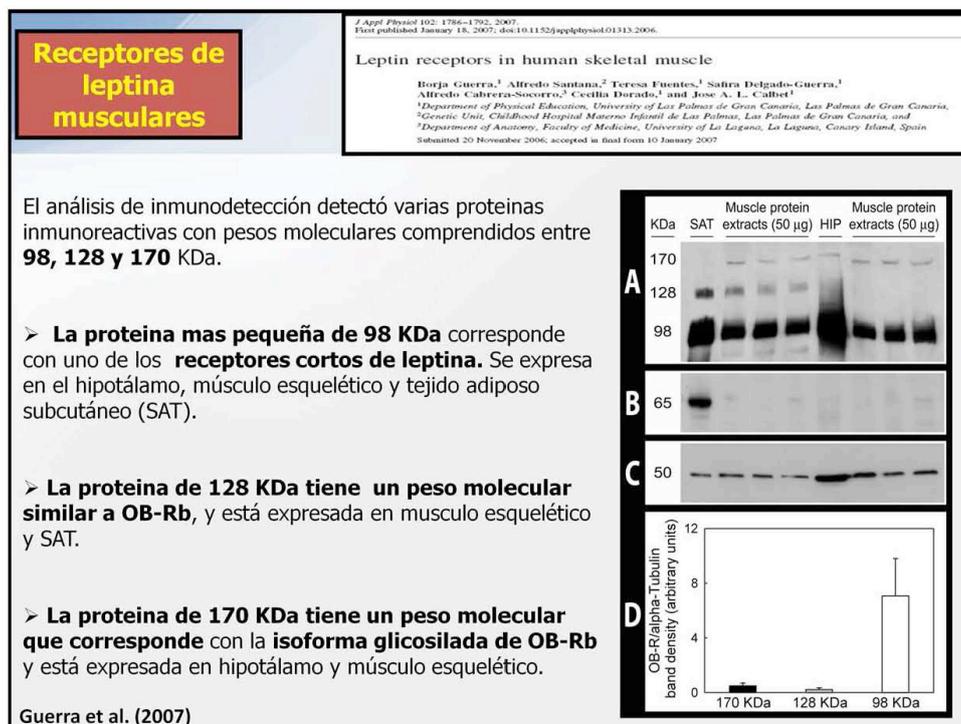
- 1.- En el sistema nervioso central, concretamente en el hipotálamo, mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), donde suprime el apetito y aumenta el gasto energético.
- 2- En los tejidos periféricos, como es el caso del músculo esquelético. Los receptores de leptina actúan aquí activando AMPK y en consecuencia promoviendo la oxidación de ácidos grasos y la absorción de glucosa. Por tanto, la leptina tiene una gran importancia en el balance energético y el control de peso.



La naturaleza pleiotrópica de las acciones de la leptina se debe a la distribución universal de su receptor. La hormona ejerce sus acciones tanto a nivel central como periférico interactuando con receptores transmembrana (OB-Rs) que poseen una



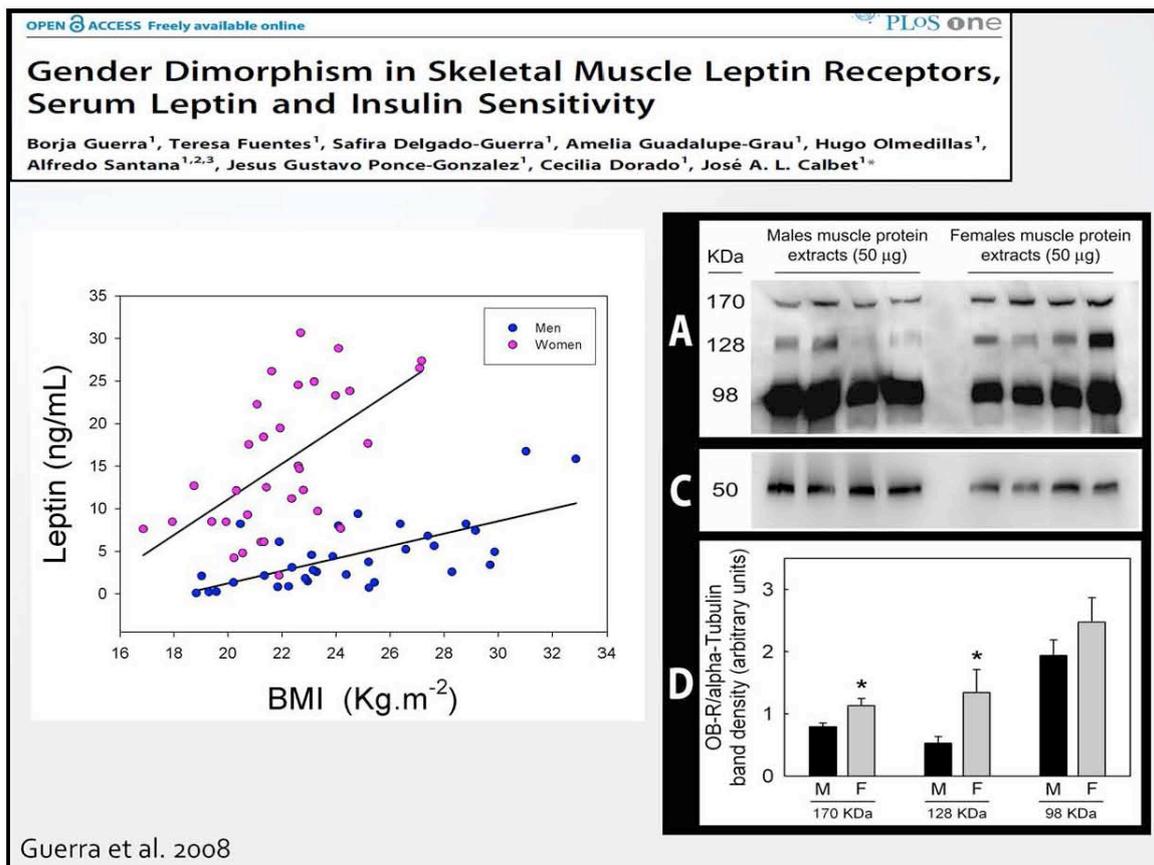
estructura muy similar a los pertenecientes a la familia de receptores de citoquinas de clase I. Existen al menos seis isoformas de OB-Rs, designadas como OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re, y OB-Rf, y generadas por procesamiento alternativo de un único ARNm y/o por procesamiento proteolítico de los productos proteicos subsecuentes. Todas estas isoformas poseen en común un dominio extracelular de unos 800 aminoácidos, un dominio transmembrana de 34 aminoácidos y difieren en el dominio intracelular que es característico de cada isoforma. Por tanto, estas isoformas pueden ser clasificadas dentro de tres clases: corta, larga y secretada o soluble (Figura 2). A pesar de que las isoformas cortas del receptor (OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd y OB-Rf) poseen una pequeña cola citoplasmática de 30-40 aminoácidos, sólo la isoforma larga (OB-Rb) fue inicialmente considerada como la forma funcional del receptor porque es la única que posee una cola citoplasmática de unos 300 aminoácidos, altamente conservada en numerosas especies, que contiene una serie de motivos imprescindibles para la interacción de otras proteínas y para la posterior activación de determinadas vías de señalización. Se ha observado que la ausencia de OB-Rb es la responsable del fenotipo obeso del ratón db/db y de la rata fa/fa. Otros estudios han demostrado que la eliminación selectiva de todas las isoformas de OB-R en neuronas produce obesidad en ratones, lo que evidencia la importancia de la acción neuronal de la leptina en lo que se refiere a la modulación del peso corporal. La isoforma larga del receptor (OB-Rb) se expresa mayoritariamente en el hipotálamo, aunque se ha demostrado su presencia proteica en músculo esquelético humano. Esto hace que aumente la atención sobre la investigación de las diferentes acciones de la leptina sobre la homeostasis energética y el control del peso corporal en respuesta al ejercicio en el músculo esquelético humano.



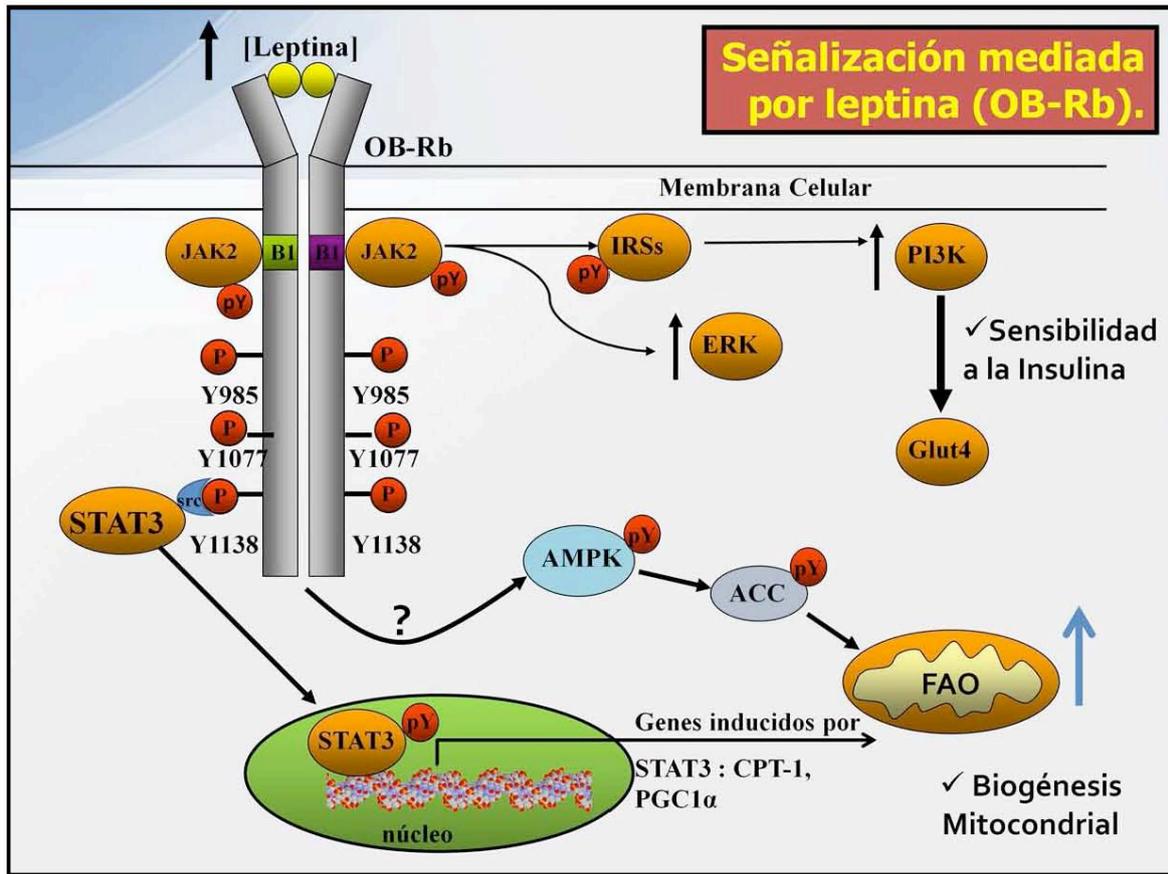
Nuestro grupo de investigación demostró en 2007 la expresión proteica de los receptores de leptina en el músculo esquelético humano, hipotálamo y tejido adiposo subcutáneo. Se realizaron análisis de inmunodetección y se obtuvieron varias proteínas inmunorreactivas con pesos moleculares comprendidos entre 98, 128 y 170 KDa.



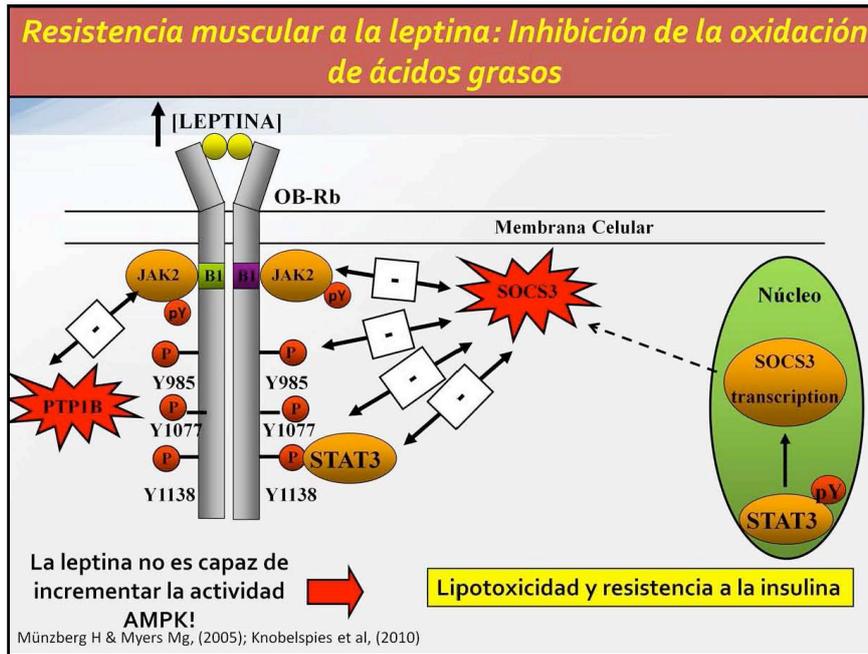
- La proteína más pequeña de 98 KDa se corresponde con uno de los receptores cortos de leptina. Se expresa en el hipotálamo, músculo esquelético y tejido adiposo subcutáneo (SAT).
- La proteína de 128 KDa tiene un peso molecular similar a OB-Rb, y está expresada en músculo esquelético y SAT.
- La proteína de 170 KDa tiene un peso molecular que corresponde con la isoforma glicosilada de OB-Rb y está expresada en hipotálamo y músculo esquelético.



Se ha demostrado que existe una fuerte relación entre los niveles sistémicos de leptina y el índice de masa corporal (IMC). En este trabajo publicado en 2008, se observó también una correlación elevada. Por otra parte, los valores de leptina fueron más altos en las mujeres que en los hombres para el mismo IMC. Esta diferencia también se observó en la cantidad muscular de expresión proteica de receptores de leptina como se puede ver en la gráfica representativa de la derecha de esta diapositiva.

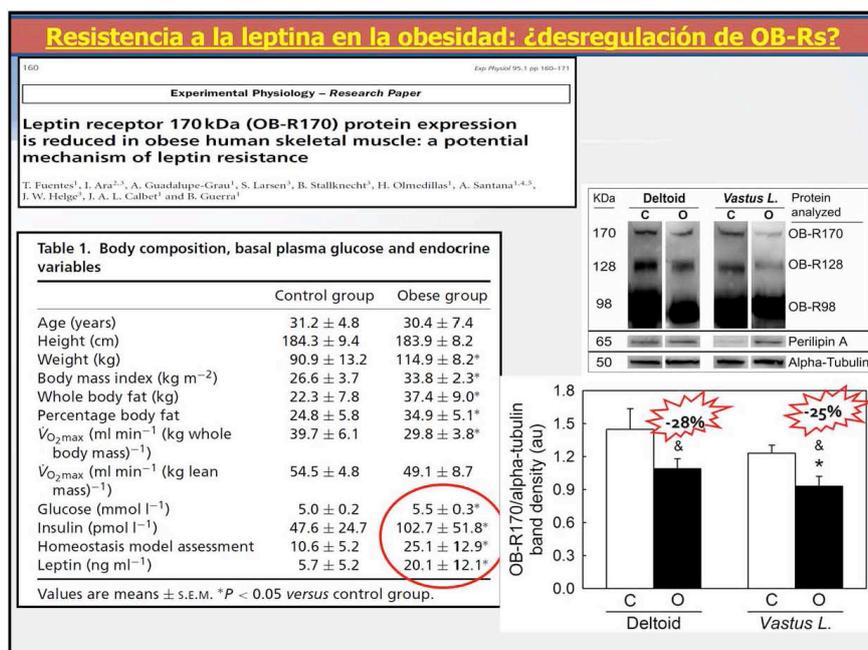


Cuando la leptina se une a la isoforma larga del receptor de la misma, estimula a la quinasa JAK2, que se autofosforila, y fosforila a varias tirosinas de la cola intracelular del receptor. Además, JAK2 también activa a IRS (Insulin Receptor Substrates) y ERK (Extracellular Regulated Substrates). La fosforilación de IRS produce la activación de la vía PI3K (fosfatidilinositol-3-kinases), que a su vez induce la translocación del transportador de glucosa GLUT4 a la membrana plasmática. En consecuencia, se cree que la leptina tiene una influencia sobre la sensibilidad a la insulina. Por otra parte, JAK2 también activa al residuo de tirosina tyr1138. El transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3) se une al Tyr1138 fosforilado en el receptor y es capaz de translocarse al núcleo celular e inducir la expresión de genes relacionados con la biogénesis mitocondrial y la oxidación de ácidos grasos por la mitocondria. Por otra parte, Jorgensen y colaboradores también demostraron que la leptina activa AMPK y ACC por un mecanismo desconocido, por lo tanto aumentando la oxidación mitocondrial de ácidos grasos (demostrado en roedores).



Cuando la concentración plasmática de leptina es alta, como en la obesidad humana, se produce una sobreexpresión del supresor de la señalización de citoquinas 3 (SOCS3), bloqueando la señalización de la leptina. Otro regulador negativo de la leptina y la señalización de la insulina es la Proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B).

Por lo tanto en la obesidad, la leptina no es capaz de aumentar la actividad de AMPK. Esto produce una disminución de la oxidación de ácidos grasos y un aumento de la acumulación de triglicéridos intramusculares que producen lipotoxicidad y resistencia a la insulina.

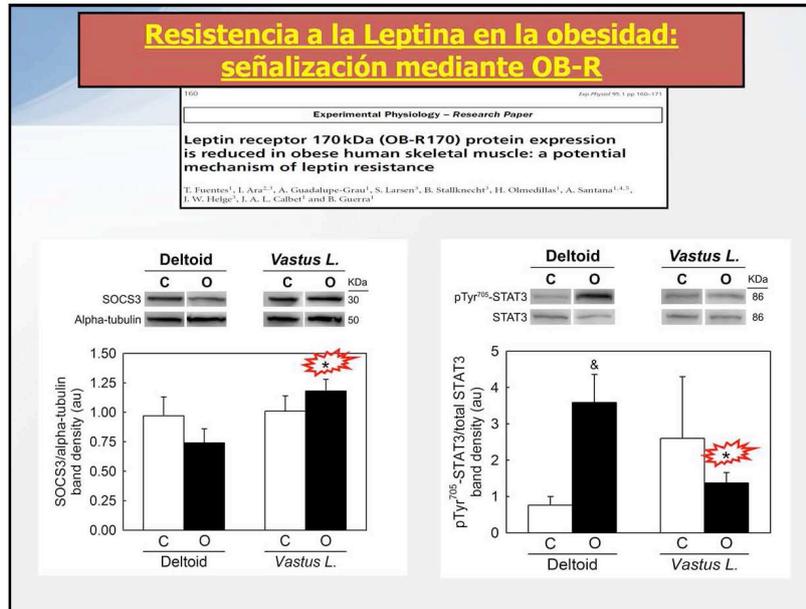


Para comprobar si existen signos de resistencia a la leptina en el músculo esquelético de personas obesas, realizamos esta investigación en la que estudiamos a

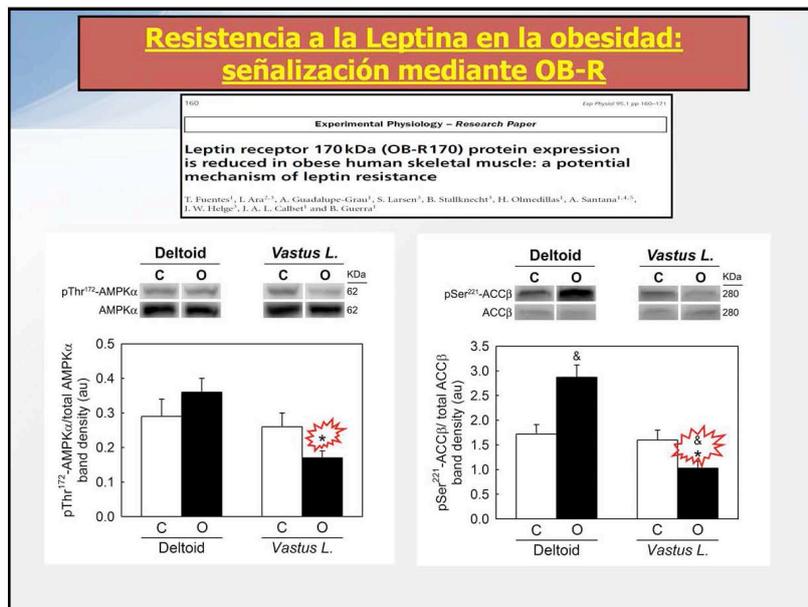


un grupo de hombres obesos en comparación con un grupo de hombres normopeso. Como pueden ver en la tabla, las concentraciones circulantes de glucosa, insulina y leptina eran superiores en los obesos.

Además, observamos que la expresión proteica de la isoforma larga del receptor de leptina (OB-R170) fue un 28% inferior en los brazos y un 25% inferior en las piernas de los obesos en comparación con los controles.



Además, la expresión de SOCS3 y la fosforilación de STAT3 estaban aumentadas en las piernas del grupo de obesos, indicativo de una menor actividad en este grupo.

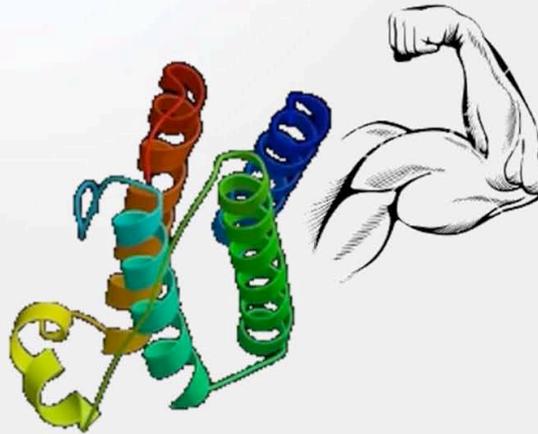


Finalmente, se demostró un menor grado de fosforilación basal de AMPK y ACC en la musculatura de las piernas de los sujetos obesos comparados con los controles.

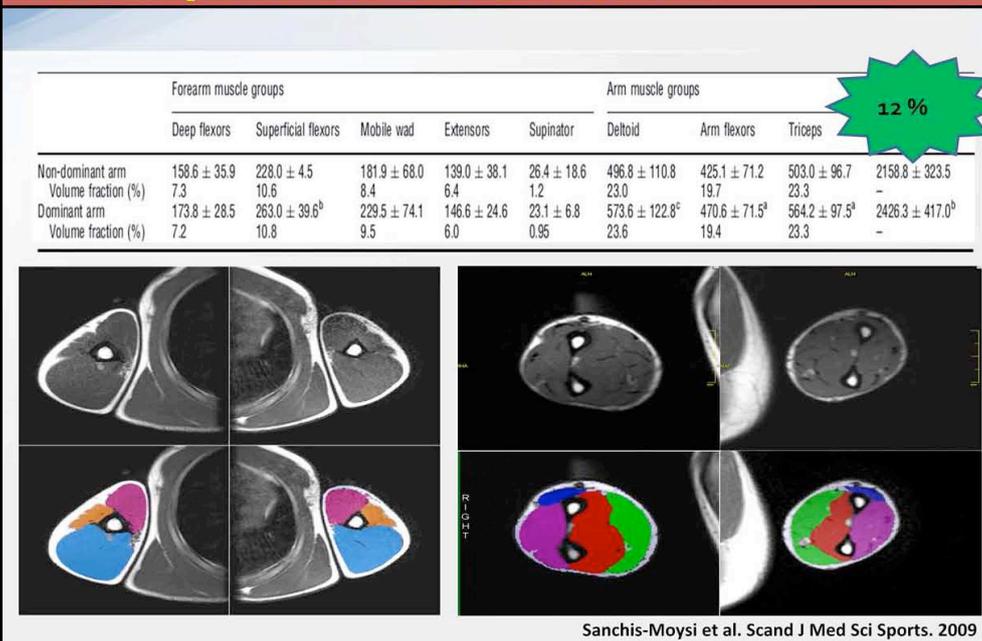
Nuestra hipótesis es que estos signos de resistencia a la leptina muscular pueden ser solventados mediante la práctica de ejercicio físico.



P3: ¿Se pueden entrenar los receptores de leptina?



Efectos de la hipertrofia muscular en la expresión de OB-R y su señalización muscular.



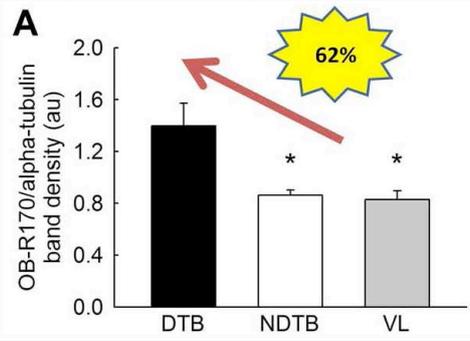
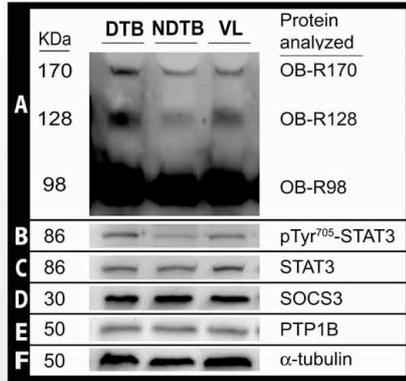
La práctica a largo plazo de ejercicio físico, como es el caso de este estudio realizado en jugadores profesionales de tenis con al menos 10 años de experiencia, supone una implicación diferente de los músculos de las extremidades por la propia naturaleza del juego. Los análisis de resonancia magnética de los brazos revelaron una mayor masa muscular (alrededor del 12%) en el brazo dominante comparado con el no dominante.



Efectos de la hipertrofia muscular en la expresión de OB-R y su señalización muscular.

Muscle hypertrophy and increased expression of leptin receptors in the musculus triceps brachii of the dominant arm in professional tennis players

Hugo Olmedillas · Joaquín Sánchez-Moysá · Teresa Fuentes · Amelia Guadalupe-Grau · Jesús G. Ponce-González · David Morales-Alamo · Alfredo Santana · Cecilia Dorado · José A. L. Calbet · Borja Guerra



Olmedillas et al. Eur J Appl Physiol 2010

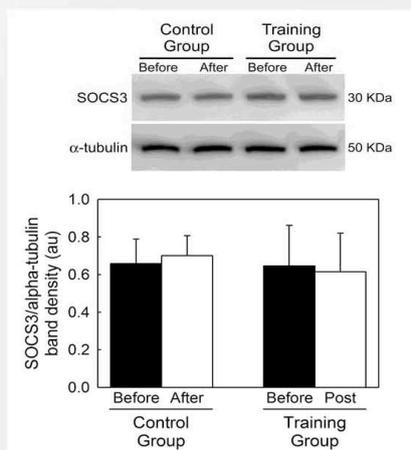
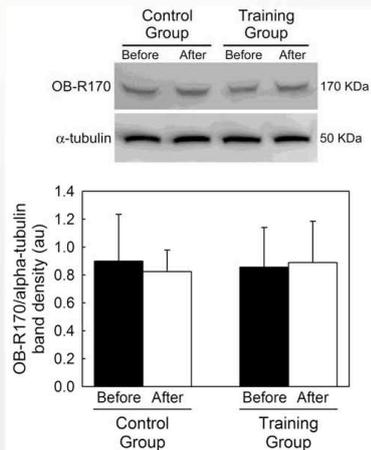
Esta mayor masa muscular también se tradujo en un 62% más de expresión de receptores de leptina en el brazo dominante en comparación con el brazo no dominante y las piernas.

Por tanto, parece que la práctica regular de ejercicio físico mejora la señalización mediada por el receptor de leptina en el músculo esquelético humano.

Ejercicio concurrente a corto plazo y receptores de leptina

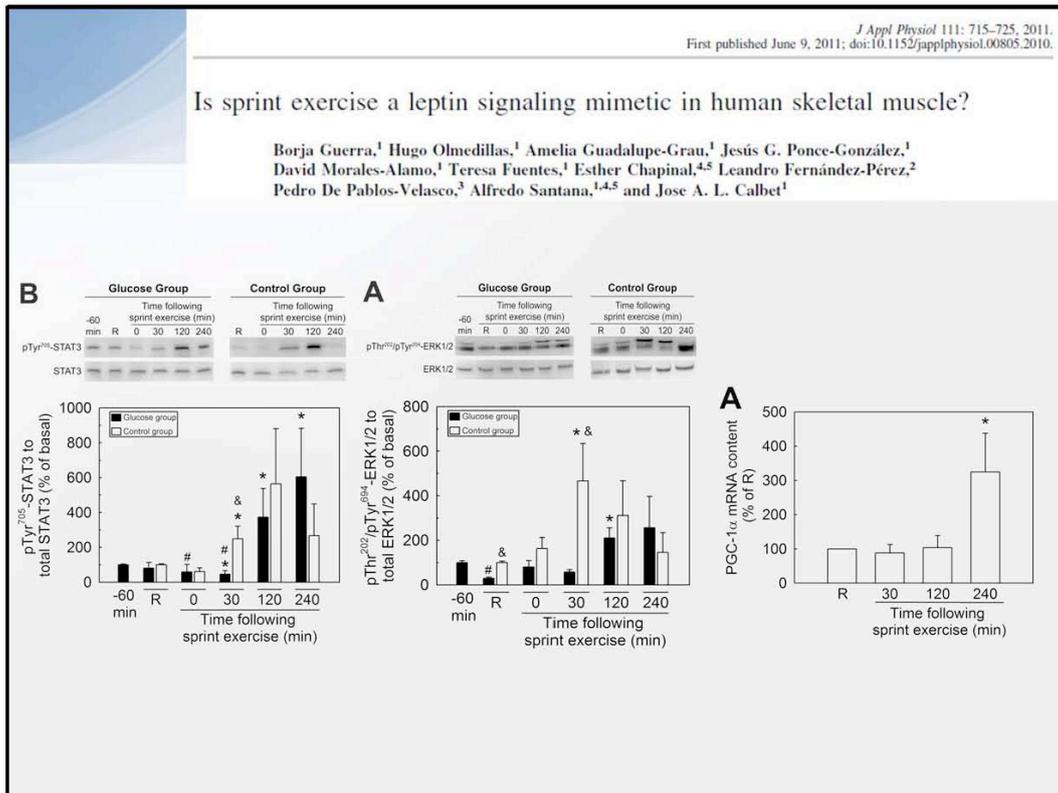


6 weeks of strength + aerobic training in healthy males.



Olmedillas et al. 2011

Sin embargo, 6 semanas de entrenamiento de fuerza combinado con running, parece no tener ninguna influencia a nivel de los receptores de leptina y la expresión de SOCS en la musculatura de las piernas de hombres sanos.



De forma aguda, sí que parece demostrado que el ejercicio tipo sprint (30 segundos a la máxima velocidad voluntaria en un cicloergómetro) imita a la vía de señalización activada por la leptina. Además la expresión génica de PGC1alfa aumenta tras el ejercicio.

P3: ¿Se pueden entrenar los receptores de leptina?

- ✓ Existe mayor cantidad de receptores de leptina en los músculos humanos hipertrofiados a largo plazo (p.e. entrenamiento +10 años).
- ✓ El entrenamiento concurrente (fuerza + resistencia) a corto plazo (6 semanas) no incrementa la expresión proteica de OB-Rb en personas sanas.
- ✓ No se conoce con certeza el tipo de ejercicios, intensidad, volumen, etc adecuados para producir cambios significativos en la señalización mediada por leptina.



2. BIBLIOGRAFÍA

1. Rimbert V, Boirie Y, Bedu M, Hocquette JF, Ritz P, Morio B. (2004). Muscle fat oxidative capacity is not impaired by age but by physical inactivity: association with insulin sensitivity. *FASEB J* 18(6): 737-739.
2. Roepstorff C, Helge JW, Vistisen B, Kiens B. (2004). Studies of plasma membrane fatty acid-binding protein and other lipid-binding proteins in human skeletal muscle. *Proc Nutr Soc* 63(2): 239-244.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. (1994.) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372(6505): 425-432.
4. Dulloo AG, Stock MJ, Solinas G, Boss O, Montani JP, Seydoux J. (2002). Leptin directly stimulates thermogenesis in skeletal muscle. *FEBS letters* 515(1-3): 109-113.
5. Friedman JM, Halaas JL. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395(6704): 763-770.
6. Wauters M, Considine RV, Chagnon M, et al. (2002). Leptin levels, leptin receptor gene polymorphisms, and energy metabolism in women. *Obes Res* 10(5): 394-400.
7. Fruhbeck G. (2001). A heliocentric view of leptin. *Proc Nutr Soc* 60(3): 301-318.
8. Akerman F, Lei ZM, Rao CV. (2002). Human umbilical cord and fetal membranes co-express leptin and its receptor genes. *Gynecol Endocrinol* 16(4): 299-306.
9. Baratta M. (2002). Leptin--from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit* 8(12): RA282-292.
10. Fruhbeck G. (2002). Peripheral actions of leptin and its involvement in disease. *Nutr Rev* 60(10 Pt 2): S47-S55; discussion S68-S84, S85-S87.
11. Zhang L, Keung W, Samokhvalov V, et al. (2010). Role of fatty acid uptake and fatty acid beta-oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 1801(1): 1-22.
12. Herman MA, Kahn BB. (2006). Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest* 116(7): 1767-1775.
13. Perusse L, Collier G, Gagnon J, et al. (1997). Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol* 1997; 83(1): 5-10.
14. Guadalupe-Grau A, Ara I, Dorado C, et al. (2010). Osteocalcin as a negative regulator of serum leptin concentration in humans: insight from triathlon competitions. *Eur J Appl Physiol* 110(3): 635-643.
15. Guadalupe-Grau A, Perez-Gomez J, Olmedillas H, et al. (2009). Strength training combined with plyometric jumps in adults: sex differences in fat-bone axis adaptations. *J Appl Physiol* 106(4): 1100-1111.
16. Tartaglia LA. (1997). The leptin receptor. *J Biol Chem* 272(10): 6093-6096.
17. White DW, Tartaglia LA. (1996). Leptin and OB-R: body weight regulation by a cytokine receptor. *Cytokine Growth Factor Rev* 7(4): 303-309.
18. Myers MG, Jr. (2004). Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res* 59: 287-304.



19. Zhang F, Chen Y, Heiman M, et al. (2005). Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm* 71: 345-372.
20. Chua SC, Jr., Chung WK, Wu-Peng XS, et al. (1996). Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science* 271(5251): 994-996.
21. Guerra B, Santana A, Fuentes T, et al. (2007). Leptin receptors in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 102(5): 1786-1792.
22. Guadalupe-Grau A, Larsen S, Guerra B, et al. (2014). Influence of age on leptin induced skeletal muscle signalling. *Acta Physiol (Oxf)* 211(1): 214-228.
23. Steinberg GR, Smith AC, Wormald S, et al. (2004). Endurance training partially reverses dietary-induced leptin resistance in rodent skeletal muscle. *Am J Physiol* 286(1): E57-63.
24. Paman WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH. (1998). The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol* 274(2 Pt 1): E280-E286.



14 PROGRAMACIÓN FETAL DE LA OBESIDAD

FETAL PROGRAMMING OF OBESITY

Eva Gesteiro Alejos,^{1,2}. Sara Bastida Codina,¹

¹ Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC)

² Grupo de Investigación ImFine. Universidad Politécnica de Madrid

E-mail: eva_merida@hotmail.com y sbastida@ucm.es

RESUMEN

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, ocasiona bajo peso, y prepara al feto para un ambiente postnatal escaso en nutrientes, programando un fenotipo ahorrador preparado para preservar cualquier exceso de nutrientes. 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 la programación de estos mecanismos se establece como un cambio definitivo, encontraremos el fenómeno del “catch-up growth”, considerado como el marcador de riesgo más fuerte para predecir obesidad y síndrome metabólico en etapas posteriores de la vida. La adversidad también puede aparecer como un exceso de exposición a nutrientes. Es bien conocido que los hijos de madres con diabetes gestacional tienen mayor prevalencia de sobrepeso, obesidad, intolerancia a la glucosa, hiperfagia, desregulación de la secreción de insulina y resistencia a la acción de la misma.

Palabras clave: programación fetal, síndrome metabólico, dieta en embarazo, “catch-up”



SUMMARY

Fetal programming concerns the fetal physiological or metabolic adaptations that occur in response to adverse environmental conditions during a critical developmental stage and become permanent later in life. Scientific evidence shows that the tendency to develop chronic and degenerative disease as type 2 diabetes, obesity or hypertension could be programmed since the fetal stage. When the adverse environment consists on nutritional deficiency, thrifty mechanisms are switched-on in order to make the most of all the available nutrients. Nutritional restriction in the prenatal period hinders fetal development, causes low weight and prepares the fetus for an environment scarce in nutrients, programming a thrifty phenotype ready to preserve any nutrient excess. It is an effective adaptive mechanism when food is scarce, but in an abundant environment, it may cause obesity and metabolic disorders. When this programming becomes a definitive change, the “catch-up growth” occurs. It is considered as the most powerful marker in predicting obesity and metabolic syndrome later in life. The adverse environment can also appear as an excessive exposure to nutrients. It is well-known that children born from mothers presenting gestational diabetes have more overweight prevalence, obesity, impaired glucose tolerance, over eating, insulin secretion dysregulation and insulin resistance.

Key words: fetal programming, metabolic syndrome, pregnancy diet, catch up.



1. INTRODUCCIÓN

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 el entorno que suceden en una etapa crítica del desarrollo estructural o funcional de ciertos órganos, y que influyen de manera permanente en las condiciones en las que el individuo responderá a ciertas situaciones en etapas posteriores de la vida. La evidencia científica sostiene que la propensión a padecer ciertas enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión arterial (HTA), o la obesidad (todas ellas componentes del síndrome metabólico (SM)) 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, ocasiona bajo peso, y prepara al feto para un ambiente postnatal escaso en nutrientes, programando un fenotipo ahorrador preparado para preservar cualquier exceso de nutrientes. Es un mecanismo adaptativo eficaz ante la escasez de alimentos, pero en un ambiente de abundancia, esta facilidad para acumular nutrientes puede desencadenar situaciones de obesidad y desórdenes metabólicos. Si la programación de estos mecanismos se establece como un cambio definitivo, encontraremos el fenómeno del “catch-up growth”, consistente en un aumento desproporcionado de la acumulación de tejido graso en relación al tejido magro durante el período de recuperación del crecimiento, que se presenta en etapas tempranas de la vida tras un retraso en el crecimiento fetal, neonatal o infantil. Se ha comprobado que este fenómeno representa un riesgo mayor para desarrollar obesidad, DM2 y enfermedades cardiovasculares (ECV). De hecho es el marcador de riesgo más fuerte para predecir obesidad y SM en etapas posteriores de la vida.

La restricción nutricional se puede considerar también como una situación de estrés. La elevada secreción de glucocorticoides, y en particular de cortisol, como hormonas de respuesta al estrés, también se puede programar. Tienen un efecto directo sobre las células beta del páncreas fetal, y modulan la secreción de insulina y la captación de la glucosa, con un importante papel en el almacenamiento de ácidos grasos (AG) y por tanto en la densidad del tejido adiposo, así como en la grasa visceral. En este aspecto, existe una gran conciencia sobre los riesgos que tiene la Diabetes gestacional (DG) para el desarrollo posterior de patologías como obesidad o SM.

Se ha mencionado en la literatura 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 SM 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.

2. GENERALIDADES

Durante las 40 semanas que dura la gestación humana pueden distinguirse dos etapas fundamentales: el periodo embrionario, que comprende las primeras 8 semanas y el periodo fetal, que abarca desde la semana 9 hasta el parto (1). Las dos primeras semanas del periodo embrionario son críticas, hasta el punto que en



condiciones adversas, puede sobrevenir la muerte del embrión. Entre las semanas 2 y 8, éste es extremadamente vulnerable a los agentes teratógenos, coincidiendo este periodo con el inicio de la organogénesis. Es cuando pueden acontecer las malformaciones más graves debidas a agentes externos. En el periodo fetal, las malformaciones que se originan son de menor entidad, pero lo principal son las adaptaciones fisiológicas. Esta etapa es susceptible de sufrir ajustes que dan origen a la programación fetal, que condicionará el desarrollo del nuevo ser (1-3).

Desde un punto de vista metabólico, también se pueden diferenciar dos periodos: el primero, de índole anabólica o de creación de reservas, y donde el desarrollo feto-placentario es mínimo, y el segundo, de carácter catabólico o de movilización de dichas reservas y la adaptación para el parto, en el cual el desarrollo feto-placentario es enorme (4).

La etapa anabólica comprende los dos primeros trimestres. En este periodo, el objetivo principal del desarrollo es la organogénesis y la diferenciación (5). En cambio, el crecimiento está limitado y el feto no presenta un gran aumento de peso en proporción con el que experimenta la madre. Coincide con un aumento del depósito de grasa en el tejido adiposo materno, llegando a constituir hasta un 28% de todo el peso que gana durante la gestación, lo que permitirá el intenso intercambio de metabolitos demandado en la segunda etapa. Aumenta el tamaño de la placenta, el volumen de líquido amniótico y la cantidad de proteína. Se producen también variaciones hormonales que conducen a una readaptación metabólica ante la nueva situación, entre las que destaca el aumento paulatino en los niveles de insulina y en la sensibilidad a esta hormona, que tiene efecto sobre procesos metabólicos como la gluconeogénesis, pudiendo así participar activamente en el control metabólico materno. Estimando la formación fetal de nuevos tejidos, cada día se incorporan como tejido nuevo alrededor de 40 kcal/kg. A esto debemos añadir los requerimientos energéticos para el mantenimiento de la actividad metabólica, que es similar en fetos pequeños y grandes, suponiendo un requerimiento energético diario equivalente a 90-100 kcal/kg para mantener una tasa normal de crecimiento y nutrición intrauterina.

Durante el periodo catabólico, se reduce enormemente el ritmo de ganancia de las reservas maternas, continúa el crecimiento lineal de la placenta y del líquido amniótico, y el crecimiento fetal ocurre de forma exponencial (4,5). El balance metabólico está bien diseñado para proporcionar un continuo suministro de nutrientes, que aseguran el desarrollo fetal y placentario incluso cuando las condiciones nutricionales maternas no son las óptimas (5).

A lo largo de este periodo, metabólicamente debemos destacar:

a) Una marcada disminución en los niveles de glucosa circulante causada por la intensa demanda metabólica del feto, que no es compensada a pesar de encontrarse activada la vía gluconeogénica por encima de los valores normales.

b) Una gran actividad lipolítica, que conduce a un aumento de sustratos para el feto y, a su vez, a unos mayores niveles circulantes de ácidos grasos libres (AGL), que contribuyen a aumentar los niveles de glicerol, que se usarán en la gluconeogénesis, aumentando la glucosa disponible para el feto en periodos de ayuno prolongado.



c) Hiperlipemia, por una mayor producción endógena de triglicéridos (TG), y por una disminución en el catabolismo de las lipoproteínas, al que además contribuye el aumento de la ingesta de la madre, lo que sirve de sustrato para iniciar la formación de leche en preparación para la lactancia.

Como se ha mencionado en la Introducción, 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 el entorno que suceden en una etapa crítica del desarrollo estructural o funcional de ciertos órganos, y que influyen de manera permanente en las condiciones en las que el individuo responderá a ciertas situaciones en etapas posteriores de la vida.

La programación fetal de enfermedades crónico-degenerativas como DM2, obesidad, HTA o SM se pueden explicar desde al menos tres hipótesis diferentes:

- 1.- Alimentación materna subóptima y efecto obesogénico en el niño
- 2.- Exceso de aporte intrauterino
- 3.- Ganancia rápida o crecimiento acelerado

A continuación se desarrollan los aspectos relacionados con estas tres hipótesis:

3. Alimentación materna subóptima y efecto obesogénico en el niño

La primera hipótesis describe un cuadro de desnutrición fetal y un ambiente obesogénico, que pueden deberse a dos factores:

- a) Alimentación de la gestante
- b) Disfunción placentaria

3.1 Alimentación de la Gestante

La alimentación durante el embarazo deberá ser variada, adecuada, equilibrada y simultánea. Es decir, en cada comida deben encontrarse platos que aporten variedad de macro y micronutrientes. Una ingesta adecuada asegura las complementaciones y sinergias entre nutrientes, mejora la salud digestiva de la gestante y su microbiota y aporta componentes bioactivos imprescindibles.

Durante la gestación es recomendable aumentar ligeramente el tamaño de las raciones y el número de tomas a lo largo del día, aconsejándose 5 ó 6. La postcena como última toma es altamente aconsejable, sobre todo en las gestantes que cenan temprano, ya que evita el bache hipoglucémico debido a la demanda fetal entre la cena y el desayuno, asegurando un buen aporte de glucosa para el feto y una protección de las reservas de grasa y proteínas.

Se recomienda un ingreso calórico total aproximado de 2.500 kcal/día, con un aporte proteico de 75 g/día. Las vitaminas deben aumentar un 15-30%, el folato un 100%, y el calcio y el hierro entre el 50 y el 100% (6). En la segunda mitad del embarazo la ingesta energética debe aumentarse aproximadamente un 8-15% respecto de la ingesta pregestacional.

El análisis DAFO (Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades) que caracteriza la alimentación de la gestante se indica en la Tabla 1.

**Tabla 1** Análisis DAFO sobre el estado nutricional de la gestante.

DEBILIDADES	FORTALEZAS
Aumento en los requerimientos nutricionales	Cambios metabólicos que contribuyen a la cobertura de algunos nutrientes
Dietas con insuficiente aporte de nutrientes	Alimentos funcionales como ayuda para satisfacer las necesidades nutricionales
Situaciones de especial dificultad	Suplementos farmacológicos para reducir los efectos de las carencias nutricionales
Patologías y complicaciones relacionadas con la ingesta	Planificar la gestación permite fortalecer los puntos de debilidad nutricional.
AMENAZAS	OPORTUNIDADES
Desequilibrios en el balance hídrico	Momento clave para adquisición de buenos hábitos de vida y alimentación
Ganancia de peso inadecuada	La alimentación como estrategia para paliar o mejorar algunos síntomas y complicaciones propias de esta etapa.
Desnutrición de ácido fólico y yodo entre otros	
Seguimiento de dietas restrictivas y elevado consumo de alimentos de baja densidad nutricional	
Pérdidas nutricionales en el procesado de los alimentos	
Interacción fármaco-nutriente por mala praxis en la medicación	
Exceso de la ingesta de nutrientes, superior al límite tolerable	

Adaptado de Silvestre Castelló D (42).

En algunas poblaciones las necesidades de energía reales de las madres están disminuidas por sus adaptaciones fisiológicas, que incluyen la reducción del índice metabólico basal, nivel de actividad, temperatura corporal y depósitos de grasas, aunque ingresos calóricos maternos inferiores a 1.800 kcal/día no garantizan el crecimiento fetal adecuado.

3.2 Placenta

El crecimiento placentario supera al fetal durante las primeras semanas de gestación, hasta alcanzar un límite en que el aumento de tamaño se detiene. Sin embargo, el feto continúa su crecimiento a gran velocidad, gracias a que la función madurativa de la placenta sigue su evolución independientemente de su tamaño. Por ello es muy importante un buen desarrollo durante la primera fase gestacional para que exista una adecuada disponibilidad de reservas durante el segundo periodo. Así, está ampliamente demostrado que además de los factores genéticos, y de forma independiente, una nutrición deficiente o inadecuada de la gestante incide negativamente en el desarrollo y crecimiento fetal y placentario, habiéndose observado que el estado de salud de la mujer es más relevante incluso que los factores genéticos como condicionante del peso de los recién nacidos en la sociedad occidental.



La placenta juega un papel central en el transporte de nutrientes entre los compartimentos materno y fetal. Procesa señales enviadas desde ambos compartimentos para regular la demanda fetal y el suministro materno de sustratos, asegura sus propias demandas metabólicas y transfiere sustancias de desecho fetal a la circulación materna (5).

La Figura 1 presenta de forma esquemática la estructura de la barrera placentaria.

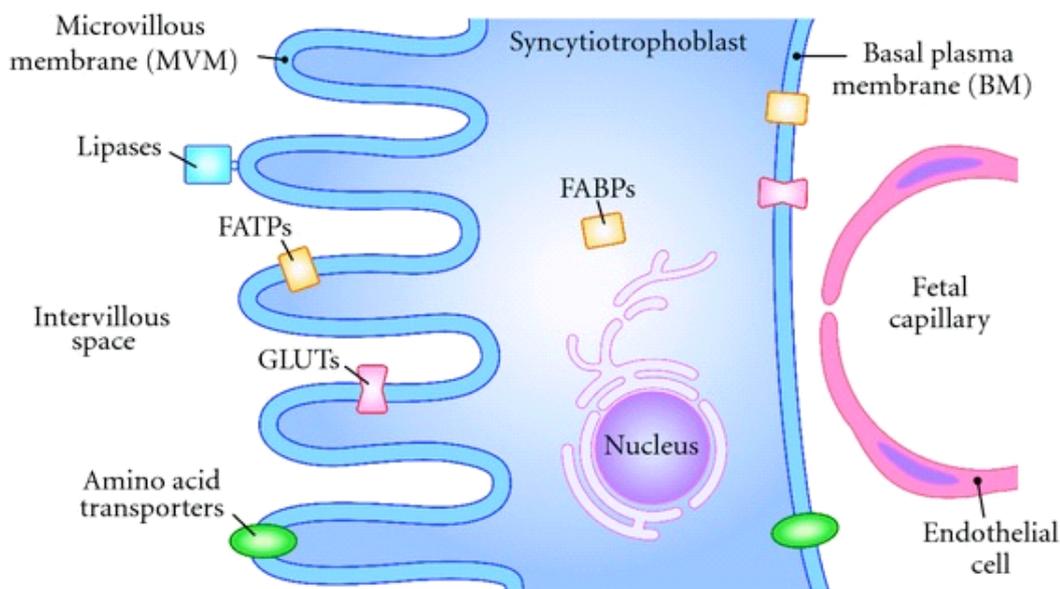


Figura 1. Estructura del sincitiotrofoblasto y localización de algunos transportadores de nutrientes. FABP: proteínas de unión a ácidos grasos. FATP: proteínas de transporte de ácidos grasos. GLUT: transportadores de glucosa. Adaptada de Lager y Powell (43).

La implantación y la formación de la placenta son procesos altamente coordinados que implican interacciones entre las células maternas y las embrionarias. La invasión del trofoblasto en el epitelio uterino y el remodelado de las arterias espirales uterinas es lo que asegura que la unidad feto-placentaria en desarrollo reciba el suficiente suministro sanguíneo y que exista un transporte de nutrientes y gases eficiente y una eliminación adecuada de las sustancias de desecho (5).

3.3 Transferencia Materno-fetal de Nutrientes

La placenta es una membrana selectiva que condiciona, para la mayoría de los nutrientes, concentraciones diferentes en la sangre fetal que en la materna. Este gradiente de concentración es el motor que impulsa la transferencia neta de nutrientes desde la madre hacia el feto. En la circulación fetal, la concentración de un sustrato es función, entre otros aspectos, de su consumo por las células del ser en formación. Por tanto, la transferencia de nutrientes a través de la placenta ocupa un lugar destacado en la regulación del crecimiento en el periodo prenatal.

El flujo materno en el espacio intervillositario se establece entre las semanas 10 y 12 de la gestación (7,8). Durante el primer trimestre, antes del inicio de la llegada de sangre al espacio intervillositario, la nutrición fetal es histiotrófica, con procesos de captación de secreciones glandulares endometriales por parte del trofoblasto



(9,10). Tras la semana 10-12 de gestación, la sangre materna está en contacto con las vellosidades y tanto la transferencia de nutrientes y gases como la eliminación de productos de desecho se llevan a cabo a través de las membranas placentarias.

Entre los factores que condicionan la capacidad de transferencia placentaria de nutrientes destacan el tamaño, la morfología y la abundancia de transportadores. La mayor parte de la transferencia de nutrientes entre la madre y el feto ocurre a través de una única capa celular, que es el sincitiotrofoblasto. Los nutrientes cruzan posteriormente la membrana basal de dicha capa celular, que es adyacente al endotelio del capilar fetal (Figura 1). Tanto el déficit como el exceso de nutrientes durante la gestación afectan al tamaño de la placenta, aunque los efectos específicos dependen de la severidad, duración y edad gestacional en el momento de la alteración nutricional. Asimismo los cambios en la morfología macroscópica y ultraestructural de la placenta tienen lugar a medida que aumenta la edad gestacional, de manera fisiológica y en respuesta a manipulaciones nutricionales o endocrinas (11). Muchos de estos cambios están interrelacionados y conducen a alteraciones en la superficie, la vascularización, el tamaño de la barrera y la composición celular, todo lo cual tiene repercusiones en las características del transporte a través de la placenta.

El feto debe recibir una cantidad equilibrada de nutrientes durante la última parte de la gestación. El requerimiento calórico normal cerca del término es de unas 90-110 kcal/kg/día (12,13). En la placenta humana, donde el trofoblasto “perfora” su camino por el endometrio hasta erosionar el endotelio de los vasos uterinos y encontrarse así en contacto directo con la sangre materna, el conjunto de los cambios morfológicos aumenta la capacidad teórica de difusión entre 15 y 20 veces en la segunda mitad de la gestación (14). Los niveles específicos de los flujos umbilical y uterino en el último periodo gestacional no se ven afectados significativamente por estrés térmico, glucocorticoides, hipoglucemia, ayuno agudo o manipulaciones nutricionales, situaciones, todas ellas, con repercusiones más profundas en estadios más tempranos de la gestación (15,16).

El transporte placentario está regulado por muchos factores que incluyen los gradientes de concentración, el metabolismo placentario y el flujo sanguíneo. Para la glucosa y los aminoácidos la expresión y abundancia de los transportadores de membrana son especialmente importantes en el mantenimiento de suministro de nutrientes al feto en desarrollo. Por otra parte, la transferencia de lípidos a través de la placenta es dependiente de lipasas, receptores de lipoproteínas y proteínas de unión a AG.

La mayor parte de los conocimientos sobre el transporte de nutrientes a través de la placenta en humanos procede de estudios realizados al término de la gestación. Sin embargo, hay evidencias de que el transporte placentario al inicio de la gestación puede diferir en muchos aspectos de lo que se observa al final de este período (17).

En conclusión, la eficiencia placentaria está determinada por muchos factores que incluyen el área de superficie y el grosor de la barrera de intercambio, el flujo sanguíneo a través de la vasculatura uterina y fetoplacentaria y el número y actividad de las proteínas transportadoras de las membranas plasmáticas trofoblásticas.



También deben mencionarse los factores nutricionales y endocrinos que alteran la síntesis y el metabolismo de nutrientes y hormonas por parte de la placenta, y que influyen en el balance y en las cantidades absolutas de nutrientes específicos suministrados al feto.

3.4 Insuficiencia placentaria

En las sociedades occidentales la insuficiencia placentaria es la causa más común de Retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU), mientras que en los países en desarrollo la causa principal es la malnutrición materna. Los factores histiotróficos que condicionan el crecimiento y desarrollo del embrión serán clave para el crecimiento y maduración de la placenta y del páncreas fetal. Un ambiente anómalo alterará la disponibilidad de sustratos, la angiogénesis y la producción de factores hormonales maternos (18), que a su vez redundará en la producción inadecuada de factores de transcripción, crecimiento y de otra índole claves para el crecimiento y maduración del nuevo ser. La reducción de la circulación materno-fetal, de la disponibilidad de nutrientes por insuficiencia histiotrófica o placentaria o por alteraciones en la cantidad y calidad de la dieta, Diabetes Mellitus ó DG, alteran no sólo el crecimiento del ser en formación, sino también su tamaño y la capacidad de las células endocrinas pancreáticas, promoviendo a largo plazo algunas incapacidades que predisponen, entre otras, a enfermedades como DM2 ó SM (19,20).

El sistema A de transporte de aminoácidos ha recibido atención especial en relación con las alteraciones en el crecimiento fetal. Está altamente regulado por nutrientes y hormonas como la insulina, el cortisol y la leptina tanto en tejidos placentarios como no placentarios. En gestaciones asociadas con alteración del crecimiento placentario y fetal, muchas de las hormonas que regulan el sistema A están modificadas en cuanto a sus niveles plasmáticos, secreción o número de receptores (21). El RCIU se asocia con una reducción de la actividad de la $ATPase_{Na^+/K^+}$, alterando el funcionamiento de todos los sistemas dirigidos por gradientes de Na^+ , como el sistema A (22). En RCIU los transportadores placentarios de lisina, leucina y taurina también están regulados a la baja.

La insulina parece afectar al transporte de glucosa en el primer trimestre de la gestación por la presencia en este periodo del transportador GLUT4 (23). Se ha demostrado el efecto de la insulina sobre el transporte de glucosa en gestación a término (24,25), así como la relación de la expresión de la isoforma GLUT1 con la hiperglucemia y el peso placentario. Se cree que en DG, durante el último tercio de la gestación, el aumento de la transferencia de sustratos de la circulación materna da como resultado un aumento de glucosa y aminoácidos en plasma fetal, lo que estimulará la secreción de insulina que conducirá a hiperinsulinemia fetal. La insulina también afecta al transporte de aminoácidos de distintas maneras según el momento gestacional. El sistema parece responder al efecto de la insulina a término pero no en el primer trimestre (26).

3.5 La Hipótesis de Barker

En los tiempos primitivos, los periodos de escasez eran algo común y la especie humana seleccionó de forma natural a aquellos individuos capaces de ahorrar energía y sobrevivir con un aporte mínimo de nutrientes. En 1962, Neel acuñó el término “genotipo ahorrador” para definir un repertorio de “genes ahorradores” que



permitirían almacenar grasa-energía en los tiempos de abundancia para utilizarla de forma eficaz en los tiempos de carestía, y así conservar la especie. La hiponutrición materna durante el embarazo pone en marcha sistemas de adaptación que permiten la supervivencia fetal y posnatal, pero que en la sociedad moderna, en la que existe un sobreaporte energético, ya no representan una ventaja, sino que pueden ser deletéreos, incrementando el riesgo de desarrollar diversas enfermedades en la edad adulta (obesidad, DM2, y ECV) (27,28)

Hales y Barker, propusieron la expresión “fenotipo ahorrador” basándose en la hipótesis de que cuando el entorno fetal es limitado en nutrientes, hay una respuesta adaptativa que optimiza el crecimiento de los principales órganos en detrimento de otros, y esto conduce a un metabolismo posnatal alterado para aumentar las probabilidades de supervivencia en condiciones de nutrición escasa o intermitente (29). La desnutrición fetal y perinatal resultaría determinante en la probabilidad de desarrollar trastornos como obesidad, DM2, HTA, osteoporosis o dislipemia en la vida adulta. Se propone que estas adaptaciones sólo son nocivas cuando la nutrición es más abundante de forma continuada en el entorno posnatal de lo que fue en el entorno prenatal. Esta propensión se puede revertir mediante una nutrición fetal adecuada, gracias a la influencia de los nutrientes sobre el ADN y la expresión de las proteínas en el recién nacido.

4. EXCESO DE APORTE INTRAUTERINO

Esta hipótesis presenta un cuadro de sobrealimentación fetal. El origen de esta situación se puede deber a factores como una inadecuada dieta materna, ganancia de peso durante el embarazo inadecuada, DG u obesidad materna.

4.1 Ganancia de Peso

La ganancia de peso durante la gestación es un factor de riesgo específico que influye sobre el tamaño fetal. Durante los dos primeros trimestres afecta fundamentalmente a los componentes maternos y a la placenta, y durante el tercer trimestre, al feto.

Para asegurar la gestación de un nuevo ser cuyo peso esté comprendido entre los 2,5 y los 4,0 kg, la madre debería ganar entre 11,3 y 15,8 kg. No obstante, considerando que tanto la gestación de niños pequeños para su edad gestacional (SGA, small for gestational age) como la de niños grandes para su edad gestacional (LGA, large for gestational age) presenta graves problemas para el desarrollo de patologías en la vida adulta (30), y que la ganancia de peso excesiva o deficiente también entraña riesgos para la madre (31,32), se aconseja un aumento de peso durante la gestación acorde con el peso pregestacional. Así, en mujeres con exceso ponderal, la ganancia de peso recomendada se sitúa entre 6,8 y 11,3 kg, mientras que en aquellas con peso reducido, lo recomendado es un aumento de entre 12,7 y 18 kg (Figura 2). En el caso de embarazos múltiples, la ganancia recomendada estará en torno a los 18 kg, dependiendo del número de fetos y del peso pregestacional. También es importante tener en cuenta el ritmo de la ganancia ponderal. Se podría considerar como apropiada una ganancia de 4 kg durante las primeras 20 semanas, e incrementos posteriores de 0,4-0,5 kg/semana.

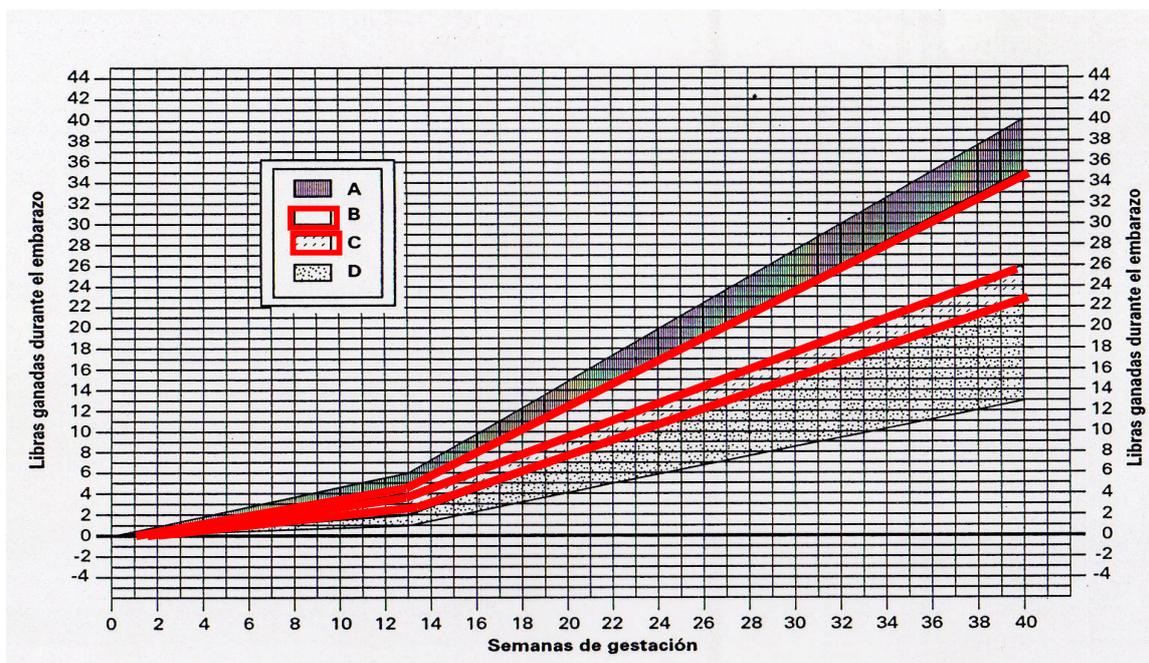


Figura 2. Representación de la ganancia ponderal durante la gestación en función del peso preconcepcional. Tomada de Sánchez-Muniz et al. (44).

