

# ANALES

## DE LA

### REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

Volumen 82 | Número 2 Extraordinario | 2016 | Páginas 1-278



III Curso sobre obesidad y síndrome metabólico

[www.analesranf.com](http://www.analesranf.com)

ISSN 1697-4271



REAL ACADEMIA  
NACIONAL DE  
FARMACIA



Instituto  
De España



Ministerio de  
Educación Cultura  
y Deporte

Publicación científica electrónica trimestral

Madrid, Spain





## Preface

*Prólogo*

*Mariano Esteban Rodríguez*

Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

La obesidad en sus diversos grados es la enfermedad metabólica más frecuente en nuestro tiempo, la verdadera pandemia del siglo XXI. El incremento de masa grasa a través de modificaciones en las concentraciones de factores metabólicos e inflamatorios incrementa el riesgo de padecer las patologías integradas en cuadro patológico conocido como Síndrome Metabólico y otras enfermedades degenerativas.

Hasta bien mediado el siglo XX la obesidad no ha sido común en nuestra sociedad, considerándose el sobrepeso y algunos grados de obesidad más que como una enfermedad, como un signo de bienestar y capacidad social, ya que sólo una élite de la sociedad podía tener acceso a alimentos en exceso.

En el siglo XX es cuando la obesidad adquiere verdadera importancia como enfermedad, por el gasto social y sanitario que implica y se inicia entonces la valoración de los trastornos psicológicos del paciente obeso, que le llevan a la obesidad mórbida y a trastornos del comportamiento alimentario. También en esta época adquieren interés los fármacos o métodos que puedan ser útiles para reducir el apetito e incrementar la saciedad; así como para ser capaces de normalizar las alteraciones que se producen en el metabolismo. Se utilizan entonces concentrados hormonales de hipotálamo-hipófisis, se prescriben las hormonas tiroideas y posteriormente anfetaminas, con las que se consiguen algunos éxitos terapéuticos, pero con efectos secundarios indeseados, como las taquicardias, adicción y otros efectos que llevan al planteamiento de la necesidad de retirar estos fármacos e, incluso, la utilidad del tratamiento farmacológico. Es el siglo XX, particularmente unas décadas después de la Segunda Guerra Mundial, cuando el culto a la imagen corporal provoca la irrupción de dietas pintorescas y heterodoxas, las llamadas dietas milagro, que ocupan el interés de la población con exceso de peso, particularmente siguiendo el ejemplo de famosos y de determinados profesionales sanitarios implicados en el tratamiento de la obesidad. A finales del siglo XX se retiran prácticamente todos los fármacos para el tratamiento de la obesidad. No se cuenta ya más que con la fibra y con algún medicamento que disminuye y aminora la ansiedad por la comida o que reduce la absorción de grasa.

A partir de 1966, año del descubrimiento de la leptina, se llegan a conocer muchos aspectos sobre la composición, efectos y modos de acción de hormonas, péptidos y neurotransmisores implicados en la obesidad, reconociéndose al tejido adiposo como un órgano endocrino auténtico y complejo, capaz de secretar una treintena de sustancias que tienen relación directa con la fisiopatología de la enfermedad. A partir de esta fecha se abren nuevos campos en la etiopatogenia de la obesidad, se conoce la relación entre obesidad y resistencia a la insulina y entre obesidad y otras patologías crónicas de gran prevalencia. De hecho algunos fármacos antidiabéticos de la actualidad son también eficaces en el tratamiento de la obesidad. El conocimiento y tratamiento de las alteraciones en el comportamiento social y los aspectos psicológicos negativos del enfermo obeso adquieren también una importancia indiscutible.

El incremento de la incidencia y prevalencia de obesidad, especialmente en las últimas décadas, es un hecho constatado por diferentes estudios, tanto en países del mundo desarrollado como en vías de desarrollo. Por ello, la investigación sobre esta enfermedad metabólica y las estrategias para combatirla se han multiplicado y son en la actualidad temática prioritaria y obligada de los programas de salud pública. No cabe duda de que existe esperanza y clara voluntad de encontrar solución a esta patología, no sólo por sus propios inconvenientes, sino por estar asociada a gran número de comorbilidades. En estas estrategias queda claro que la lucha contra la obesidad va más allá de la mera actuación individual y requiere integración de actuaciones sociales nacionales e internacionales para que adquiera visos de éxito y realidad.

La Real Academia Nacional de Farmacia como centro reconocido de cultivo y difusión de las Ciencias Farmacéuticas, entidad que representa la excelencia en los diversos campos de las ciencias de la salud, organizó en 2014 y 2015 dos cursos Avanzados sobre Obesidad con la asistencia de alumnos tanto de forma presencial como “on line”. La publicación “on line” de las ponencias de ambos cursos se recogió en libros electrónicos y Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia, lo cual

contribuyó en gran manera a una notable difusión de tales cursos.

En base a las anteriores consideraciones y dado el éxito obtenido, la Junta de Gobierno de la Real Academia aprobó la organización del **“Tercer Curso Avanzado sobre Obesidad”**, que se celebró en la Real Academia Nacional de Farmacia del **4 al 7 de abril 2016**. Este curso fue de nuevo dirigido preferentemente a alumnos, sin olvidar la posibilidad de que profesionales y estudiosos de esta patología pudieran tener acceso “on-line” a esta parcela del conocimiento científico. Este tercer curso, además de contar con expertos, entre los que se incluyeron Académicos de nuestra Real Academia y otros profesionales invitados, nacionales y extranjeros contó con profesorado y profesionales de México.

Mediante conferencias y video-conferencias que llegaron a diferentes puntos de España y Latinoamérica, este III Curso Avanzado sobre Obesidad presentó y analizó muchas parcelas relevantes de dicha patología, que incluyeron, entre otras, la realidad epidémica en España y en el mundo de la obesidad en el adulto y en la población infanto-juvenil, las estrategias para combatirla, el papel de la dieta y el ejercicio. Se trató sobre lipogénesis y termogénesis, el control neurohormonal de la ingesta de alimentos, la realidad de la obesidad como enfermedad inflamatoria y el riesgo cardiovascular que implica, el peligro asociado al consumo puntual y crónico de las dietas de moda y la realidad de los alimentos funcionales. El curso se completó con ponencias sobre el tratamiento farmacológico y quirúrgico de la obesidad, sin olvidar la enorme actualidad del papel de contaminantes y obesógenos, de la microbiota intestinal y de la genética y la epigenética.

Inciendiando aún más en los cometidos de esta Real Academia respecto a la difusión de conocimiento y realidad terapéutica en los diversos campos de las ciencias de la salud, este curso culmina su andadura incluyendo las diferentes ponencias impartidas en forma de trabajos que se recogen en este Número Extraordinario de la revista Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. Es, sin duda, un buen colofón al esfuerzo que ha supuesto. Como Presidente de esta Academia me siento enormemente satisfecho ante tal iniciativa con mi agradecimiento a profesores y alumnos por el buen hacer del curso que indudablemente ha contribuido a un mayor conocimiento científico sobre la obesidad y sus consecuencias sobre la salud.

La asistencia ha sido abierta, limitada hasta completar el aforo de esta sala. Los alumnos no presenciales y los profesionales interesados pudieron seguir el curso “on line”. Los alumnos presenciales matriculados en las Universidades Complutense, Alcalá y San Pablo-CEU y de México que lo solicitaron obtuvieron un diploma acreditativo de haber realizado dicho curso en donde se certificaba un crédito docente de 20 horas. Los que lo solicitaron pudieron optar a un crédito docente ECTS que dichas universidades otorgaban, tras realizar la correspondiente evaluación de los conocimientos adquiridos.

Quiero por último agradecer a los Académicos organizadores la importante tarea de seleccionar los temas y los ponentes, preparar el programa, conseguir los manuscritos correspondientes de cada tema y editarlos para su publicación. También mi gratitud a la secretaría administrativa de la Real Academia Nacional de Farmacia por haber realizado un gran trabajo, recogiendo y seleccionando las numerosas solicitudes que llegaron de muchos puntos de España y de Latinoamérica. Y cómo no, muchas gracias a ustedes, los más importantes, los alumnos, que hicieron posible la celebración de este curso y que con su entusiasmo catalizaron la publicación del mismo y su difusión. No me cabe duda de que este Número Extraordinario de Anales será material de gran importancia, actualidad y obligada consulta para futuros eventos.

Muchas gracias.



# Obesity: a very serious public health problem

**Title in Spanish:** *La obesidad: un grave problema de salud pública*

Francisco José Sánchez Muniz<sup>1</sup>

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

**ABSTRACT:** Obesity is a complex and multifactorial chronic disease where several genetic, metabolic, hormonal, social, cultural factors are at work. Their interactions induce a energy intake and expenditure unbalance, originating significant increase in the body fat and weight. In fact, a high proportion of adults and relevant of children are already obese in many countries. In this chapter the different classes of obesity are defined, as well as the adequate methods and ranges to be applied in its diagnosis and evaluation. Current mapping of obesity, as well as its negative clinical implications and associations with most prevalent chronic diseases (e.g. Metabolic syndrome) are discussed. According to some estimates the cost of obesity in some countries may represent up to 12 % of health cost. The analysis of factors involved in such pandemic origin suggests that rapid and deep social changes have occurred clearly affecting lifestyle and eating habits. Some relevant policies and strategies, as the Spanish NAOS, born to arrest such growing epidemic are discussed. The analysis of the factors involved in its origin have led to recognize the importance of creating supportive environments for healthier food choices and physical activities in order to guarantee more adequate and healthier lifestyles.

**RESUMEN:** La obesidad es una enfermedad multifactorial en la que confluyen múltiples factores de tipo genético, metabólico, hormonal, social, cultural, que de forma coordinada e interactiva originan un desbalance entre el ingreso y el gasto energético, que deja de responder a ajustes corporales, desencadenado a largo plazo una ganancia significativa de la masa grasa y del peso. De hecho en bastantes países del mundo existe una elevadísima proporción de adultos y niños con obesidad. En este capítulo se definen los diferentes tipos de obesidad y los métodos y medidas más adecuados para su evaluación y diagnóstico. Se comenta el mapa actual de la obesidad en el mundo y en España y las consecuencias clínicas de la obesidad en el adulto y en el niño, analizando la contribución del sobrepeso/obesidad a las enfermedades crónicas más prevalentes, con especial mención del Síndrome metabólico. El análisis de los factores implicados señala que el coste de la obesidad puede representar hasta el 12 % del gasto sanitario en algunos países. Se señala que la pandemia actual de obesidad ha coincidido con profundos cambios en la población que atañen tanto a la actividad física como a los hábitos alimentarios. Se analizan y comentan algunas de las acciones y estrategias desarrolladas para combatir tal epidemia, destacando entre ellas la estrategia NAOS en España. En estas acciones se ha reconocido la importancia de crear ambientes favorables para potenciar las opciones alimentarias y de actividad física más saludables que garanticen configurar hábitos de vida más correctos.

