



Diet and hydration in obesity prevention and treatment

Title in Spanish: *Dieta e hidratación en la prevención y tratamiento de la obesidad*

Francisco J. Sánchez Muniz^{1,*}, Bernabé Sanz Pérez²

¹Catedrático de Nutrición y Bromatología I (Nutrición), Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid; Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid. ²Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

ABSTRACT: Energy intake and expenditure balance is nowadays accepted to be a determinant factor on body composition. Thus, solid and liquid adequate consumption have enormous importance to prevent overweight and obesity. In addition, the dietotherapy is considered the obesity treatment cornerstone, being critical the adequacy of water and non-caloric liquid consumptions to the subject characteristics, physical activity and kind of treatment to be followed. In this paper the mechanisms involved in food and dipsic behaviours and orosensitive gratification, and the neural circuits involved are reviewed. Emphasis is given to the idea that diet importance is not restricted to its direct action on the incomes/outcomes balance but on the modulation that its compounds exert on intake regulation, gene expression, thermogenesis, lipogenesis/lipolysis, insulin resistance/sensitivity, and microbiota characteristics. Some central aspects of diet in childhood and adult obesity prevention and treatment are reviewed. The different types of treatments are commented under quantitative and qualitative points of view, together with the practical objective to define slimming rhythm and therapeutic final body weight. The paper ends pointing out to difficulties for maintain weight losses and the importance to design and follow an individual corrector treatment based on adequate and accurate diets to be consumed for a very long life period.

RESUMEN: En la actualidad se acepta que el balance entre la energía ingerida y el gasto calórico es un factor determinante de la composición corporal. Por ello, realizar una adecuada ingesta, tanto sólida como líquida, se considera de enorme importancia para prevenir el sobrepeso y la obesidad. A su vez, la dietoterapia constituye la piedra angular del tratamiento de la obesidad, debiendo adecuarse el consumo de agua y líquidos acalóricos a las características y actividad física del individuo y al tipo de tratamiento. En esta publicación se revisan los mecanismos implicados en el comportamiento alimentario y dípico, y en la gratificación orosensorial, así como los circuitos y áreas neuronales implicados más importantes. Se insiste en que el papel de la dieta no se restringe a su acción directa sobre el balance entre el ingreso y gasto energético, sino en la modulación que ejercen los componentes dietéticos sobre la regulación de la ingesta, expresión génica, termogénesis, lipogénesis/lipólisis, resistencia/sensibilidad a la insulina, características de la microbiota, etc. Se comentan algunos aspectos de la dieta en la prevención y tratamiento de la obesidad en el adulto y en el niño. Se revisan, tanto de forma cuantitativa como cualitativa, los diferentes tipos de tratamientos hipocalóricos y los objetivos prácticos para definir el ritmo de adelgazamiento y el peso final. Se concluye señalando la dificultad de mantener el peso perdido y la importancia de un planteamiento corrector personalizado basado en dietas adecuadas y precisas y de seguimiento a muy largo plazo.

*Corresponding Author: frasan@ucm.es

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 106-128

Received: May 1, 2016 Accepted: July 1, 2016

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad se acepta que el balance entre la energía ingerida y el gasto calórico es el principal factor determinante del peso y de la composición corporal en los adultos y muy probablemente en los más jóvenes (1, 2). Tal como se comentará en este capítulo tanto los factores que controlan el consumo de alimentos y bebidas como las pérdidas de agua y energía se deben a la conjunción de muchos factores de índole cultural, transgeneracional y psicológica que condicionan la forma de comer y beber e inducen modulación epigenética, pero también factores

individuales donde confluyen la dotación genética y epigenética que controlan a su vez a los factores metabólicos implicados, admitiéndose que la dietoterapia de la obesidad debe realizarse de forma individualizada considerando factores nutrigenómicos, nutrigenéticos y epigenéticos (2-4).

2. EL CONTROL DE LA INGESTA SÓLIDA Y LÍQUIDA. MECANISMOS IMPLICADOS

La obesidad es una enfermedad multifactorial originada por interacciones complejas del ambiente, la dieta y los genes, lo que impide en muchas ocasiones

escoger el tratamiento más adecuado. Aunque se acepta que la obesidad y el sobrepeso son el resultado neto de un balance energético positivo, existen situaciones que aparentemente escapan de este control (1, 5). Así en algunos individuos dietas muy restrictivas energéticamente no reducen el incremento de peso, o las ingestas muy abundantes realizadas de forma frecuente elevan el peso corporal. El ser humano está dotado de un sistema muy complejo para el control del balance energético, integrado por numerosos procesos que en ocasiones parecen

redundantes (**Figura 1**). Este sistema permite la homeostasis ponderal y líquida durante largos periodos de tiempo y, a veces, durante toda la vida, pese a las grandes fluctuaciones diarias que pueden producirse tanto en la ingesta sólida y líquida como en el gasto calórico y por tanto en el balance energético e hídrico (6, 7). No obstante, el sistema está mejor preparado para controlar situaciones de hambre y de nutrición limitada que aquellas que implican aporte abundante y mantenido.

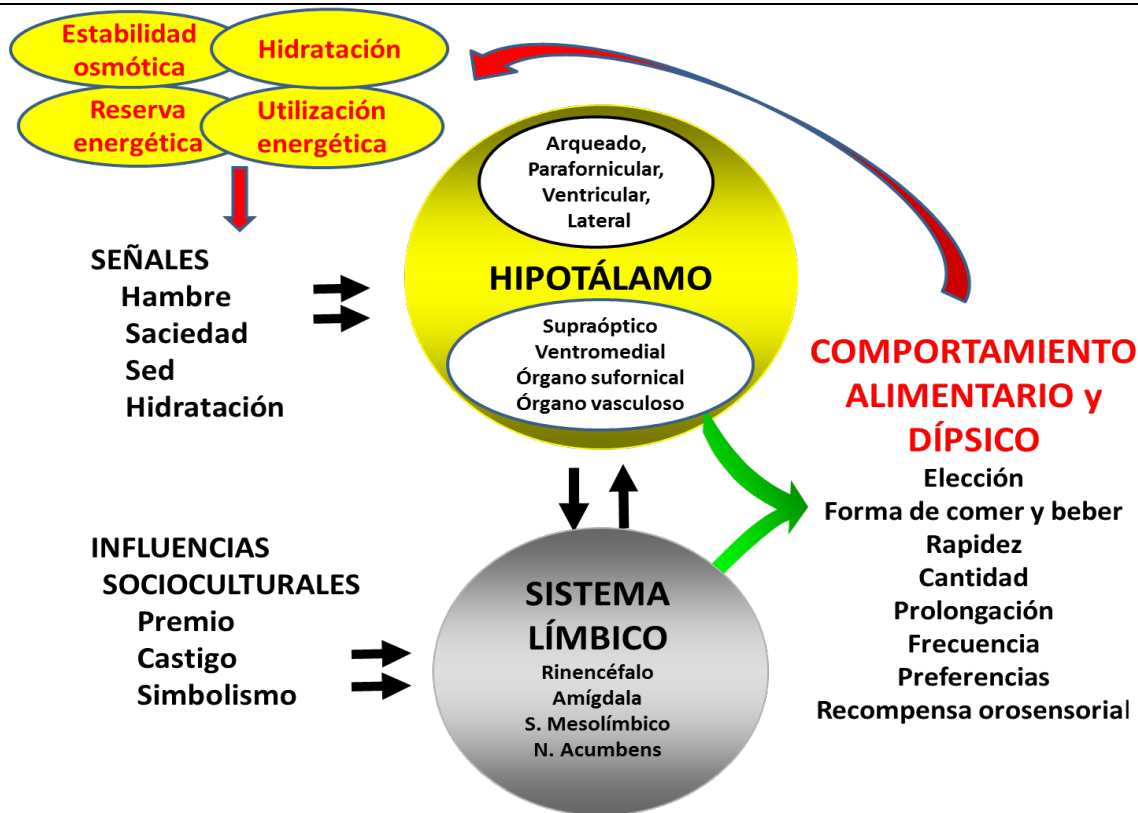


Figura 1. Mecanismos representativos que intervienen en el control del comportamiento alimentario y dípico y del balance energético. Nótese la interacción entre señales de distinta índole, estructuras cerebrales y pautas conductuales. Modificado de Sánchez-Muniz y Sanz Pérez (5).

Aunque no se conocen de forma detallada los factores involucrados en la rápida expansión de la obesidad detectada en las últimas décadas en todo el mundo y en particular en España, se cree que están íntimamente implicados la gran disponibilidad de alimentos de gran densidad energética y los estilos de vida sedentarios (1, 2, 5). Esto sugiere que factores ambientales (modernización, reestructuración socioeconómica) han modificado los modelos dietéticos (entre las que se incluyen las comida y bebidas de todo tipo) y de actividad física hacia una cultura de ocio, muchas veces relacionada con la reducción de la actividad física y con la búsqueda de nuevas pautas nutricionales y alimentarias que se alejan de los patrones convencionales de consumo (2, 8, 9).

También debemos considerar que los factores ambientales entre los que se incluye la dieta y la actividad física, directamente o a través de influencias epigenéticas influyen en la regulación de la ingesta de alimentos y del

gasto energético, así como en diversas rutas metabólicas determinantes de la acumulación de grasa en el tejido adiposo.

Entre los factores condicionantes de sobrepeso/obesidad y relacionados con el tema específico que nos atañe podemos destacar:

1. La ingesta de alimentos. Modificación del comportamiento alimentario.
2. La ingesta líquida. Interacciones con la ingesta de alimentos.
3. Factores genéticos, epigenéticos y metagenéticos relacionados con el consumo de alimento. Disruptores metabólicos.

2.1. La ingesta de alimentos y bebidas. Modificación del comportamiento alimentario y dípico

Nuestra existencia depende netamente de la disponibilidad de agua, nutrientes y energía. También

otros componentes se obtienen de los alimentos y bebidas: fibra, compuestos bioactivos y no bioactivos. Hasta hace relativamente pocos años, al agua no se le ha considerado nutriente, no obstante hoy sabemos que es el nutriente más esencial de todos, ya que su carencia lleva a estados irreversibles de deshidratación que causan la muerte en un periodo que normalmente se extiende menos de una semana (6, 7, 10). Por tanto, multitud de procesos reguladores participan en la homeostasis corporal. Los procesos que controlan la ingesta de alimento tanto en cantidad como en calidad dependen de señales internas y factores ambientales entre los que se incluyen hábitos sociales, características organolépticas, seguridad generacional de su consumo, etc. (**Figura 1**). No es difícil deducir que las causas de una ingesta energética excesiva pueden obedecer a alteraciones en los mecanismos que tanto a corto como a largo plazo controlan la ingesta de alimentos, tanto a nivel biológico como psicológico y conductual.

La regulación a corto plazo implica una serie de factores encargados de determinar el inicio y el fin de una comida. La propia comida a través de sus características organolépticas (color, olor, sabor, aspecto), composición

(mayor o menor contenido de agua, densidad energética), como de los aspectos socioculturales que implica (hora a la que se ingiere, en solitario, en compañía, conocimiento previo de ella, seguridad aceptada, aspectos “religiosos”, etc.) (3) condiciona el inicio, la duración de la misma y su finalización.

El medio líquido del cuerpo está dividido fundamentalmente en dos compartimentos principales, separados por las membranas celulares: el intracelular y el extracelular (6, 7). Aunque ambos compartimentos tienen la misma osmolaridad total, su composición es muy diferente. Tanto el volumen como las propiedades fisicoquímicas de ambos compartimentos deben mantenerse dentro de estrechos márgenes para que las células corporales funcionen de forma correcta. Diversos factores tienden a modificar el volumen y la composición del líquido que baña las células, el líquido extracelular o medio interno. Los más importantes son la ingesta de líquido (agua) y/o su eliminación, la ingesta y eliminación de electrolitos y la adición de productos utilizables metabólicamente por las células que pueden modificar la composición osmolar de los líquidos corporales.

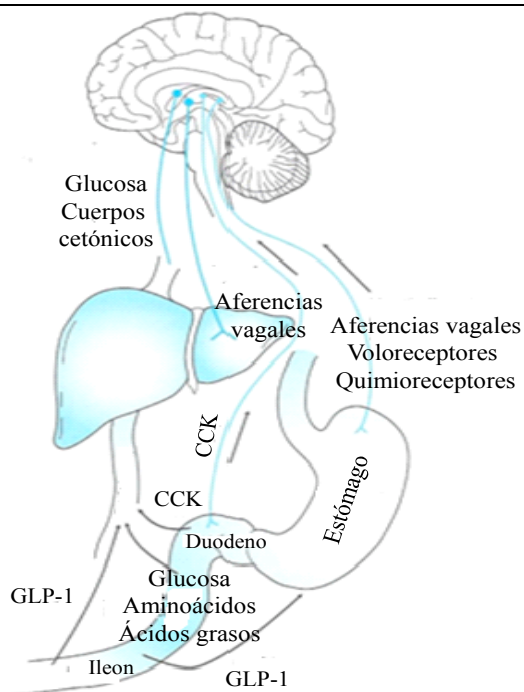


Figura 2. Señales reguladoras a corto-medio plazo de la ingesta de alimento. Señales del tracto gastrointestinal y del hígado participan en dicho control. Señales aferentes nervios sensitivos (trigémico, facial, glossofaríngeo, vago) de los receptores de volumen, fuerza, presión y quimiorreceptores activados por la presencia de nutrientes participan en la terminación de la ingesta. Los nutrientes, vía portal, pueden activar desde el hígado señales vagales. La glucosa y nutrientes modulan la ingesta actuando sobre receptores de neuronas sensibles a glucosa del SNC (teorías glucostática, lipostática, aminostática, osmótica, termostática). Los cuerpos cetónicos inhiben el apetito. En respuesta a la estimulación de nutrientes se produce liberación de péptidos gastrointestinales: Leptina por el estómago (no representada en la figura), colecistoquinina (CCK) en duodeno y alcanza el hígado y el SNC. La CCK inhibe la ingesta. Las células L-endocrinas en los terminales del ileon liberan GLP-1, PYY, oxintomodulina, que inhiben la ingesta al retardar el vaciamiento gástrico. GLP-1, Glucagon-like peptide-1 (Péptido similar a glucagón-1). SNC, sistema nervioso central. Modificado de Havel y Bremer (11).