Del total del peso ganado en la gestación, el 38% corresponde a peso fetal y placentario, el 30% al aumento en el volumen materno y el líquido extracelular, el 9% es líquido amniótico y el resto a tejido materno y depósitos grasos de la lactancia.

Al final del embarazo tienen lugar ajustes para permitir la transición desde el seno materno, pasando por el parto, a la lactancia. Esto implica cambios en la concentración plasmática de sustratos (glucosa, lípidos) y hormonas (insulina, prolactina, progesterona) en la madre. Cabe destacar también cierto grado de resistencia a la insulina. Esta situación viene determinada por la necesidad de asegurar glucosa al cerebro materno y fetal, y dirigir la glucosa a la glándula mamaria, reduciendo su utilización por otros órganos maternos (4,31). Sin embargo, si la homeostasis de la glucosa no es adecuada, pueden sobrevenir cambios que afecten de forma grave al desarrollo del feto y le predispongan a padecer diabetes en la vida adulta (31).

4.2 Obesidad materna

La obesidad de las mujeres en periodo fértil entraña una larga lista de complicaciones tanto en el periodo preconcepcional como durante la gestación y el periodo perinatal (33).

Es bien conocido que las mujeres obesas presentan mayores tasas de subfertilidad, lo que puede deberse a la mayor incidencia de casos de disfunción ovárica, problemas endometriales, fallos en la ovulación u ovario poliquístico en esta población.

Durante la gestación, la obesidad materna supone en sí misma una complicación, ya que se dificultan los controles ecográficos y es una población con más casos de HTA y preeclampsia. La tasa de DG en estas mujeres se sitúa entre el 6 y



el 12%. Cuando el índice de masa corporal (IMC) de estas mujeres es superior a 25, aumenta la tasa de abortos, y los casos de macrosomía fetal se duplican si se sitúa por encima de 30.

En el periodo perinatal, las complicaciones de la obesidad materna se traducen en un aumento del número de cesáreas, de partos pretérmino, hasta un 40% más de niños nacidos muertos, una mayor tasa de depresión post-parto y un mayor riesgo de tromboembolismo venoso tras el parto.

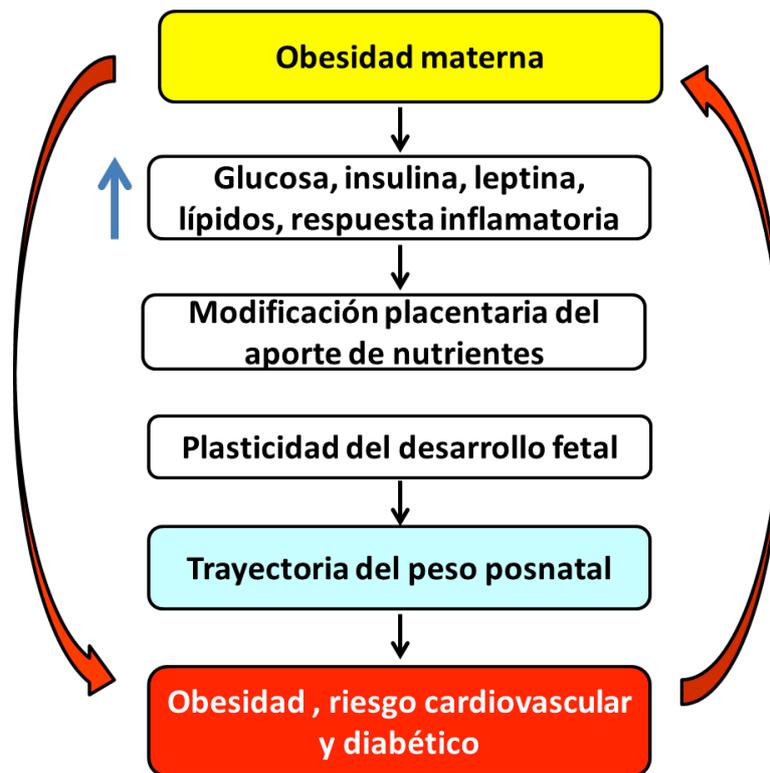


Figura 3. Mecanismo por el que la obesidad materna aumenta el riesgo de obesidad de su descendencia. Adaptado de Koletzco et al. (34).

Además, tal como explican Koletzco et al., (34), una madre obesa tiene alterado su metabolismo, con niveles elevados de glucosa, insulina, leptina y lípidos, y también su respuesta inflamatoria está alterada. Esto lleva a una modificación del aporte de nutrientes desde la placenta durante la gestación, que gracias a la plasticidad del desarrollo fetal, conducirá a una modificación en la trayectoria de la ganancia de peso en el periodo posnatal. Las niñas nacidas de estas madres obesas, son población de riesgo para padecer Diabetes Mellitus enfermedad cardiovascular y obesidad, cerrando así el ciclo de las madres obesas y sus complicaciones. La Figura 3 resume este ciclo.

4.3 Diabetes Gestacional

La DG se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que comienza o se diagnostica por primera vez durante el embarazo. Suele ser una condición transitoria, en la que la gestante no es capaz de producir suficiente insulina, provocando elevación de la glucemia. Suele diagnosticarse en el segundo trimestre del embarazo, cuando aumenta la producción de hormonas antagonistas de la insulina como la somatotropina coriónica (4,31). Estas hormonas modifican la sensibilidad de



los receptores periféricos de insulina, desviándose la glucosa hacia el feto y aumentando la movilización de los lípidos del tejido adiposo materno. Las madres con DG transmiten a su descendencia una tendencia “diabetogénica” que no se manifiesta en situaciones normales, pero sí cuando se requiere un aumento de la metabolización de la glucosa. Así, algunos factores que promueven la resistencia a la insulina parecen aumentar el riesgo de DM2 tras el parto en las madres que desarrollaron DG, mientras que existe mayor riesgo de desarrollar obesidad, intolerancia a la glucosa y diabetes en estadios tempranos de la vida adulta en la descendencia de madres con DG.

Las gestantes con diabetes mellitus previa al embarazo, presentan mayor riesgo de prematuridad, macrosomía, distrés respiratorio y defectos congénitos que conducen a un aumento de la mortalidad neonatal.

Las madres con DG moderada dan a luz a niños con hiperplasia e hipertrofia pancreática y mayor peso al nacimiento, acompañado de aumento de la insulinemia. En situaciones severas, se induce hipertrofia con elevación temprana de la insulinemia, pero con estimulación permanente y excesiva del páncreas, afectando a su funcionamiento y conduciendo a hipoglucemia, disminución del metabolismo y microsomía en el periodo perinatal.

Por todo esto es fundamental controlar la tolerancia a la glucosa de las gestantes. Para ello, lo más común es realizar de forma rutinaria el test de O’Sullivan, consistente en determinar la glucemia en ayunas, y realizar una nueva medición de la glucemia 1 hora después de una sobrecarga oral de 50 g de glucosa. Si los niveles de glucosa exceden los 140 mg/dL, el test se considera positivo. A las gestantes en esta situación se les realiza posteriormente una prueba de sobrecarga oral con 100 g de glucosa y medición de la glucemia cada hora durante un total de 3 horas. Si al menos dos medidas igualan o superan los valores máximos establecidos, la mujer será diagnosticada de DG.

4.4 Crecimiento Fetal

En el año 1979, la OMS publicó algunas definiciones respecto al peso al nacer para evitar confusiones al respecto:

Se considera que un neonato es pretérmino cuando nace antes de las 37 semanas de gestación, a término cuando nace entre la semana 37 y la 42 y post-término cuando nace más allá de la semana 42.

Un neonato será considerado de bajo peso si al nacer su peso es inferior a 2,5 kg, normopeso si pesa entre 2,5 y <4 kg y de alto peso cuando iguala ó excede los 4 kg.

Según el grado de maduración y desarrollo, se emplean los términos de SGA para describir a los neonatos con parámetros de crecimiento por debajo del Percentil 10 (P10) para su edad gestacional, que no han sufrido restricción patológica en el crecimiento, apropiado para su edad gestacional (AGA, appropriate for gestational age) para los recién nacidos con parámetros de crecimiento entre el P10 y el P90 para su edad gestacional y LGA, para describir a los neonatos con parámetros de crecimiento por encima del P90 para su edad gestacional.

En los neonatos con RCIU, el crecimiento puede clasificarse como simétrico o asimétrico, lo que proporciona mayor precisión en el conocimiento de la etiología del



daño fetal (35). Aproximadamente el 75% de los casos de RCIU tienen un patrón de crecimiento asimétrico, y estas gestaciones tienen un mayor riesgo de preeclampsia severa, distrés fetal, intervención operativa y bajos índices de Apgar neonatales, comparados con los de patrón simétrico (35). Un neonato con RCIU y crecimiento simétrico es probablemente el resultado de un daño fetal temprano, debido a la exposición a sustancias químicas tóxicas, infección vírica ó anomalías del desarrollo. Todo ello resulta en una reducción proporcionada de las medidas fetales. Por el contrario, el neonato con RCIU y crecimiento asimétrico puede sufrir una reducción desproporcionada de las medidas fetales por insuficiencia útero-placentaria.

Por otra parte, muchos fetos de gestaciones complicadas con DG muestran un crecimiento fetal acelerado, de modo que el peso al nacer supera al normal. Esta condición se define como macrosomía si el peso del niño excede los 4 kg, aunque también se puede emplear LGA si se relaciona el peso en el momento del nacimiento con la edad gestacional (36).

El crecimiento fetal es un proceso dinámico y complejo controlado por un amplio abanico de componentes maternos, placentarios y fetales. Como resultado de ello, la etiología del RCIU y la macrosomía es a menudo multifactorial, implicando factores genéticos y ambientales en distinto grado.

Estudios epidemiológicos realizados en distintas partes del mundo relacionan las alteraciones del patrón de crecimiento en etapas tempranas del desarrollo intrauterino con un aumento del riesgo de padecer HTA, alteración de la tolerancia a la glucosa y DM2, resistencia a la insulina, obesidad central y SM en la vida adulta (35).

5. GANANCIA RÁPIDA O CRECIMIENTO ACELERADO

La última de las hipótesis que comentaremos hace referencia a estadios iniciales de la vida posnatal. Una ganancia rápida de peso o un crecimiento acelerado dependerá, como factor principal, del tipo de alimentación que reciba el neonato. El fenómeno del “catch-up growth” explica esta situación.

Los niños que experimentan un crecimiento acelerado, independientemente del peso que hayan tenido al nacer, tienen un riesgo aumentado de desarrollar obesidad tanto en la infancia como en la edad adulta (37).

El fenómeno del “catch-up” describe la rápida ganancia de peso que experimentan algunos niños que han nacido con bajo peso o SGA durante los dos primeros años de vida. Es el factor de predicción más fuerte de obesidad y SM en años posteriores (38,39). Es frecuente que en el entorno de un niño que nace con bajo peso, haya cierta “prisa” porque éste recupere el peso que para él sería normal cuanto antes. Es una actitud que puede comprenderse desde el deseo de salud para el niño. Pero la realidad es que sobrealimentando a estos niños, sólo les perjudicamos. Es por esto que los niños que nacen pequeños, tienen un riesgo de desarrollar obesidad aún más elevado.

La OMS recomienda la lactancia materna exclusiva como la mejor alimentación para los niños durante los primeros 6 meses de vida. Cuando esto no es posible, se recurre a la leche de fórmula.



Weber et al., (40) compararon la evolución del IMC en niños alimentados con leche de fórmula con alto contenido proteico (FAP) (iniciación 2,05 g/dL, continuación 3,2 g/dL) frente a los alimentados con leche de fórmula con bajo contenido en proteínas (FBP) (iniciación 1,25 g/dL, continuación 1,6 g/dL) . También se hizo seguimiento a niños alimentados con leche materna (LM), pero sólo con fines observacionales.

Cuando el niño tiene 3 meses, la leche materna le proporciona 9 g/día de proteínas, mientras que el aporte de la leche de iniciación es de 14 g/día. Cuando el niño tiene 6 meses, la cantidad de proteínas procedentes de la leche materna es de 10 g/día, pero si el niño recibe alimentación de fórmula, este aporte asciende a 18 g/día.

A los 6 años de edad, la distribución del IMC de los niños LM se asemejaba más a la de los niños FBP que a la de los niños FAP. La prevalencia de obesidad entre los niños que habían recibido leche de fórmula era del 7,1%, mientras que entre los niños LM se situaba en el 2,9%. Entre los FAP, la obesidad alcanzó 5,6 puntos porcentuales más que los FBP. La odds ratio para obesidad ente los niños FAP respecto a los LM fue del 2,84, y respecto a los FBP, del 2,87.

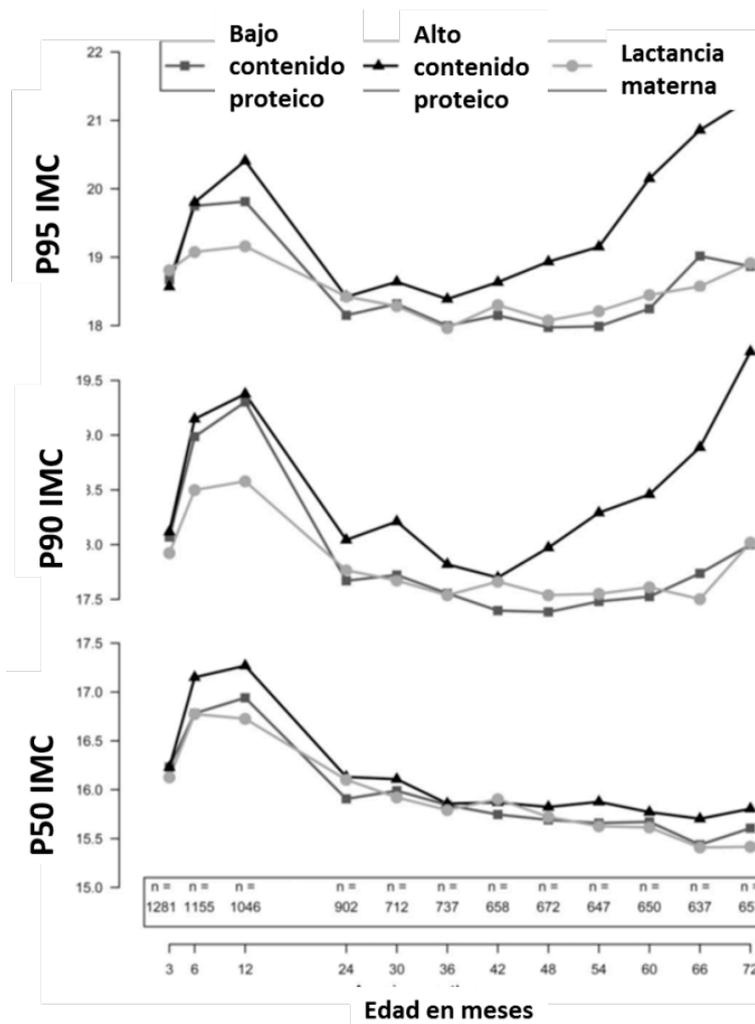


Figura 4. Gráfica de crecimiento en los primeros años de vida en función de los diferentes IMC. Modificada de Weber et al (40).



La Figura 4 muestra la evolución del IMC de los niños de los diferentes grupos. Es destacable que las grandes diferencias de IMC a los 6 años de edad no se ven en los niños con IMC en la media, sino en los que pertenecen a los grupos de IMC más elevado (P90, P95). Se puede concluir que el IMC y la obesidad en la edad escolar están muy influidos por la alimentación que se proporciona a los niños en los primeros meses de vida.

La ingesta de proteínas durante la primera infancia se puede considerar como un punto a valorar para reducir una ganancia de peso excesiva en edades tempranas. Algunas medidas útiles para prevenir la obesidad infantil podrían ser promover la lactancia materna y reducir el contenido proteico de las leches de fórmula.

En la misma línea, Stout et al. (41). sugieren que la evaluación de los perfiles de crecimiento al inicio de la vida pueden ser una herramienta muy útil para entender el riesgo temprano de padecer obesidad.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Moore KL, Persaud TVN. (2003). The developing human: clinically oriented embryology. Moore KL (ed). 7ªed. Saunders WB, Co. Ltd. Filadelfia.
2. Thompson JL, Manore MM, Vaughan LA. (2008). La nutrición en el ciclo vital: embarazo y primer año de vida. En: Nutrición. Thompson JL, Manore MM, Vaughan LA (eds). Pearson Education S.A. Madrid. pp. 699-751.
3. Barker DJP, Bergmann RL, Ogra PL. (eds). (2008). The window of opportunity: pre-pregnancy to 24 months of age. Nestlé Nutrition Institute. Karger. Basilea. pp. 1-266.
4. Herrera E, Ramos MP. (2008). Papel del tejido adiposo, sensibilidad insulínica e ingesta lipídica en la gestación y su implicación en el riesgo de padecer diabetes en la edad adulta. En: Desarrollo perinatal: Origen de las patologías adultas. Pascual-Leone AM, Medina JM. (eds). Instituto de España. RANF. Monografía XXIII. Madrid. pp. 206-226.
5. Von Versen-Hoeynck FM, Powers RW. (2007). Maternal-fetal metabolism in normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci* 12: 2457-2470.
6. SEN (2006). Sociedad Española de Nutrición. Departamento de Nutrición. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población Española (revisadas en 2008). En: Tablas de Composición de Alimentos. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. (eds). Pirámide. Madrid.
7. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J et al. (2000). Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol* 157: 2111-2122.
8. Burton GJ, Jauniaux E. (2004). Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 11: 342-352.
9. Burton GJ, Watson AL, Hempstock J et al. (2002). Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2954-2959.
10. Burton GJ, Jauniaux E. (2001). Maternal vascularization of the human placenta: does the embryo develop in a hypoxic environment? *Gynecol Obstet Fertil* 29: 503-508.
11. Sibley C, Turner MA, Cetin I, et al. (2005). Placental phenotypes of intrauterine growth. *Pediatr Res* 58: 827-832.



12. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. (2006). Dietary reference intakes: The essential guide to nutrient requirements. National Academy Press. Washington DC.
13. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. (2006). Dietary reference intakes research synthesis workshop summary. National Academic Press. Washington DC.
14. Coan PM, Ferguson-Smith AC, Burton GJ. (2004). Development dynamics of the definitive mouse placenta assessed by stereology. *Biol Reprod* 70: 1806-1813.
15. Wallace JM, Bourke DA, Aitken RP et al. (2002). Placental glucose transport in growth restricted pregnancies induced by overnourishing adolescent sheep. *J Physiol* 547: 85-94.
16. Jellyman JK, Gardner DS, Fowden AL et al. (2004). Effects of dexametasone on the uterine and umbilical vascular beds during basal and hypoxemic conditions in sheep. *Am J Obstet Gynec* 190: 825-835.
17. Glazier JD, Jansson T. (2004). Placental transport in early pregnancy. A workshop report. *Placenta* 25 Suppl A: S57-S59.
18. Myatt L. (2006). Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol* 572: 25-30.
19. Serrano Ríos M, Reviriego J, Gutiérrez Fuentes JA. (2010). Classification of Diabetes mellitus: Criteria for diagnosis. En: *Type 2 Diabetes Mellitus*. Serrano Ríos M, Gutiérrez Fuentes JA. (eds). Elsevier. Barcelona. pp. 1-23.
20. Serrano Ríos M, Gutiérrez Fuentes JA. (2011). Obesity and Type 2 Diabetes mellitus. The reciprocal impact. En: *Obesity*. Serrano Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez Fuentes JA. (eds). Elsevier. Barcelona. pp. 215-232.
21. Henson MC, Castracane VD. (2000). Leptin in pregnancy. *Biol Reprod* 63: 1219-1228.
22. Johansson M, Karlsson L, Wennergen M et al. (2003). Activity and protein expression of Na⁺/K⁺ ATPase are reduced in microvillus syncytiotrophoblast plasma membranes isolated from pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2831-2837
23. Ericsson A, Hamark A, Powell T et al. (2005). Glucose transporter isoform 4 is expressed in the syncytiotrophoblast of first trimester human placenta. *Human Reprod* 20: 521-530.
24. Acevedo CG, Márquez JL, Rojas S et al. (2005). Insulin and nitric oxide stimulates glucose transport in human placenta. *Life Sci* 76: 2643-2653.
25. Anad R, Kanwar U, Sanyal S. (2006). Characteristics of glucose transport across the microvillous membranes of human term placenta. *Nutr Hosp* 21: 38-46.
26. Ericsson A, Hamark B, Jansson N et al. (2005). Hormonal regulation of glucose and system A aminoacid transport in first trimester placental villous fragments. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: R656-R662.
27. Corella D, Ordovás JM. (2007). Genes, dieta y enfermedades cardiovasculares. *Investigación y ciencia* 374: 76-83.
28. Tamargo Menéndez J. (2008). Alteraciones cardiovasculares adultas de origen perinatal. Origen fetal de ECV. En: *Desarrollo perinatal: Origen de las patologías adultas*. Instituto de España. RANF. Monografía XXIII. Pascual-Leone AM, Medina JM. (eds). Madrid. pp. 131-168.
29. Hales CN, Barker DJF. (1992). Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35: 595-601.
30. Pascual-Leone AM, Medina JM (eds). (2008). *Desarrollo perinatal: Origen de patologías adultas*. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XXIII. Madrid.



31. Mataix Verdú J, Aranda Ramírez P. (2009). Gestación. En: Nutrición y alimentación humana. II. Situaciones fisiológicas y patológicas. Mataix Verdú J. (ed). Ergón. Majadahonda. pp. 1061-1084.
32. Florido Navío J, Beltrán Montalbán E, Campoy Folgado C. (2010). Nutrición durante la gestación y la lactancia. En: Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición humana en el estado de salud. Gil A. (ed). Martínez de Victoria E, Maldonado J. (coords). 2ª ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid. pp. 133-149.
33. Moussa HN, Alrais MA, Leon MG, et al. (2016). Obesity epidemic: impact from preconception to postpartum. *Future Sci. OA* 2(3): FSO137
34. Koletzco B, Brands B, Poston L et al. (2012). Early nutrition programming of long-term health. *Proceedings of the Nutrition Society* 71: 371-378
35. Hales CN, Ozanne SE. (2003). For debate: fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia* 46: 1013-1019.
36. Jansson T, Cetin I, Powell TL, et al. (2003). Placental transport and metabolism in fetal overgrowth- a workshop report. *Placenta* 27 (Suppl A): S109-S113.
37. Ong KK, Loos RJF. (2006). Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: Systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr* 95: 904-8.
38. Nobili V, Alisi A, Panera N, et al. (2008). Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr. Endocrinol Rev* 6: 241-247.
39. Calkins K, Devaskar SU. (2011). Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 41: 158-176.
40. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. (2014). Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 99: 1041-51.
41. Stout SA, Espel EV, Sandman CA, et al. (2015). Fetal Programming of Children's Obesity Risk. *Psychoneuroendocrinology* 53: 29-39.
42. Silvestre Castelló D. (2013). Salud nutricional de la mujer gestante y lactante. En: Libro blanco de la nutrición en España. Fundación Española de la Nutrición. Varela Moreiras G. (coord). Fundación Española de la Nutrición. Madrid, pp. 47-54.
43. Lager S, Powell TL. (2012). Regulation of nutrient transport across the placenta. *J Pregnancy* 2012: 179827.
44. Sánchez-Muniz FJ, Gesteiro E, Espárrago Rodilla M, et al. (2013). La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de Diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutr Hosp.* 28: 250-274.



15 RIESGO DE DESARROLLAR TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD EN ADOLESCENTES

Dra Ana M^a Veses Alco

Dpto Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid. España

E-mail: amveses@ictan.csic.es

RESUMEN

Los trastornos del comportamiento alimentario (TCA) 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 de manera considerable en la última década, especialmente en la población joven. Los factores que participan en el desencadenamiento y el mantenimiento de los trastornos del comportamiento alimentario son muy complejos. No se ha identificado una única causa, aunque se ha puesto de manifiesto que factores psicológicos, biológicos y socioculturales, así como cierta vulnerabilidad genética puedan influir en este tipo de psicopatologías. El presente capítulo muestra la posible implicación de diversos factores en el riesgo de desarrollar trastornos del comportamiento alimentario en adolescentes españoles, tales como: la obesidad y exceso de grasa corporal junto a la condición física.

Palabras claves: Trastornos del comportamiento alimentario, obesidad, condición física, adolescentes.



SUMMARY

Eating disorders (ED) are serious mental illnesses characterized by an abnormal attitude toward food that causes the patients to change their eating habits and behavior. These disorders are currently a public health concern in developed countries since their prevalence in young people have remarkably increased in the last years. The factors that contribute to the onset of eating disorders are complex. No single cause of ED has been identified, however, known contributing risk factors include psychological and biological factors, socio-cultural influences and genetic vulnerability. The current chapter evaluates the possible involvement of various factors on the risk of developing ED in Spanish adolescents, such as: obesity and excessive body fat as physical fitness.

Keywords: Eating disorders, obesity, fitness, adolescents.



1.-INTRODUCCIÓN

Alimentarse es una necesidad primaria que comparten todos los seres vivos. El ser humano debe comer de manera adecuada, no solo para sobrevivir sino también para mantener un buen estado de salud y alcanzar un desarrollo físico y mental óptimo. Cualquier grupo para perpetuarse en el tiempo necesita disponer de unos mecanismos que garanticen la consecución de este objetivo, y por esta razón, las actividades relacionadas con la alimentación, como la producción, distribución e ingestión de alimentos, van a ser relevantes en todas las sociedades (1). La ingestión de comida requiere de un contexto externo de disponibilidad y acceso a la misma que va a desencadenar una serie de acontecimientos en el propio organismo, que finalmente conducen a la descomposición de los alimentos en sus nutrientes, y la absorción de estos para la construcción y mantenimiento del cuerpo humano y sus funciones orgánicas. Pero los alimentos no sólo se componen de nutrientes necesarios para la supervivencia, también se componen de significaciones (2). El ser humano no va a comer todo lo que encuentre a su alrededor. En su necesidad de comer y alimentarse, va a hacer elecciones en base a lo que le gusta, a lo que tolera, a lo que considera saludable y adecuado según su religión y cultura, y a aquello que puede conseguir. De este modo, el ser humano después de siglos de sociabilización ha aprendido a elegir y seleccionar los alimentos, a partir de su condición como persona y ser individual (3).

Desde esta perspectiva, el comportamiento alimentario del ser humano se mueve dentro de un marco que le da su especificidad biológica, social y cultural, acorde con el significado que entraña la alimentación, y de la misma manera que el comer reviste diferentes significados más allá de lo nutricional, lo mismo sucede con el no comer (4).

El hecho de comer por lo tanto, ya sea en exceso, en defecto o de manera inadecuada, va a llevar asociado una serie de consecuencias, que pueden ocasionar enfermedades sumamente graves, tales como la obesidad y/o los trastornos del comportamiento alimentario (TCA) (5). Y es que en el avance de los siglos la visión de la obesidad y de la delgadez ha ido cambiando. Se ha pasado de la obesidad como signo de opulencia y prototipo de belleza en los siglos pasados, a la actual cultura de la delgadez. Hoy en día ser obeso puede llegar a constituir una forma de estigmatización social. La discriminación social por un exceso de peso tiene un impacto sobre el bienestar emocional y psicológico de la persona (6) que, uniéndose a la búsqueda de la belleza en la delgadez como reflejo de las directrices sociales, puede favorecer la aparición de TCA en grupos poblacionales sensibles, como son los adolescentes (7).

En este capítulo se exponen dos estudios llevados a cabo en el grupo de Inmunonutrición del Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN-CSIC) liderados por la Dra Marcos y publicados en revistas científicas con alto índice de impacto para analizar la relación entre el riesgo de desarrollar TCA en adolescentes y la obesidad junto a la condición física.

2.-RELACION ENTRE OBESIDAD Y RIESGO DE PADECER TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO EN ADOLESCENTES ESPAÑOLES

El contenido de esta sección se encuentra publicado en Veses y cols. (8). No obstante, se comentan los aspectos principales de la misma.



La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. La prevalencia ha aumentado a un ritmo alarmante. Se calcula que en la actualidad hay al menos 40 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso en todo el mundo, de los que cerca de 35 millones viven en países en desarrollo. Los niños obesos y con sobrepeso tienden a seguir siendo obesos en la edad adulta y tienen más probabilidades de padecer a edades más tempranas enfermedades no transmisibles como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares (9).

No obstante, más allá de las consecuencias clínicas relacionadas con la obesidad y el sobrepeso en la población infantil, es importante analizar las consecuencias psicosociales y conductuales que estas patologías pueden provocar. Existen evidencias clínicas que documentan la relación entre el sobrepeso y obesidad con una peor autoestima, mayores niveles de depresión y ansiedad (10) e insatisfacción corporal (11). Los niños y adolescentes obesos son víctimas de rechazo. Suelen sufrir insultos, bromas, chistes, por parte de los padres, compañeros, profesores y medios de comunicación. A los 6 años los niños y niñas ya tienen interiorizada la idea de belleza, han aprendido de adultos y medios de comunicación que estar delgado es un atributo positivo, mientras que estar gordos es negativo. Esto facilita que los niños desde pequeños puedan manifestar rechazo a la obesidad realizando comentarios ofensivos e hirientes a sus compañeros obesos, llegando incluso a marginarlos. Esta situación puede causar serias consecuencias psicológicas que pueden desencadenar conductas no saludables para el control de peso. La relación existente entre el sobrepeso y la obesidad con los TCA ha sido objeto de investigación en los últimos años (11), y algunos estudios han llegado a cifrar en un 6% la proporción de niños obesos que podían presentar algún tipo de TCA (12).

La mayoría de los estudios que hasta la fecha han analizado la relación existente entre obesidad y los TCA han empleado el IMC o índice de Quetelet como medida de obesidad casi de manera exclusiva, con escaso análisis de otras variables antropométricas. Todos ellos parecen coincidir en que según aumenta el IMC se incrementa el riesgo de alteraciones de la conducta alimentaria, pero el interrogante que nosotros nos planteamos en el estudio y que queremos mostrar a continuación es si otras medidas antropométricas como el perímetro de la cadera, el perímetro de la cintura, el índice cintura-cadera, el índice cintura-altura y la suma de varios pliegues cutáneos, se asociaban de la misma manera que el IMC al riesgo de desarrollar TCA en adolescentes de la Comunidad de Madrid.

El objetivo principal por lo tanto de este estudio fue evaluar la posible asociación entre el exceso de grasa y el riesgo de padecer TCA en una muestra incidental de adolescentes madrileños participantes en el estudio AFINOS.

El estudio AFINOS, cuyo objetivo fue establecer la relación entre el nivel de actividad física y otros factores del estilo de vida en el desarrollo de procesos alérgicos, infecciones y factores de riesgo cardiovascular en adolescentes y sus padres, fue desarrollado en Madrid entre los años 2007 y 2008, analizando adolescentes que tenían entre 13 y 17 años y que estudiaban tanto en entornos urbanos como rurales de la Comunidad de Madrid.

Para evaluar el riesgo de padecer desórdenes del comportamiento alimentario se aplicó el cuestionario SCOFF a todos los participantes de manera escrita.



El cuestionario SCOOF (13) es un cuestionario que consta de cinco preguntas que se pueden aplicar de manera oral o escrita y de las cuales se obtienen las iniciales que le dan nombre. Es un instrumento efectivo para detectar conductas de riesgo para TCA, no se trata de una prueba diagnóstica, y fue desarrollado de acuerdo a los criterios del DSM-IV. Según los autores reporta una sensibilidad del 92 al 96% y una especificidad del 87,5%, con una probabilidad de falsos positivos del 12,5% (14). Cada respuesta afirmativa aporta un punto indicando una puntuación igual o mayor de 2 un riesgo de padecer TCA.

La composición corporal de los adolescentes fue valorada mediante técnicas antropométricas (medida de peso, talla, pliegues cutáneos y cálculo del IMC), usando la misma metodología que se empleó en otros estudios previos llevados en el grupo de Inmunonutrición (ICTAN-CSIC).

El test estadístico elegido para valorar la relación entre el riesgo de desarrollar TCA y el sobrepeso/obesidad y otras medidas de composición corporal fue la regresión logística binaria con un nivel de significancia del 0,05.

Los principales resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1 y Tabla 2 destacando que:

Tabla 1: Características antropométricas de la población y el riesgo de desarrollar TCA en los adolescentes

	Todos (n= 195)	Chicos(n=98)	Chicas (n =97)	p
Edad (años)	15,3 (1,2)	15,2 (1,2)	15,4 (1,2)	0,202
Peso (kilos)	60,81 (2,0)	63,0 (12,6)	57,1 (8,7)	<0,001
Altura (cm)	166,7 (8,6)	171,2 (8,1)	162,0 (6,3)	<0,001
Índice de masa Corporal (Kg/m ²)	21,8 (3,4)	21,8 (3,8)	21,7 (3,0)	0,779
Sobrepeso/obesidad (%)	26,7	31,6	21,6	0,148
Suma 6 pliegues cutáneos (mm)	100,7 (36,3)	88,01 (36,3)	113,4 (31,6)	<0,001
Circunferencia cintura (cm)	73,5 (9,4)	75,3 (10,0)	71,6 (8,5)	0,010
Índice cintura-cadera	0,79 (0,1)	0,83 (0,1)	0,75 (0,6)	<0,001
Índice cintura-altura	0,44 (0,5)	0,44 (0,6)	0,44 (0,5)	0,802
Preguntas SCOFF (respuestas positivas)	0,86 (1,0)	0,7 (0,9)	1,0 (1,1)	0,131
En riesgo de padecer TCA (%)	20,9	17,3	24,7	0,205

Valores son expresados como media (desviación estándar). El riesgo de padecer TCA: 2 o más preguntas afirmativas en el cuestionario SCOFF.

- Aproximadamente el 27% de los adolescentes analizados presentaban sobrepeso u obesidad sin apreciarse una diferencia entre géneros.

- El 25% de las chicas y el 17% de los chicos que componían la muestra analizada de adolescentes estaban en riesgo de desarrollar un TCA según los resultados del cuestionario SCOFF.



- Los adolescentes clasificados con sobrepeso u obesidad y aquellos por encima del percentil 85 en las medidas de composición corporal tuvieron un mayor riesgo de desarrollar TCA.

Tabla 2: Resultados regresión logística binaria para el estudio de la relación entre el riesgo de desarrollar TCA y la composición corporal en los adolescentes.

Variables composición corporal		n	OR	95%CI	p
Clasificación de Cole	No sobrepeso	144	1	Ref	0,004
	Sobrepeso/obesidad	51	2,87	1,39-5,93	
Suma 6 pliegues cutáneos	<Percentil 85	165	1	Ref	0,005
	>Percentil 85	29	3,31	1,43-7,67	
Circunferencia de cintura	<Percentil 85	164	1	Ref	0,008
	>Percentil 85	30	3,10	1,35-7,14	
Índice cintura-cadera	<Percentil 85	165	1	Ref	0,005
	>Percentil 85	29	3,31	1,43-7,67	
Índice cintura-altura	<Percentil 85	171	1	Ref	0,002
	>Percentil 85	23	4,30	1,74-10,68	

CI: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio

Los resultados del presente estudio confirman la asociación entre obesidad y riesgo de TCA en los adolescentes. Ante este hecho consideramos que sería interesante que el nivel de obesidad se tuviese en cuenta a la hora de diseñar estrategias de prevención para estos trastornos en los adolescentes.

3.-RELACION ENTRE OBESIDAD Y NIVEL DE CONDICIÓN FÍSICA CON EL RIESGO DE PADECER TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO EN ADOLESCENTES ESPAÑOLES

De forma similar a la sección anterior, lo descrito a continuación es un resumen de la publicación de Veses y cols. (15).

Viendo cómo la obesidad y el exceso de grasa corporal influyen de manera determinante en la posibilidad de desarrollar trastornos del comportamiento alimentario, resulta interesante estudiar además la influencia de la condición física en esta relación.

La condición física, también conocida como forma física, es la traducción española del término inglés “physical fitness”, que hace referencia a la capacidad o potencial físico de una persona (16), o a la vitalidad de la misma y su aptitud real para acciones que realiza (17). La OMS había definido con anterioridad este concepto como la habilidad de realizar adecuadamente trabajo muscular, que implica la capacidad de los individuos de abordar con éxito una determinada tarea física dentro de un entorno físico, social y psicológico (18).

Recientes investigaciones han puesto de manifiesto el interés que tiene conocer el nivel de condición física que posee una persona por su potencial relación con la salud. Así, se ha visto que aquellos sujetos que tienen moderados o altos niveles de fuerza muscular poseen una menor prevalencia e incidencia de síndrome metabólico,



menores índices de mortalidad por diversas causas y por cáncer, que aquellos con bajos niveles de fuerza. Asimismo, una mejora de la capacidad aeróbica se asocia directamente con una mejora de la calidad de vida, no sólo en personas sanas sino también en personas adultas y jóvenes con cáncer (19). La capacidad aeróbica se ha asociado inversamente con distintos parámetros de salud en jóvenes, tales como el perfil lipídico, la resistencia a la insulina, parámetros relacionados con el síndrome metabólico y la resistencia arterial. Igualmente, la fuerza muscular se ha asociado inversamente con distintos parámetros relacionados con el síndrome metabólico (i.e. triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad, glucosa, tensión arterial y circunferencia de cintura), así como con proteínas de inflamación aguda en adolescentes (20).

Una asociación que merece un especial interés en relación a la condición física y la salud, es la descrita inicialmente en el año 1995 por el grupo del profesor Blair referente a la composición corporal. Este autor junto con su equipo observó que aquellas personas que tenían sobrepeso u obesidad y presentaban unos niveles de condición física relativamente elevados, tenían un mejor estado de salud que aquellos que tenían un nivel semejante de sobrepeso pero una peor condición física. Estos sujetos fueron catalogados como “fat but fit” (con exceso de grasa pero en forma), y presentaban un perfil de riesgo cardiovascular similar o incluso menor al de aquellas personas que clasificadas como normopeso tenían unos niveles más bajos de condición física (21). Posteriormente, diversas investigaciones llevadas a cabo en niños y/o adolescentes han confirmado esta idea (22), presentando la condición física como un elemento que puede contrarrestar los efectos negativos del sobrepeso y la obesidad sobre parámetros de salud cardiovascular. Además, siguiendo esta línea existen estudios que han analizado el potencial efecto beneficioso de la condición física sobre otros aspectos de la salud, tales como la salud ósea y la salud mental (depresión, ansiedad, autoestima...) (20), observando cómo un nivel elevado de condición física podría mejorar estos aspectos, y proponiendo por lo tanto que la condición física sea considerada un posible marcador de salud.

El objetivo principal del trabajo que se presenta en este apartado fue examinar la influencia de la condición física y del sobrepeso (incluyendo obesidad), de manera individual y en conjunto, sobre el riesgo de desarrollar TCA en un grupo de adolescentes españoles procedentes de dos estudios multidisciplinarios y multicéntricos: el estudio AVENA y el estudio AFINOS. El estudio AVENA se desarrolló en 5 ciudades españolas (Granada, Madrid, Murcia, Santander y Zaragoza) durante los años 2000-2003, y su objetivo principal fue identificar problemas en la alimentación y estilo de vida de los adolescentes españoles, así como detectar deficiencias en su situación nutricional; y el estudio AFINOS ya presentado en el apartado anterior.

El test estadístico empleado para el tratamiento de los datos fue una regresión logística binaria al igual que en el estudio anterior.

Los principales resultados obtenidos se muestran a continuación en las siguientes tablas y figuras (Tabla 3 – Tabla 4 y Figura 1), destacando que:



Tabla 3: Características de las muestras de adolescentes

	Estudio AVENA (2000-2002)				Estudio AFINOS (2007-2008)			
	Todos (n = 1554)	Chicos (n=726)	Chicas (n= 828)	p	Todos (n =2017)	Chicos (n=981)	Chicas (n=1036)	p
Edad (años)	15,4 (1,3)	15,4(1,3)	15,4(1,3)	0,845	14,8(1,3)	14,8(1,3)	14,8(1,3)	0,823
Peso (kg)	60,4(12,1)	64,5(12,8)	56,3(9,8)	<0.001	58,3(11,1)	62,4(12,0)	54,3(8,4)	<0.001
Altura (cm)	166,5(8,8)	171,4(8,2)	161,7(6,2)	<0.001	166,5(9,2)	170,4(9,7)	162,7(6,9)	0.001
IMC (Kg m⁻²)	21,7(3,5)	21,9(3,6)	21,5(3,4)	0.047	20,9(2,9)	21,5(3,1)	20,5(2,6)	<0.001
Sobrepeso/obesidad (%)	22,2	25,9	18,5	0.001	17,6	25,0	10,5	<0.001
Condición física alta (%)	33,3	34,4	32,4		10,3	8,0	12,5	
Condición física media (%)	33,3	29,5	36,7	0.006	36,1	29,4	42,6	0.001
Condición física baja (%)	33,3	36,1	30,9		53,6	62,7	44,9	
En riesgo de desarrollar TCA (%) . Cuestionario SCOFF	17,7	12,5	22,9	<0.001	25,2	17,6	32,3	<0.001

Valores expresados como media (desviación estándar) o porcentaje (%). En el estudio AVENA la condición física fue medida mediante el test Course-Navette y en el estudio AFINOS mediante una pregunta autorreportada.

Tabla 4: Resultados regresión logística binaria para la relación entre el sobrepeso/obesidad y el nivel de condición física con el riesgo de desarrollar TCA en población adolescente

	Estudio AVENA			Estudio AFINOS		
	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI
Estado de Peso						
No Sobrepeso	1211	1	Ref	1663	1	Ref
Sobrepeso/obesidad	3434	4,91	3,63-6,61	354	2,45	1,83-3,22
Nivel de Condición Física						
Alto	518	1	Ref	1081	1	Ref
Medio	518	1,51	1,05-2,16	729	1,73	1,37-2,17
Bajo	518	2,25	1,60-3,19	207	4,11	2,98-5,65

CI: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio



Figura 1

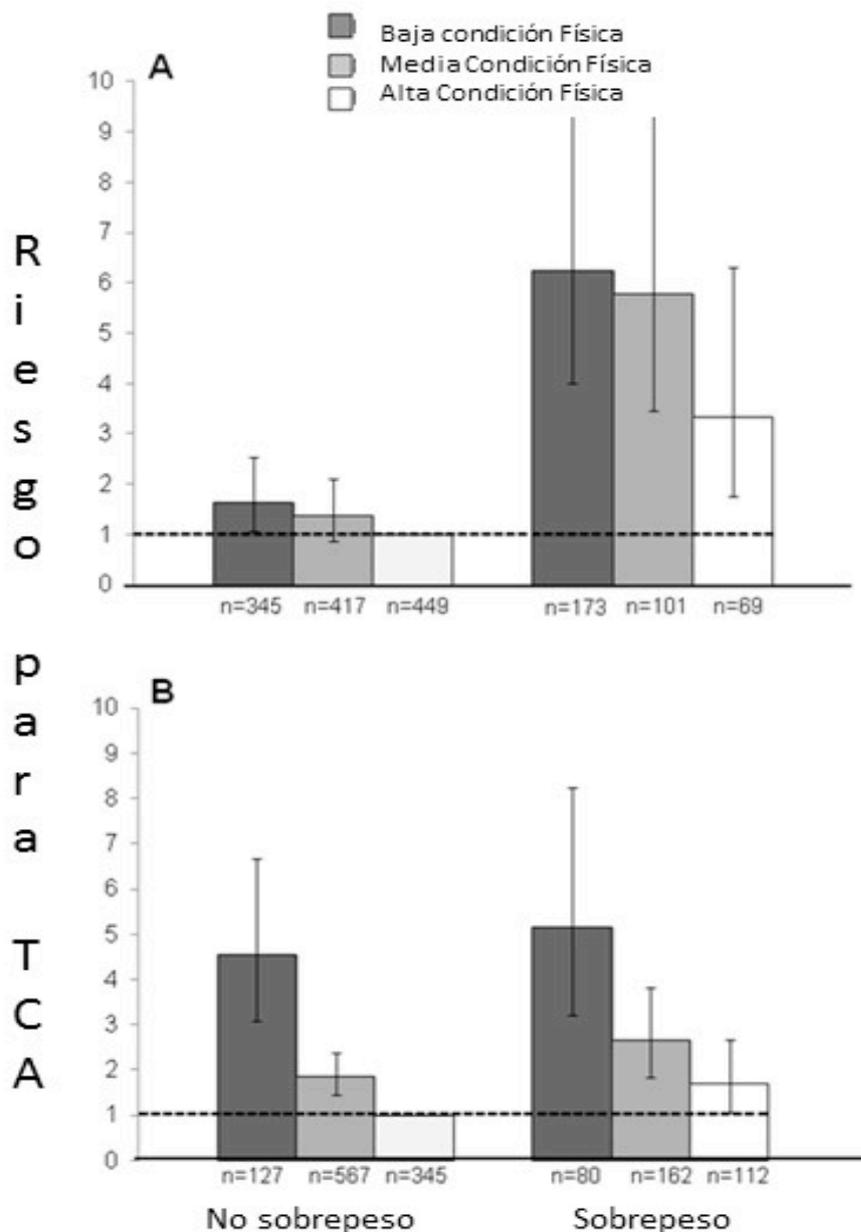


Figura1: Análisis de la influencia combinada del sobrepeso/obesidad y el nivel de condición física sobre el riesgo de desarrollar TCA en adolescentes. A = Estudio AVENA (variables medidas). B= Estudio AFINOS (variables autorreportadas).

- La proporción de chicas analizadas que estaban en riesgo de desarrollar un TCA era mayor que la de los chicos analizados (22,9% vs 12,5% en el estudio AVENA, y 32,3% vs 17,6% en el estudio AVENA), siendo en cambio superior el porcentaje de sobrepeso-obesidad en el género masculino que en el femenino (25,9% vs 18,5% en el estudio AVENA, y 25,0% vs 10,5% en el estudio AFINOS).

- Los adolescentes que presentaban sobrepeso u obesidad tenían un mayor riesgo de desarrollar TCA que aquellos que no lo presentaban.



- Los adolescentes cuyo nivel de condición física era medio o bajo tenían más riesgo de desarrollar TCA que aquellos cuyo nivel era considerado alto.

- El análisis de la influencia combinada del sobrepeso y la condición física sobre el riesgo de desarrollar TCA, muestra cómo los adolescentes con sobrepeso y una buena condición física tenían menos riesgo de TCA que aquellos adolescentes con sobrepeso y peor condición física. Asimismo, aquellos adolescentes que no presentaban ni sobrepeso ni obesidad y que tenían bajos niveles de condición física tenían incrementado el riesgo de TCA respecto a aquellos que tenían una buena condición física.

4.-CONCLUSIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES

Mientras que la obesidad se presenta como un factor de riesgo en el desarrollo de TCA durante la adolescencia, la condición física elevada podría ser considerada un importante factor de protección frente a este tipo de trastornos. Los resultados de estos trabajos sugieren que una buena condición física podría ayudar a prevenir la aparición de TCA en los adolescentes, especialmente en aquellos que presentan sobrepeso u obesidad, los cuales ya tienen un mayor riesgo.

Así, los profesionales de la salud que tratan los TCA, especialmente los que trabajan en prevención primaria, deberían identificar a los adolescentes con sobrepeso u obesidad como una población de alto riesgo, para de este modo poder incidir en las etapas tempranas de la enfermedad y realizar una intervención temprana en el caso de que sea necesario. Además, deberían de fomentar la práctica de actividad física que como se ha visto en este capítulo, podría ayudar en casos de adolescentes que están en riesgo de padecer TCA.

5.-AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a los adolescentes y sus padres que participaron en el estudio AVENA y en el estudio AFINOS. A todo el grupo de Inmunonutrición, especialmente a la Dra Ascensión Marcos y la Dra Sonia Gómez por la total implicación en estos trabajos, y al Dr David Martínez por su colaboración.

6.- BIBLIOGRAFÍA

1. Espeitx Bernat E. (1999). La alimentación humana como objeto de estudio para la antropología: posibilidades y limitaciones. *Revista Internacional de Ciencias Sociales* 19: 137-152.
2. Gracia-Arnaiz M. (2000). La complejidad biosocial de la alimentación humana. *Zainak* 20: 35-55.
3. Martínez-Rincón C, Rodríguez Cisneros A. (2002). Influencia de la alimentación en el comportamiento humano a través de la historia. *OFFARM* 21: 80-88.
4. Toro J. (1996). El cuerpo como delito: anorexia, bulimia, cultura y sociedad. Ariel Ciencia. Barcelona.
5. Contreras-Hernández J, Gracia-Arnáiz M. (2005). Cuerpo, dieta y cultura. En: *Alimentación y cultura: perspectivas antropológicas*. Contreras-Hernández J, Gracia-Arnáiz M. (eds). Ariel. Barcelona, pp: 315-354.
6. Villaseñor BS, Ontiveros EC, Cárdenas CKV. (2006). Salud Mental y Obesidad. *Investigación en Salud. Universidad de Guadalajara* 3: 86-90.



7. Van Son GE, van Hoeken D, Bartelds AIM, et al. (2006). Time trends in the incidence of eating disorders: A primary care study in the Netherlands. *Int J Eat Disord* 39: 565-569.
8. Veses AM, Martínez-Gómez D, Gómez-Martínez S, et al. (2011). Association between excessive body fat and eating-disorder risk in adolescents: the AFINOS Study. *Med Clin (Barc)* 136: 620-622.
9. Organización Mundial de la Salud (2015). *Obesidad y Sobrepeso. Nota descriptiva nº 311.* OMS. Ginebra.
10. Neumark-Sztainer D, Goeden C, Story M, et al. (2004). Associations between body satisfaction and physical activity in adolescents: implications for programs aimed at preventing a broad spectrum of weight-related disorders. *Eat Disord* 12: 125-127.
11. Neumark-Sztainer D, Falkner N, Story M, et al. (2002). Weight-teasing among adolescents: correlations with weight status and disordered eating behaviors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 123-131.
12. Claus L, Braet C, Decaluwe V. (2006). Dieting history in obese youngsters with and without disordered eating. *Int J Eat Disord* 39: 721-728.
13. Morgan JF, Reid F, Lacey JH. (1999). The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *BMJ* 319: 1467-1468.
14. Perry L, Morgan J, Reid F, et al. (2002). Screening for symptoms of eating disorders: Reliability of the SCOFF screening tool with written compared to oral delivery. *Int J Eat Disord* 32: 466-472.
15. Veses AM, Martínez-Gómez D, Gómez-Martínez S, et al. (2014). Physical fitness, overweight and the risk of eating disorders in adolescents. The AVENA and AFINOS studies. *Pediatr Obes* 9: 1-9.
16. Devís J, Peiró C. (2001). Fundamentos para la promoción de la actividad física, relacionada con la salud. En: *La educación física, el deporte y la salud en el siglo XXI.* Devís, J. (eds). Marfil. Alicante, pp 295-322.
17. Delgado M, Tercedor P. (2002). Estrategias de intervención en educación para la salud desde la educación física. *Inde.* Granada.
18. Organización Mundial de la Salud (1968) *Relaciones entre los programas de salud y el desarrollo social y económico.* OMS. Ginebra.
19. Ruiz JR, Ortega FB, Warnberg J, et al. (2008). Inflammatory proteins are associated with muscle strength in adolescents; The AVENA Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162: 462-468.
20. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, et al. (2008). Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes (Lond)* 32: 1-11.
21. Blair S, Kohl H, Barlow C, et al. (1995). Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 273:1093-1098.
22. Eisenmann JC, Welk GJ, Ihmels M, et al. (2007). Fatness, fitness, and cardiovascular disease risk factors in children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 39: 1251-1256.



16 OBESIDAD Y CÁNCER. DE LOS MECANISMOS MOLECULARES A LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD

OBESITY AND CANCER: FROM MOLECULAR MECHANISMS TO DISEASE PREVENTION

Cristina Aguirre-Portolés and Ana Ramírez de Molina

Molecular Oncology Group, Precision Nutrition and Cancer Program, IMDEA-Food Institute, CEI UAM+CSIC, Madrid (Spain).

E-mail: ana.ramirez@imdea.org

RESUMEN

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.

Palabras clave: Obesidad, cáncer, marcadores, estrategias, colesterol, mecanismos moleculares.



SUMMARY

Obesity is defined as an excessive adipose tissue accumulation as a consequence of an energetic unbalance that associates with health risk. Today, an individual is considered overweight when its Body Mass Index (BMI) is between 25kg/m^2 and 30kg/m^2 , when this value is higher than 30kg/m^2 the patient is considered as obese. Importantly, the worldwide prevalence of this disease has doubled between 1980 and 2014. An unquestionable cause of concern is the increased in childhood obesity. According to WHO, in 2014, 41 million children under the age of 5 years were overweight or obese. The dietary patterns of children together with the low levels of physical activity gave rise to a sharp increase in obesity. Obesity is a complex condition where both genetic and environmental factors play critical roles and could lead to cardiovascular diseases (hypertension and stroke), Type-2 diabetes and multiple types of cancers. In fact, overall risk of death from cancer is 1.5-1.6-fold higher in men and women with a BMI $> 40\text{kg/m}^2$. The underlying mechanisms implicated in this association are not yet fully understood. In this review we will detail the molecular pathways that are the bases for the current hypotheses linking the excess of adipose tissue with tumor formation, growth and dissemination. The role of estrogens, insulin and insulin growth factor as well as systemic inflammation derived from obesity will be discussed in the context of tumorigenesis and cancer prognosis. Together with this, we will comment the new strategies that are crucial to fight against this disease that can be already considered as epidemic. As important as the quick clinical response when patients are diagnosed, is the prevention since youth. We will remark the current situation regarding children obesity in Spain.. New strategies should be design to fight obesity and to raise the awareness of the population about the importance and urge to improve our dietary patterns and lifestyle.

Key words: Obesity, cancer, biomarkers, strategies, cholesterol, molecular mechanisms



1. INTRODUCTION

The dietary patterns have changed during the last decades; the physical activity has decreased in parallel with a significant constant increase in caloric intake. This energetic imbalance gives rise to a metabolic shift that generates hypertrophy and hyperplasia of adipose tissue. When the accumulation of adipose tissue is so excessive that becomes a risk for the health of an individual this pathology is defined as obesity. Body mass index (BMI) is one of the simplest obtainable measurements of obesity and is the result of the division between a person's weight (in kilograms) and the square of her or his height. Today, an individual is considered overweight when its BMI is between 25 kg/m² and 30 kg/m²; when this value is higher than 30 kg/m² the patient is considered as obese. The worldwide prevalence of this disease has doubled between 1980 and 2014 and the number of overweight and obese adults is projected to reach 2.16 billion by 2030. Nowadays 13% of the overall adult population worldwide suffer from obesity and if we focus our attention in Europe, this disease affects the 39% of people (38% of men and 39% of women) (data extracted from The World Health Organization). In Spain, between 2010 and 2014 the percentage of male adults (>18 years-old) has increase in 2,4%, reaching 28,5% of male population.

An unquestionable cause of concern is the increased in childhood obesity worldwilde. In 2014, 41 million children under the age of 5 years were overweight or obese (WHO). Regarding Spain, 45,3% and 40,5% of males and females respectively between 6 and 9 years were considered overweight or obese in 2007. Moreover, 20% of 15 years-old males and 13% of females were diagnosed with overweight or obesity in 2014. Obesity has been implicated in the development of cardiovascular diseases and type-2 diabetes (1) as well as in the initiation and dissemination of several types of cancer². In fact, overall risk of death from cancer is 1.5-1.6-fold higher in men and women with a BMI > 40 kg/m² (2, 3). The main types of cancer whose increased risk has been associated with obesity are: prostate cancer (4), postmenstrual endometrial (5) and breast cancer (2), ovary (6), bladder (7), liver (8, 9), colon (10), pancreas (2), esophageal (11), gallbladder (8), kidney (12) and thyroid cancer (13) (Table 1).

Tabla 1: Sex specific and overall risk of cancer in patients with Body mass index equal or higher than 30 kg/m².

Sex-specific risk estimates of different cancers in obesity				
Cancer Type	Risk estimate (95%CI)			Reference
	Men	Women	Overall	
Prostate cancer (high grade)	1.14 (1.04–1.25)	NA		4
Postmenopausal endometrial cancer	NA	2.54 (2.11-3.06)		5
Ovarian	NA	1.28 (1.16-1.41)		6
Postmenopausal breast	NA	1.25 (1.07-1.46)		2
Bladder	1.10 (1.05, 1.16)	1.15 (1.02-1.29)		7
Liver (hepatocellular carcinoma)			1.89 (1.51-2.36)	8
Primary liver cancer	1.91 (1.51-2.41)	1.55 (1.30-1.85)		9
Colon (adenocarcinoma)	1.46 (1,36-1.56)	1.15 (1.06-1.24)	1.44 (1.28-1.63)	10
Pancreatic (adenocarcinoma)	1.36 (1.07-1.73)	1.34 (1.22-1.46)		2
Esophageal (adenocarcinoma)	2.17 (1.56-3.01)	2.28 (1.64-3.18)	2.34 (1.95-2.81)	11
Gallbladder (adenocarcinoma)	1.35 (1.09-1.68)	1.88 (1.66-2.1)	1.66 (1.47-1.88)	8
Kidney	1.63 (1.50-1.77)	1.95 (1.81-2,10)	1.28 (1.00-1.63)	12
Thyroid	1.26 (1.13-1.40)	1.43 (1.25-1.64)	1.33 (1.24-1.42)	13

CI: confidence interval.



The excess of visceral adiposity provokes alterations in cellular composition of adipose tissue which is crucial for growth and dissemination of tumors that develop in a microenvironment rich in adipocytes like breast, ovary or colon tumors (14). The molecular mechanisms implicated in the bidirectional crosstalk between adipose tissue and cancer cells are not yet fully understood. In this review we will detailed the current hypothesis that combine the most likely contributors to the association between obesity and tumorigenesis. Both overweight and obesity can be preventable with a healthy lifestyle. Social education for health promotion, the individual responsibility as well as the food industry together with basic research need to team up to face this urgent global health challenge.

2. BODY FAT DISTRIBUTION AND CANCER RISK

As we have already mentioned, BMI is the most common value used in epidemiological studies to establish a correlation between obesity and both morbidity and mortality in cancer patients. However, it has also important limitations as it gives no information about the body fat distribution (15, 16). Additional anthropometric measures of abdominal fatness and waist/hip ratio can also be quantified and have been associated with cancer in several studies (17).

In the course of obesity, the excess of adipocytes accumulates in locations not classically associated with adipose tissue (18). These new fat depots are highly metabolic and secrete greater amount of cytokines associated with insulin resistance (19) and cardiovascular affections (20). The ectopic fat depots are classified in "systemic" and "local". The last one, located within organs or surrounding them and in the vicinity of blood vessels was associated mostly with paracrine effects in the tumor microenvironment. Thus, the most important effect as a consequence of ectopic local adiposity corresponds to inflammation (21) and it was associated mainly with breast tumorigenesis, pancreatic cancer and hepatocellular carcinoma (22). On the other hand, the systemic ectopic fat, also known as "central adiposity" (CA), corresponds to visceral adipose tissue (VAT), intramuscular, intrahepatic and intrapancreatic fat deposition. CA is responsible of altered levels of sex steroids, insulin resistance (23) and chronic inflammation. Regarding increased risk of cancer development, the systemic ectopic fat has been associated with colorectal neoplasia (24), breast tumorigenesis (25) and prostate cancer (26).

3. ADIPOCTYES AND CANCER CELLS: A BIDIRECTIONAL CROSSTALK

A tumor cannot be considered just as a group of cells with uncontrolled proliferation surrounded by extracellular matrix. Tumors are composed of several cell types that communicate between each other and with the healthy tissue that surrounds it. One of the reasons why the current therapies are not 100% efficient is the fact that tumor cells are able to alter the tissue microenvironment. In the same way, the healthy tissue in contact with the tumor is able to modify the properties of premalignant or malignant cells favoring its invasiveness (27). In tissues that locate in the anatomical vicinity of adipose tissue such as breast, prostate or colon, the adipocytes play a critical role in this crosstalk.

During tumorigenesis as a consequence of cancer cell proximity, the cancer associated adipocytes (CAA) suffer several morphological alterations that will influence malignancy. The CAA that are close to the invasive front suffer delipidation



and acquire fibroblast like features. The lipids secreted by adipocytes are transferred to cancer cells that can use them for energy production through b-oxidation. The loss of expression of differentiation markers in CAA such as adiponectin or leptin accompanied by an increased secretion of proinflammatory cytokines (IL-6) generate a permissive niche for tumor growth and dissemination by stimulating adhesion, migration and invasion of malignant cells. Moreover, the rapid expansion and hypertrophy of adipose tissue provoke oxygen deficiency and compensatory mechanisms to promote angiogenesis and favor tumor spreading (28).