\*Corresponding Author: [frasan@ucm.es](mailto:frasan@ucm.es)

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

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 6-26

Language of Manuscript: Spanish

## 1. INTRODUCCIÓN

Aunque la obesidad tiene una larga historia en medicina, arte y literatura, durante casi toda la existencia del ser humano e incluso durante gran parte del siglo XX, tal patología no fue una condición común, relacionándose incluso grados modestos de sobrepeso con estatus de bienestar (1). Por ello la obesidad es considerada hoy una pandemia reciente que, no obstante, ha llegado a ser en muy poco tiempo un problema común, serio y creciente en todos los países industrializados, pero también en aquellos países con economías en transición o, incluso, en

determinadas áreas urbanas en los países en desarrollo.

En 2001 se acuñó por la OMS el término “Globesity” para definir la gravedad de tal pandemia (2). De hecho modelos predictivos utilizados por el UK Foresight Report han sugerido que en el Reino Unido para el año 2050, 60 % de los hombres y 50 % de las mujeres podrían ser obesos. Además, la proporción de hombres y mujeres con un IMC entre 18,5-<25 kg/m<sup>2</sup> declinará del 30-40 % actual a menos de un 10-15 % en 2050. Sólo en USA se denuncia que la obesidad contribuye con más de 300.000 muertes anuales y con un coste que alcanza más de 100.000

millones de \$ USA (3).

La enfermedad es multifactorial habiéndose establecido múltiples factores de tipo genético, metabólico, hormonal, social, cultural, que de forma coordinada e interactiva originan un desbalance entre el ingreso y el gasto energético, que deja de responder a ajustes corporales, desencadenado a largo plazo una ganancia significativa de la masa grasa y del peso (4-6).

Sin duda la obesidad ha despertado un enorme interés científico y social, entre otras razones por su relación con otras muchas patologías, y con afectaciones del comportamiento y de las relaciones entre individuos que implica, y por el coste sanitario derivado de ella (4). La obesidad dada por el incremento de Índice de Masa Corporal (IMC), junto con el incremento de presión arterial, colesterol sérico, ingesta insuficiente de verdura y frutas, inactividad física y abuso de alcohol, es uno de los siete principales factores de riesgo de mortalidad prematura en Europa. Pero además, la aplicación de múltiples “remedios” muchos de ellos extravagantes e inoperantes que no han sabido frenar su prevalencia creciente, el conocimiento de nuevos factores potencialmente implicados (p.ej. plaguicidas, disruptores endocrinos) ha originado que la obesidad sea tema prioritario de Salud Pública en todo el mundo (7).

## 2. DEFINICIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, multifactorial, compleja caracterizada por un aumento del tamaño y contenido del tejido adiposo por encima de ciertos límites que se manifiesta por alteraciones morfológicas y sobrepeso junto con riesgo incrementado de mortalidad (5-8). Etimológicamente, el término obesidad deriva del latino *ob* que significa todo y *edere* comer. El término *obesus* responde al que realiza la acción de *obedere*, comer de todo, devorar. Ya en Roma hace ya muchos siglos, se acuñó el proverbio “Comer para vivir, no vivir para comer (*Edere ad vivendum, et non vivere ad edendum*).

En términos realísticos obesidad debe ser equivalente a adiposidad, ya que no es en sí el incremento de peso, sino el acúmulo de grasa y su localización la que condicionan el incremento de morbi-mortalidad total y de enfermedades crónicas (5-7).

Se acepta se produce por un desequilibrio prolongado entre la ingesta calórica y el gasto energético (8). Este exceso de energía ingerida se acumula en los adipocitos en forma de triglicéridos, incrementando no sólo su tamaño sino induciendo la aparición de nuevos adipocitos. Las células del tejido adiposo almacenan gran parte de la reserva de energía del organismo, pero su capacidad de acumulación es limitada de forma que cuando se produce un desbordamiento de dicha capacidad o se alteran los mecanismos que lo regulan, se genera una situación metabólica desfavorable que puede llegar a ser tóxica. Los triglicéridos entonces se acumulan en otros tejidos, especialmente en músculo e hígado, provocando diferentes grados de resistencia a la insulina (RI), esteatosis y también Síndrome metabólico (SM) con el consiguiente

aumento de la morbi-mortalidad cardiovascular (9).

El tejido adiposo tiene otras funciones igualmente importantes dentro del organismo, existiendo claras evidencias de su papel como órgano endocrino, capaz de liberar a la sangre diferentes hormonas como leptina, adiponectina, resistina y también prostaglandinas y citoquinas proinflamatorias en respuesta a estímulos extracelulares (10). Realmente podemos decir que el tejido adiposo no sólo se comporta como un órgano de reserva energética y de protección contra agresiones mecánicas externas y contra el frío, sino que representa una verdadera entidad neuroendocrina regulando el balance energético y participando en la homeostasis lipoproteica y glucídica. El exceso de tejido adiposo es el factor de riesgo más importante para desarrollar RI y, en último término, Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) (11).

La obesidad también se considera un estado crónico de inflamación leve caracterizado por un incremento en la producción de citoquinas y adipocitoquinas proinflamatorias, que contribuyen a las alteraciones metabólicas comunes en dicha enfermedad. Las concentraciones de mediadores inmunológicos, como el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína quimioatrayente de monocitos, la leptina, la resistina, la Proteína C Reactiva, la interleuquina 6, etc., suelen incrementarse en obesidad, mientras que factores antiinflamatorios como la adiponectina producida por el propio adipocito está disminuida en el individuo obeso (10, 12, 13).

## 3. TIPOS DE OBESIDAD

La obesidad puede clasificarse de diferentes formas (8, 14), así en función de la celularidad del tejido adiposo, la obesidad puede ser:

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

En función de la localización de la grasa corporal:

- Androide, central o abdominal: cuando el exceso de grasa se distribuye preferentemente en la cara, la cabeza, el tórax y el abdomen. Está ligado a complicaciones metabólicas y cardiovasculares y es típico de individuos sociables que disfrutan comiendo y bebiendo.
- Ginoide o periférica: en este caso la grasa se acumula a nivel de las caderas, muslos y glúteos. Este tipo está más relacionado con problemas de retorno venoso en las extremidades inferiores y con artrosis de rodilla.
- De distribución homogénea o global: es aquella en la que el exceso de grasa es generalizado y no predomina en ninguna parte del cuerpo.
- En función de la etiología:
- Primaria: cuya causa es un desequilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético.
- Secundaria: derivada de determinadas enfermedades cuyo origen puede ser:
  - Genético, causada por anomalías cromosómicas (monogénicas y sindrómicas) o por

interacción de diferentes polimorfismos genéticos (poligénicas).

- Endocrino (ovario poliquístico, hiperinsulinemia, hiperfunción suprarrenal, hipotiroidismo, etc.).
- Hipotalámico, poco frecuente en humanos y asociada a tumores, cirugía, traumatismos, etc.
- Derivada de la utilización de determinados fármacos (glucocorticoides, insulina, antidepresivos tricíclicos, estrógenos, etc.).

En función de la historia evolutiva:

- Desarrollada desde la niñez, a lo largo de toda la vida o en la vida adulta.
- También la enfermedad se ha clasificado atendiendo a su respuesta frente a medidas terapéuticas en:
  - Estática y dinámica. La primera responde a criterios de falta de respuesta a tratamientos reductores, o a su existencia durante periodos muy largos de tiempo, mientras que la obesidad dinámica es aquella de implantación más reciente que presenta buena respuesta a los tratamientos.

En cierto modo los conceptos “ser gordo” o “estar gordo” sintonizan con la idea de obesidad estática o dinámica, respectivamente.

#### 4. DIAGNÓSTICO DE OBESIDAD

Uno de los grandes escollos para frenar el avance de la obesidad ha sido la falta de unidad de criterios para definirla. Precisar un incremento implica, previamente, concretar parámetros de normalidad que respondan a estándares de edad, sexo, talla y complexión. Estos parámetros de normalidad se basaron en el *peso ideal* que corresponde en términos didácticos al peso que implica un menor riesgo de mortalidad o una mayor expectativa de vida. En la primera Conferencia Internacional sobre control de Peso, celebrada en 1985 en Montreux (Suiza) (15) se concluyó que la definición más simple y adecuada del *peso ideal* venía determinada por un IMC, o índice de Quetelet entre 20 y 25 kg/m<sup>2</sup>. Este criterio ha sido aceptado por multitud de grupos de trabajo (p.ej. the Obesity Task Force, IOTF) para hacer que los resultados obtenidos en diferentes países sean comparables. De hecho la OMS, y la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) recomiendan el uso del IMC, considerándolo como indicador de adiposidad corporal indiscutible en los estudios epidemiológicos realizados en población adulta entre 20 y 69 años (16).

Sin embargo, el empleo de este índice ha recibido duras críticas, estipulando que si obesidad es equivalente a adiposidad, el parámetro fundamental a determinar es la cantidad de grasa y no el peso. No obstante, la medida de grasa sigue siendo uno de los aspectos metodológicos más controvertidos, pues aunque asequible y económico, depara grandes disparidades en su determinación en el

mismo individuo al emplear diferentes métodos.

Entre las limitaciones que presenta el IMC resaltaremos:

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

A pesar de todo, el IMC ofrece una correlación estrecha con el grado de adiposidad, aportando una gran facilidad para el diagnóstico clínico y una escasa variabilidad cuando intervienen diferentes observadores. Por todo ello, el IMC se utiliza como patrón de referencia a la hora de definir la obesidad y para valorar la respuesta al tratamiento de reducción de peso. Se calcula dividiendo el peso en kg, por la talla en metros al cuadrado y el resultado permite clasificar los distintos grados de sobrepeso y obesidad como se muestra en la **Tabla 1**.

En general, se entiende por sobrepeso el aumento del peso corporal, dado en relación con la talla al cuadrado, por encima de un valor patrón que comprende valores para el IMC entre 25-<30 kg/m<sup>2</sup>. La obesidad, sin embargo, consiste en un porcentaje anormalmente elevado de grasa, que se corresponde con IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

Otro aspecto importante es definir si el aumento de peso se debe al aumento de masa magra y a la localización de la grasa (p.ej. abdominal, gluteal, generalizada). Entre los métodos empleados, los antropométricos son los más utilizados tanto en la práctica clínica como en los estudios epidemiológicos por su comodidad y economía.