Endógenamente existen indicadores de hambre o saciedad de líquidos y sólidos que controlan la ingesta. Son muy complejos y dependen de la integración de

información procedente del sistema gastrointestinal, los nutrientes circulantes, los depósitos de grasa y glucógeno, el metabolismo celular, el sistema nervioso autónomo y el

sistema nervioso central. Lógicamente las señales que parten de nuestros sentidos son condicionantes muy potentes del comportamiento alimentario. Disponemos de multitud de receptores (gustativos, olfativos, visuales, de temperatura, volumen, osmóticos, etc.) que desgranar la información sensorial relacionada con el alimento sólido y líquido y con el acto de comer, y así mismo con las interacciones entre comida y consumidores.

Se han descrito multitud de neuropéptidos gástricos e intestinales que participan en el control de la ingesta (p. ej. ghrelina, gastrina, colecistoquinina (CCK), Apo A-IV, GLP-1, péptido tirosina-tirosina (PYY), péptidos relacionados con la bombesina, obestatina, etc.), así como en la producción de leptina por el estómago, lo que implicaría la regulación aguda del comportamiento alimentario por dicha hormona (ver texto **Figura 2**).

El hipotálamo mediante sus centros (p. ej. núcleo arqueado, núcleo paraventricular y área lateral y paraformal) regula la ingesta de alimentos (6, 11, 12). Estos centros está activados o inhibidos por las señales

nerviosas procedentes del sistema límbico, o por la presencia o ausencia de nutrientes absorbidos durante el proceso digestivo o producidos metabólicamente y que llegan a ser disponibles para las neuronas hipotalámicas a través de las barreras hematoencefálica y cefalorraquídea (glucosa, ácidos grasos, aminoácidos lactato, cuerpos cetónicos). Indiscutiblemente la reducción de líquido intracelular neuronal por efecto de una menor ingesta líquida o el incremento de la osmolaridad debido a una mayor disponibilidad de sustratos metabólicamente utilizables se integrarán como señales de saciedad.

Las señales que controlan la ingesta a corto plazo no son suficientes para regular el balance energético y la adiposidad corporal y precisan de la intervención de factores a más largo plazo. Así, se activan diferentes controles en los que tanto la insulina como la leptina, tienen papeles muy importantes en la regulación de la ingesta pero especialmente en el mantenimiento de las reservas de grasa corporal (**Figura 3**).

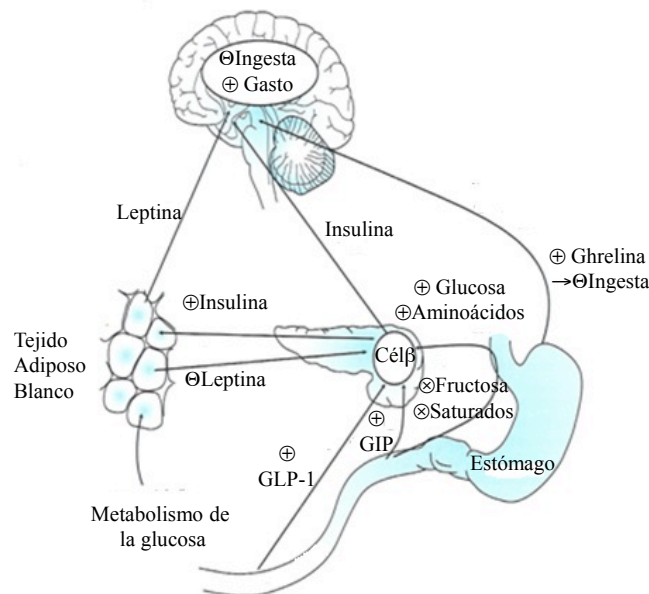


Figura 3. Señales a largo plazo reguladoras de la ingesta y de la homeostasis energética. Insulina y leptina son dos de los más conocidos reguladores a largo plazo de la ingesta de energía y del control del balance energético. Ambas actúan en el SNC para inhibir la ingesta de alimento y e incrementar el gasto energético, fundamentalmente a través del SNS. La insulina es secretada por las células β del páncreas en respuesta a nutrientes circulantes y a hormonas del tipo de las incretinas (GIP, GLP-1) que se vierten durante la ingestión y la absorción. La insulina puede actuar promoviendo la liberación de leptina por el tejido adiposo al incrementar el metabolismo oxidativo de la glucosa en los adipocitos. La ingesta de fructosa y de grasa (fundamentalmente saturada) no estimula la secreción de insulina y por tanto la producción de leptina e inhibe la secreción de ghrelina. Las hormonas gástricas (p. ej. ghrelina) incrementan la ingesta y reducen la oxidación grasa presentando por tanto un efecto anabólico a medio-largo plazo, que inhiben la ingesta, probablemente retardando el vaciamiento gástrico. Además otros muchos péptidos de origen intestinal como la apolipoproteína AIV y los péptidos relacionados con la bombesina son inhibidores del comportamiento alimentario. Se han propuesto, a nivel cerebral, diferentes neurotransmisores peptídicos y neuromoduladores como el neuropéptido Y (que es orexígeno, induce hiperfagia e inhibe otras conductas; las melanocortinas que son inhibidoras de la ingesta; la hormona concentradora de corticotropina (CRH) que regula la ansiedad y la ingesta en situaciones de peligro; la hormona estimulante de melanocitos (MCH) que induce conducta asociada a búsqueda y preparación de alimentos; las orexinas que incitan a comer; la galanina, reguladora de circuitos noradrenérgicos. GIP, glucose-dependent-insulinotropic polypeptide (polipéptido insulínico dependiente de glucosa); GLP-1, Glucagon-like peptide-1 (Péptido similar a glucagón-1). ⊗ Efecto bloqueante; ⊖ Efecto inhibidor; ⊕ Efecto estimulante. Modificado de Havel y Bremer (11).

Estas señales son de tipo nervioso (vagales y catecolaminérgicas fundamentalmente precedentes del

tubo digestivo) y hormonales (procedentes fundamentalmente del aparato digestivo y del tejido

adiposo) regulan la actividad de circuitos neuroquímicos centrales involucrados en el control del apetito y de las necesidades del organismo.

Las señales de hambre y saciedad, tanto a corto como a largo plazo como de reserva grasa quedan integradas a nivel central en diferentes estructuras hipotálamicas, particularmente núcleo arqueado y sus conexiones con el área lateral y núcleo paraventricular.

En los individuos sanos, el consumo de agua es controlado fundamentalmente por la sed. Los centros del control de la sed están situados en la porción ventromedial y posterior del hipotálamo (pared anteroventral del III

ventrículo y núcleo supraóptico), en estrecha relación con la producción de hormona antidiurética (7, 10, 13). El estímulo principal para la sed es la disminución del volumen de agua extracelular o el aumento de la presión osmótica el compartimento extracelular (p. ej. por ingesta de alimentos o sal). Este efecto también induce disminución de la presión arterial que a través de del sistema renina-angiotensina-aldosterona recuperan el volumen extracelular y sus características. Una parte sustancial de los estímulos de la sed están mediados a su vez por la angiotensina II (13) (**Figura 4**).

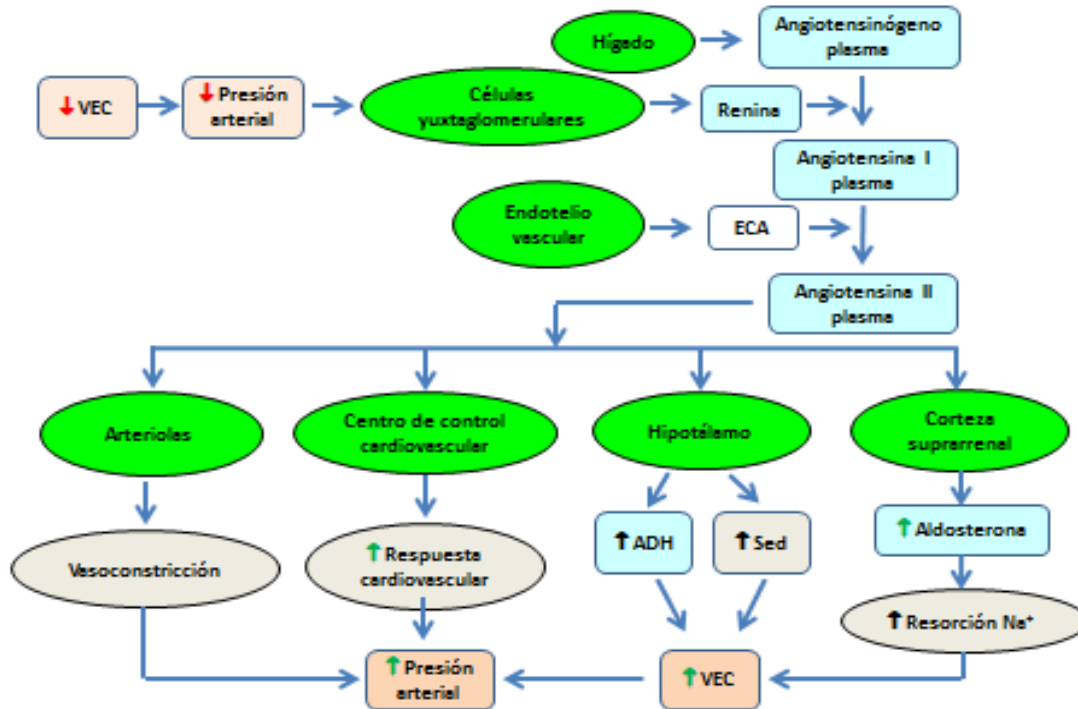


Figura 4. Integración de los mecanismos de reducción del volumen del líquido extracelular (VEC) y sed y control de líquido. Se incluye la respuesta vascular, hipotálamica y suprarrenal. ADH, hormona antidiurética; ECA, enzima convertasa de la angiotensina. Modificado de López Novoa y López Hernández (13).

La angiotensina II actúa sobre el órgano subfornicular y sobre el órgano vasculoso de la lámina terminal (debajo de la pared del tercer ventrículo), es decir sin influencia de la barrera hematoencefálica, por lo que a ellos pueden acceder péptidos circulantes. La sequedad de las mucosas bucales y esofágicas también constituye un estímulo importante de sed y de ingesta de líquidos (13).

No obstante, la comida y la bebida encierran además información simbólica (recuerdos, seguridad alimentaria, parámetros de recompensa, castigo) que implica que además de cubrir necesidades de nutrientes y energía se come además por placer, por felicidad, por seguridad alimentaria, heredada y aprendida por generaciones (3). La información organoléptica, metabólica, simbólica presente en los alimentos sólidos y líquidos alcanza además de áreas específicas hipotálamicas, a áreas primitivas del

cerebro, el rinencéfalo/sistema límbico, a áreas cerebrales relacionadas con el premio y castigo, con el placer y el displacer. Los mecanismos disparadores son muy complejos, y se basan en sustancias y/o neurotransmisores de recompensa o gratificación, entre los que destacan la dopamina, los opiáceos internos y los endocannabinoides. Hoy el control de la ingesta debe ser considerado como la resultante de la actividad neuronal y del equilibrio de neurotransmisores y neuropéptidos: Dopamina, serotonina, noradrenalina, NPY, melanocortinas, encefalinas, cannabinoides, opiáceos, melatonina, etc.) (3, 6).

Desde la perspectiva nerviosa alimentaria, destaca el sistema mesolímbico que arranca desde el *área tegmental ventral* del mesencéfalo y proyecta sus fibras dopaminérgicas al prosencéfalo. Este sistema es especialmente importante a nivel del núcleo estriado

ventral (*núcleo accumbens*) y regula la motivación, es decir el paso de la impulsividad instintiva a la aplicación de patrones psicomotrices estereotipados teniendo una enorme transcendencia en el control de la ingesta. Los opiáceos o péptidos opioides son muy variados, pero entre ellos sobresalen las β -endorfinas y la dinorfina. Están implicados en la regulación de la saciedad y el mantenimiento de la ingesta condicionada por las características de los alimentos que se consumen pudiendo inducir un grado importante de recompensa orosensorial. Por tanto participan de forma decisiva en los atributos de recompensa relacionados con el acto de comer. Son responsables de nuestras preferencias alimentarias y del mantenimiento de la ingesta en función de la sensación de recompensa derivada de su palatabilidad, también llamada *recompensa orosensorial* (3). Se localizan en el tronco encefálico regulando la saciedad en virtud de la palatabilidad; en el hipotálamo condicionando apetito en virtud de las características energéticas del alimento y el estado interno del consumidor; y en la amígdala cerebral, donde se modula la apetencia por la comida de acuerdo a las preferencias del individuo (3).

Entre las moléculas reguladoras también se encuentran los endocannabinoides, los cuales son de naturaleza lipídica se localizan en el hipotálamo y en otras regiones del sistema nervioso, mesencéfalo, el núcleo estriado, el hipocampo, la corteza cerebral. Los endocannabinoides ejercen un potente efecto hiperfágico a través de su acción agonista sobre el receptor cerebral CB1 y se les atribuye un papel relevante en la regulación del apetito, relacionado principalmente con el hábito de comer entre horas (3). También la melatonina originada en diferentes partes del sistema nervioso, se considera una de las hormonas con mayor papel en el estado de ánimo y en la felicidad generada al comer (3).

Un porcentaje elevado de obesidades se originan por situaciones emocionales que cambian los hábitos nutricionales del individuo (9) y que inciden en el componente lúdico y placentero del hecho alimentario (3, 9). Las modas y la publicidad, tienen a su vez, efectos moduladores de los hábitos nutricionales (**Figura 1**), llevando por vías o esquemas “patológicos”, a la instauración de ingestas elevadas y desequilibradas que determinan la pérdida del balance energético. En los obesos la ingesta de alimentos se produce de forma más rápida, con mayor frecuencia y de manera más abundante y prolongada, situación que para muchos autores es consecuencia de la relación entre producción y sensibilidad a la leptina y a la insulina y su interacción con los receptores neuronales de los centros hipotalámicos y de otras áreas cerebrales.

En la actualidad el estudio de los opiáceos endógenos, de los cannabinoides y melatonina constituye tema de gran actualidad en el control de la ingesta y del peso corporal, por lo que muy probablemente en un futuro próximo los tratamientos antiobesidad llevarán implícito la utilización de miméticos de encefalinas y endorfinas y de otras muchas sustancias comprometidas en la etiogénesis de la

obesidad.