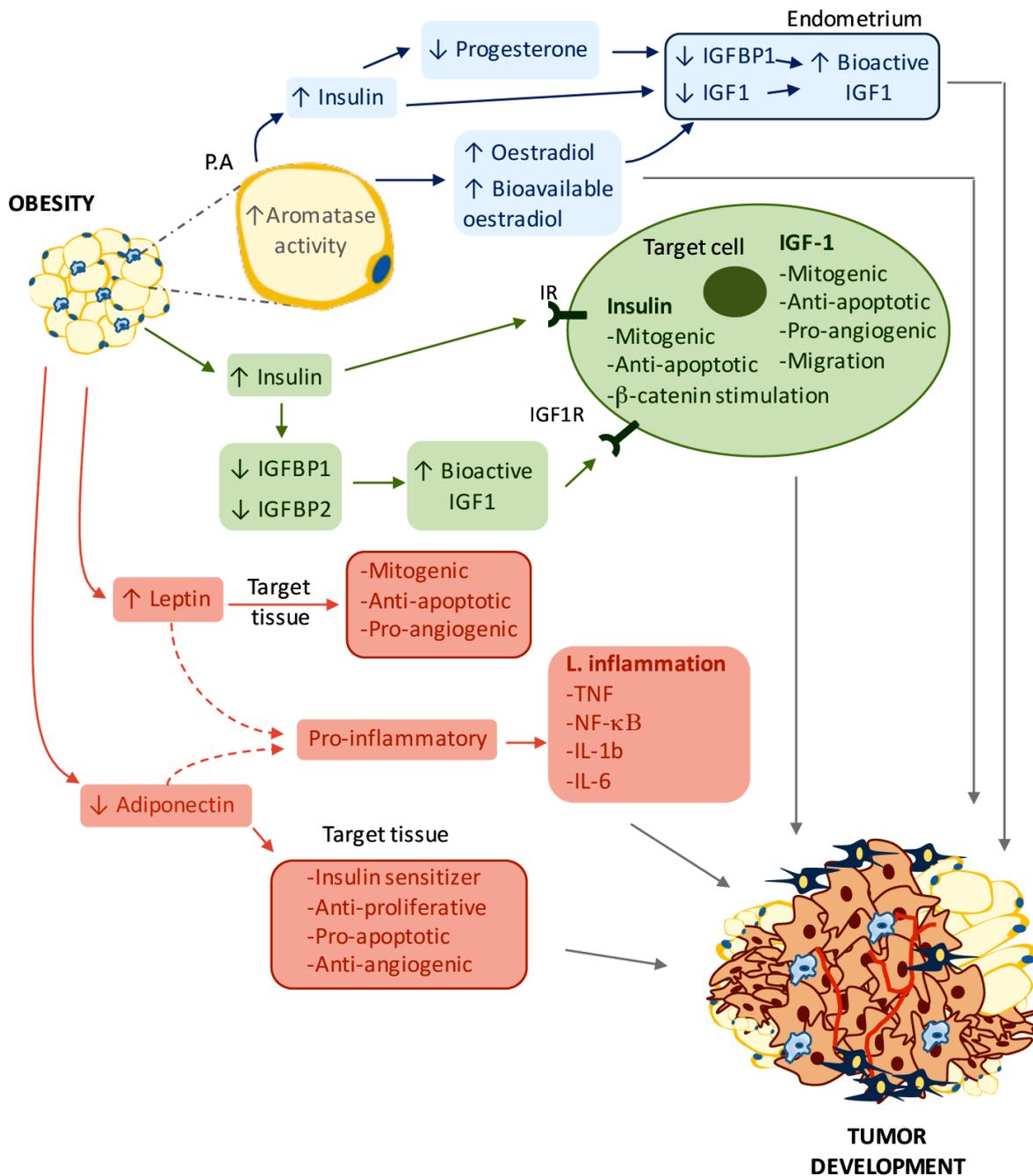


Figure 1. Three hypothesis connecting adipose tissue and tumorigenesis. The main molecular mechanisms under each hypothesis is shown in the scheme. PA: peripheral adipocyte; IGF: insulin-like growth factor; IGFBP1: IGF-binding protein; IR: insulin receptor; IGF1R: IGF-1 receptor; TNF: tumor necrosis factor; NF- κ B: nuclear factor- κ B; IL: interleukin.



4. MOLECULAR MECHANISMS AND CONNECTING PATHWAYS

In the last decade, several studies based on meta-analyses demonstrated a link between obesity, risk of cancer and disease prognosis. Currently there are three wide spread hypotheses describing the underlying molecular mechanisms: unbalance in sex hormone synthesis would explain the influence of adipocytes in breast and endometrial cancer; insulin resistance and the activation of IGF1 establish a link between obesity and prostate, colorectal, bladder, liver and pancreas cancer; finally, the systemic inflammation due to hypertrophy of adipose tissue influences also the development of colon, breast, ovarian and hepatocellular carcinoma.

4.1. Sex hormones unbalance

This first hypothesis applies almost exclusively to postmenopausal women diagnosed with breast, ovarian or endometrial cancer. In premenstrual women the ovarian follicle is responsible of the majority of the production of aromatase. By converting androgens to estrogens, this enzyme is essential for the maintenance of sex hormones balance.

After menopause, the aromatase is mainly produce in adipose tissue and skin. Thus, the excessive amount of adipocytes in obese women give rise to a critical alteration in the rates of androgenic precursors to oestradiol conversion. This hormonal imbalance presents a significant association with breast (29) and endometrial cancer risk (30). For breast cancer, it has been proposed that the induction of cell proliferation and genetic instability due to DNA damage as well as inhibition of apoptosis are responsible of tumor growth (31).

Importantly, endometrial cells express estrogen receptors and are estrogen-sensitive. In this tissue, not only the induced proliferation and inhibited apoptosis are responsible of neoplasia but also the increase in IGF1 synthesis (32). So that, here there are two mechanisms that play key roles in tumorogenesis, sex hormone imbalance and IGF-1 pathway, mechanism that will be discuss in the next section.

4.2 Insulin resistance and IGFs

As a result of reduced adiponectin production (32), a high percentage of obese people have some degree of insulin resistance which correlates with increased levels of circulating insulin. The hyperinsulinaemia is associated with higher risk of breast, colorectal, prostate, hepatocellular, endometrial and pancreatic malignancies (33). The main consequences of this hyperinsulinaemia is the reduced secretion of Insulin-like Growth Factor (IGF)-Binding Protein-1 and 2 (IGFBP-1 and 2). Normally, IGFBP-1 and 2 binds to IGF and inhibit its action, thus, in the obese scenario that we are describing, reduced levels of both IGFBPs results in increased levels of free or bioactive IGF1. The contribution to tumorogenesis comes from the capacity of IGF1 to stimulate mitogenic pathways (MAPK1 and PI3K-AKT cascade), anti-apoptotic signals, angiogenesis and tumor-associated lymphangiogenesis, favoring the development and spreading of the tumor (34). A large volume of epidemiological studies as well as the meta-analysis driven by Renehan and col. (35, 36) demonstrated that not only the activation of IGF-1 but also the total levels of the growth factor correlates to several types of cancer such as prostate, breast and colorectal cancer.



4.3. Adipokines signaling and systemic inflammation

As we have already discussed, adipose tissue cannot be considered just as a storage for lipids, must be considered also as an active endocrine tissue that secretes a number of adipokines (polypeptide hormones derived from adipocytes): leptin, adiponectin, resistin, plasminogen activator inhibitor-1, vascular endothelial growth factor, TNF- α and IL-6). So far, leptin and adiponectin focused most of the attention of researchers in the field.

Leptin systemic concentration is proportional to body fat and it has been associated with different cancer types: a) higher risk of colon cancer through activation of PI3K pathway, JAK2-STAT3 pathway; b) breast tumors and metastasis by activating JAK-STAT and PI3K, promotion of migration and invasion and maintaining cancer-stem cell-like properties in triple-negative breast cancer cells; c) ovarian cancer by promoting p21 inhibition and up-regulation of Cyclin D1 and MCL1 (37).

Mature adipocytes mainly from VAT produce the most abundant adipokine, adiponectin. Circulating levels of this adipokine are negatively correlated with BMI (38). Equally to leptin, adiponectin could promote tumor development both through direct mitogenic activation (anti-proliferative effect due to ERK1/2, PI3K-AKT, WNT-b-catenin NF- κ B and JAK2-STAT3 pathways inhibition) or indirectly by synthesizing cells to insulin or by increasing pro-inflammatory signals that give rise to local inflammation (39). Alteration in adiponectin levels and function was associated mainly with: a) hepatocellular carcinoma by mTOR activation; CAS-3 inactivation; promotion of angiogenesis and increased metastatic potential, increased infiltration of macrophages, as well as leptin-dependent STAT-3 activation; b) colorectal adenocarcinoma by AMPK inhibition and mTOR activation; c) breast cancer by pro-angiogenic effects that promote neo-vascularization.

5. RELEVANCE OF OBESITY PREVENTION

One third of cancers could be prevented with a healthy lifestyle. Among the aspects that are crucial to prevent some of the cancer cases are: not smoking, reduce the levels of alcohol, sun protection, regular exercise and, of course, a balanced diet that allow us also to keep a healthy body. Regarding weight loss, is it not fully understood if some of the mechanisms triggered by obesity are reversible. Chlebowski and collaborators performed an intervention study in 2006 (2.437 women) where a group of patients after resection of an early-stage breast cancer had a decreased dietary fat intake. An improved rate of relapse-free survival compared with the control group was observed, although the mechanisms underlying this effect remain unclear. Regarding the systemic inflammation that take place during obesity, is it important to mention that upon weight loss in postmenopausal women, the marker for inflammation C-reactive protein as well as IL-6 decline in patients with dietary restrictions (40, 41). Also the administration of insulin-synthesizing drugs and IGF antagonist along with chemotherapy were shown to reduce cancer related deaths (3). The very limited evidences regarding the beneficial effects of exercise published so far indicate that it may improve disease prognosis in cancer patients. Exercise may affect the physiology of each patient in very different ways, so that, further studies with a very strict selection of volunteers should be design and performed.

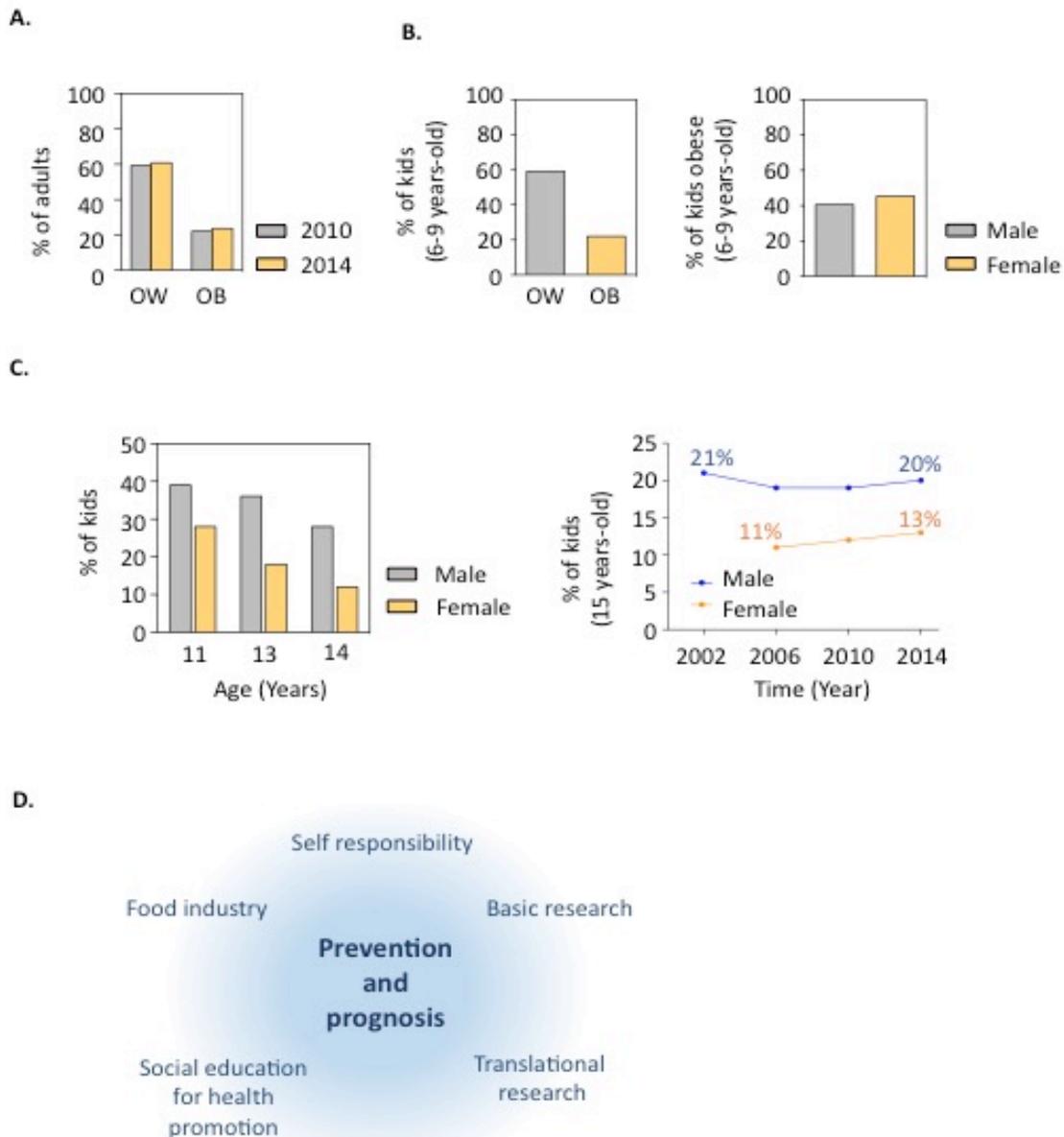


Figure 2. Prevalence of overweight and obesity in Spain. Data were extracted from The World Health Organization. Histograms and graphs were obtained using GraphPad Prism7 Software. A) Prevalence of overweight (OW) and obesity (OB) in males and females over 18 years-old (Spain). B) The left panel shows the percentage of kids between 6 and 9 years old suffering overweight or obesity in Spain (2015). Right panel show the percentage of male and female obese kids (6-9 years old). C) Left panel: trend in moderate-to-vigorous physical activity in kids during adolescence (Spain). Right panel: evolution of obese Spanish population at 15 years old. Blue line: males; Orange line: females. D) Diagram showing the different fronts that have to work together up against overweight and obesity.

According to WHO, the prevalence of overweight and obesity had increased in Spain during the last 14 years and nowadays more than the half of the population is overweight (Figure 2A). Importantly, this tendency is also clear in Spanish kids between 6 and 15 years old (Figure 2B). A striking data to be concerned about is that the percentage of obese females with 15 years-old reached 40% in 2014 (Figure 2B).



A combination of several aspects regarding lifestyle influence the prevalence of obesity. First, less than 40% of kids do moderate-to-vigorous physical activity, more importantly, this percentage is decreases with age (Figure 2C; left panel). Second, the dietary patterns evolved in a detrimental manner: lower meal frequency in the last years, bad distribution of meals, snacking, increased consumption of soft drinks and beverages). Among others, these data explain how environmental conditions influenced the increase of obesity prevalence in children during the last 12 years (Figure 2C; right panel).

There are not enough data supporting the reversibility of obesity effects when the patients are already diagnosed for cancer. Thus, we should fight against obesity earlier in age and raise awareness about the importance of keeping healthy habits in the youngest population. Social education for health promotion, the individual responsibility as well as the food industry together with basic and translational research need to team up to face this urgent global health challenge (Figure 3d).

6. REFERENCES

1. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, et al. (2014). Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J. Diabetes* 5: 444–470.
2. Dobbins M, Decorb K, Choi BCK. (2013). The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *Int Sch Res Not*. 2013: e680536.
3. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 348: 1625–1638.
4. Zhang X, Zhou G, Sun B, et al. (2015). Impact of obesity upon prostate cancer-associated mortality: A meta-analysis of 17 cohort studies. *Oncol. Lett*. 9: 1307–1312.
5. Zhang Y, Liu H, Yang S, et al. (2014). Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 29(1): e21-29.
6. Liu Z, Zhang TT, Zhao JJ, et al. (2015). The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 45(12): 1107-1115.
7. Qin Q, Xu X, Wang X et al. (2013). Obesity and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 14: 3117–3121.
8. Larsson SC, Wolk A. (2007). Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer*. 97; 1005–1008.
9. Chen Y, Wang X, Wang J, et al. (2012). Excess body weight and the risk of primary liver cancer: An updated meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 48: 2137–2145.
10. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. (2007). Obesity and risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of 31 Studies with 70,000 Events. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark*. 16: 2533–2547.
11. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C. et al. (2013). A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann. Oncol*. 24: 609–617.
12. Wang F, Xu Y. (2014). Body mass index and risk of renal cell cancer: A dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int. J. Cancer* 135: 1673–1686.



13. Ma J, Huang M, Wang L, et al. (2015). Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Med Sci Monit.* 21: 283-291.
14. Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, et al. (2013). Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 1831: 1533-1541.
15. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, et al. American Heart Association Committee on Atherosclerosis Hypertension and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; Council on Epidemiology and Prevention. (2011). Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 123(23): 2749-2769.
16. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, et al. (2007). Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation.* 116(25): 2933-2943.
17. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. (2004). Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 111(5): 762-771.
18. Sam S, Mazzone T. (2014). Adipose tissue changes in obesity and the impact on metabolic function. *Transl. Res.* 164: 284-292.
19. Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease — NEJM. (2017). Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1011035>. (Accessed: 6th February 2017).
20. Britton KA, Fox CS. (2011). Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation.* 124: e837-e841.
21. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. (2015). Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat. Rev. Cancer* 15: 484-498.
22. Coe PO, O'Reilly DA, Renehan AG. (2014). Excess adiposity and gastrointestinal cancer. *Br J Surg.* 101: 1518-1531; discussion 1531.
23. Ritchie SA, Connell JMC. (2007). The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 17: 319-326.
24. Oh TH, Byeon JS, Myung SJ, et al. (2008). Visceral obesity as a risk factor for colorectal neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol.* 23(3): 411-417.
25. Schapira DV, Clark RA, Wolff PA, et al. (1994). Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer.* 74(2): 632-639.
26. von Hafe P, Pina F, Pérez A, et al. (2004). Visceral fat accumulation as a risk factor for prostate cancer. *Obes Res.* 12: 1930-1935.
27. Hanahan D, Coussens LM. (2012). Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 21: 309-322.
28. Park J, Morley TS, Kim M, et al. (2014). Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10, 455-465.
29. Key T, Appleby P, Barnes I, et al. & Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. (2002). Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 94: 606-616.



30. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. (2013). Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 31(20): 2607-2618.
31. Travis RC, Key TJ. (2003). Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res.* 5: 239-247.
32. Calle EE, Kaaks R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 4: 579-591.
33. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. (2011). Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer.* 11: 886-895.
34. Pollak M. (2012). The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer.* 12: 159-169.
35. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. (2004). Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet.* 363(9418): 1346-1353.
36. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, et al. (2011). Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol.* 7: 11-24.
37. Tumour Biology of Obesity-Related Cancers: Understanding the Molecular Concept for Better Diagnosis and Treatment. PubMed Journals Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/27623943/>. (Accessed: 7th February 2017).
38. Wei T, Ye P, Peng X, et al. (2016). Circulating adiponectin levels in various malignancies: an updated meta-analysis of 107 studies. *Oncotarget* 7: 48671-48691.
39. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. (2012). The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev.* 33: 547-594.
40. O'Brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ, et al. (2005). Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid a and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(4): 2244-2249.
41. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, et al. (2002). Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 105: 564-569.



17 OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO EN EL ESTUDIO

PREDIMED

OBESITY AND METABOLIC SYNDROME IN THE PREDIMED STUDY

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”.

E-mail: jose.sorli@uv.es y carolina.ortega@uv.es

RESUMEN

En las últimas décadas del siglo XX se ha evidenciado 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, comparó en nuestro país los efectos de la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos frente a los de 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 sin reducción de energía 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.

Palabras clave: PREDIMED, PREDIMED PLUS, Dieta Mediterránea, Obesidad, Síndrome Metabólico



SUMMARY

Towards the end of the 20th century an epidemic of overweight and obesity associated with chronic pathologies such as diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidemias, cardiovascular diseases (CVD) or cancer began to develop on an international scale. Population-level intervention strategies are, therefore, required to tackle this Public Health problem. The PREDIMED study (PREvención con Dieta MEDITERRÁNEA), a randomized controlled trial undertaken with 7,447 participants studies the Mediterranean Diet, supplemented with extra virgin olive oil or nuts as opposed to a low-fat diet, in our country. Of great worldwide impact, this study showed that the Mediterranean diet is associated with a 30% reduction in the incidence of cardiovascular disease compared to the control diet. Many food guides have consequently incorporated recommendations on the Mediterranean diet. This study also showed that the Mediterranean diet contributes to a reversion of the metabolic syndrome in 28% of cases, as well as a 40% reduction in the incidence of type 2 diabetes in the extra virgin olive oil group and seems to counteract the harmful effects of increased adiposity on CVD risk. Also noteworthy in this study is how the higher intake of low-fat dairy products, yoghurt and low-fat milk is associated with a reduced risk of metabolic syndrome. At PREDIMED, we have recently been able to confirm that long-term non hypocaloric intervention with the Mediterranean Diet is not associated with weight or waist perimeter increase when compared to the control diet. Moreover, interesting interactions between physical activity and diet with the FTO and MC4R genes, associated with obesity and type 2 diabetes were observed. Currently, at the Primary Prevention level, there are no large randomized field trials that had shown that sustained long-term weight loss through a low-calorie diet and increase in physical activity reduces the risk of CVD in individuals with metabolic syndrome. To do so, the PREDIMED-PLUS study has been designed, which is a randomized intervention study of cardiovascular primary prevention in more than 6,000 individuals with metabolic syndrome. The aim is to determine the effectiveness of an intensive weight loss intervention based on the traditional low-calorie Mediterranean diet, physical activity and behavioral support compared with a regular health care control group receiving a less intensive intervention with recommendations on the Mediterranean diet for preventing CVD.

Keywords: PREDIMED, PREDIMED PLUS, Mediterranean diet, Obesity, Metabolic syndrome



1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha producido un alarmante incremento de la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico llegando a ser un problema de Salud Pública de gran magnitud debido a la alta tasa de atención y tratamientos médicos que ocasionan, así como el consecuente deterioro de la calidad de vida relacionado con estas patologías (1). La acumulación de tejido adiposo, especialmente de localización central, genera un estado inflamatorio crónico que es la base de diversas alteraciones metabólicas como dislipemia, hiperuricemia o resistencia a la insulina, y está asociada al desarrollo de otras patologías crónicas como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular (ECV) o cáncer. Esta resistencia es clave en el desarrollo del síndrome metabólico, y la obesidad abdominal juega un papel central en este síndrome (2). Por ello, son necesarias estrategias poblacionales de intervención que afronten este problema de Salud Pública.

Diferentes definiciones del síndrome metabólico han sido propuestas por distintas organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa Nacional de Educación en Colesterol (ATP III) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF), que ayudan a identificar a los individuos con alto riesgo cardiometabólico. Dentro de los distintos rasgos, la obesidad, y en concreto la obesidad abdominal, aparece en las distintas definiciones junto con la resistencia a la insulina o hiperglucemia, un perfil lipídico de riesgo y la presión arterial elevada.

En el desarrollo de estas patologías, los factores ambientales, como la realización de actividad física y la dieta juegan un papel muy relevante, siendo esta última una de las herramientas más estudiadas para la determinación de un patrón adecuado que ayude en la mejora de estos factores de riesgo. Sin embargo, los resultados no son siempre los esperados en todos los individuos, debido a la influencia de otra serie de factores, también determinantes en la etiología de estas patologías, como los factores genéticos, que influyen en la susceptibilidad de cada individuo al desarrollo de determinados fenotipos, ya que gracias a los estudios de análisis genético cada vez se conocen más variaciones en la secuencia del ADN relacionadas con la obesidad y otros factores del síndrome metabólico. Paralelamente, también se tiene cada vez más evidencia científica de que estos factores no actúan de manera aislada, sino que a su vez se producen interacciones gen*ambiente que permiten modular la susceptibilidad genética de los individuos según determinados factores ambientales, permitiendo llegar a comprender nuevas estrategias para la prevención individualizada de estas patologías.

Sin embargo, el avance en el conocimiento de la etiología de éstas y otras patologías ponen de manifiesto que no solo hemos de considerar los factores genéticos, basados en las variaciones de la secuencia del ADN, sino que a su vez, se producen también variaciones que, sin afectar a la secuencia del ADN, modifican su patrón de expresión al producirse variaciones en su estructura o regulación, conocido como variaciones epigenéticas, y cuyos efectos están adquiriendo en los últimos años un gran auge en las investigaciones científicas, debido a su gran impacto en la etiología de muchas patologías.

Todo ello pone de manifiesto que en el estudio de la obesidad y el Síndrome Metabólico, así como de otras enfermedades crónicas, hemos de considerar el análisis integrado tanto de factores ambientales como genéticos y epigenéticos, y sus interacciones, así como de las otras ciencias englobadas dentro de las “ómicas” como



la transcriptómica, proteómica, metabolómica, etc., para llegar a una visión más completa del entramado metabólico que ocurre en estas patologías, y así poder llegar a proponer recomendaciones individualizadas en función de todas estas características.

2. LA DIETA MEDITERRÁNEA Y EL ESTUDIO “PREDIMED”

Numerosas investigaciones del campo de la nutrición se han centrado en analizar los efectos de diversos patrones dietéticos sobre la salud humana, y en especial en la prevención de algunas patologías como la obesidad y otros fenotipos relacionados, y el conjunto de varios de ellos como el síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares, debido al alarmante incremento en su incidencia durante las últimas décadas.

Tradicionalmente, las recomendaciones dietéticas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, así como de sus fenotipos intermedios, como la obesidad, la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, etc., se han basado en una dieta con bajo contenido en grasas, basándose en la reducción de todos los tipos de grasas (3). Diversos estudios realizados para evaluar los efectos de este tipo de dieta han mostrado que aunque producen un descenso de peso, pueden inducir un aumento de los niveles de triglicéridos y disminuir los de HDL-colesterol. Además, debido a su baja palatabilidad son muy proclives al abandono. Por ello, se ha propuesto la reducción de la ingesta de hidratos de carbono junto con el incremento de alimentos ricos en grasas monoinsaturadas o hidratos de carbono de bajo índice glucémico (4). La modificación de estos aspectos conduce a una dieta con características similares a la dieta mediterránea.

Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual

Guía para la población adulta

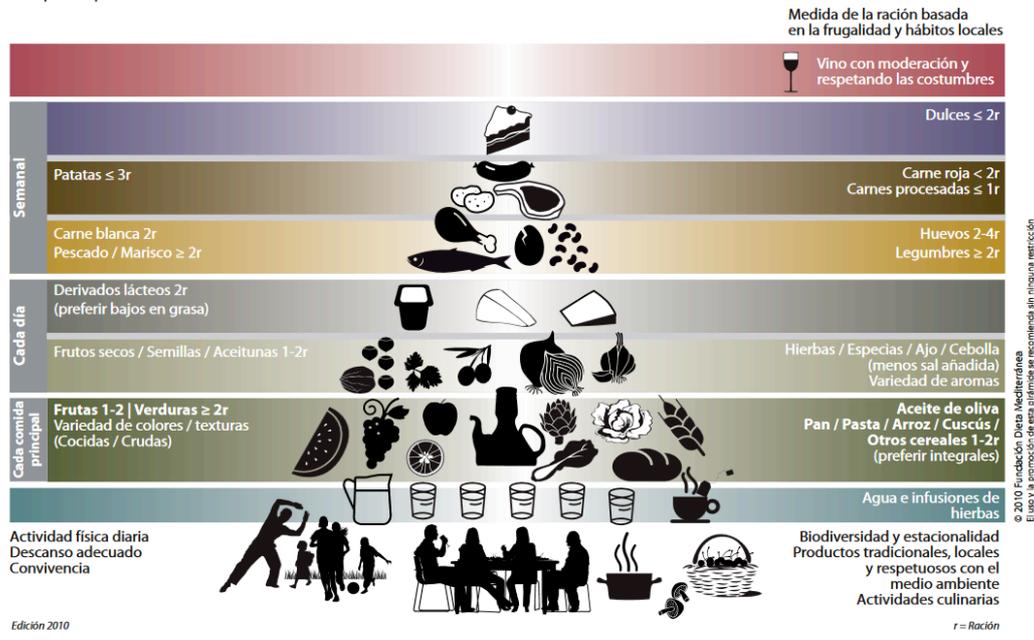


Figura 1. Pirámide de la Dieta Mediterránea creada por la Fundación Dieta Mediterránea (Fundación Dieta Mediterránea, 2010).

<https://www.google.es/search?q=Pir%C3%A1mide+de+la+Dieta+Mediterr%C3%A1nea+creada+por+la+Fundaci%C3%B3n+Dieta+Mediterr%C3%A1nea>



Numerosos estudios, incluidos los meta-análisis más recientes, indican que la dieta mediterránea tradicional parece ser el patrón de alimentación más eficaz en la prevención de numerosas enfermedades crónicas, incluidas las ECV. Este patrón alimentario, conocido como «dieta mediterránea», se caracteriza por un uso abundante de aceite de oliva; un alto consumo de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, legumbres, cereales, frutos secos y semillas); ingesta frecuente, pero moderada de vino (especialmente tinto) en las comidas; un consumo moderado de pescado, marisco, productos lácteos fermentados (yogur y queso), aves de corral y huevos, y un bajo consumo de carnes rojas y procesadas, y también de dulces. Se trata de una dieta rica en nutrientes claves como ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva), ácidos grasos poliinsaturados (pescado y frutos secos), fibra dietética (cereales, verdura, fruta y legumbres), polifenoles (vino, aceite de oliva virgen y virgen extra, fruta y verdura), vitaminas (vitaminas A, D, E, ácido fólico, riboflavina y vitamina B12) y minerales (potasio, calcio, fósforo y magnesio) y cuya representación en forma de pirámide se muestra en la Figura 1, y que podrían explicar los beneficios cardiovasculares asociados a este tipo de dieta (5).

Así, se han testado los efectos de la dieta mediterránea sobre fenotipos intermedios de riesgo cardiovascular, rasgos característicos parte de ellos del síndrome metabólico, en diversas poblaciones. Sin embargo, se necesitan estudios que proporcionen el mayor nivel de evidencia científica para poder llegar a conocer y aplicar recomendaciones dietéticas en la prevención primaria de las enfermedades crónicas, como las ECV y sus fenotipos intermedios. Con este objetivo, se inició en España en el año 2003, el estudio PREDIMED (PREvención con DIeta MEDiterránea), ensayo multicéntrico, aleatorizado de intervención dietética en pacientes de alto riesgo cardiovascular, pero libres de evento cardiovascular al inicio del estudio. Los pacientes reclutados fueron asignados a una dieta mediterránea suplementada bien con aceite de oliva virgen extra o bien frutos secos o a una dieta baja en grasas, tomada como referencia. Finalmente, se reclutaron 7447 participantes y tras 4,8 años de seguimiento los grupos con dieta mediterránea (dieta suplementada con aceite de oliva virgen extra o con frutos secos) aumentaron de forma significativa su adherencia a dicha dieta en comparación con los del grupo control (dieta baja en grasas), manteniéndose esta alta adherencia a lo largo de todo el estudio (6).

Tras solo tres meses de seguimiento de los participantes reclutados desde el inicio, se detectaron efectos beneficiosos del patrón de dieta mediterránea frente a la dieta baja en grasa, ya que los individuos que seguían las pautas de la dieta mediterránea, tanto la suplementada con aceite de oliva como la de frutos secos, mostraron menores niveles de glucosa, de presión arterial y de lípidos, salvo el HDL-colesterol que se incrementó en el grupo de aceite de oliva (7, 8).

Posteriormente, tras finalizar el estudio con un seguimiento aproximado de unos 4,8 años, se ha observado que el seguimiento de una dieta tipo mediterránea ejerce efectos beneficiosos en la prevención de la ECV, así como en sus fenotipos intermedios, ya que se ha asociado con reducción a) de la presión arterial diastólica (9); b) de la incidencia de diabetes en un 40% de los participantes del grupo con aceite de oliva extra virgen (10); c) del peso corporal o el incremento de la obesidad abdominal (11) y puede llegar a revertir el síndrome metabólico en un 28% de los casos (12). En la asociación entre el consumo de alimentos característicos de este patrón de dieta y el riesgo a desarrollar síndrome metabólico, se ha observado entre los participantes del estudio PREDIMED que el consumo de productos lácteos bajos en



grasas se relaciona con menor riesgo de síndrome metabólico, mientras que un mayor consumo de queso o de carnes rojas se asocia con mayor riesgo (13, 14). Además, el seguimiento de una dieta tipo mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos, aunque no se ha asociado con un mayor descenso del riesgo del síndrome metabólico respecto al seguimiento de una dieta baja en grasas, sí se ha observado que ambas son más propensas a la reversión de esta condición, indicando que una dieta mediterránea sin restricción energética puede ser útil para reducir los riesgos de obesidad central e hiperglucemia, rasgos característicos del síndrome metabólico, en personas con elevado riesgo cardiovascular (15, 16).

Todas estas modificaciones metabólicas asociadas al seguimiento de la Dieta Mediterránea explican el efecto demostrado de una reducción en un 30% de la incidencia de la enfermedad cardiovascular en comparación con una dieta baja en grasas. Este hecho de gran repercusión mundial ha influido en múltiples guías de alimentación que han incorporado las recomendaciones de la dieta mediterránea (6).

3. FACTORES GENÉTICOS EN EL SÍNDROME METABÓLICO Y SU MODULACIÓN POR FACTORES AMBIENTALES EN EL ESTUDIO PREDIMED

Como se ha indicado previamente, diversos artículos han demostrado el efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular que presenta el tener una mayor adherencia a la dieta mediterránea.

Sin embargo, también se han relacionado con fenotipos intermedios de riesgo cardiovascular, rasgos típicos del síndrome metabólico, algunas variaciones genéticas, ubicadas en diferentes genes implicados en distintas rutas metabólicas, e incluso variaciones en genes, o de regiones intergénicas, cuya función todavía no está dilucidada. Estas variaciones genéticas pueden explicar, al menos parcialmente, las distintas respuestas que presentan las personas ante una misma recomendación de pauta dietética o de estilo de vida en general. Por ello, en los últimos años se está demostrando la importancia de realizar recomendaciones más específicas e individualizadas, basadas en sus características fenotípicas, ambientales y considerando su susceptibilidad genética (17).

En este sentido, como hemos comentado anteriormente, en el estudio PREDIMED se ha observado que el consumo de productos lácteos bajos en grasas se asocia con menor riesgo de síndrome metabólico en individuos con elevado riesgo cardiovascular (13). Sin embargo, existen estudios con resultados contradictorios, por lo que se ha indicado la necesidad de considerar los diferentes factores posiblemente involucrados, para explicar tal diversidad en la respuesta. Entre estos posibles factores pueden encontrarse la cantidad de leche consumida, así como la presencia de intolerancia a la lactosa o la no persistencia de la lactasa, ya que la falta de capacidad de hidrolizar la lactosa influye en el consumo de ese alimento. Además, esta falta de digestión de la lactosa puede tener diversos efectos metabólicos los cuales pueden estar relacionados con la obesidad o fenotipos relacionados. Por ello variaciones genéticas en el gen de la lactasa (LCT) se han visto fuertemente relacionados con variaciones en la persistencia de la lactasa y por tanto de su actividad, y consecuentemente con obesidad o parámetros relacionados. Por ello, en el estudio PREDIMED, con los participantes reclutados en el nodo de Valencia (n=940) se analizó el polimorfismo -13910 C>T (rs4988235) del gen de la LCT, sin detectarse diferencias en el consumo de productos lácteos según el genotipo de este polimorfismo en el total



de la población, aunque si se detectaron diferencias al segmentarlo por sexo, donde sí se observó que las mujeres con genotipo CC presentaban menor consumo de productos lácteos frente a los otros genotipos de manera significativa. Sin embargo, sí que se observó en el total de la población que los individuos con el genotipo CC presentaban menor peso y circunferencia de la cintura que los portadores del alelo T, siendo mayor el riesgo de obesidad en los portadores de alelo T que en los homocigotos CC. Además, al analizar la asociación entre estas variables según el consumo diario de productos lácteos se encontró una interacción significativa entre el polimorfismo rs4988235 y la ingesta de lácteos en la determinación de la circunferencia de la cintura, de modo que a mayor ingesta de productos lácteos mayores eran las diferencias en la circunferencia de la cintura según el genotipo, siendo los homocigotos CC los que mostraban menor medida (Figura 2) (18).

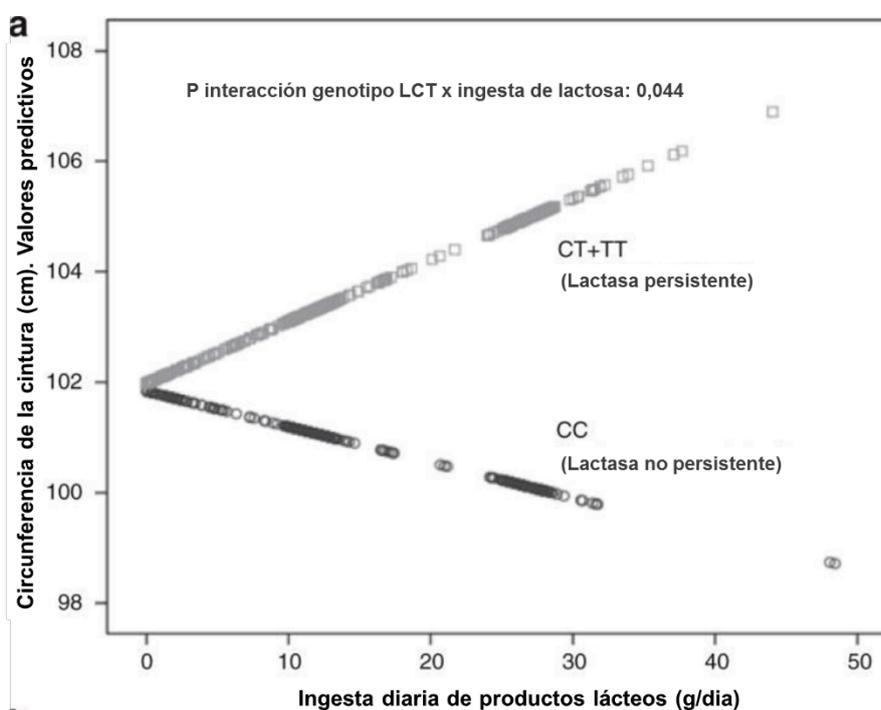


Figura 2. Modulación de la asociación entre el polimorfismo rs4988235 y la circunferencia de la cintura según el consumo de productos lácteos en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular. Modificado de Corlle y col. (18).

A partir de estos resultados se comprende que existen tanto factores ambientales, como la dieta, la actividad física, el consumo de tabaco, etc., así como factores genéticos que influyen en la predisposición a presentar un fenotipo dado. Pero, esta influencia no se produce de manera independiente, sino que además tiene lugar interacciones entre estos distintos factores modulando a su vez sus efectos sobre el fenotipo. Entre los distintos factores ambientales sobresale la dieta, ya que a ella estamos expuestos diariamente, de ahí la importancia de profundizar en las interacciones gen*dieta que influyen en la modulación de fenotipos concretos, como la obesidad u otros parámetros relacionados con el síndrome metabólico. Estas premisas dieron lugar al desarrollo de una nueva disciplina, la genómica nutricional, que es la ciencia que estudia la interacción funcional entre alimentos y sus componentes con el genoma de los individuos, y cuyo objetivo es utilizar una dieta personalizada y/o individualizada para prevenir y/o tratar patologías. Esta disciplina engloba a su vez a



la nutrigenómica, que se centra en el efecto de los nutrientes u otros componentes de los alimentos sobre el genoma, proteoma o metaboloma. Por otro lado la nutrigenética, se encarga del estudio de variantes genéticas, y cómo puede variar la respuesta de los individuos a la dieta en función de su genotipo, por ello su objetivo es generar recomendaciones específicas en la composición de la dieta según el perfil genético de los individuos, por ello también se le ha denominado “nutrición personalizada” (19).

No obstante, la información actual sobre las bases genéticas de la enfermedad es aún bastante limitada, por ello es necesario proseguir en las investigaciones de las interacciones gen*dieta (20). A partir de la población del estudio PREDIMED, se han detectado distintas variaciones genéticas asociadas con fenotipos relacionados con el síndrome metabólico que, a su vez, muestran una modulación por su interacción con la dieta mediterránea o con rasgos característicos de la misma.

En este sentido, y continuando con la persistencia a la lactasa y la obesidad, se analizó el polimorfismo rs3754686 ubicado en el gen MCM6, adyacente al gen que codifica para la LCT y su asociación con el consumo de productos lácteos y biomarcadores de riesgo cardiovascular en población americana y en la población total del estudio PREDIMED. En este estudio se observó, en todas las poblaciones analizadas, variaciones en el consumo de productos lácteos según el genotipo del polimorfismo estudiado, siendo los homocigotos TT los que presentaban mayor consumo. Además, al estratificar por sexos se encontró que las mujeres portadoras del alelo C presentaban menor riesgo de sufrir un evento cardiovascular o de mortalidad por cualquier causa frente a aquellas con el genotipo TT. Paralelamente, en la población del estudio PREDIMED se detectó una interacción entre el polimorfismo de la LCT y la intervención con dieta mediterránea en la determinación de sufrir un evento cardiovascular o mortalidad por cualquier causa en mujeres. De esta manera, la intervención con dieta mediterránea incrementaba el efecto protector en las portadoras del alelo C del rs3754686 frente al riesgo cardiovascular o de mortalidad frente a las homocigotas TT. Estas diferencias no se observaron en las mujeres que había seguido la intervención del grupo control (21).

Con el avance tecnológico, se ha permitido diseñar plataformas de genotipado masivo, en el que se pueden determinar miles de variaciones genéticas al mismo tiempo mediante el uso de chips genómicos. En esta tecnología, junto con la realización de los estudios de asociación de genoma completo, conocidos como GWAs (de las siglas en inglés Genome Wide Association Study), se seleccionan individuos con un fenotipo diferente frente a un grupo control, y en ambos se analiza mediante los chips genómicos, aquellas variaciones que aparecen con mayor frecuencia en los que tienen el fenotipo objeto de estudio. Por tanto, sin necesidad de tener una idea previa de qué genes pueden ser candidatos, esta tecnología nos indica cuales son las variantes polimórficas que pueden estar relacionadas con esa patología, y permite identificar variantes en regiones o genes anteriormente no habían sido relacionados.

Gracias a los estudios de GWAs se han identificado gran cantidad de polimorfismos asociados con obesidad u otros rasgos del síndrome metabólico, en genes de los que no se tenía constancia de su vinculación con dichos fenotipos. Prueba de ello es el gen denominado FTO (Fat Mass and Obesity), cuyas variaciones fueron las primeras identificadas mediante un meta-análisis de GWAs y posteriormente se han asociado fuertemente en múltiples poblaciones con obesidad y sus parámetros



relacionados (22). Además, dichas asociaciones de las variaciones en este gen con la obesidad también han mostrado interesantes interacciones con factores ambientales como la dieta y la actividad física (20).

Entre los polimorfismos del gen FTO, el rs9939609 es uno de los más estudiados debido a que los portadores del alelo de riesgo A suelen mostrar en algunos estudios una fuerte asociación con el riesgo de obesidad. Entre los diferentes factores ambientales que pueden modular el efecto del alelo de riesgo del gen FTO, la actividad física es la más ampliamente estudiada. Así se ha indicado que el sedentarismo acentúa el efecto de riesgo de este alelo, mientras que un nivel elevado de actividad física puede atenuar dicho efecto, aunque no existe total consenso de esta modulación (23).

El grupo de investigación del estudio PREDIMED del nodo de Valencia también ha analizado estas variaciones genéticas en el gen FTO, siendo el polimorfismo rs9939609 el principalmente analizado, ya que es el más asociado con obesidad en la literatura científica. Corella y colaboradores (23) detectaron que el alelo de riesgo del polimorfismo rs9939609 del gen FTO se asociaba con un mayor IMC en población general, sin embargo, no se detectó esta asociación en la población de edad avanzada del estudio PREDIMED. También se encontró interacción significativa entre el polimorfismo y el nivel de estudios. Así, los individuos con estudios primarios o secundarios mostraban diferencias según el genotipo en el IMC, sin embargo, aquellos con estudios universitarios no mostraron diferencias significativas (23).

Otro de los locus fuertemente asociados con obesidad y detectados mediante estudios de GWAs fue el gen del receptor 4 de la melanocortina (MC4R). Estudios previos habían identificado variaciones en este gen relacionadas con formas monogénicas de la obesidad, que cursan con obesidad en edades tempranas. Otras variaciones, como es el caso del polimorfismo rs17782313 en este gen, también se han relacionado con obesidad común y parámetros relacionados (24, 25). Algunos autores han analizado el efecto interactivo de esta variación junto con la del rs9939609 del gen FTO en la obesidad y parámetros relacionados (24, 26, 27). Así, en la población total del estudio PREDIMED se observó cómo los portadores de los alelos de riesgo tanto del polimorfismo del gen FTO como del MC4R mostraban mayores valores en diversos parámetros antropométricos como peso, IMC o perímetro de la cintura, así como mayor riesgo de obesidad en el caso del polimorfismo del FTO. Además, al realizar un agregado con los diferentes alelos de riesgo de ambos polimorfismos se observó como a mayor número de alelos de riesgo, mayor era el IMC, y el riesgo de obesidad. Sin embargo, nuevamente en esta población se detectó una interacción entre variantes genéticas y factores ambientales. Así, por un lado se observó una interacción con actividad física, de manera que las personas de edad avanzada que realizaban actividad física en su tiempo libre no mostraban diferencias en el IMC o la circunferencia de la cintura según el genotipo del polimorfismo del gen FTO, o con el agregado de distintos alelos de riesgo del polimorfismo del FTO y de MC4R, mientras que los que no realizaban actividad física, y eran portadores de los alelos de riesgo presentaban mayor IMC y circunferencia de la cintura. También se detectó interacción con la adherencia a la dieta mediterránea. Así, aquellos portadores de los alelos de riesgo de los polimorfismos del FTO o del MC4R o del agregado de ambos que tenían una alta adherencia a la dieta no mostraban diferencias según el genotipo; sin embargo, los individuos con baja adherencia a la dieta mediterránea, presentaron



mayor IMC y circunferencia de la cintura (28), y por otro lado, también mayor riesgo de diabetes (29).

Dado que la diabetes otro de los rasgos característicos del síndrome metabólico, también se han hecho análisis de polimorfismos genéticos con el objetivo de intentar encontrar aquellas variantes con mayor impacto en el riesgo de esta patología. El polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 es uno de los polimorfismos más fuertemente asociados con diabetes, aunque varios estudios han sugerido una modulación de este efecto según la obesidad. Se ha observado que el alelo T de este polimorfismo se asocia con más riesgo de diabetes en población mediterránea de edad avanzada, siendo esta asociación más fuerte en los individuos no obesos que en obesos. Sin embargo, con los datos basales de esto participantes, se detectó entre los diabéticos que los individuos con genotipo TT presentaban menor IMC, grasa corporal y prevalencia de obesidad, pero en los no diabéticos no se detectaron diferencias según el genotipo en estos parámetros. Además, tras el periodo de seguimiento de los participantes en el estudio PREDIMED se observó que los individuos con genotipo TT tenían más riesgo de diabetes frente a los CC, pero solo en los no obesos (Figura 3). Estos resultados ponen de manifiesto la heterogeneidad de los resultados de la asociación de este polimorfismo, según la obesidad o bien según la propia diabetes, lo que se puede extender a otros polimorfismos, y por ello los autores crearon un cómputo o “score” de riesgo genético según obesidad incluyendo en los análisis de asociación este polimorfismo junto con otros 10 relacionados con diabetes, aunque estratificado en si se asociaba en individuos obesos o en no obesos, mostrando un mayor efecto del “pool” de polimorfismos específico según cada estrato. Estos resultados indican la importancia de considerar la obesidad al estudiar la asociación entre variantes genéticas y diabetes (30).

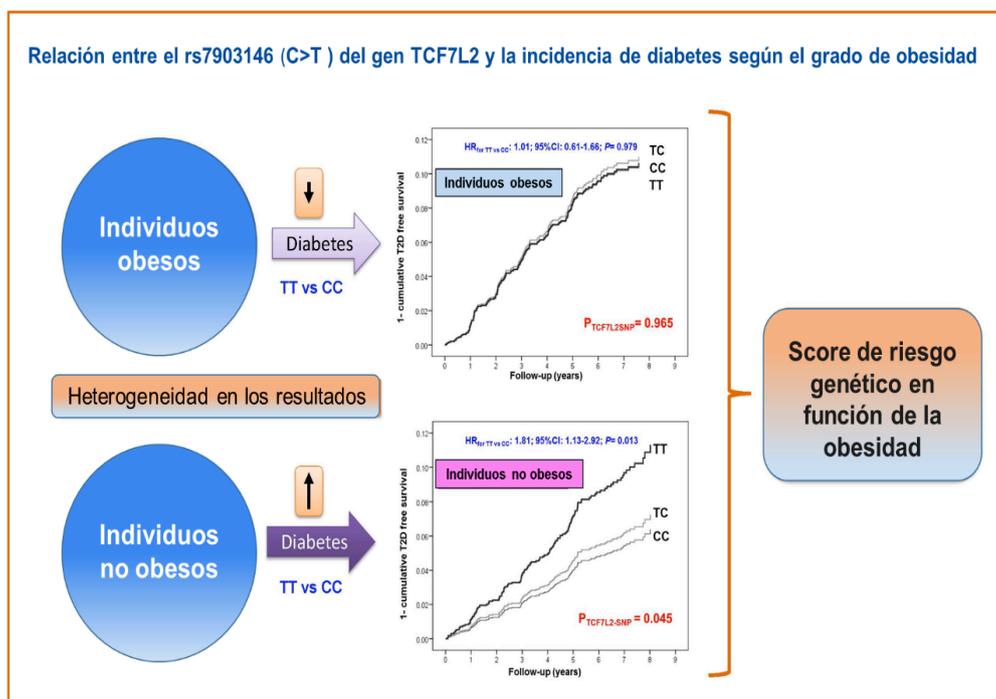


Figura 3. Esquematización del efecto del polimorfismo rs7903146 del gen TCF7L2 sobre la incidencia de diabetes según el estado de obesidad de los individuos y curvas de supervivencia sin incidencia de diabetes según el genotipo de este polimorfismo y en función del grado de obesidad. Modificado de Corella y col. (30).



El incremento de la incidencia de la diabetes, junto con la obesidad, ha puesto de manifiesto la importancia de tratar de profundizar en los factores de riesgo que influyen en estas patologías, que a su vez se asocian con el desarrollo del síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. Los ritmos circadianos coordinan prácticamente todos los procesos fisiológicos y endocrinos que se dan durante el sueño y la vigilia. Alteraciones en estos ritmos se han visto relacionadas con diversas patologías, entre las que se encuentran la obesidad, la diabetes y las ECV. Diversos genes están relacionados con la regulación de este ritmo, entre ellos, el gen CLOCK es uno de los más reconocidos, y diversas variaciones en este gen se han asociado con fenotipos intermedios de riesgo (31). Concretamente, en el estudio con la población GOLDN, un estudio de intervención con grupos de familia centrado en el estudio de las interacciones gen*ambiente, observaron que el alelo minoritario G del rs4580704 del gen CLOCK se asocia con menor peso, insulina y riesgo de hipertrigliceridemia. Además, en este mismo estudio detectaron una interacción entre dicho polimorfismo y la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados, ya que cuando los individuos tenían una alta ingesta de este tipo de ácidos grasos se acentuaba el efecto protector de este alelo (32). En la población mediterránea de elevado riesgo cardiovascular, a nivel basal del estudio los individuos homocigotos GG presentaban menor valor de peso, IMC y circunferencia de la cintura. Además, en individuos no diabéticos, los portadores de este mismo alelo mostraban menor concentración de glucosa circulante, y menor riesgo de incidencia de diabetes. Paralelamente, al analizar el efecto del polimorfismo en la incidencia de diabetes durante el periodo de seguimiento, y según el patrón de dieta recomendado, se observó que los portadores del alelo G que seguían el patrón de dieta mediterránea presentaban menor tasa de incidencia de diabetes que aquellos que con recomendaciones de consumir dieta baja en grasa. También se detectó una interacción entre el rs4580704 y la diabetes en la determinación del riesgo de ictus, donde solo en los individuos diabéticos el alelo G se asoció con menor riesgo, en el modelo de análisis estadístico ajustado por variables de confusión. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia del control de los ritmos circadianos para la regulación de fenotipos intermedios y finales de riesgo cardiovascular, así como la modulación de estos por factores ambientales, como es la dieta en este caso (31).

Otro de los parámetros relacionados con el síndrome metabólico es el incremento de la tensión arterial y los niveles de lípidos. Diversos estudios han mostrado que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia con una reducción de la presión tanto sistólica como diastólica, así como con cambios hacia un perfil lipídico más favorable (7, 33). En cuanto a las variantes genéticas relacionadas con presión arterial, uno de los primeros estudios de GWAs para detectar variantes relacionadas con la tensión se llevó a cabo con en el estudio Framingham, mostrando que la variante que presentaban mayor asociación con la presión arterial era el rs6950982, ubicado en una zona intergénica cerca del gen SERPINE1, cuya región ya se había asociado previamente con tensión arterial, así como con variaciones en la concentración de lípidos (34, 35). De nuevo, se propuso estudiar la posible asociación entre este polimorfismo y la población del estudio PREDIMED, para detectarse a su vez la posible modulación debida a la adherencia a la dieta mediterránea. En este caso, en la población del nodo de Valencia (n=945) se observó que en hombres, el alelo G del polimorfismo rs6950982 estaba asociado con mayor nivel de presión tanto sistólica como diastólica. Además, en el total de la muestra este mismo alelo se



relacionó con mayor nivel de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos. Paralelamente, se detectó una interacción con la adherencia a la dieta mediterránea, donde una mayor adherencia a este patrón de dieta moduló el efecto del polimorfismo, reduciendo las diferencias en la concentración de triglicéridos según el genotipo (36).

Todos estos estudios muestran que en la etiología de enfermedades complejas como la obesidad, la diabetes, la hipertensión y otros factores del síndrome metabólico, así como fenotipos intermedios y finales de la enfermedad cardiovascular intervienen tanto factores ambientales; tales como el nivel de estudios, el ejercicio físico, o la dieta, así como factores genéticos que pueden predisponer al desarrollo de un fenotipo concreto. Sin embargo, estos factores no actúan de manera independiente, sino que además pueden interactuar entre ellos modulando por tanto la predisposición a presentar un determinado fenotipo. De ahí la importancia de la integración de todos estos factores en el estudio de la etiología de estas patologías, para poder explicar las diferencias en repuestas respuesta diferente ante una misma recomendación de estilo de vida. Todo ello con el objetivo de poder llegar a realizar unas recomendaciones más especializadas en base al conocimiento de la base genética de los individuos y de los aspectos ambientales que más pueden favorecer según un perfil genético concreto.

4. FACTORES EPIGENÉTICOS. OTRAS “ÓMICAS” EN EL ESTUDIO DE SÍNDROME METABÓLICO Y FENOTIPOS RELACIONADOS

Tal como hemos comentado el conocimiento de estas interacciones es complejo, no obstante, hemos de tener en cuenta que para un fenotipo dado no solo influyen las variaciones genéticas, sino también variaciones epigenéticas. Estos cambios si bien no afectan a la secuencia del ADN, sí producen cambios en su estructura o en su regulación. Además, estas variaciones también interactúan con factores ambientales influyendo por tanto en la predisposición que se puede tener al presentar estas variaciones epigenéticas.

Existen distintos tipos de regulaciones epigenéticas. Entre ellas tenemos la modificación de histonas, los cambios en la metilación del ADN y los mecanismos de regulación de la expresión génica mediados por los RNAs no codificantes, entre ellos los microRNAs. En estos momentos hay un gran interés en tratar de conocer estas variaciones epigenéticas y su repercusión sobre el fenotipo, y más aún, su posible vinculación con los factores ambientales.

En este sentido, la lipoproteína lipasa (LPL) es una enzima encargada de regular el proceso de lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La deficiencia en esta enzima se ha relacionado con la presencia de hipertrigliceridemia. Dado que los microRNA han emergido como potentes reguladores de la expresión de los genes, recientemente se ha indicado como el rs13702 en la secuencia del gen de la LPL, pero ubicado en el sitio de unión del microRNA 410 puede influir en la funcionalidad de dicha proteína. Así, el grupo de investigación de Corella y col. (37) detectó que el alelo C de este polimorfismo se asociaba con menor concentración de triglicéridos, y que tras el seguimiento de los participantes, este descenso era mayor en los que seguían una dieta mediterránea. Este mismo alelo se asocia, por otra parte, con una reducción



del riesgo de ictus solo en los que habían seguido las recomendaciones de este patrón de dieta, detectando con ello una nueva asociación entre este polimorfismo ubicado en el sitio de unión de un microRNA y el riesgo de ictus, que puede estar modulado por la dieta (37). Estos resultados, junto con los observados en otros estudios (38) muestran las posibles conexiones existentes entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales.

Por ello, son necesarios futuros estudios que contribuyan al avance en el conocimiento de estas disciplinas con el objetivo de dar una visión integrada, la biología de sistemas, encargada del análisis conjunto del área de conocimiento de las distintas “ómicas” de especial interés en la salud (39). Para ello deberán integrarse la transcriptómica y la proteómica; para el estudio de los productos del genoma; la metabolómica que analiza los distintos productos de las rutas metabólicas, sin olvidar la metagenómica que atañe a la microbiota, y en particular a los microorganismos que albergan en el aparato gastrointestinal de los humanos.

Tras los resultados observados en el estudio PREDIMED, sobre el efecto beneficioso de la dieta mediterránea en la prevención de la ECV y otros fenotipos relacionados, así como los resultados de interacción gen*ambiente, y siendo conscientes de la importancia de la realización de estudios de intervención que aporten mayor nivel de evidencia científica que los estudios observacionales sobre el efecto en el fenotipo de los factores analizados, se inició en el año 2013 el estudio PREDIMED PLUS para avanzar un poco más en lo observado en el estudio previo. Es este uno de los proyectos de investigación sobre nutrición y otros factores ambientales y enfermedad cardiovascular de mayor magnitud llevado a cabo por distintos grupos de investigación en España.

La finalidad de este proyecto es valorar la efectividad y seguridad de una intervención multifactorial que permita mitigar la excesiva mortalidad y morbilidad cardiovascular entre las personas con sobrepeso y obesidad. El objetivo central es comparar el efecto sobre la morbi-mortalidad cardiovascular de una intervención intensiva de pérdida de peso basada en un patrón de dieta mediterránea tradicional hipocalórica, actividad física y terapia conductual frente a consejos dietéticos habituales también de tipo mediterráneo, en el marco de cuidados sanitarios habituales para la prevención cardiovascular. La hipótesis es que una intervención intensiva sobre el estilo de vida dirigida a la pérdida de peso y fundamentada en el patrón de dieta mediterránea tradicional es una aproximación sostenible a largo plazo para la pérdida de peso en adultos con sobrepeso y obesidad y que los cambios en estilos de vida alcanzados ejercerán un efecto beneficioso sobre la morbi-mortalidad cardiovascular (40, 41). La presente propuesta proporcionará eventualmente una herramienta para luchar contra el incremento de morbilidad y mortalidad que conllevan el sobrepeso y la obesidad. Además, también se pretende realizar “subestudios” para evaluar interacciones gen*ambiente, estudios epigenéticos como la metilación del ADN, modificación de las histonas, y las alteraciones de microARN, la composición y la funcionalidad de la microbiota intestinal por pirosecuenciación, y el efecto de la intervención sobre la metabolómica, la transcriptómica y la proteómica (42).



5. CONCLUSIÓN

El aumento progresivo de la prevalencia de la obesidad y el síndrome metabólico pone de manifiesto el gran reto en Salud Pública de llegar a poder comprender y establecer recomendaciones más óptimas que favorezcan el detrimento de esta prevalencia. En la etiología de estas patologías, así como de otras enfermedades crónicas, intervienen tanto factores ambientales, como genéticos y epigenéticos que modifican la predisposición de cada individuo al desarrollo de estas patologías. Sin embargo, el avance en el conocimiento de estos factores, así como de las interacciones que se dan entre ellos, muestra que pueden esclarecerse pautas ambientales que favorezcan la modulación a la predisposición fenotípica por nuestro material genético. De ahí la importancia del desarrollo de estudios de investigación que, por su diseño, proporcionen mayor nivel de evidencia científica, como el planteado en los estudios PREDIMED y PREDIMED-PLUS, y cuyos resultados sirvan para avanzar en el conocimiento del entramado tanto genético, epigenético, molecular, ambiental y de todos los niveles que se producen en la etiología de las enfermedades de origen multifactorial, como la obesidad y el síndrome metabólico.

6. AGRADECIMIENTOS

Ministerio de Sanidad (Instituto de Salud Carlos III) y el Ministerio de Economía e Innovación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (proyecto CIBER 06/03); proyecto “PI16/00366”, financiado por el Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por la Unión Europea (FEDER) “Una manera de hacer Europa”; y por la Generalitat Valenciana el proyecto GV2016-141.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hosseini Z, Whiting SJ, Vatanparast H. (2016). Current evidence on the association of the metabolic syndrome and dietary patterns in a global perspective. *Nutr Res Rev.* 29(2): 152-162.
2. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, et al. (2017). Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget* 8: 8947–8979.
3. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. (2000). AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 102: 2284-2299.
4. St-Onge MP, Keller KL, Heymsfield SB. (2003). Changes in childhood food consumption patterns: a cause for concern in light of increasing body weights. *Am J Clin Nutr* 78(6): 1068-1073.
5. Estruch R, Camafort M. (2015). Dieta mediterránea y perfil lipídico plasmático. *Rev Esp Cardiol* 68: 279-281.
6. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 368(14): 1279-1290.
7. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. (2006). Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 145: 1–11.
8. Perona JS, Covas MI, Fitó M, et al. (2010). Reduction in systemic and VLDL triacylglycerol concentration after a 3-month Mediterranean-style diet in high cardiovascular-risk subjects. *J Nutr Biochem* 21: 892–898.



9. Toledo E, Hu FB, Estruch R, et al (2013). Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 19; 11: 207.
10. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al. (2014). Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 160(1): 1-10.
11. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. (2016). Effect of a high-fat Mediterranean diet on bodyweight and waist circumference: a prespecified secondary outcomes analysis of the PREDIMED randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(8): 666-676.
12. Babio N, Toledo E, Estruch R, et al. (2014). Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 186(17): E649-E657.
13. Babio N, Becerra-Tomás N, Martínez-González MÁ, et al. (2015). Consumption of yogurt, low-fat milk, and other low-fat dairy products is associated with lower risk of metabolic syndrome incidence in an elderly Mediterranean population. *J Nutr* 145(10): 2308-2316.
14. Becerra-Tomás N, Babio N, Martínez-González MÁ, et al. (2016). Replacing red meat and processed red meat for white meat, fish, legumes or eggs is associated with lower risk of incidence of metabolic syndrome. *Clin Nutr* 35(6): 1442-1449.
15. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, et al. (2008). Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med* 8; 168(22): 2449-2258.
16. Babio N, Toledo E, Estruch R, et al. (2014). Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ*. 18; 186(17): E649-E657.
17. Corella D, Ordovás JM. (2013). Can genotype be used to tailor treatment of obesity? State of the art and guidelines for future studies and applications. *Minerva Endocrinol* 38: 219-235.
18. Corella D, Arregui M, Coltell O, et al. (2010). Association of the LCT-13910C>T polymorphism with obesity and its modulation by dairy products in a Mediterranean population. *Obesity (Silver Spring)* 19(8): 1707-1714.
19. Ordovas JM, Corella D. (2004). Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 5:71-118.
20. Corella D, Coltell O, Ordovás JM. (2016). *An Real Acad Farm* 82 (Special Issue): 129-136.
21. Smith CE, Coltell O, Sorlí JV, et al. (2016). Associations of the MCM6-rs3754686 proxy for milk intake in Mediterranean and American populations with cardiovascular biomarkers, disease and mortality: Mendelian randomization. *Sci Rep* 6: 33188.
22. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316: 889-894.
23. Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, et al. (2012). Education modulates the association of the FTO rs9939609 polymorphism with body mass index and obesity risk in the Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22(8): 651-658.