La SEEDO (16) en sus documentos de consenso para el diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad, contempla un abanico de posibilidades para clasificar las sobrecargas ponderales en función del IMC. Se aceptan valores hasta 27 kg/m<sup>2</sup> como normopeso en el caso de que no existan otros factores de riesgo asociados. Estos criterios antropométricos, junto a la posible coexistencia con otros factores de riesgo también vienen reflejados en los protocolos de prevención e intervención sobre la obesidad de la Asociación Americana de Obesidad.

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

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

Tomado de Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) (16).

Entre las muchas técnicas empleadas para la estimación de la grasa corporal y su localización (12, 17) podemos seleccionar las siguientes:

Métodos antropométricos, resaltaremos determinar la medida de la talla, el peso, el IMC, el perímetro de cintura, el cociente cintura/cadera, el diámetro sagital, la medida de pliegues cutáneos, el índice de conicidad, la relación cintura/talla. Respecto a la densitometría, destacaremos la pesada en inmersión y la plestimografía. Las técnicas de dilución con agua tritiada, deuterio, con isótopos de potasio, la utilización ciclopentano, kriptón permiten mediante técnicas más o menos sofisticadas cuantificar respectivamente el contenido de agua total, de potasio corporal total y de grasa total. También se utilizan la Interactancia infrarroja, la Impedanciometría, sea impedancia bioeléctrica tetrapolar, o por conductividad eléctrica total, la Activación de neutrones por ultrasonidos (ecografía), la Tomografía axial computerizada, la Resonancia magnética nuclear. Pero el *Gold standard* de los métodos para determinación de la masa grasa y de otros componentes corporales es la Densitometría de rayos X de doble energía (DEXA).

En población infantil, y dado que la talla evoluciona con los años hasta estabilización alrededor de los 18-21 años, además del peso, el peso relativo para la talla, etc., deben utilizarse tablas percentiladas para ambos sexos que relacionan el IMC con una edad determinada, definiéndose el percentil 95 como punto de corte de obesidad y el 85 como punto de corte para sobrepeso. En España constituyen un magnífico ejemplo las Tablas de la Fundación Faustino Orbegozo (18) que parecen de casi obligado empleo en estados epidemiológicos, no obstante, también se tienden a utilizar los estándares de la OMS, con

el objetivo de realizar comparaciones entre diferentes países o zonas, siendo aconsejable utilizar y expresar los resultados acorde a criterios de referencia locales y emplear complementariamente los criterios de IOTF como punto de corte o expresarlos como Z-score. No obstante, la medida del IMC en población infanto-juvenil tiene las mismas limitaciones que en el adulto, ya que no discrimina entre chicos musculosos y obesos, ni tampoco informa de la localización de la grasa en los segmentos corporales.

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

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

Según James (11) en USA, 2/3 de los adultos tienen sobrepeso y 1 de cada 3, obesidad. Esta prevalencia es mayor en las mujeres y en las etnias negra e hispana, pero a pesar de estas cifras los americanos se encontraban “sólo” en tercera posición de los 10 países con mayor sobrepeso. En primera posición se encuentra la Samoa Americana con 93,5 % de la población con sobrepeso/obesidad. Es interesante reseñar que los países dentro de los 10 más obesos no respondían a ningún *cluster* específico geográfico, cultural, étnico o económico e incluye poblaciones tan diversas como Alemania (66,5 % de sobrepeso/obesidad), Egipto (66 %), Nueva Zelanda (62,7 %), Croacia (61,4 %) e Inglaterra (61 %).





**Figura 1. Obesos en el mundo. Informe de Enero 2105.** The Clinic (19). Disponible en <http://www.theclinic.cl/2015/01/25/este-es-el-mapa-de-la-obesidad-en-el-mundo/>

En la actualidad se ha observado que la prevalencia de sobrepeso/obesidad tiende a incrementarse año a año (20, 21). Así en Europa los estudios del proyecto MONICA de la OMS en 1989 señalaron una obesidad más prevalente en los países mediterráneos y del Este de Europa. Posteriormente el Institute of European Food Studies publicó un estudio en el que participaron más de 15.000 personas de 15 países de la Unión Europea que revelaba en 1997 una prevalencia del 12 % en UK y 7 % en Italia, Francia, Suecia. En España se situaba alrededor del 11 % con mayor prevalencia en las mujeres.

Posteriormente la SEEDO publicó datos en 2005 (22), estimándose una prevalencia ya del 15,5 % (17,5 % en mujeres y 13,2 % en varones) en la población adulta de 25-60 años. La prevalencia de sobrepeso fue del 39,2 % (46,4 % en hombres y 32,9 % en mujeres). Es decir, la sobrecarga ponderal definida por un  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  se estimó en 54,7 %. En análisis en subgrupos poblacionales significó que para población entre 2-24 años un 26,3 % tenía sobrecarga ponderal (obesidad+sobrepeso). En la población entre 65-75 años la prevalencia fue del 35 % (30,9 % en varones y 39,8 % en mujeres, estando más elevada en población anciana no institucionalizada (36 %). Entre los factores epidemiológicos destacaba la edad, con un valor máximo en torno a los 60 años

Finucane y col. (20) estimaron la tendencia mundial a incrementarse la media del IMC en adultos con 20 o más años en 199 países teniendo en cuenta estos de peso y talla. Tres hechos resaltan, el primero es la prevalencia sorprendentemente elevada de sobrepeso/obesidad en las regiones donde tradicionalmente la malnutrición era un

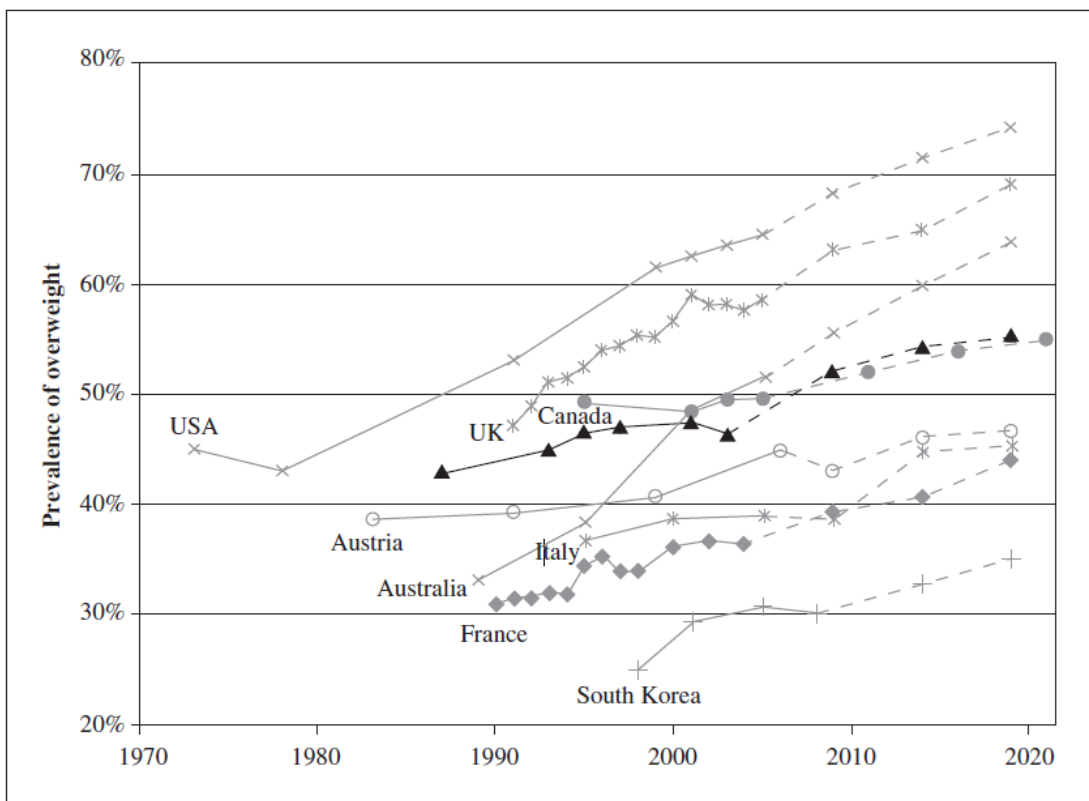
problema dominante. Esto no incluía únicamente Latino América y las Islas del Caribe, sino especialmente el medio Oriente y Oceanía (que según la OMS incluye China, Australasia, Vietnam y las Islas del Pacífico). Segundo, existe un proceso coherente global que señala que en los adultos a edades tempranas van ganando peso; de tal forma que la mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad se encuentra en el grupo de 45-59 años en muchos países y con tasas similares a aquellos con 60-69 años. El tercer hecho es la mayor prevalencia de obesidad en mujeres en muchas regiones del mundo. Las diferencias son marcadas en el Medio Oriente y en las regiones africanas mientras que en Europa y Latino América las diferencias no son tan netas. Las diferencias debidas al sexo observadas en la mayoría de los países han llegado a ser un importante tema de salud, ya que por ejemplo las mujeres son más susceptibles de desarrollar diabetes que los hombres. La comparación en Europa revela profundas diferencias de prevalencia con un gradiente Norte-Sur. Así los países Mediterráneos tienen niveles apreciablemente más elevados que muchos del Norte, mientras que UK y Finlandia tienen a su vez niveles más elevados que sus vecinos.

Los resultados del estudio de Finucane y col. (20) muestran que entre 1980 y 2008 las medias de IMC estandarizadas para edad en hombres incrementaron en todas las regiones excepto en la zona central de África y el sur de Asia. En los países de mayor ingreso, el IMC incrementó en los hombres y donde más en USA (1,1  $\text{kg/m}^2/\text{década}$ ), seguido de UK (1,0  $\text{kg/m}^2/\text{década}$ ) y por Australia (0,9  $\text{kg/m}^2/\text{década}$ ), y donde menos en Brunei,

Suiza, Italia y Francia (0,3-0,4 kg/m<sup>2</sup>/década). Globalmente en las mujeres el IMC se incrementó 0,5 kg/m<sup>2</sup>/década entre 1980 y 2008. El mayor incremento ocurrió en Oceanía (1,8 kg/m<sup>2</sup>/década) seguida de la zona latina de América Central (1,3-1,4 kg/m<sup>2</sup>/década). También en USA, Nueva Zelanda y Australia el incremento fue del orden de 1,2 kg/m<sup>2</sup>/década. En la zona central de Asia y Este de Europa y Singapur cambió menos

de 0,2 kg/m<sup>2</sup>/década.