3. FACTORES DIETÉTICOS QUE CONDICIONAN LA INGESTA Y EXPLICAN LAS MODIFICACIONES EN EL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO Y DÍPSICO

Son muy numerosos los estudios que presentan evidencia sobre cómo la forma de comer, los alimentos y los nutrientes afectan al consumo de los mismos. Así, la frecuencia y volumen de las comidas realizadas se constituye como marcador de saciedad o de hambre y de importancia decisiva en el tratamiento de la obesidad. También existe evidencia de la búsqueda específica de algunos nutrientes, como el sodio o el calcio conocidos como **hambres específicas**, donde el comportamiento alimentario se focaliza hacia la localización y consumo de los mismos para evitar que su deficiencia produzca efectos deletéreos irreparables (3, 14). No obstante, para otros muchos nutrientes los mecanismos son menos discriminantes, aunque en muchas ocasiones consiguen compensar de forma más o menos adecuada tal déficit.

Muchos pacientes reducen o incrementan la ingesta de agua a niveles extremadamente peligrosos en la idea que la falta de agua lleve a la inhibición del consumo de alimentos o a que la ingesta elevada de agua produzca saciedad y por tanto evite la ingesta de alimentos. No obstante, la concentración hiperosmolar es muy peligrosa e induce deshidratación dificultando los mecanismos de eliminación de desechos metabólicos (p.e. cuerpos cetónicos que suelen estar incrementados en la obesidad), elevando el riesgo de cetosis y coma cetósico. Es por ello que la ingesta de agua debe ser adecuada a las necesidades del individuo y dependientes del tipo de actividad física que se realice (7, 10) con independencia de que se utilice o no como medio adyuvante para elevar las pérdidas de peso.

Muchas veces el exceso de ingesta de comida se debe a hábitos dietéticos inadecuados (comer deprisa, no masticar, alimentación forzada durante la niñez que altera la señal de saciedad) o a problemas psicológicos (estrés, falta de afecto, depresión) que demandan especial interés y que serán de obligado conocimiento y cuidado en la dietoterapia. Actualmente un gran número de alimentos que consumimos son muy elaborados y requieren un *esfuerzo masticatorio* mucho menor que aquellos menos elaborados y convencionales. Cuando el tiempo de permanencia en la boca se reduce, por demandar menos trabajo masticatorio, la información desde mecanorreceptores, volorreceptores, osmorreceptores, etc. hacia el hipotálamo se reduce de forma significativa, induciendo menor saciedad (6, 11, 15). Por otra parte, la deglución rápida se acelera debido a la presencia de factores muy palatables que incrementan la cantidad y la velocidad de la ingesta.

Normalmente un *déficit agudo de energía* es rápidamente compensado en la siguiente comida, mientras que el *exceso de energía* promueve distanciamiento de la siguiente comida o reducción del volumen de la misma (3).

De manera similar la deshidratación y/o el incremento de osmolaridad de los líquidos que bañan las neuronas y otras células dispararán instantáneamente el comportamiento dípico y el freno de las pérdidas de agua, mientras que la hiperhidratación frenará y retrasará la ingesta posterior de líquido (13). También debemos considerar que en la actualidad existe una oferta enorme de bebidas y alimentos líquidos con un contenido muy dispar de energía y otros componentes que pueden inducir producción de factores endocannabinoides frente a los que el organismo no siempre dispone de mecanismos de control.

Por otra parte, un *déficit de uno de los macronutrientes* no conduce a un aumento de la ingesta de ese macronutriente particular en la comida siguiente, sino más bien a un incremento de la ingesta de energía en cantidades equivalente. Por el contrario, un *exceso de un macronutriente* en una comida sí produce una reducción de la ingesta del mismo macronutriente en la siguiente comida (15).

Sin embargo los macronutrientes se diferencian entre sí por su efecto saciante (16, 17). Así, las *proteínas* son los macronutrientes que inducen mayor efecto saciante. Los mecanismos no están totalmente dilucidados, aunque se relacionan entre otros aspectos con la capacidad de estimular la secreción de factores gastrointestinales o de interaccionar sobre la producción de leptina/insulina. Las proteínas ejercen su efecto saciante a través de estimular la secreción de CCK, Triptófano y fenilalanina, ejercen *per se* efecto saciante o son precursores de neurotransmisores, como la serotonina en el caso del triptófano, implicados en el control de la ingesta (6, 12). La sensación de saciedad después de una comida rica en hidratos de carbono y proteínas se relacionó en obesos con la respuesta insulinémica post prandial en obesos, pero de GLP-1 en delgados (17) (**Figuras 2 y 3**).

3.1. Macronutrientes

Los *hidratos de carbono* son capaces de producir saciedad a corto plazo, disminuyendo la ingesta de comida en la que están incluidos. Este efecto se asocia a efectos preabsorptivos, como la distensión gástrica y la estimulación de receptores específicos del intestino delgado. Al interaccionar con estos receptores específicos estimulan la secreción de péptidos saciantes como GLP-1 y amilina (17) (**Figura 2**). No obstante estos efectos pueden ser modificados en función de sus características sensoriales e interacción con *opiáceos endógenos* que modulan la ingesta a través de *gratificación orosensorial* (3). Por tanto los efectos diferirán mucho entre almidón como hidrato de carbono complejo frente a sacarosa, ya que la respuesta potencialmente saciante del hidrato de carbono queda modificada por la respuesta orosensorial gratificante que induce a incrementar específicamente la ingesta del hidrato de carbono más palatable. También a medio plazo los mecanismos difieren, así la fructosa modifica en mucho menor cuantía la secreción de insulina y leptina contribuyendo a un menor efecto saciante (11, 18) (**Figura 3**).

Los *lípidos* generan menor efecto saciante a corto plazo

que proteínas e hidratos de carbono y contribuyen de forma determinante al contenido energético de la dieta. No obstante, la longitud de cadena de los ácidos grasos que integran la molécula del triglicérido influye de manera determinante (19). Así, los ácidos grasos de cadena corta y media no se incorporan a quilomicrones, cuando se absorben y se dirigen por vía portal al hígado (19), siendo oxidados rápidamente, no contribuyendo a través de mecanismos metabólicos postingesta al control de la misma. Por su parte los ácidos grasos de cadena larga requieren para su transporte ser integrados en los quilomicrones, y generan señales de saciedad a través de la liberación metabólica de los mismos de la apo A-IV, de reconocido papel saciante (20). La reducción de los niveles de GLP-1 tras la ingesta de una comida grasa en obesos explica el menor efecto saciante de la grasa en los obesos, posiblemente debida a una disfunción en la producción de incretinas (17). Como hemos comentado anteriormente en el control a medio/largo plazo se encuentran la insulina y la leptina que interaccionan sobre áreas cerebrales específicas. La ingesta de grasa (fundamentalmente saturada) no estimula la secreción de insulina y por tanto la producción de leptina e inhibe la secreción de ghrelina (11) (**Figura 3**).

En los países desarrollados es muy común el aporte reducido de hidratos de carbono y el exceso de grasa (2), hecho que se ha relacionado con el incremento de obesidad observado en estos países. La relación está avalada entre otros aspectos por que una dieta rica en grasa respecto a otra rica en hidratos de carbono es más palatable, aporta por gramo más del doble de la energía, y promueve menor efecto saciante. El mayor aporte de energía contribuye además a la estabilidad de los depósitos grasos sin estimulación de la oxidación de ácidos grasos. La relación con la palatabilidad, ha sido corroborada experimentalmente en modelos animales conocidos como “dietas de cafetería”. En ellos se permite que el animal tenga acceso libre a su dieta, pero también se le permite acceder a otros comederos donde existen alimentos muy palatables con gran cantidad de energía y grasa. Los animales consumiendo dietas de cafetería, duplican su ingesta, e incrementan el peso corporal, que no es controlado a pesar de la respuesta elevadora de leptina que se produce (21).

Entre los mecanismos implicados por la palatabilidad se ha encontrado en animales que reciben dietas altamente palatables (alta en grasa y sacarosa) una elevación de la expresión del NPY -un potente orexígeno (12)- en el núcleo arquedo (**Figura 3**). También se encuentran implicados los opiáceos internos. En un estudio publicado en PLoS One en el que los animales de experimentación escogían dietas conteniendo patatas fritas frente a dietas con cantidades equivalentes de grasa e hidratos de carbono o pienso, presentaban más activas sus áreas cerebrales de recompensa, placer y adicción que aquellas otras que consumían las otras dietas (22).

La obesidad puede producirse también por alteraciones en la adipogénesis debidas al consumo de energía, pero

preferentemente al de grasa saturada (15, 23). La capacidad potencial para originar nuevos adipocitos permanece durante toda la vida, y puede activarse por el tamaño, frecuencia y composición de la dieta y por otros factores ambientales (20). Cuando se instaura en el organismo una desviación de sustratos energéticos procedentes de la dieta al tejido adiposo, puede originarse un aumento de la adiposidad, alterándose el equilibrio entre la lipogénesis y la lipólisis. Así en el modelo de obesidad ratas Zucker fa/fa, además del incremento de ARNm para el NPY, se ha observado incremento de la actividad del enzima lipoprotein lipasa (LPL) que favorece la adipogénesis (24). En los obesos se ha definido un estado hiperinsulinémico que contribuye al incremento de la lipogénesis al estimular la acción de la LPL, que libera ácidos grasos y glicerol de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (25). La sobrealimentación aumenta mucho la actividad y el tamaño del tejido adiposo marrón. Sin embargo, a pesar de dicho proceso homeostático, la prolongación y reincidencia de ingestas excesivas acaba en sobrepeso, incluso en animales jóvenes. Las alteraciones del control del recambio mitocondrial pueden ser importantes en el desequilibrio del balance energético, lo que da lugar a un aumento de la eficacia energética. También en la rata Zucker fa/fa se observan defectos en el tejido adiposo marrón en el número de receptores β -3 adrenérgicos, alteraciones en la adenilato ciclasa y tendencia al hipotiroidismo que justifican el defecto lipolítico en estos animales. La estabilidad de las gotas de grasa por la proteína perilipina también es un factor determinante en la respuesta del tejido adiposo a las restricciones de energía. Dicha proteína suele ser muy prevalente en poblaciones endémicas de hambre para salvaguardar al máximo la reserva grasa (26).

No obstante, a pesar de las evidencias, existen argumentos en contra del papel tan obesógeno de la grasa, ya que en muchos estudios epidemiológicos no se ha corroborado la relación entre consumo de grasa y grasa corporal y que a pesar de la reducción en el consumo de energía (y grasa) en ciertas poblaciones no se consigue limitar el incremento de la prevalencia de obesidad. Para incrementar aún más la complejidad del rompecabezas, muchas dietas restrictivas de diversa índole consiguen efectos reductores diferentes a corto plazo, pero similares a largo plazo, por lo que se acepta existen otros muchos factores además de la ingesta que influyen sobre la obesidad.

3.2. Factores genéticos, epigenéticos y metagenéticos relacionados con el consumo de alimentos. Disruptores metabólicos

De los estudios genéticos se deduce que alrededor del 40 % de la variabilidad del Índice de masa corporal (IMC) o del 40 % de la variación de grasa, pueden explicarse por diferencias en los genes responsables, mientras que algunos otros genes afectarían a la distribución de los depósitos grasos (20, 27, 28). En el capítulo “Genética y epigenética de la obesidad” se trata con maestría de

aquellos genes candidatos sobre los que existe mayor evidencia de su papel en la obesidad entre los que destaca las mutaciones en diferentes genes (e.g. *FTO*, *FABP*, *APOA5*, *LPL*, *APOC2*, *APOA2*, etc.). Además de la variabilidad genética (presencia de diferentes polimorfismos y asociaciones entre ellos) existen multitud de otros factores implicados, entre los que resaltaremos: las alteraciones de la regulación de la expresión génica de la síntesis de termogenina, leptina, insulina, NPY, melanocortinas, opioides, cannabinoides, y neurotransmisores y en el transporte de los mismos, factores metagenéticos y epigenéticos. De indiscutible importancia es conocer los mecanismos adaptativos que acontecen durante diferentes etapas de nuestra vida, fundamentalmente a nivel embriológico y fetal, que condicionan el “despertar” de genes ahorradores y la puesta en marcha de un fenotipo ahorrador, que como ha sido publicado pierde su valor estratégico en un mundo de superabundancia (29, 30).

En los últimos años está cobrando un enorme protagonismo la denominada epigenómica o epigenética, término propuesto para referirse a los cambios reversibles en el ADN que hacen que unos genes se expresen o no dependiendo de condiciones ambientales. La información epigenética modula la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN (27). Ciertos componentes de la dieta, la situación mantenida de factores agresivos puede modificar entre otras la acetilación y metilación de las histonas y de los nucleótidos incluso de forma permanente conduciendo a silenciamiento de la transcripción. Mucho menos conocida es de qué forma la dieta puede modular la formación de miRNAs (micro ARNs) que a su vez regulan la expresión génica. La relación entre obesidad en los primeros años de vida, la nutrición materna y la metilación epigenética ha sido demostrada convincentemente en humanos midiendo en el ADN del cordón umbilical de recién nacidos sanos, el estado de metilación de una serie de nucleótidos (GC) situados en la zona 5' de cinco genes relevantes (particularmente de *RXRA* y de *eNOS*). Específicamente, una ingesta baja de hidratos de carbono por parte de la madre durante el embarazo se asoció con una mayor metilación de *RXRA* (27).

Estudios muy amplios del genoma y sus interacciones (*genoma-wide association studies* - *GWAS*) han permitido identificar unos 40 *loci* relacionados con la obesidad humana, entre ellos el gen asociado con la masa grasa y la obesidad (*Fat mass and obesity associated gene* - *FTO*) es uno de los que tiene mayor significado estadístico (31). Polimorfismos del gen *FTO* se relacionan con el comportamiento alimentario y con la selección de alimentos grasos.

Como hemos señalado la alimentación es un proceso enormemente complejo en el que se dan multitud de relaciones e interacciones con los genes y epigenes (28, 31-33). Los mecanismos atañen también a la sensibilidad y excitabilidad de los receptores gustativos (receptores TRP del inglés *transient receptor potential*), olfativos, visuales táctiles, etc., modificando el comportamiento alimentario,

mediante las interacciones de los nutrientes y sus características organolépticas en los propios receptores y en los factores de transcripción.