24. Vasan SK, Fall T, Neville MJ, et al. (2012). Associations of variants in FTO and near MC4R with obesity traits in South Asian Indians. *Obesity (Silver Spring)* 20(11): 2268-2277.
25. Hardy R, Wills AK, Wong A, et al. (2010). Life course variations in the associations between FTO and MC4R gene variants and body size. *Hum Mol Genet* 19: 545-552.
26. Cauchi S, Stutzmann F, Cavalcanti-Proença C, et al. (2009). Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med (Berl)* 87: 537-546.
27. Huang W, Sun Y, Sun J. (2011). Combined effects of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 on obesity and BMI in Chinese Han populations. *Endocrine* 39: 69-74.
28. Corella D, Ortega-Azorín C, Sorlí JV, et al. (2012). Statistical and biological gene-lifestyle interactions of MC4R and FTO with diet and physical activity on obesity: new effects on alcohol consumption. *PLoS One* 7(12): e52344.
29. Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, et al. (2012). Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol.* 6; 11: 137.
30. Corella D, Coltell O, Sorlí JV, et al. (2016). Polymorphism of the Transcription Factor 7-Like 2 Gene (TCF7L2) interacts with obesity on type-2 diabetes in the PREDIMED Study emphasizing the heterogeneity of genetic variants in type-2 diabetes risk prediction: time for obesity-specific genetic risk scores. *Nutrients* 6; 8(12).
31. Corella D, Asensio EM, Coltell O, et al. (2016). CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovasc Diabetol* 15: 4.
32. Garaulet M, Lee YC, Shen J, et al. (2009). CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 90: 1466-1175.
33. Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, et al. (2011). Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21: 237-244.
34. Brown NJ, Murphey LJ, Srikuma N, et al. (2001). Interactive effect of PAI-1 4G/5G genotype and salt intake on PAI-1 antigen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 1071-1077.
35. Arya R, Blangero J, Williams K, et al. (2002). Factors of insulin resistance syndrome-related phenotypes are linked to genetic locations on chromosomes 6 and 7 in nondiabetic Mexican-Americans. *Diabetes* 51: 841-847.
36. Sotos-Prieto M, Guillén M, Portolés O, et al. (2013). Association between the rs6950982 polymorphism near the SERPINE1 gene and blood pressure and lipid parameters in a high-cardiovascular-risk population: interaction with Mediterranean diet. *Genes Nutr* 8(4): 401-409.
37. Corella D, Sorlí JV, Estruch R, et al. (2014). MicroRNA-410 regulated lipoprotein lipase variant rs13702 is associated with stroke incidence and modulated by diet in the randomized controlled PREDIMED trial. *Am J Clin Nutr* 2014;00(2): 719-731.
38. Richardson K, Louie-Gao Q, Arnett DK, et al. (2011). The PLIN4 variant rs8887 modulates obesity related phenotypes in humans through creation of a novel miR-522 seed site. *PloS one* 6: e17944.



39. Ordovas JM. (2009). Integración del medio ambiente y la enfermedad en el análisis "ómico". *Rev Esp Cardiol* 62 (Supl 2): 17-22.
40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with Mediterranean diets: the PREDIMED trial. *N Engl J Med* 4;368(14): 1279-1290.
41. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. (2008). Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low carbohydrate, Mediterranean, or low fat diet. *N Engl J Med* 17; 359: 229-241.
42. Protocolo proyecto de investigación Estudio PREDIMED PLUS [en línea]. Efecto de una intervención intensiva sobre el estilo de vida a bases de una dieta mediterránea tradicional con restricción de energía, actividad física y tratamiento conductual sobre la prevención de enfermedad cardiovascular. Versión 23 de Noviembre de 2016. [Consulta: 10 de Abril de 2017]. Disponible en: http://predimedplus.com/wpcontent/uploads/2016/07/Protocolo_PREDIMED_PLUS_23112016.pdf



18 OBESOS “METABÓLICAMENTE SANOS” vs. “OBESOS METABÓLICAMENTE ENFERMOS”

METABOLICALLY HEALTHY OBESE VS. METABOLICALLY UNHEALTHY OBESE

Ángel García-Quismondo Fernández¹ y Susana Monereo²

¹Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense (Madrid).

²Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Gregorio Marañón

E-mail: ag-qf@hotmail.com

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento de la masa grasa o tejido adiposo y, en consecuencia, del peso corporal. La Organización Mundial de la Salud la define como la enfermedad epidémica no transmisible más prevalente del siglo XXI. Se puede considerar, por tanto, como un importante problema de salud pública que debe ser abordado precozmente. Sin embargo, no hace mucho tiempo se ha descrito una subpoblación de obesos cuyas características fenotípicas les protegen contra las enfermedades cardiovasculares, enfermedades que se asocian estrechamente con la obesidad. Aunque en la actualidad no existe una definición estándar de los obesos “metabólicamente sanos”, hay algunas características que se referencian frecuentemente en la literatura científica. El fenotipo descrito por primera vez por Sims en el año 2001 correspondía al de una persona obesa, es decir $IMC \geq 30$ kg/m², que lograba conservar la sensibilidad a la insulina, con una distribución de la grasa de forma subcutánea o periférica, obesidad de aparición temprana y antecedentes familiares. A medida que la ciencia ha ido avanzado en el estudio de la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, se han ido incorporando otros componentes a la definición como son: ausencia de hipertensión, niveles de lípidos y lipoproteínas normales, indicadores inflamatorios dentro de los intervalos de referencia, y niveles de grasa hepática menores que los encontrados en pacientes obesos no sanos o enfermos. La prevalencia estimada de obesos “metabólicamente sanos” oscila entre el 15% y el 50% de la población obesa total, dependiendo de los criterios de definición utilizados, aunque la mayoría de los autores la establecen en el 30%. Este fenotipo es claramente protector contra las enfermedades cardiovasculares pero seguirán expuestos, igual que los “obesos enfermos”, a un incremento del riesgo de desarrollar otras patologías asociadas también a la obesidad. Así mismo, algunos investigadores reportan la presencia de aterosclerosis subclínica en los “obesos sanos”, lo que les podría predisponer a sufrir problemas cardiometabólicos a corto plazo. Se recomienda la aplicación de estrategias terapéuticas, básicamente dieta y ejercicio físico, para mantener los factores de riesgo cardiovascular dentro de los límites normales.

Palabras clave: obesidad, obesos “metabólicamente sanos”, obesos “metabólicamente enfermos”, enfermedades cardiovasculares, sensibilidad a la insulina, distribución de la grasa corporal.



SUMMARY

Obesity is a chronic disease characterized by an increase of body fat or adipose tissue and, consequently, of the body weight. The World Health Organization defines it as the most prevalent non-transmissible epidemic disease in the 21st century. Obesity could be considered, therefore, as a major problem of public health that needs to be addressed early. However, not so long ago it has been described a subpopulation of obese people whose phenotypic characteristics seem to protect them against cardiovascular diseases, which are closely associated with obesity. This phenotype is usually named “metabolically healthy” obese. Although currently there is no standard definition of “metabolically healthy” obese, there are some features that are frequently referenced in scientific literature. The phenotype described for the first time by Sims in the year 2001 was a person obese, $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, who could keep the sensitivity to insulin, subcutaneous or peripheral distribution of fat, early onset obesity and an obesity family history. As the science has been advanced in the study of the prevention and treatment of cardiovascular diseases, other components have been incorporated to the definition such as: absence of hypertension, steady levels of lipids and lipoproteins, inflammatory indicators within the reference intervals, and liver fat levels lower than those found in obese patients “metabolically unhealthy”. The estimated prevalence ranges between 15% and 50% depending on the criteria used, although most of the authors set it to 30% of the obese population. This phenotype is clearly protective against cardiovascular disease but they continue to be exposed, just like “metabolically unhealthy” obese patients, an increase risk of developing other diseases also associated with obesity. Likewise, other authors reported the presence of subclinical atherosclerosis in the “metabolically healthy” obese patients, which could predispose them cardiometabolic short-term problems. The application of therapeutic strategies is recommended, basically diet and physical exercise, to keep within the limits of normal cardiovascular risk factors.

Keywords: obesity, “metabolically healthy” obese patients, “metabolically unhealthy” obese patients, cardiovascular diseases, insulin sensitivity, body fat distribution.



1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de la masa grasa y, en consecuencia, por incremento del peso corporal. En circunstancias fisiológicas normales, se produce por un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético prolongado en el tiempo. Cuando se sobrepasa la capacidad de almacenamiento celular del tejido adiposo, o se alteran los mecanismos que lo regulan, se produce no sólo la aparición de obesidad, sino que se genera un estado metabólicamente desfavorable o tóxico, pudiendo provocar el desarrollo de diversos grados de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, con el consiguiente incremento de morbimortalidad cardiovascular (1).

Siglos atrás, el exceso de masa grasa era considerado síntoma de buena salud. En la actualidad sin embargo, la obesidad tiene una connotación negativa e incluso la OMS la define como “la enfermedad epidémica no transmisible más prevalente del siglo XXI” (2). Es, por tanto, un problema de salud pública tanto por sus implicaciones sanitarias como económicas. En el desarrollo de la enfermedad están involucrados factores metabólicos, genéticos, celulares, moleculares, sociales, culturales, etc. Como resultado de esta interacción se produce un incremento de la morbimortalidad en las personas que la padecen.

El exceso de masa grasa se puede medir por diferentes métodos, aunque los índices ponderales proporcionan un criterio diagnóstico mejor y más sencillo de la obesidad. En concreto, el índice de Quetelet (3) que relaciona el peso y la talla (peso /talla², en kg/m²) publicado por este autor en 1875 y rebautizado por Keys y col (4) en 1972 como índice de masa corporal (IMC), se ha convertido a pesar de sus limitaciones, en el indicador de obesidad más utilizado e imprescindible en la valoración clínica y clasificación del paciente obeso. En realidad, es más un indicador de la corpulencia que de la obesidad, pero se asocia estrechamente con la grasa corporal total, siendo un buen marcador de la reducción de masa grasa en los tratamientos contra la obesidad. Además, el IMC se correlaciona directamente con la comorbilidad asociada al exceso de peso corporal. Según la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (5), el diagnóstico de sobrepeso está comprendido para un IMC entre 25 y 30 kg/m², y el de obesidad se definiría Para un IMC por encima de 30 kg/m². A este respecto conviene señalar que según Micozzi y col (6) el riesgo de mortalidad aumenta a partir de 27,8 kg/m² en los varones y de 27,3 kg/m² en las mujeres.

La distribución de la acumulación de la grasa puede tener un predominio de localización superior o inferior, denominándose obesidad central o androide y obesidad periférica o ginoide respectivamente. En el primer caso la grasa se localiza, habitualmente, en cara, tronco y región supraumbilical. La obesidad central se caracteriza también por un aumento considerable la grasa abdominal profunda, denominándose por ello obesidad visceral. Esta distribución se socia estrechamente con el incremento del riesgo cardiovascular y con las complicaciones metabólicas (7).



2. OBESIDAD “METABÓLICAMENTE SANA”

El concepto de “obeso metabólicamente sano” fue acuñado en 2001 por Sims (8) para describir una subpoblación de individuos con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), pero con valores de glucosa plasmática en ayunas dentro de los intervalos considerados de normalidad, distribución periférica del exceso de grasa, obesidad de aparición temprana y antecedentes familiares de obesidad sin complicaciones asociadas. Estas características ofrecen una protección contra las enfermedades vasculares por lo que se consideraban “obesos sanos”. Posteriormente, se han ido añadiendo otras características a las originales de Sims (8) en virtud de los conocimientos adquiridos en la relación entre obesidad y disfunción metabólica. Así por ejemplo, las personas obesas “metabólicamente sanas”, además de preservar una buena sensibilidad a la insulina no tienen hipertensión, poseen un perfil favorable lipídico, inflamatorio, hormonal e inmunológico y conservan la funcionalidad de las vías enzimáticas hepáticas. En cualquier caso, no se puede hablar de una definición estándar universalmente aceptada para este fenotipo. Esta situación hace que en función, del autor consultado la prevalencia varíe del 15% al 51% del total de la población obesa (9). Las estimaciones más recientes señalan que afectaría al 30% de la población obesa. Dentro de los obesos “metabólicamente sanos”, aproximadamente el 30% acaban por desarrollar enfermedades cardiovasculares después un periodo de 5-10 años, quizás debido a una ganancia adicional de peso o simplemente por aumento de la edad.

En la **Tabla 1** se presenta una clasificación metabólica de los fenotipos delgado y obeso. Se observa que una situación de metabolismo enfermo o no sano puede darse también en personas sin obesidad. En estos individuos su metabolismo y, por tanto, su riesgo cardiovascular se asemejan al de los obesos enfermos.

Tabla 1.- Modelo de clasificación para fenotipos delgado y obeso según su estado metabólico

	<i>DELGADO</i>	<i>OBESO</i>
Metabolismo sano	DELGADO SANO	OBESO SANO
Metabolismo no sano	METABÓLICAMENTE OBESO, PERO CON PESO NORMAL	OBESO NO SANO

Según Ruderman y col (10), los pacientes no obesos metabólicamente enfermos, , tendrían las siguientes características: presencia de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, aunque el tamaño de los adipocitos y el IMC son normales.



Conviene señalar que, en este contexto, la definición de obesidad “metabólicamente sana” hace referencia al menor riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares, entre las que se incluye las de la diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, la obesidad está asociada a otras numerosas patologías como cáncer, síndrome de apnea obstructiva del sueño, trastorno del comportamiento alimentario, etc., con lo que no puede hablarse de ausencia de riesgo de desarrollar otras enfermedades.

Existen diferentes hipótesis para explicar la obesidad “metabólicamente sana”. Una de ellas se basa en la existencia de un perfil inflamatorio de índice bajo, ya que la inflamación asociada al incremento del tejido adiposo se relaciona estrechamente a las enfermedades cardiometabólicas; mientras que una obesidad de bajo perfil inflamatorio presentaría un riesgo menor. De hecho, los obesos “metabólicamente sanos” presentan niveles reducidos en sangre de algunos marcadores típicos del estado inflamatorio: de factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleuquina 6 (IL 6) y proteína c reactiva (PCR). Así mismo, se encuentran niveles elevados de adiponectina y menor número de adipocitos infiltrados por macrófagos, lo que se relaciona con alta capacidad para eliminar glucosa plasmática (11).

Otra teoría atribuye el menor riesgo de eventos cardiovasculares en los obesos “sanos” respecto a los obesos “enfermos” debido a la mejor capacidad de adaptación de su tejido adiposo a la ingesta excesiva calórica (12). El organismo, como respuesta a este aporte elevado, aumenta su capacidad de almacenamiento energético incrementando el número o el tamaño de los adipocitos o ambas cosas, así como su vascularización. Según lo dicho, los obesos “metabólicamente sanos” tendrían conservada la flexibilidad del tejido adiposo para expandirse apropiadamente. Además, los cambios durante la expansión del tejido adiposo pueden afectar a la síntesis y secreción de adipocitoquinas proinflamatorias y de adiponectina, hormona asociada al incremento de la sensibilidad a la insulina, a la disminución de los indicadores proinflamatorios y a la supervivencia celular (13). La adiponectina parece desempeñar un papel relevante en la protección frente a complicaciones cardiovasculares. Algunos investigadores reportan que el 20% de los pacientes obesos con IMC > 40 kg/m² mantienen niveles de adiponectina por encima de la media de los individuos con IMC normal; como un posible mecanismo para conservar la salud metabólica (14).

Finalmente, otra característica frecuente de la población obesa “metabólicamente sana” es el mayor nivel de actividad física que desarrollan en comparación con los obesos “metabólicamente enfermos” (15).

3. OBESIDAD “METABÓLICAMENTE NO SANA”

Las personas obesas “metabólicamente no sanas”, además de presentar un fenotipo inverso al de los “obesos sanos”, se caracterizan por tener mayor circunferencia de cintura, sigiriendo una distribución abdominal de la grasa corporal claramente asociada a la morbimortalidad cardiovascular. El 70% de la población obesa pertenece al grupo de obesos “metabólicamente enfermos” considerados de alto riesgo. En la **Tabla 2** podemos observar las distintas características de ambas poblaciones. A los factores originales descritos por Sims en el año 2001 (resaltados en rojo), se han ido añadiendo otros a medida que han ido progresando las investigaciones en el área cardiovascular. En la otra parte de la tabla vemos las



anomalías típicas de una obesidad “metabólicamente enferma”, muchas de las cuales están incluidas en el diagnóstico de síndrome metabólico.

El órgano adiposo es el único tejido que puede cambiar de tamaño una vez alcanzada la edad adulta. Así, dependiendo de la necesidad de almacenar energía, tiene capacidad de aumentar tanto el número como el tamaño de sus células. De hecho, la función principal del tejido adiposo es almacenar energía en forma de triglicéridos que provienen, en su mayor parte, de los quilomicrones de la dieta y de las lipoproteínas de muy baja densidad sintetizadas en el hígado. El tejido adiposo tiene otras funciones igualmente importantes dentro del organismo, comportándose como un verdadero órgano endocrino capaz de liberar al torrente sanguíneo diferentes hormonas como la leptina y la adiponectina; también prostaglandinas y algunas citoquinas proinflamatorias en respuesta a estímulos extracelulares. Por tanto, podemos decir que el tejido adiposo no solo se comporta como un elemento de reserva energética y de protección contra agresiones mecánicas externas y contra el frío, sino que representa un verdadero órgano neuroendocrino, regulando el balance energético y participando en la homeostasis lipoproteica y glucídica.

Tabla 2.- Comparativa de las características de los obesos “metabólicamente sanos” vs. obesos “metabólicamente enfermos”

Obesidad metabólicamente “no sana”	Obesidad metabólicamente “sana”
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Resistencia a la insulina ➤ Hipertensión ➤ Dislipemia ➤ Obesidad abdominal (visceral) ➤ Marcadores inflamatorios (↑) ➤ Esteatosis hepática ➤ Adiponectina (↓) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antecedentes familiares ➤ Sensibilidad a la insulina conservada ➤ Presión sanguínea normal ➤ Obesidad periférica ➤ Niveles de lípidos y lipoproteínas normales ➤ Obesidad de aparición temprana ➤ Grasa hepática normal ➤ Marcadores inflamatorios (↔) ➤ Adiponectina normal (↔)

↑, incremento; ↓, disminución; ↔, sin cambios o con variación irrelevante. Se marcan en rojos las características añadidas a la clasificación de Sims (8).

El nexo de unión entre la obesidad y el riesgo cardiovascular es la resistencia a la insulina. Las personas obesas “metabólicamente enfermas” presentan resistencia a la insulina. La **Figura 1** muestra un esquema donde se observa que obesidad y resistencia a la insulina están íntimamente interconectadas compartiendo algunas rutas metabólicas involucradas en patologías que se engloban dentro del síndrome metabólico. Uno de los signos comunes entre ambas es la elevación en sangre de ácidos grasos libres, los cuales son sustrato fundamental en la síntesis de glucosa hepática (gluconeogénesis), que provoca un aumento de la glucemia. Esta situación, unida al descenso en la captación de glucosa por el tejido muscular, debido a la resistencia a la insulina, lleva a un incremento aún mayor de la glucemia. Como efecto compensatorio inicial, tiene lugar una hiperestimulación de las células β pancreáticas con sobreproducción de insulina y aumento de la insulinemia. Con el paso del tiempo, la funcionalidad de dichas células se reduce e incluso agota, desencadenando diabetes mellitus (16).

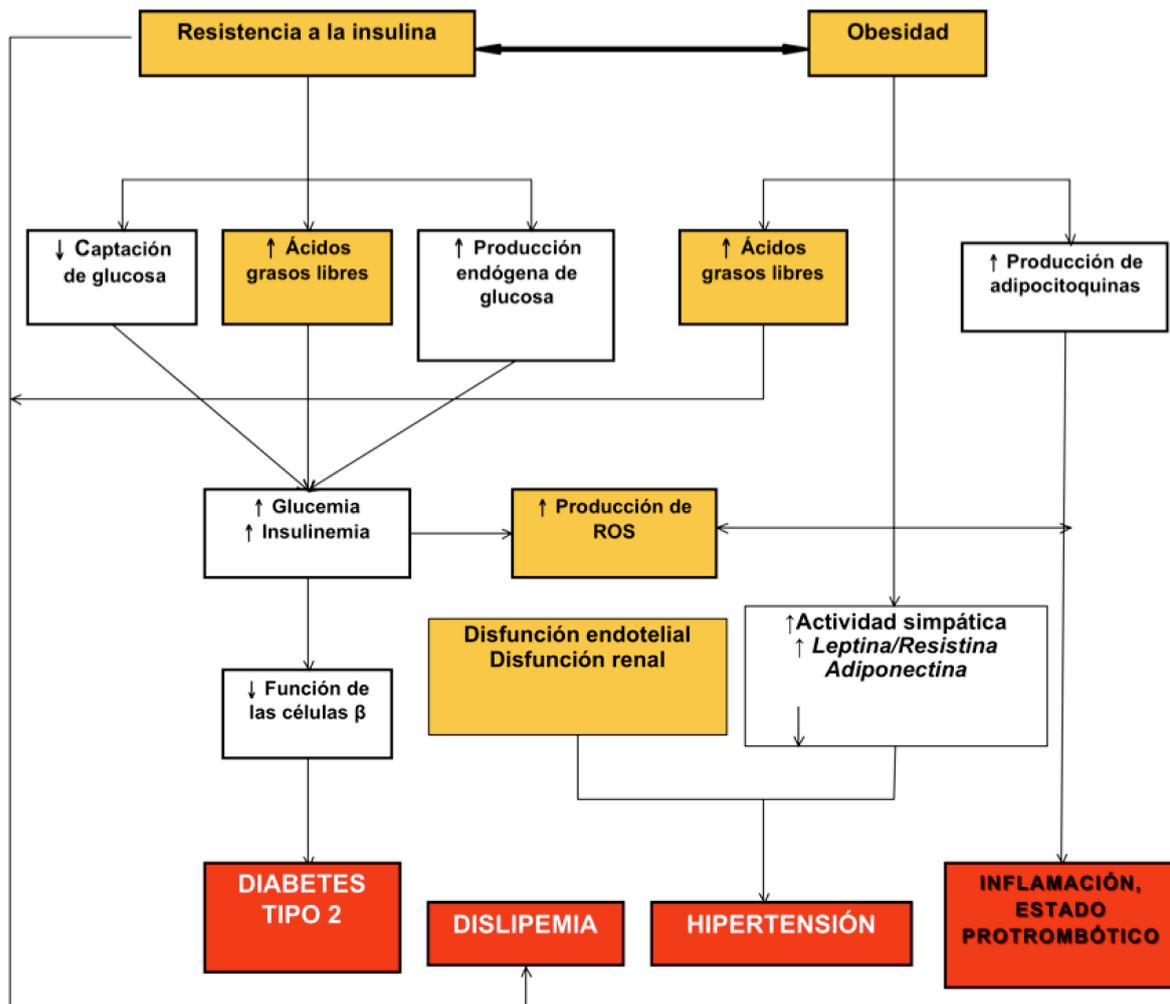


Figura 1: Proteína C reactiva, índice de conicidad y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

La menor sensibilidad a la insulina se caracteriza por defectos en su capacidad para:

- estimular la captación de glucosa por parte el músculo esquelético.
- suprimir la producción endógena de glucosa (gluconeogénesis) hepática.
- inhibir la lipólisis del tejido adiposo.

A los efectos tóxicos del exceso de glucosa sobre el páncreas habría que añadir los provocados por la liberación de los ácidos grasos libres, derivados de la supresión de la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo, y los ejercidos por la grasa de la dieta que son capaces de empeorar la función pancreática (17). El tejido adiposo abdominal tiene mayor actividad metabólica que el de localización periférica, lo que facilita la lipólisis. La ruptura de los triglicéridos libera gran cantidad de ácidos grasos libres, incrementando el flujo hacia tejidos sensibles a la insulina como el hígado y el músculo donde se acumulan. Además, la hiperglucemia estimula la producción de especies reactivas de oxígeno, responsables de la disfunción endotelial. Adicionalmente, el tejido adiposo contribuye al desequilibrio metabólico, ya que un exceso de grasa incrementa los niveles de biomarcadores proinflamatorios como el factor de TNF α e IL 6, así como la producción de especies reactivas de oxígeno



creando un ambiente protrombótico. Por último, el exceso de grasa corporal activa el sistema nervioso simpático creando desequilibrios en el mecanismo de regulación de la presión arterial. Ambos estados, resistencia a la insulina y obesidad, provocan dislipemia, caracterizada por concentraciones elevadas de triglicéridos, niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad, y presencia de LDL pequeñas, densas y muy aterogénicas, consideradas otro componente importante más del síndrome metabólico (18).

4. CONCLUSIONES

Es importante remarcar que el concepto de obesidad “metabólicamente sana” sólo se refiere al riesgo cardio-metabólico asociado a la obesidad, pero no a las otras patologías relacionadas con el exceso de masa grasa. Por otra parte, algunos autores indican la presencia de aterosclerosis subclínica en estos pacientes, lo que sugiere un estado metabólico no tan favorable como podría esperarse en un principio (19). Algunos autores incluso reducen considerablemente las expectativas y concluyen que el perfil de riesgo cardio-metabólico es comparable en ambas poblaciones de obesos (20). Desde esta perspectiva, también se debe considerar si es cuestión de tiempo la evolución de estos pacientes “metabólicamente sanos” a una situación de riesgo cardiovascular. Así, diferentes investigadores opinan que este tipo de pacientes tienen cifras de mortalidad y morbilidad más altas que los individuos delgados o con sobrepeso (21, 22). Desde el punto de vista de la intervención terapéutica, está ampliamente demostrado que en los obesos la pérdida de peso conseguida mediante restricción energética e incremento de la actividad física mejora los indicadores de riesgo cardiovascular y especialmente la resistencia a la insulina (23, 24). Sea como fuere, sería recomendable la inclusión de todos los pacientes obesos en estrategias terapéuticas orientadas a cambio en el estilo de vida y reducción de peso, buscando dos objetivos: 1) la mejora, o el mantenimiento en su caso, del perfil cardiovascular; y 2) evitar el desarrollo de otras enfermedades asociadas a la obesidad e independientes del estado cardiometabólico. Ciertamente, no siempre se consiguen resultados positivos aplicando las estrategias terapéuticas mencionados anteriormente, por lo que en un segundo paso debe considerarse la utilización de diferentes fármacos (sibutramina, orlistat, análogos de GLP1, etc.) para disminuir el peso y con ello mejorar el perfil metabólico. Finalmente, en determinados casos se podría acudir a la cirugía para atajar el problema. El concepto de obesidad “metabólicamente sana” sugiere que el vínculo de la obesidad con el riesgo cardiovascular no debería establecerse exclusivamente atendiendo a criterios basados en el IMC, sino que se debería complementar con otras variables más específicas como el perímetro de cintura y la cuantificación del nivel de resistencia a la insulina.

5. FUTURAS INVESTIGACIONES

Parece obvio que sería conveniente unificar las distintas definiciones que existen de la obesidad “metabólicamente sana”, para estratificar con mayor precisión el riesgo cardiovascular de todos los pacientes obesos. En cualquier caso, las futuras investigaciones deberán abarcar distintos ámbitos de actuación, desde la genética al estudio de nuevos fármacos para combatir la obesidad. A este respecto, existen en marcha numerosos estudios sobre fármacos potencialmente eficaces como: análogos de la leptina, factor neurotrófico ciliar, antagonistas del receptor cannabinoide, antagonistas de ghrelina, etc. Respecto a la genética, conviene recordar que en los



últimos años son muchos los autores que han afirmado que los hijos de padres obesos tenían mayor riesgo de ser obesos que los hijos de padres delgados; afirmación no siempre cierta ya que los hijos comparten con los padres no sólo los genes, sino el entorno y los hábitos alimentarios. En general, los estudios de genética poblacional concluyen que la heredabilidad del IMC se cifra en torno al 40% (25). Así en los indios Pima, población aborígen americana donde se alcanza la mayor prevalencia de diabetes tipo 2 del mundo, se ha encontrado una estrecha asociación entre la proteína BRD2 y el incremento del IMC, sugiriendo un aumento de la susceptibilidad genética para el desarrollo de la obesidad en esta población (26). Además, estudios posteriores han vinculado el mencionado gen *BRD2* con aumento de marcadores inflamatorios, de obesidad, de resistencia a la insulina y con ciertas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (27), resaltando aún más la relación indiscutible entre obesidad, inflamación y riesgo cardiometabólico ya discutido (16, 20). Para que esta estrategia surja efecto, se debería estratificar correctamente a la población obesa no solo por su IMC, sino según su perfil inflamatorio y el grado de resistencia a la insulina, comparando la incidencia de comorbilidades. Otra posible vía de investigación se basa en el estudio de la expresión de los genes y epigenes que participan en el transporte, almacenamiento y utilización de los ácidos grasos libres (28, 29); así como de las vías de señalización de la insulina en el músculo esquelético y otros tejidos (30) en las personas con obesidad “metabólicamente sana”. Esta alternativa mejoraría la comprensión de las bases fisiológicas que sustentan la protección cardiovascular de dichos sujetos, e incluso, la perspectiva se podría extender a los mecanismos que vinculan la resistencia a la insulina con la diabetes tipo 2, y en último caso de las enfermedades cardiovasculares con la obesidad. Desde otro punto de vista, el mayor conocimiento de los factores de protección en el subgrupo de pacientes obesos “metabólicamente sanos” aportaría mayor precisión a futuras investigaciones clínicas y a la enseñanza médica. Además, los estudios genéticos complementarios podrían ayudar a comprender mejor las diferencias existentes entre los obesos “metabólicamente sanos” respecto a los “metabólicamente enfermos” en cuanto a expresión génica de factores que predisponen a desarrollar complicaciones metabólicas” y a respuesta a pautas de tratamiento.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, et al. (2003). Years of life lost due to obesity. *JAMA* 289: 187-193.
2. Sánchez Muniz FJ. (2016). Dieta e hidratación en la prevención y tratamiento de la obesidad. *An Real Acad Farm* 82 (special issue): 106-128.
3. Quetelet A. (1875). *Fisica Sociale ossia svolgimento delle facultá dell'uomo*. En: “Economia Politica”, Boccardo G (ed.), Biblioteca dell'economista, Terza serie. Torino, pp. 372-967.
4. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, et al. (1972). Indices of relative weight and adiposity. *J Chronic Dis* 25: 329-343.
5. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) (2000). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin. (Barc)* 115: 587-597.



6. Micozzi MS, Albanes D, Jones Y, et al. (1986). Correlations of body mass index with weight, stature and body composition in men and women in NHANES I and NHANES II. *Am J Clin Nutr* 44: 725-731.
7. Moreno Esteban B, Zugasti Murillo A, Suárez Llanos P. (2004). Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. En: *La obesidad en el tercer milenio*. Moreno B, Monereo S, Álvarez J (eds). Editorial Médica Panamericana. Madrid, pp. 195-201.
8. Sims E. (2001). Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 50: 1499-1504.
9. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor M, et al. (2014). The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev* 15(10): 781-190.
10. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, et al. (1998). The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 47: 699-713.
11. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, et al. (2010). Insulin sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299: E506-E515.
12. Lionetti L, Mollica MP, Lombardi A, et al. (2009). From chronic overnutrition to insulin resistance: The role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19: 146-152.
13. Ye R, Scherer PE. (2013). Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metabol* 2: 133-141.
14. Aguilar-Salinas C, García E, Robles L, et al. (2008). High adiponectin concentrations area associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4075-4079.
15. Ortega F, Lee D, Katzmarzyk P, et al. (2013). The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: Cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J* 34: 389-397.
16. García-Quismondo A. (2016). Proteína C reactiva, índice de conicidad y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Memoria de Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
17. Oden G. (2001). Pathogenesis of type 2 diabetes. *Insulin Resistance. Endocrinol Metab Clin North Am* 30(4): 801-815.
18. Carmena R. (2010). Dyslipemia in Type 2 Diabetes Mellitus. En: *Type 2 Diabetes Mellitus*. Serrano Rios, M y Gutiérrez Fuentes JA (eds.). Elsevier España, S.L. Barcelona, pp. 219-230.
19. Jung CH, Lee MJ, Hwang JY, et al. (2014). Association of metabolically healthy obesity with subclinical coronary atherosclerosis in a Korean population. *Obesity (Silver Spring)* 22(12): 2613-2620.
20. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Rodríguez A, et al. (2014). Increased cardiometabolic risk factors and inflammation in adipose tissue in obese subjects classified as metabolically healthy. *Diabetes Care* 37: 2813-2821.
21. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. (2013). Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 159: 758-769.
22. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. (2014). Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev* 15: 504-515.
23. Janiszewski PM, Ross R. (2010). Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care* 33: 1957-1959.
24. Karelis AD. (2008). Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 372: 1281-1283.



25. Damcott CM, Sack P, Shuldiner AR. (2003). The genetics of obesity. *Endocrin Metab Clin N Am* 32: 761-768.
26. Muller Y, Abdussamad M, Hanson R, et al. (2011). Variants in/near *BRD2* are associated with body mass index in Pima Indians. *Diabetes* 60: A1400.
27. Mahdi H, Fisher BA, Källberg H, et al. (2009). Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 41:1319-1324.
28. Nano J, Ghanbari M, Wang W, et al (2017). Epigenome-Wide association study identifies methylation sites associated with liver enzymes and hepatic steatosis. *Gastroenterology* 153(4): 1096-1106.
29. Bar-Lev Y, Moshitch-Moshkovitz S, Tsarfaty G, Kaufman D, et al. (2016). *Mimp/Mtch2*, an Obesity Susceptibility Gene, Induces Alteration of Fatty Acid Metabolism in Transgenic Mice. *PLoS One* 11(6): e0157850.
30. Engin A. (2017). Human protein kinases and obesity. *Adv Exp Med Biol* 960: 111-134.



19 SILICIO COMO INGREDIENTE FUNCIONAL EN OBESIDAD E HÍGADO GRASO

SILICON, AS FUNCTIONAL INGREDIENT, IN OBESITY AND FATTY LIVER

Adrián Macho-González², Feras Naes², Alba Garcimartín Álvarez^{1*}

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

² Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

E-mail: garcimartin.a@gmail.com.

RESUMEN

El hígado graso no alcohólico, también conocido como NAFLD de las siglas en inglés de nonalcoholic 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 nonalcoholic 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, restricción 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 enfermedad cardiovascular 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.

Palabras clave: NAFLD, NASH, silicio, inflamación, lipoapoptosis



SUMMARY

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as triglycerides accumulation in more than 5% of hepatocytes, without inflammation or fibrosis, and not associated with elevated alcohol consumption. NAFLD is identified as the hepatic manifestation of metabolic syndrome, and its prevalence has sharply increased in recent decades due to the high incidence of obesity in the developed countries. In fact, NAFLD is the most common chronic liver disease in western countries. The age, gender, dyslipidemia, type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), central obesity and genetic polymorphisms are some of the main factors that influence the onset of NAFLD. Approximately, the 20-25% of patients with NAFLD develops nonalcoholic steatohepatitis (NASH), which presents steatosis, inflammation and ballooning with or without fibrosis. It is generally accepted that NAFLD during its first stages is a reversible illness if the primary cause disappears. In later stages, liver damage becomes more evident, and the possibility of developing NASH and cirrhosis increases. Although there are loads of papers about NAFLD and NASH, it has not been approved any specific treatment yet. The first and most effective step on NAFLD treatment is based on lifestyle changes, especially dietary intervention, restriction of alcohol consumption and exercise. Nowadays, Silicon is considered an essential micronutrient for mammals. The main healthy effects related to silicon intake affect bone mineralization, cardiovascular and neurodegenerative diseases. The inclusion of silicon on meat matrices to obtain functional foods seems a suitable technological and nutritional strategy to increase silicon intake. The consumption of the silicon enriched meat induced hepatoprotector effects in an animal model of NAFLD/NASH, delaying NAFLD progression to NASH. Rats fed silicon-enriched meat showed lower liver inflammation and lipopoptosis, suggesting that silicon included in meat derivative can be used as nutritional strategy for preventing NAFLD progression.

Keywords: NAFLD, NASH, silicon, inflammation, lipopoptosis



1. HÍGADO GRASO, ETIOLOGÍA Y PREVALENCIA

El hígado graso no alcohólico, siglas procedentes del nombre en inglés nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), suele identificarse como la manifestación hepática del síndrome metabólico (SM) (1,2). La resistencia a la insulina (RI) es considerada el nexo de unión entre ambos (1). Algunos autores defienden incluso que el NAFLD es un factor indispensable para la progresión de SM (1,3). El NAFLD 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 (<30g en hombres y <20g en mujeres) (4,5). El NAFLD está muy influido por factores como la edad, el sexo, dislipemia, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), obesidad central y algunos polimorfismos genéticos (2). Además, el NAFLD es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) que permite predecir futuros eventos independientemente del estado de otros factores de riesgo (6,7).

La esteatohepatitis no alcohólica, en inglés nonalcoholic steatohepatitis (NASH), es la forma progresiva del NAFLD en la que además de esteatosis aparece inflamación y balonización con o sin fibrosis. La inflamación es consecuencia de la liberación de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o interleuquina 6 (IL-6) producidas principalmente por el tejido adiposo o por el propio hígado. La progresión a NASH ocurre en un 20-25% de los pacientes con NAFLD, además, el 20% de los pacientes con NASH desarrollará fibrosis y cirrosis (8).

El NAFLD es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en países occidentales (1). Su prevalencia se estima entre el 20-30% de la población (9,10); llegando al 50% si sólo se tiene en cuenta población con sobrepeso o pacientes con dislipemia, a un 70% en diabéticos y hasta un 95% en obesos (4), lo que pone de manifiesto la relación de las diferentes patologías con el NAFLD. Aunque los estudios de prevalencia de NAFLD son relativamente recientes se sabe que su incidencia ha aumentado rápidamente en las últimas décadas, asociada a la elevada tasa de obesidad en los países desarrollados. Por otra parte, se debe tener en cuenta que los estudios de prevalencia son relativamente inespecíficos ya que se trata de una patología asintomática y de difícil diagnóstico. La mortalidad en pacientes con NAFLD se incrementa un 35-85% respecto a población sana de la misma edad y sexo (4).

2. MECANISMOS IMPLICADOS

Como ha sido comentado anteriormente, la RI se considera no solo un factor clave en el desarrollo de NAFLD sino también el factor que relaciona esta patología con el SM. Si bien la obesidad es un factor predictivo de gran importancia, no parece imprescindible, ya que se han detectado pacientes no obesos con NAFLD (11-13). El inicio del NAFLD se atribuye al aumento de ácidos grasos libres (AGL) en sangre, que llegan al hígado y se almacenan en forma de triglicéridos (14).

En relación a la progresión de NAFLD a NASH, todavía no se conocen con exactitud los mecanismos implicados. Para intentar explicarlo, Day y James (15) postularon la denominada hipótesis de los dos eventos o del doble impacto. El primer evento, previamente comentado, está relacionado con la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos causando la aparición de NAFLD (4). La esteatosis hepática se produce como resultado de un desequilibrio entre el aporte de lípidos (captación de AGL circulantes y los sintetizados *de novo*), y el catabolismo de los mismos (β -



oxidación de ácidos grasos (AG) y/o la secreción de triglicéridos en forma de VLDL (16). El segundo evento es el que provoca la progresión de NAFLD a NASH. Son varios los factores que participan, entre ellos: peroxidación lipídica, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo acompañado de una disminución de la capacidad de defensa antioxidante, apoptosis y respuesta inflamatoria promovida por el daño de los hepatocitos (2). La figura 1 muestra un esquema de la evolución de la patología según la teoría del doble impacto.

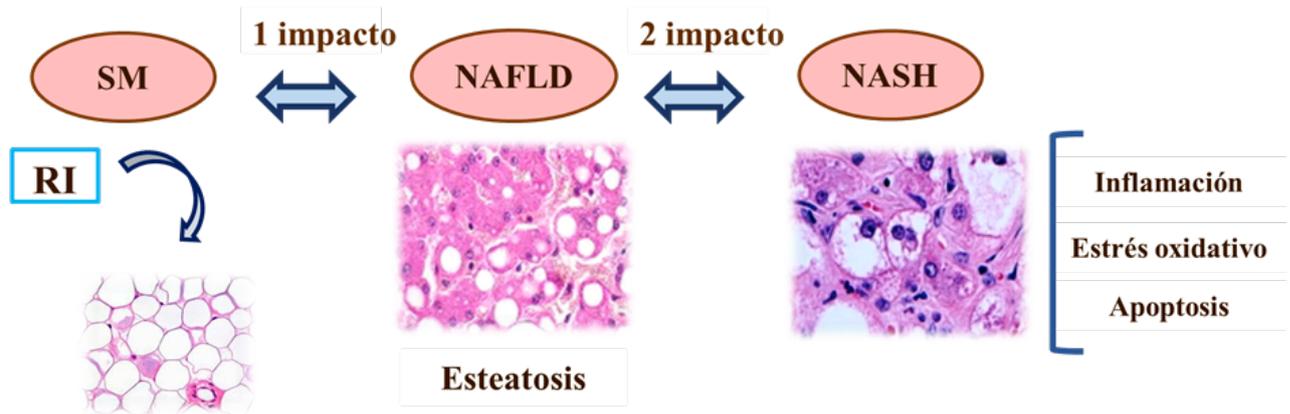


Figura 1. Desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (NASH) según la teoría del doble impacto. La resistencia a la insulina (RI), propia del síndrome metabólico (SM), provoca la liberación masiva de ácidos grasos libres que conlleva en último término la aparición de hígado graso no alcohólico (NAFLD). Este proceso es el conocido como primer impacto. Tras este, se producen una serie de alteraciones como la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis, agrupadas en el denominado segundo impacto, que desencadenan la progresión hasta NASH. Modificado de Day y James (15).

Además de la hipótesis del doble impacto, en los últimos años ha surgido una nueva hipótesis denominada de múltiples eventos paralelos, en la que se describe que la RI y la inflamación tendrían lugar simultáneamente sin que una fuera necesariamente producto de la otra (17). Sugiere por tanto que NAFLD y NASH podrían tener un origen diferente; mientras el NAFLD sería producto de la esteatosis, en el NASH puede producirse inflamación previamente a la esteatosis, explicando la diferente progresión de la enfermedad. En cualquier caso, la identificación de los eventos que provocan la progresión de esta patología es de vital importancia para poder identificar nuevas dianas terapéuticas y un tratamiento efectivo de la enfermedad (18).

3. IMPORTANCIA DEL PROCESO DE LIPOAPOPTOSIS

A pesar de provocar esteatosis, la acumulación de triglicéridos en el hígado no resulta un proceso perjudicial en sí mismo, sino que supone un mecanismo protector para evitar la acumulación de otras sustancias como ácidos grasos saturados o colesterol, que sí provocan lipotoxicidad (19). La lipotoxicidad se define como la toxicidad celular observada en presencia de cantidades anormales de grasa (20). La muerte celular provocada por un exceso de grasa lipotóxica se conoce como lipoapoptosis y parece tener un papel crucial en la progresión del NAFLD (21), participando activamente en el segundo evento de la enfermedad (18). Se ha demostrado en pacientes con NAFLD/NASH que el grado de apoptosis correlaciona con el grado de inflamación y fibrosis, y puede ser, por tanto, un buen marcador de la



evolución de la enfermedad. Entre los mecanismos por los que se produce dicha apoptosis se ha demostrado que acontece tanto por la vía intrínseca por una permeabilización de la membrana mitocondrial (22), como por la vía extrínseca a través de la activación o aumento en los niveles de receptores de muerte (22).

4. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD: BIOPSIA HEPÁTICA

Al tratarse de una enfermedad normalmente asintomática su diagnóstico no es muy frecuente (23). Entre los métodos de diagnóstico más empleados encontramos la ecografía abdominal, fibroscan o ultrasonografía entre otros; aunque sin duda el gold standard continúa siendo la biopsia hepática (24), ya que es el único método que permite diferenciar NAFLD de NASH. Sin embargo, dado su carácter invasivo, sólo se emplea en casos de alto riesgo o en estudios clínicos controlados con el consentimiento previo del paciente (5,25). Para poder estandarizar los criterios a la hora de diagnosticar la enfermedad, y su progreso o no a NASH, se han ido creando una serie de escalas de puntuación con los rasgos histológicos más importantes de la enfermedad. La más empleada en la actualidad es la propuesta por el NASH Clinical Research Network que incluye la esteatosis, inflamación lobular y balonización para formar un marcador de actividad NAFLD (NAS), por sus siglas en inglés de NAFLD activity score, con una máxima puntuación de 8. Un valor de NAS superior a 4 se diagnostica como NASH; menos de 3 como NAFLD, y un score de 3-4 se considera valor límite porque puede progresar a NASH o remitir hacia NAFLD (26).

5. TRATAMIENTO DEL NAFLD

A pesar de la gran cantidad de estudios sobre NAFLD y NASH realizados en la última década, no se ha definido ningún tratamiento específico para paliarlo. Los posibles objetivos terapéuticos del NAFLD son múltiples ya que, aunque la RI es el principal factor patogénico, otros muchos influyen en su desarrollo. La primera medida a tener en cuenta y la más efectiva 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 (1,4,27).

Cuando la situación se agrava es necesario pautar una terapia farmacológica. Existen hasta ahora múltiples propuestas como los medicamentos utilizados para bajar de peso (Orlistat), medicamentos que intentan bloquear la RI (Metformina, Glitazonas), agentes hipolipemiantes (Estatinas, Fibratos), antioxidantes (Vitamina E) y citoprotectores (Betaína) (28). Ninguno de éstos ha sido aprobado por la FDA como tratamiento específico del NAFLD, por lo que se considera un campo de búsqueda futura con nuevas propuestas muy interesantes.

6. SILICIO COMO INGREDIENTE FUNCIONAL

El silicio es un elemento químico situado en el grupo XIV de la tabla periódica. Además es el segundo elemento más abundante de la tierra (29,30). Teniendo en cuenta su abundancia en la naturaleza no es extraño pensar que el silicio desempeñe alguna función importante en los seres vivos. Sin embargo, durante años la investigación relacionada con el silicio ha ido encaminada fundamentalmente al estudio de sus efectos tóxicos producidos por la inhalación de sílice cristalina (31). Hoy en día, el silicio es reconocido como un micronutriente esencial para los



mamíferos. En la actualidad existe un interés creciente por conocer los efectos del silicio sobre la salud, así como sus mecanismos de acción (32,33).

El aporte de silicio a través de la dieta se realiza en forma de alimentos y de bebidas. El silicio se encuentra en mayor concentración en los alimentos de origen vegetal que en los de origen animal (34). Aunque el contenido de silicio en este tipo de alimentos es elevado, su biodisponibilidad en la mayoría de ellos es muy baja. Respecto a las bebidas, el silicio se encuentra sobre todo en el agua, el café y la cerveza. El consumo de estas bebidas supone más de un 55% de la ingesta total de este mineral (35). El contenido de silicio en el agua de abastecimiento depende de la presencia de silicio en el terreno por el que discurre dicha agua, explicando en parte que las ingestas de silicio sean tan variables de unas zonas geográficas a otras. Es importante tener en cuenta que, por las características del ciclo biogeoquímico del silicio, sus concentraciones en el agua de abastecimiento y en los alimentos de origen vegetal van a ser progresivamente menores.

Los efectos contrastados del silicio están fundamentalmente relacionados con la mineralización ósea, disminución del riesgo de ECV y de enfermedades neurodegenerativas (36). Además, se ha descrito la implicación activa del silicio en la prevención del envejecimiento de la piel. Teniendo en cuenta sus efectos positivos sobre la salud, añadidos al hecho de que su cantidad disponible a través del agua y los alimentos va disminuyendo progresivamente, la necesidad de suplementar el silicio en la dieta parece plausible, particularmente cuando se establezca el valor de referencia de este micronutriente. El diseño de alimentos funcionales que contengan silicio como ingrediente funcional puede ser una estrategia de gran utilidad para aumentar su consumo, sin necesidad de modificar los hábitos alimentarios de la población; y además, para conferir sus propiedades a matrices que no las presentan. En este sentido la carne podría ser una matriz adecuada. Las propiedades beneficiosas del silicio a nivel de ECV y DM2 pueden contrarrestar los efectos nocivos atribuidos a un elevado consumo de carne en esos pacientes; sobre todo si la carne y derivados cárnicos forman parte de una dieta variada y rica a su vez en productos vegetales con alto contenido en compuestos bioactivos (37,38).

7. EFECTO HEPATOPROTECTOR DEL SILICIO EN UN MODELO DE NAFLD/NASH

El modelo de NAFLD empleado se induce mediante el consumo de una dieta rica en colesterol y ácido cólico, con una proporción elevada de AGS y un 20% de liofilizado cárnico. Esta dieta se asemeja a la consumida actualmente en muchos países occidentales y está asociada al aumento de riesgo de NAFLD (39). Se utilizaron ratas de 1 año, ya que la edad es un factor de riesgo de esta patología (2). Las ratas del grupo denominado control (C) que consumieron una dieta rica en AGS y 20% de carne pero sin colesterol, presentaron una histología compatible con NAFLD (40), con esteatosis e inflamación lobular leve que pueden ser debidas a la conjunción de la edad con el consumo de una dieta rica en AGS (41). Los niveles de apoptosis en el grupo C fueron bajos según el método TUNEL y los niveles de caspasa 3 activada.

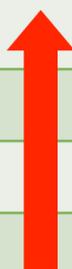
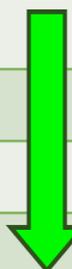
El grupo con dieta rica en colesterol por su parte (Chol-C) presentaba una histología hepática compatible con NASH y un incremento del estrés oxidativo. Las ratas Chol-C tuvieron un valor medio para el índice NAS de 7 con esteatosis, inflamación lobular severa y balonización importante. Este grupo además presentó apoptosis muy marcada, con niveles altos de Bax, citocromo c, factor inductor de



apoptosis (AIF), y caspasas 9 y 3 activadas, poniendo de manifiesto que la apoptosis ocurre a través de la vía intrínseca.

Por último, se incluyó un grupo que consumió la dieta hipercolesterolémica del grupo Chol-C, pero el cárnico control se sustituyó por un cárnico funcional enriquecido en silicio (grupo Chol-Si). El consumo de la dieta formulada con el cárnico con silicio fue capaz de reducir la severidad de NASH de acuerdo con el índice NAS, reduciendo sobre todo la inflamación lobular y la balonización (Tabla 1). Aunque el grado de esteatosis no se modificó según los criterios del índice NAS, sí se observó una mejoría de la misma. Además, la dieta Chol-Si previno la apoptosis al evitar la activación de la vía intrínseca. Las ratas Chol-Si mostraron menores niveles de marcadores pro-apoptóticos como Bax, citocromo c, AIF y las formas activas de las caspasas 9 y 3.

Tabla 1. Principales cambios observados tras el consumo del cárnico enriquecido en silicio.

Con colesterol	No	Sí	
		Chol-C	Chol-Si
Parámetro	C		
Score Inflamación lobular (moda)	1	3 	2 
Score Balonización (moda)	0	2	0
Índice NAS (moda)	0-2	8	5-6
Niveles de apoptosis (TUNEL)	0,72 ± 0,12	2,45 ± 0,17	1,21 ± 0,08

C: dieta control; Chol-C: dieta hipercolesterolémica; Chol-Si: dieta Chol-C con cárnico enriquecido. Para los parámetros Score o puntuación de Inflamación lobular, de balonización y de Índice de estestohpatitis no alcohólica (NAS) se ha incluido la moda o valor observado con más frecuencia. Los valores del nivel de apoptosis son la media ± desviación estándar. La flecha roja significa aumento de los marcadores del grupo CholC vs C. La flecha verde, disminución en Chol-Si vs Chol-C.

8. CONCLUSIÓN FINAL

El NAFLD/NASH es la patología hepática crónica más prevalente en países occidentales. A pesar del gran número de estudios realizados no se ha encontrado un tratamiento específico y efectivo para tratar esta patología. Según hemos expuesto, la obtención y consumo de un alimento funcional conteniendo silicio como ingrediente bioactivo podría favorecer el retraso de la progresión de NAFLD a NASH al bloquear parcialmente el proceso de lipoapoptosis.

Agradecimientos. Este trabajo ha sido financiado por el proyecto AGL2014-53207-C2-2-R. Nuestro agradecimiento al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte por la concesión de una beca de Formación de Profesorado Universitario (FPU) a Adrian Macho González y al Consejo Oleícola Internacional por la beca predoctoral a Feras Naes.



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Asrih M, Jornayvaz FR. (2015). Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol* 418: 55-65.
2. Than NN, Newsome PN. (2015). A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 239(1): 192-202.
3. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* 47(3): 181-190.
4. Castro L, Silva G (2015) Hígado graso no alcohólico. *Revista Médica Clínica Las Condes* 26(5): 600-612.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 55(6): 2005-2023.
6. Ahmed MH, Barakat S, Almobarak AO. (2012). Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists? *J Obes* 2012: 483135.
7. Brea A, Puzo J. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 167(4): 1109-1117.
8. Angulo P (2010) Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: Is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 51(2): 373-375.
9. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. (2011). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 140(1): 124-131.
10. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. (2007). Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *Journal of Hepatology* 47(5): 711-717.
11. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, et al. (2004). Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 164(19): 2169-2175.
12. Musso G, Gambino R, Bo S, et al. (2008). Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 31(3): 562-568.
13. Sinn DH, Gwak GY, Park HN, et al. (2012). Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults. *Am J Gastroenterol* 107(4): 561-567.
14. Stanković MN, Mladenović DR, Đuričić I, et al. (2014). Time-dependent changes and association between liver free fatty acids, serum lipid profile and histological features in mice model of nonalcoholic fatty liver disease. *Arch Med Res* 45(2): 116-124.
15. Day CP, James OF. (1998). Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 114(4): 842-845.
16. Farrell GC, Larter CZ (2006) Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 43(2 Suppl 1): S99-S112.
17. Trauner M, Arrese M, Wagner M. (2010). Fatty liver and lipotoxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(3), 299-310.



18. Feldstein AE, Gores GJ. (2005). Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Front Biosci* 10(1): 3093-3099.
19. Alkhoury N, Dixon LJ, Feldstein AE. (2009). Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 3(4): 445-451.
20. Unger RH (2003) Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 144(12): 5159-5165.
21. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, et al. (2003). Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 125(2): 437-443.
22. Malhi H, Gores GJ. (2008). Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 28(4): 360-369.
23. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, et al. (2012) Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *Journal of Hepatology*, 56(1), 234-240.
24. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. (2002). Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 123(1): 134-140.
25. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, et al. (2013). From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 59(4): 859-871.
26. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. (2005). Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 41(6): 1313-1321.
27. Park SE, Kim ND, Yoo YH. (2004). Acetylcholinesterase plays a pivotal role in apoptosome formation. *Cancer Res* 64(8): 2652-2655.
28. Cariou B, Charbonnel B, Staels B. (2012). Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment. *Trends Endocrinol Metab* 23(5): 205-215.
29. Greenwood NN, Earnshaw A (2012) *Chemistry of the Elements*. Elsevier, Amsterdam.
30. Sahebi M, Hanafi MM, Siti Nor Akmar A, et al. (2015). Importance of silicon and mechanisms of biosilica formation in plants. *Biomed Res Int* 2015: 396010.
31. Merget R, Bauer T, Küpper H, et al. (2002). Health hazards due to the inhalation of amorphous silica. *Arch Toxicol* 75(11-12): 625-634.
32. Martin KR. (2007). The chemistry of silica and its potential health benefits. *J Nutr Health Aging* 11(2): 94-97.
33. Martin KR. (2013). Silicon: The health benefits of a metalloid. *Met Ions Life Sci* 13, 451-473.
34. Powell JJ, McNaughton SA, Jugdaohsingh R, et al. (2005). A provisional database for the silicon content of foods in the United Kingdom. *Br J Nutr* 94(05): 804-812.
35. Pennington JAT. (1991). Silicon in foods and diets. *Food Addit Contam* 8(1): 97-118.
36. Jurkić LM, Capanec I, Pavelić SK, et al. (2013). Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: new perspectives for therapy. *Nutr Metab (Lond)* 10(1): 2.
37. Celada P, Sánchez-Muniz FJ. (2016). Are meat and meat product consumptions harmful? Their relationship with the risk of colorectal cancer and other degenerative diseases. *An Real Acad Farm* 82: 68-90.
38. Celada P, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. (2016). To eat or not to eat meat. That is the question. *Nutr Hosp* 33(1): 177-181.



39. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. (2007). Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 47(5): 711-717.
40. Garcimartín A, López-Oliva ME, Santos-López JA, et al. (2017). Silicon Alleviates Nonalcoholic Steatohepatitis by Reducing Apoptosis in Aged Wistar Rats Fed a High-Saturated Fat, High-Cholesterol Diet. *J Nutr* 147(6): 1104-1112.
41. Sheedfar F, Biase SD, Koonen D, et al. (2013). Liver diseases and aging: friends or foes? *Aging Cell* 12(6): 950-954.



20 INMUNONUTRICIÓN Y OBESIDAD

IMMUNONUTRITION AND OBESITY

Ascensión Marcos, Sonia Gómez-Martínez

Grupo de Inmunonutrición. Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). CSIC.

Email: amarcos@ictan.csic.es

RESUMEN

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 mellitus 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 por otra parte, 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 los biomarcadores inmunológicos, endocrinos y neurológicos más clásicos utilizados para detectar situaciones de malnutrición como la obesidad, que viene acompañada además 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 que, junto con investigadores y educadores, puedan 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.

Palabras Clave: Obesidad, Inmunonutrición, Biomarcadores, Determinantes, Prevención, Terapia



SUMMARY

Nutrients play an important role in the development and functionality of the immune system. Thus, the evaluation of immunological biomarkers acquires a great interest as a useful tool to evaluate the nutritional status. Nutrient deficiencies, as the case of protein-energy malnutrition, is a frequent cause of immunodeficiency leading to an increase in the incidence and severity of infections, thymus atrophy and peripheral lymphoid tissue depletion. These pathological disorders cause a significant damage in certain aspects of the immune system, such as on cell-mediated immunity function, secretory immunoglobulin A production, phagocytosis mechanisms, complement factor system function and cytokine secretion. Obesity is a low-grade inflammation process that involves a high risk to develop chronic pathologies, such as type 2 diabetes mellitus, as well as cardiovascular, autoimmune and neurodegenerative diseases, and even cancer. In addition, a higher incidence of more severe infections and allergies has been reported in obesity than in adequate nutritional situations. Genes are very important factors to consider in the development of obesity. However, this aspect is still controversial, bearing in mind the relevance of inappropriate lifestyle habits, including high caloric intakes and sedentarism rates, taking into account the fact that high genetic risks may be counteracted through healthy patterns. Adipose tissue excess induces a negative effect on the metabolism, since it produces an altered hormonal secretion leading to a depleted immune function; which in addition, could lead to affect the nervous system. Moreover, microbiota is altered in these conditions, together with a dysbiosis, leading to an unbalance of the bacteria composition and its interaction with immunological, endocrine, and neurological biomarkers used to evaluate the nutritional status. This is the scene in obesity, where an important micronutrient deficit has also been detected. The study of Immunonutrition within obesity can clarify many doubts, as well as prevent and open windows to include new therapies. Further research is still necessary, since Immunonutrition is a wide field to work on. Governments and national institutions could make a great job, altogether with researchers and educators, not only to eradicate such common pathologies nowadays, but also to prevent them, and so, to reduce sanitary costs and palliate family health problems.

Key Words: Obesity, Immunonutrition, Biomarkers, Determinants, Prevention, Therapy



1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública que se asocia con un gran número de desórdenes metabólicos, sociales y mentales. Se produce a partir de un exceso de grasa corporal, determinado por la interacción de factores genéticos, ambientales, culturales, sociales y de gasto energético; este último, influenciado por el nivel de actividad física de cada individuo (figura 1). Es de gran importancia tener en cuenta que, aunque el daño metabólico que acompaña a la obesidad no aparezca en los primeros estadios de la obesidad, las alteraciones que sufre el organismo pueden llegar a ser irreversibles si no se ataja rápidamente. De hecho, a pesar de la idea generalizada de que no hay un reflejo en la edad adulta de la obesidad adquirida durante los primeros años, las últimas investigaciones están demostrando todo lo contrario (1, 2).



Figura 1: Factores relacionados con el riesgo de obesidad o sobrepeso

La nutrición por su parte, es la encargada de suministrar todos los nutrientes necesarios para el buen funcionamiento del organismo, y en cierta medida, del adecuado funcionamiento tanto del sistema nervioso como del sistema inmunológico. Cuando se produce un desequilibrio entre las necesidades y el gasto, todo este mecanismo tan bien orquestado se desestabiliza. En el caso concreto de la obesidad, se desencadenan alteraciones a todos los niveles del organismo (figura 2).