Un mapa general de las tasas de cambio en la prevalencia de sobrepeso ocurridas en las últimas décadas en algunos países y las tendencias de cambio según la Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) se presentan en la **Figura 2**.



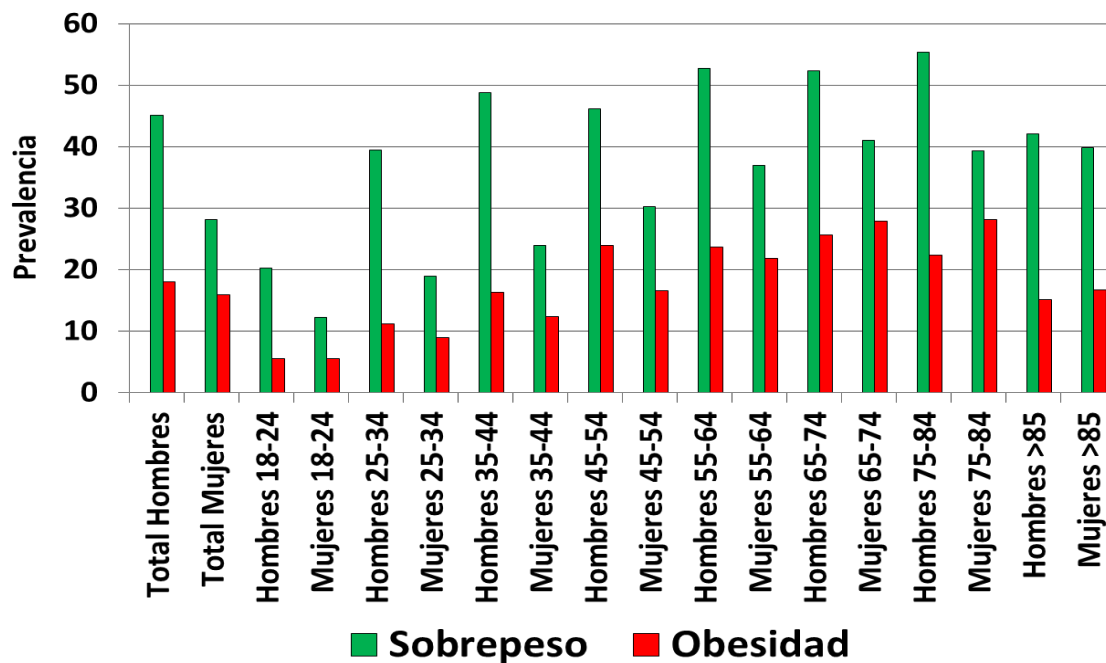
**Figura 2. Tasas estandarizadas de sobrepeso+obesidad y tendencias en las últimas décadas en algunos países del mundo.** Fuente OECD, 2012 (23).

En USA la prevalencia de Obesidad en 2007-2008 fue 32,2 % en los hombres adultos y 35,5 % entre las mujeres, lo que supone que la tendencia al incremento por década observada con anterioridad se ha ralentizado. También los datos de la OECD de 2012 sugieren que más de 1 de cada 4 adultos en muchos países eran obesos. Los niveles de obesidad en España son más altos que la media de los países de la OECD 22,4 % vs. 16,9 %.

Considerando las últimas medidas de peso y talla en el estudio ENRICA (24), realizado en 12.883 adultos entre 2008-2010, 22,9 % de los participantes tuvieron obesidad y 39,4 % sobrepeso (la suma 62,3 %). Estos datos son más elevados que los obtenidos en la última encuesta Nacional de Salud (2011-2012) (25) donde 18 % de hombres y 16 %

de mujeres resultaron obesas) y 37 % tenían sobrepeso (en total 54 % de la población con más de 18 años tenían sobrepeso u obesidad (**Figura 3**). Hay que tener en cuenta que en la encuesta Nacional los datos eran auto-referidos, lo que supone siempre una minusvaloración de la obesidad.

Anteriores evaluaciones por ejemplo en el estudio DORICA (26) realizado en la década 1990-2000 en población de 25-65 años se estimó una prevalencia de obesidad de 15,5 % (13,2 % en varones y 17,5 % en mujeres), lo que sugiere un incremento muy marcado en los últimos 20 años. Según previsiones de la OECD, se espera que en la década entre 2010 y 2020 tenga lugar un incremento del 7 % en la obesidad y el sobrepeso.



**Figura 3. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España. Figura 3a. Población adulta en España.** Confeccionada a partir de los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2011-12, publicados en 2013 (25).

#### 5.1. Prevalencia de obesidad y tendencia en los niños

Las estimaciones de prevalencia de obesidad y/o sobrepeso en los países OECD y otros emergentes en la población infantil entre 5-17 años aportan valores medios de 21,4 % en chicas y 22,9 % en chicos (23). Uno de cada 5 niños están afectados en todos los países y en Grecia, USA e Italia las figuras se acercan a 1 de cada 3. El sobrepeso afecta a menos del 10 % en China. Corea y Turquía. En muchos países los chicos tienen niveles de sobrepeso y obesidad mayores que las chicas. Sin embargo, estas últimas tienden a tener niveles más elevados en los países nórdicos (Suecia, Noruega y Dinamarca) junto con UK, Holanda y Australia. La obesidad se estima en Brasil en un 21,1 % en las chicas y 23,1 % en los chicos.

Cattaneo y col. (27) han encontrado en niños de 4 años prevalencias de obesidad más sobrepeso que van desde el 11,8 % en Rumanía al 32,3 % en España. Las regiones Mediterráneas y las Islas Británicas muestran tasas más elevadas que las regiones Media, Norte y Este de Europa, y generalmente más en chicas que en chicos.

Sin embargo, en muchos países de la OECD se ha encontrado una estabilización en la tendencia (23). Por ejemplo en Francia ha permanecido estable durante los últimos 20 años. Una revisión incluyendo datos de 9 países en más de 467.000 niños entre 2 y 19 años evidencia que el incremento fue 0 % por año. De forma similar, esto se ha observado en otros países como Australia, Europa, Japón y USA. Sin embargo, también se ha señalado que tras la estabilización están ocurriendo nuevas etapas de incremento. Este es el caso de UK particularmente en los niños pertenecientes a niveles socioeconómicos más bajos. En Francia la prevalencia de sobrepeso se incrementó del

12,8 % en 1996 al 18,9 % en 2001 y 18,2 % en 2006. Posteriormente parece ser que se están incrementando de nuevo las tasas de obesidad tras la estabilización.

En los niños chinos se ha observado un incremento de obesidad en los últimos 25 años de 0,2 % en 1985 a 8,1 % en 2010. El incremento está siendo más marcado en chicos que en chicas en todos los grupos de edad.

Los niveles de obesidad en los niños españoles están entre los más elevados de la OECD (23). Uno de cada 3 niños con 13-14 años tiene sobrepeso/obesidad (**Figura 3b**). Utilizando los puntos de corte de IOTF (21), la obesidad fue del 6,3 % (7,9 % en chicos y 4,6 % en chicas) en 1998-2000, mientras que el sobrepeso más obesidad afectaba al 24,4 %. La evolución observada en el Estudio Cuenca en el periodo 2004-2010 (28) señala que la prevalencia de sobrepeso y adiposidad ha incrementado de forma continua en los chicos, pero no en sobrepeso y porcentaje de grasa entre las chicas. Una comparación entre los niveles de obesidad en los estudios transversales llevados a cabo en las mismas regiones y grupos de edad en el estudio enKid en 1998-2000 y en el PERSEO en 2009 sugieren un incremento de la prevalencia en los escolares entre 1,5 y 4 % en la mayoría de las regiones, excepto en Canarias donde la prevalencia de sobrepeso/obesidad permanece estable a los altos niveles del 21 % (21). Según el estudio ALADINO la prevalencia de obesidad en los escolares es del 19,1 % (22,0 % en los chicos y 16,2 % en la chicas). Juntas las prevalencias de obesidad y sobrepeso llegan al 48,3 % en chicos y 42,1 % en chicas (21, 29).

Observaciones similares se han encontrado en el estudio de intervención PERSEO. Según la última encuesta nacional de 2011-2012 basada en datos

autorreferidos la prevalencia de obesidad y sobrepeso fue 29 % en chicos y 26,5 % en chicas entre 2 y 17 años con niveles más altos en el intervalo 5-9 años. En los preescolares con menos de 5 años se han observado

aumentos dramáticos en las últimas décadas, esperándose incrementos posteriores. Las tasas mayores acontecen en los grupos con ingresos más bajos (21, 30).

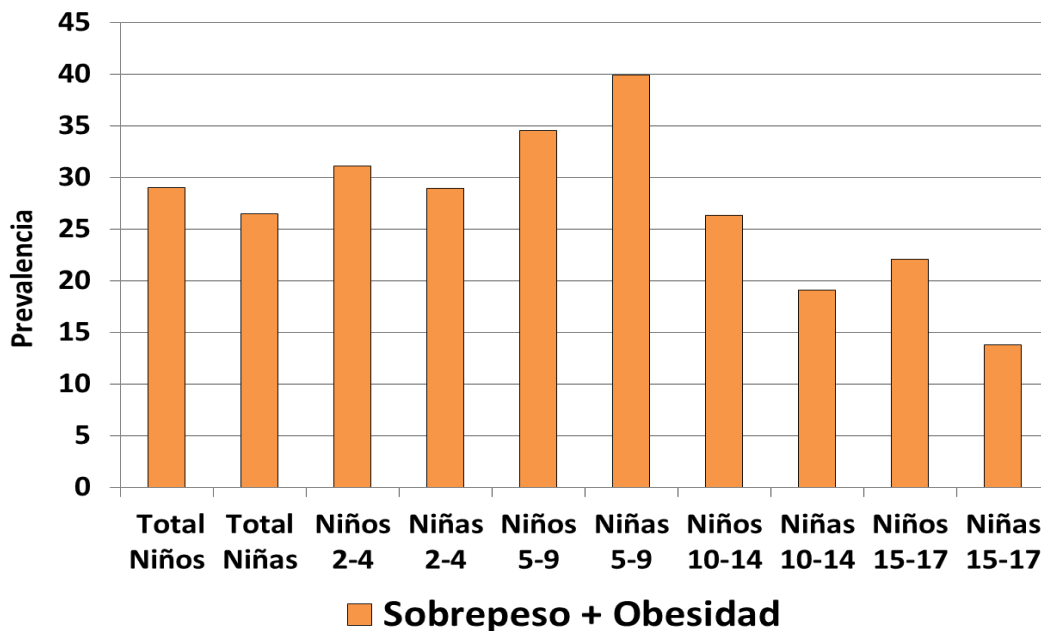


Figura 3. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España. Figura 3b. Prevalencia de sobrepeso+obesidad en la población infantil-juvenil en España. Figura confeccionada a partir de los datos del Instituto Nacional de Estadística (25).