En los últimos años ha despertado un gran interés el posible papel desempeñado por la microflora intestinal como factor participante en el incremento de la prevalencia de la obesidad y de otras enfermedades y síndromes relacionados. Entre los mecanismos por los que la microbiota influye en la homeostasis metabólica y energética se incluyen: la regulación de la ingesta energética, la interacción con moléculas de señalización del metabolismo del hospedador, las modificaciones de la permeabilidad intestinal y del vertimiento de hormonas entéricas y un “nivel bajo” de inflamación intestinal crónica (34, 35). Se admite que esta última situación es la señal o punto de partida de las enfermedades relacionadas con la obesidad. En individuos obesos parece que su microbiota “obesogénica”, debido a cambios en su composición y funciones metabólicas, extrae más energía de la dieta (34, 35). La interacción de la microbiota con las células epiteliales puede mediar el efecto de la microbiota en el metabolismo y el sistema endocanabinoide, habiéndose observado que ciertos factores dietéticos y la ingesta calórica afectan a la composición y reactividad de la microflora intestinal (35). Muchos de estos resultados proceden de estudios con roedores, de ahí la importancia de complementarlos con estudios en humanos a largo plazo y de conocer la interacción del microbioma con los xenobióticos (p. ej. antibióticos). De importancia indiscutible es la existencia de factores proinflamatorios que inducen inflamación en la microbiota, en las células intestinales y a nivel sistémico. También la existencia de inmunidad adquirida (título de anticuerpos frente a alimentos o componentes de los alimentos) requiere especial atención en el tratamiento efectivo de la obesidad, aunque los mecanismos son mal conocidos.

No debemos olvidar la importancia de otros componentes anexos a la comida. Así, se ha sugerido que ciertos ingredientes de los plásticos como ftalatos y biofenoles, que les dan sus propiedades de resistencia, plasticidad y adaptabilidad, en contacto con los alimentos y por diferentes procesos (p. ej. calentamiento con microondas) incrementan su cesión y pueden actuar como *disruptores metabólicos* modificando la expresión génica e interaccionando con muchos factores que inducen resistencia a la insulina y pueden conducir a obesidad y síndrome metabólico (36, 37). Las dioxinas y otros contaminantes orgánicos muy estables también pueden contribuir a la patogénesis de la esteatosis hepática no alcohólica, directamente mediante un fenómeno tóxico o indirectamente por la resistencia a la insulina hepática o sistémica que producen (36).

4. PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD

La prevención de la obesidad debe comenzar desde etapas tempranas de la vida, garantizando un buen estado nutricional durante gestación no sólo para la madre sino para el embrión y feto (30). La calidad de la alimentación e hidratación perigestacional, especialmente en las

gestaciones limitadas que producen niños con bajo peso para su edad gestacional, se ha relacionado con una mayor frecuencia de aparición de patologías crónicas en la edad adulta que forman parte del cuadro del Síndrome Metabólico (29, 30).

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) (15, 38).

La prevención primaria de la obesidad requiere 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. En nuestro país se ha establecido, a este respecto, la estrategia NAOS con la finalidad de reducir la tendencia al incremento de la prevalencia de sobrepeso/obesidad infantil (39, 40).

5. PAPEL DE LA DIETA EN LA PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD INFANTIL Y JUVENIL EN ESPAÑA

La prevalencia de obesidad en la población infantil y juvenil española se ha multiplicado en las dos últimas décadas (41, 42). Recopilando datos 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 (1, 2).

La vigilancia de buenas pautas nutricionales (y de actividad física), particularmente en aquellos niños con antecedentes familiares (padres y/o familiares obesos), hijos de padres diabéticos, de padres mayores, con peso elevado o reducido al nacer, en aquellos que no han recibido lactancia materna, o en aquellos niños donde la actividad física esté limitada. La prevención de la obesidad en la edad pediátrica es una estrategia prioritaria de salud pública que requiere una acción inmediata y una participación activa y comprometida de los pediatras, padres, educadores, medios de comunicación y responsables de la administración sanitaria, industria alimentaria, industria de la moda y sociedad civil. Estas actuaciones deben plantearse de manera precoz, incluso en estrategias sanitarias antes del nacimiento.

Se requiere una promoción decidida de la lactancia materna y de alimentación tradicional, equilibrada y

variada, donde predomine el consumo de frutas, verduras, cereales, legumbres, productos lácteos y complementariamente pescados, huevos, aceite de oliva virgen, frutos secos, y carnes con bajo contenido graso. Es necesario incorporar a la educación nutricional teórica (medio escolar) y aplicada (medio escolar y familiar) unos mensajes claros para limitar el consumo de bollería industrial, dulces, snacks y alimentos preparados industriales, (p. ej. hamburguesas con alto contenido graso), refrescos azucarados y bebidas alcohólicas (2, 41, 43).

El servicio prestado por los comedores de los centros docentes debe estar orientado a plantear una oferta alimentaria, nutricional y educacional acorde con las recomendaciones nutricionales de la comunidad científica (39-41, 43). La alimentación en el hogar debe planificarse para que complemente los aportes del comedor escolar, siguiendo la misma dinámica aplicada de alimentar, nutrir y educar en el marco de una dieta tradicional, agradable, participativa y saludable (3, 41, 43).

6. TRATAMIENTO NUTRICIONAL DEL SOBREPESO Y OBESIDAD

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 (43, 44). De forma resumida señalamos que en los niños y adolescentes es mucho más eficaz la prevención que el tratamiento, dado el enorme número de fracasos que se obtienen en el tratamiento de la obesidad infantil. 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.

6.1. Aspectos centrales de la dieta en el tratamiento de la obesidad.

Dadas las características del individuo obeso y considerando, siempre dentro de lo posible, sus características sociales, culturales y genéticas, el tratamiento se orientará a

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

Este aspecto se consigue mediante:

- Consumo de dietas hipocalóricas
- Consumo adecuado de agua y otras bebidas
- Disminución del apetito
- Incremento de las señales de saciedad
- Aumento del efecto termogénico de los alimentos

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

Esto se logra:

- Incrementando la velocidad del tránsito intestinal

- Disminuyendo la digestión y absorción de lípidos
- Reduciendo la absorción y digestión de los hidratos de carbono

- Disminuyendo la absorción y digestión de las proteínas

3.- Produciendo efectos metabólicos.

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

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

- Normalizar o mejorar la calidad de la microflora intestinal y su relación con el hospedador
- La búsqueda de beneficios epigenéticos y en la interacción dieta-genoma.

Si bien no hay un valor único para el consumo de agua que se pueda recomendar con el fin de asegurar la hidratación y una salud óptima, se calcula que la demanda de agua total corporal diaria es de unos 2,3-2,5 litros que serán aportados por líquidos de bebida (1,4-1,5 L), agua de alimentos (alrededor de 700 mL) y agua de oxidación de nutrientes 300 mL. Esto supone que para una demanda de unas 2.500 kcal se necesitan aproximadamente 2,5 L de agua, es decir 1 mL por kcal (7, 10, 13, 45).

Recientemente 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. No obstante la mayor debilidad del Documento de Consenso es que la mayoría de las evidencias que señalan proceden de estudios no desarrollados en España (46).

Las principales conclusiones y recomendaciones del estudio son: *Factores dietéticos asociados con un nivel más bajo de IMC:*

1. Dietas con alto contenido de hidratos de carbono complejos (aproximadamente ≥ 50 % total de la energía) se asocian con IMC bajos en individuos sanos.

2. Una ingesta elevada de fibra dietética en el contexto de una dieta rica en productos vegetales se asocia a un mejor control del peso en adultos sanos.

3. Una ingesta elevada de frutas y vegetales se asocia con un menor incremento de peso a largo plazo en adultos

4. Una elevada ingesta de cereales se asocia con IMC menores

5. Aunque existen resultados relativamente inconsistentes, los estudios en dieta mediterránea sugieren un posible papel de esta dieta en la prevención del sobrepeso y obesidad

6. La evidencia científica sugiere que a mayor adherencia a la dieta mediterránea puede prevenir incrementos en el perímetro de cintura.

7. Las dietas vegetarianas se asocian, en individuos adultos con IMC más reducidos.

Factores dietéticos asociados a un IMC más elevado:

1. Los patrones dietéticos de alta densidad energética pueden llevar a incrementos del peso corporal en adultos.

2. Alguna evidencia sugiere un cierto nivel de asociación entre la ingesta elevada de alcohol y la ganancia de peso.

3. La ingesta frecuente de bebidas azucaradas se asocia con IMC más elevados. Un consumo elevado de carne y carne procesada puede incrementar el peso y el perímetro de cintura.

4. Raciones de gran tamaño inducen incrementos en la ingesta calórica.

5. La ausencia de disponibilidad de frutas y verduras en supermercados, o su localización a grandes distancias - en particular para ciudadanos con bajos ingresos- son factores condicionantes para medias poblacionales más elevadas de IMC.

6. La ingesta habitual de “fast foods” (más de una vez a la semana) puede contribuir a incrementar la ingesta de energía y ganar peso y obesidad.

Factores dietéticos no asociados con el IMC:

1. La ingesta de grasa, después de ajustar para el total de la energía no está asociada con la ganancia de peso en sujetos adultos sanos. Este *ítem* parece controvertido, teniendo en cuenta lo comentado para los lípidos líneas arriba, pero se explica, al menos en parte, por el papel tan diferente que ejercen en la lipogénesis y lipólisis los ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados.

2. La ingesta de aceite de oliva no parece estar asociada con riesgo de ganancia de peso significativo en adultos sanos.

3. La adición de nueces a la dieta usual no está asociada con ganancia de peso corporal, probablemente por que la masticación y digestión de las nueces no es completa y por su alto contenido en fibra y ácidos grasos poliinsaturados.

6.2. Algunos aspectos cualitativos de las dietas en relación con el tratamiento de la obesidad

6.2.1. Energía

La reducción del aporte energético es clave en el tratamiento, sobre todo cuando el aumento del gasto energético a través de actividad física está limitado. Como se comentará posteriormente, los regímenes se clasifican dependiendo del grado de restricción energética, pero actualmente se considera como más adecuadas restricciones del orden de un 25 % del ingreso energético o de 500 y 1000 kcal menos/día. El aporte de energía debe provenir de una dieta variada que contenga alimentos de todos los grupos, evitando el exceso o la privación de algunos. La dieta deberá ser palatable y sostenible en el tiempo, y tendrá todos los ingredientes que aseguren una nutrición correcta además de placentera. Por ello será imprescindible comer despacio, saboreando y a ser posible compartiendo mesa.

La restricción calórica además de iniciar un balance negativo energético implica reducción de la tasa metabólica y por tanto de daños al azar en diferentes moléculas biológicas. Este aspecto incide en el “envejecimiento” y declive fisiológico que la obesidad implica y que relaciona a la obesidad con la producción de radicales libres y con la inflamación (47). La restricción calórica, tal como se ha puesto en evidencia en muchos modelos experimentales, induce a una menor producción mitocondrial de radicales libres y por ende de daño oxidativo al ADN nuclear y mitocondrial y a otras moléculas. La reducción calórica por otra parte se ha señalado como agente estresante suave, que incrementa ligera, pero de forma continua los niveles de corticoides permitiendo al animal una mejor adaptación a factores deletéreos, a través de elevar la actividad de genes que protegen a las células de la acción dañina de agentes dañinos. Se ha propuesto que la restricción calórica a través de la desacetilación de histonas silenciaría regiones del genoma, haciéndolas inaccesibles para factores de transcripción y por tanto convirtiéndolas transcripcionalmente en inactivas. En el mecanismo interviene en concreto de proteínas reguladoras de la información silente denominadas SIR (del inglés *silent information regulator*) (47).

El ayuno disminuye los niveles de ARNm de insulina, aspecto de indudable importancia en la hiperinsulinemia prevalente en el obeso. Los beneficios de la reducción de energía se explican además porque una sobrecarga de nutrientes (exceso de glucosa, exceso de aminoácidos y energía) conduce a hiperestimulación del complejo mTOR y del S6K-1 altamente implicados en la síntesis proteica y en la lipogénesis, pero cuya hiperexpresión conduce a inhibición del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) por hiperfosforilación promoviendo resistencia a la insulina (48).

6.2.2. Número y reparto de comidas.

Debe respetarse el *horario y número de comidas* para evitar fenómenos de tipo rebote (**Tabla 1**). El ayuno prolongado que se promueve al saltarse una o varias comidas (muy frecuente de desayunos y/o cenas) se asocia con eficacia en mecanismos de reserva de energía y de almacenamiento de grasa (43, 44, 49). Además, la reducción del número de comidas hace muy dificultoso cubrir objetivos nutricionales (p. ej. 5 veces al día frutas más verduras) e incrementa el consumo de alimentos grasos y reduce el de los alimentos de volumen que inciden, entre otros aspectos, en un peor perfil lipoproteico de los consumidores (38).

El reparto de la energía y nutrientes (p. ej. hidratos de carbono) en un mayor número de comidas mejora la respuesta insulinémica a la dieta y reduce, por tanto, el estatus hiperinsulinémico y la resistencia a la insulina del obeso (43, 44, 50, 51). Aportar algo de energía y nutrientes en la última colación o post-cena parece importante ya que evita en sobremanera la posible hipoglucemia y sensación de ayuno y por tanto el atracón en el desayuno del siguiente día.

6.2.3. Bebidas

Uno de los errores más comunes en la población es pensar que el agua engorda. El agua no aporta energía dado que no existen mecanismos sistémicos para obtener ATP en su metabolización (7, 13). En situaciones normales, la ingesta excesiva de agua no se acumula, sino se elimina. La ingesta de agua debe incrementarse en las siguientes situaciones: durante el ejercicio físico, en ambientes con temperaturas elevadas, en estados febriles, en estados diarreicos (7, 10, 13). Estas situaciones son bastante frecuentes en el tratamiento de la obesidad, donde es potencialmente posible incrementar la actividad física, inducir diarreas con laxantes e inhibidores de la digestión de grasas. Cuando la ingesta de alimentos muy concentrados es elevada, aumentan las retenciones de agua. El consumo de bebidas refrescantes debe ser moderado puesto que su valor nutricional es casi nulo y su aporte calórico es elevado en aquellas que contienen azúcares (7, 10).