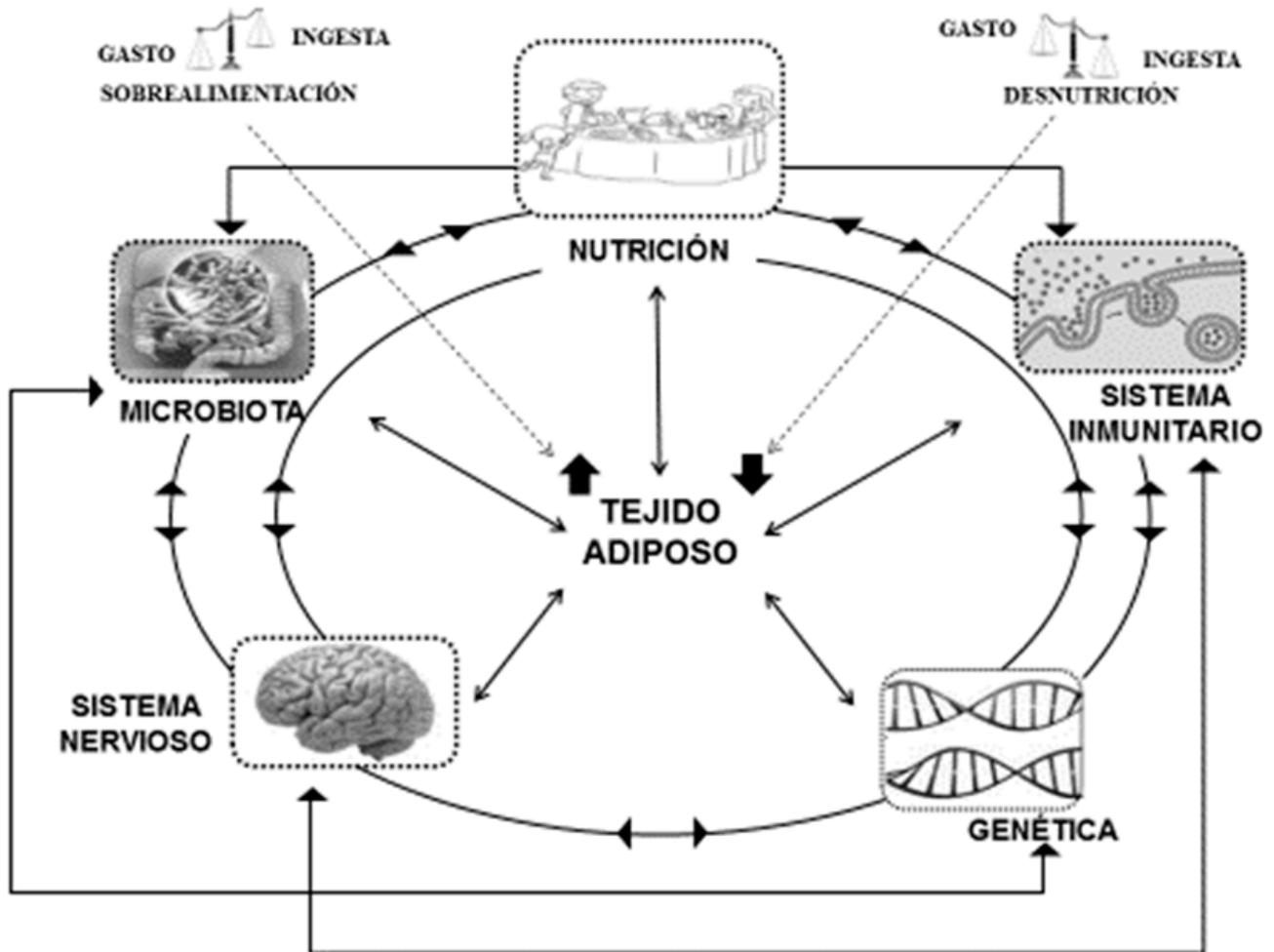


Figura 2: Relación entre los distintos sistemas, la nutrición, la obesidad y la microbiota

2. INMUNONUTRICIÓN

La Inmunonutrición se centra en el estudio de la interacción entre la nutrición y la inmunidad, lo que conlleva una gran complejidad, ya que son muchos los factores que intervienen en los mecanismos de acción que se desarrollan en dicha interacción y que deben ser tenidos en cuenta, cómo se puede ver en la figura 2.

Los alimentos en conjunto y sus componentes en particular, ejercen un papel importante en la modulación del sistema inmune, en el estado inflamatorio, y por lo tanto, en la salud del individuo. De hecho, tanto pequeñas deficiencias como excesos crónicos, o incluso el desequilibrio entre nutrientes, pueden hacer peligrar la estabilidad de todo el organismo. Por lo tanto, y como se ve en la figura 3 son varias las materias que hay que tener en cuenta cuando se ahonda en el estudio de la Inmunonutrición.

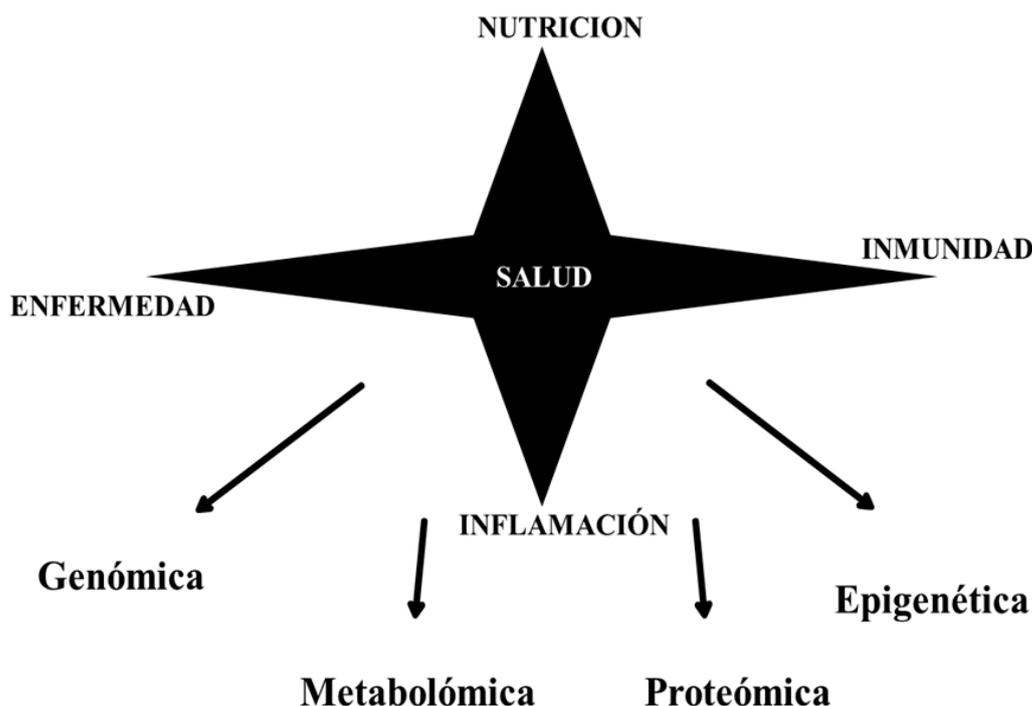


Figura 3: Materias a estudiar en el campo de la Inmunonutrición, tanto en la salud como en la enfermedad

3. SISTEMA INMUNITARIO

Dentro del sistema inmunitario podemos diferenciar entre inmunidad innata o inespecífica e inmunidad adquirida o específica, que a su vez consiste en dos partes (inmunidad celular e inmunidad humoral). En este capítulo vamos a destacar aquellas moléculas incluidas en la respuesta inmune y que están altamente relacionadas con la obesidad, que está caracterizada como una inflamación de bajo grado.

Las citoquinas regulan la comunicación entre las células inmunocompetentes, el funcionamiento correcto del sistema inmune y la respuesta inflamatoria del organismo. Se producen principalmente a partir de células del sistema inmunológico, como por ejemplo los monocitos, macrófagos, mastocitos, linfocitos y dentro de estos últimos, linfocitos T (Th1- y Th2). Sin embargo, hay otras células que también pueden dar lugar a la secreción de citoquinas como los fibroblastos, células endoteliales, neuronas y adipocitos, como se verá a continuación.

Las citoquinas interactúan entre sí de una manera compleja, induciendo o inhibiendo la secreción y liberación de otras citoquinas. Entre las citoquinas más importantes, por su repercusión en los procesos de inflamación, se citan el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleuquina (IL)-1 y la IL-6. Bajo condiciones normales, son suficientes cantidades mínimas de una citoquina para mediar la respuesta inflamatoria. También actúan regulando la expresión génica de un órgano específico o de un tipo de célula, especialmente durante los procesos inflamatorios. Este es el caso de la IL-6, al inducir la producción por parte del hígado de las proteínas de inflamación de fase aguda como se verá a continuación (3).



La proteína C-reactiva (PCR) se considera el biomarcador de inflamación más sensible. Se produce en el hígado, como consecuencia de un aumento de las citoquinas inflamatorias y en especial de la IL-6. Perteneciente a la respuesta inmune innata, y a pesar de su falta de especificidad en distintas patologías, actualmente se la considera como un buen predictor del riesgo de enfermedad cardiovascular (4).

El sistema del complemento se produce principalmente en el hígado, aunque también es secretado a través de los macrófagos y el tejido adiposo. Es un conjunto de proteínas que colabora en la relación entre las respuestas inmunológicas innata y adaptativa, y que favorece la eliminación de complejos inmunes y los productos del daño tisular. La activación de los factores del complemento juega un papel claro en el daño tisular agudo.

Las moléculas de adhesión son proteínas de superficie celular que participan en la unión de células, normalmente leucocitos (unos con otros), unión a células endoteliales o a la matriz extracelular. La adhesión de leucocitos polimorfonucleares a células endoteliales en los lugares donde tiene lugar la invasión bacteriana o el trauma tisular, constituye un evento inicial en la inflamación aguda, y varía con la naturaleza del estímulo inflamatorio. Se conocen dos vías a través de las cuales las células se comunican entre sí para lograr una buena respuesta inmune: las citoquinas y las moléculas de adhesión; su función coordinada es necesaria, pues algunas citoquinas inducen y regulan las moléculas de adhesión. La célula endotelial, por su ubicación entre la sangre y los tejidos, desempeña un papel crucial en la respuesta inflamatoria al controlar el ingreso de mediadores y de células inflamatorias a los sitios de la inflamación. Estas funciones son reguladas por cambios en las propiedades adhesivas de las células. Los principales grupos de moléculas de adhesión son: las selectinas, la familia de las integrinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas y las caderinas (3).

4. TEJIDO ADIPOSO

Hasta hace relativamente poco tiempo se definía el tejido adiposo como un tejido pasivo. Se consideraba que su función principal era almacenar en forma de triglicéridos el exceso de energía, y que adicionalmente actuaba como estructura de sostén de los órganos internos, como aislante térmico y mecánico. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que es un tejido muy activo y tiene muchas otras funciones.

Desde el punto de vista inmunológico, que es el que nos interesa en este capítulo, se ha encontrado que los adipocitos blancos comparten células progenitoras comunes con las células del sistema inmune (5, 6). Además, se ha observado que dicho tejido presenta un porcentaje de células inmunocompetentes no despreciable, llegando incluso a ser definido por algunos autores como un órgano inmune ancestral (7). En la bibliografía se pueden encontrar varias teorías que intentan explicar la aparición de estas células diseminadas por el tejido adiposo. Una de estas teorías se refiere a la presencia de células inmunes debido a la existencia de un número importante de ganglios linfáticos en este tejido (8); otra de ellas hace hincapié en la presencia de células hematopoyéticas inmaduras, por lo que incluso ha sido propuesto como un nuevo sitio de formación y maduración de precursores de células inmunocompetentes (5). Por otra parte, el tejido adiposo, y en concreto los adipocitos, poseen funciones similares a diversas células inmunitarias, como la activación del complemento y la producción de citoquinas. Además, los adipocitos también secretan



citoquinas y otras proteínas de naturaleza inmune, como por ejemplo: TNF- α , IL-6 (9), IL-18, o IL-33 (10, 11), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) (12); factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), cuya expresión se encuentra aumentada en animales obesos (13); o proteínas del sistema del complemento, como la adipsina o factor D, y la proteína estimulante de la acilación plasmática (ASP), que es un derivado del factor C3a (14, 15).

Además, la funcionalidad del tejido adiposo está relacionada con la gran actividad secretora de otro tipo de proteínas, denominadas adipoquinas, que presentan un amplio espectro de acciones como son la regulación del metabolismo, sensibilidad a la insulina, presión sanguínea, hemostasia, inmunidad, angiogénesis, o inflamación, entre otras (16, 17).

En este sentido se ha visto, por ejemplo, que la leptina secretada por este tejido estimula la proliferación de monocitos, la diferenciación de macrófagos, regula la formación y activación de las células natural killer (NK), e induce la producción de citoquinas pro-inflamatorias, como el TNF- α , la IL-6, o la IL-12. La adiponectina, otra hormona secretada por los adipocitos, presenta acciones en sentido contrario: inhibe la actividad fagocítica y la producción de TNF- α en macrófagos, la diferenciación de los precursores de monocitos, la producción de moléculas de adhesión endotelial y el anclaje y la formación de células espumosas; además, estimula la producción de interleuquinas anti-inflamatorias, como la IL-10 o el antagonista del receptor para IL-1 (IL-1ra) (18).

5. OBESIDAD

Hoy en día está totalmente aceptado que la obesidad es una inflamación crónica de bajo grado. Hay que recalcar que este proceso inflamatorio puede producir cambios en las células, contribuyendo a su destrucción prematura y al desarrollo de enfermedades concomitantes. Cabe destacar también, que hay muchos marcadores inflamatorios relacionados con la obesidad, aunque algunos de los más estudiados son las citoquinas pro-inflamatorias, proteínas de fase aguda y moléculas indicadoras de adhesión celular.

Estos marcadores empiezan a alterarse ya de forma temprana, tanto en niños (19) como en adolescentes (20,21) con sobrepeso y obesidad. Se debe resaltar que las citoquinas y quimioquinas secretadas por los macrófagos pueden explicar en parte la inflamación asociada a la obesidad. Sin embargo, la causa de la aparición de la inflamación en el tejido adiposo en la obesidad no está aún del todo clara. Se pueden encontrar tres posibles mecanismos principales propuestos en la bibliografía: a) estrés del retículo endoplasmático; b) estrés oxidativo; y c) hipoxia local (17). Los tres mecanismos pueden contribuir a la aparición de inflamación y no son mutuamente excluyentes, si bien la hipoxia (insuficiente disponibilidad de oxígeno en el medio), se revela como el evento clave, ya que puede desencadenar por sí misma los otros dos (22,23).

Aunque la línea de estudio sobre el efecto y la modulación del sistema inmunitario en obesidad, tanto a nivel humoral como celular, es una de las principales líneas, no se debe olvidar el reciente interés del análisis de la microbiota intestinal, ya que es considerado como un nuevo órgano relacionado con la obesidad y los trastornos metabólicos asociados. Los humanos presentan un 90% de bacterias en su



organismo y solo un 10% de células, por lo que no debemos sorprendernos del papel que puede jugar la composición de la microbiota en procesos infecciosos, alérgicos e inflamatorios (24).

Existen varios estudios ecológicos que han revelado la asociación entre la composición de la microbiota intestinal y el peso corporal, así como el importante papel desempeñado por la dieta en estas interacciones (25). Son varios los estudios observacionales realizados en humanos que establecen asociaciones entre determinados componentes de la microbiota intestinal, la obesidad y la regulación del peso corporal (26). Por ejemplo, se ha asociado con la obesidad una menor proporción de *Bacteroidetes* y una mayor proporción de *Actinobacteria*, tras comparar la microbiota fecal de sujetos obesos y delgados en grupos de gemelos (27). Además de asociarse a cambios específicos de phylum y grupo en la microbiota, la obesidad también se correlaciona con una menor diversidad bacteriana. Las personas poco activas y obesas tienden a presentar una menor diversidad microbiana, que se acompaña de mayor adiposidad, resistencia a la insulina y un fenotipo inflamatorio más pronunciado, comparado con aquellos individuos que presentan una alta diversidad microbiana (28,29).

Por otra parte, se ha observado que los adultos humanos obesos sometidos a una dieta hipocalórica, tanto baja en grasa como baja en hidratos de carbono, muestran incrementos significativos en las proporciones fecales del phylum *Bacteroidetes*, o subgrupos del género *Bacteroides*, junto a una paralela pérdida de peso, acompañados en algunos casos de reducciones del phylum *Firmicutes* o sus subgrupos (*Clostridium*) (26).

En el estudio multicéntrico EVASYON (30) (Desarrollo, implantación y evaluación de la eficacia de un programa terapéutico para adolescentes con sobrepeso/obesidad), se ha comprobado que tanto una dieta baja en calorías, como el aumento de la actividad física inducen cambios en la estructura de la microbiota intestinal de los adolescentes obesos, que se correlaciona con la reducción del z-score de la pérdida de peso y del IMC (31,32). Tras la intervención en adolescentes que experimentaron una reducción significativa de peso (8,1% de su peso corporal), se observó una disminución significativa de las proporciones de *Clostridium histolyticum*, *Clostridium lituseburense* y *Eubacterium rectale/Clostridium coccoides*; mientras que las proporciones entre los grupos de *Bacteroides-Prevotella* aumentaron, según se determinó por hibridación fluorescente in situ (FISH) (31). Cuando se analizó la microbiota mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real, se detectó un aumento en el número de grupos *Bacteroides fragilis* y *Lactobacillus*, y una reducción del grupo *Clostridium coccoides* y de los números de *Bifidobacterium longum*, en aquellos adolescentes que experimentaron una importante pérdida de peso tras la intervención. La eficacia de las intervenciones sobre el estilo de vida en las pérdidas de peso parece estar influenciada por la composición de la microbiota de cada individuo. No obstante, también existen estudios contradictorios y no se conoce con certeza qué grupos bacterianos son los realmente relevantes en la obesidad (33).

Además, la obesidad se define como un proceso acelerado de envejecimiento, lo cual es bastante preocupante. Por ello, en el estudio EVASYON se evaluó también un marcador de envejecimiento, el acortamiento de los telómeros, que se modificó tras el tratamiento de pérdida de peso. De hecho, a los dos meses de iniciar el programa de



intervención se observó un aumento significativo de la longitud de los telómeros en aquellos sujetos que presentaban un mayor descenso del IMC (34). De ahí la importancia de empezar los tratamientos lo más pronto posible, antes de que los marcadores hayan empezado a sufrir un deterioro como consecuencia de la obesidad. Asimismo, se ha observado a los dos meses que no todos los sujetos responden del mismo modo a la intervención, dependiendo específicamente de 5 regiones del DNA (genes AQP9, DUSP22, HIPK3, TNNT1 y TNNT3), que se metilan de diferente modo dependiendo de la respuesta al descenso ponderal (35). En efecto, en este sentido, se demostró que existía una contribución de 9 polimorfismos relacionados con la obesidad, así como un marcador de predisposición genética (GPS, genetic predisposition score), que estaba asociado con los resultados obtenidos en las variables antropométricas y bioquímicas. De hecho, aquellos adolescentes que presentaban un menor valor de GPS tenían más facilidad para disminuir tanto su peso como su masa grasa (36).

6. CONCLUSIONES

Con todo lo dicho hasta el momento queda totalmente demostrado que la obesidad, además de los problemas asociados a la estética y al ámbito social, conlleva una alteración a nivel metabólico que debe ser tenida en cuenta desde los primeros indicios de su aparición. El aumento de secreción de ciertas citoquinas pro-inflamatorias y adipocinas genera un daño metabólico y tisular que empeora la salud del individuo a corto y medio plazo, especialmente asociado al estado inflamatorio crónico de bajo grado que presentan. No se debe olvidar la carga genética, que predispone a los individuos a desencadenar los mecanismos que finalmente instauran la obesidad. Por lo tanto, es necesario ahondar en el estudio de la epigenética, proteómica, metabolómica y genómica, a la par que la Inmunonutrición, especialmente en trastornos metabólicos como la obesidad.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Krassas GE, Tzotzas T. (2004). Do obese children become obese adults?: Childhood predictors of adult disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 3: 455-459.
2. World Health Organization (2010). European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI), World Health Organization, Denmark.
3. Pérez de Heredia F, Wood SI, Trayhurn P. (2011). El tejido adiposo y la inflamación asociada a la obesidad: papel de la hipoxia. En: *Inmunonutrición: en la salud y la enfermedad*. Marcos A. (ed). Panamericana. Madrid, pp. 510-519.
4. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. (2004). Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 109: 2818-2825.
5. Poglio S, de Toni-Costes F, Arnaud E, et al. (2010). Adipose tissue as a dedicated reservoir of functional mast cell progenitors. *Stem Cells* 8: 2065-2072.
6. Saely CH, Geiger K, Drexel H. (2012). Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology* 58: 15-23
7. Caspar-Bauguil S, Cousin B, Galinier A, et al. (2005). Adipose tissues as an ancestral immune organ: Site-specific change in obesity. *FEBS Letters* 579: 3487-3492.



8. Pond CM. (1996). Functional interpretation of the organization of mammalian adipose tissue: its relationship to the immune system. *Biochem Soc Trans* 24: 393-400.
9. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, et al. (2001). The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E827-E847.
10. Wood IS, Wang B, Jenkins JR, et al. (2005). The pro-inflammatory cytokine IL-18 is expressed in human adipose tissue and strongly up-regulated by TNF-alpha in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 337: 422-429.
11. Wood IS, Wang B, Trayhurn P. (2009). IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 384 (Suppl 1): 105-109.
12. Wang B, Wood IS, Trayhurn P. (2007). Dysregulation of the expression and secretion of inflammation-related adipokines by hypoxia in human adipocytes. *Pflügers Archiv Eur J Physiol* 455: 479-492.
13. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, et al. (1997). Elevated expression of transforming growth factor- β in adipose tissue from obese mice. *Mol Med* 3: 37-48.
14. Choy L, Rosen B, Spiegelman BM. (1992). Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *J Biol Chem* 267: 12736-12741.
15. Maslowska M, Scantlebury T, Germinario R, et al. (1997). Acute in vitro production of acylation stimulating protein in differentiated human adipocytes. *J Lipid Res* 38: 1-11.
16. Trayhurn P, Wood IS. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 92: 347-355.
17. Trayhurn P, Pérez de Heredia F, Wang B, et al. (2010). Hypoxia - Role in adipocyte function and dysfunction. En: *Novel insight into adipose cell functions*. Clément K, Spiegelman BM, Christen Y (eds); Springer-Verlag. Berlin, pp 45-60.
18. Tilg H, Moschen AR. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature* 6: 772-783.
19. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. (2000). C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 149: 139-150.
20. Warnberg J, Moreno LA, Mesana MI, et al. (2004). Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescents. The AVENA Study. *Int J Obes* 28 (Suppl 3): S59-S63.
21. Warnberg J, Nova E, Moreno LA, et al. (2006). Inflammatory proteins are related with total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population. The AVENA study. *Am J Clin Nutr* 84: 505-512.
22. Koumenis C, Naczki C, Koritzinsky M, et al. (2002). Regulation of protein synthesis by hypoxia via activation of the endoplasmic reticulum kinase PERK and phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α . *Mol Cell Biol* 22: 7405-7416.
23. Carrière A, Carmona M-C, Fernandez Y, et al. (2004). Mitochondrial reactive oxygen species control the transcription factor CHOP-10/GADD153 and adipocyte differentiation: A mechanism for hypoxia-dependent effect. *J Biol Chem* 279: 40462-40469.
24. Guarner F, Malagelada JR. (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet* 8:361(9356): 512-519.



25. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444: 1022-1023.
26. Sanz Y, Rastmanesh R, Agostoni C (2013) Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we? *Pharmacol Res* 69(1): 144-155.
27. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, et al. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 457(7228): 480-484.
28. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* 63(12): 1913-1920.
29. Gooteland M. (2013). El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes de tipo-2. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 6(4): 155-162.
30. Marqués M, Moleres A, Rendo-Urteaga T, et al. (2012). Design of the nutritional therapy for overweight and obese Spanish adolescents conducted by registered dietitians; the EVASYON study. *Nutr Hosp* 27(1): 165-176.
31. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, et al. (2009). Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 33(7): 758-767.
32. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, et al. (2009). Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 17(10): 1906-1915.
33. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y, et al. (2012). Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 12(5): 611-622.
34. García-Calzón S, Moleres A, Marcos A, et al. (2014). Telomere length as a biomarker for adiposity changes after a multidisciplinary intervention in overweight/obese adolescents: the EVASYON study. *PLoS One* 9(2): e89828.
35. Moleres A, Campión J, Milagro FI, et al. (2013) Differential DNA methylation patterns between high and low responders to a weight loss intervention in overweight or obese adolescents: the EVASYON study. *FASEB J* 27(6): 2504-2512.
36. Moleres A, Rendo-Urteaga T, Zulet MA, et al. (2012). Obesity susceptibility loci on body mass index and weight loss in Spanish adolescents after a lifestyle intervention. *J Pediatr* 161(3): 466-470.



21 REMEDIOS ADELGAZANTES Y OBESIDAD

SLIMMING PRODUCTS AND OBESITY

Pilar Leon Izard

Vocal Alimentación y Nutrición. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid

E-mail: pleonizard@hotmail.com

RESUMEN

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. Para sobrepeso/obesidad solo hay en la actualidad tres medicamentos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento y dos de ellos indicados para $IMC \geq 30$ kg/m² presentan muchísimos efectos secundarios. Los complementos alimenticios serían aquellos productos alimenticios que complementan una comida y su composición es muy diversa. En este trabajo se analiza si poseen un efecto nutricional o fisiológico. Los suplementos son los productos que sustituyen, parcial o totalmente, a una comida; están dirigidos a corregir limitaciones nutricionales. Se presenta información sobre las ventas, los lugares y motivos de compra manifestándose que es la preocupación por una patología determinada y no el padecimiento el motor de la comercialización. Dentro de los complementos alimenticios para adelgazar observamos que en la gran mayoría la composición es a base de plantas. Se estudia por qué el consumidor tiene gran confianza en estos productos, a pesar de que puedan ser perjudiciales 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 los efectos secundarios y contraindicaciones que poseen y como es necesario la presencia de expertos sanitarios para su dispensación. Se incide en la importancia de informar 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.

Palabras clave. Complemento Alimenticio, Suplemento Alimenticio, Consumidor, Ventas, Clasificación CAP, Indicaciones, Internet.



SUMMARY

At present "the culture of the body" has become a priority. In addition, the topic of obesity appears as highly relevant due to health and esthetic problems. Actually, there are countless products that have come to market as palliative for Obesity. In this paper, emphasis will be done on the differences between medicine, food supplements and nutritional supplements. For overweight/obesity there are currently only three drugs approved by the European Agency of Medicines and two of them indicated for $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ have many side effects. Food supplements would be those food products that complement a meal and their composition can be very diverse. This paper analyses whether they have a nutritional or physiological effect. Supplements are products that replace, partially or totally, a meal; they are aimed at correcting nutritional limitations. This chapter presents information on the sales, the places and reasons of purchase manifesting that it is the concern for a certain pathology and not its condition the aim of the commercialization. Within the dietary supplements to lose weight we note that in their vast majority the composition is based on plants. It is studied because the consumer has great confidence in these products, even though they may be detrimental to their health. Dietary supplements for slimming can be classified according to their form of action or according to the different pathologies to which they are applied. The most common are analyzed and studied and their efficacy discussed; stressing the importance of the side effects and contraindications they possess and as necessary the presence of health experts for their dispensation. It is important to inform about the risk of acquiring this type of product online due to the lack of guarantee, in most of them, of adequate controls on the concentration of their active ingredient(s) and their positive effects on health as well as the ignorance on the contaminations and adulterations that they could contain.

Keywords. Food complement, food supplement, consumer, sales, CAP classification, indications, Internet.



1. INTRODUCCION

En los tiempos que vivimos, “la cultura del cuerpo” se ha convertido en una prioridad, no importando, muchas veces, los medios que se utilicen si al final se consigue perder peso, aunque sea solo de forma pasajera. Por ello, las personas que trabajan en temas de salud deben saber distinguir que productos son fiables y seguros y cuáles no, considerando además que algunos de ellos pueden prometer soluciones que impliquen riesgos graves para la salud. Son varios los productos destinados a tal fin, por ello conviene saber distinguir entre medicamento, complemento alimenticio, suplemento nutricional y producto sanitario

Producto sanitario se define como: cualquier instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, material u otro artículo, utilizado solo o en combinación, junto con cualquier accesorio, incluidos los programas informáticos destinados por su fabricante a finalidades específicas de diagnóstico y/o terapia y que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de:

- Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad.
- Diagnóstico, control, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o deficiencia.
- Investigación, sustitución, modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico.
- Regulación de la concepción, por sí mismo

Los complementos alimenticios son productos alimenticios comercializados en distintas formas farmacéuticas, cuyo fin es **completar** la alimentación habitual. Constituyen una fuente concentrada de nutrientes (vitaminas, minerales, aminoácidos, antioxidantes, fibra dietética) u otras sustancias (p.ej. plantas) que tienen un efecto nutricional o fisiológico. Se pueden presentar en forma de cápsulas, jarabes, ampollas, etc. Pero es obligatorio que adviertan del peligro que supone su consumo elevado (1). *No son medicamentos* ya que no curan ninguna enfermedad, aunque pueden colaborar a lograr cierto bienestar.

Los **suplementos** son productos que están elaborados para **suplir de manera parcial o total una comida**. Con un suplemento se suple aquello que “no está” en el cuerpo. Están dirigidos a corregir limitaciones nutricionales debidas a ingestas incorrectas o insuficientes de alimentos.

La suplementación es necesaria para ayudar a personas que sufren deficiencias nutricionales o situaciones especiales en que se necesita apoyo. Es el caso de la práctica de un deporte profesional, lactantes, personas de edad muy avanzada, etc. en



las cuáles la propia situación puede provocar o agravar una carencia nutricional. Hay también suplementos enterales o parentales que se utilizan para nutrir a enfermos (suplen la dieta). Hay un grupo de suplementos que son sustitutivos de una comida, por tanto su finalidad es la proveer una comida completa con adecuadas proporciones de macronutrientes y micronutrientes, aunque a veces su contenido energético es reducido. Se encuentran en forma de barritas, polvo o líquidos.

Normalmente aportan un porcentaje elevado de la dosis diaria recomendada de vitaminas y minerales y una gran cantidad de proteínas, siendo su contenido en hidratos carbono moderado. Esto no ocurre con los complementos, ya que por definición, un complemento no se fabrica para desplazar al alimento.

Las principales **diferencias** entre complementos y suplementos son:

- El complemento podría ser un alimento convencional. El suplemento no.
- El complemento no se elabora necesariamente para cubrir deficiencias nutricionales. Se exige que cubra como mínimo un 15 % de las necesidades básicas recomendadas.
- Puede ser ideado para incrementar los nutrientes de la dieta. Es decir, implica un aporte extra de energía o nutrientes, o ambas cosas.

Por ello surge la siguiente pregunta: ¿Son los complementos necesarios? Y en caso afirmativo ¿Quién los necesita?

En la actualidad se están tomando complementos en muchas etapas de la vida. Por ejemplo desde la etapa pregestacional o gestacional a la lactancia donde se aconseja la vitamina D. Son frecuentes los complementos a base de vitaminas y minerales para el adolescente, la mujer pre y postmenopáusica, o el soporte de complementos y suplementos en el anciano.

2. PORCENTAJE DE VENTAS

Para la elaboración de esta apartado se han consultado distintos informes (2). Según el realizado por Transparency Market Research, el mercado global de los complementos alcanzará los 204,8 mil millones de Dólares en 2017, presentando una tasa de crecimiento anual del 6,3 % (3).

Según datos del International Marketing Service (IMS) referidos a 2015: El mercado global de productos de nutrición ha pasado desde 472,7 millones en 2005 a los 608,3 millones en 2014. De estos, es el segmento de los complementos alimenticios el que mayor mercado ocupa (440 millones en 2014, un 3,5% más que en 2013) (4).



En la Tabla 1 se resumen los principales grupos de complementos

Tabla 1. Principales grupos de Nutraceuticos

Grupo Nutraceutico	Unidades 2015	Valores 2015	PVP medio
Adelgazantes	2.362.541	36.175.912,57	15,31
Antiinflamatorios	1.456.820	19.147.177,61	13,14
Digestivo	2.740.424	27.452.731,40	10,02
Diuréticos	365.827	6.285.321,66	17,18
Hepatoprotectores	470.508	5.051.854,08	10,74
Laxantes	1.348.646	10.869.264,55	8,06
Otros	15.492.788	188.382.412,00	12,16
Reguladores de Colesterol	343.543	6.848.145,64	19,93
Sistema nervioso	3.352.149	30.853.788,62	9,20
Vitaminas/Minerales	8.842.660	133.928.364,73	15,15

Fuente: IMS (5)

Es de destacar la importancia que tienen los complementos vitamínicos y minerales dentro del mercado español, suponiendo casi la cuarta parte del mercado total nutraceutico. Este aspecto se resume en la **Figura 1**, seleccionando los valores de 2015:

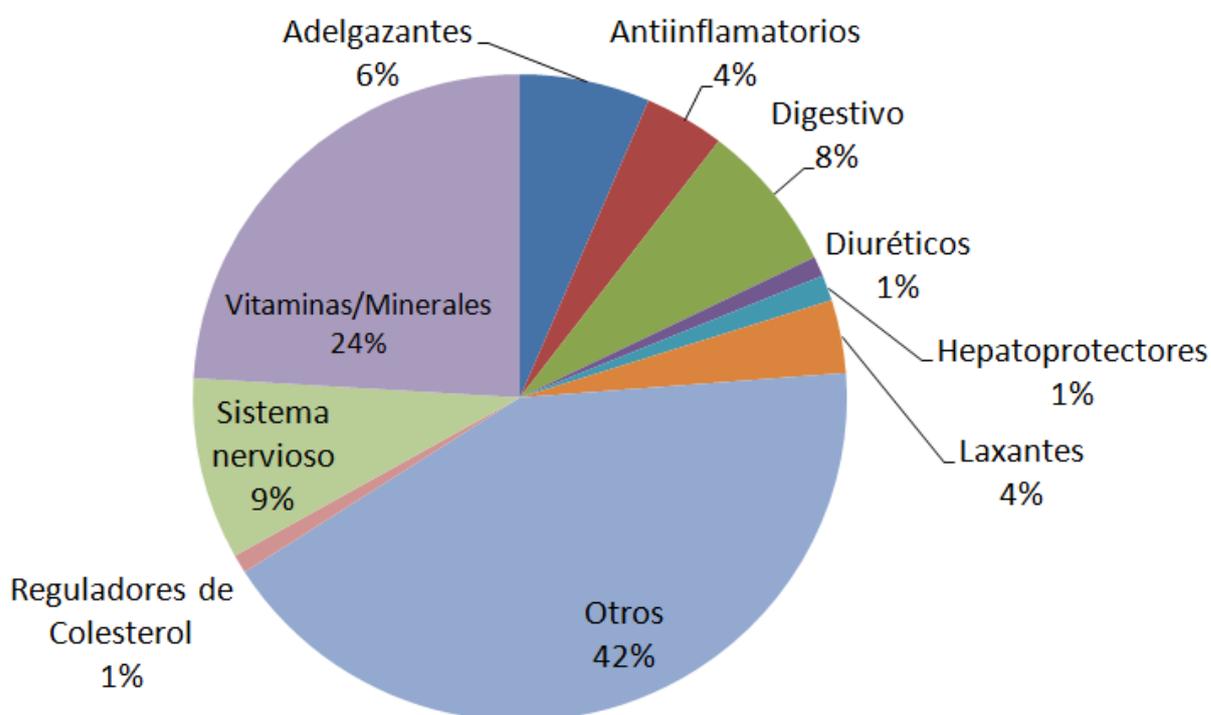


Figura 1. Mercado Español de Complementos Alimenticios. Fuente: (2)



Dentro del grupo de vitaminas y minerales, destaca la gran cantidad de complementos con vitaminas con carácter antioxidante (p.ej. Vitaminas C y E), seguidos de los de vitamina B₁₂. Entre los minerales, los que más abundan son los complementos de magnesio y cinc (**Figura 2**).

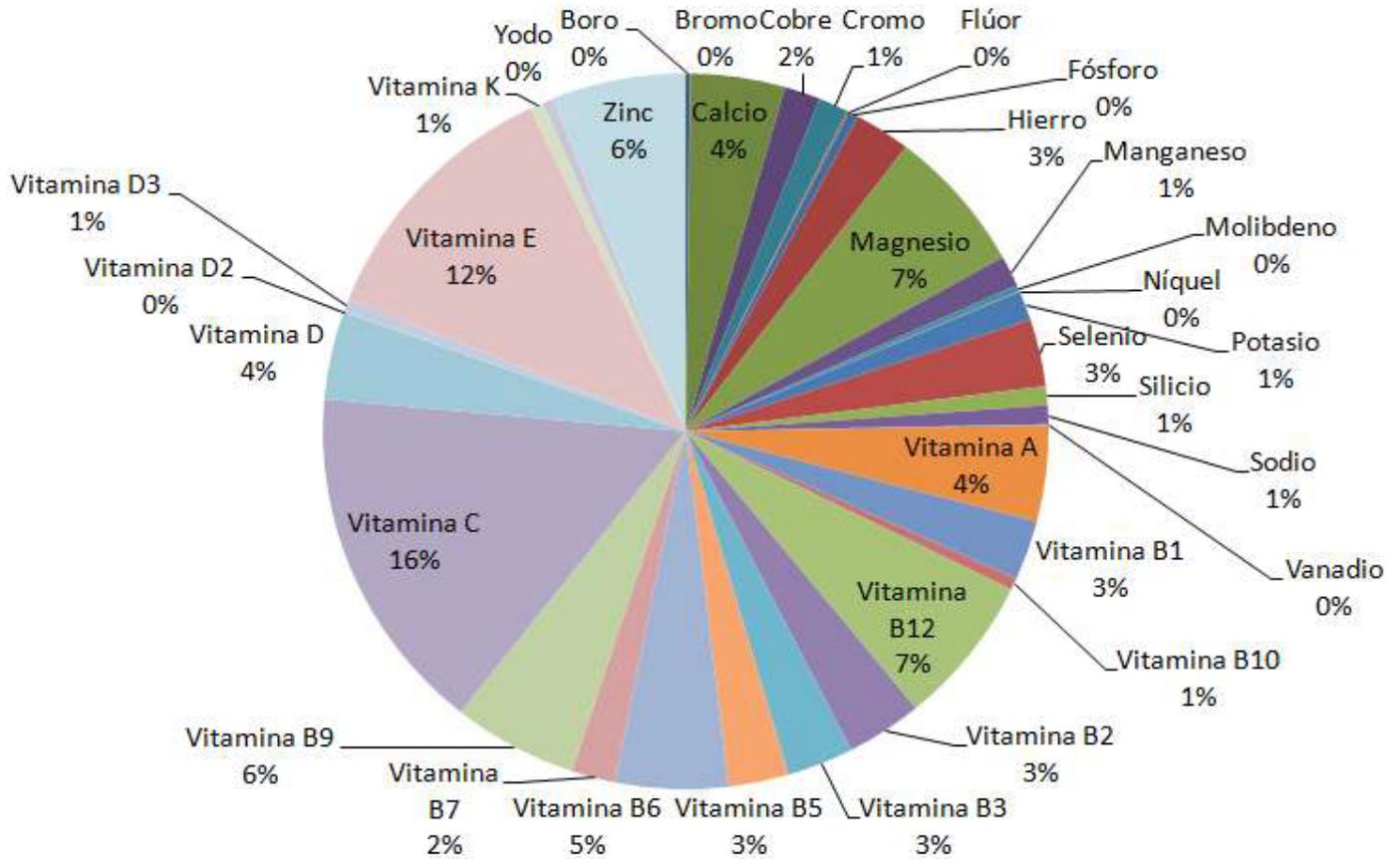


Figura 2. Grupo de Vitaminas y Minerales

Existe un alto factor de riesgo en la aparición de deficiencias nutricionales por causa de consumo de alimentos refinados y la obsesión que hay en la población respecto a adelgazar. Esto provoca deficiencias vitamínicas y minerales (6), por lo que debemos preguntarnos en qué momentos deben tomarse o prescribirse. A este respecto parece lógico hacerlo en situaciones en las que el organismo demande una dosis extra como en casos de estrés, deporte intenso, embarazo, lactancia, etc., garantizando así, un aporte necesario para cubrir las necesidades del organismo (7).

En la Tabla 2 se resumen los complementos de vitaminas y minerales más utilizados en España (8).



Tabla 2. Complementos de vitaminas y minerales más utilizados en España. Fuente (8).

Microingesta	Número de C.A.
Boro	28
Bromo	4
Calcio	640
Cobre	246
Cromo	200
Flúor	14
Fósforo	68
Hierro	382
Magnesio	398
Manganeso	213
Molibdeno	41
Níquel	6
Potasio	204
Selenio	464
Silicio	332
Sodio	328
Varadio	7
Vitamina A	864
Vitamina B1	412
Vitamina B10	81
Vitamina B12	1016
Vitamina B2	513
Vitamina B3	453
Vitamina B5	407
Vitamina B6	765
Vitamina B7	292
Vitamina B9	444
Vitamina C	2414
Vitamina D	804
Vitamina D2	5
Vitamina D3	38
Vitamina F	1822
Vitamina K	93
Yodo	73
Zinc	304

Como resumen, se puede concluir que la media de la ingesta de micronutrientes supera el 80 % de las ingestas de referencia, excepto en el caso del zinc, hierro en mujeres en edad fértil, vitamina A, vitamina D y ácido fólico, en los que se podría considerar que existen ingestas inadecuadas

La **Figura 3** muestra una comparación entre hombres y mujeres de la frecuencia de consumo de Complementos Alimenticios.

Un estudio Europeo (9) corroborado por la encuesta ENIDE (10) demuestra la baja ingesta actual en España de vitamina A, vitamina D, ácido fólico y cinc debido al bajo consumo de frutas, verduras y legumbres. Respecto a la ingesta de hierro, existen discrepancias en los valores de referencia y recomendaciones señalando el estudio que son bajas las ingestas para la población Española; sin embargo considerando los Ingestas de referencia del Instituto de Medicina americano (11) solo un pequeño porcentaje de la población está en riesgo de ingesta insuficiente. La ingesta de potasio, dado el consumo cada día menor de vegetales, también es baja, lo que incide en el incremento de la prevalencia de hipertensión registrado en la población española.

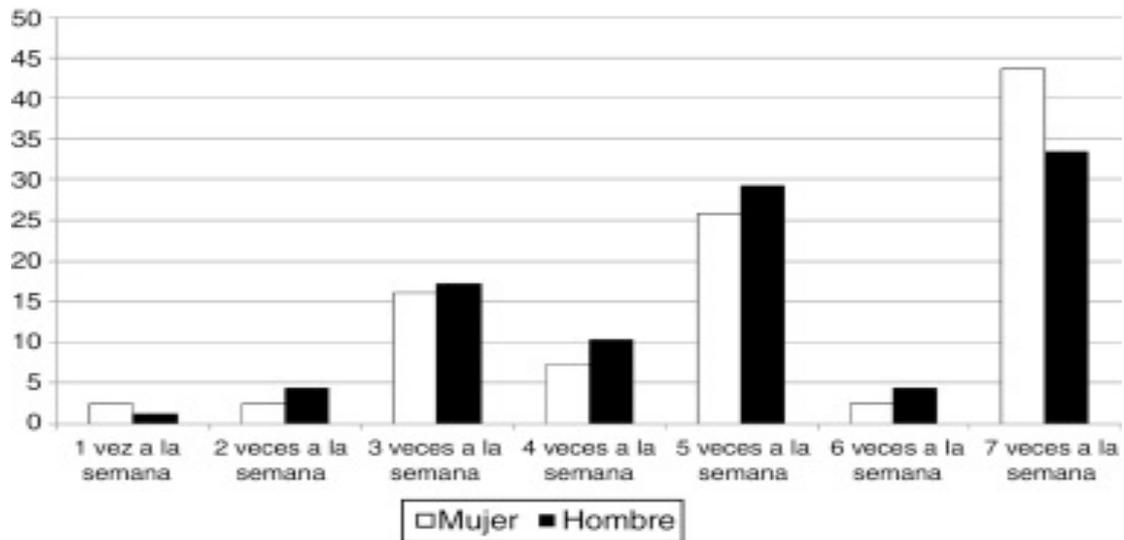


Figura 3. Frecuencia de consumo de Complementos Alimenticios en hombres y mujeres

En la siguiente tabla, se comparan las ingestas observadas de micronutrientes con las ingestas diarias recomendadas por edad y sexo (12).

Tabla 3. IDR españolas

Categoría Edad (años)	Energía	Proteínas	Ca	Fe	I	Zn	Mg	K	P	Se
	(1) (2) kcal	(3) g	mg	mg	µg	mg	mg	mg	mg	µg
Niños y niñas										
0,0-0,5	650	14	200	7	35	3	60	800	300	10
0,6-1	950	20	260	7	45	5	85	700	250	15
2-3	1.250	23	700	7	55	10	125	800	400	20
4-5	1.700	30	1.000	9	70	10	200	1.100	500	20
6-9	2.000	36	1.000	9	90	10	250	2.000	700	30
Hombres										
10-12	2.450	43	1.300	12	125	15	350	3.100	1.200	40
13-15	2.750	54	1.300	15	135	15	400	3.100	1.200	40
16-19	3.000	56	1.300	15	145	15	400	3.500	1.200	50
20-39	3.000	54	1.000	10	140	15	350	3.500	700	70
40-49	2.850	54	1.000	10	140	15	350	3.500	700	70
50-59	2.700	54	1.000	10	140	15	350	3.500	700	70
60 y más	2.400	54	1.200	10	140	15	350	3.500	700	70
Mujeres										
10-12	2.300	41	1.300	18	115	15	300	3.100	1.200	45
13-15	2.500	45	1.300	18	115	15	330	3.100	1.200	45
16-19	2.300	43	1.300	18	115	15	330	3.500	1.200	50
20-39	2.300	41	1.000	18	110	15	330	3.500	700	55
40-49	2.185	41	1.000	18	110	15	330	3.500	700	55
50-59	2.075	41	1.200	10	110	15	300	3.500	700	55
60 y más	1.875	41	1.200	10	110	15	300	3.500	700	55
Gestación (2.ª mitad)	+250	+15	1.300	18	+25	20	+120	3.500	700	65
Lactancia	+500	+25	1.300	18	+45	25	+120	3.500	700	75



Categoría Edad (años)	Tiamina	Riboflavina	Equivalentes de niacina (4) (5)	Vitamina B ₆	Folato (6)	Vitamina B ₁₂	Vitamina C	Vitamina A: Eq. de retinol (7)	Vitamina D (8)	Vitamina E (9)
	(4) mg	(4) mg	mg	mg	µg	µg	mg	µg	µg	mg
Niños y niñas										
0,0-0,5	0,3	0,4	4	0,3	40	0,3	50	450	10	6
0,6-1	0,4	0,6	6	0,5	60	0,3	50	450	10	6
2-3	0,5	0,8	8	0,7	100	0,9	55	300	15	6
4-5	0,7	1	11	1,1	200	1,5	55	300	15	7
6-9	0,8	1,2	13	1,4	200	1,5	55	400	15	8
Hombres										
10-12	1	1,5	16	1,6	300	2	60	1.000	15	10
13-15	1,1	1,7	18	2,1	400	2	60	1.000	15	11
16-19	1,2	1,8	20	2,1	400	2	60	1.000	15	12
20-39	1,2	1,8	20	1,8	400	2	60	1.000	15	12
40-49	1,1	1,7	19	1,8	400	2	60	1.000	15	12
50-59	1,1	1,6	18	1,8	400	2	60	1.000	15	12
60 y más	1	1,4	16	1,8	400	2	60	1.000	20	12
Mujeres										
10-12	0,9	1,4	15	1,6	300	2	60	800	15	10
13-15	1	1,5	17	2,1	400	2	60	800	15	11
16-19	0,9	1,4	15	1,7	400	2	60	800	15	12
20-39	0,9	1,4	15	1,6	400	2	60	800	15	12
40-49	0,9	1,3	14	1,6	400	2	60	800	15	12
50-59	0,8	1,2	14	1,6	400	2	60	800	15	12
60 y más	0,8	1,1	12	1,6	400	2	60	800	20	12
Gestación (2.ª mitad)	+0,1	+0,2	+2	1,9	600*	2,2	80	800	15	+3
Lactancia	+0,2	+0,3	+3	2	500	2,6	85	1.300	15	+5

* Primera y segunda mitad de la gestación

Fuente: Moreiras-Varela et al. (9)

2.1. Resumen de Ventas de Complementos

De los datos de IMS correspondiente a 2015 (5), en los que se ha considerado aquellos que venden más de 40.000 unidades anuales, podemos extraer algunas conclusiones sobre el mercado de complementos alimenticios en España:

1. Respecto de los precios de venta al público, 56 productos están por debajo de 10 Euros y solo 38 por encima. Así pues, lo que más se venden son los más baratos.

2. Los complementos polivitamínicos son un segmento muy importante, ya que se venden casi 2,8 millones de unidades, lo que supone casi 35 millones de Euros.



3. Los productos para pre-concepción, embarazo y lactancia expenden 1,5 millones de unidades lo que implica 27 millones de Euros.

4. El grupo de los laxantes supone casi 1,7 millones de unidades y 10,4 millones de Euros de venta.

5. Es interesante el nuevo posicionamiento de los productos para "sueño" (852.000 Unidades y 7,1 millones de Euros) y para relax/relajación (608.000 unidades y 2,9 Millones de Euros).

6. Los probióticos se expenden sobre todo en el segmento infantil (710.259 unidades y 10,26 millones de Euros). Por ello se debe tener en cuenta a este grupo de complementos ya que se prevé un importante aumento de unidades.

7. La nutricosmética se mueve hacia el anti-aging con antioxidantes, así solo de un producto se venden 146.425 unidades lo que supone 6 millones de Euros. La nutricosmética clásica se mantiene con genéricos baratos como la levadura de cerveza y germen de trigo (se dispensan 77.586 unidades lo que supone 733.963 Euros). También es de destacar un polivitamínico con posicionamiento antioxidante referido a la piel (98.377 unidades y 2,1 millones de Euros).

8. Los productos articulares se mueven hacia el posicionamiento anti-inflamatorio, así de un se han vendido 51.198 unidades y 695.780 Euros. Sin embargo, el producto articular que más se vende es muy barato y contiene colágeno y magnesio (138.543 unidades y 1,17 millones de Euros. El magnesio como composición única vende 556.055 unidades y 2,94 millones de Euros.

9. Es llamativa la venta de un complemento para problemas de audición (127.738 unidades y 2,7 millones de Euros). Muy dispensado en el caso de tinnitus.

10. Los productos del segmento de "control de peso" que más se venden son: termogénicos (192.386 unidades y 3,32 millones de Euros) seguido de drenantes/detoxicantes (183.254 unidades y 2,16 millones de Euros).

11. Los productos con el claim "mental" venden 207.890 unidades y 3,85 millones de Euros y cabe destacar que la mayor venta es para "prevenir la depresión". Otro grupo son los "polivitamínicos para estudiantes" que ocupan este segmento (65.644 unidades y 871.095 Euros en ventas).

12. Es curioso como la vitamina C sigue teniendo un papel destacado, particularmente en los meses de invierno, expendiéndose 435.027 unidades con un montante de 5,39 millones de Euros).

13. Los productos para prevenir infecciones urinarias están incrementando su cuota de mercado, vendiendo el líder 72.901 unidades y 1 millón de Euros y con un precio de 14,40 Euros.

14. Los productos del sector "menopausia" suponen 492.058 unidades y 9,7 Millones de Euros, siendo el precio del producto más vendido 11,67 Euros.

En la **Figura 4** se presenta información según el IMS en 2015 de las ventas en España de diferentes sectores de complementos.

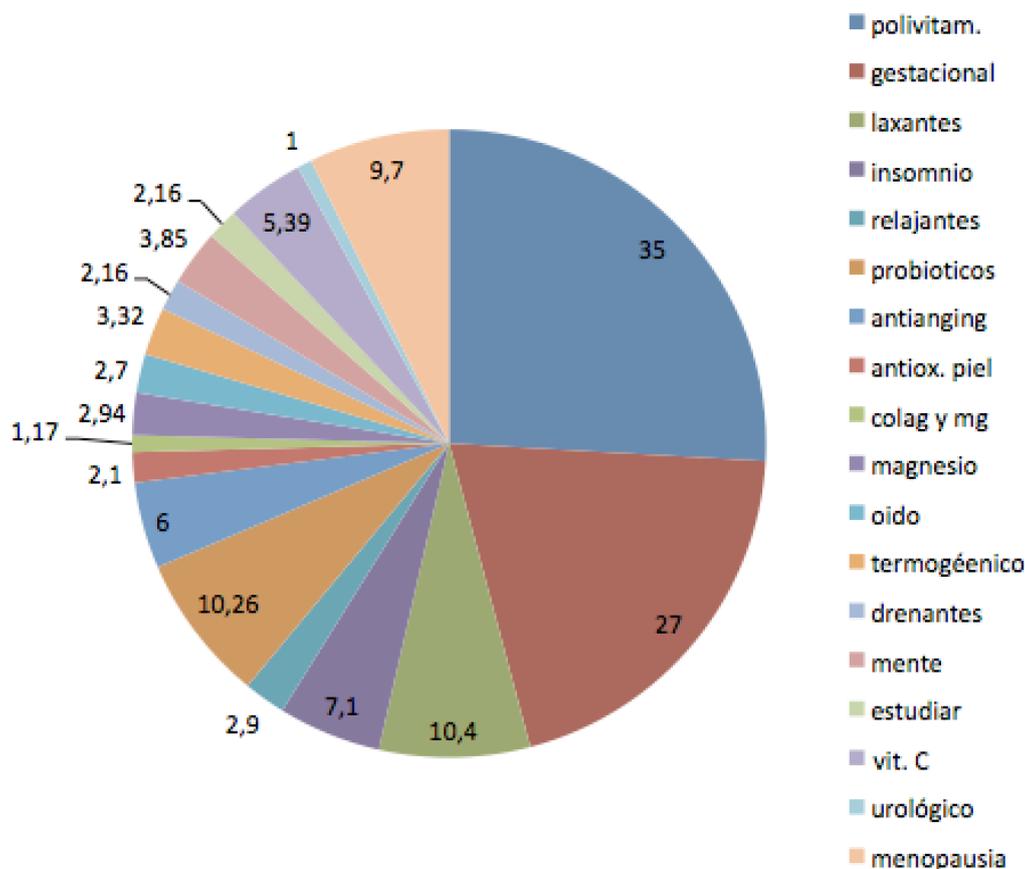


Figura 4. IMS ventas en España 2015

3.-PLANTAS MEDICINALES

Según la OMS, una planta medicinal es aquella que, en uno o más de sus órganos, contiene sustancias que pueden ser utilizadas con fines terapéuticos o preventivos o que son precursores para la semisíntesis químico-farmacéutica (13). Sin embargo, numerosas plantas medicinales son utilizadas en complementos alimenticios y se presentan al público sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas.

Según datos del año 2014 en España, aproximadamente un 40% de las ventas de productos de fitoterapia, se realizan en Farmacia. Estas ventas crecieron de un 8 a un 10% interanual, mientras que las correspondientes a herboristerías/grandes superficies, según datos IMS de crecimiento en Europa (5), decrecen o se mantienen estables.

Un estudio realizado en cuatro colegios de farmacéuticos de Cataluña en 2003 (14) reveló, entre otros datos de interés, que el 43 % de enfermos crónicos de 11.787 pacientes consultados, consumían en adición a sus tratamientos plantas medicinales y que el 41,5 % de éstos lo hacían para el mismo problema de salud para el cual estaban siendo tratados. En la mayoría de los casos el tratamiento fitoterápico era de *motu proprio* y sin mediar consulta al médico o solicitar consejo al farmacéutico.



Los datos publicados por INFITO en 2008 (15) sobre una muestra de 1.833 encuestas telefónicas asistidas por ordenador en todo el territorio nacional, destacaron que una tercera parte de la población española consume plantas medicinales con fines terapéuticos, con una incidencia clara de la tradición en su consumo.

En 2011, las vocalías de Plantas Medicinales y Homeopatía de los colegios de A Coruña, Asturias, Barcelona, Madrid, Murcia, Tarragona y Sevilla, realizaron un estudio piloto (16) consistente en una encuesta aleatoria a la población general adulta (520 usuarios mayores de 18 años), reclutados en farmacias voluntarias. El 73% respondió que consumían o habían consumido productos de fitoterapia y el 68% de los encuestados la consideraron eficaz. La farmacia fue citada por un 34% de los encuestados como fuente de recomendación, ocupando, en segundo lugar, la automedicación (32%) y los herbolarios (15%). El 86,5% de los encuestados afirmaron saber lo que era la fitoterapia y un 76% mostró interés por adquirir más conocimientos sobre las plantas medicinales.

Según el resultado de la primera encuesta europea sobre el consumo de Complementos Alimenticios a base de plantas (17,18), Italia y España son los países donde se comercializan más variedad de estos productos.

En la **Figura 5** se presenta un ciclograma sobre los diferentes tipos de establecimientos donde se realiza la venta de productos de fitoterapia (16).

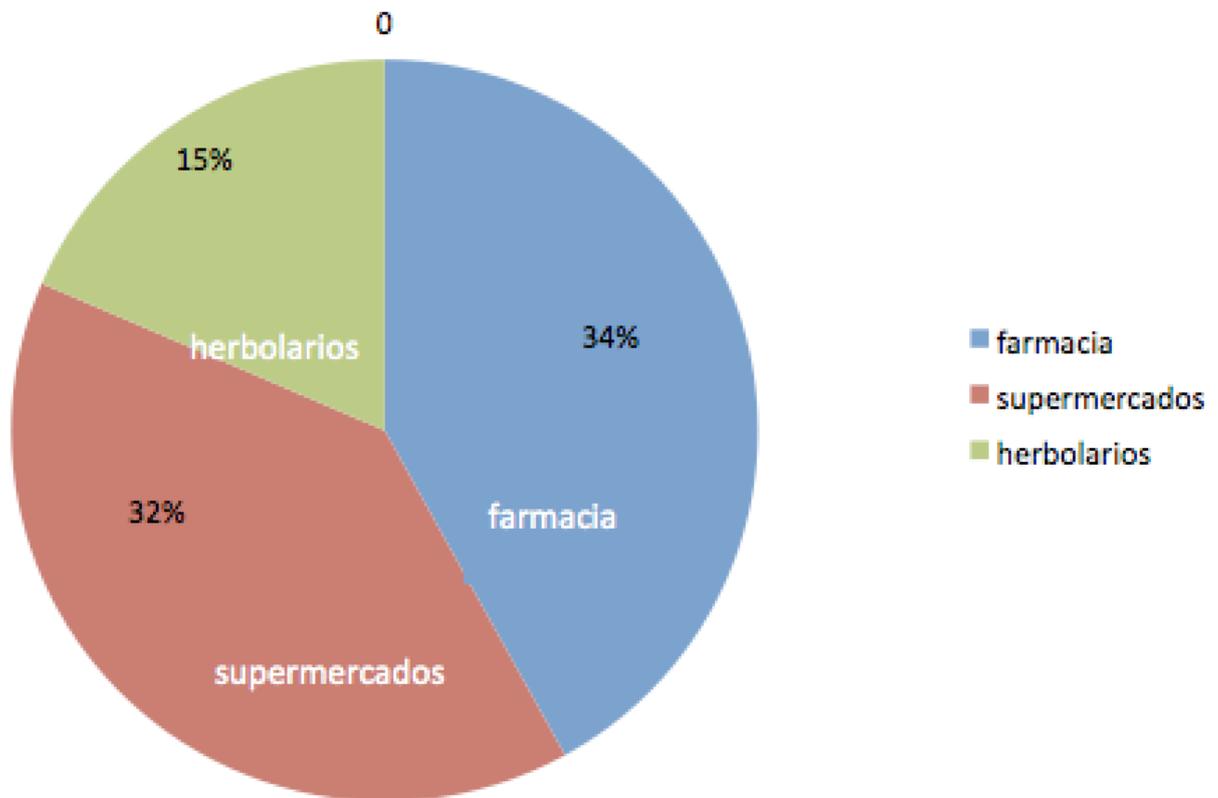


Figura 5. Ventas de productos de fitoterapia en diversos tipos de establecimientos. Fuente: Alonso (16).



No obstante se hace necesario tener en cuenta y diferenciar entre distintos aspectos y definiciones que se exponen brevemente a continuación (15). Entre ellos tenemos los siguientes productos:

- Fitoterapia
- Medicamentos tradicionales de plantas (MTP) pulverizadas
- Especialidad farmacéutica publicitaria (EFP) en extractos
- Plantas medicinales como productos sanitarios. Ej.: plantago
- Complementos alimenticios

Fitoterapia: Se entiende por fitoterapia el uso de productos de origen vegetal para la prevención, la curación o el alivio de una amplia variedad de síntomas y enfermedades (15). Actualmente los medicamentos con plantas medicinales se regulan mediante la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios y el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Medicamentos Tradicionales de Plantas (MTP): Se autoriza la venta libre de productos con plantas medicinales tradicionalmente consideradas como medicinales, siempre y cuando no hagan referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas. En este caso la venta puede hacerse en el canal farmacéutico o fuera del mismo. Cuando las plantas medicinales hagan referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas su dispensación al público será exclusiva de las oficinas de farmacia, ya que **son medicamentos** (15).

Los requisitos necesarios para registrar los MTP son (15):

- Que esté concebido y destinado para su utilización sin la necesidad de un médico.
- Que su administración sea en base a una dosis y posología determinada.
- Que su administración sea por vía oral, por inhalación o vía externa.
- Que su uso farmacológico haya sido como mínimo por un periodo de 30 años, dentro de los cuales 15 años en la comunidad Europea.
- Que el producto no sea nocivo y la eficacia se deduzca de su utilización.

La aparición de los nuevos medicamentos tradicionales de plantas sustituye a los antiguos medicamentos con Registro Especial de planta medicinal.

3.1. Motivos de Compra de Complementos a Base de Plantas

En la Figura 6 se resumen los motivos más importantes relacionados con la adquisición de complementos alimenticios. Entre los motivos que inducen a preferir en la población los complementos alimenticios a base de plantas (19) se encuentran: Percepción de seguridad absoluta de uso y falta de interacción con otros medicamentos. Además se observa que casi tres cuartas partes de los consumidores no habían comentado al médico, farmacéutico o enfermera sobre su consumo; que casi el 90% de ellos no había sido preguntados sobre su consumo por parte del médico o enfermera; que el 58% de los consumidores tomaban simultáneamente alguna medicación de forma crónica.