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

Los mecanismos etiopatogénicos de la obesidad no se conocen con exactitud. No obstante, la pandemia actual de obesidad ha coincidido con un profundo cambio de hábitos en la población, tanto a nivel de actividad física como de patrones alimentarios y que los cambios demográficos y culturales han afectado al comportamiento de los seres humanos en múltiples vías. La obesidad suele originarse en la infancia y la adolescencia, y que tiene su origen en una interacción genética y ambiental, siendo más importante la parte ambiental (o conductual) que se establece por un desequilibrio entre ingreso y gasto energético (4, 7).

Los rápidos cambios sociales y el modo de vida acontecidos a lo largo de las últimas décadas se han reflejado en el rápido abandono del perfil tradicional característico de la dieta mediterránea en España y en otras regiones mediterráneas con una disminución de la adherencia a la misma, particularmente en los colectivos más jóvenes. Estos cambios están relacionados con un importante aumento en el consumo de carne, azúcares refinados, refrescos azucarados y productos de bollería industrial. Baste comentar que en varios estudios realizados por nuestro grupo, la puntuación conseguida respecto adherencia a dieta mediterránea fue muy baja (6 puntos sobre un máximo de 14 en los padres y 5 sobre un máximo de 13 en los adolescentes) (31). También se han perdido habilidades culinarias y las comidas familiares se

realizan casi exclusivamente el fin de semana, mientras que los días laborables cada miembro de la comunidad familiar realiza la comida principal en el lugar de estudio, o en un establecimiento de restauración-hostelería. En muchos casos se prescinde del consumo de fruta con la finalidad de abaratar precios, dedicando poco tiempo a la comida principal sustituyendo las comidas tradicionales por aperitivos salados o dulces, barritas o preparados (8). Tendencias sociales y necesidades sentidas o impulsadas a través de estrategias de marketing y publicidad inducen la selección de alimentos de alta densidad calórica, mientras que se abandona el consumo de alimentos no refinados, de menor densidad energética, ricos en fibra, vitaminas, minerales y vitaminas.

Queremos señalar que existe evidencia epidemiológica creciente que sostiene los beneficios de un estilo de vida mediterráneo en la obesidad (7). Una revisión sistemática sobre Dieta Mediterránea y obesidad puso de manifiesto en 13 estudios una asociación entre menor grado de obesidad o mayores pérdidas de peso en la personas con una mayor Índice de Adecuación Mediterránea. Se hace, por tanto, urgente la recuperación de entornos proactivos familiares y de ámbito escolar y comunitario que favorezcan la adopción de hábitos saludables de alimentación y actividad física, mediante programas consensuados y evaluables, poniendo especial acento en la recuperación y conservación de nuestro Patrimonio Inmaterial, la Dieta Mediterránea.

La evidencia señala que un importante porcentaje de causas de obesidad se relacionan con un claro componente

ambiental, ya desde antes del nacimiento, unido al estilo de vida sedentario y a los hábitos de vida que llevan a un balance positivo de energía y como resultado a la gradual acumulación de tejido adiposo. Junto a esta expresión termodinámica, existen fallos en el equilibrio de los procesos moleculares y en la armonía de la funcionalidad de los diferentes centros control de la ingesta y gasto, con la implicación de cerca de 500 o más genes, marcadores y regiones cromosómicas que se asocian en la actualidad al fenotipo de obesidad en la especie humana (32, 33).

Para el conocimiento actual, una de las grandes limitaciones en la mayoría de los casos se relaciona con que la obesidad es una enfermedad de patología poligénica. Además existe un conocimiento sólo parcial del papel de los diferentes polimorfismos implicados y su interacción con factores ambientales. Los estudios de asociación del genoma (genoma-wide association studies, GWAS) han permitido la identificación de *loci* relacionados con la obesidad, entre los que el gen FTO (Fat mass and obesity associated gene) es el más replicable y uno de los que muestra mayor significación estadística (32, 33). Sin embargo, a pesar de los avances en la genética, los efectos combinados de todos los *loci* identificados hasta el año 2013 explican sólo el 2-4 % total de la herencia de las formas comunes de la obesidad, la cual se estima debe estar entre el 40-70 %.

Entre los factores implicados se encuentran, además del género y la edad, los factores socioeconómicos y el nivel de educación o el entorno estresante y desfavorecido que afectan a las conductas alimentarias y a la actividad física (30, 32).

En los países con ingresos más bajos, la obesidad es generalmente más prevalente. Esto es aún más claro en mujeres que en hombres. Muchas publicaciones concluyen que el estatus socioeconómico y la obesidad están inversamente relacionadas en los países desarrollados, pero directamente en los países en vías de desarrollo. En ciertas minorías étnicas es muy prevalente en mujeres de bajo nivel de educación, aspecto que no ocurre en los hombres. Así, en España las mujeres con nivel educacional bajo tiene 3,2 veces más probabilidad de sobrepeso que aquellas mayor educación. Las influencias del nivel de educación son menores en los hombres. Esta desigualdad ha permanecido invariable en los últimos años en los que se observa una baja prevalencia de obesidad en las mujeres entre los 18 y 44 años con alto nivel de educación.

En las ciudades es donde se observan grados de obesidades más relevantes, así en China con un cambio económico rápido, los residentes en las urbes tienen mayores prevalencias de sobrepeso/obesidad que en las zonas rurales (21).

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

No obstante, los mecanismos implicados en el

desajuste crónico del balance dinámico energético entre ingreso y gasto son muchos, y no siempre sus relaciones convincentes, por lo que puede ser simplista achacar obesidad simplemente a ese equilibrio, mereciendo especial mención muchos factores emergentes entre los que destacan el tejido adiposo marrón, la nutrigenómica y la microbiota, los cuales se tratarán de forma detallada en este suplemento de Anales y se ha tratado en el Tercer Curso Avanzado sobre Obesidad, por lo que no insistiremos en ellos.

Sin embargo, la influencia que tiene el periodo embrionario y fetal y perinatal en la obesidad y enfermedades asociadas en la edad adulta requiere una breve mención a la que nos referiremos a continuación. Para Barker (34, 35) la deficiencia de nutrientes en la etapa perinatal induce una adaptación metabólica cuya finalidad es proteger al órgano central de la economía, el sistema nervioso, con lo que otros tejidos menos exigentes para la existencia del ser vivo se ajustan para reducir la utilización de sustratos. Esta situación será válida mientras se mantenga la deficiencia de nutrientes, pero se presentarán alteraciones metabólicas y funcionales si posteriormente el individuo queda expuesto a condiciones diferentes a las que existían cuando se instauró la “programación”. La hipótesis de Barker o hipótesis de la “programación metabólica” implica que los cambios que acontecen en etapas muy precoces de la vida, forzadas por condiciones adversas o de limitación, quedan programados, con lo que la adaptación metabólica se vuelve permanente. Esto implica profundos cambios epigenéticos que regulan de manera más o menos permanente la regulación de la actividad y expresión génica. Este aspecto parece adquirir enorme importancia en aquellos individuos que siendo “fenotipo ahorradores”, son sometidos a *catch up* forzado o a sobrealimentación postnatal, ya que la situación de abundancia conduciría a la puesta en marcha de mecanismos que incrementarían la resistencia a la insulina y llevan a un proceso degenerativo conocido como “Síndrome metabólico” (Figura 4).

Los mecanismos que determinan las adaptaciones del metabolismo afectan a una serie de cambios en la función placentaria, en el número y tipo de células presentes en los tejidos fetales en pleno desarrollo o a mecanismos epigenéticos que modifican la expresión génica. La nutrición insuficiente “intraútero”, bien de tipo primario -por disminución de la ingesta- o secundaria -debido a reducción de la circulación materno-fetal o a insuficiencia placentaria- limita la masa de células-β en humanos y en roedores, lo cual puede originar, como se ha sugerido en múltiples estudios epidemiológicos, intolerancia a la glucosa y diabetes en la edad adulta (34-36).

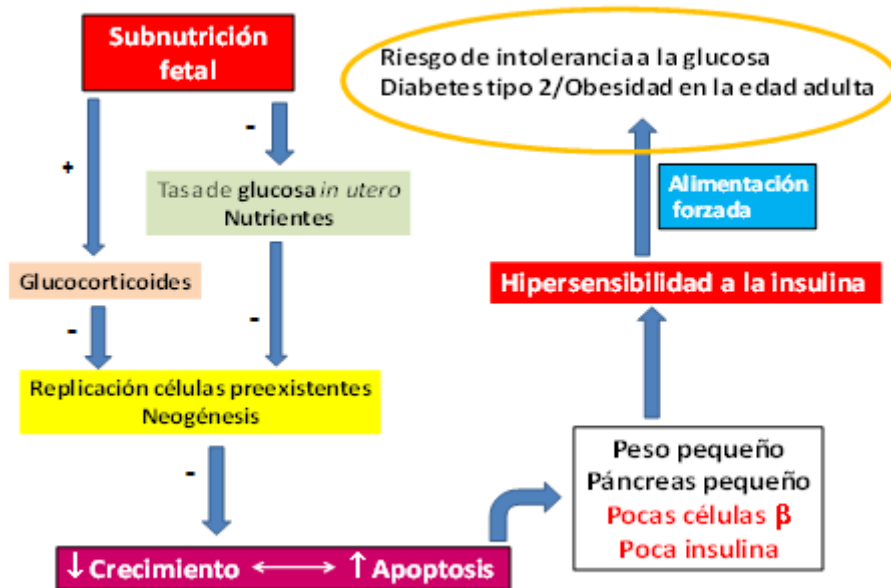
Como es sabido el regulador principal y directo de la tasa de insulina es la glucemia. Dicho hidrato de carbono, no sólo regula la secreción de dicha hormona sino también su síntesis, requiriéndose la presencia de glucosa en el interior de la célula insular. En el periodo fetal, la nutrición inadecuada afecta muy negativamente, tanto en el hombre como en los animales de experimentación, a la

funcionalidad de la célula  $\beta$ -pancreática, con disminución de la capacidad de biosíntesis de la hormona y de la secreción de la misma. Dicha célula- $\beta$  interacciona con otras células modulando y siendo modulada mediante la expresión de factores de transcripción. La subnutrición disminuye la expresión de factores de transcripción (p. ej. PDX-1 y HNF-3 $\beta$  y en menor medida de  $\beta$ -2) lo cual redundando en disminución del crecimiento fetal y por tanto de la masa de células- $\beta$  (Figura 4). También los niveles de IGF-1 y de la hormona de crecimiento (GH) regulan el crecimiento insular. Es por tanto un círculo vicioso: menos IGF, menos células, lo que reduce a su vez la producción de IGF. Es decir la producción de IGF-1 y otros tipos de IGF es muy sensible al estado nutricional (36).