La ingesta de agua o de bebidas analcohólicas de contenido energético nulo o muy reducido en cantidades elevadas será obligada y abundante (**Tabla 1**), ya que ayuda a mejorar la hidratación corporal, y facilita la eliminación de residuos (p. ej. componentes de la degradación de proteínas y cuerpos cetónicos) (43, 49). Insistiremos en la presencia en algunas bebidas de cantidades importantes de energía, hidratos de carbono sencillos, lípidos, edulcorantes, saborizantes que pueden contribuir de manera relevante a la ingesta de energía y de compuestos que disparen en comportamiento adictivo dípico, que se pueden generar a través de mecanismos de recompensa.

Recientemente se han publicado estudios donde se demuestra un efecto reductor ponderal en planteamientos dípicos correctos (52). No obstante, se discute la conveniencia del consumo de líquido antes o durante las comidas. El consumo de bebidas acalóricas (p. ej. agua) antes de las comidas tiene un efecto levemente saciante. Disminuir su disponibilidad durante la comida tendría un valor coadyuvante potencial, ya que tiende a comerse menos cuando no se dispone de líquido que ayude a deglutir, particularmente en el caso de alimentos con poco contenido de agua.

6.2.4. Bebidas estimulantes

El café, el té y el cacao son bebidas que contienen bases xánticas, sustancias de acción estimulante central que incrementan el nivel de catecolaminas y la liberación de ácidos grasos (53, 54). Aunque no son consideradas como parte integrante de la dieta *per se*, ya que no aportan energía ni nutrientes en cantidades significativas, su consumo aunque no es necesario, sí puede ser adecuado bajo el punto de vista del tratamiento de la obesidad (54), probablemente promoviendo termogénesis a través de interaccionar con receptores β_3 adernérgicos modulando la expresión e incrementando la acción de la termogenina (UCP) (20). En algunos casos las dietas muy restrictivas conducen a una situación “aletargante” que debe ser

evitada si se pretende mantener el gasto energético lo más elevado posible. No obstante, la ingesta continua y en concentraciones elevadas de estas bebidas crearía dependencia y tolerancia, por lo que su consumo debe ser ante todo moderado debiendo evitarse el consumo excesivo de las mismas. Aunque para el consumo de café y de té se han observado efectos antioxidantes de indudable importancia (54), en los cafés muy concentrados y no filtrados, se encuentran dos diterpenos (Cafestol y Kahweol) cuyo consumo modifica de forma negativa el perfil lipoproteico (53). En España el consumo de cacao se realiza normalmente de forma azucarada y con leche, lo que eleva considerablemente la densidad energética de este alimento.

6.2.5. Hidratos de carbono

En contra de las tendencias actuales, debe asegurarse una ingesta adecuada y suficiente de hidratos de carbono (no menos de 100 g día) (**Tabla 1**). Los alimentos ricos en hidratos de carbono complejos contienen agua y fibra y suelen ser más voluminosos, contribuyendo a ejercer efectos de saciedad. Además, los hidratos de carbono ayudan a la hidratación corporal (el glucógeno y los glucosamina-glicanos entre otros) y tienen un mayor efecto termogénico (elevación del metabolismo basal en un 10-15 %) (43, 49, 56) que las grasas. Se permitirán, en cantidades controladas, los ricos en almidón, restringiéndose o limitándose de forma importante la ingesta de hidratos de carbono de elevado índice glucémico (p. ej. se evaluará la restricción de algunas frutas). Atendiendo al índice glucémico se cree que son mejores las legumbres, verduras y la mayoría de las frutas que el pan y las patatas. Se evitará el consumo de fructosa por sus efectos deletéreos en el metabolismo lipoproteico, en la resistencia a la insulina y porque promueven una menor liberación de leptina en el tejido adiposo (11, 18) (ver leyenda **Figura 3**).

Una comida rica en hidratos de carbono potencia la oxidación de este nutriente como sustrato energético, a través incrementar significativamente el tamaño del “pool” de glucógeno. Por el contrario una comida rica en grasa afectaría poco al tamaño del “pool grasa” no induciendo estímulo para la oxidación de la grasa de la dieta y produciendo por término habitual incremento en el almacenamiento de grasa. Nuestro organismo, para un correcto funcionamiento, necesita alrededor del 50 % de la energía procedente de hidratos de carbono (56). Estos macronutrientes se almacenan limitadamente en forma de glucógeno hepático (100-120g) y muscular (200-500g). La conversión metabólica de hidratos de carbono en grasa es relativamente ineficiente (alrededor del 75 %), estimándose que la transformación de hidratos de carbono en lípidos no excede los 12g/día.

La glucosa (metabolito central en nuestra economía) participa en el control de la expresión génica de la insulina a través de diferentes factores de transcripción (PDX-1, NeuroD1 y MafA) (48).

Tabla 1. Resumen de los aspectos cualitativos más importantes en las dietas hipocalóricas restrictivas balanceadas.

Ingrediente	Cantidades y características
Número de comidas/día	No saltarse nunca una comida. Cuatro o cinco tomas al día.
Bebidas	>2 litros/día. Preferentemente agua, o en su defecto bebidas tipo “Light” o preferentemente “Zero-Zero”. Restringir totalmente el consumo de bebidas alcohólicas, sobre todo de alta graduación
Dieta variada	Incluir alimentos de todos los grupos, reduciendo el tamaño de raciones, pero no el número de ellas. Respetar en lo posible los objetivos y nutricionales. Evitar alimentos muy energéticos; tender al consumo de alimentos con bajo contenido calórico.
Proteínas	15-30 % kcal totales. 1-<2g/kg peso pactado/día. Procedencia variada y de buena calidad
Hidratos de Carbono	40-55 % kcal totales. Nunca menos de 100 g/día. Reducir al máximo la ingesta de hidratos de carbono refinados o con elevado índice glucémico. Evitar fructosa.
Fibra	20-30 g/día. Procedencia variada (fermentables y no fermentables, hidrofílicas, viscosas). Incrementar el consumo de fibras altamente viscosas que incrementan la saciedad.
Grasa	30-35 % kcal totales. Reducir al máximo grasas saturadas (7-10 % kcal) y <i>trans</i> (<1 % kcal). Asegurar aporte ácidos grasos esenciales (p. ej. 2-6 kcal como ácido linoleico). Considerar la importancia del aporte de ácidos grasos omega-3.
Minerales	Cubrir las Recomendaciones para edad y sexo.
Vitaminas	Cubrir las Recomendaciones para edad y sexo.
Otros ingredientes	Analizar la conveniencia (psicológica y nutricional)

Modificado de Sánchez-Muniz y Sanz Pérez (5, 55).

Defectos en la función de NeuroD1 se han asociado con diabetes tipo 2. La hiperglucemia crónica parece relacionarse con la disminución de la expresión del MafA, contribuyendo a la disminución de la expresión del gen de la insulina durante hiperglucemia. Por último el factor PDX-1 en condiciones de hipo o normoglucemia se asocia con desacetilasas de histonas, reduciendo la expresión de insulina, mientras que la hiperglucemia se asocia con hiperacetilación e hipermetilación de diferentes histonas. No obstante se han descrito diferentes vías (polioles, hexosamina, activación de la proteína quinasa C) por las que la hiperglucemia ejerce efectos dañinos en células donde el transporte de glucosa es independiente de insulina. Es importante considerar que una disminución de la disponibilidad de glucosa se traduce en inhibición del complejo mTOR y por tanto de la síntesis proteica (48).

6.2.6. Fibra dietética

Debido a la restricción absoluta calórica y de hidratos de carbono que se realiza en el tratamiento de la obesidad, es difícil alcanzar las cantidades aconsejadas para la población no obesa de 20-30 g/día, por ello parece razonable suplementar la dieta con fibras saciantes y moduladoras de la insulinemia. Además los efectos del tipo de fibra sobre la cantidad y calidad de la microflora intestinal, y los procesos de interacción entre la microflora

y las células intestinales e inmunes asociadas a la mucosa intestinal via expresión de un perfil de reconocimiento de receptores relacionados con el ácido retinoico (RXR, TLRs del inglés *Toll-like receptors*) convierte a la fibra fermentable en un componente esencial del tratamiento (48).

Sin embargo, habrá que tener en cuenta las posibles interacciones nutriente-fibra, además de las posibles interacciones medicamentos-fibra que puedan producirse. Ya que no se debe hablar de fibra dietética, sino de fibras dietéticas por la pluralidad de tipos y funciones que realizan (57, 58), se comprende la necesidad de consumir alimentos que contengan todos los tipos (almidón resistente, celulosas, hemicelulosa, pectinas, gomas, mucílagos, lignina, así como otros productos que recientemente han sido muy estudiados por su interés como los β -glucanos, glucomananos, fructooligosacáridos, etc.) (57, 59). Si bien, se aconseja elevar el contenido de fibras saciantes (son más viscosas, forman geles, retrasan el vaciamiento gástrico y reducen la demanda en el tiempo del vertimiento de insulina), la deficiencia del consumo de fibras hidrófilas implicaría reducción del volumen fecal y tendencia a estreñimiento, situación ya de por sí común en la obesidad y en la restricción del consumo de alimentos. Por ello debe ingerirse diariamente una mezcla adecuada de fibra, tanto soluble como insoluble, por lo que *la*

ingesta de un sólo tipo de fibra al día no es en absoluto recomendable (43).

6.2.7. Lípidos

El aporte de grasa se ceñirá a los objetivos señalados en la Tabla 1. Esto es conveniente dada la alta eficacia de transformación de la grasa dietética en grasa corporal (97 %), a los leves efectos termogénicos (3-5 %) y saciantes de las mismas y a la alta palatabilidad que infieren (43, 60). Se potenciará la selección de alimentos pobres en lípidos, evitando los alimentos ricos en grasas, especialmente saturadas.

Por todo ello se vigilará el consumo de carne y productos cárnicos y leche entera, entre otros, dada la recomendación de incrementar el consumo de alimentos ricos en proteínas y la fácil asociación lipídico-proteica en ellos. La relación grasa animal/grasa vegetal será por tanto baja. Se aconsejará sobre la frecuencia de consumo semanal de algunos alimentos y sobre la forma de cocinado de los mismos. La limitación del consumo de grasa saturada a un 10 % y preferentemente a un 7 % de la energía total se debe a diferentes aspectos. Así, las grasas saturadas incrementan la palatabilidad de los alimentos, reducen la señal de leptina, promueven resistencia a la insulina, inducen menor efecto termogénico que las grasas insaturadas, contribuyendo a la creación y estabilidad de los depósitos grasos (11, 43). Respetar el consumo de ácidos grasos insaturados (**Tabla 1**) se justifica dada la relación de los ácidos grasos poliinsaturados con factores de transcripción como PPAR, SREBP, ChREBP, NF- κ B, etc (48). El PPAR- α se expresa principalmente en el hígado y participa en el control metabólico de la oxidación de ácidos grasos, mientras que el PPAR- γ participa en la diferenciación del adipocito y en acúmulo de grasa, preferentemente en tejido adiposo marrón y blanco. Los ácidos grasos poliinsaturados o sus derivados eicosanoides estimulan a través de los PPAR- α la oxidación de los ácidos grasos (beta oxidación peroxisomal y mitocondrial) en tejidos caracterizados por la elevada utilización como sustratos energéticos de los ácidos grasos (hígado, corazón, riñones, tejido adiposo marrón), cetogénesis y desaturación de ácidos grasos. Por su parte los eicosanoides y docosanoides de los ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y omega-3 inducen la inhibición de los PPAR- γ sobre la adipogénesis (48). Así, las dietas ricas en ácidos grasos saturados e isómeros *trans* que aportan bajos niveles de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y omega-3 producen efectos elevadores de la lipogénesis e inhibidores en la lipólisis. Este último aspecto señala la importancia de cubrir los objetivos nutricionales respecto a los ácidos grasos omega-6 y omega-3, dado que esta enfermedad se considera también de origen inflamatorio.

En la obesidad pueden producir niveles elevados de colesterol ligado a las LDL que se incrementan, a su vez, por el consumo de grasa saturada (23, 58). También debe reducirse todo lo posible el aporte de ácidos grasos *trans* (<1 % de la energía) dada la también conocida relación de

estos ácidos grasos con el incremento de la resistencia a la insulina y el empeoramiento de perfil lipoproteico (elevan LDL, Lp(a) y posiblemente VLDL, y reducen los niveles de HDL) (23, 58).

6.2.8. Proteínas

En términos generales se potencia ligeramente (incluso en dietas balanceadas) el consumo de proteínas con un aporte al total calórico medio del 20 % (43, 44) (**Tabla 1**). Se consumirán alimentos proteicos de alto valor biológico como pescados, mariscos, carnes magras, huevos, leche desnatadas o semidesnatadas, cuidando de no incrementar la ingesta grasa en particular de ácidos grasos saturados. Se busca con ello una buena aceptabilidad del régimen, un elevado efecto termogénico, evitar la catabolia excesiva de la masa magra y aportar una sensación adecuada de saciedad.

Los aminoácidos regulan la expresión génica modulando la transcripción y la traducción. Algunos de ellos modifican la traducción modificando entre otros aspectos la fosforilación de la proteína ribosómica S6. Ligado a ello, la vía de la quinasa mTOR coordina los efectos anabolizantes de aminoácidos, insulina y otros factores. Los aminoácidos, a través de inducir la actividad de la quinasa de la proteína S6 de los ribosomas modulan la síntesis proteica, crecimiento de células beta pancreáticas, mantenimiento del músculo esquelético, entre otros (48). Una ingesta excesiva de proteínas ricas en triptófano con reducción paralela de los hidratos de carbono induce elevación de los niveles de serotonina y puesta en marcha de apetito específico de alimentos hidrocarbonados ricos en sacarosa, que dificultaría los objetivos de reducción de peso (38).

6.2.9. Alcohol

Debe prohibirse el consumo de bebidas de alta graduación, por su elevado contenido calórico y por los efectos negativos que origina el alcohol sobre el metabolismo, al limitar la utilización metabólica de macro y micronutrientes y producir en casos extremos el síndrome de dependencia al alcohol (4, 43, 51). También son evidentes los efectos negativos del consumo excesivo de alcohol sobre el metabolismo de los triglicéridos y el incremento de la tensión arterial. La inducción génica del etanol sobre las diferentes isoformas del sistema del citocromo P-450 afecta a la metabolización de muchos xenobióticos exacerbando la importancia de reducir el consumo de alcohol en el tratamiento de la obesidad (4). Los beneficios posibles de la ingesta moderada o reducida de bebidas de baja y mediana graduación alcohólica se deben a los polifenoles y a otras sustancias antioxidantes que poseen, ya que elevan el efecto termogénico y mejoran el perfil lipoproteico y pueden actuar como antioxidantes (38, 43, 44).