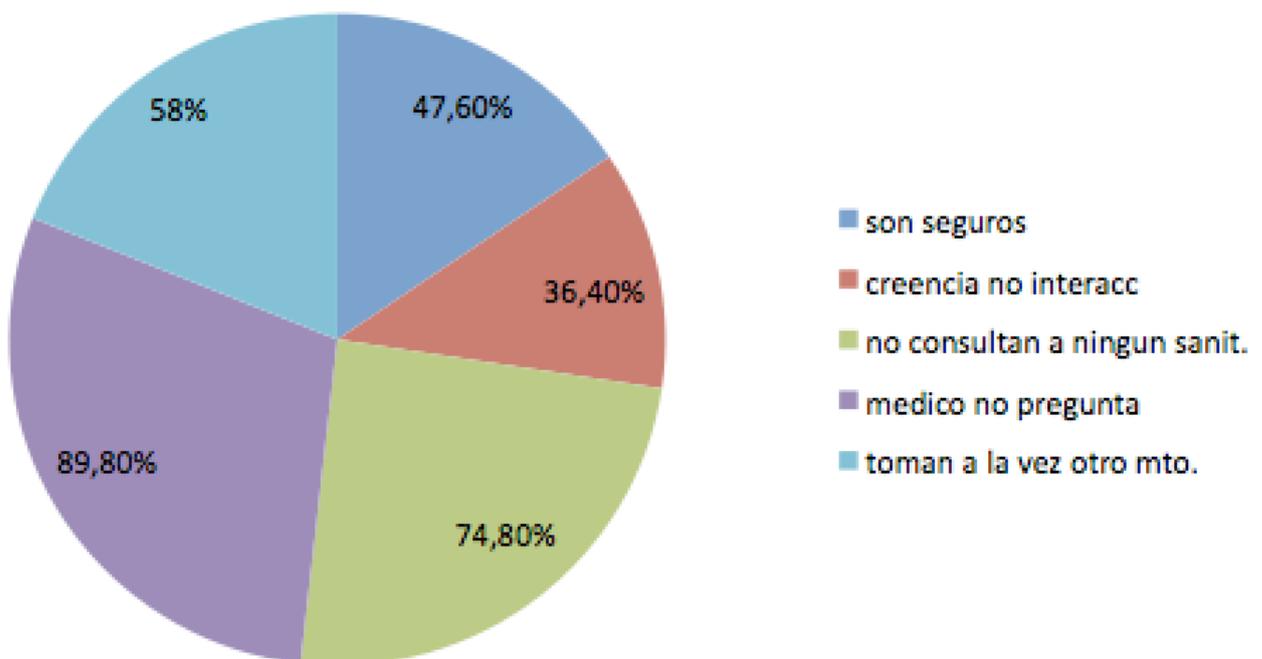


Figura 6. Motivos de compra de complementos alimenticios. Fuente: Carretero (19).

También debemos señalar que los complementos a base de plantas se aplican a diferentes trastornos o patologías, entre los destacan: Insomnio, resfriados/gripes, problemas digestivos, desánimo, depresión, sobrepeso (15).

3.2. Complementos Alimenticios más consumidos

La **Figura 7** muestra un esquema de los Complementos alimenticios más consumidos en el año 2015 (17, 18). Los datos proceden de una encuesta realizada como parte del proyecto co-financiado por la Comisión Europea "PlantLIBRA". Esta encuesta dio como resultado en orden decreciente:

- Ginkgo: muy usado como vasodilatador cerebral en personas mayores.
- Onagra: recomendado para dolores menstruales. Rica en ácidos grasos poliinsaturados.
- Alcachofa: la que más productos la contienen. Hepatoprotectora, depurativa, reduce niveles de lípidos en sangre.
- Ginseng: mejora el estado físico e intelectual por sus propiedades como tónico y revitalizante.
- Aloe: emoliente para la piel. Antiséptica, buena para evitar estreñimiento, mejora sistema inmune.
- Valeriana: sedante, relajante, favorece conciliación del sueño. Utilizada en deshabitación tabáquica.
- Melisa: sedante, relajante muy buena para evitar la ansiedad. Favorece el sueño. Evita molestias gastrointestinales.
- Isoflavonas de la Soja: ayudan a disminuir los sofocos y trastornos del periodo menopáusico.



- Equinácea: muy usada para prevenir resfriados y gripes por aumentar la producción de glóbulos blancos y por su acción inmunoestimulante.
- Arándano: recomendable para los problemas de micro circulación como el “síntoma de piernas cansadas”. También se recomienda para mejorar la visión nocturna.. La variedad de arándano rojo es muy dispensada por los urólogos para problemas de cistitis recurrentes.

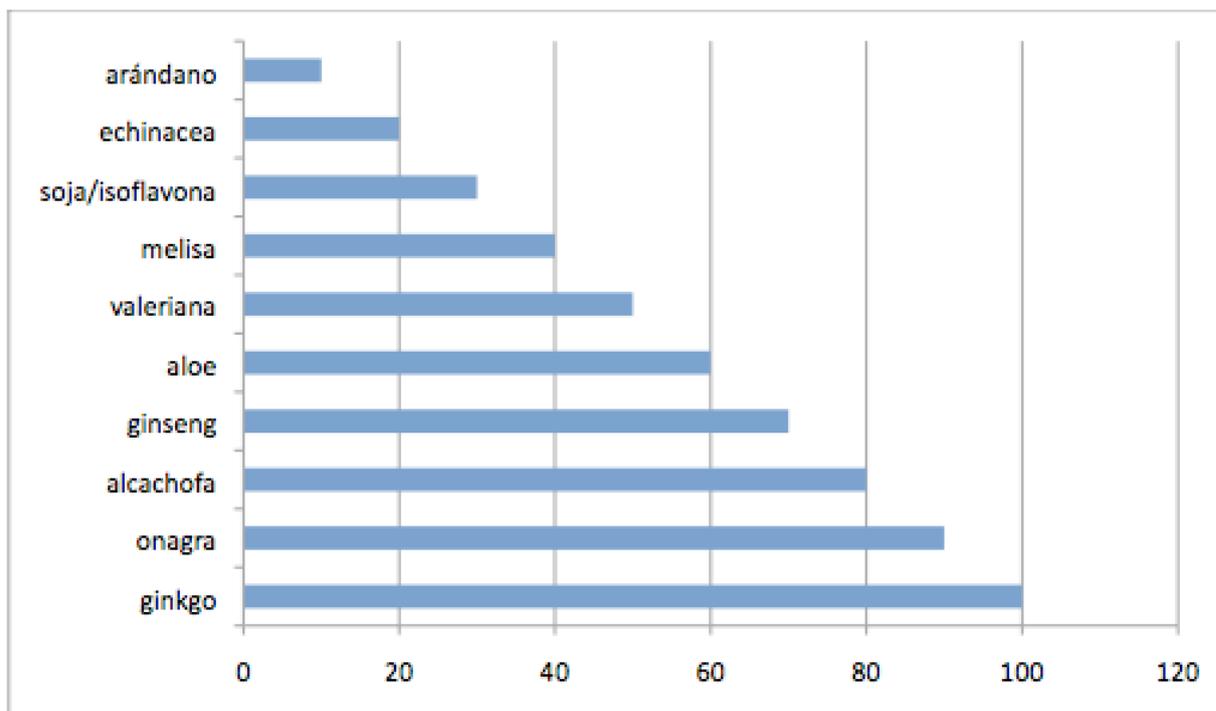


Figura 7. Complementos más consumidos 2015.

Entre los productos más buscados en Oficinas de Farmacia, destacan la Valeriana y sus mezclas con Pasiflora y Melisa principalmente, Amapola de California, Echinacea, Própolis, Uña de Gato, Ginseng, Jengibre, Arándano, Soja (20).

Destacar que el grupo de productos para el “insomnio/ depresión” es uno de los más demandados. No obstante, debemos incidir en que si estos productos se dispensan sin el control de un experto sanitario, el riesgo de sufrir una interacción se maximiza. Esto implica que deba haber una concienciación creciente de los riesgos de la automedicación y de la adquisición de tales productos sin el consejo profesional.

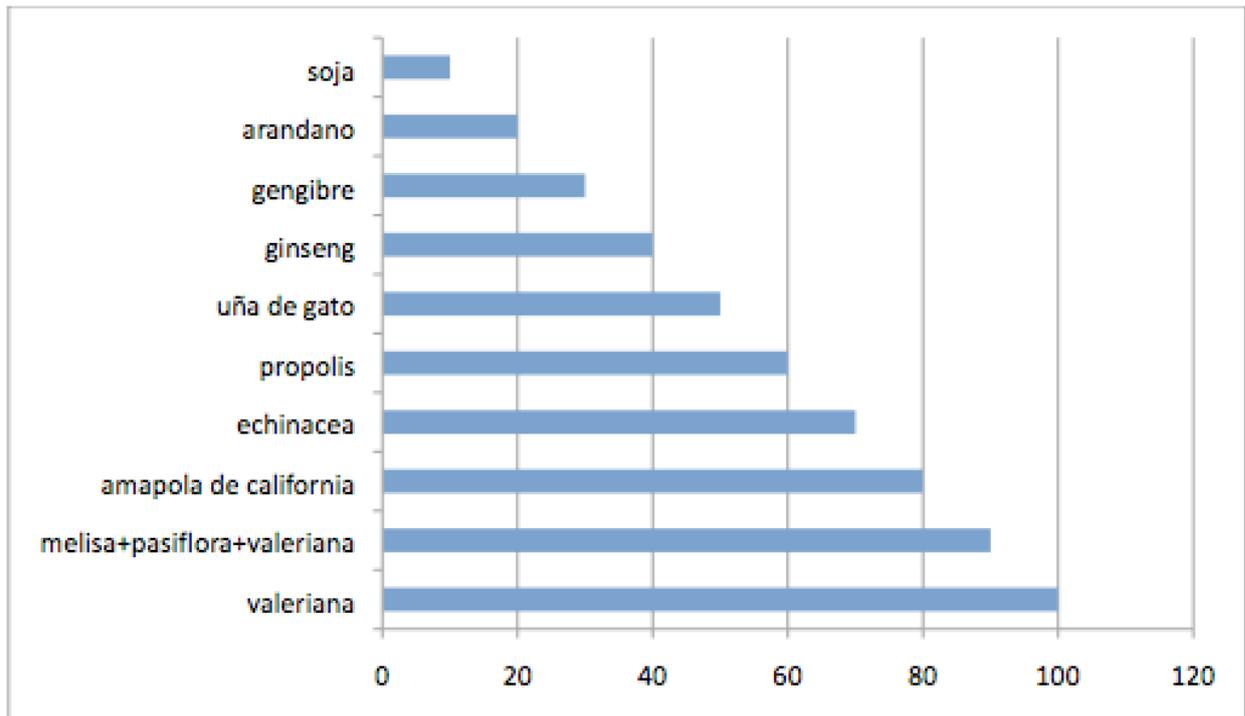


Figura 8. Complementos más buscados en Oficinas de Farmacia.

3. 3. Complementos a Base de Plantas para la Obesidad

Estos productos pueden clasificarse (21)atendiendo a la forma de actuación y según su aplicación para diferentes sintomatologías:

3.3.1. Por la Forma de Actuación.

Los complementos, según su forma de actuación (21) se pueden clasificar en:

- **Quemagrasas:** Té, carnitina, guaraná, mate, cáscara sagrada.
Estos productos “quema-grasas”son ayudas que favorecen la utilización metabólica de la grasa. Contienen principios activos que por sus propiedades pueden activarla o lo acelerarla.
 - En el caso del té, sus polifenoles estimulan la oxidación de las grasas, disminuyendo los niveles de lípidos en sangre. El mecanismo aparece ligado a su efecto termogénico (22). Muy usado para evitar el decaimiento en los regímenes alimenticios.
 - Guaraná: sus semillas poseen un alto contenido en cafeína superior al té y al café. También estimula la liberación de catecolaminas como la adrenalina, permitiendo que el organismo “queme” más rápidamente las grasas. Buen estimulante para combatir el decaimiento de las personas a dieta.
 - Cáscara Sagrada: Muy buena en el tratamiento del estreñimiento ocasional. No debe usarse en niños menores de 12 años.
- **Supresión del apetito:** fucus, glucomanano.
Fucus: es un alga con alto contenido proteico y en fibra saciante formadora de geles, produce una acción de plenitud cuando se ingiere. También contiene mucha cantidad de minerales (hierro, manganeso, yodo, etc.) y de vitaminas. Su



alto contenido en fibra, ayuda potencialmente contra el estreñimiento, si bien su alta fermentabilidad colónica implica que lleguen al recto poca cantidad de residuos. Todas estas propiedades hacen que sea muy utilizado en los regímenes de adelgazamiento.

- Glucomanano: absorbe mucha agua, formando un gel en el estómago que retrasa el vaciamiento, dando plenitud. Este proceso reduce la absorción de grasa y glucosa (22). Si bien se ha señalado que evita estreñimiento asociado a los regímenes, su alta fermentabilidad colónica implica que lleguen al recto poca cantidad de residuos.

- Diuréticos: alcachofa, piña, ortosifón, cola de caballo, diente de león, velosilla.
 - La cola de caballo es un gran remineralizante óseo por su alto contenido en sílice. Estimula también la síntesis de colágeno ayudando a la regeneración articular. En el caso de sobrepeso, se utiliza por sus propiedades diuréticas.
 - Diente de León: se utiliza en caso de trastornos digestivos y ayuda a incrementar la secreción de bilis. Diurético usado para eliminar las “arenillas renales” y para detoxificar.
 - Velosilla: contiene flavonoides que favorecen una acción diurética. También elimina los cloruros retenidos en los tejidos, por lo que se utiliza en aquellos regímenes sin sal.
- Degradación lípidos: alcachofa, cascara naranja amarga, *Garcinia cambogia*.
 - Cáscara de naranja amarga: tiene propiedades antiinflamatorias, antibacterianas, y anti fúngicas. Utilizada para problemas digestivos y en dietas para eliminar el apetito. Su uso como producto termogénico está muy cuestionado.
 - *Garcinia cambogia*: fruto rico en ácido hidroxícitrico que actúa en el hígado produciendo una ralentización de la producción y almacenamiento de grasa procedente del metabolismo de las proteínas y azúcares.
- Fibras dietarias: fasolina
 - Fasolina: la vaina de la judía es rica en fibra, pectinas, taninos y flavonoides que una vez en el intestino, ralentizan la absorción de glucosa por actuar evitando la actuación de ciertos enzimas gástricos. Por ello se recomienda en regímenes de adelgazamiento. También tiene propiedades diuréticas.
- Zumos a base de limón, alcachofa, espárrago, romero, diente de león.
 - Diente de León: recomendado en casos de dispepsia y trastornos digestivos. También estimula la producción de bilis. Diurético y depurativo del organismo.

3.3.2. Según las Distintas Sintomatologías para las que se emplean.

La clasificación de estos productos “antiobesidad” (23) se extiende a:

- Celulitis: camilina, ananás
 - Ananás: se utiliza el tallo que contiene alta cantidad de un enzima proteolítica (bromelina) con capacidad de fraccionar las proteínas, haciéndolas más digeribles y a su vez evita un incremento de insulina en sangre. Eficaz para combatir el peso excesivo asociado a la retención hídrica o en celulitis. Favorece la movilización y la eliminación de los depósitos de las grasas. Eficaz también para la reabsorción de edemas.



- Control de peso, cansancio: guaraná, fucus
- Control de peso y diabetes tipo 2: fasolina
- Control de peso y hambre específica de hidratos de carbono y picoteo: Garcinia cambogia
- Control de peso con edema: velosilla, camilina
- Control de peso con retención líquidos: ortosifón, camilina
-Ortosifón: rico en flavonoides, polifenoles, aceites esenciales y potasio. Potente diurético favoreciendo la eliminación de ácido úrico y la urea. También posee propiedades drenantes.
- Control de peso y mucho apetito: glucomanano, mate, camilina
- Control de peso con estreñimiento: camilina, ortosifón
- Control de peso con mala circulación: camilina, velosilla
- Control de peso y ganas de azúcar y picoteo: cromo

Debe señalarse que las ALGAS están adquiriendo importancia incorporándose a Complementos para la obesidad (24), ya que son muy ricas en fibra y minerales sobre todo potasio, calcio, magnesio, hierro y yodo, a parte de su contenido en aminoácidos y ácidos grasos poliinsaturados. También se ha definido que contribuyen a aumentar el metabolismo basal, y a controlar el apetito ya que absorben entre 25-35 veces su volumen en agua, así como sus propiedades antioxidantes e hipocolesterolemiantes; no obstante, debido a las diferencias en la composición de la matriz fibrosa, unas algas difieren claramente de otras, no debiendo generalizarse, ya que incluso se han publicado efectos no deseados con elevación de la colesterolemia y bloqueo del efecto antioxidante (25).

En el tratamiento de la obesidad también existen Complementos que se expenden en Farmacias, pero que **no** son a base de plantas (26); un ejemplo es el cromo. Su presencia en el organismo es indispensable para regular el metabolismo de la glucosa, debido a su efecto favorecedor de la sensibilidad a la insulina.

Así, también es de destacar a la Espirulina. Se encuentra en complementos dietéticos elaborados a base de cianobacterias del género *Arthrospira* (26). Realmente se trata de organismos procariotas, y no de algas como se creía antiguamente. Su principal característica es su alta composición proteica alrededor del 70%, donde la mayoría de los aminoácidos que contiene son esenciales. La espirulina ha sido muy recomendada no solo en dietas para perder peso, sino también en deporte.

El Chitosan. Producto que se extrae de los caparazones de los crustáceos (26) e integrado dentro del amplio grupo de Complementos con fibra. Muy utilizada en dietas de adelgazamiento por tener fama de “atrapar” el exceso de grasas en el intestino, impidiendo su absorción. Es un tipo de fibra que tiene la propiedad de hincharse con el agua, formando geles y provocando saciedad. Se ha reportado su papel evitando el estreñimiento y protegiendo al intestino por la acción de los productos metabólicos de la microflora.



4.-PROBLEMAS DERIVADOS DEL CONSUMO DE COMPLEMENTOS

La creencia generalizada de que “todo lo natural es sano” tiene una gran influencia en el consumo de este tipo de complementos (26). Sin embargo, no está bien cuantificada la cantidad de problemas que pueden provocar el consumo de estos complementos sin el consejo de un experto sanitario. Unos ejemplos serían a nivel de Alergias, adulteraciones, contaminaciones e interacciones-complemento-fármaco.

Por ello el estudio detallado de la composición de los Complementos Alimenticios y sus acciones, así como de sus posibles efectos alergénicos es sin duda tema de enorme interés. También debidos señalar que en muchas situaciones estos productos se venden sin ninguna garantía de control y por personas sin acreditación, por lo que insistimos en la importancia de la vigilancia y denuncia de aquellos productos que se venden sin poseer un mínimo de garantías; no obstante, estos aspectos se salen del contenido de este capítulo, y entran dentro del contexto de la farmacocinética y farmacodinamia (23, 27) por lo que no insistiremos más en ello.

5.- CONCLUSIONES

Entre los productos disponibles se encuentran los complementos y suplementos alimenticios. En España, los complementos alimenticios, se consumen no como medicamentos con la finalidad curativa, sino con el objetivo de prevención y fortificación. También son consumidos por decisión propia.

Son múltiples los complementos alimenticios para la obesidad y en su gran mayoría son productos a base de plantas. Por regla general, se diferencian o por su forma de actuación o por el tratamiento en distintas patologías. El conocimiento de la forma de actuación de cada una de ellas convierte la dispensación de los mismos en un acto reglado y seguro. Dentro de los complementos a base de plantas hay que distinguir los que son y los que no son medicamentos tradicionales de plantas.

La alcachofa es el alimento vegetal que más productos la contienen, mientras que la valeriana es la más vendida. En el canal farmacia el vegetal más vendido es el Gingo Biloba.

De enorme importancia es conocer los efectos no esperados/deseados y las posibles interacciones de los complementos con otros xenobióticos. Por ello es primordial el consejo de un experto sanitario en la dispensación de los mismos y eso hace que no se recomiende la compra de los mismos por internet.

Otro aspecto a tener en cuenta en el caso de la venta por internet, es el laboratorio o industria que lo fabrica o distribuye, ya que no todos cumplen las mismas normas de fabricación; ni tiene en cuenta la importancia de la contaminación y adulteraciones que puedan haber sufrido.

6. AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a M^a José Alonso y a Isabel Santos y al profesor Javier Moran de la Universidad Católica de Murcia por su inestimable ayuda y colaboración.



7. BIBLIOGRAFIA

1. Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios (Texto pertinente a efectos del EEE).
2. Santos I, Moran J. El mercado de los complementos alimenticios en España. <http://www.foodconsulting.es/wp-content/uploads/El-mercado-de-los-complementos-alimenticios-en-Espana.pdf>
3. <http://www.transparencymarketresearch.com/Visitada en marzo de 2017>
4. <http://www.imshealth.com/en/solution-areas/market-insights/Visitada en marzo de 2017>
5. <http://www.imshealth.com/Visitada en marzo de 2017>
6. Flynn A, Moreiras O, Stehle P, et al. (2003). Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods. *Eur J Nutr.* 42: 118-130.
7. Ströhle A, Hahn A. (2013). Food supplements-potential and limits. Part 4: supplements in primary prevention-conceptual aspects. *Med Monatsschr Pharm.* 36(11):422-426.
8. <http://www.vadesan.com/mlogin. Visitada en marzo de 2017>
9. Flynn A, Hirvonen T, Mensink GB, et al. (2009). Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res.* 12;53.
10. Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española (ENIDE). (2011). AESAN, Madrid.
11. Institute of Medicine (IM). (2011). Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. National Academy Press. Washington DC.
12. Moreiras O, Carbajal Á, Cabrera L, et al. (2011). Tablas de composición de alimentos. Edición 15ª. Ediciones Pirámide SA. Madrid.
13. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. WHO, Geneva, 2003.
14. Alonso MJ, Capdevila C. (2005). Estudio descriptivo de la dispensación de Fitoterapia en la farmacia catalana. *Revista de Fitoterapia.* 5(1): 31-39.
15. Centro de Investigación sobre Fitoterapia. (2008). Estudio INFITO sobre el consumo de plantas medicinales en España 2007.
16. Alonso MJ. (2011). Fitoterapia y homeopatía, ¿qué saben nuestros pacientes? Mesa Redonda Organizada por las Vocalías de Plantas Medicinales y Homeopatía de los colegios de A Coruña, Asturias, Barcelona, Madrid, Murcia, Sevilla y Tarragona y AEFHOM (Asociación Española de Farmacéuticos Homeópatas) *Albarelo.* 31(3),
17. Restani P, Di Lorenzo C, Garcia-Alvarez A, et al. (2016). Adverse effects of plant food supplements self-reported by consumers in the PlantLIBRA, survey involving six European Countries. *PLoS One.* 11(2):e0150089.
18. Garcia-Alvarez A, Egan B, de Klein S, et al. (2014). Usage of plant food supplements across six European countries: findings from the PlantLIBRA consumer survey. *PLoS One.* 9(3):e92265.
19. Carretero ME. (2006). Fitoterapia en el tratamiento del sobrepeso y obesidad II. *Panorama Actual del Medicamento:* 295.
20. El mercado farmacéutico de los productos a base de. (2006). *Farmacéuticos: revista del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.* 318: 50-55.
21. ESCOP Monographs. (2003). The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition, Thieme. Stuttgart (Germany).



22. Sánchez-Muniz FJ, Sanz Pérez B. (2016). Dieta e hidratación en la prevención y tratamiento de la obesidad. *An Real Acad Farm.* 82, Special Issue:106-128.
23. Castillo García E, Martínez Solís I. (2007). *Manual de Fitoterapia.* Elsevier Masson. Barcelona.
24. Hostettmann K. (2003). History of a plant: the example of Echinacea. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 10(suppl 1): 9-12.
25. Bocanegra A. (2009). Utilización nutricional de Nori y Konbu. Efectos sobre la defensa antioxidante y metabolismo lipoproteico en ratas. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
26. Durig J, Bruhn T, Zurborn KH, et al. (2007). Fitoterapia de la obesidad. En: Castillo García E, Martínez Solís I. (Eds). *Manual de Fitoterapia.* Elsevier Masson, Barcelona.
27. Brunton LL, Parker KL, Blumenthal DK, et al. (Eds.). (2009). *Godman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica.* McGraw Hill. México.



22 OBESÓGENOS.

Antonio Luis Doadrio Villarejo

Académico de Número de la RANF.

Departamento de Química Inorgánica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

E-mail: antonio@ranf.com y antoniov@ucm.es

RESUMEN

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 activadores de la proliferación de perisosomas (PPAR γ). En conclusión, existen evidencias del efecto obesógeno de estas sustancias en animales de experimentación. Estudios enfocados hacia marcas epigenéticas en la obesidad han encontrado niveles alterados de metilación y acetilación de histonas relacionadas con 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.

Palabras Clave: Disruptores endocrinos, obesidad, obesógenos.



SUMMARY

The incidence and prevalence of overweight and obesity has experienced a great deal during the three last decades and affect almost all countries. This phenomenon cannot be easily explained by the lifestyle changes occurred in the different populations showing distinct behaviours. In addition to lifestyle changes, it has to be considered the existence of other factors, the so-called endocrine disruptors, and more specifically the obesogens. There are many chemicals polluting the environment that can potentially be obesogens for humans: diethylstilbestrol (DES), genistein, bisphenol-A, organic tin derivatives and phthalates. The first three act primarily on estrogen receptors while the organic derivatives of tin and phthalates by activating the Peroxisome proliferator-activated receptors gamma (PPAR γ). In conclusion, there is evidence of the obesogenic effect of these substances both in in vitro and in vivo studies. In addition, epigenetic studies on obesity have found altered levels of methylation and acetylation of histones related to genes involved in specific or general metabolic processes. Recent research have been addressed to analyse the continuous increase of obesogens, especially of endocrine disruptors, in the environment and in food, that interfere in many homeostatic mechanisms. Considering the existing data on the effects of obesogens and the multiple potential targets that frequently may affect, it seems likely that the exposure to these agents exerts an important role in obesity.

Key words: Endocrine disruptors, obesity, obesogens



CONTAMINACIÓN Y OBESIDAD

IV y V CURSO AVANZADO SOBRE OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

Antonio L. Doadrio Villarejo
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

RELACIÓN ENTRE CONTAMINACIÓN Y OBESIDAD

- Compuestos químicos sintéticos muy presentes en el medio ambiente y la vida cotidiana
- Asociados a pesticidas e insecticidas
- También a perfumes, plásticos o cosméticos
- Predisponen a la obesidad

LA CONTAMINACIÓN ENGORDA



CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

La contaminación de la atmósfera es la presencia de sustancias en el aire y formas de energía que alteran la calidad de este aire, dañando y poniendo en riesgo el bienestar de la comunidad que vive en el planeta. La contaminación de la atmósfera no depende únicamente de un solo factor sino que es debido a la acción combinada de varios factores contaminantes.



AGENTES CONTAMINANTES

Contaminantes Primarios

Son las sustancias vertidas directamente a la atmósfera. Proviene de diversas fuentes y da lugar a la llamada contaminación convencional. Entre los contaminantes atmosféricos más frecuentes que causan alteraciones en la atmósfera se encuentran:

- Aerosoles
- Óxidos de azufre
- Monóxidos de carbono
- Óxidos de nitrógeno
- Hidrocarburos
- Ozono
- Anhídrido carbónico



AGENTES CONTAMINANTES

Contaminantes secundarios

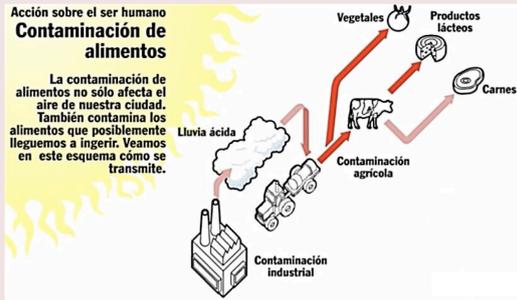
No se vierten directamente a la atmósfera, sino que se producen como resultado de las transformaciones y reacciones químicas y fotoquímicas que sufren los contaminantes primarios en la atmósfera. Las principales alteraciones atmosféricas producidas por los contaminantes secundarios son:

- La contaminación
- Fotoquímica
- La acidificación del medio
- La disminución del espesor de la capa de ozono



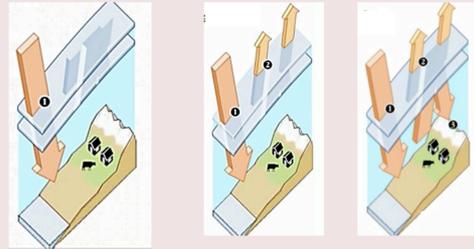


CONTAMINACIÓN DE ALIMENTOS



ACCIONES SOBRE LA NATURALEZA

CALENTAMIENTO GLOBAL
Los gases contaminantes de las ciudades alteran la composición del aire



OBESÓGENOS

- ❖ Agentes químicos que pueden promover la obesidad al incrementar:
 - ❖ El número de células grasas y la acumulación de grasa en éstas
 - ❖ Al modificar la cantidad de calorías consumidas
- ❖ Alterar el equilibrio energético en favor del almacenamiento de calorías
- ❖ Modificar los mecanismos mediante los cuales el organismo regula el apetito y la saciedad

MECANISMOS OBESÓGENOS

- ❖ Actúan como disruptores hormonales (en inglés EDC, Endocrine Disrupting Chemicals)
- ❖ Son sustancias químicas, ajena al cuerpo humano o a la especie animal a la que afecta
- ❖ Capaces de alterar el equilibrio hormonal de los organismos de una especie
- ❖ Generan la interrupción algunos procesos fisiológicos controlados por hormonas
 - ❖ Respuesta de mayor o menor intensidad que lo habitual

CONTAMINANTES AMBIENTALES

- ❖ Muchos de los contaminantes ambientales son disruptores hormonales
- ❖ Son conocidos por su similitud estructural con determinadas hormonas
- ❖ Con capacidad de interactuar o interferir
- ❖ Dan lugar a efectos adversos incluso a dosis muy pequeñas

HIPÓTESIS DE LOS OBESÓGENOS AMBIENTALES

- ❖ Propone que un subgrupo de disruptores endocrinos (EDC) pueden promover el desarrollo de la obesidad
- ❖ Aunque inicialmente controvertida, la hipótesis obesógeno ha ganado adeptos en los años recientes, al identificarse agentes químicos que promueven la adipogénesis

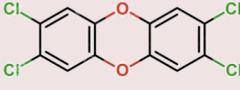
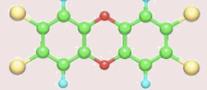
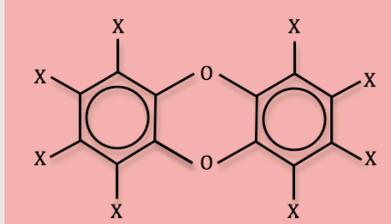
OBESÓGENOS

- ❖ **FÁRMACOS**
 - ❖ TIAZOLIDINAS
 - ❖ ANTIDIABÉTICOS
 - ❖ OLANZAPINA
 - ❖ ANTIPSICÓTICO
- ❖ **COMPUESTOS ORGÁNICOS PERSISTENTES**
 - ❖ DDT
 - ❖ PESTICIDA ORGANOCLORADO
- ❖ **COMPUESTOS ORGÁNICOS VOLÁTILES**
 - ❖ BENCENO

OBESÓGENOS

- ❖ **FTALATOS**
 - ❖ PLÁSTICOS
- ❖ **BISFENOLES (BOSFENOL A)**
 - ❖ PLÁSTICOS
 - ❖ BIBERONES; BOTELLAS DE AGUA
 - ❖ RESINAS EPOXI
 - ❖ COMPOSITES SELLADORES DENTALES
- ❖ **BENZOFENONAS**
 - ❖ FILTROS SOLARES
- ❖ **PPAR (Perixoma proliferador activado del receptor)**
 - ❖ RECEPTORES DE HORMONAS QUE RESPONDEN A LOS ÁCIDOS GRASOS
- ❖ **OXIDANTES DEL OXÍGENO**
 - ❖ OZONO, ÓXIDO NÍTRICO, PEROXO Y SUPEROXO



<h3 style="text-align: center;">PPAR</h3> <ul style="list-style-type: none"> ❖ REGULADORES DE LA ADIPOGÉNESIS ❖ PPAR per se ES OBESOGÉNICO ❖ TODOS LOS COMPUESTOS QUE ACTIVAN PPAR TAMBIÉN LO SON <ul style="list-style-type: none"> ❖ TIAZOLIDINAS <ul style="list-style-type: none"> ❖ FÁRMACO ❖ ESTANANOS DE TRIBUTILINA <ul style="list-style-type: none"> ❖ FUNGICIDAS Y CONSERVANTES MADERA ❖ PAÑALES MONOUSO 	<h3 style="text-align: center;">FTALATOS</h3> <ul style="list-style-type: none"> ❖ PLÁSTICOS <ul style="list-style-type: none"> ❖ PVC (Policloruro de vinilo) ❖ AGONISTAS DE PPAR <div style="text-align: center;"> $n \left[\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{Cl} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} = \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \right] \longrightarrow \left(\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{Cl} \\ \quad \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \right)_n$ </div>
<h3 style="text-align: center;">FTALATOS</h3> 	<h3 style="text-align: center;">COMPUESTOS ORGÁNICOS PERSISTENTES</h3> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Son sustancias químicas tóxicas y duraderas que contaminan el medio ambiente en todas las regiones del mundo ❖ Todas las personas llevan una carga corporal de COP, principalmente en sus tejidos grasos ❖ La mayoría de los peces, aves, mamíferos y otras formas de fauna silvestre también está contaminada con COP ❖ Entran en las cadenas tróficas
<h3 style="text-align: center;">COMPUESTOS ORGÁNICOS PERSISTENTES</h3> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Cuando las personas ingieren alimentos contaminados con COP, estos contaminantes se acumulan en sus tejidos grasos ❖ En los seres humanos y otros mamíferos, los COP entran y contaminan al feto mientras aún se halla en el vientre materno ❖ Dado que la leche materna también contiene COP, los lactantes siguen expuestos a los COP durante el amamantamiento ❖ En los animales no mamíferos, los COP pasan de la madre a las crías a través de los huevos 	<h3 style="text-align: center;">DIOXINA</h3> <ul style="list-style-type: none"> ❖ AGENTE NARANJA <ul style="list-style-type: none"> ❖ Mezcla de 2 herbicidas: 2,4-D y 2,4, 5-T ❖ Dioxina como contaminante no intencional <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div>
<h3 style="text-align: center;">DIOXINA</h3> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Más del 90% de la exposición humana se produce por medio de los alimentos <ul style="list-style-type: none"> ❖ Productos cárnicos y lácteos, pescados y mariscos ❖ Numerosas autoridades nacionales ejecutan programas de seguimiento de los artículos alimentarios 	<h3 style="text-align: center;">DIOXINAS</h3> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Son una familia de sustancias químicas <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">Estructura de las dioxinas</p> <p style="text-align: center;">X= Cl o H</p> </div>



DIOXINAS

- Tienen elevada toxicidad
- Provocan problemas de reproducción y desarrollo y afectan el sistema inmunitario
- Interfieren con hormonas y son obesógenas
- Son cancerígenas

DIOXINAS



PREVENCIÓN CONTAMINACIÓN EN LA INDUSTRIA LÁCTICA

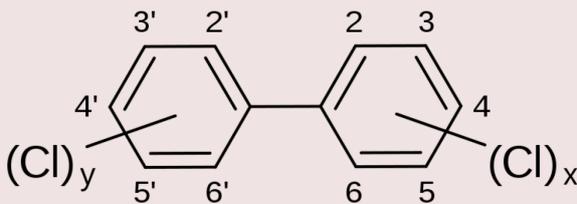


DIOXINAS

- Debido a la presencia generalizada de dioxinas, todas las personas tienen antecedentes de exposición, que se espera no afecten a la salud humana
- No obstante, en vista del alto potencial de toxicidad de este tipo de compuestos, es preciso realizar esfuerzos por reducir los actuales niveles de exposición
- Las medidas más eficaces para evitar o reducir la exposición humana son las adoptadas en el origen, o sea, la instauración de controles rigurosos de los procesos industriales con miras a minimizar en mayor medida posible la formación de dioxinas

BIFENILOS POLICLORADOS (PCB)

• SON UNA FAMILIA QUÍMICA DE MAS DE 200 COMPUESTOS



BIFENILOS POLICLORADOS (PCB)

- Las principales aplicaciones de estos compuestos son:
 - Como intercambiadores de calor y fluidos dieléctricos en sistemas eléctricos
 - Transformadores y estaciones rectificadoras

BIFENILOS POLICLORADOS (PCB)

- Los fabricantes de PCB reconocieron su toxicidad ambiental
- Pero también, reconocieron la imposibilidad práctica de controlar las emisiones al medio de estos productos
- Debido a esto, los PCB se encuentran hoy ampliamente difundidos en el medio ambiente, ya sea por vertido directo a partir de industrias que los utilizan o por combustión y vertido a ríos y aguas marinas de desechos contaminados
- Debido a su amplia difusión ambiental, se han encontrado PCB en diferentes productos como leche y sus derivados, tejido adiposo (humano y animal) y otros órganos con contenido graso como el cerebro y el hígado

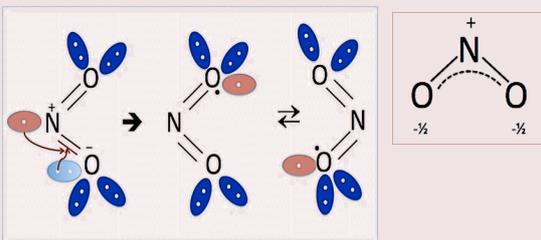
OXIDANTES

- **ÓXIDOS DE NITRÓGENO NOx**
- **NO NO2**
- Son originados principalmente por el transporte y por la utilización de combustibles en la industria y en la generación de energía
- Componen, junto con los hidrocarburos (COV), la llamada contaminación fotoquímica, cuyo principal integrante por reacciones secundarias, es el ozono



NO₂

FORMACIÓN DEL RADICAL



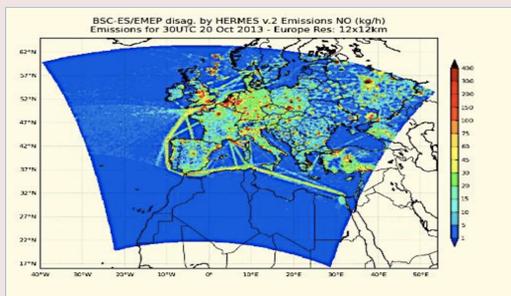
NO_x

EFFECTOS EN LA SALUD

CONC. ppm	EFFECTOS
1-3	CONCENTRACION MINIMA DETECTABLE POR EL OLFATO.
13	IRRITACIÓN NARIZ GARGANTA Y OJOS.
25	CONGESTION. ENFERMEDADES PULMONARES.
100-1000	PUEDA SER MORTAL INCLUSO CON EXPOSICIÓN BREVE.

NO_x

MODELOS ATMOSFÉRICOS



NO

SENSIBILIDAD A LA SAL Y OBESIDAD

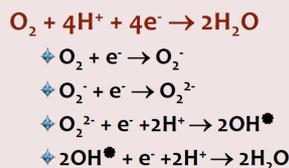
- La ingesta elevada de sodio inhibe la producción del óxido nítrico
 - Este efecto se revierte con la reducción de la ingestión de sal
- En sujetos obesos, la reducción de adiposidad central y la corrección de alteraciones metabólicas asociadas es capaz de corregir la sensibilidad a la sal y por lo tanto, de disminuir la hipertensión arterial en los individuos sal sensibles.
 - También restablece la bioactividad normal del óxido nítrico.

OZONO

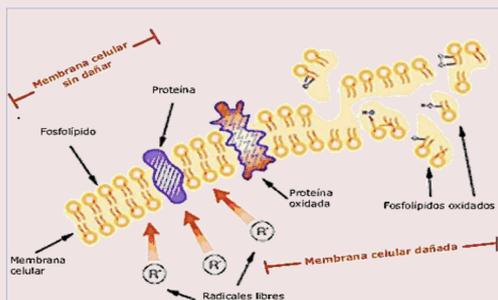
- Principal contaminante de las nieblas fotoquímicas
 - Hace falta inversión térmica
- Gran poder oxidante
- Importantes problemas de salud
- Se produce en las grandes ciudades como contaminante secundario
- Muy reactivo

OTROS OXIDANTES DE OXÍGENO

SE FORMAN EN LA RESPIRACIÓN MITOCONDRIAL



DAÑO OXIDATIVO



ANTIOXIDANTES

- SELENIO
- VITAMINA C
- VITAMINA E
- SALES MINERALES REDUCTORAS



ACCIONES ANTIOXIDANTES	CONCLUSIONES
<ul style="list-style-type: none">• Para que los mecanismos naturales de defensa actúen adecuadamente es necesario aportar sustancias antioxidantes mediante una buena dieta• Una equilibrada nutrición aporta los elementos necesarios para el desarrollo del cuerpo y el mantenimiento de una vida sana• Por el contrario, una dieta de adelgazamiento no controlada, baja en minerales y vitaminas, no es capaz de desintoxicar al organismo de éstos oxidantes y favorece el envejecimiento celular	<ul style="list-style-type: none">• La ingesta de alimentos no saludables consumidos en exceso, unida a una insuficiente actividad física, se encuentran sin duda, asociadas a la obesidad• Se sabe aún muy poco de la relación exposición a agentes químicos contaminantes-excesos de la dieta-factores del estilo de vida y como afecta el desarrollo de la obesidad
CONCLUSIONES	CONCLUSIONES
<ul style="list-style-type: none">• Es indiscutible que siguiendo las guías nutricionales generalmente adoptadas, bajo consumo de grasas y elevado consumo de carbohidratos, no se consigue una población más delgada• Más bien ocurre lo contrario; ahora tenemos una obesidad epidémica en niños, en adolescentes y en adultos• Esto sugiere que la obesidad está siendo programada en estados prenatales o en la temprana infancia	<ul style="list-style-type: none">• Existen evidencias que apoyan la propuesta de que los disruptores endocrinos ambientales unidos a las dietas modernas densas en calorías pueden contribuir a la programación de la obesidad en etapas tempranas de la vida• La exposición prenatal a obesógenos es probable que sea un contribuyente subestimado en la epidemia de la obesidad
PREVISIONES FUTURAS	PREVISIONES FUTURAS
<ul style="list-style-type: none">• Será importante en el futuro, determinar cuáles de los agentes químicos se asocian con la adipogénesis y obesidad, mediante la utilización de modelos animales apropiados• La exposición prenatal a TBT (tributilina) cuyo mecanismo de acción se desconoce, predispone a los individuos expuestos a producir más células grasas y acumula depósitos incrementados de masa adiposa• La determinación de las bases epigenéticas de cómo la exposición temprana a los EDC puede modular el programa de la salud y enfermedad futuras, ha de proporcionar respuestas a los interrogantes mecanísticos respecto al modo de actuación de los obesógenos alterando el sistema endocrino	<ul style="list-style-type: none">• Además una variedad de agentes contaminantes persistentes orgánicos se han asociado con la obesidad en humanos. Será importante en el futuro, determinar cuáles de estos agentes químicos se asocian con la adipogénesis y obesidad, mediante la utilización de modelos animales apropiados. La exposición prenatal a TBT, un agente químico cuyo mecanismo de acción se desconoce, predispone a los individuos expuestos a producir más células grasas y acumula depósitos incrementados de masa adiposa. Esto sugiere que el modelo DOHaD es aplicable a los efectos de exposición química.
PREVISIONES FUTURAS	
<ul style="list-style-type: none">• La determinación de las bases epigenéticas de cómo la exposición temprana a los EDC puede modular el programa de la salud y enfermedad futuras, ha de proporcionar respuestas a los interrogantes mecanísticos respecto al modo de actuación de los obesógenos alterando el sistema endocrino• Es mucho lo que aún hay que aprender de sobre la posible acción de los EDC en la reprogramación del destino de las células madre que favorece la obesidad y la diabetes y hasta qué punto estos efectos pueden reducirse o ser eliminados por intervenciones alimentarias, conductuales o farmacológicas	



23 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OBESITY

Juana Benedí González*, Alba Garcimartín Álvarez

Departamento Farmacología, Farmacognosia y Botánica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid e Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

E-mail: jbenedi@ucm.es

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial en cuya etiopatogenia están implicados factores genéticos, metabólicos, psicosociales y ambientales. La farmacoterapia asociada al cambio de estilo de vida, puede ser útil para los pacientes que no han tenido éxito con la dieta y el ejercicio sólo. Las terapias dirigidas a la pérdida de peso tienen una historia significativa de riesgos de seguridad, incluyendo efectos cardiovasculares y psiquiátricos. Actualmente, los medicamentos aprobados en los Estados Unidos de América (EEUU) o en la Unión Europea son orlistat, naltrexona/bupropión y liraglutida; en EEUU, lorcaserina y fentermina/topiramato también están disponibles. Todos, excepto orlistat, son supresores del apetito que actúan en el núcleo arcuato del hipotálamo, el cual regula el control homeostático del consumo de alimentos. Las terapias actuales han mostrado efectos modestos sobre la pérdida de peso en la población general de obesos, y pueden producir reacciones adversas (a veces severas), pero es posible que en un futuro tengan mayor impacto en subpoblaciones homogéneas de sujetos obesos utilizando la medicina personalizada. La posibilidad de usar nuevos productos o combinaciones de fármacos, también resulta una alternativa esperanzadora.

Palabras clave: obesidad, pérdida de peso, farmacoterapia, mecanismos de acción.



SUMMARY

Obesity is a chronic, multifactorial disease whose etiology involves genetic, metabolic, psychosocial and environmental factors. The pharmacotherapy management can be useful adjuncts to lifestyle change for patients who have been unsuccessful with diet and exercise alone. Therapies targeting weight loss have a significant history of safety risks, including cardiovascular and psychiatric events. Currently, medications approved in the USA or European Union are orlistat, naltrexone/bupropion, and liraglutide; in the USA, lorcaserin and phentermine/topiramate are also available. All except orlistat are appetite suppressants that work on the arcuate nucleus in the hypothalamus to suppress appetite and initiate satiety. Current therapies have shown modest effects on weight loss in the general obese population, they can produce adverse reactions (sometimes severe), but will have greater impact in smaller homogeneous sub-populations of obese subjects using personalized medicine. Also, the possibility of using new drugs turns out to be a hopeful alternative.

Key words: obesity, weight loss, antiobesity drugs, mechanisms of action.



1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica que presenta unas características muy peculiares, pudiendo destacar las siguientes: Antigua (está presente, prácticamente, desde el inicio de la humanidad); frecuente (aparece en todos los países sobre todo en los desarrollados); creciente (su prevalencia sigue aumentando incluso de forma alarmante); se presenta en todas las edades, sexos y condiciones sociales; es una enfermedad multifactorial (asociación de factores genéticos, metabólicos, hormonales y ambientales); su origen se relaciona con un desequilibrio entre la energía ingerida, debido a un exceso de alimentación inadecuada, y la gastada, como consecuencia de la falta de actividad física regular. Existe una relación directa entre el grado de obesidad y la morbimortalidad, ya que provoca un incremento en el riesgo de sufrir comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) y aterosclerosis.

Actualmente, la obesidad representa una de las mayores epidemias que han sucedido a lo largo de la historia. En España cerca del 40% de la población presenta sobrecarga ponderal (obesidad o sobrepeso), lo que supone una situación alarmante de padecer alguna enfermedad cardiovascular (1).

2. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

La modificación en el estilo de vida es la piedra angular de la intervención contra la obesidad, pero sólo produce una pequeña pérdida de peso a corto plazo dada su baja adherencia, observándose un significativo aumento de peso después de sólo dos años. Por ello, la utilización de fármacos, como estrategia terapéutica de la obesidad, debe ocupar un lugar destacado entre los cambios del estilo de vida (5-10% de pérdida de peso) y la cirugía bariátrica (20-30% de pérdida ponderal) (2, 3).

Aunque no existe un consenso generalizado, lo habitual es iniciar el tratamiento farmacológico en personas con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² y una o más comorbilidades asociadas (por ejemplo, DMT2, dislipidemia o hipertensión arterial), que no hayan respondido a un programa estructurado de reducción de peso, que comprendan las limitaciones y efectos adversos de los medicamentos y la necesidad de continuar con los cambios en el estilo de vida. Así pues, los objetivos del tratamiento farmacológico deben ser individualizados, asumibles, pactados con el paciente y realistas (4-6). Es importante señalar que de los fármacos utilizados en la práctica médica, ninguno ha mostrado utilidad si no se combina con cambios en los estilos de vida, ya sea mediante la modificación en los hábitos de alimentación, incremento en la actividad física, o a través de la utilización de terapia conductual; es decir, la “píldora mágica” que permite comer libremente y ocasionar una pérdida progresiva de peso no existe.

La reiterada suspensión de fármacos a lo largo de la historia por efectos secundarios ha hecho que la vigilancia de las agencias reguladoras sea mucho más exquisita a la hora de aprobar un nuevo medicamento indicado para la obesidad que para cualquier otra enfermedad. La Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) difieren en los criterios que establecen para la eficacia de los fármacos contra la obesidad. La FDA indica que para que un fármaco sea considerado efectivo debe cumplir las siguientes características: a) una diferencia de peso respecto a un placebo $> 5\%$ al finalizar un año de tratamiento, y b) que más



del 35% de los casos logren bajar de peso > 5% y que esto sea el doble que con el placebo (7). La EMA establece una pérdida de peso superior al 10% respecto al basal y un 5% sobre el placebo (8).

Aunque los objetivos básicos de un tratamiento farmacológico son favorecer la pérdida de peso y mantener esta disminución y los de las medidas no farmacológicas producir pérdida de peso a largo plazo y evitar ganar peso, el objetivo más importante de ambos tratamientos es mejorar los factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos, para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la obesidad. Desde el punto de vista terapéutico, una reducción del 5% o 10% respecto al peso inicial del paciente puede considerarse un éxito, pues mejora los niveles plasmáticos de glucosa y de lípidos, aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye los problemas vasculares (9).

La obesidad es una condición crónica que requiere atención a largo plazo, por lo que en los últimos años la farmacoterapia aprobada por la FDA está indicada para el manejo crónico (3). Sin embargo, los pacientes deben someterse a evaluación tras 3-4 meses; si, para entonces, no se ha logrado una pérdida $\geq 5\%$ del peso corporal en pacientes sin DMT2 y $> 3\%$ del peso corporal en pacientes con DMT2 es poco probable que el medicamento sea eficaz a largo plazo, por lo que se debe suspender la medicación.

Por otro lado, la mayoría de los estudios realizados con el uso de los fármacos utilizados en la actualidad para el control de peso, no tienen un seguimiento mayor a dos años, desconociéndose los efectos indeseables que puedan llegar a producir y la efectividad que puedan tener para el mantenimiento de la pérdida de peso (10, 11).

3. FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL CONTROL DE PESO A LARGO PLAZO

El manejo farmacológico de la obesidad ha estado marcado por el azar y el fracaso. La mayoría de los fármacos antiobesidad han sido descubiertos por casualidad mientras se desarrollaban otros componentes, y muchos de los medicamentos que se han utilizado con este fin han sido retirados del mercado, debido a problemas de seguridad asociados con un mayor riesgo cardiovascular y complicaciones psiquiátricas como fenfluramina y dexfenfluramina asociados o no a la fentermina, sibutramina o rimonabant (12).

La farmacoterapia para la obesidad se clasifica en aquellos que actúan periféricamente para disminuir la absorción de grasas en la dieta, los que actúan de manera centralizada para disminuir la ingesta de alimentos, y los que facilitan el gasto energético. Cinco medicamentos han sido aprobados en los EE.UU para el manejo crónico del peso, y tres de ellos también fueron aprobados en la Unión Europea (Tabla 1). Además de orlistat, disponible desde 1998 en España, actualmente la EMA ha aprobado para su comercialización en 2015 los siguientes fármacos: liraglutida 3,0 mg y una combinación de naltrexona (16 ó 32 mg)/bupropión (360 mg) de liberación sostenida. Además, la FDA tiene también aprobados lorcaserina y una asociación de fentermina/topiramato de liberación prolongada. Es importante destacar que las terapias de combinación con dosis bajas se postulan con una mayor eficacia a través de una acción sinérgica que contrarresta mecanismos compensatorios, disminuye los efectos adversos y aumenta la tolerabilidad (13).

**Tabla 1.-** Tratamiento farmacológico crónico para la pérdida de peso.

	Pérdida de peso restado del placebo	Disponibles para uso crónico		Ventajas	Desventajas
	%	EEUU	UE		
Orlistat 120 mg oral 3 veces/día con comida	2,9-3,4	Si	Si	No se absorbe	Modesta pérdida de peso. Perfil de efectos adversos
Naltrexona/bupropion (comprimido de liberación prolongada) 16 ó 32 mg/360 mg oral	4,5-4,8	Si	Si	Reduce el deseo de los alimentos	Moderadamente caro. Perfil de efectos adversos
Liraglutida 3 mg subcutánea	4,3-5,4	Si	Si	Perfil de efectos adversos. Aumenta la sensación de saciedad	Caro. Inyectable
Lorcaserina 10 mg oral 2 veces/día	3,6-3,8	Si	No	Efectos secundarios leves. Promueve la saciedad	Caro. Modesta pérdida de peso
Fentermina/topiramato (liberación prolongada) 7,5 mg/46 mg ó 15 mg/92 mg oral	6,6 (dosis recomendada) 8,6 (dosis alta)	Si	No	Robusta pérdida de peso (>5%)	Caro. Teratígeno

EE.UU, Estados Unidos de América; UE, Unión Europea. Datos tomados de (3, 6).

3.1. Orlistat

El orlistat o tetrahidrolipstatina fue el primer medicamento autorizado en España para la inhibición de la absorción de grasa. Actúa inhibiendo las lipasas pancreáticas al unirse a éstas en la luz intestinal, e impidiendo la escisión de los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos (14). La dosis recomendada de orlistat es una cápsula de 120 mg (Xenical®) o una de 60 mg (Alli®) 3 veces al día, con cada comida principal que contenga grasa, durante 12-18 meses. De esta forma se impide la absorción del 30% de las grasas ingeridas, que son eliminadas con las heces. La eficacia de este medicamento es de una pérdida de peso promedio de 2,8 kg en un año. Un estudio de 4 meses realizado con la dosis baja de orlistat produjo una pérdida de peso de 1,2 kg respecto al placebo (15).

En ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo, de un año de duración, se ha demostrado una reducción del 9% del peso en comparación con placebo (16-19). Otros autores demostraron el mantenimiento de la pérdida de peso



en el tratamiento a largo plazo. Los pacientes consiguieron perder el 10,2% de su peso inicial en el primer año; a los 2 años, el 57,1% mantenía una pérdida superior al 5% frente al 37,4% de los que tomaron placebo. La reducción fue gradual hasta los 8 meses y se mantuvo hasta los 12 (20).

Los beneficios del orlistat se manifiestan también en la mejoría de los valores de presión arterial, insulinemia y colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDLcolesterol), que se reducen más allá de lo esperable por la pérdida de peso (18, 19, 21). En la población diabética también ha demostrado ser eficaz mejorando su control de forma proporcional a la pérdida de peso (22). Los efectos adversos de orlistat son principalmente de naturaleza gastrointestinal, se manifiestan al inicio del tratamiento, suelen ser de carácter leve-moderado y desaparecen con el uso prolongado.

En orden de frecuencia son: manchas oleosas procedentes del recto (27%), flatulencia con descarga fecal (24%), urgencia fecal (22%), heces grasas (20%), evacuación oleosa (12%), aumento de defecación (11%) e incontinencia fecal (8%) (19). En la práctica, los pacientes reducen la ingesta de grasa en la alimentación para evitar los incómodos efectos secundarios de las diarreas oleosas. Además puede disminuir la absorción de vitaminas liposolubles, fundamentalmente la vitamina D, efecto que puede subsanarse con la administración de suplementos vitamínicos 2h antes o después de la toma de orlistat (19).

Orlistat es uno de los medicamentos más seguros de esta categoría y está aprobado para su uso en adolescentes. En 2010, la FDA hizo un anuncio sobre su seguridad, que había sido cuestionada por la aparición de seis casos de fallo hepático en pacientes de EE.UU y otros siete más en el resto del mundo. Sin embargo se logró establecer que éstos pacientes presentaban otras comorbilidades y utilizaban otros medicamentos que podrían también ser causantes de este problema. Además, el número de casos reportados era muy pequeño comparado con los millones de personas alrededor del mundo que lo estaban utilizando. La recomendación de la FDA fue que se hiciera referencia a esta posibilidad en el envase del producto (21).

3.2. Liraglutida

Si bien los primeros fármacos empleados para el tratamiento de la DMT2 (insulinas, sulfonilureas, glinidas, glitazonas) producían aumento de peso y riesgo de hipoglucemias, la innovación en DMT2 ha aportado nuevos productos, como la liraglutida, que permiten mejorar el efecto sobre el peso, con un riesgo reducido de hipoglucemias.

Entre las hormonas intestinales se encuentra el péptido como glucagón 1 (GLP-1). Es un péptido derivado del gen pre-proglucagón sintetizado en las células L intestinales en respuesta al consumo de alimento y es fragmentado a sus activos GLP-17-37 y GLP 17-36 amida, este último, la mayor forma circulante (23). El GLP-1 es inactivado en forma rápida por la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), con una semivida de eliminación de tan solo dos minutos. La unión peptídica al receptor del GLP-1 aumenta la secreción de insulina y suprime la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa. La estimulación de los receptores del GLP-1 en las áreas cerebrales disminuye el valor gratificante de los alimentos y mejora la saciedad, en



parte, por oposición a los efectos de la ghrelina. Las acciones del GLP-1 sobre el sistema nervioso central (SNC), además de sus efectos periféricos en el vaciado gástrico, la secreción de insulina y la supresión de glucagón, justifican también sus efectos sobre la saciedad (24).

Los agonistas de los receptores del GLP-1 de acción prolongada llevan utilizándose en el tratamiento de la DM2 durante más de una década (25). La liraglutida es un agonista del receptor del GLP-1 con una homología del 97% con respecto al GLP-1 original que extiende su semivida circulante (26); se une a la albúmina, por lo cual su vida media llega a ser de trece horas (27). Es utilizada para el tratamiento de la DM a dosis de hasta 1,8 mg/día en administración diaria por vía subcutánea. Ahora está aprobada en EE.UU. y la Unión Europea para el tratamiento crónico de la obesidad (28). El riesgo de hipoglucemia es bajo, ya que el mecanismo de acción depende de la glucosa. Las pérdidas de peso con 3,0 mg de liraglutida tras 56 semanas llegan al 8% del peso inicial (el 63% de los pacientes pierde > 5% del peso inicial), y se vincula con importantes reducciones del perímetro abdominal (29, 30).

El tratamiento con liraglutida conlleva ventajas adicionales cardiometabólicas, reduce la presión arterial y la incidencia de síndrome metabólico y prediabetes (31). Los efectos secundarios más frecuentes se asocian con el mecanismo de acción. Las náuseas (57%) y los vómitos (17%) son los efectos más destacados en las primeras semanas de tratamiento y probablemente en pacientes mayores de 70 años o con alteración renal. También produce diarrea, estreñimiento, boca seca, distensión abdominal, mareos, insomnio, astenia y fatiga (32). Debido a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos antiliraglutida tras el tratamiento. La formación de anticuerpos no se asocia con una reducción de la eficacia, siendo las infecciones el efecto adverso más frecuente, (influenza, infecciones urinarias, sinusitis y nasofaringitis) (32, 33).

En 2011, la FDA emitió una advertencia de seguridad, ya que los agonistas de GLP-1 están asociados con pancreatitis y tumores de células tiroideas C en animales debido a su mecanismo de acción, pero esto no se ha demostrado con certeza en los seres humanos (11, 33-35). Esta preocupación surgió por el estudio de varios casos de pancreatitis debidos al uso del exenatida y sitagliptina, moléculas con mecanismos de acción similares a los de la liraglutida. Sin embargo, un metaanálisis, que incluyó 25 estudios clínicos aleatorizados, concluyó que no hay evidencia suficiente para considerar que estos eventos sean desencadenados por las incretinas (36). Cabe destacar la escasa información disponible sobre la seguridad de liraglutida a largo plazo, la ausencia de estudios de farmacovigilancia y la limitada experiencia de uso (37). En esta línea, y teniendo en cuenta que son fármacos que se administran por periodos prolongados, la EMA recomienda realizar un seguimiento del medicamento y ampliar la investigación sobre su seguridad a largo plazo, especialmente en relación al riesgo cardiovascular, neoplasias, pancreatitis y alteraciones tiroideas entre otros.

Otros medicamentos que no se diseñaron para la obesidad pero se ha encontrado que pueden reducir el peso son metformina, exenatida y pramlintida (38-40). Pueden provocar disminución de peso, pero inferior al 5-10% conseguido por el orlistat (41). Con exenatida se ha descrito una disminución de hasta 5 kg de peso corporal, pero tiene el inconveniente de que debe ser inyectada dos veces al día (42). Pramlintida, análogo sintético de la amilina, tiene el mismo efecto de demorar el



vaciamiento gástrico y producir sensación de saciedad. Sólo está aprobado para pacientes con DMT1 y DMT2 que usan insulina, no está aprobado para el tratamiento de la obesidad como ninguno de los anteriores, y debe inyectarse tres veces al día.

3.3. Naltrexona/Bupropion (comprimido de liberación prolongada)

La combinación de naltrexona/bupropión fue aprobada en los EEUU en 2012 y en la Unión Europea en 2015. Tanto la naltrexona como el bupropión se han usado en el ámbito clínico durante muchos años. La naltrexona es un antagonista μ -opioide, utilizado para tratar la dependencia opioide y del alcohol (43). Sin embargo, otro de sus efectos es reducir el apetito y el placer que se obtiene al consumir alimento (22). El bupropión es un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina, utilizado para tratar la depresión y la adicción nicotínica (43). Ambos compuestos afectan a dos regiones principales del cerebro, en concreto, el núcleo arcuato del hipotálamo y el sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico.

El bupropión estimula las neuronas que producen proopiomelanocortina (POMC), que libera la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH), que a su vez se une y estimula los receptores de la melanocortina 4 (MC4R). Cuando se libera la α -MSH, las neuronas productoras de POMC liberan simultáneamente β -endorfinas. La unión de la β -endorfina a los receptores opioides μ en las neuronas POMC media un ciclo de autorregulación negativo en las neuronas POMC que conduce a una reducción de la liberación de α -MSH. Para facilitar una activación más potente y duradera de las neuronas POMC, se propone el bloqueo de este ciclo de autorregulación inhibitorio con naltrexona, con lo que se amplifican los efectos del bupropión en el balance calórico. Los datos preclínicos sugieren que la naltrexona y el bupropión pueden tener un efecto aditivo mucho mayor para disminuir la ingesta de alimentos cuando se administran de forma conjunta (44-46).