Esta situación incapacita al ser vivo para responder a situaciones no programadas, ya que el número de células- $\beta$  pancreáticas se mantiene relativamente constante después del nacimiento. No debemos olvidar que la situación se

complica, cuando en malnutrición se elevan las concentraciones plasmáticas y tisulares de glucocorticoides que afecta negativamente al crecimiento, ya que reduce la expresión del factor de transcripción central PDX-1 y la concentración de receptores para IGF-1 (Figura 4).

Sin embargo, la reducción de la capacidad de producir y secretar insulina debida a la reducción de la masa de células- $\beta$  es compensada, al menos parcialmente, por el incremento de la sensibilidad a la insulina (Figura 4). Dado que la insulina promueve efectos anabólicos, la hipersensibilidad a la insulina tendría efectos ventajosos en ambientes de escasez, respondiendo más intensamente a la insulina los tejidos periféricos, compensándose el déficit hormonal producido por el daño pancreático y se facilita el anabolismo. Esta situación se convertiría en negativa cuando la nutrición deja de ser limitada o reducida (Figura 4).



**Figura 4. Relación entre subnutrición fetal y riesgo de intolerancia a la glucosa, Diabetes Mellitus tipo 2 y obesidad en la edad adulta.** Tomado de Gesteiro Alejo (36) con permiso del autor.

Nuestro grupo (36) ha observado en sangre de cordón umbilical de neonatos a término con reducción simétrica del crecimiento, niveles reducidos de insulina y del marcador de resistencia a la insulina HOMA-IR, mientras que el marcador de sensibilidad a la insulina QUICKI estaba aumentado.

## 7. CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA OBESIDAD

Las personas con obesidad severa mueren de 8 a 10 años antes que las que mantienen un peso normal, representando cada 15 kg extras, un aumento del riesgo del 30 % por muerte prematura. Se calcula que cada año mueren en el mundo de 2,8 a 3 millones de personas debido a problemas patológicos asociados a la obesidad.

La obesidad y en particular la obesidad mórbida (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) en un factor predictivo de muerte prematura, aunque en parte su trascendencia sanitaria radica en su asociación con un conjunto de comorbilidades (**Figura 5**) entre las que destacan la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad cardiovascular (ECV) y el SM.

Diversos estudios epidemiológicos han descrito una relación directa entre el IMC y la mortalidad. La mayoría de las evaluaciones han demostrado una curva en forma de J en esta asociación. Así, niveles reducidos de IMC (<18,5 kg/m<sup>2</sup>) elevan el riesgo de mortalidad. También dicho riesgo aumenta a partir de un valor de IMC >27,8 kg/m<sup>2</sup> para los varones y >27,3 kg/m<sup>2</sup> para la mujeres.

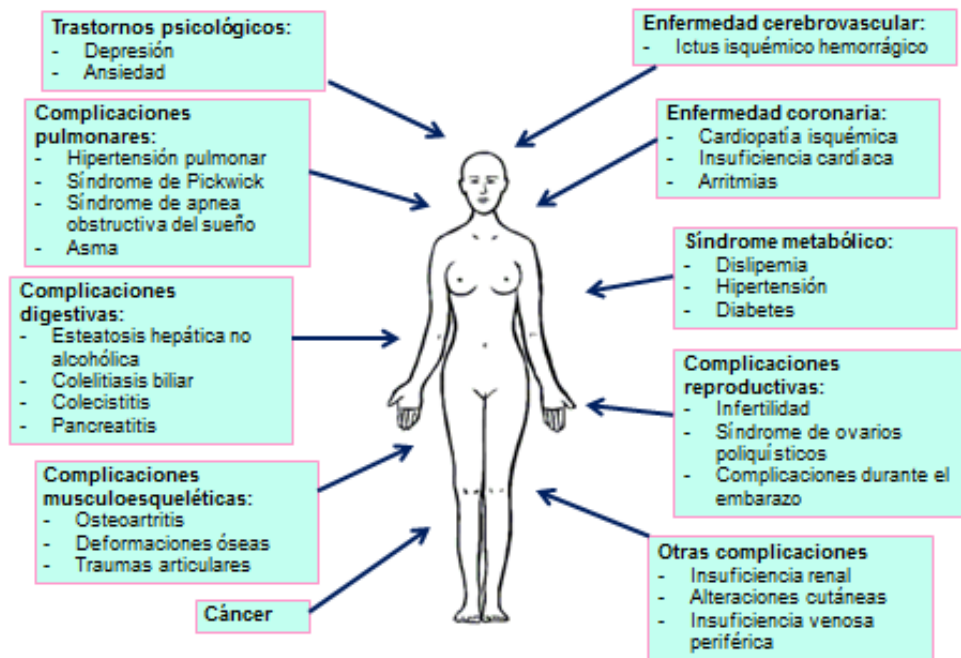
Irrefutablemente, valores de IMC  $>31,1 \text{ kg/m}^2$  en varones y  $>32,3 \text{ kg/m}^2$  en mujeres, que correspondían aproximadamente al 140 % del peso ideal o teórico, se asociaban con una mayor mortalidad por todas las causas.

Recientemente Flegal y col. (37) han publicado un meta-análisis estudiando la relación entre obesidad y mortalidad. Se retuvieron 97 estudios para el análisis con cerca de 3 millones de individuos. Ellos concluyen que el riesgo de todas las causas de mortalidad respecto al peso normal se incrementó en todas las causas y en los grados 2 y 3 de obesidad, mientras que el grado 1 no estuvo relacionado con incremento de la mortalidad y el sobrepeso se asoció con una mortalidad más baja.

Cada 15 kg extras de peso incrementa el riesgo de muerte temprana aproximadamente en un 30 %. Estudios

recientes en 10 países europeos muestran que la obesidad dobla el Odds ratio de no poder llevar una vida activa normal. Los costes relacionados con cuidados de salud en obesos son al menos 25 % más elevados que los de no obesos y se incrementan rápidamente con la ganancia de peso (38). Se ha estimado que la obesidad supone entre el 2 y el 6 % del gasto sanitario en muchos países, del 5 al 10 % en USA (hasta un 21 % dependiendo de la metodología empleada) por tanto agravando la productividad y el desarrollo (38).

Incluso se ha argumentado que el incremento de IMC puede invertir la tendencia a incrementar la expectativa de vida en naciones de altos ingresos, siendo posible que en unos años la expectativa de vida en nuestros descendientes sea menor que la nuestra (21).



**Figura 5. Principales complicaciones clínicas asociadas con la obesidad.** Modificado de Jebb (9).

### 7.1. La proporción de diferentes enfermedades atribuibles al exceso de peso

La estimación de la proporción de enfermedad atribuible al exceso de peso, no es conocida de forma terminante. A ello han contribuido la enorme cantidad de nuevos trabajos que relacionan la extraordinaria importancia del incremento de peso con el riesgo cardiovascular y ciertos cánceres relacionados con la ganancia de peso. De forma global se encontró que el exceso de peso era el décimo factor de riesgo más importante de riesgo responsable tanto de muerte prematura como de años ajustados de discapacidad que provocaba (DALYS) (19). En las sociedades de altos ingresos el exceso de peso se localiza como el tercer factor de riesgo más importante, después de fumar y del consumo excesivo de alcohol, para todas las discapacidades y

mueres prematuras. En los países con ingresos medios, el exceso de peso figura como el cuarto factor más importante (19).

La obesidad constituye un factor de riesgo en la génesis de múltiples enfermedades crónicas tan importantes como la DMT2, la hipertensión arterial, la dislipemia, la enfermedad cerebrovascular, el síndrome de apnea del sueño, artropatías, diferentes tipos de cánceres, así como forma parte de un *cluster* de afectaciones conocido como Síndrome metabólico. Además tiene graves implicaciones sociales, económicas y psicológicas en aquellos que la padecen.

No obstante con la finalidad de hacer más fácil la lectura de esta parte nos centraremos en aquellas patologías íntimamente relacionadas con la obesidad.

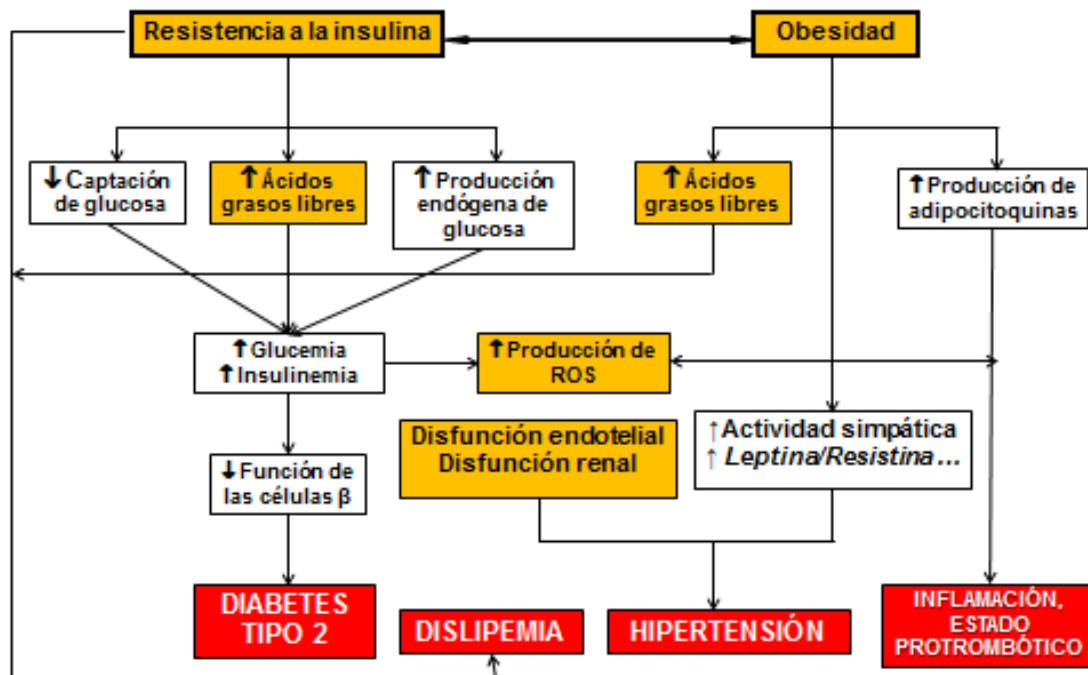
7.1.1. Diabetes Mellitus tipo 2

La obesidad es el factor de riesgo más importante para la aparición de DMT2 (39, 40). De hecho el 80 % de los pacientes diabéticos presentan sobrepeso u obesidad. Además se ha evidenciado que la puesta en marcha de medidas correctoras para el peso disminuye de forma evidente la prevalencia de diabetes e incluso la demanda de fármacos hipoglucemiantes. Así, con pérdidas de 20 kg de peso, la DMT2 suele remitir. El incremento del riesgo de presentar diabetes se eleva progresivamente a medida que aumenta el IMC, siendo 40 veces mayor en personas con IMC mayor a 35 kg/m<sup>2</sup> que en aquellos con IMC < 23 kg/m<sup>2</sup>.