6.2.10. Minerales.

Se aportarán alimentos de todos los grupos para cubrir las recomendaciones dietéticas (9, 31, 38, 43, 44, 49) (**Tabla 1**). Se estudiará la conveniencia de suplementos

minerales, dada la dificultad de cubrir las recomendaciones nutricionales al reducir el aporte de alimentos. Cuando se requieran suplementos se acudirá al consumo de mezclas equilibradas evitando el consumo de algunos de forma abundante y aislada, por su potencial toxicidad. Muchos minerales modulan la expresión génica y están implicados en mecanismos de óxido reducción y en el metabolismo de xenobióticos, además utilizan transportadores similares compitiendo por ejemplo en su absorción el hierro con el cinc, el cinc con el cobre. Por ello se indicarán y recomendarán durante el tratamiento los alimentos más ricos en los diferentes minerales. Se considerarán posibles interacciones con la fibra dietética y entre los suplementos y alimentos consumidos (58).

6.2.11. Vitaminas.

Se aportarán alimentos de todos los grupos para cubrir las recomendaciones dietéticas (9, 38, 43, 44, 49) (**Tabla 1**). Se considerará la conveniencia de la suplementación vitamínica de la dieta, dada la dificultad de cubrir las recomendaciones nutricionales al reducir el aporte de alimentos. Se evitará el consumo aislado e indiscriminado de ellas, dada la utilización secuencial y coordinada de algunas de ellas en la utilización energética de los macronutrientes, la modulación de la expresión génica a través de unión de algunas vitaminas (p.ej. A, D) a receptores específicos o a factores de transcripción (p.ej. B₆, C) que pueden cambiar la susceptibilidad a hormonas esteroideas. Por ello, se indicarán y recomendarán aquellos alimentos más ricos en las diferentes vitaminas. Se harán algunas recomendaciones culinarias, ya que algunas vitaminas (p. ej. ácido ascórbico y ácido fólico) son termolábiles.

6.2.12. Otros componentes. Alimentos funcionales.

Los alimentos funcionales se definen como aquellos alimentos que además de sus propiedades intrínsecas nutricionales, mejoran una o varias funciones fisiológicas y/o reducen el riesgo de enfermedades degenerativas (61-64). Aunque los alimentos funcionales no son imprescindibles, constituyen una alternativa indiscutible para una población reacia a cambiar sus hábitos nutricionales y dietéticos. Estos alimentos se diseñan con la finalidad de disminuir aquellos componentes potencialmente negativos para la salud cuando se consumen en cantidades relativamente elevadas o de incrementar aquellos con efectos saludables (62, 63). Existen ingredientes funcionales cuya inclusión en los alimentos tendría aplicación en la regulación metabólica, con especial enfoque a la prevención de la obesidad. La elección de fibras saciantes y de ingredientes estimulantes del metabolismo, bloqueantes de la absorción de energía y de macronutrientes serían de utilidad potencial en la obesidad. No obstante los alimentos funcionales están sujetos a legislación y control y deben mostrar evidencia

científica de su utilidad tanto en el apartado de función como de reducción del riesgo (62-64).

De especial interés creemos puede resultar la utilización de sustancias simpático-miméticas “naturales” que actúen sobre el tejido adiposo marrón y otros territorios incrementando la termogénesis facultativa. Entre las sustancias que inhiben la acción de la catecol-o-metil-transferasa y por tanto, permiten una actuación más prolongada de la noradrenalina en los adipocitos, se encuentran los polifenoles (31, 43). Entre ellos destacan los flavonoides, siendo las verduras, algas, frutas, zumos de frutas, té y vino la fuente dietética principal de flavonoides (58). Es interesante destacar la quercetina, flavonoide muy abundante en el té verde, té negro, cebollas y vino tinto. Sin embargo, el contenido y la calidad de los polifenoles del té dependen del secado y la fermentación. El *trans*-resveratrol, un polifenol del tipo de los estirenos, es muy abundante en el hollejo de la uva y en el vino tinto. No obstante, conviene recordar que no todos los polifenoles tienen la misma acción, y que su biodisponibilidad puede modificarse por el consumo simultáneo de otros alimentos. Particular atención se ha prestado al glucomanano (polisacárido de glucosa y manosa), una fibra viscosa obtenida del konjac (*Amorphophallus konjac*) que posee efectos teóricamente saciantes (65).

7. OBJETIVOS PRÁCTICOS PARA DEFINIR EL RITMO DE ADELGAZAMIENTO Y EL PESO FINAL

Cuatro son los principales objetivos perseguidos en el tratamiento de obesidad:

1. Peso final deseable o pactable.
2. Ritmo de adelgazamiento.
3. Planteamiento terapéutico.
4. Mantenimiento del peso perdido.

7.1. Peso final deseable

El *peso final deseable* o pactable es el peso más adecuado para garantizar la máxima expectativa de vida (y por tanto la mayor garantía de salud). También es aquel en el que el sujeto por razones personales se encuentra fisiológicamente mejor y lo considera como más deseable (43, 50, 66). Se establecerá aplicando unas curvas que relacionan el peso (kg) con la talla (m), considerando las peculiaridades y opiniones del paciente y teniendo en cuenta que la mayor expectativa de vida se consigue para un IMC entre 20 y 25 kg/m². Para un individuo de 1,70 metros, su peso pactable estaría entre 58 kg y 70 kg (IMC entre 20-25 kg/m²) (**Figura 5**). No obstante, a veces es preferible plantearse pérdidas menos importantes (p. ej. reducir hasta un IMC de 26-28 kg/m²), pues es preferible perder “algo” de peso que el abandono o fracaso del tratamiento (43).

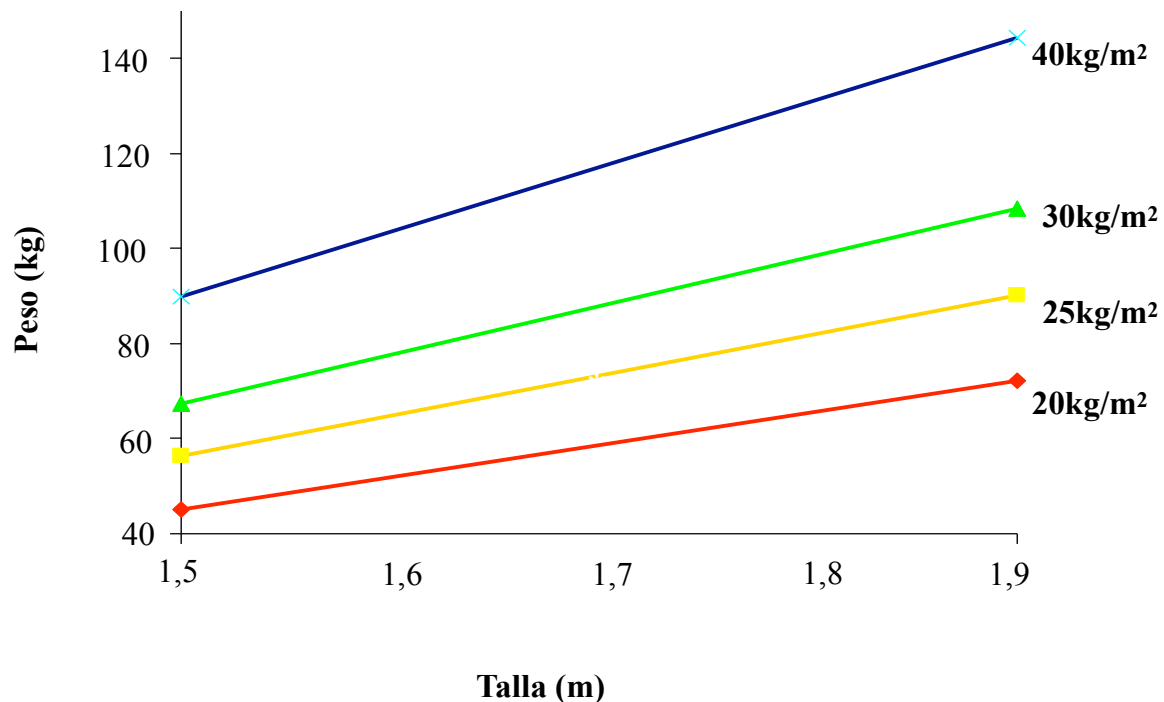


Figura 5. Nanograma para calcular el peso final pactable. Nótese la relación peso-talla y los límites del IMC para normopeso, sobrepeso y obesidad para una talla dada y su peso correspondiente. Tomado de Sánchez-Muniz y Sanz Pérez, (5, 55).

7.2. Ritmo de adelgazamiento

Para fijar dicho pauta conviene conocer el tipo de obesidad que se trata. Las pérdidas que acontecen durante las primeras semanas orientarán sobre la susceptibilidad del paciente a reducir su peso o la idoneidad del tratamiento. Unas pérdida adecuadas serían durante el primer mes de unos 6 kg (1,5 kg/semana) y de 2-4 kg/mes en los meses siguientes (43, 50, 66), ya que durante las primeras semanas se pierden cantidades importantes de agua y glucógeno y menos de grasa. Posteriormente las pérdidas son preferentemente en forma de grasa.

El ritmo de pérdida deberá estar normalmente comprendido entre 0,5 kg/semana y 1 kg/semana (43, 49, 50, 66) (**Figura 6**). Estas pérdidas se consiguen mediante restricciones entre 500 kcal/día y 1000 kcal/día respecto a la ingesta o, mejor, respecto del gasto energético. No son convenientes restricciones que originen pérdidas superiores a 1 kg/semana, ya que se pierden además de grasa, importantes cantidades de tejido magro y agua, con la consiguiente caída de la tasa metabólica basal que

dificultaría la eficacia del tratamiento. Además, se origina un efecto rebote mayor con ganancia de peso más rápida en el caso de aplicar restricciones muy bruscas que cuando son paulatinas. Tampoco se recomiendan disminuciones de peso menores de 0,5 kg/semana, pues el tratamiento se alargaría excesivamente y se corre el riesgo de desmotivar al paciente. No obstante, en algunos pacientes con obesidades moderadas, puede estudiarse la conveniencia de empezar por restricciones menos severas, ya que en algunos casos se pueden obtener disminuciones de peso acertadas o bien se aplican restricciones mayores en caso de no conseguir perder peso de la forma esperada (43, 44, 49).

En la Figura 6 observamos que para perder 36 kg de peso a razón de 0,5 kg/semana serían necesarios más de 17 meses, mientras que se reduciría aproximadamente a la mitad con restricciones de 1 kg/semana. Sin embargo, deberá estudiarse en todo momento, la idoneidad del tratamiento haciendo los ajustes pertinentes.

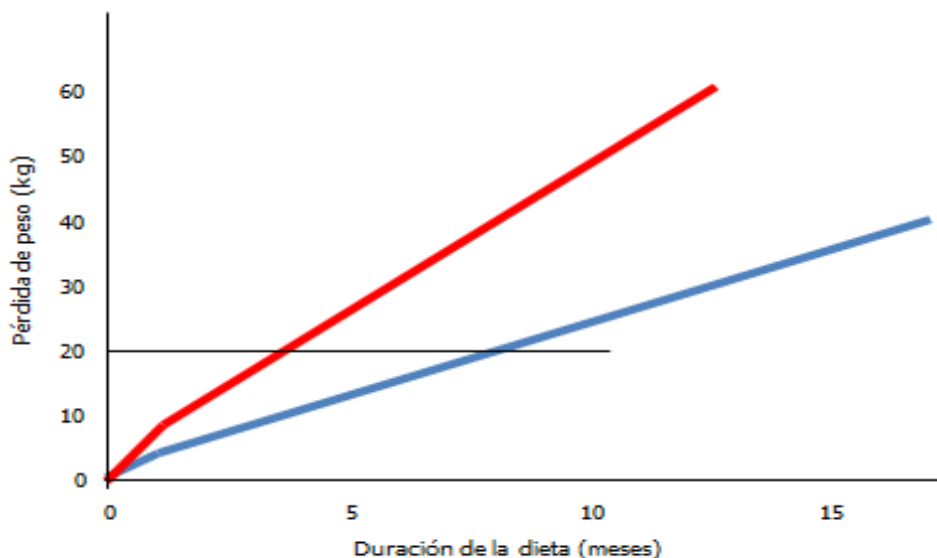


Figura 6. Ritmo de adelgazamiento. En rojo, pérdidas de 1 kg/semana; en azul, pérdidas de medio kg/semana. Nótese las pérdidas mayores de peso durante las primeras semanas. Tomado de Sánchez-Muniz y Sanz Pérez (5, 55).

7.3. Planteamiento terapéutico

Comprenderá un tratamiento integral donde se empleará la *dietoterapia* como terapia fundamental acompañada de otros métodos coadyuvantes, como el ejercicio físico y si ha lugar la cirugía, el empleo de suplementos y de diferentes productos farmacológicos. La dieta es la base fundamental del tratamiento. En ella no sólo se buscará la variedad y el aporte adecuado de micronutrientes, sino potenciar la tasa del gasto calórico (termogénesis) mediante algunos de sus componentes. *Es decir, si se pretende perder peso hay que hacerlo comiendo, pero comiendo de forma adecuada y teniendo en cuenta las preferencias nutricionales y, si se conocen, las características genéticas del individuo que pretende adelgazar.*

En todo momento la dietoterapia será individualizada, huyendo de tratamientos o pautas generalizadas, regímenes impresos, etc. La individualización supondrá: a) El análisis particular de la situación del individuo a tratar; b) El estudio de sus hábitos nutricionales y forma de alimentarse; c) Iniciar de forma inmediata la corrección de la obesidad, con motivación del paciente y su familia, llevando a cabo la reeducación nutricional del paciente y en su caso de los parientes más allegados.