En aquellos pacientes con sobrepeso u obesidad que participaron en un programa intensivo de dieta, actividad física y terapia conductual, el tratamiento con naltrexona /bupropión durante 56 semanas implicó un adelgazamiento del 9,3% del peso inicial frente al 5,1 % del grupo de placebo. Un 66,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento adelgazaron una cantidad $\geq 5\%$ del peso inicial (47). Los pacientes que recibieron naltrexona/bupropión también experimentaron mejoras significativas en varios parámetros cardiometabólicos, incluyendo circunferencia de la cintura, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de la insulina en ayunas y HOMA-IR versus placebo en la semana 28. En la mayoría de los casos, las mejoras en los criterios de valoración secundarios se mantuvieron en la semana 56 (47). Los pacientes con DMT2 que recibieron naltrexona/bupropión también perdieron más peso que los pacientes que recibieron placebo (-5,0% frente a -1,8% del peso corporal total respectivamente). La hemoglobina glicosilada (HbA1c) mejoró en aproximadamente 7 mmol/mol (-0,6%) en el grupo de tratamiento frente a 1 mmol/mol (-0,1%) en el grupo de placebo (22). Los efectos secundarios más destacables son náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, cefalea, dolor de cabeza, mareos, insomnio y ansiedad (11). La incidencia real de reacciones adversas centrales y cardiovasculares aún es desconocida. Por ello, la EMA ha solicitado un estricto plan de gestión de riesgos y recomienda suspender el tratamiento con naltrexona/bupropión si tras 16 semanas de tratamiento el paciente no ha perdido, al menos, un 5% de su peso corporal inicial (48). El fármaco se comercializa con algunas advertencias para pacientes con antecedentes de depresión, ideación suicida, crisis comiciales, adicción a drogas o alcohol, hipertensión arterial no controlada o arritmias.



3.4. Lorcaserina

La lorcaserina posee una estructura química similar a la dexfenfluramina, fármaco utilizado para la obesidad y retirado del mercado en el año 1997 por daños en las válvulas cardíacas (insuficiencia mitral y aórtica). En el año 2012, la FDA aprobó el clorhidrato de lorcaserina en una dosis de 10mg 2 veces al día, junto con una dieta hipocalórica y ejercicio. Lorcaserina es un antagonista de los receptores 5-HTC2. Los miembros de esta familia (p. ej., 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C) se encuentran en varios tejidos y desempeñan diversas actividades biológicas. Los receptores 5HT2A se localizan en el SNC, los conductos cardiacos y válvulas del corazón; por su parte, receptores 5HT2B pueden ser encontrados en el sistema cardiovascular, y los 5HT2C se localizan casi exclusivamente en el SNC y participan en el control del balance calórico. La lorcaserina tiende a unirse a 5-HT2C hasta ~15 veces más que a 5-HT2A y 100 veces más que a 5-HT2B. Se cree que esta selectividad es beneficiosa para evitar los efectos adversos relacionados con la unión a los dos últimos receptores mencionados (p. ej., 5HT2A, 5HT2B) (42).

La tolerabilidad y eficacia de la lorcaserina se basa en tres ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo de 52 semanas de duración donde una dosis de 20 mg/día consigue una pérdida moderada de peso extra en un 2,9-3,6% respecto a placebo, con un 47% de sujetos que superan una pérdida ponderal > 5% (49). Los efectos secundarios son leves (sequedad de boca, cefaleas, mareos, náuseas), bien tolerados por los pacientes y sin evidencias hasta ahora de asociación con enfermedad valvular cardíaca (42).

La lorcaserina fue presentada a la EMA y rechazada su comercialización en 2013, considerando que la pérdida de peso era modesta y los riesgos superaban a los beneficios esperados; en concreto no puede descartarse una acción sobre los receptores serotoninérgicos 5HT2A/B, con riesgo en las válvulas cardíacas, aparición de un síndrome serotoninérgico, o de síntomas depresivos; también quedaría por resolver la potencial carcinogenicidad demostrada en animales en casos de cáncer de mama, células escamosas, schwannoma y astrocitoma (2).

La lorcaserina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad cardíaca vascular hemodinámicamente significativa. Datos preliminares sugieren que los receptores 5HT2B pueden estar sobre-expresados en la insuficiencia cardíaca congestiva. Por lo tanto, este fármaco debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (50).

3.5. Fentermina/topiramato de liberación prolongada

La asociación de fentermina/topiramato de liberación prolongada fue aprobada por la FDA en 2012 (42). Fentermina es un fármaco noradrenérgico que se utiliza en EE.UU desde 1956 como un agente inhibidor del apetito (15-30 mg/día) para ser usado en obesidad durante periodos inferiores a 12 semanas; topiramato fue aprobado en 1996 para el tratamiento de las crisis comiciales parciales, y a partir de 2004 para la profilaxis de la migraña. Su mecanismo de acción es complejo, pero es posible que sus acciones sobre el apetito se relacionen con la inhibición de receptores



de glutamato y la activación del GABA (42). El objetivo de esta combinación es que las dosis utilizadas sean muy inferiores a las habituales con la finalidad de potenciar sus efectos terapéuticos y disminuir sus efectos secundarios. Un estudio que incluyó a 866 pacientes demostró que la combinación de fentermina con topiramato, junto con modificación del estilo de vida, fue bien tolerada y efectiva durante 52 semanas, con cambios significativos en la pérdida de peso incluso del 10,5% y este efecto se mantuvo durante 108 semanas. Además, el 46% de los sujetos alcanzaron una pérdida superior al 5% o más de peso y el 21,8% logró una pérdida de peso superior al 10% (11, 51, 52). La combinación también se asoció con reducciones sostenidas en las manifestaciones clínicas de las enfermedades cardiometabólicas relacionadas con el peso, que incluyen hipertrigliceridemia, dislipidemia y elevación de la presión arterial, además de la reducción de la administración de medicación concomitante (51, 52). Los efectos adversos que se observaron en estos estudios, con una frecuencia de aparición $\geq 5\%$, fueron parestesias, mareos, alteraciones del gusto, insomnio, estreñimiento y xerostomía (51, 52). Esta asociación está contraindicada durante el embarazo ya que la exposición al topiramato en el primer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de labio leporino con o sin paladar hendido (53).

Teniendo en cuenta los cambios favorables sobre la presión arterial y la pérdida de peso, la FDA concluyó que el balance riesgo-beneficio era favorable (54, 55). Se sugiere monitorear la frecuencia cardiaca con el uso de este medicamento, especialmente al comienzo del tratamiento. Sin embargo, la EMA denegó su autorización en Europa por los efectos preocupantes a largo plazo de tipo cardiovascular, psiquiátrico (depresión y ansiedad) y cognitivo (problemas de memoria y atención) y los efectos nocivos para los fetos (56).

4. FUTURO EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

El aumento de la prevalencia de la obesidad en todo el mundo llama a la necesidad de adoptar estrategias preventivas para frenar esta tendencia. El futuro en el tratamiento de la obesidad probablemente incluirá agentes farmacológicos con diversos mecanismos de acción y un tratamiento dietético de precisión, basados en las necesidades de cada individuo y sus complicaciones clínicas. Sin embargo, vale la pena señalar que ningún medicamento es eficaz en todos los pacientes, y no todos los pacientes son apropiados para cada medicamento. Numerosos principios activos de diversa naturaleza se encuentran en diferentes fases clínicas de experimentación y desarrollo, como fármacos para el tratamiento de la obesidad (Tabla 2). Algunos ejemplos de estos fármacos prometedores actúan como "señales de saciedad", mientras que otros actúan antagonizando señales orexigénicas y aumentando la utilización y disminuyendo la absorción de grasas (42, 57). Dado que estos objetivos actúan a través de diversas vías, la posibilidad de uso combinado de dos o más clases de estos fármacos desbloquea numerosas vías terapéuticas. En un reciente estudio piloto, la adición de fentermina a lorcaserina produjo una pérdida de peso dos veces superior a la lorcaserina sola (58). Si la monoterapia no es efectiva para llegar a la meta del tratamiento, deben agregarse otros fármacos al régimen, es decir, utilizar combinación de medicamentos. Este es el mismo principio de tratamiento que se usa para otras enfermedades crónicas.



Tabla 2. Nuevos fármacos en desarrollo

Fármaco	Mecanismo de acción	Fase
Tesofensina	Inhibidor del transportador de 5-HT, DA y NE	III
Bupropion y Zonisamida (Empatic®)	Bupropion: Inhibidor del transportador de DA y NE; Zonisamida: Inhibidor de la anhidrasa carbónica; reduce lipogénesis	III
Exenatida, lixisenatida, albiglutida, taspoglutida	Agonistas GLP-1; disminuyen el apetito	III
Cetlistat	Inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática; reduce la absorción de grasa	III
Beloranib	Inhibidor de MetAP2; reduce la lipogénesis; estimula la lipólisis	II
RM-493	Agonista selectivo de MC4R; disminuye el apetito e incrementa el metabolismo	II
Remogliflozina etabonato, Dapaglofozina	Inhibidores selectivos del cotransportador sodio-glucosa 2 (SLGT2)	III
Pramlintida, Davalintida	Análogos de amilina	III
Velneperit	Antagonista del neuropéptido Y en el receptor Y5	II
AM-6545	Antagonista de los receptores cannabinoides tipo 1	II
Metreleptina	Análogo de leptina	II

Fase, fase de estudio; 5-HT, serotonina; DA, dopamina; NE, norepinefrina. MC4R, receptor 4 de la melanocortina; GLP-1, péptido similar al glucagón tipo 1; MetAP2, metionil-aminopeptidasa 2. Datos tomados de (42, 57).

Al igual que los fármacos existentes, las vías POMC y/o NPY son los objetivos de la mayoría de los nuevos fármacos en desarrollo. Las señales neurohumorales periféricas generadas en el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta alimentaria y que actúan regulando el apetito como la ghrelina, el péptido YY, el GLP-1 y el polipéptido insulínico dependiente (GIP), la colecistoquinina (CCK) y el polipéptido pancreático PP son futuros caminos para el abordaje de la obesidad (59-61).

Por otro lado, nuevas terapias contra la obesidad se dirigen hacia tratamientos cada vez más individualizados y adaptados a las características de cada paciente (59). La farmacogenética y nutrigenética son instrumentos importantes en la medicación personalizada o de precisión. Numerosos ensayos de intervención clínica y nutricional proporcionan evidencia científica fiable sobre las interacciones entre la herencia genética relacionada con la obesidad y la respuesta personalizada a los fármacos y tratamientos dietéticos (62). Los pacientes portadores de la variación genética rs3813929 en el gen del receptor 5HTC2C y tratados con lorcaserina presentan una mayor reducción de peso. Los pacientes tratados con orlistat y portadores del alelo T del polimorfismo rs5443del gen GNB3 y con mutaciones en el gen de la lipasa pancreática (PNLIP) son más susceptibles de los efectos secundarios de este fármaco. Los pacientes tratados con liraglutida y portadores del alelo A del polimorfismo rs1049353 del gen del receptor cannabinoide 1 (CNR1) muestran menos resistencia a la insulina secundaria a la pérdida de peso (62).



5. CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad crónica y un factor de riesgo cardiovascular con gran impacto en los costos de salud pública. La dieta y el ejercicio son y serán la base de su tratamiento; sin embargo, no podemos negar que han sido insuficientes dada la característica de epidemia que ha adquirido esta enfermedad. Este hecho ha aumentado la necesidad de nuevos enfoques para el control de la obesidad. Los fármacos de los que actualmente disponemos son pocos y limitados, tanto en número como en eficacia. Cinco medicamentos están autorizados actualmente por la FDA para el tratamiento crónico de la obesidad. La combinación de fentermina y topiramato parece inducir la mayor pérdida de peso y grasa, seguido por lorcaserina y la combinación de bupropión y naltrexona. La eficacia y la seguridad de estos fármacos más allá de los 2 años, así como el efecto a largo plazo sobre la morbi, mortalidad cardiovascular, aún no se han demostrado. Sin embargo, nuevos fármacos con menos efectos secundarios deben aprovechar los descubrimientos novedosos de los complejos mecanismos implicados en la regulación del peso corporal, y dirigidos a la ingesta de alimentos, el gasto energético y la termogénesis, así como el metabolismo de los adipocitos. El conocimiento y la investigación de la farmacogenética permitirán el desarrollo de un número mayor de fármacos eficaces y seguros que en el futuro permitirán controlar no sólo esta enfermedad sino mejorar las comorbilidades relacionadas y por tanto la calidad de vida de los individuos.

6. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el proyecto AGL2014-53207-C2-2-R.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, et al. (2016). Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 69: 579-587.
2. Rubio M. (2014). Pharmacological treatment of obesity in Europe: Waiting for the arrival of the white blackbird. *Endocrinol Nutr*. 61:501-504.
3. Alamuddin N, Bakizada Z, Wadden TA. (2016). Management of Obesity. *J Clin Oncol*. 34: 4295-4305.
4. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute/North American Association for the Study of Obesity: The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults (2000) Rockville, MD, National Institutes of Health, NIH Publication 00-4084.
5. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. (2005). Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med*. 353:2111-2120.
6. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. (2015). Pharmacological management of obesity: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 100: 342-362.
7. Food and Drug Administration. Guidance for industry developing products for weight management. 2007. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance/compliance/regulatoryinformation/guidances/ucm071612.pdf>. Acceso 25 febrero 2017



8. Álvarez V. (2012). Tratamiento farmacológico de la obesidad *Rev med clin condes* 23: 173-179.
9. Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. (2004). Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess.* 8(21): iii-iv, 1-182.
10. Ioannides-Demos LL, Proietto J, Tonkin AM, et al. (2006). Safety of drug therapies used for weight loss and treatment of obesity. *Drug Saf.* 29: 277-302.
11. Gadde KM, Pritham Raj. (2017). Pharmacotherapy of Obesity: Clinical Trials to Clinical Practice. *Curr Diab Rep* 17(5): 34
12. Halpern B, Oliveira ES, Faria AM, et al. (2010). Combinations of drugs in the Treatment of Obesity. *Pharmaceuticals (Basel).* 3: 2398-2415.
13. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. (2016). Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 315: 2424-2434.
14. Hogan S, Fleury A, Hadvary P, et al. (1987). Studies on the antiobesity activity of tetrahydrolipstatin, a potent and selective inhibitor of pancreatic lipase. *Int J Obes (Lond)* 11(Suppl. 3): 35-42.
15. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. (2000). Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmatherapy* 20:270-279.
16. Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen P, et al. (2000). Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy expenditure during a two-year weightreduction programme in obese Finns. *Int J Obesity* 24: 1567-1572.
17. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. (2004). Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27: 155-161.
18. Siebenhofer A, Horvath K, Jeitler K, et al. (2009). Long-term effects of weight-reducing drugs in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007654.
19. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. (1998). Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 352: 167-172.
20. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Completed safety review of Xenical/Alli (orlistat) and severe liver injury [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers/ucm213038.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket%20Drug%20Safety%20Information%20for%20Patients%20and%20Providers/ucm213038.htm)
21. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. (1998). Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 21: 1288-1294.
22. Neary MT, Batterham RL. (2009). Gut hormones: implications for the treatment of obesity. *Pharmacol Ther* 124: 44-56.
23. Sisley S, Gutierrez-Aguilar R, Scott M, et al. (2014). Neuronal GLP1R mediates liraglutide's anorectic but not glucose-lowering effect. *J Clin Invest.* 124: 2456-2463.
24. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. (2003). Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3082-3089.
25. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, et al. (2000). Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem* 43: 1664-1669.



26. Knudsen L, Knudsen S, Wilken M. (2003). Plasma protein binding of NN2211, a long-acting derivative of GLP-1, is important for its efficacy. *Diabetes* 52 Suppl 1: A321.
27. Food and Drug Administration. FDA briefing document, NDA 206321, liraglutide injection, 3 mg. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee meeting, 11 September 2014.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM413317.pdf>. Acceso 23 enero, 2017.
28. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al., NN8022-1807 Study Group. (2009). Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 374: 1606-1616.
29. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al., SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. (2015). A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 373: 11-22.
30. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al., NN8022-1807 Investigators. (2012). Safety tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 36: 843-854.
31. López-López J, Di Stefano KA, Velásquez E, et al. (2016). ¿Existe un espacio para los análogos de la incretina como terapia para el sobrepeso, la obesidad y la prevención de la enfermedad cardio-metabólica? *Rev Colomb Cardiol* 23: 200-209.
32. Parks M, Rosebraugh C. (2010). Weighing risks and benefits of Liraglutide. The FDA's Review of a New Antidiabetic Therapy. *N Engl J Med*. 362(9): 774-777.
33. Egan AG, Blind E, Dunder K et al. (2014). Pancreatic safety of incretin-based drugs, FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 370: 794-797.
34. Raz I, Bhatt DL, Hirshberg B, et al. (2014). Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin. *Diabetes Care* 37: 2435-2441.
35. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. (2012). A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: Acute pancreatitis and cancer. *Diabetes Reser Clin Pract*. 98: 271-284.
36. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Victoza. DCI: liraglutida. EMEA H/C/001026, 2009. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>.
37. Nielsen LL, Okerson T, Holcombe J, et al. (2008). Effects of exenatide on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2: 255-260.
38. Smith SR, Aronne LJ, Burns CM, et al. (2008). Sustained weight loss following 12-month pramlintide treatment as an adjunct to lifestyle intervention in obesity. *Diabetes Care*. 31: 1816-1823.
39. Quan H, Zhang H, Wei W, et al. (2016). Gender-related different effects of a combined therapy of Exenatide and Metformin on overweight or obesity patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 30: 686-692.
40. Yanovski SZ, Yanovski JA. (2014). Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 311: 74-86.
41. Narayanaswami V, Dvoskin LP. (2017). Obesity: Current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther*. 170: 116-147.



42. Dvoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, et al. (2006). Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Rev.* Fall-Winter 12(3-4): 178-207.
43. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. (2016). Naltrexone/Bupropion ER (Contrave): Newly Approved Treatment Option for Chronic Weight Management in Obese Adults. *P T.* 41(3): 164-172.
44. Halpern B, Mancini MC. (2017). Safety assessment of combination therapies in the treatment of obesity: focus on naltrexone/bupropion extended release and phentermine-topiramate extended release. *Expert Opin Drug Saf.* 16: 27-39.
45. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. (2014). Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol. Res.* 84: 1-11.
46. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. (2011). Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 19(1): 110-120.
47. Tamargo J. (2016). Pharmacological approaches in obesity treatment. *An Real Acad Farm* 82, Special Issue: 215-224.
48. Greenway FL, Shanahan W, Fain R, et al. (2016). Safety and tolerability review of lorcaserin in clinical trials. *Clin Obes.* 6: 285-295.
49. Gustafson A, King C, Rey JA. (2013). Lorcaserin (Belviq): A Selective Serotonin 5-HT_{2C} Agonist in the Treatment of Obesity. *P T.* 38: 525-533.
50. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. (2012). Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 95:297-308.
51. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT. (2011). Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity* 20:330-342.
52. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al. (2012). Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 207(405): e401-e407.
53. Jordan J, Astrup A, Engeli S, et al. (2014). Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. *J Hypertens* 32: 1178-1188.
54. Pucci A, Finer N. (2015). New medications for treatment of obesity: metabolic and cardiovascular effects. *Can J Cardiol.* 3: 142-152.
55. EMA Refusal of the marketing authorisation for Qsiva (phentermine / topiramate) MA/109958/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Summary_of_opinion_Initial_authorisation/human/002350/WC500139215.pdf. Acceso 20 enero 2017.
56. Valsamakis G, Konstantakou P, Mastorakos G. (2017). New Targets for Drug Treatment of Obesity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 57: 585-605.
57. Smith SR, Garvey WT, Greenway FL, et al. (2017). Coadministration of lorcaserin and phentermine for weight management: A 12-week, randomized, pilot safety study. *Obesity (Silver Spring).* 25: 857-865.
58. Jackson VM, Breen DM, Fortin JP, et al. (2015). Latest approaches for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Discov.* 10: 825-839.
59. Rodgers RJ, Tschöp MH, Wilding JP. (2012). Anti-obesity drugs: past, present and future. *Dis Model Mech.* 5: 621-626.
60. Martinussen C, Bojsen-Moller KN, Svane MS, et al. (2017). Emerging drugs for the treatment of obesity. *Expert Opin Emerg Drugs.* 22:87-99.



61. Solas M, Milagro FI, Martínez-Urbistondo D, et al. (2016). Precision obesity treatments including pharmacogenetic and nutrigenetic approaches. *Trends Pharmacol Sci.* 37: 575-593.



24 CIRUGÍA PLÁSTICA VS. CIRUGÍA BARIÁTRICA

PLASTIC SURGERY VS. BARIATRIC SURGERY

Jesús M. Culebras¹, ÁngelesFranco López²

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

²Especialista en Radiología de los hospitales de Torre vieja y Vinalopó. Profesora de Universidad Privada por ANECA. Presidenta de la Fundación Española de Radiología

E-Mail: doctorculebras@gmail.com

RESUMEN

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.

Palabras clave: Obesidad mórbida, Cirugía bariátrica



SUMMARY

Morbid obesity, classified as a disease by the WHO since 1997 is accompanied by multiple morbidities, impairs quality of life and shortens its expectance. Once medical treatments fail, patients must be referred to surgery. The first surgical bariatric techniques were devised in the middle of XXth century. Multiple procedures have been developed in this time. They can be classified according to its mechanism of action as malabsorptive procedures, malabsorptive/restrictive procedures, restrictive procedures, and other, experimental procedures. Minimally invasive surgical techniques led to the popularization of these types of interventions due to its important reduction of morbidity. Mixed procedures, especially gastric bypass in its different options, is nowadays the most popular procedure with good results in the long run. Minor and experimental procedures have limited indications and in some instances they must be evaluated critically due to the fact that their results are not supported by adequate prospective studies. Obesity in children which has grown notably in the last years is also an indication for bariatric surgery. Plastic surgery has a place to solve the problems that appear after big weight reductions.

Key Words: Morbid obesity, Bariatric surgery



1. INTRODUCCIÓN

La cirugía bariátrica es mucho más que una cirugía plástica. La cirugía plástica está orientada a la mejora de la apariencia de ciertas partes del cuerpo por medio de procedimientos quirúrgicos. La obesidad no es un problema de imagen solamente. La cirugía bariátrica no es una cirugía «Digestiva» (aunque se realice sobre el aparato digestivo), sino una cirugía metabólica, en el sentido de que su objetivo es el control de un grave trastorno metabólico. La obesidad en sus distintitos grados (Tabla 1) , pandemia del siglo XXI, es una entidad clasificada como

Tabla 1. Criterios de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) para definir la obesidad en grados según el índice de masa corporal (IMC) en adultos.

Categoría	Valores límite de IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	<18,5
Peso normal	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27,0-29,9
Obesidad de tipo I	30,0-34,9
Obesidad de tipo II	35,0-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	>50

Tabla 1.- Criterios de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) para definir la obesidad en grados según el índice de masa corporal (IMC) en adultos. *Fuente: Salas Salvado et al (1).*

enfermedad por la OMS desde 1997 que se acompaña de múltiples morbilidades entre las que cabe destacar la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión, la dislipemia, la enfermedad coronaria y cerebro vascular, la insuficiencia cardíaca, asma, el síndrome de apneas durante el sueño, síndrome de Pickwick, la colelitiasis, la osteoartritis, alteraciones menstruales, la esterilidad, algunos tipos de cáncer y alteraciones psicológicas (tabla 2).

Tabla 2. Alteraciones asociadas a la obesidad

Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica / Cardiopatía isquémica / Otras alteraciones cardiorrespiratorias / Insuficiencia cardíaca congestiva / Insuficiencia ventilatoria / Síndrome de apneas obstructivas durante el sueño / Alteraciones metabólicas / Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 / Hipertensión arterial / Dislipemia aterógena / Hiperuricemia / Alteraciones de la mujer / Disfunción menstrual / Síndrome de ovarios poliquísticos / Infertilidad / Aumento del riesgo perinatal / Incontinencia urinaria / Digestivas / Colelitiasis / Esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis / Reflujo gastroesofágico, hernia de hiato / Musculosqueléticas / Artritis / Lesiones articulares / Deformidades óseas / Otras alteraciones / Insuficiencia venosa periférica / Enfermedad tromboembólica / Cáncer (mujer: vesícula y vías biliares, mama y endometrio en la posmenopausia; varón: colon, recto y próstata) / Hipertensión endocraneal benigna / Alteraciones cutáneas (estrías, acantosis nigricans, hirsutismo, foliculitis, intertrigo) / Alteraciones psicológicas / Alteraciones psicosociales / Disminución de la calidad de vida / Trastornos del comportamiento alimentario /

De igual modo, empeora claramente la calidad de vida del paciente así como su longevidad (1). Nosotros hicimos una revisión sistemática de la efectividad y seguridad a largo plazo del bypass gástrico en "Y" de Roux y de la banda gástrica (2)



no siendo suficientes los resultados para generalizar la efectividad y seguridad de la cirugía bariátrica en diferentes sistemas sanitarios. Sin embargo, un metaanálisis realizado un año posterior sobre la cirugía bariátrica, en concreto la banda gástrica y el bypass gástrico, concluyo que ambos procedimientos reducen la mortalidad a largo plazo (3). Los criterios de selección de pacientes a la hora de someterse a cirugía bariátrica deben tenerse muy en cuenta (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios de selección de pacientes con obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica

- Edad comprendida entre 18-60 años. Recientemente se están incluyendo adolescentes con superobesidad
- Índice de masa corporal $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, o $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades mayores asociadas
- Evolución de la obesidad mórbida durante más de 5 años
- Malos resultados con tratamientos convencionales supervisados
- Ausencia de trastornos endocrinos originarios de la obesidad mórbida
- Estabilidad psicológica
- Ausencia de abuso de alcohol o drogas
- Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), retraso mental, trastornos del comportamiento alimentario (bulimia nerviosa)
- Capacidad para comprender los mecanismos por los que se adelgaza con la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados
- Compromiso, por parte del paciente, de observar las normas de seguimiento tras la operación quirúrgica
- Consentimiento informado tras haber recibido la información necesaria (oral y escrita)
- Compromiso de evitar la gestación al menos durante el primer año después de la cirugía

La cirugía plástica cobra protagonismo tras los buenos resultados de la cirugía bariátrica. La pérdida de mucho peso implica la reducción de volumen, la aparición de piel flácida, arrugas, pliegues que, no solo por motivos estéticos sino también funcionales e higiénicos merecen ser corregidos por el cirujano plástico. Debe esperarse hasta que la pérdida de peso se estabilice, lo que suele suceder al cabo de unos dieciocho meses. Será entonces cuando los procedimientos de contorno corporal están aconsejados.

Las primeras técnicas quirúrgicas para combatir la obesidad mórbida se remontan a la mitad del siglo pasado. En 1953 Richard Varco describió el primer bypass yeyuno ileal, procedimiento malabsortivo específico para inducir pérdida de peso (4). Consistía en hacer una yeyuno-ileostomía término terminal con una cecostomía independiente a la que se abocaba el segmento excluido. En 1963 Payne y Dewind publicaron su primera serie de pacientes obesos sometidos a bypass intestinal masivo(5,6) (Figura 1). El procedimiento era excesivamente agresivo produciendo pérdida exagerada de peso, con desequilibrio hidroelectrolítico, diarrea incontrolada y eventualmente fracaso hepático requiriendo con frecuencia

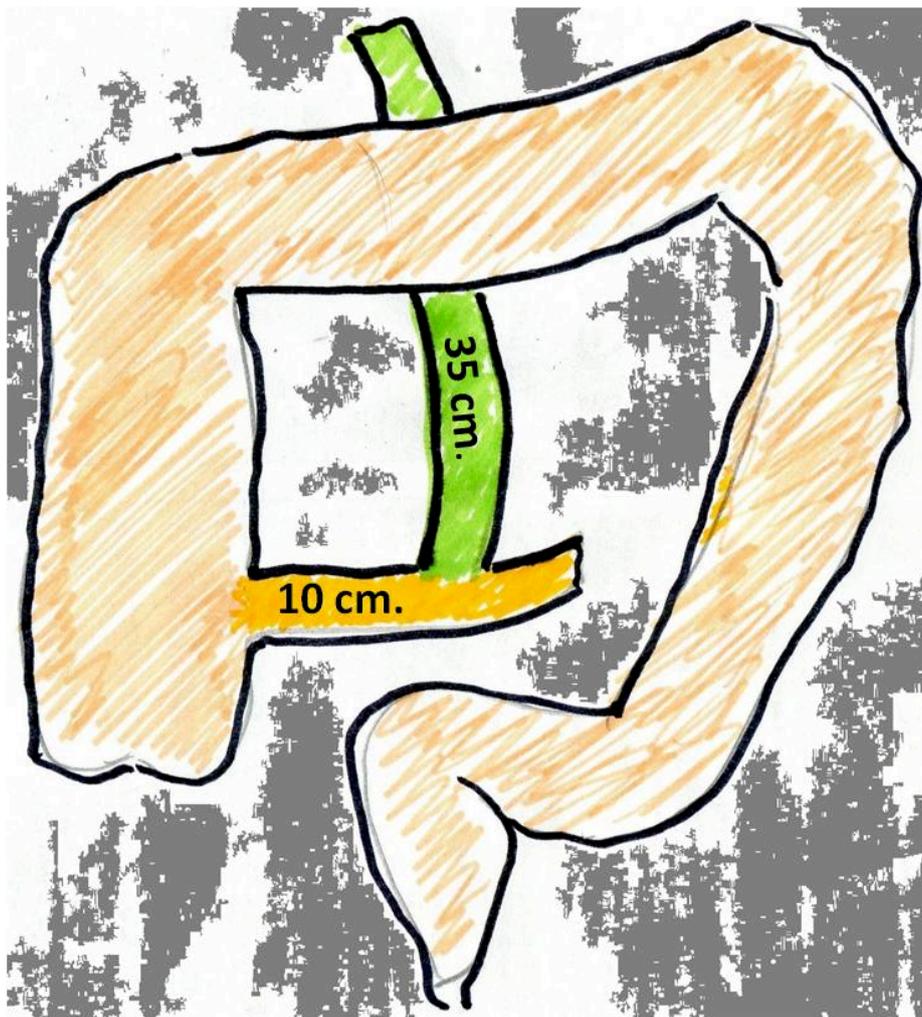


Figura 1. Yeyuno ileostomía término lateral de Payne y Dewind

una reconstrucción del tránsito. A lo largo de la segunda mitad del siglo XX han sido múltiples las técnicas malabsortivas que se han ido describiendo y realizando (7). Ha sido al comienzo del siglo XXI, con la aplicación de las técnicas de cirugía mínimamente invasiva cuando la cirugía bariátrica ha hecho eclosión. Con la cirugía laparoscópica se evita la apertura de la cavidad abdominal, valiéndose exclusivamente de entre cuatro y seis orificios puntiformes por donde se introducen la cámara y los diversos tipos de pinzas y bisturís. De esta manera se reduce la morbilidad inherente a la laparotomía, especialmente incrementada en los obesos mórbidos por tener que ser las incisiones de mayor dimensión, por el abundantísimo panículo adiposo que hay que atravesar hasta alcanzar los planos musculares para acceder a la cavidad abdominal y por la mayor tendencia a las infecciones en los obesos, debido al deterioro de su sistema inmune (8). Con estos avances se han ido depurando las técnicas hasta alcanzarse algunos procedimientos, hoy día establecidos, con muy buenos resultados a medio y largo plazo. Hay que decir también que junto a las técnicas adecuadamente contrastadas y validadas se han mezclado otros procederes propiciados por intereses comerciales, con aspectos éticos más que dudosos y resultados defraudantes cuando no perjudiciales y que han de contemplarse de manera crítica. Todo ello ha coincidido con el aumento de la obesidad en el mundo, en ambos sexos y en prácticamente todas las edades (Tabla 4).

**Tabla 4.** Prevalencia de índices de masa corporal superiores a 30 según la Organización Mundial de la Salud (2014) (9).

PAÍS	Índice de obesidad
EMIRATOS ARABES UNIDOS	33,8
EEUU	32,6
REINO UNIDO	26,9
CANADA	26,8
IRLANDA	25,9
NORUEGA	24,6
FRANCIA	23,8
ARGENTINA	23,6
CHILE	23,3
MEXICO	22,8
ESPAÑA	22,8
SUECIA	22,5
BELGICA	22,3
ALEMANIA	21,9
HOLANDA	21,4
ITALIA	20,4
VENEZUELA	20,3
RUSIA	20,3
COSTA RICA	19,2
CUBA	19,0
BRASIL	17,3
MARRUECOS	16,2
ECUADOR	14,4
PARAGUAY	13,1
BOLIVIA	12,1
CONGO	6,4
CHINA	5,9
COREA DEL SUR	4,8
JAPON	3,4
INDIA	3,2
AFGANISTAN	1,8
COREA DEL NORTE	1,6
BURUNDI	0,7

Son varios los procedimientos que se han popularizado. Según su mecanismo de acción se pueden clasificar en restrictivos, malabsortivos, y mixtos. En otra categoría podemos hablar de procedimientos menores con gestos quirúrgicos poco agresivos y mecanismos de acción diferentes. Finalmente, hay que mencionar también los procedimientos en fase experimental.

2. PROCEDIMIENTOS RESTRICTIVOS

En los procedimientos restrictivos se reduce la capacidad gástrica alrededor de un ochenta por ciento, quedando un depósito gástrico de aproximadamente 150-200 ml. La ingesta calórica y proteica se ve reducida, conduciendo a una bajada del peso. El paciente, con el reservorio disminuido, tiene sensación de saciedad. Los



procedimientos más habituales son la banda gástrica ajustable, la banda gástrica fija o gastroplastia tubular anillada y la manga gástrica.

2.1 Banda gástrica ajustable:

La banda gástrica ajustable es un dispositivo de material sintético que consta de dos partes, una es el reservorio hinchable, destinado a colocarse alrededor de la parte alta del estómago y la otra el sistema de conexión con el exterior que permite, mediante un inyector sencillo regular la cantidad de suero salino que se aloja en el reservorio para graduar el diámetro de paso. La colocación de banda gástrica en manos expertas se realiza en apenas quince minutos. La banda se puede retirar en cualquier momento. La banda deberá fijarse con dos o tres puntos al estomago para evitar su desplazamiento (Figura 2).

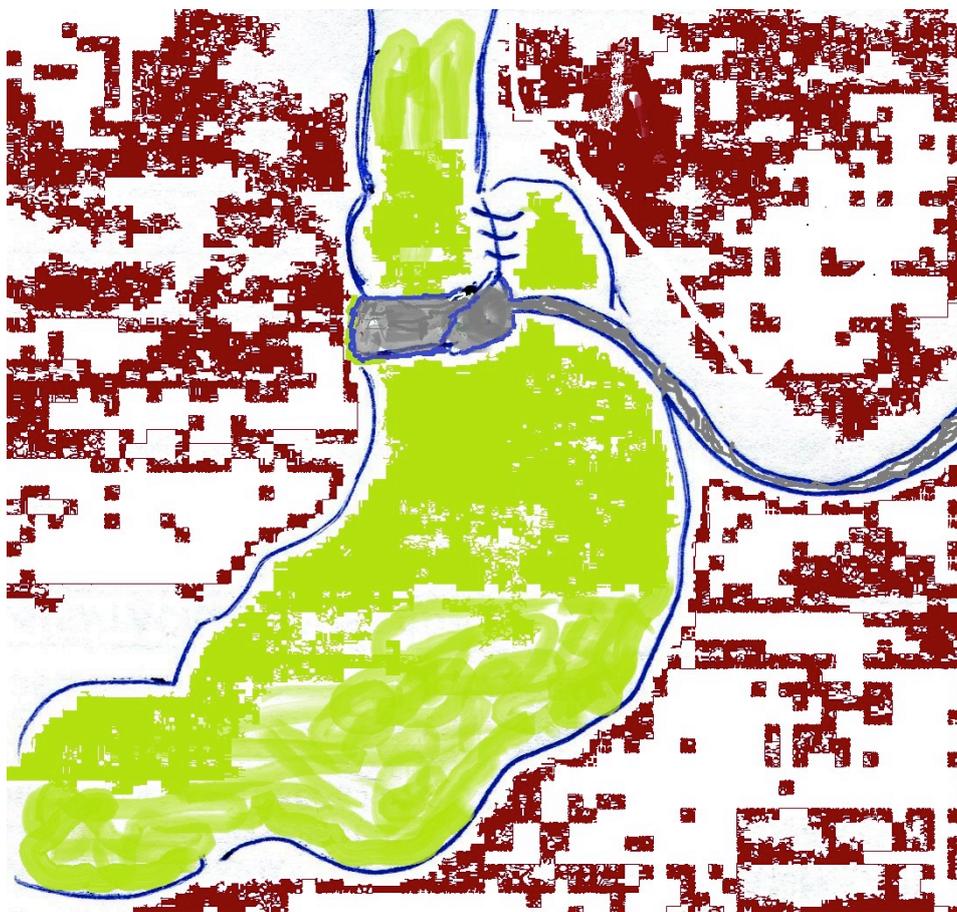


Figura 2.-Banda gástrica ajustable

2.2 Gastroplastia vertical anillada

Con el grapado gástrico se consigue reducir la cavidad gástrica funcionante a unos pocos ml de volumen. Para ello se realiza un grapado en la parte superior del estómago, paralelo a la curvatura menor. Se utiliza como fiador una sonda oro gástrica de 1 cm de diámetro. En la parte inferior del túbulo resultante se coloca una banda sintética, no distensible, que marcará el perímetro inferior del túbulo. Queda un volumen entre 200 y 250 ml. El inconveniente del grapado gástrico es su mayor agresividad en comparación con las bandas ajustables y la dificultad para revertirlo (Figura 3). Actualmente está en desuso.

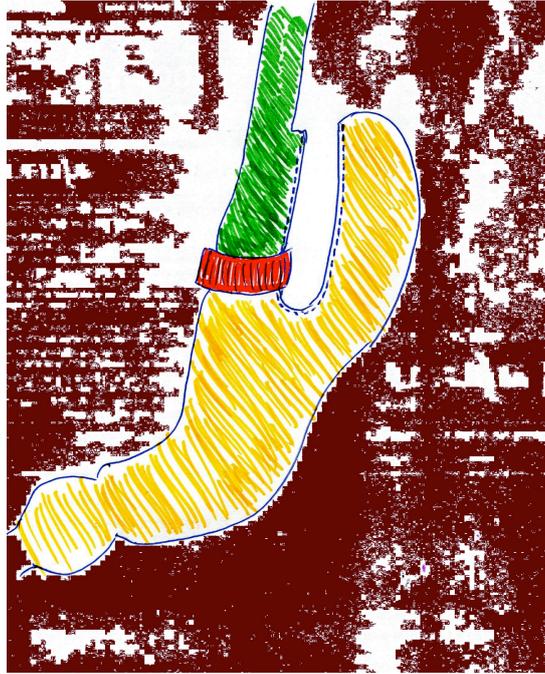


Figura 3.- Gastroplastia vertical anillada

2.3 Manga gástrica o gastroplastia tubular

Por vía endoscópica se realiza una sección y grapado longitudinal del estómago paralelo a la curvadura menor. Se crea un tubo vertical largo desde el esófago al duodeno. En esta técnica no se manipula ninguno de los esfínteres proximal y distal del estómago que lo unen con el esófago (cardias) y con el duodeno (píloro). El resto del estómago se desecha. Queda, por tanto, un estómago tubular muy reducido de tamaño (Figura 4).

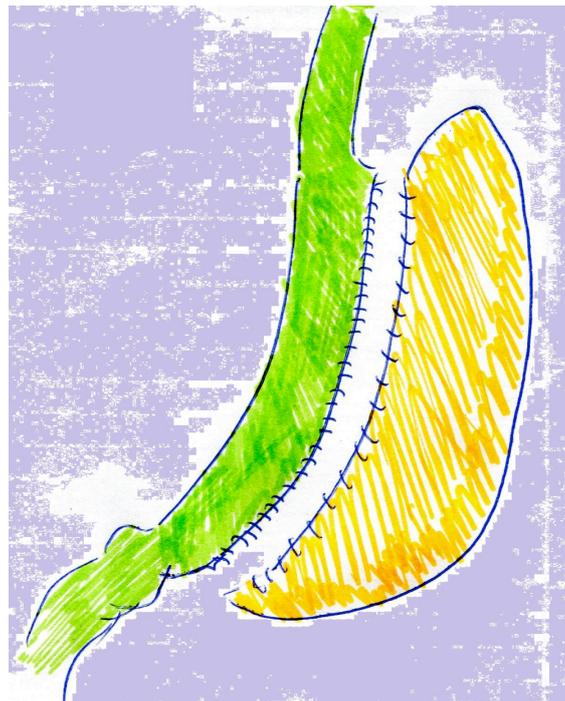


Figura 4. Manga gástrica o gastroplastia tubular



3. PROCEDIMIENTOS MALABSORPTIVOS

En los procedimientos quirúrgicos malabsortivos se persigue interferir con las vías metabólicas de asimilación de alimentos excluyendo una parte del trayecto que en circunstancias normales recorren los alimentos. A lo largo de los últimos años han sido muchos los tramos que se han ido ensayando para su exclusión y se han ido viendo los resultados a medio y sobre todo a largo plazo, así como los efectos colaterales. Los métodos iniciales de Varco, Payne, Scott u otros a lo largo del siglo XX, el que más popularidad alcanzó fue la yeyuno ileostomía termino lateral, eran exclusivamente restrictivos. A pesar de los buenos resultados en cuanto a pérdida de peso, estaban lastrados con muchos trastornos metabólicos, carenciales e incluso fracaso hepático por lo que dejaron de utilizarse.

En el momento actual no es popular la aplicación de métodos exclusivamente restrictivos en el tratamiento de la obesidad.

4. PROCEDIMIENTOS MIXTOS

4.1 Bypass gástrico

El bypass gástrico es un procedimiento mixto, con buenos resultados a largo plazo y excelente calidad de vida. Es en el momento actual el procedimiento más popular. Puede realizarse por vía laparoscópica con lo que los inconvenientes de una laparotomía se obvian (Figura 5).



Figura 5. Bypass gástrico

La técnica consiste en fabricar un reservorio, excluyendo el 80 % de la cavidad gástrica que permanece conectada a través del cardias al duodeno. El reservorio se conecta mediante una Y de Roux al yeyuno mientras que el duodeno distal se conecta al yeyuno a un tramo inferior, unos cincuenta centímetros por debajo. El mecanismo de acción de la técnica no se limita a la reducción de alimentos sino también a algunos cambios metabólicos y hormonales importantes; se produce una disminución de la



ghrelina así como del péptido inhibidor gástrico que se encuentran aumentados en los obesos. La pérdida de peso suele ser entre el 50 al 75% del peso excesivo inicial y tiene lugar durante los 6 a 12 meses después de la intervención. Luego tiende a estabilizarse. Si el paciente no sigue el régimen de dieta y ejercicios recomendados en estas circunstancias puede llegar a recuperar parte del peso perdido.

4.2 By pass gástrico de una anastomosis. (BAGUA)

Carbajo ha realizado en los últimos 15 años más de 2000 intervenciones con la técnica BAGUA de una sola anastomosis diseñada por él (9). Consiste en la construcción de un largo y estrecho reservorio gástrico de unos 13-15 cm de longitud y 25- 30 ml de contenido, desde la unión gastroesofágica hasta el final de la curvatura menor gástrica a nivel del límite inferior de la «pata de ganso». Dicho reservorio es anastomosado en posición latero-lateral a un asa intestinal excluida al paso alimentario entre 200-350 cm distal al ángulo de Treitz y diseñada como mecanismo antirreflujo (10) (Figura 6). BAGUA es una técnica rápida, segura y eficaz para el tratamiento de la obesidad. En comparación con el bypass gástrico reduce la dificultad, el tiempo operatorio y sobre todo el índice de complicaciones mejorando ostensiblemente sus resultados y convirtiéndose en una poderosa alternativa al mismo. En su amplísima serie, Carbajo ha tenido un tiempo quirúrgico medio de intervención de 87 minutos. La estancia media postoperatoria ha sido de 24 horas en los pacientes sin complicaciones y de 9 días con complicaciones mayores. Solamente el 0,3% hubo de reconvertirse a cirugía abierta; hubo un 1,5% de pacientes que precisaron re-intervención y la mortalidad fue de 0,1%.

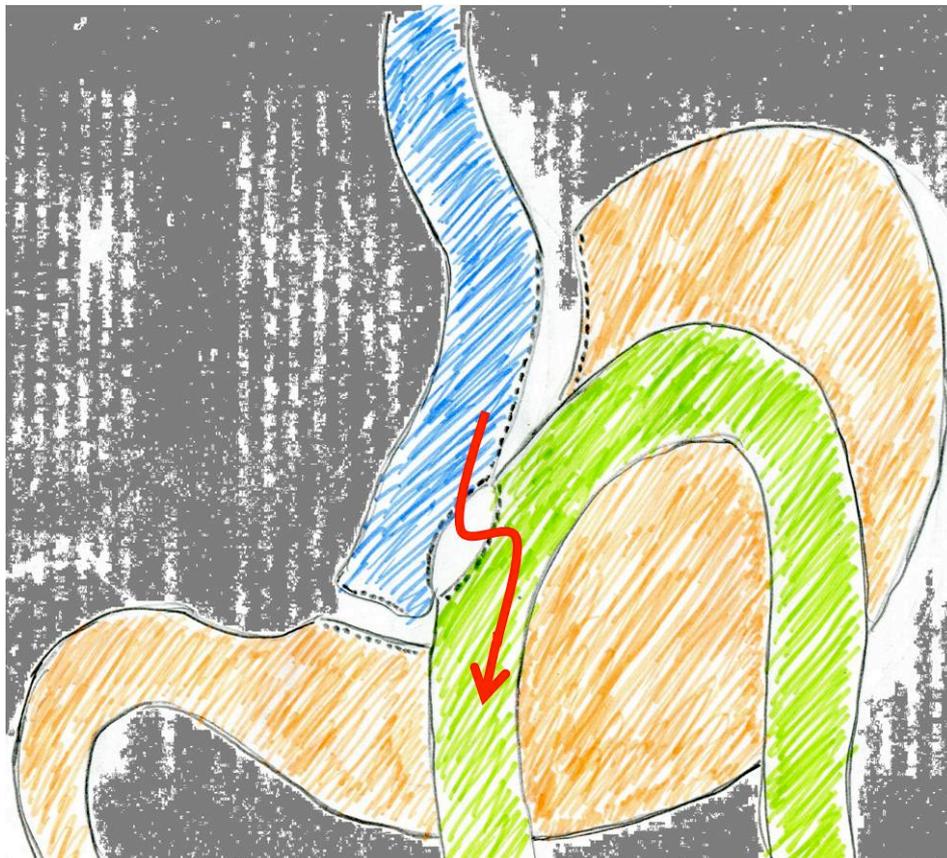


Figura 6. By pass gástrico de una anastomosis. (BAGUA)



5. TÉCNICAS MENORES Y PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

En este apartado de técnicas menores y procedimientos experimentales englobamos una serie de procedimientos de rápida realización y poca dificultad. Es un “cajón de sastre” en el que hemos incluido lo que actualmente se oferta para el control y el tratamiento de la obesidad. Algunos de los procedimientos han de verse muy críticamente por no estar adecuadamente validados. Son técnicas que se benefician del apoyo de los medios de comunicación con fines publicitarios. Por ello, su empleo está creciendo muy deprisa y sin un control estricto de las indicaciones, complicaciones y resultados a corto y largo plazo. Sería deseable que todos estos procedimientos fueran analizados en profundidad como hizo el grupo OBESMINVA con el balón intragástrico (11, 12).

5.1 Balón intragástrico

El balón intragástrico es un globo de silicona con capacidad de 400 a 900 ml según el fabricante. Su misión es ocupar parcialmente el estómago creando una sensación de saciedad precoz y disminución del apetito. El balón se introduce en el estómago mediante técnica endoscópica. El mecanismo de actuación no se conoce bien, pero parece estar en relación con la distensión de la pared gástrica antral y con un marcado enlentecimiento del vaciado gástrico (Figura 7). El balón intragástrico más popular es el de Allerga.

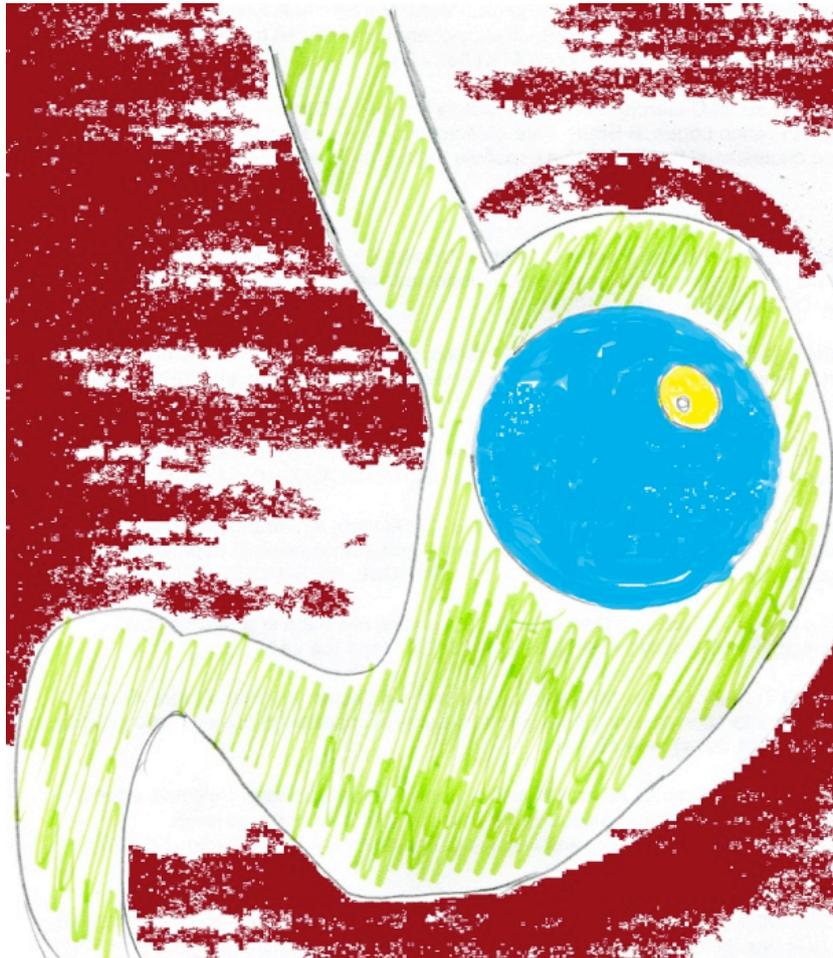


Figura 7.- Balón intragástrico



Las indicaciones del balón intragástrico en los pacientes obesos con comorbilidades son cuando el tratamiento conservador supervisado ha fracasado, en obesidades graves como paso previo a la cirugía bariátrica y una forma de disminuir el riesgo quirúrgico en pacientes obesos que van a precisar una intervención de otra índole.

El balón intragástrico ha experimentado una rápida difusión en España en los últimos años, siendo considerado una técnica más eficaz que el tratamiento conservador, con menor riesgo que la cirugía, aun a pesar de que estos aspectos no se han contrastado suficientemente. No existen contraindicaciones conocidas a la utilización de balones sucesivos; sin embargo, no hay evidencias respecto a su eficacia.

5.2 Marcapasos Gástrico

El marcapasos gástrico (en inglés implantable gastric stimulator (IGS)), que se implanta por laparoscopia a través de tres trocares, consiste en un sensor en la pared del estómago. A su vez, este sensor está conectado por medio de un cable a un programador de sistema con una batería insertada en un bolsillo subcutáneo. A las horas de las comidas, que el paciente debe respetar, se programan estímulos eléctricos que provocan sensación de saciedad. Fuera del horario de las comidas los estímulos son más desagradables e incluso molestos. Con este sistema se consigue controlar los hábitos alimenticios y la ingesta y se pretende influir en ellos para modificar el estilo de vida. Es un método poco agresivo y apenas invasivo pero, de momento, el número de casos implantados es limitado y los resultados a medio y a largo plazo están por analizarse. El IGS no ha ganado mucha popularidad, probablemente, por su alto costo y baja efectividad a largo plazo, comparado con otras alternativas quirúrgicas (13).

5.3 Endobarrier

Consiste en la colocación, por vía endoscópica, de una endoprótesis en los primeros 60 cm del intestino delgado. Permite que los alimentos lleguen al otro extremo del intestino sin digerir y con mayor rapidez posibilitando la disminución de peso y mejorando la producción de insulina en el páncreas. Los resultados parecen ser beneficiosos en el control de la diabetes tipo 2 y en reducción de peso a corto plazo, pero no hay estudios a largo plazo que lo avalen (14).

5.4 Método POSE

Este método utiliza herramientas endoscópicas que permiten suturar los pliegues del estómago por la vía oral. Se denomina Primary Obesity Surgery, Endoluminal (POSE). Ayuda a disminuir la sensación de hambre, logrando antes la saciedad. En una serie de 147 pacientes Lopez Nava et al comprobaron una buena tolerancia al procedimiento con una pérdida al cabo de un año de 15% de del peso corporal (15).

5.5 Método Aspire

El sistema consiste en la colocación, mediante endoscopia, de una válvula y un pequeño tubo de silicona (de unos 2 cm) con acceso al interior del estómago. La válvula se conecta a un dispositivo portátil de aspiración que permite el control y



vaciado del contenido del estómago. Este sistema es exactamente igual que una sonda de gastrostomía pero funcionado de forma inversa: en lugar de administrar nutrientes lo que hace es extraerlos. Tuve yo oportunidad de implantar la primera sonda de gastrostomía en España en 1985 (16). Hay en EEUU algún estudio piloto con este dispositivo pero no hemos encontrado resultados objetivos a largo plazo en la literatura médica.

6. CIRUGÍA BARIÁTRICA EN ADOLESCENTES

La prevalencia de la obesidad infantil en España es la más alta de Europa, habiendo aumentado un 10% en los últimos veinte años. Se sitúa en el momento actual alrededor de un 20% en niños y un 15 % en niñas. En casos rebeldes a tratamientos conservadores estaría indicada la cirugía bariátrica. En la figura 8 aparece la imagen de un niño de 12 años con superobesidad; 146 kg, talla 157cm. Fue sometido a BAGUA. En el control a cinco años el peso se redujo a 65 kg. Creció 13 cm en este tiempo (talla 170 cm) con una tolerancia excelente a la dieta, sin vómitos, diarrea ni reflujo gastroesofágico (17). Aunque hasta hace unos pocos años se hablaba siempre de la cirugía bariátrica como indicación exclusiva en adultos, la problemática actual de la obesidad infantil ha hecho reconsiderar la utilización de la cirugía bariátrica en casos como el descrito.



Figura 8. Adolescente obeso mórbido antes y cinco años después de bypass por obesidad mórbida

5.6 Cirugías postbariátricas

Después de las intervenciones bariátricas se produce una reducción importante de peso y de volumen que trae como consecuencia la aparición de piel flácida, pliegues en la piel o arrugas. Debido a los pliegues, la piel tiene tendencia a inflamarse y humedecerse, lo cual se convierte en un problema de salud añadido. Además, la edad y la malnutrición interfieren con la elasticidad de la piel potenciando los efectos no deseados. Para realizar reconstrucciones o retoque plásticos es conveniente esperar hasta que la pérdida de peso se estabilice, lo cual sucede hacia los dieciocho meses de la intervención. Hasta entonces no debe procederse con las intervenciones sobre el contorno corporal.



Los procedimientos postbariátricos más frecuentes son la abdominoplastia, la elevación de la parte inferior del cuerpo y la musloplastia medial. En el caso de la abdominoplastia, si es necesario mejorar el contorno de la parte baja del abdomen, el ombligo no se cambia de sitio. Se pueden extirpar entre 2 y 5 kg de tejido graso y exceso de piel y como se tensan los músculos abdominales quede esterase una cintura mas estrecha. La eliminación de piel se suele completar con un lifting que mejora la forma de la cintura, de las nalgas, del exterior de los muslos y de las caderas. Otro de los procedimientos es la musloplastia medial que mejora la parte interior de los muslos eliminando el exceso de piel y grasa de un lado del muslo. La incisión se practica en la ingle, donde es fácil de ocultar con cualquier tipo de ropa. Otras cirugías plásticas practicadas con cierta frecuencia son levantamiento de senos, elevación de la parte superior del cuerpo, elevación de brazos y estiramiento facial.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, et al. Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso (2007). SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 128(5): 184-196.
2. Camberos-Solis R, Jiménez-Cruz A, Bacardí-Gascón M, et al. (2010). Efectividad y seguridad a largo plazo del bypass gástrico en "Y" de Roux y de la banda gástrica: revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2010; 25(6): 964-970.
3. Pontiroli AE, Morabito A. (2011). Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg* 253: 484-487.
4. Buchwald H, Rucker RD. (1987). The rise and fall of jejunoileal bypass. In: Nelson RL, Nyhus LM, eds. *Surgery of the Small Intestine*. Norwalk, CT: Appleton Century Crofts, pp. 529-541.
5. Payne JH, DeWind LT, Commons RR. (1963). Metabolic observations in patients with jejunocolic shunts. *Am J Surg*; 106: 272-289.
6. Payne JH, DeWind LT. (1969). Surgical treatment of obesity. *Am J Surg* 118: 141-147.
7. Buchwald H, Buchwald JN. (2002) Evolution of Operative Procedures for the Management of Morbid Obesity 1950-2000. *Obes Surg*; 12(5): 705-717.
8. Muñoz M, Mazure R A, Culebras JM. (2004). Obesidad y sistema inmune. *Nutr Hosp* 19(6): 319-324.
9. <http://www.lavanguardia.com/vangdata/20150630/54432606364/mapa-obesidad-mundo.html>
10. Carbajo MA, Ortiz de Solórzano J, García-Lanza C. (2008). Bypass gástrico laparoscópico de una sola anastomosis (BAGUA) asistido con brazo robótico: Técnica y resultados en 1126 pacientes. *Cirugía endoscópica* 9(1): 6-13.
11. Mazure RA, Breton I, Cancer E, et al. Grupo de trabajo OBESMINVA de la SENPE. (2009). El balón intragástrico en el tratamiento de la obesidad. *Nutr Hosp* 24 (2): 138-143.
12. Abilés V, Martínez Olmos MA, Escartí MA. Grupo de Trabajo OBESMINVA de la SENPE. (2012). Consentimiento informado en el balón intragástrico avalado por SENPE, SEEDO, SEN Y SECO; aspectos médico-legales. *Nutr Hosp* 27: 419-424.



13. Hernández Rodríguez, J, Licea Puig, ME, Castelo Elías-Calles, L. (2014). Algunos procedimientos endoluminales para el tratamiento de la obesidad. *Revista Cubana de Endocrinología* 25(2), 104-123.
14. Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, et al. (2010). A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg.* 251(2): 236-243.
15. López-Nava G, Bautista-Castaño I, Jimenez A, et al. (1915). The Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) procedure: one-year patient weight loss and safety outcomes. *Surg Obes Relat Dis* 11(4):861-865.
16. Culebras-Fernández JM, Martínez Gago J, Chasco C, et al. (1985). Colocación de una sonda de gastrostomía por vía endoscópica. *Rev Esp Enferm Dig* 68: 511-515.
17. Miguel Ángel Carbajo MA, Vázquez-Pelcastre R, Aparicio-Ponce R, et al. (2015). 12-year old adolescent with super morbid obesity, treated with laparoscopic one anastomosis gastric bypass (LOAGB/BAGUA): A case report after 5-year follow-up. *Nutr Hosp* 31(5): 2327-2332.



25 LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD

GUT MICROBIOTA AND ITS RELATIONSHIP WITH OBESITY

Noemí Redondo¹, César Nombela², Ascensión Marcos¹

¹Grupo de Inmunonutrición. Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). CSIC.

²Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. Universidad Internacional Menéndez Pelayo y Departamento de Microbiología II. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense.

E-mail: amarcos@ictan.csic.es y cnombela@uimp.es

RESUMEN

El conocimiento detallado de la microbiota de organismo humano progresa de forma muy notable desde la introducción de la tecnología metagenómica. A través del rastreo genómico es posible detectar el 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. Numerosos estudios han evidenciado una microbiota intestinal diferente entre sujetos obesos y delgados, aunque los diferentes resultados encontrados entre estudios hacen complicado definir los grupos bacterianos característicos de la obesidad. 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. 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.

Palabras clave: Microbiota intestinal, obesidad, dieta, metabolismo.



SUMMARY

The human microbiota knowledge has progressed very significantly since the introduction of the metagenomic technology. Through the genomic trail the whole microbial population (microbiome) can be detected from any location of the organism, which has also allowed to know the set of microbial species that colonizes the human intestinal tract. Although microbiome research began a few years ago, its progress is remarkably fast; the intestinal microbiome composed of a large number of bacterial cells, equivalent to at least the total number of cells of the organism, turns out to be basically a symbiont, composed of mutualistic, commensal species and, some of them, eventually pathogenic. The microbial colonization after birth generates a human intestinal microbiota characterized by its functionality, rather than the homogeneity of its composition, which shows a high individual variability. Likewise, the composition of the microbiota is affected by diet, age and other individual circumstances. The characterization of the intestinal microbiome in different situations, physiological or pathological, allows to postulate the relationship of the microbiota with some metabolic disorders, including obesity. Indeed, evidence from several studies has revealed that the gut microbiota composition of obese subjects is different from that of lean individuals, however there is some controversy about the specific bacterial groups characteristic of obesity. The communication of the microbiota with the organism involves the access of metabolites to the systemic circulation through the intestinal mucosa, which can contribute to the development of obesity. The transplantation of human microbiota to experimental animals, especially the mouse, confirms both the association of the microbiota with obesity, as well as the correction of these pathological situations through interventions that modify the composition of the microbiome. In any case, the human microbiome adds a new dimension to individuality in the assessment of health status and in the treatment of pathologies.

Keywords: Gut microbiota, obesity, diet, metabolism.



1. MICROBIOTA INTESTINAL

El ser humano se considera un súper-organismo, ya que el 90% de sus células son células microbianas, las cuales habitan principalmente en el tracto gastrointestinal y constituyen la microbiota intestinal humana, con una concentración de 10¹² ufc/g, siendo la más diversa del organismo humano (1). La aparición de las técnicas de secuenciación ha supuesto un gran avance en el conocimiento de la microbiota intestinal, ya que los métodos de cultivo tradicionales no eran capaces de reflejar la composición real de bacterias, debido al desconocimiento de los requerimientos nutricionales de determinados subgrupos de bacterias, y de ahí, la dificultad de cultivarlos en medios habituales. Estas técnicas, que analizan el material genético de una muestra, se encuadran dentro de la metagenómica, y están basadas en la extracción del ADN de una muestra biológica, seguido de la amplificación y secuenciación de los genes que codifican para la subunidad 16S del ARN ribosomal. El gen 16S es común para todas las bacterias y contiene regiones constantes y variables, por tanto, las similitudes y diferencias en la secuencia de nucleótidos del gen 16S permiten la caracterización taxonómica de las bacterias que componen una comunidad, comparando las secuencias del gen 16S de la muestra a estudiar con las secuencias de referencia de bases de datos (2). Los principales estudios llevados a cabo acerca del estudio de la microbiota intestinal en adultos comprenden el Proyecto MetaHIT realizado en 124 adultos europeos en 2010 (3), el Human Microbiome Project (HMP) realizado en 242 adultos americanos en 2012 (1) y un estudio en población china en 145 adultos con diabetes tipo 2, de los cuales la mitad eran sanos (4). El análisis metagenómico europeo identificó que cada individuo albergaba una media de 600.000 genes en el tracto gastrointestinal, y 300.000 genes eran comunes al 50% de los individuos. De los genes identificados, el 98% eran bacterianos, y se describían entre 1.000 y 1.150 especies bacterianas, con una media por individuo de 160 especies. Los filos más abundantes son principalmente Firmicutes y Bacteroidetes, y con menor frecuencia Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia. Dentro de los géneros, *Bacteroides*, *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium* son los más prevalentes, aunque en proporción variable entre individuos (5).