Independientemente del grado de obesidad, la distribución central de la grasa corporal es también factor de riesgo independiente para el desarrollo de DMT2. En varones con perímetros de cintura >102 cm, la incidencia de DMT2 se multiplica por 3, por lo que de nuevo el factor etiológico más importante para desarrollar hiperinsulinismo es el aumento de la grasa visceral (12). El tejido adiposo abdominal, alrededor del mesenterio, presenta una enorme capacidad de captación de AGL circulantes, y además mayor capacidad lipolítica que el localizado a nivel subcutáneo o gluteal. Esto explica los

niveles elevados de AGL presentes en obesos “androides” con fuertes implicaciones fisiometabólicas del hiperinsulinismo (10). Como se observa en la **Figura 6**, la presencia de resistencia a la insulina, incrementa la producción de insulina en la célula-β pancreática, originándose un hiperinsulinismo inicial con normogluceemia, pero a lo largo de la evolución se acompaña de glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa y finalmente DMT2, situación en la que las células-β no responden a la demanda de insulina requerida (10, 12).

A su vez la resistencia a la insulina disminuye de forma marcada la captación de glucosa muscular, lo que induce además a incremento de la glucosa hepática por aumento de la glucogenólisis y síntesis *de novo* de glucosa. También cuando los niveles de insulina disminuyen, se produce la liberación aumentada de glicerol y ácidos grasos libres al plasma. Todo esto promueve síndrome metabólico, en el cual como se comentará más adelante coexisten resistencia a la insulina, hipergluceemia, hipertrigliceridemia, descenso de los niveles de HDL-colesterol, junto con hipertensión arterial y obesidad (41-44).



**Figura 6.** Mecanismos que relacionan resistencia a la insulina y obesidad con los componentes del Síndrome metabólico (clásicos) y emergentes (inflamación y estado protrombótico). Tomado de García-Quismondo Fernández (12). Con permiso del autor.

7.1.2. Hipertensión arterial

Diferentes estudios epidemiológicos han señalado que 1 a 2 de cada 4 obesos es hipertenso y que el riesgo de hipertensión se relaciona con el exceso de peso. Al igual que en caso de la DMT2, el trastorno llega a ser reversible por la pérdida ponderal. Esta asociación es aún más potente en el caso de obesidad visceral, como consecuencia del incremento de la resistencia a la insulina

como ya comentamos (39).

Entre los mecanismos patogénicos probables se encuentran la RI, la hiperactividad del Sistema Nervioso Central y la sensibilidad a la sal ligada a la propia hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia puede contribuir a la hipertensión, dado el papel antinatriurético de la insulina a nivel de los túbulos renales. La insulina es además un potente factor de crecimiento y mitógeno, estimulando la



proliferación del endotelio vascular y del músculo liso (45). Por último la insulina estimula la actividad del transportador de membrana  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , induciendo alcalinización y aumento del  $\text{Na}^+$  intracelular. La alcalinización promueve el crecimiento celular y puede conducir a aumento del grosor de músculo liso vascular y el aumento de  $\text{Na}^+$  intracelular disminuye la salida de  $\text{Ca}^{2+}$  mediante el transportador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . El aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico en las células vasculares lisas promueve hiperreactividad vascular e hipertensión arterial.

La hiperreactividad del Sistema Nervioso Central induce aumento del nivel de noradrenalina y del tono simpático. Cuando la hipertensión y obesidad actúan conjuntamente, el aumento de las resistencias periféricas se traduce en un aumento de la carga y de la presión intraventricular, y en una miocardiopatía hipertrófica por engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo (39, 45).

### 7.1.3. Dislipemia

Un elevado número de pacientes obesos presenta dislipemia, que mejora con la reducción ponderal. Este perfil lipídico incluye hipertrigliceridemia, niveles plasmáticos bajos de partículas HDL y concentraciones elevadas de partículas LDL pequeñas y densas, aunque los niveles de LDL-colesterol sean similares a los encontrados en población sana (45, 46). Este tipo de partículas LDL son altamente aterogénicas por su elevada susceptibilidad para ser oxidadas y porque son fácilmente captadas por las paredes arteriales debido a su menor tamaño. La base fisiológica de este perfil anormal parece ser el exceso de producción y un defecto en el mecanismo de eliminación de las partículas VLDL ricas en apolipoproteína B100 (46). En este sentido, es fundamental el papel que desempeñan los ácidos grasos libres en las alteraciones metabólicas de la RI. En la fase inicial los ácidos grasos libres estimulan la secreción de insulina por las células- $\beta$ , pero una vez establecida la hiperglucemia de manera crónica, la inhiben dando lugar a apoptosis y necrosis de dichas células. El exceso de ácidos grasos libres es captado por el hígado promoviendo hígado graso y dislipemia aterogénica.

La hipertrigliceridemia se relaciona tanto en anomalías de la producción de VLDL en el hígado como en la eliminación de quilomicrones plasmáticos. En estos casos la acción de la enzima Lipoprotein lipasa (LPL) está también alterada, lo que provoca un mayor retraso en la eliminación de los quilomicrones contribuyendo, así, al desarrollo de hipertrigliceridemia. La situación se complica aún más al entrar éstos en competencia con las VLDL para ser captadas por receptores hepáticos, lo que da lugar a altas concentraciones de VLDL (39, 46).

El exceso de triglicéridos transportados por las VLDL está asociado a un aumento de la tasa de transferencia de triglicéridos desde las VLDL a las HDL, junto con en el intercambio de colesterol libre por colesterol esterificado mediados por la proteína transferidora de ésteres de

colesterol (CETP). La mayoría de estos ésteres vuelven al hígado transportados por lipoproteínas remanentes una vez que se produce la hidrólisis por la LPL. Las HDL ricas en triglicéridos se hidrolizan fácilmente por la enzima Lipasa hepática (HL) originando HDL pequeñas que se degradan rápidamente por el riñón y el tejido adiposo, reduciendo los niveles de HDL en plasma, otra característica propia de la RI (46).

### 7.1.4. Enfermedad y riesgo cardiovascular

En la actualidad se considera el incremento de peso como un factor de riesgo independiente de desarrollar ECV (47). En la obesidad tanto el riesgo de aterosclerosis, enfermedad coronaria como el de muerte prematura se encuentran elevados. Esta asociación es aún más evidente en pacientes donde existe obesidad central, DMT2, trastornos lipídicos e hipertensión arterial. Tras largos periodos de seguimiento de pacientes obesos del estudio de Framingham se observó que el riesgo cardiovascular era proporcional a la ganancia de peso. Es más, estudios recientes señalan que en aquellos pacientes sometidos a grandes fluctuaciones en el peso corporal tienen incrementado el riesgo de sufrir episodios de cardiopatía isquémica, mortalidad total y ECV (39, 47).

### 7.1.5. Otras comorbilidades

La obesidad condiciona una fuerte predisposición a sufrir con mayor frecuencia otras enfermedades entre las que destaca la litiasis biliar, la esteatohepatitis no alcohólica, el reflujo esofágico, hipoventilación pulmonar, síndrome de apnea del sueño, insuficiencia venosa periférica, disminución de la testosterona sérica en varones, síndrome de anovulación-hiperandrogenismo en mujeres, infertilidad, hipeuricemia, gota y enfermedades articulares (9, 39). No es de olvidar el riesgo quirúrgico superior en el individuo obeso debido a la insuficiencia respiratoria, tromboembolia, infecciones postoperatorias, etc. Durante el embarazo aumenta el riesgo de diabetes mellitus gestacional, preeclampsia e hipertensión arterial (36, 48).

Recientemente se ha señalado la relación incrementada entre obesidad y cáncer. *The American Cancer Society* calculó que el riesgo de morir de cáncer en los varones obesos era 1,33 y en las mujeres 1,55. También en un estudio realizado en casi 300.000 personas se demostró que el incremento de IMC conllevaba incremento del riesgo de padecer diferentes tipos de cáncer (49). Así, un incremento de 5 puntos en el IMC aumentaba el riesgo de cáncer de esófago, riñón, colon y tiroides en los varones, mientras que en las mujeres ese mismo incremento elevaba el riesgo de cáncer de endometrio, vesícula biliar, esófago y riñón. Otros tipos de cáncer (p.ej. rectal en varones o de mama en las mujeres) se asociaron de forma débil con el incremento del IMC. No debemos olvidar que en el caso de los tumores hormono-dependientes, la incidencia se incrementa con el aumento del cociente estrógenos/andrógenos en la obesidad. Muchos aspectos de la dieta consumida, no obstante, serían factores de confusión ya que afectan tanto a la

Obesity: a very serious public health problem

obesidad como al riesgo de cáncer de colon por lo que su relación no parece completamente independiente.