7.3.1. Prescripción de la pauta dietética

En la prescripción de la pauta dietética se tendrán en cuenta tres aspectos centrales:

a. *Fijación de la tasa energética diaria.*

b. *Aspectos cualitativos y cuantitativos de la dieta a utilizar.*

c. *Plan alimentario.*

7.3.1.a. Fijación de la tasa energética diaria

Se deducirá a partir de la encuesta dietética realizada y del sobrepeso encontrado. En el caso de obesidades leves se acudirá en principio a *Regímenes cualitativos*, mientras que para obesidades moderadas y graves se aplicarán *Restricciones calóricas moderadas o severas*. Antes se utilizaban dietas excesivamente restrictivas, pero actualmente se prefieren las restricciones ya comentadas de 500 a 1000 kcal respecto al gasto energético o en su defecto respecto a la ingesta habitual (43, 49, 50, 66).

Se valorará meticulosamente la aplicación de reducciones calóricas más importantes, pudiendo, en casos favorables, fijar la tasa de 21 kcal/kg de peso teórico (deseable)/día en el caso de obesidades moderadas, y restricciones más severas 15-17 kcal/kg de peso teórico y día para obesidades graves u obesidades moderadas en individuos con antecedentes previos de obesidad (43, 44). Se estudiará la conveniencia de reforzar el tratamiento con un día de ayuno modificado o la utilización de fórmulas completas o similares (43, 44).

Normalmente estas dietas incluyen un listado de alimentos altamente restringidos, limitados o permitidos que se incluirán en las diferentes dietas a utilizar.

ANEXO 1. Lista de alimentos recomendados, limitados y altamente restringidos (modificada de Repullo Picasso y de Bastida y Sánchez-Muniz)

Alimentos recomendados

Caldos de carne o verduras poco grasas. Carnes magras (ternera, vaca, pollo, conejo, cordero, jamón magro) y vísceras (hígado, sesos), asados, a la plancha o al horno preferente. Pescados blancos cocidos. Mariscos en la misma forma. Huevos (escalfados, cocidos, en tortilla o revueltos con tomate). Leche descremada. Verduras, hortalizas cocidas, rehogadas o crudas en ensalada (especialmente acelgas, col, coliflor, repollo, rábanos, judías verdes, lechuga, escarola, espárragos, pepino, pimiento, tomate, zanahoria, berenjena y cebolla). Frutas frescas, menos plátano o uva. Como bebidas, el agua e infusiones con sacarina o edulcorantes similares.

Alimentos limitados (Que deben medirse cuidadosamente antes de ser utilizados)

Pastas y harinas, papillas, arroz, legumbres secas y leguminosas. Tubérculos. Plátano, uvas. Pan. Pescados azules frescos. Quesos frescos no fermentados. Leche entera. Aceites vegetales, mantequilla o margarina con bajo contenido en ácidos grasos *trans*. Como bebidas: los vinos de mesa, la cerveza, los zumos de fruta natural.

Alimentos muy restringidos

Carnes grasas, charcutería, tocino. Pescados salados o en conserva, alimentos fritos*, rebozados o no, o con salsas. Quesos grasos, de crema, nata, mayonesa, alioli. Dulces, bollería, repostería, chocolate, leche condensada. Alimentos y bebidas azucaradas. Fruta en almíbar, frutos secos*, aceitunas. Vinos generosos, bebidas alcohólicas destiladas.

**Los fritos y los frutos secos son alimentos típicos de la dieta mediterránea. Se evaluará la frecuencia de consumo de alimentos fritos y el tipo de alimento y aceite empleado para freír. Aunque los frutos secos son alimentos muy completos que facilitan la adherencia a dietas restrictivas, su elevado valor calórico implica que se plantee la conveniencia de un consumo diario en cantidades moderadas.*

7.3.1.b. Aspectos cualitativos y cuantitativos

Muchas de las dietas de adelgazamiento se basan en la restricción severa o moderada (20-25 % de la energía), pero las pérdidas de peso y el control del mismo, una vez disminuido, están influenciados no sólo por la energía consumida, sino también por la composición y el reparto de la dieta a lo largo del día. Aunque existen multitud de dietas restrictivas, comentaremos algunos aspectos nutricionales de carácter general.

Los tratamientos dietéticos restrictivos podemos clasificarlos (43, 44) dentro de dos grandes grupos: *1.- Ayuno* y *2.-Dietas hipocalóricas*.

7.3.1.b.1. Ayuno

Las dietas restrictivas de tipo ayuno se prescribirán sólo en casos particulares de obesidades graves o extremas, consisten en regímenes de menos de 500 kcal. Existen diferentes tipos, absoluto o dieta cero, modificados, etc., pero por sus implicaciones, particularidades y aplicaciones no se comentarán.

7.3.1.b.2. Regímenes restrictivos cualitativos

Son dietas semilibres, donde no se cuantifica el alimento a consumir, ni se determina el balance calórico del individuo. El peso se controlará frecuentemente, no siendo necesario realizar restricciones hipocalóricas si se consigue el objetivo de perder peso. La dietoterapia consistirá en consejos *dietéticos orientativos* donde se instará a la reducción de un determinado alimento o bebida (**Anexo 1**).

7.3.1.b.3. Regímenes hipocalóricos

Son normalmente dietas en las que se limitan en un principio algunos alimentos, haciéndose posteriormente un control más estricto, con un contenido calórico entre 500-1000 kcal menos de lo habitual o en su caso del gasto energético. También estas dietas incluyen un listado de alimentos prohibidos, restringidos o limitados y permitidos (**Anexo 1**).

7.3.1.b.3.a. Regímenes hipocalóricos hiperproteicos

Son muy útiles en el inicio del tratamiento. No se seguirán durante más de una semana, ya que son hiperuricémicos, y no son equilibrados bajo el punto de vista nutricional. En aquellas dietas hiperproteicas con poco aporte de hidratos de carbono, puede producirse hipoglucemia, elevación de los cuerpos cetónicos y lo que es paradójico, incremento de la degradación de la masa magra. Son bien admitidos, presentan un elevado efecto termogénico e inducen saciedad. Los alimentos proteicos asegurarán 1,5-2,5 g/kg de peso ideal para la talla/día. De forma más detallada se comentarán aspectos de estos regímenes en el artículo referente a “Revisión crítica de las Dietas de Moda”, presente en este Suplemento.

7.3.1.b.3.b. Regímenes hipocalóricos hiperhidrocarbonados

Presentan una contribución calórica por parte de los hidratos de carbono muy elevada (75-80 % de las kcal totales). Sacian rápidamente, pero la sensación de hambre aparece también pronto después de las comidas. Su contenido en fibra es elevado por lo que evitan y resuelven el estreñimiento. Proporcionan energía con rapidez y aportan algunas vitaminas en cantidades importantes. Debe vigilarse el aporte de ácidos grasos esenciales.

7.3.1.b.3.c. Regímenes hipocalóricos hipohidrocarbonados

Estos regímenes son muy populares pues consiguen pérdidas ponderales interesantes y son anorexígenos. A todas luces son DESACONSEJABLES dado su bajo contenido en hidratos de carbono, fibra y algunas vitaminas. Son cetogénicos y acidóticos, hiperuricémicos e hiperlipemiantes, acelerando la pérdida elevada de agua intracelular y de electrolitos. También son desaconsejables por el *efecto rebote, pendular* o de *yo-yo* que generan cuando se abandonan este tipo de regímenes. De forma más detallada se comentarán aspectos de estos regímenes en el artículo “Revisión crítica a las Dietas de Moda”.

7.3.1 b.3.d. 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 que aportan y porque ayudan a reeducar nutricionalmente al paciente aunque las pérdidas de peso sean menores a las producidas en otros regímenes de adelgazamiento (2, 38, 43, 49). 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 %. 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 1**).

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 (1; 67-70). Por tanto, existe evidencia de que los regímenes balanceados o equilibrados, basados en la dieta mediterránea, pueden ser muy adecuados (1, 2, 43, 49, 71). Según Garaulet y col. (49) la disminución de la ingesta de grasas en general, y de grasas saturadas en particular, el aumento de la ingesta de cereales, en detrimento del consumo de carnes grasas, el consumo de pescado y un aumento de la ingesta de verduras y frutas, son las características típicas de una dieta equilibrada y más aún de la Mediterránea.

7.3.1 b.3.e. Otros regímenes

Son especiales y en muchos casos desaconsejables, dado que se alejan de uno de los paradigmas de la nutrición “comer de todo pero en plato de postre”. Entre ellos se encuentran las *Dietas disociadas*, las *Dietas líquidas*, la *Dieta del astronauta*, la *Dieta de la Clínica Mayo*, la *de Hollywood*, etc., etc., que serán tratadas en el capítulo “Revisión crítica a las Dietas de moda” y que se basan en criterios anacrónicos y sin suficiente base científica, suponiendo en muchos casos un derroche de imaginación, monotonía y deficiencias nutricionales, y lo que es también importante, no ayudan a la reeducación nutricional.

7.3.2. Plan alimentario

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 insulínica 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. 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 (38, 44, 50, 60).

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. Se insistirá sobre la adecuación de la dieta al menú familiar, evitando a toda costa la sensación de soledad en el paciente (43, 49). Se explicarán los riesgos de consumir dietas desequilibradas, insuficientes y exóticas.

Aunque existe creciente evidencia y garantía de la utilidad de las dietas balanceadas de tipo mediterráneo (1, 43; 49), creemos conveniente iniciar el tratamiento con dietas hipocalóricas ricas en alimentos proteicos magros (100-120 g/día) que a la vez que motivan, mantienen el efecto termogénico. Dado que las dietas hiperproteicas son hiperuricémicas y no equilibradas y no educan desde el punto de vista nutricional, no deberán seguirse por periodos superiores a 6-7 días. Por otro lado las dietas restrictivas hiperhidrocarbonadas son también una buena elección, aunque en algunos casos el hambre aparece muy pronto, siendo su seguimiento problemático y en cierto modo monótono (43, 44) Por tanto una pauta orientativa, pero no preceptiva, sería: Cinco-seis días dieta restrictiva hiperproteica, 6-12 semanas dieta restrictiva balanceada, 2-4 semanas dieta restrictiva hiperhidrocarbonada y volver a comenzar el ciclo con 5-6 días de dieta restrictiva hiperproteica, seguido de dieta balanceada y dieta hiperhidrocarbonada y así hasta conseguir una estabilidad del peso pactado. Lógicamente, en estas semanas se irá orientando sobre que alimentos ir consumiendo, con qué frecuencia y el tamaño de raciones. Posteriormente se planteará la posibilidad de disminuir más el peso o que poco a poco los requerimientos energéticos vayan incrementándose y pareciéndose a los de individuos con peso normal. El conocimiento de nuestro genoma, de las interacciones nutrigenéticas y nutrigenómicas, abrirá puertas insospechadas sobre que tipo de dieta y su idoneidad en el tratamiento de la obesidad.

7.3.3. Mantenimiento del peso perdido

Entre el 80 y el 90 % los pacientes que pierden cantidades significativas de peso en el tratamiento de la obesidad vuelven a ganarlo al cabo de un tiempo (9, 43, 49, 50, 60, 66). Con la finalidad de encontrar una explicación a este hecho se han sugerido varias hipótesis (43, 60).

La primera de ellas señala que el obeso, después de adelgazar unos 20 kg, presenta menores requerimientos energéticos, debido a una disminución entre el 15 y el 30 % de su tasa metabólica basal. Este nuevo peso corporal determina que le sea más difícil seguir perdiendo peso con las mismas dietas hipocalóricas, o incluso que le hagan incrementar su peso.

La segunda hipótesis plantea que después de ayuno (parcial o total) se eleva la eficacia termodinámica, de tal forma, que puede mantenerse un peso nuevo, algo menor, con ingestas energéticas significativamente reducidas

respecto a las que se seguían originalmente. En esta nueva situación se produce en el tejido adiposo marrón una disminución de la génesis y actividad de la termogenina, dando lugar a sujetos muy eficientes termodinámicamente, con lo que se necesitará mucho tiempo para “normalizar” su actividad termogénica. Estos resultados señalan que debido a la eficacia termodinámica, incluso después de años, con una ingesta energética ligeramente superior a la del tratamiento hipocalórico puede ocurrir ganancia ponderal.

La tercera hipótesis señala que el tejido adiposo ejerce una función reguladora en la ingesta energética y en el balance energético relacionada con la leptina. Cuando un individuo adelgaza, los adipocitos pierden tamaño, liberan menos leptina, interpretando el organismo que sus células grasas están por debajo del tamaño “normal”. Si un obeso hiperplásico consigue disminuir su peso hasta un punto en el que el tamaño de los adipocitos es menor de lo normal, le será muy difícil permanecer en ese peso, dado que tiene lugar una ganancia de peso y el “llenado” de los adipocitos hasta el tamaño “normal”.

Por tanto, a la vista de las dificultades metabólicas sugeridas parece correcto readaptar los ingresos calóricos o incrementar el gasto calórico cada cierto tiempo para evitar que consumiendo las mismas kcal se engorde. Para ello, habrá que realizar controles de peso frecuentes y valorar la *reeducación alimentaria* conseguida en el paciente.

8. CONCLUSIONES

Dadas las dificultades que atañen al tratamiento y las repercusiones negativas de esta enfermedad, creemos que los esfuerzos deben orientarse, fundamentalmente, a la prevención y reeducación nutricional de niños, adolescentes, adultos y de sus familias, fomentando su actividad física y desaconsejando siempre el sedentarismo. Deberán desarrollarse programas educacionales sobre nutrición en las escuelas primarias, en los colegios e institutos lo que exige la formación nutricional previa tanto de los educadores como de las familias. El control debe extenderse desde la cuna o incluso antes durante la gestación en las futuras madres, y ser riguroso en la infancia y durante la adolescencia, *educando sobre lo que debe ser una ingesta líquida y sólida coherente, solidaria y responsable*, debiendo realizarse controles periódicos del peso y talla, del crecimiento y desarrollo para descubrir así, precozmente la obesidad e iniciar lo más pronto posible su corrección.

Con todo esto insistimos que no hay que olvidar que la obesidad es en muchos casos una enfermedad de desarrollo, instauración y solución lenta, en muchas situaciones una enfermedad para *toda la vida y que su corrección debe hacerse siempre con el planteamiento de dietas personalizadas*.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Serra-Majem L, Bautista-Castaño I. (2013). Etiology of obesity: two “key issues” and other emerging factors. *Nutr Hosp* 2013; 28, suppl 5: 32-43.