En la estructura de la microbiota intestinal adulta ejerce un papel fundamental la exposición a factores ambientales en las edades tempranas de la vida, y es determinante para el desarrollo de enfermedades de tipo inmune (6). El estilo de vida occidentalizado ha alterado la relación del huésped con su microbiota intestinal, fenómeno conocido como la “hipótesis de la higiene”, basada en el uso de antibióticos, el exceso de higiene, el uso de comidas esterilizadas y una alimentación rica en alimentos procesados fuente de grasas saturadas y azúcares refinados (7). Todo ello ha conllevado una disminución en la diversidad microbiana con reducción en el número de los “viejos amigos”, o lo que es lo mismo, bacterias esenciales para un correcto funcionamiento del sistema inmune. Esta pérdida durante la infancia ha hecho que el sistema inmune se active de forma no adecuada y aparezcan enfermedades crónicas inflamatorias (8). Aparte de estos factores ambientales, la colonización del intestino del bebé con la microbiota de la vagina, de la piel e intestino de la madre es de gran importancia para el establecimiento de la microbiota, ya que es expuesto a una completa y diversa comunidad microbiana tras pasar por el canal del parto. Los bebés nacidos por parto vaginal tienen una microbiota similar a la microbiota vaginal de la madre, la cual es abundante en especies del grupo



Lactobacillus, mientras que bebés nacidos por cesárea tienen una microbiota parecida a las bacterias del entorno predominando *Staphylococcus* y *Propionibacterium* (9). La microbiota intestinal del bebé comienza a parecerse a la de un adulto al final del primer año de vida y termina de serlo por completo a los 2,5 años de vida (10). Una vez la microbiota ha alcanzado la madurez suficiente permanece estable hasta la vejez (11). En este momento, la microbiota intestinal comienza a cambiar, principalmente en las proporciones de *Bacteroides* y *Clostridium*, como ha revelado el estudio ELDERMET (12). Un estudio en centenarios ha revelado un aumento de bacterias proinflamatorias como *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus* y *Corynebacterium*, y una disminución de grupos inmunomoduladores como *Clostridium* cluster XIVa y bacterias productoras de butirato como *Roseburia* o *Faecalibacterium prautnizzi* en comparación con los adultos jóvenes. En este estudio no se vieron cambios entre adultos jóvenes y el grupo de ancianos jóvenes, sugiriendo que la microbiota podría empezar a cambiar en la vejez avanzada (13). Diversos factores pueden influir en estos cambios, siendo uno de ellos la inmunosenescencia o pérdida de funcionalidad del sistema inmune con la edad, lo que produce un aumento en la permeabilidad intestinal y disminución de la motilidad (6). El estilo de vida también pueden influir en dichos cambios, ya que en esta etapa es común una disminución del consumo de alimentos ricos en fibra como las frutas y verduras, y con ello de los grupos bacterianos encargados de su metabolización, como *Clostridium* cluster XIVa, así como de la práctica de actividad física, lo cual puede contribuir a la pérdida de motilidad intestinal (14).

Además de estos cambios en la microbiota debidos a la edad, la dieta y el tratamiento con antibióticos pueden conducir a cambios transitorios que se pueden producir a lo largo de la vida. En un estudio realizado en ratones, la dieta explicaba el 57% de la variación observada en la microbiota, mientras que las mutaciones genéticas eran la causa solo en un 12%. En concreto, los miembros de una misma familia comparten su microbiota en mayor medida que los individuos no relacionados, y a su vez, los gemelos monocigóticos tienen un grado de variación similar que los gemelos dicigóticos, indicando que las exposiciones tempranas son factores determinantes para la composición de la microbiota intestinal adulta (15), como se ha mencionado anteriormente. Este estudio concluye que aunque en términos de composición la microbiota de cada individuo es diferente, existe un *core group* o grupo central de bacterias compartidas por los individuos, que refleja una evolución de especies no relacionadas. Por tanto, la composición final de la microbiota intestinal es única y específica para cada individuo (16). El genoma microbiano o microbioma aporta funciones al organismo humano que él mismo no puede realizar y muchas de ellas dependen de la simbiosis entre ambos (17). Dicha simbiosis permite mantener una resistencia frente a los cambios fisiológicos del ser humano. Sin embargo, cuando se produce una disbiosis, o lo que es lo mismo, cambios en el balance de grupos bacterianos, pueden aparecer patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal, alergias, asma u obesidad (18). En este sentido, se ha evidenciado que la microbiota intestinal es un órgano metabólico más, con importantes funciones, tales como la síntesis de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), necesarios para una buena actividad de la barrera intestinal y de la actividad hepática, así como para la regulación de los niveles de glucosa y colesterol en sangre, y la modulación del sistema inmune, entre otras (19). En este sentido, existe evidencia de la asociación entre la composición de la microbiota intestinal y el peso corporal, así como el importante papel desempeñado por la dieta en estas interacciones (20), como se va a exponer a continuación.



2. OBESIDAD E INFLAMACIÓN

La obesidad es un estado de inflamación crónica de bajo grado implicada en el desarrollo del síndrome metabólico. La progresión de la inflamación que ocurre durante la obesidad está asociada al aumento de ciertos marcadores inflamatorios, como las citoquinas pro-inflamatorias, entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleuquina (IL)-6, IL-1, y las proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), y moléculas de adhesión celular, como la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), secretadas por los adipocitos y macrófagos del tejido adiposo (21). Estas moléculas pueden explicar en parte la inflamación asociada a la obesidad. Sin embargo, la causa de la aparición de la inflamación en el tejido adiposo en la obesidad no está aún del todo clara. Se pueden encontrar tres posibles mecanismos principales: a) estrés del retículo endoplasmático; b) estrés oxidativo; c) hipoxia local (22). Los tres mecanismos pueden contribuir a la aparición de la inflamación y no son excluyentes, pero la hipoxia (insuficiente disponibilidad de oxígeno en el medio), se revela como el evento clave, ya que puede desencadenar por sí misma los otros dos (23).

Hasta hace relativamente poco tiempo se definía el tejido adiposo como un tejido pasivo. Se consideraba que su función principal era almacenar en forma de triglicéridos el exceso de energía, y que adicionalmente actuaba como estructura de sostén de los órganos internos, como aislante térmico y mecánico. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado que es un tejido muy activo y tiene muchas otras funciones. Desde el punto de vista inmunológico, se ha encontrado que los adipocitos blancos comparten células progenitoras comunes con las células del sistema inmune (24). Además, se ha observado que en la composición de dicho tejido existen células inmunocompetentes, llegando incluso a ser definido por algunos autores como un órgano inmune ancestral (25). Por otra parte, el tejido adiposo, y en concreto los adipocitos, poseen funciones similares a diversas células inmunitarias, como la activación del complemento y la producción de citoquinas, como se ha mencionado anteriormente. La funcionalidad del tejido adiposo está relacionada con la gran actividad secretora de otro tipo de proteínas, denominadas adipoquinas, que presentan un amplio espectro de acciones, como son la regulación del metabolismo, sensibilidad a la insulina, presión sanguínea, hemostasia, inmunidad, angiogénesis, o inflamación, entre otras. En este sentido se ha visto, por ejemplo, que la leptina secretada por este tejido estimula la proliferación de monocitos, la diferenciación de macrófagos, regula la formación y activación de las células natural killer (NK), e induce la producción de citoquinas pro-inflamatorias, como el TNF- α , la IL-6, o la IL-12. La adiponectina, otra hormona secretada por los adipocitos, presenta acciones en sentido contrario: inhibe la actividad fagocítica y la producción de TNF- α en macrófagos, la diferenciación de los precursores de monocitos, la producción de moléculas de adhesión endotelial y el anclaje y la formación de células espumosas; además, estimula la producción de interleuquinas anti-inflamatorias, como la IL-10 o el antagonista del receptor para IL-1 (IL-1ra) (26).

Cani y col. propusieron que el origen de la inflamación asociada a la obesidad radica en un componente de la pared bacteriana de bacterias Gram negativas conocido como Lipopolisacárido (LPS). Sus estudios en animales obesos demostraron que la ingesta de una dieta alta en grasa conducía a obesidad y con ello a altos niveles de LPS plasmático, lo cual denominaron "endotaxemia metabólica", y que a su vez



presentaban cambios en la microbiota intestinal con disminución en el número de *Bacteroides*, *Eubacterium rectale-Clostridium coccoides* y *Bifidobacterium*. La infusión de LPS a animales sin gérmenes o germ-free (GF) indujo los mismos efectos metabólicos a nivel de aumento de grasa corporal, insulino-resistencia, glicemia e inflamación que una dieta alta en grasa, y demostraron que los animales obesos sometidos a tratamiento con antibióticos mejoraban los niveles de inflamación y de LPS, revelando por tanto un importante papel de la microbiota intestinal en estos mecanismos (27, 28) (Figura 1). Por todo ello, la microbiota intestinal se considera uno de los nuevos factores que participan en la obesidad y los trastornos metabólicos asociados (29).

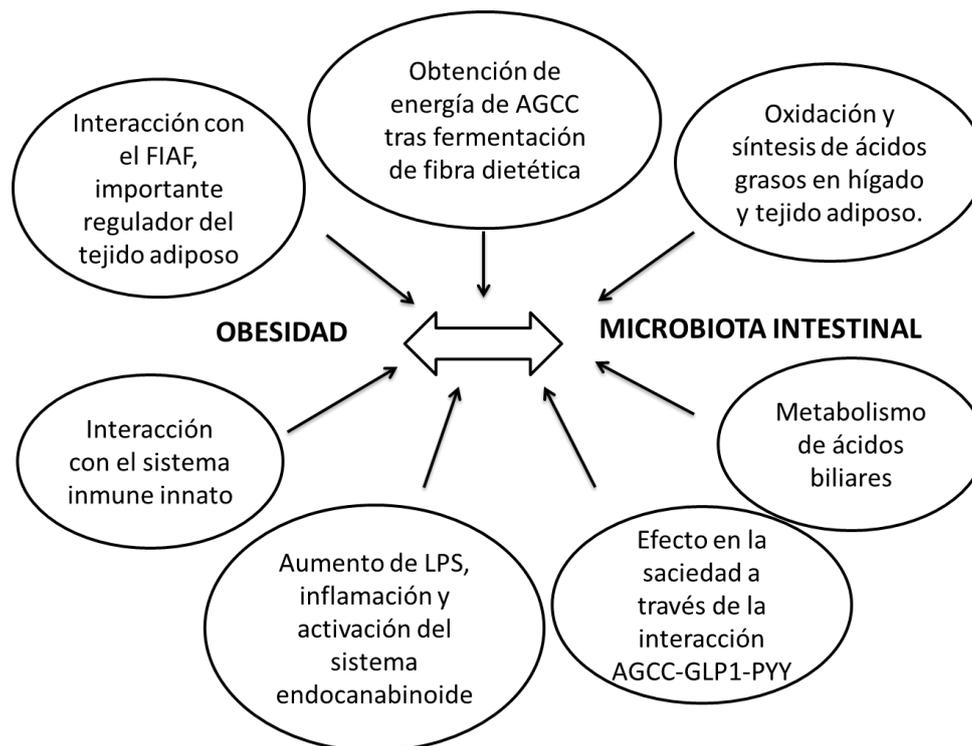


Figura 1. Mecanismos propuestos que influyen en la interacción obesidad-microbiota intestinal. LPS: Lipopolisacárido; AGCC: Ácidos grasos de cadena corta; FIAF: Factor adiposo inducido por el ayuno; GLP1: Péptido similar al glucagón tipo 1; PYY: Péptido YY.

3. OBESIDAD Y MICROBIOTA INTESTINAL

Las primeras evidencias del papel de la microbiota sobre la obesidad surgieron en modelos de GF, en los cuales se observó que necesitaban un 30% más de calorías para mantener su peso corporal (30). Más tarde se observó que estos ratones tenían menos grasa corporal comparado con ratones convencionales, a pesar de ingerir más energía, y que a su vez la colonización de los ratones GF con la microbiota intestinal de ratones convencionales producía un aumento notable en la grasa corporal, así como un aumento en la resistencia a la insulina, hipertrofia en los adipocitos y aumento en los niveles de leptina y glucosa (31). El mecanismo parecía estar relacionado con el aumento de la fermentación de polisacáridos no digeribles a monosacáridos, los cuales inducían un aumento en la lipogénesis del hígado. La fermentación también produce AGCC, los cuales podrían estar a su vez implicados, ya que participan en el



metabolismo, en la acumulación de grasa corporal y en el control del apetito. Los primeros estudios de análisis de la composición de la microbiota de ratones obesos proceden de modelos genéticos de obesidad, en los que se observaba una disminución del 50% en Bacteroidetes y un aumento proporcional en Firmicutes (32), y los mismos autores demostraron más adelante resultados similares en humanos (33). Sin embargo, existe controversia acerca del uso del cociente *Bacteroidetes/Firmicutes* como marcador de obesidad, ya que existen estudios que no han encontrado dichas diferencias (34). Es importante profundizar a nivel de género y especie para descubrir características más específicas de la obesidad, aunque se ha encontrado en algunos estudios que cambios a nivel de un género no implican cambios en las especies pertenecientes a dicho género, ya que por ejemplo, el género *Lactobacillus* se ha relacionado con obesidad (35), pero dentro del género ciertas especies como *L.casei* se han relacionado con pérdida de peso mientras que otras como *L.reuteri* parecen estar ligadas a la ganancia de peso (36). Existe también evidencia de la relación entre ciertas bacterias y el desarrollo de obesidad, como puede ser el caso de *Faecalibacterium prautnizzi* y de *Akkermansia muciphila*, ambas relacionadas con efectos anti-inflamatorios (37, 38), así como de ciertas especies de *Bifidobacterium* relacionadas negativamente con la obesidad en modelos animales (39).

El tratamiento con dietas hipocalóricas para conseguir una pérdida de peso en obesidad ha demostrado también cambios en la microbiota intestinal de dichos sujetos. En este sentido, el estudio multicéntrico EVASYON reveló que una intervención hipocalórica con baja cantidad de grasa y azúcares, acompañada de aumento de la actividad física produjo cambios en la estructura de la microbiota intestinal de adolescentes obesos, lo cual se correlacionaba con la reducción del z-score de la pérdida de peso y del IMC (40,41). En aquellos adolescentes que experimentaron una reducción más alta de peso (8,1% de su peso corporal), se observó una disminución significativa de las proporciones de *Clostridium histolyticum*, *Clostridium lituseburense* y *Eubacterium rectale-Clostridium coccoides*, mientras que las proporciones entre los grupos de *Bacteroides-Prevotella* aumentaron, según se determinó por hibridación fluorescente in situ (FISH). Cuando se analizó la microbiota mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real, se detectó un aumento en el número de grupos *Bacteroides fragilis* y *Lactobacillus*, y una reducción del grupo *Clostridium coccoides* y de *Bifidobacterium longum*. Los autores concluyen que la eficacia de las intervenciones sobre el estilo de vida en las pérdidas de peso parece estar influenciada por la composición de la microbiota de cada individuo.

Sin embargo, no se puede concluir qué bacteria o grupos bacterianos inducen o previenen la obesidad, ya que existen numerosos factores de confusión (genética, estilo de vida) y existe evidencia de que grupos bacterianos idénticos podrían ejercer funciones metabólicas diferentes (42). Además, la riqueza de genes microbianos se ha relacionado con el peso corporal, la grasa corporal, marcadores de inflamación y del metabolismo de glucosa y lípidos, y en concreto, se ha visto que individuos con una baja carga de genes microbianos responden peor a un tratamiento de pérdida de peso que aquellos individuos que presentan una alta carga de genes microbianos, sugiriendo que una menor diversidad microbiana podría ser característico de una microbiota "obesa" (43). Por ello, el microbioma o genes bacterianos, junto con las funciones metabólicas que ejercen y la composición taxonómica de bacterias, deben ser objeto de estudio para definir las características de la microbiota asociada a la obesidad.



4. INTERACCIÓN DIETA-MICROBIOTA

Dada la mencionada relación entre la microbiota y la obesidad, su modulación podría tener por consiguiente un posible impacto sobre el desarrollo de la obesidad, ya que presenta una alta plasticidad frente a factores ambientales (6). Entre ellos, la dieta es uno de los principales factores moduladores, observándose diferencias en su composición tanto con intervenciones dietéticas de 24 horas como con intervenciones de mayor duración. Respecto a intervenciones de 24 horas, ratones alimentados con una dieta rica en fibra y baja en grasas mostraron cambios en su microbiota intestinal a las 24 horas de cambiar a una dieta rica en azúcares y grasas (15). Además, la microbiota intestinal humana puede agruparse en 3 estados de equilibrio o enterotipos: enterotipo tipo 1 con predominio del género *Bacteroides*, tipo 2 con predominio del género *Prevotella* y tipo 3 con predominio del género *Ruminococcus*, que parecen estar relacionados con patrones dietéticos mantenidos en el tiempo: el enterotipo con predominio del género *Bacteroides* ha sido asociado con dietas ricas en proteínas y grasas, en contraposición al enterotipo del género *Prevotella*, más asociado al consumo de hidratos de carbono (44). Respecto al efecto de la ingesta de grasas sobre la microbiota, existe evidencia de que tanto la cantidad como la calidad de la misma influyen, siendo distintos los efectos encontrados en función del tipo de grasa (saturada, monoinsaturada o poliinsaturada). Se ha demostrado en ratones alimentados con ácidos grasos saturados (AGS) de cadena larga como el palmítico, una disminución de la diversidad bacteriana y de las proporciones de Bacteroidetes, con un aumento de Firmicutes (45). Sin embargo, parece ser que la longitud de la cadena influye, ya que existe evidencia en ratones de que los AGS de cadena media y corta modifican la microbiota intestinal de forma distinta, con una disminución del cociente *Firmicutes/Bacteroidetes*, en concreto una reducción de los niveles de la familia *Lachnospiraceae*, y una menor acumulación de grasa visceral, así como una mejora del perfil lipídico y de la expresión de genes lipídicos en el hígado (46). Esto podría estar relacionado con el rápido metabolismo de los AG de cadena media y corta en el hígado, a diferencia de los AG de cadena larga, los cuales deben unirse a quilomicrones para ser transportados al hígado, siendo más fácilmente acumulados en tejido adiposo (47). En cuanto al efecto de los ácidos grasos monoinsaturados (AGM), la suplementación con ácido hidroxioleico, un derivado del ácido oleico, restauró la disbiosis intestinal producida tras la ingesta de la dieta alta en grasas, la cual produjo aumento en los niveles de *Clostridial cluster XIVa* y Enterobacterias y disminución de los niveles de *Bifidobacterium*, observándose también pérdida de peso y de grasa visceral (48). A su vez, el ácido linoleico conjugado, también contrarrestó los efectos negativos de una dieta alta en grasas ejerciendo un efecto prebiótico sobre los niveles de *Bacteroidetes/Prevotella* y *Akkermansia muciniphila* (49). También existe evidencia de cambios microbianos previos al desarrollo de obesidad tras suplementaciones altas en grasas (50), lo cual podría sugerir que el tipo y cantidad de grasa tienen un efecto importante en la composición de la microbiota intestinal además del desarrollo de la obesidad por sí sola.

Cabe destacar el efecto de los probióticos y prebióticos sobre la microbiota intestinal. Son diversos los estudios con probióticos, definidos como “microorganismos vivos que ingeridos en una determinada cantidad ejercen un beneficio sobre la salud del huésped”, que han demostrado su capacidad de modulación de la microbiota intestinal en determinadas situaciones fisiológicas. En concreto en obesidad, una intervención con *L.salivarius* Ls-33 en adolescentes



aumentó el cociente *Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas/Firmicutes* (51), y un estudio realizado con una mezcla de cepas probióticas en sujetos obesos condujo a disminuciones del peso corporal y cambios en la microbiota intestinal, así como correlaciones entre determinados grupos bacterianos y los niveles de LPS bacteriano (52). El efecto de los prebióticos sobre la salud es amplio, tales como la mejora de síntomas intestinales y motilidad intestinal, la reducción del riesgo de diabetes tipo 2 y obesidad, de cáncer de colon o la mejora de absorción de minerales, entre otros (53). Estos efectos se han relacionado con su capacidad para promover el crecimiento selectivo de un número de especies o géneros bacterianos, ya que son componentes vegetales no digeribles por el organismo humano que son hidrolizados por enzimas microbianos para su correcta utilización. En concreto, el consumo del fructo-oligosacárido (FOS) inulina se ha relacionado con niveles elevados de *Bifidobacterium* en varios estudios en humanos (54). En mujeres obesas, la intervención con inulina también aumentó los niveles de *Bifidobacterium* y *F.prautnizzi*, y redujo los de *Bacteroides vulgatus* y *B.intestinalis* (55). Se ha observado también cómo las dietas suplementadas con almidón resistente pueden aumentar los niveles de *Ruminococcus bromii* y *Eubacterium rectale*, bacterias encargadas de la fermentación de la fibra dietética en adultos obesos (56).

5. CONCLUSIONES

La microbiota intestinal es considerada un órgano metabólico relacionado con el estado de salud del huésped, que presenta una gran plasticidad frente a factores externos (dieta, ejercicio, antibióticos) e internos (edad, genética). Los estudios de metagenómica más recientes han revelado una gran variabilidad en la composición de la microbiota intestinal en adultos sanos, aunque existe un core group de bacterias similar entre individuos. Parece ser que tanto la composición, como las funciones y los genes de la microbiota intestinal son importantes para comprender los mecanismos que relacionan la microbiota intestinal con la obesidad, lo cual plantea la necesidad de profundizar en el estudio de los mismos con el fin de poder establecer si la microbiota intestinal es causa o consecuencia de la obesidad.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. (2007). The human microbiome project. *Nature*. 449(7164): 804-810.
2. Robles-Alonso V, Guarner F. (2013). Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. *Nutr Hosp*. 28(3): 553-557.
3. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, et al. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 464(7285): 59-65.
4. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 490: 55-60.
5. The Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 486: 207-214.
6. Candela M, Biagi E, Maccaferri S, et al. (2012). Intestinal microbiota is a plastic factor responding to environmental changes. *Trends Microbiol*. 20(8): 385-391.
7. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Med* 8(1): 51.



8. Lee YK, Mazmanian SK. (2010). Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science*. 330: 1768–1773.
9. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 107: 11971–11975.
10. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108 (Suppl 1): 4578–4585.
11. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 148(6): 1258-1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035
12. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108 (Suppl 1): 4586–4591.
13. Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. (2010) Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE*. 5: e10667.
14. Biagi E, Rampelli S, Turroni S, et al. (2016). The gut microbiota of centenarians: Signatures of longevity in the gut microbiota profile. *Mech Ageing Dev*. pii: S0047-6374(16): 30171-30173.
15. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 457(7228): 480–484.
16. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 489(7415): 220–230.
17. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 312(5778): 1355-1359.
18. Neish AS. (2009). Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 136: 65–80.
19. Dahiya DK, Renuka, Puniya M, et al. (2017). Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and probiotics: A review. *Front Microbiol*. 8: 563.
20. Guarner F, Malagelada JR. (2003). Gut flora in health and disease. *Lancet*. 8: 361(9356): 512-519.
21. Olza J, Aguilera C, Gil-Campos M, et al. (2011). Alteraciones en la señalización celular y en la expresión génica relacionadas con el sistema inmunitario y la respuesta inflamatoria en la obesidad. En: *Inmunonutrición. En la salud y en la enfermedad*. Marcos A (ed). 1ªEd. Panamericana. Madrid, pp. 519-528.
22. Trayhurn P, Pérez de Heredia F, Wang B, et al. (2010). Hypoxia - Role in adipocyte function and dysfunction. En: *Novel insight into adipose cell functions*. Clément K, Spiegelman BM, Christen Y (eds.); Springer-Verlag. Berlin, pp 45-60.
23. Carrière A, Carmona M-C, Fernandez Y, et al. (2004). Mitochondrial reactive oxygen species control the transcription factor CHOP-10/GADD153 and adipocyte differentiation: A mechanism for hypoxia-dependent effect. *J Biol Chem*. 279: 40462-40469.
24. Poglio S, de Toni-Costes F, Arnaud E, et al. (2010). Adipose tissue as a dedicated reservoir of functional mast cell progenitors. *Stem Cells*. 8: 2065-2072.
25. Caspar-Bauguil S, Cousin B, Galinier A, et al. (2005). Adipose tissues as an ancestral immune organ: Site-specific change in obesity. *FEBS Letters*. 579: 3487-3492.



26. Tilg H, Moschen AR. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature*. 6: 772-783.
27. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 56(7): 1761-1772.
28. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 57(6): 1470-1481.
29. Prados-Bo A, Gómez-Martínez S, Nova E, et al. (2015). Role of probiotics in obesity management. *Nutr Hosp*. 31 (Suppl 1): 10-18.
30. Wostmann BS, Larkin C, Moriarty A, et al. (1983). Dietary intake, energy metabolism, and excretory losses of adult male germfree Wistar rats. *Lab Anim Sci*. 33(1): 46-50.
31. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101(44): 15718-15723.
32. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, et al. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102(31): 11070-11075.
33. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 444(7122): 1022-1023.
34. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, et al. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 18(1): 190-195.
35. Armougom F, Henry M, Vialettes B, et al. (2009). Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and methanogens in anorexic patients. *PLoS One*. 4(9): e7125.
36. Million M, Angelakis E, Paul M, et al. (2012). Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog*. 53(2): 100-108.
37. Furet JP, Kong LC, Tap J, P et al. (2010). Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 59(12): 3049-3057.
38. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, et al. (2016). *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 65(3): 426-436.
39. Yin YN, Yu QF, Fu N, et al. (2010). Effects of four *Bifidobacteria* on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol*. 16(27): 3394-3401.
39. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, et al. (2009). Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 33(7): 758-767.
40. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, et al. (2009). Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 17(10): 1906-1915.
41. Gérard P. (2016). Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci*. 73(1):147-162.
42. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, P et al. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 500(7464): 541-546.
43. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. (2011). MetaHIT Consortium: Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 12 (473): 174-180.
44. Patterson E, O' Doherty RM, Murphy EF, et al. (2014). Impact of dietary fatty acids on metabolic activity and host intestinal microbiota composition in C57BL/6J mice. *Br J Nutr*. 20: 1-13.



45. Zhou S, Wang Y, Jacoby JJ, et al. (2017). Effects of Medium- and Long-Chain Triacylglycerols on Lipid Metabolism and Gut Microbiota Composition in 502 C57BL/6J Mice. *J Agric Food Chem.* 65(31): 6599-6607.
46. Aoyama T, Nosaka N, Kasai M. (2007). Research on the nutritional characteristics of 504 medium-chain fatty acids. *J Med Invest.* 54(3-4): 385-388.
47. Mujico JR, Baccan GC, Gheorghe A, et al. (2013). Changes in gut microbiota due to supplemented fatty acids in diet-induced obese mice. *Br J Nutr.* 110(4): 711-720.
48. Chaplin A, Parra P, Serra F, et al. (2015). Conjugated linoleic acid supplementation under a high-fat diet modulates stomach protein expression and intestinal microbiota in adult mice. *PLoS One.* 10: e0125091.
49. Araújo JR, Tomas J, Brenner C, et al. (2017). Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. *Biochimie.* 141: 97-106.
50. Larsen N, Vogensen FK, Gøbel RJ, et al. (2013). Effect of *Lactobacillus salivarius* Ls-33 on fecal microbiota in obese adolescents. *Clin Nutr.* 32: 935-940.
51. Lee SJ, Bose S, Seo JG, et al. (2014). The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 33: 973-981.
52. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. (2010). Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 104(suppl 2): S1-S63.
53. Valcheva R, Dieleman LA. (2016). Prebiotics: Definition and protective mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 30(1): 27-37.
54. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, et al. (2012). Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut.* 62: 1112-1121.
55. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J.* 5: 220-230.



INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL
DE FARMACIA

IV CURSO AVANZADO SOBRE
OBESIDAD Y
SÍNDROME METABÓLICO

La Microbiota Intestinal y su Relación con la Obesidad

César Nombela Cano. Catedrático de
Microbiología. Rector

UIMP Universidad Internacional
Menéndez Pelayo

30 Marzo 2017

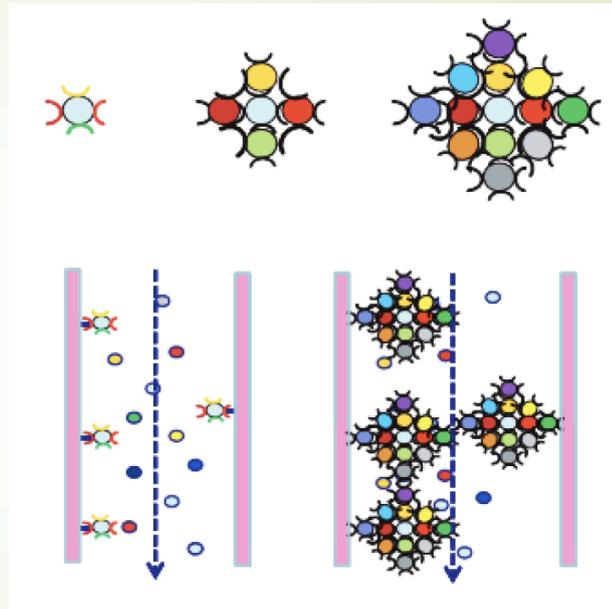


MICROBIOMA HUMANO

- Microbioma y Microbiota
- ¿El último órgano de nuestro cuerpo?
- Cómo lo podemos conocer
- Cómo se desarrolla desde las primeras edades
- Implicaciones principales
 - Co-evolución con la especie humana
 - Fisiología. Equilibrios
 - Relación con estados patológicos
- Intervenciones: restauración, trasplante, etc.



GENERACIÓN DE CONSORCIOS MICROBIANOS COMO ORIGEN DEL MICROBIOMA (UNA HIPÓTESIS)



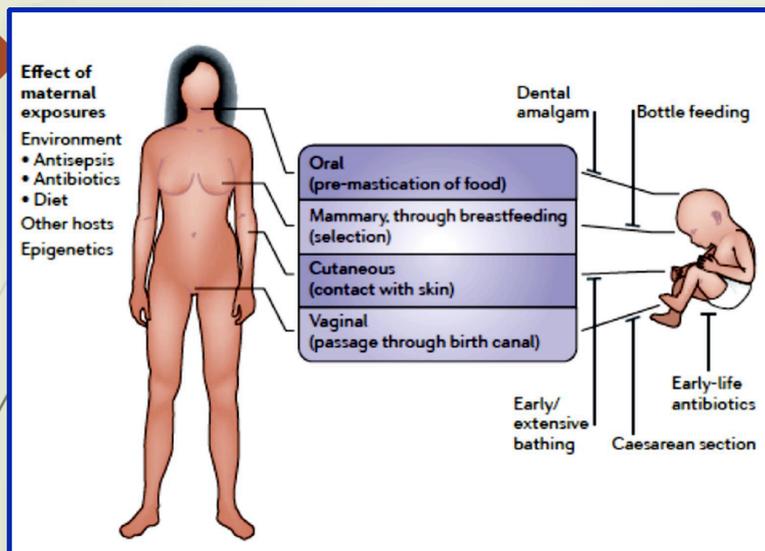
F. Baquero & C. Nombela. Clin Microb Infect 18 (Supl.) 2 (2012)

EL MICROBIOMA HUMANO

¿CABE HABLAR DEL ÚLTIMO ÓRGANO DEL CUERPO?

- El ser humano nace libre de microbios, pero es inmediatamente colonizado por un conjunto complejo de especies de microorganismos.
- Propuesta revisada: 10^{14} células (aprox. 2 Kg de peso) integran la microbiota humana, de 1 a 9 de cada 10 células de las que alberga nuestro organismo. Más exacto parece 39×10^{12} células microbianas, 30×10^{12} células propias. Proporción 1:1 aproximadamente
- Microbioma básicamente simbiote, integrado por especies mutualistas, comensales y, algunas, eventualmente patógenas (anfi-biosis).
- La colonización microbiana tras el nacimiento genera una microbiota humana caracterizada por su funcionalidad, más que la homogeneidad de su composición, alta variabilidad individual.
- Numerosas indicaciones de una co-evolución humanos-microbiota.
- La alteración de estos equilibrios se asocia a patología. El conocimiento desarrollado plantea la posibilidad de intervenciones que restablezcan la normalidad.

Qin et al. (MetaHIT Consortium) Nature 464, 59 (2010)



I. Cho y M.J. Blaser Nature Revs. Genetics 13, 260 (2012)

- La colonización microbiana inicial depende de la forma en que tenga lugar el alumbramiento (parto vaginal, cesárea).
- Relevancia de la alimentación (lactancia materna, fórmula).
- Al cabo de un año la microbiota tiende a ser como la del adulto.

CATALOGANDO EL MICROBIOMA INTESTINAL (I)

DESDE LOS GENES A LAS ESPECIES

- Metagenómica de muestras fecales de 124 individuos: 3 millones de genes microbianos, 150 veces más que los genes integrantes del genoma humano.
- Se estima que la inmensa mayoría son genes microbianos prevalentes en el tracto intestinal, y que representan la mayoría de estos genes prevalentes.
- - El 99% de los genes son bacterianos. La cohorte analizada alberga unas 1100 especies bacterianas, pero cada individuo es portador de unas 160 especies prevalentes, en general muy compartidas con otros.
- 57 especies bacterianas más abundantes encontradas en el 90% de los individuos. La proporción de cada una de ellas muy variable (12-2200 veces).
- La mayor abundancia relativa es de los phyla *Bacteroidetes* y *Firmicutes*.

Qin et al. (MetaHIT Consortium) Nature 464, 59 (2010)



CATALOGANDO EL MICROBIOMA INTESTINAL (II)

DESDE LOS GENES A LAS ESPECIES

- Las 57 especies prominentes se pueden agrupar en miembros del complejo *Bacteroidetes*, *Dorea/Eubacterium/Ruminococcus*, bifidobacterias, proteobacterias y estreptococos/lactobacilos.
- Hacia una visión funcional: genoma microbiano y metagenoma microbiano, un equilibrio integrado.
- **Genoma microbiano mínimo:** codifica funciones de crecimiento microbiano así como de supervivencia en el tracto intestinal de cada especie (adhesión a colágeno, fibrinógeno, fibronectina; captación de azúcares de glucolípidos complejos de plasma o células epiteliales).
- **Metagenoma microbiano mínimo:** codifica funciones necesarias para el conjunto de las especies intestinales de cada individuo. Entre ellas, metabolismo secundario, biodegradación y fermentación de azúcares y polisacáridos complejos presentes en la dieta (pectina, rhamnosa, sorbitol, manosa, fructosa, sacarosa, celulosa, etc.).

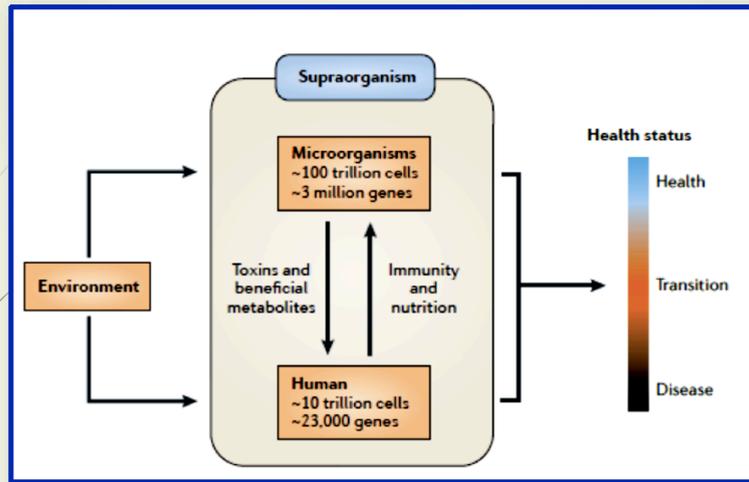
Qin et al. (MetaHIT Consortium) Nature 464, 59 (2010)

CATALOGANDO EL MICROBIOMA INTESTINAL (III)

DESDE LOS GENES A LAS ESPECIES Y SUS CAPACIDADES

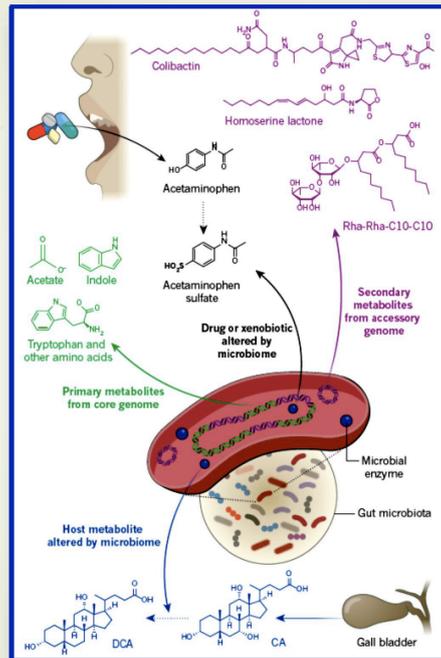
- El microbioma humano complementario del genoma humano:
 - Genoma y metagenoma microbianos representan diversas funciones no representadas en el genoma humano. Entre ellas:
 - Generación de energía a partir de algunos sustratos.
 - Aportación de ácidos de cadena corta, acetato (corazón, músculo, cerebro), propionato (gluconeogénesis hepática)
 - Los genes incluidos en el metagenoma microbiano aportan los pasos biosintéticos para diversos aminoácidos y vitaminas (biotina, phyloquinona).
 - Degradación de xenobióticos (compuestos aromáticos incluyendo algunos halogenados, benzoato).
- La funcionalidad del microbioma intestinal se basa en la combinación de capacidades más que en una composición concreta de especies. ↙

Qin et al. (MetaHIT Consortium) Nature 464, 59 (2010)



El supraorganismo humano. 20.000 genes humanos, 3 millones de genes microbianos

Zhao, L. Nat. Revs. Microbiol. 11, 639 (2013)



➤ Grupos de sustancias propias del metaboloma microbiano intestinal:

- Metabolitos primarios
- Metabolitos especiales: factores de virulencia, metabolitos secundarios, etc.
- Resultantes de la modificación microbiana de sustancias exógenas (fármacos, xenobióticos).
- Resultantes de la modificación microbiana de sustancias del organismo hospedador.

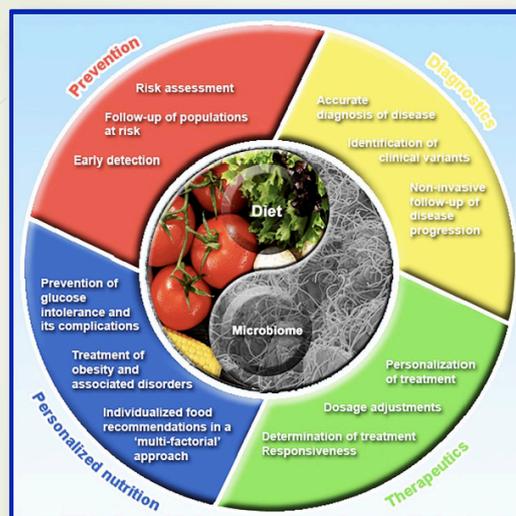
Gilbert JA et al. Nature 535, 94 (2016)



Retos del presente:

- **Integrar los datos descriptivos del microbioma humano en la funcionalidad del organismo y sus alteraciones patológicas.**
- **Avanzar en la significación de modelos experimentales (fundamentalmente en ratón) para trasladar los datos a la medicina humana.**
- **Derivar conocimiento para corregir alteraciones.**
 - **Transplante de microbiota**
 - **Probióticos y prebióticos**

Figure 1



- El microbioma humano añade una nueva dimensión a la individualidad en la valoración del estado de salud y en el tratamiento de patologías.
- De los análisis GWAS a los estudios MWAS.

Zmora et al. Cell Host Microbe 19, 12 (2016)

Cell Host & Microbe 2016, 19, 12-200034 (10.1016/j.chom.2016.12.016)

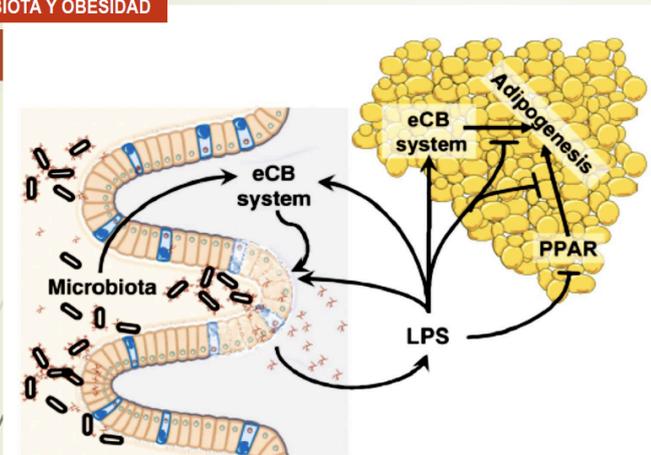


MICROBIOMA Y OBESIDAD: DATOS PARA ESTABLECER UNA POSIBLE RELACIÓN

- Microbiota intestinal: 10^{11-12} microorganismos por gramo de contenido intestinal. Población compleja que se configura desde el nacimiento.
- A los 1-2 años se produce una transición hacia microbiota propia del adulto.
- La situación geográfica y la dieta entre los factores que más contribuyen a la variabilidad.
- Meta-análisis de datos sobre composición de la microbiota intestinal y obesidad:
 - *Bacteroidetes*: No hay diferencias entre obesos y normales
 - En obesos disminuye la proporción de *Firmicutes*, *Bifidobacteria* y *Methanobrevibacter* spp.

Angelakis et al. Future Microbiology 7, 91 (2012)

MICROBIOTA Y OBESIDAD

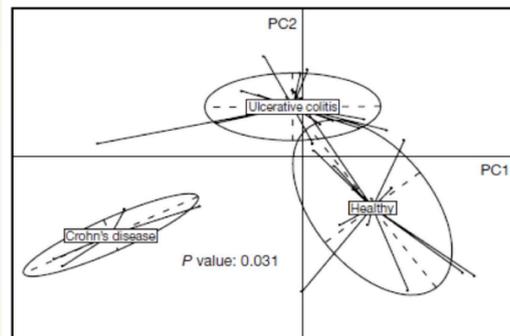


- Experimentación con ratones obesos y delgados permite postular la implicación de la microbiota en la regulación de adipogénesis a través del sistema endocannabinoide.

Muccioli et al. Molecular Systems Biology 6, 1 (2010)



Modificaciones en el microbioma intestinal asociadas a patología: ¿causa o efecto?

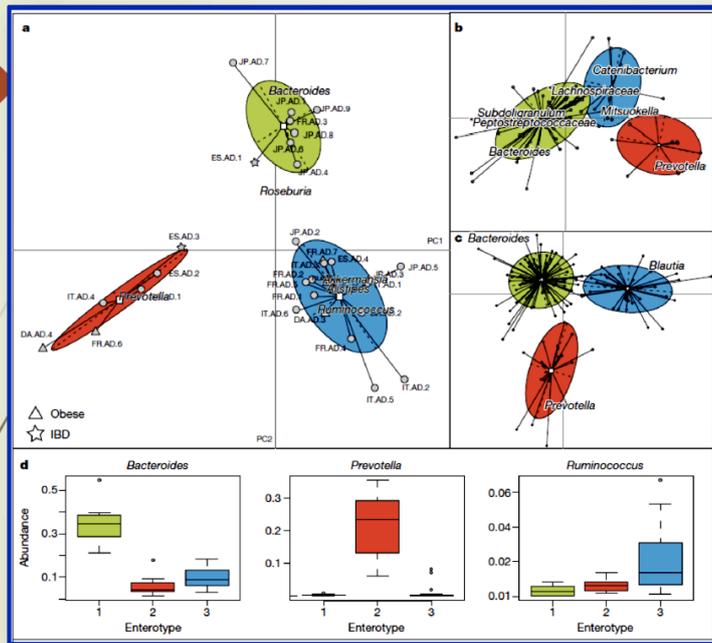


La abundancia relativa de 156 especies permite diferenciar el microbioma asociado a colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Análisis de componente principal

Qin et al. (MetaHIT Consortium) Nature 464, 59 (2010)

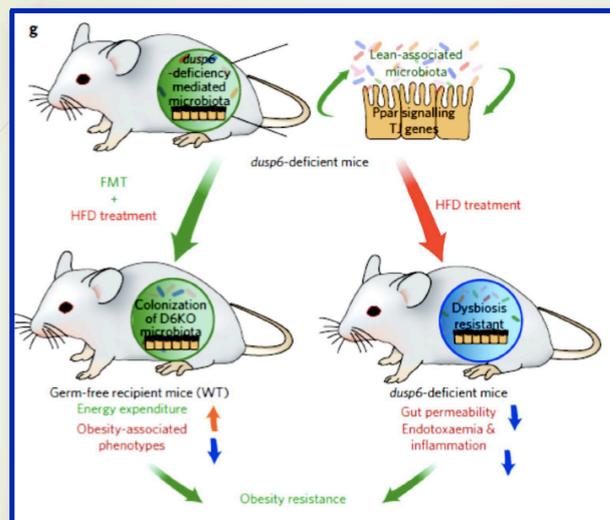
¿TRANSPLANTE DE MICROBIOTA?

- El papel relevante de la microbiota intestinal en la regulación inmunitaria y el metabolismo energético.
- Trasplante de microbiota fecal empleado con éxito en el tratamiento de infección recurrente por *Clostridium difficile*.
- Resultados prometedores en tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal y colon irritable.
- En exploración para el tratamiento de numerosas enfermedades no inflamatorias intestinales que tienen o pueden tener una base autoinmunitaria: Parkinson, autismo, esclerosis múltiple, síndrome de fatiga crónica, diabetes, obesidad, etc.



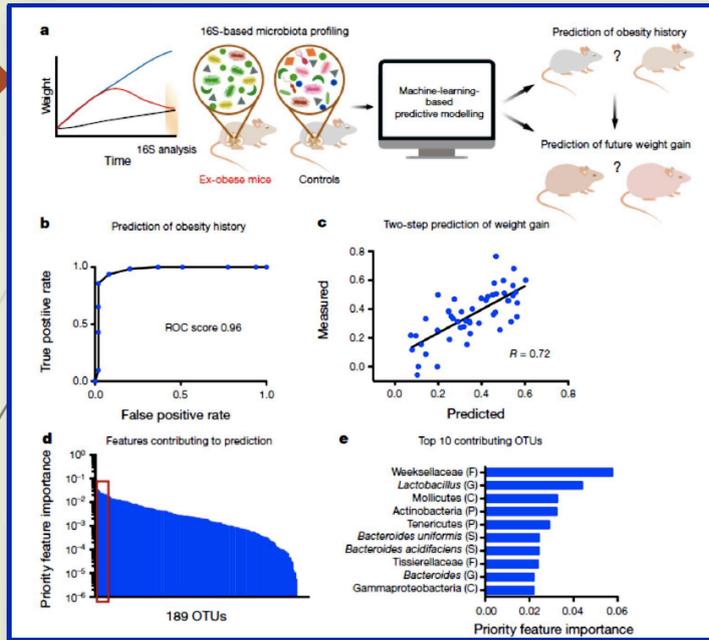
- Microbiota intestinal humana: 3 enterotipos diferenciables tras el examen de un amplio número de cohortes.
- La existencia de estos agrupamientos muestra una clara estratificación que no está determinada exclusivamente por localización geográfica.
- Se resalta que la funcionalidad de la microbiota no depende exclusivamente de su composición taxonómica.
- Cierta correlación funcional con edad, índice de masa corporal...

Arumugam L. et al. Nature 473, 174 (2011)



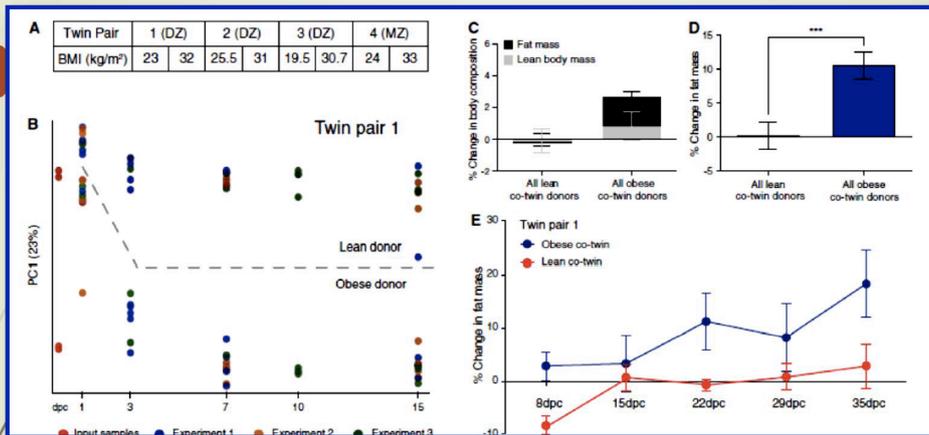
- Los ratones deficientes en fosfatasa 6 de especificidad dual modulan su microbiota para resistir a la obesidad producida por dieta grasa.

Ruan JV et al. Nature Microbiol. 2 (2017)



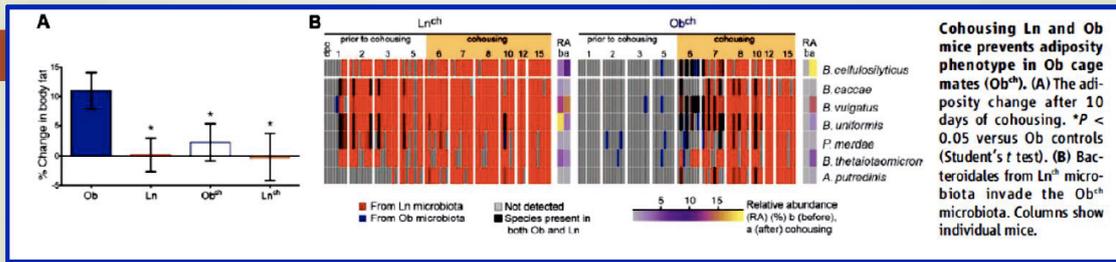
➤ La recuperación de peso tras adelgazamiento se ve influida por la composición de la microbiota en ratones. La microbiota puede reducir los niveles de flavonoides, con la consiguiente reducción del consumo energético.

Thaiss CA et al. Nature 540, 22 (2016)



El trasplante de microbiota intestinal de gemelos discordantes a ratones libres de gérmenes (fenotipo obeso/delgado) reproduce el fenotipo y ocasiona microbiota de composición y funcionalidad similar a la de partida

Ridaura V.K. et al. Science 341 (2013)



- La microbiota intestinal de gemelos discordantes (fenotipo obeso/delgado) muestra una diversidad menor en obesos.
- El trasplante de microbiota fecal de gemelos discordantes, a ratones libres de gérmenes, reproduce el fenotipo obeso/delgado en estos animales, así como las anomalías metabólicas correspondientes. La microbiota Ob determina incremento de masa corporal y de grasa y se correlaciona con incremento del metabolismo de aminoácidos ramificados, mientras que en delgados (Ln) aumenta fermentación de ácidos grasos de cadena corta
- Igual ocurre si se trasplantan microorganismos representativos procedentes de colecciones de cultivos.
- La coexistencia de ratones obesos y delgados en la jaula permite prevenir los efectos de la microbiota asociada a obesidad.

Ridaura V.K. et al. Science 341 (2013)

La microbiota como agente potencial en terapéutica

Table 1 Companies developing microbiota-based therapies

Company/organization	Therapy	Indication
OpenBiome	Banked processed stool from screened anonymous donors for FMT	<i>C. difficile</i> infection
Seres Health	SER-109 (orally delivered mixture of bacterial spores meant to mimic a healthy gut community)	Recurrent <i>C. difficile</i> infection
Coronado Biosciences	TSO (CND0-201) (<i>Trichuris suis</i> ova, nonpathogenic helminth)	Plaque psoriasis, autism, Crohn's disease, multiple sclerosis
Osel	Lactin V (live biotherapeutic product, delivered intravaginally)	Bacterial vaginosis, recurrent UTI
Rebiotix (formerly MicroBex)	RBX2660 (five-microbe suspension, enema administration)	Recurrent <i>C. difficile</i> infection
Second Genome	SGM-1019 (small molecule against undisclosed target)	Inflammatory bowel disease
Symbiotic Health	Encapsulated fecal-derived bacteria	<i>C. difficile</i> -associated diarrhea
Vedanta/Janssen Biotech (J&J)	VE-202 (cocktail based on 17 commensal Clostridia species)	Allergic and inflammatory conditions
GT Biologics	Thetanix and Rosburix live biotherapeutic products (LBPs)	Pediatric Crohn's disease and ulcerative colitis
AvidBiotics	Avidocins, retargeted R-type bacteriocins as specific bactericidal agents	<i>C. difficile</i> -related diseases; <i>E. coli</i> -related UTI
Symbiotix Biotherapies, undisclosed pharma collaborator	Orally delivered PSA (polysaccharide A)	Autoimmune, allergic and inflammatory diseases
Second Genome/Janssen Biotech (J&J)	Microbial metabolites, gene products or small molecules against host targets	Inflammatory bowel disease
ActoGeniX	Genetically engineered bacterial delivery of targeted microbiome modulators	Colon cancer, <i>C. difficile</i> infection
Cleveland Clinic	Small-molecule inhibitors of bacterial TMA synthesis	Cardiovascular disease
Cipac Therapeutics	FMT encapsulation or reconstitution for fecal transplant	<i>C. difficile</i> infection, Crohn's disease
Enterome BioScience (Paris)	EP-8018 small-molecule antagonist of bacterial fimbrial adhesion	Crohn's disease

FMT, fecal microbiota transplantation; UTI, urinary tract infection; J&J, Johnson & Johnson.

Garber. Nature Biotechnology 33, 228 (2015)



EPÍLOGO

Francisco José Sánchez-Muniz

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia y Director del IV y V Cursos Avanzados sobre Obesidad y Síndrome Metabólico

En el número especial de Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia (RANF), que recogía las ponencias del III Curso Avanzado sobre Obesidad, comentaba en su Epílogo (1) que aquella publicación llegaba como fruto de una exploración que se había hecho con pasión por un grupo de profesionales que llevaban años inmersos en el tema de la Obesidad. Para su confección, en un amplio número especial de más de 250 páginas, se había necesitado ilusión y pasión. Ilusión contagiada de andaduras y cursos previos realizados en esta misma Academia sobre Obesidad (2, 3). Pasión definiendo lo que estos profesionales sabían, lo que pensaban encontrar y aportando en sus capítulos ideas, planteamientos y pautas futuras, así como se avistaron posibles peligros y arbitraron algunas soluciones potenciales”.

Esta nueva monografía de la RANF que se publica con la colaboración de la Fundación José Casares Gil de Amigos de la RANF, acoge las ponencias de los IV y V Cursos Avanzados sobre Obesidad y Síndrome Metabólico. Contiene 411 páginas, el número de trabajos que recoge es más elevado que la anterior monografía, hasta 25 en este caso. Todo en ella, ha sido una aventura, desde poder contar on-line con algunos ponentes de primerísima línea, hasta la edición del mismo, donde los plazos programados para su publicación han ido atrasándose poco a poco debido a muchas dificultades que se han superado gracias al esfuerzo, la disciplina y la ayuda desinteresada de muchos.

Dice Dabiz Muñoz (4) en el prólogo de un libro de Josef Ajram titulado “El pequeño libro de la superación personal” que (sic) “*Sacrificios, esa es la clave de la motivación, que es exactamente lo que nos empuja a superarnos, a perseguir esos objetivos, sueños y retos aun a pesar de que existe inexorablemente una parte de sufrimiento inherente a ello.*

Mucha gente, la mayoría, se sorprendería si contase, cuántos, cuáles y cómo han sido esos sacrificios, muchos de ellos poco argumentables para un tercero e incomprensibles, pero de una lógica y sentido aplastante en mi cabeza.

La realidad es que cada uno tiene sus propios objetivos y retos y así debe ser, y por consiguiente, tiene que encontrar sus propias motivaciones dentro de sí, pero lo que nunca cambiará en una persona y otra es la pasión que mueve esas motivaciones, una pasión imposible de imponer, una pasión que en ocasiones la sociedad ha perdido por completo, tristemente”.

Soy, junto con Ajram, de los que creen con firmemente que el hecho de que solo viviremos una vez justifica, por sí mismo, en esencia la necesidad de vivir apasionadamente aunque esto signifique salirnos de nuestra zona de confort, por eso todo el sacrificio ha sido fructífero.



Como vemos en ambos IV y V cursos se ha añadido al título de los tres anteriores el término de “Síndrome Metabólico”, por entender que obesidad y síndrome metabólico, si no inseparables, están íntimamente relacionados. La prevalencia de obesidad en el momento actual siguen creciendo de forma imparable en todo el mundo (5), por lo que se hace imprescindible intentar atajar desde la niñez algunos de los componentes más importantes que atañen a la obesidad y al Síndrome Metabólico aportando soluciones que resten poder al fenómeno patológico creciente. También es fundamental conocer la etiología de la enfermedad y sus relaciones con otras patologías y procesos. En esta monografía hemos definido lo que se entiende por obesidad y síndrome metabólico y cómo diagnosticarlos. También hemos conocido sus factores etiológicos, las relaciones con la enfermedad cardiovascular, el cáncer, la inflamación, etc. y las pautas para prevenirlos y tratarlos. Al final hemos conseguido una monografía que abarca muchos aspectos sobre nutrición, bioquímica, biología molecular, genética y epigenética, epidemiología, comorbilidades asociadas, farmacoterapia, cirugía bariátrica. En todos los capítulos encontramos luces de esperanza, pero en todos hay sombras incontestables de realidad. No debemos olvidar que las trampas en el campo de la Obesidad son muchas, como muchos son los tratamientos fraudulentos que pululan y prometen soluciones. Por ello debe huirse de mensajes sin garantías científicas “aunque funcionen”. Iguales consideraciones deben hacerse para la farmacoterapia aplicada a la Obesidad, donde se huirá de tratamientos novedosos que no estén confirmados científicamente y de fármacos que por falta de seguridad o resultados hayan sido retirados del mercado.

Los dos cursos han tenido una asistencia masiva de estudiantes de Grado en Ciencias de la Salud tanto de la Universidad Complutense como de la Universidad de Alcalá. Mucha de la audiencia se acogió y acogerá a los dos créditos ECTS optativos para grado que acredita. También quiero resaltar la calidad de los ponentes, así en el IV Curso la sesión de clausura fue impartida por el Profesor César Nombela con una lección magistral sobre la Microbiota intestinal y su relación con la obesidad, este V Curso contará con otra extraordinaria ponencia de clausura que impartirá la Dra. Lina Badimón sobre Riesgo cardiovascular en obesidad y síndrome metabólico.

Quiero agradecer muy sinceramente a todos los que han hecho posible esta monografía. Tanto a los ponentes y autores de los capítulos, como a los coordinadores y coeditores que restaron a su tiempo libre muchas horas de paciencia y ciencia, limando y re-redactando para que esta obra sea de todos y tenga como finalidad resaltar dos aspectos importantes: a) el papel de la Universidad y de los Centros de Investigación y de la Ciencia en la lucha y difusión de los conocimientos en el campo de la Obesidad y su asociado mayor el Síndrome Metabólico y b) el rol y visibilidad de la Real Academia Nacional de Farmacia en los Cursos de formación Especial y Continuada. No puedo dejar de agradecer al personal de administración de la Real Academia su esfuerzo y dedicación sin los cuales, la selección de alumnos, la difusión de información sobre el curso, la puesta a punto de todo el sistema informático que permitió la audición y visión correcta de las ponencias, la edición del díptico y de la propia monografía hubieran sido imposibles.



Por último deseo dar las gracias, en especial en este V Curso, a aquellos compañeros que de forma desinteresada se han ofrecido para sustituir a otros ponentes que por problemas de diversa índole no podrán estar con nosotros. Esta ayuda desinteresada asegurará que todos tengamos la mejor y más actual información sobre el matrimonio obesidad-síndrome metabólico.

Pero quiero resaltar algo de lo que debemos y queremos estar muy orgullosos y es de la labor realizada por jóvenes investigadores y docentes. Ellos han hecho de este curso algo más: un gran curso y para ello han cumplido en jornadas intensas lo que creemos debe ser un curso avanzado y lo que debe ser una Academia que se sienta joven. Gracias de verdad a todos, pero especialmente a ellos, por su buen hacer, por vuestra ilusión, por vuestra competencia.

Sin más, y de una forma esperanzada creo que con gente como vosotros desde este foro, se puede ser firmes y decir: SÍ, LA OBESIDAD TIENE SOLUCIÓN, pero esa solución pasa entre otras cosas por el regreso a un mundo de disciplina, de respeto a nuestras costumbres huyendo del despilfarro y el exceso en el comer y sintiéndonos y siendo activos; donde se respete el medio ambiente; donde prevenir esté antes que curar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Muniz FJ. (2016). Epílogo. Does obesity have any solution? Some reflections and considerations. III Curso Avanzado sobre Obesidad y Síndrome Metabólico. An Real Acad Farm. 82 (Special issue): 277-278.
2. Cascales Angosto M, (Directora), Sánchez-Muniz FJ, Ribas Ozonas B (Coordinadores), Doadrio Villarejo A. (Ed). (2014). I Curso Avanzado sobre Obesidad. Real Academia Nacional de Farmacia e Instituto de España, Madrid.
3. Cascales Angosto M, Calvo Monfil C (Directores), Sánchez-Muniz FJ, Ribas Ozonas B (Coordinadores), Doadrio Villarejo A. (Ed). (2015). II Curso Avanzado sobre Obesidad. Real Academia Nacional de Farmacia e Instituto de España, Madrid.
4. Muñoz D. (2106). Prólogo. En: El pequeño libro de la superación personal. Ajram J (editor). Alienta Editorial. Barcelona, pp. 7-14.
5. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. (2011). National, regional and global trends in body mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet. 377: 557-567.