2. Varela-Moreiras G (coordinador), Alguacil Merino LF, Alonso Aperte E, et al. CONSENSUS DOCUMENT AND CONCLUSIONS - Obesity and sedentarism in the 21st century: what can be done and what must be done? *Nutr Hosp* 2013; 28 Suppl 5: 1-12.
3. Sánchez-Muniz FJ. Nutrición y felicidad. Madrid: Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia 2013.
4. Gordillo Bastidas D, Gordillo Bastidas E, Eds. Nutrición molecular. México: Mc Graw Hill Education 2015.
5. Sánchez-Muniz FJ, Sanz Pérez B. Importancia de la dieta en la prevención y tratamiento de la obesidad. In: Doadrio Villarejo AL, Ed. Primer curso avanzado sobre Obesidad. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia. 2014.
6. Portillo MP, Martínez Hernández JA. Regulación del balance energético y de la composición corporal. In: Gil A, Ed. Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. Tomo I. Capítulo 17. Buenos Aires: Editorial Panamericana. 2010; pp 429-53.
7. Mataix Verdú J, Carazo Marín E, Eds. Agua. En: Nutrición para educadores. Segunda edición. Madrid: Fundación Universitaria Iberoamericana y Diaz de Santos 2005; pp. 183-99.
8. Sánchez Muniz FJ. La obesidad un grave problema de salud pública. In: Doadrio Villarejo AL, Ed. Tercer Curso Avanzado sobre Obesidad. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XLII 2016; pp. 11-41.
9. Pérez de la Cruz AJ, Luna López V, Culebras Fernández JM. Nutrición y obesidad. In: Gil A, Ed. Tratado de Nutrición. Nutrición clínica. Tomo IV. Capítulo 18. Buenos Aires: Editorial Panamericana. 2010; pp 419-43.
10. González-Gross M, Pedrero Chamizo R, Valtueña Santamaría J. Agua – Hidratación. In: Varela Moreiras G (coordinador). Libro Blanco de la Nutrición en España. Madrid: Fundación Española de la Nutrición 2013; pp. 165-77.
11. Havel J, Bremer AA. Endocrine regulation of energy homeostasis: Implications for obesity and diabetes. In: Serrano Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez Fuentes JA, Eds. Obesity. Barcelona: Elsevier España, SL 2011; pp. 107-25.
12. Palacios Aláiz E. Regulación neuroendocrina de la obesidad. In: Doadrio Villarejo AL, Ed. Tercer Curso Avanzado sobre Obesidad. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XLII 2016; pp. 141-69.
13. López Novoa JM, López Hernandez F. Metabolismo hidromineral: agua y electrolitos. In: Gil A, Ed. Tratado de Nutrición. Tomo I. Capítulo 24. Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. Buenos Aires: Sociedad Española de la Nutrición Parenteral y Enteral. Editorial Médica Panamericana 2010; pp. 593-621.

14. McFarland D, Ed. A dictionary of animal behaviour. Oxford: Oxford University Press 2006.
15. Sánchez-Muniz FJ, Sanz Pérez B. In: Doadrio Villarejo AL. Importancia de la dieta en la obesidad. II Curso avanzado sobre Obesidad. Madrid: Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia 2015.
16. Alcalá-Bejarano Carrillo J, Yago Torregrosa MD, Mañas Almendros M, López Millán MB, Martínez Burgos MA, Martínez de Victoria Muñoz E. Macronutrients, food intake and body weight; the role of fat. *Nutr Hosp* 2014; 31: 46-54
17. Wikarek T, Chudek J, Owczarek A, Olszanecka-Glinianowicz M. Effect of dietary macronutrients on postprandial incretin hormone release and satiety in obese and normal-weight women. *Br J Nutr* 2014; 111: 236-46.
18. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E-685-94.
19. Sáyago-Ayerdi SG, Vaquero P, Schultz-Moreira A, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Utilidad y controversia del consumo de ácidos grasos de cadena media sobre el metabolismo lipoproteico y obesidad. *Nutr Hosp* 2008; 23: 265-76.
20. Palou A. Los genes de la obesidad. In: Formación continuada en nutrición y obesidad. Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada y Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Vol I. Barcelona: DOYMA. 1998; pp. 280-98.
21. Speakman J, Hambly C, Mitchell S, Król E. The contribution of animal models to the study of obesity. *Lab Anim*. 2008; 42: 413-32.
22. Hoch T, Kreitz S, Gaffling S, Pischetsrieder M, Hess A. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging for mapping of whole brain activity patterns associated with the intake of snack food in ad libitum fed rats. *PLoS One* 2013; 8(2): e55354.
23. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Lípidos. In: Libro blanco de la nutrición en España. Madrid: Fundación Española de la Nutrición 2013; 113-24.
24. Delzenne N, Ferré P, Beylot M, et al. Study of the regulation by nutrients of the expression of genes involved in lipogenesis and obesity in humans and animals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001; 11(4 Suppl): 118-21.
25. Jover E. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia. In: Oya M de, Garces C, Eds. Enfermedades cardiovasculares. Nutrición, Genética y epidemiología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid: DOYMA 200; pp. 5-28.
26. Sztalryd C, Kimmel AR. Perilipins: lipid droplet coat proteins adapted for tissue-specific energy storage and utilization, and lipid cytoprotection. *Biochimie* 2014; 96: 96-101.
27. Corella D, Ordovás JM. Genética y epigenética de la obesidad. In: Doadrio Villarinos AL, Ed. Tercer Curso Avanzado sobre Obesidad. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XLII 2016; pp. 203-15.
28. Bouchard C. Genetics of obesity. In: Serrano Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez Fuentes JA., Eds. Obesity. Barcelona: Elsevier España, SL 2010; pp. 47-64.
29. Álvarez Escolá C, Escrivá Pons F. Influencia de la subnutrición perinatal sobre el desarrollo de células beta y la acción de la insulina: relación con la diabetes 2 adulta. In: Pascual-Leone AM, Medina JM, Eds. Desarrollo perinatal: Origen de patologías adultas. Monografía XXIII. Madrid: Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia 2008, pp. 239-265.
30. Sánchez-Muniz FJ, Gesterio E, Espárrago Rodilla M, Rodríguez-Bernal B, Bastida S. 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* 2013; 28: 250-74.
31. Palou A, Bonet L. Challenges in obesity research. *Nutr Hosp* 2013; 28 (Suppl 5): 144-153.
32. Ordovas JM. Gene-diet interactions and obesity. In: Serrano Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez Fuentes JA, Eds. Obesity. Barcelona: Elsevier España, SL. 2011, pp. 129-143.
33. Ordovás Muñoz JM. La nueva ciencia del bienestar. Nutrigenómica. Cómo la ciencia nos enseña a llevar una vida sana. Barcelona: Planeta 2013.
34. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2011; 121: 2126-32.
35. Etxeberria U, Milagro FI, Martínez JA. La microbiota intestinal: papel en la obesidad. In: Doadrio Villarinos AL, Ed. Tercer Curso Avanzado sobre Obesidad. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XLII 2016; pp. 397-426.
36. Polyzos SA, Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Mantzoros CS. The emerging role of endocrine disruptors in pathogenesis of insulin resistance: A concept implicating nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Mol Med* 2012; 12: 68-82.
37. Doadrio Villarejo AL. Contaminación y obesidad. Obesógenos. In: Doadrio Villarinos AL, Ed. Tercer Curso Avanzado sobre Obesidad. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XLII 2016; pp. 339-83.
38. Requejo A, Ortega R, Eds. Nutriguía. Manual de nutrición clínica en atención primaria. Madrid: Ed Complutense 2000.
39. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia para la nutrición, actividad física, prevención de la obesidad (NAOS). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. (2005). Disponible en: <http://www.aesa.msc.es/aesa/web/AESA.jsp>

40. Ministerio de Sanidad y Consumo Estrategia para la nutrición, actividad física, prevención de la obesidad (NAOS). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2011. Disponible en: http://www.naos.aesan.msps.es/naos/investigacion/ala_dino
41. Grupo Colaborativo AEP-SENC-SEEDO. Prevención de obesidad. Decálogo de actuaciones. 2003.
42. Pérez Rodrigo C. Current mapping of obesity. *Nutr Hosp* 2013; 28 Suppl. 5: 21-31.
43. Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Pautas alimentarias en el control del peso corporal. En: Magíster Universitario. Nutrición y Dietética para la Promoción de la Salud. Unidad 2. Módulo 7. Nutrición en la mejora del bienestar y capacidad funcional. Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense (ed.) Madrid: COINSA (2010).
44. Repullo Picasso R, Ed. Nutrición humana y dietética. Madrid: Ed Marbán. 2001.
45. Gil Hernández A, Mañas Almendros M, Martínez de Victoria Muñoz E. Ingestas dietéticas de referencia, objetivos nutricionales y guías. In Gil A, Ed. Tratado de Nutrición. Tomo III. Capítulo 2. Nutrición humana en el estado de salud. Buenos Aires: Sociedad Española de la Nutrición Parenteral y Enteral. Editorial Médica Panamericana 2010; pp. 31-65.
46. Gargallo Fernández M, Basulto Marsset J, Bretón Lesmes I, Quiles Izquierdo J, Formiguera Sala X, Salas-Salvadó J, FESNAD-SEEDO consensus group. 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* 2012; 27: 789-99.
47. Quiles Morales JL, Ochoa Herrera JJ, Ramírez Tortosa MC. Bases biológicas del envejecimiento. In Gil A, Ed. Tratado de Nutrición. Tomo I. Capítulo 33. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Buenos Aires: Sociedad Española de la Nutrición Parenteral y Enteral. Editorial Médica Panamericana 2010; pp. 835-64.
48. Gil Hernández A, Aguilera García C, Gómez Llorente C. Nutrigenómica. In Gil A, Ed. Tratado de Nutrición. Tomo I. Capítulo 31. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Buenos Aires: Sociedad Española de la Nutrición Parenteral y Enteral. Editorial Médica Panamericana 2010; pp. 749-806.
49. Garaulet M, Torralba MC, de Alba P, Navarro M. Método Garaulet. Adelgazar sin milagros. Madrid: Luna Publicaciones SL 2001.
50. Garrow JS. Obesity. In: Garrow JS, James WP, Rapp A, Eds. Human Nutrition and Dietetics. 10ª ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2000. pp. 527-45.
51. Mataix Verdú J, Muñoz Alférez MJ. Sentidos químicos y alimentación. In: Mataix Verdú J, Ed. Nutrición y alimentación humana. II. Situaciones fisiológicas y patológicas. Mahadahonda (Madrid): Ergón, 2009, pp. 877-887.
52. Cabrera Escobar MA, Veerman JL, Tollman SM, Bertram MY, Hofman KJ Evidence that a tax on sugar sweetened beverages reduces the obesity rate: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2013; 13: 1072.
53. Bonita JS, Mandarano M, Shuta D, Vinson J. Coffee and cardiovascular disease: in vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacol Res* 2007; 55: 187-98.
54. Cabrera Viqué G y Giménez Martínez R. Café, té, cacao y productos derivados. In Gil A, Ed. Tratado de Nutrición. Tomo II. Composición y calidad nutritiva de los alimentos. Buenos Aires: Editorial Panamericana 2010, pp. 335-65.
55. Sánchez-Muniz FJ, Sanz Pérez B. Importancia de la dieta en la obesidad. II Curso avanzado sobre Obesidad. Madrid: Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia 2015.
56. Mataix Verdú J y Sánchez de Medina Contreras F. Hidratos de carbono. In: Mataix Verdú J, Ed. Nutrición y alimentación humana. I. Nutrientes y alimentos. Majadahonda (Madrid): Ergón, 2009; pp. 73-83.
57. Sánchez-Muniz FJ. Dietary fiber and cardiovascular health. *Nutr Hosp* 2012; 27: 40-54.
58. Sánchez-Muniz FJ, Bocanegra A, Benedí J, Bastida S. Algae and cardiovascular health. In: Domínguez H, Ed. Functional ingredients from algae for foods and nutraceuticals (Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition No. 256. Oxford: Woodhead Publishing Ltd. 2013 pp. 369-415.
59. González-Canga A, Fernández-Martínez N, Sahagún A, García-Vieitez J, et al., Glucomanano: propiedades y aplicaciones terapéuticas *Nutr Hosp* 2004; 19: 45-50.
60. Mahan LK, Escott-Stump S, Eds. Krause - Nutrición y Dietoterapia. 10ª edición. México: Interamericana-Mc Graw-Hill, 2000.
61. Diplock AT, Agget PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid MB. Scientific concept of functional foods in Europe: Consensus Document. *Br J Nutr* 1999; 81, suppl 1, 86.
62. Sanz Pérez B. El variado mundo de los alimentos funcionales, nutraceuticos y suplementos dietéticos. En Bioquímica y fisiopatología de la nutrición. In: Cascales Angosto M, Espinos Pérez D, García Barreno P, Eds. Madrid: Instituto de España. 2005; pp. 133-208.
63. Sánchez-Muniz FJ, Jiménez-Colmenero F, Olmedilla B, Eds. Derivados Cármicos Funcionales: Estrategias y Perspectivas. Madrid: Fundación Española de la Nutrición. "Serie Informes" 2005.
64. Olmedilla-Alonso B, Jiménez-Colmenero F, Sánchez-Muniz FJ. Development and assessment of healthy properties of meat and meat products designed as functional foods. *Meat Sci* 2013; 95: 919-30.

- Vázquez-Velasco M, González-Torres L, López-Gasco P. et al. Liver oxidation and inflammation in fa/fa rats fed glucomannan spirulina-surimi. *Food Chem* 2014; 159: 215-21.
66. Garrow JS Tratamiento de la obesidad. *Lancet* (ed. española) 1993; 22: 38-42.
67. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al., for the PREDIMED Study Investigators Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-90.
68. Estruch R, Ros E, Martínez-González MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med* (2013b) 369, 676-677.
69. Sánchez-Muniz FJ Aceite de oliva, clave de vida en la Cuenca Mediterránea. *An Real Acad Farma* 2007; 73: 653-92.
70. Preedy VR, Watson RR (eds). (2015). *The Mediterranean Diet. An evidence-based approach*. Elsevier. Amsterdam, pp. 1-674
71. Martínez Vizcaino V, Cañete García-Prieto J, Notario-Pacheco B, Sánchez-López M. Successful intervention models for obesity prevention: The role of healthy life styles. *Nutr Hosp* 2013; 28, suppl 5: 105-13.