#### 7.1.6. La obesidad como componente del síndrome metabólico

Reaven (41, 42) describió un conjunto de alteraciones que, asociadas a la RI, aumentaban significativamente el riesgo de padecer ECV. Lo definió como Síndrome X y no incluyó menciones a la obesidad, entidad que se uniría posteriormente a la dislipemia aterogénica, la hipertensión arterial y a la RI como componentes básicos del SM. Por tanto, dicho síndrome es una constelación de factores independientes de riesgo cardiovascular que, una vez establecidos, actúan, de forma sinérgica o no, elevando considerablemente la probabilidad de padecer ECV (43). En la literatura científica pueden encontrarse numerosas definiciones que, aunque coincidentes en lo esencial, difieren en la perspectiva desde la que abordan el problema. Así por ejemplo, para Eckel y col. (44), el SM es el conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad central, la disminución de las concentraciones de HDL-colesterol, elevación de las de triglicéridos, aumento de la presión arterial y presencia de hiperglucemia. Sin embargo para Guize y col. (50) la causa hay que buscarla en la asociación entre la obesidad central, definida por el perímetro de la cintura, y otros factores de riesgo cardiometabólicos. Reaven (42) considera que la RI es el eje central del síndrome y que a partir de ella se desarrollan el resto de los componentes. Este mismo autor dudaba de la utilidad de diagnosticar o no de SM a un paciente basándose exclusivamente en la elección de tres de cinco criterios elegidos de una manera casi arbitraria.

A medida que han ido surgiendo nuevos trabajos de investigación se han incorporado otros componentes al citado síndrome, como por ejemplo los estados protrombótico y proinflamatorio (12). También se ha podido comprobar que, a pesar de las dificultades para establecer criterios concordantes para su definición, actualmente es un síndrome muy prevalente en nuestra sociedad. Así, dependiendo del criterio de diagnóstico seguido se encuentran tasas de prevalencia diferentes. El 23,7 % de la población adulta estadounidense tiene SM según los criterios utilizados por el ATP III. Este porcentaje es acusadamente más elevado en personas con más de 60 años de edad alcanzando la cifra del 43 %. Ford y col. (51) en revisiones posteriores, y tomando como base datos más recientes de “*Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES), encontraron que la prevalencia del SM en población estadounidense mayor de 20 años se había incrementado significativamente, especialmente en mujeres. También apuntaron como posible causa el

drástico aumento de prevalencia de la obesidad entre la población pasando del 22,9 % en el periodo 1988-1994 al 30,5 % en 1999-2000. Cuando utilizaron los criterios del Programa Nacional para la Educación en el colesterol-Panel para el Tratamiento del Adulto III (NCEP-ATPIII), donde el punto de corte para glucosa elevada se reduce a  $\geq 100$  mg/dL, la prevalencia de SM amentó en un 5 %. Sin embargo, las estimaciones siguiendo los criterios de la OMS eran similares, mientras que con los de la IDF se observaba una prevalencia mayor, probablemente, por la consideración étnica en el cálculo de la circunferencia de cintura.

El riesgo de desarrollar ECV es dos veces mayor en población con SM que en aquellas personas que no lo tienen. Similares asociaciones se encuentran con la DMT2, solo que en esta ocasión las probabilidades se elevan a cinco veces y se igualan a las que tienen los individuos no diabéticos con disfunción coronaria ya establecida.

No hay muchos estudios sobre la prevalencia del SM en población española. En el registro MESYAS (Síndrome Metabólico en Sujetos Activos) (52) promovido por la Sección Preventiva de la Sociedad Española de Cardiología, en el que estaban registradas 19.000 personas laboralmente activas de ambos sexos, la prevalencia global alcanzó el 12 % aunque con diferencias en la distribución geográfica, siendo mayor en las regiones del sur de España. Estudios posteriores, sin embargo, elevan la prevalencia hasta un 32 % en varones y un 29 % en mujeres, resultados más acordes con los de otros países desarrollados.

Sin embargo, al hablar de SM parece conveniente referirse a los distintos criterios diagnósticos empleados. En la **Tabla 2** se resumen los más utilizados.

Datos no publicados de nuestro grupo en una población de DMT2 señalan que más del 80 % de los varones y mujeres tenían sobrepeso+obesidad, y que el 45 % obesidad ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), el 75 % tenían obesidad central y por tanto riesgo cardiovascular elevado; casi un 70 % mostraba hipertensión arterial, 1 de cada 3 tenía niveles elevados de triglicéridos y bajos de HDL-colesterol. La presencia de hiperfibrinogenia, los niveles elevados de Proteína C Reactiva y albuminuria fueron también factores muy prevalentes (12).

La utilidad de los criterios diagnósticos pasa por su fácil aplicación a la práctica médica diaria y en ese aspecto los más cómodos, y también los más referenciados en estudios internacionales, parecen ser los marcados por la IDF y por la NCEP-ATP III.

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

<i>Grupo de trabajo</i>	<i>OMS (1998)</i>	<i>EGIR (1999)</i>	<i>NCEP ATP III (2005).</i>	<i>AACE (2003)</i>	<i>IDF (2004)</i>	<i>AHA/NHLBI (2005)</i>
<b>Resistencia a la insulina</b>	IGT, IFG, DMT2 o sensibilidad a la insulina disminuida.* Más dos de los siguientes factores:	Insulina plasmática >percentil 75. Más dos de los siguientes factores:	No se tiene en cuenta pero si tres de los cinco siguientes factores:	IGT o IFG más uno cualquiera de los siguientes factores:	No se considera	No se tiene en cuenta pero si tres de los cinco siguientes factores:
<b>Obesidad</b>	CCC: Varones =0,9 Mujeres =0,85 y/o IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	PC: Varones $\geq 94$ cm Mujeres $\geq 80$ cm	PC: Varones $\geq 102$ cm** Mujeres $\geq 88$ cm	IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	PC: elevado para una población específica más dos de los factores siguientes	PC: Varones $\geq 102$ cm Mujeres $\geq 88$ cm
<b>Dislipemia</b>	TG $\geq 150$ mg/dL y/o HDL-c: Varones $\leq 35$ mg/dL Mujeres $\leq 39$ mg/dL	TG $\geq 150$ mg/dL y/o HDL-c $\leq 39$ mg/dL en Varones o Mujeres	TG $\geq 150$ mg/dL HDL-c: Varones $< 40$ mg/dL Mujeres $< 50$ mg/dL	TG $\geq 150$ mg/dL HDL-c: Varones $\leq 40$ mg/dL Mujeres $\leq 50$ mg/dL	TG $\geq 150$ mg/dL o en tratamiento HDL-c: Varones $\leq 40$ mg/dL Mujeres $\leq 50$ mg/dL o en tratamiento	TG $\geq 150$ mg/dL o en tratamiento HDL-c: Varones $\leq 40$ mg/dL Mujeres $\leq 50$ mg/dL o en tratamiento
<b>Presión arterial</b>	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg o tratamiento de hipertensión	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg o tratamiento de hipertensión	$\geq 130/85$ mmHg o tratamiento de hipertensión
<b>Glucosa</b>	IGT o IFG o DMT2.	IGT o IFG pero sin diabetes	$\geq 100$ mg/dL Incluyendo diabetes***	IGT o IFG pero sin diabetes	$\geq 110$ mg/dL incluyendo diabetes	$\geq 100$ mg/dL o en tratamiento
<b>Otros</b>	Microalbuminuria			Síntomas de RI****		

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

\* La sensibilidad a la insulina se mide en condiciones de euglucemia e hiperinsulinemia, debiendo encontrarse la glucosa por debajo del percentil menor para la población objeto de estudio. \*\* Algunos pacientes varones pueden desarrollar múltiples factores de riesgo metabólico cuando el perímetro de cintura se incrementa de forma marginal, por ejemplo de 94 a 102 cm. Este tipo de pacientes pueden tener un componente genético muy acusado que contribuye a la aparición de la resistencia a la insulina. El beneficio de cambios en el estilo de vida para estos pacientes sería similar al conseguido para los varones con incrementos del perímetro de cintura mucho más significativos. \*\*\* En el año 2001 la cifra que definía una Glucosa Basal alterada era de  $\geq 110$  mg/dL. En el año 2004, de acuerdo con el criterio de la Sociedad Americana de Diabetes, se redujo hasta  $\geq 100$  mg/dL. \*\*\*\* Incluye; historia familiar de diabetes tipo 2, síndrome de ovario poliquístico, estilo de vida sedentario, edad avanzada y grupos étnicos susceptibles de desarrollar DMT2. Tomado de García-Quismondo Fernández (12). Con permiso del autor.

### 7.2.1. Problemas salud en los niños

La obesidad presenta muchos impactos negativos sobre la salud en la infancia (29). Así, a) repercute negativamente sobre la tolerancia a la glucosa, siendo el Odds ratio de niños obesos vs. normopeso de 12,1; b) la prevalencia de DMT2 en USA se ha incrementado 10 veces en los niños desde 1982 a 1994; 30 % de niños obesos en USA tienen SM; c) el 58 % de los niños obesos tiene un factor de riesgo cardiovascular y cerca del 25 % dos factores de riesgo. El Odds ratio entre obesos y normopesos para niveles de LDL elevados es 3,0 para triglicéridos elevados 7,1 y para HDL-colesterol bajas 3,4;

d) casi el 60 % de los niños hipertensos son obesos. El Odds ratio para tensión arterial sistólica elevada entre obesos y normopesos es 4,5 y para presión arterial diastólica elevada 2,4; e) la esteatosis hepática se da en más del 10 % de los niños obesos; f) aproximadamente el 50 % de los adolescentes obesos tienen colelitiasis, la cual se incrementó un 75 % entre 1979-1999; g) igualmente en este periodo se produjo un incremento de la prevalencia de apnea del sueño del 175 %; h) un 40 % de las admisiones por asma hospitalarias están relacionadas con la obesidad; i) una de cada tres de las chicas obesas tiene síndrome de ovario poliquístico y presentan alteraciones menstruales.

Obesity: a very serious public health problem

La obesidad además repercute en j) problemas ortopédicos como el síndrome del pie plano, rodillas pegadas (*genu valgum*), enfermedad de Blount (dos tercios de los casos ocurren en niños/adolescentes obesos).

También afecta k) a la esfera emocional con baja estima, imagen negativa corporal, depresión; o en la salud social con estigmatización, estereotipos negativos, cambios en el comportamiento alimentario (p.ej. bulimia), marginación y aislamiento.

Como vemos la obesidad infantil está asociada con un número elevado de problemas de salud, muchos de ellos similares a los descritos en el adulto, y aunque muchos de estos problemas aparecen más tarde en la vida, la triste realidad es que ya están incrementados durante la niñez. En adición las investigaciones señalan que el riesgo de tener sobrepeso y obesidad en la edad adulta es mucho mayor cuando tienen lugar obesidad y sobrepeso en la infancia.

## **8. SALUD PÚBLICA Y PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD**

Desde que la OMS alertara sobre el problema de la obesidad allá en 2000 se han desarrollado muchas acciones encaminadas a frenar el incremento tan marcado de su prevalencia y por ende el gasto sanitario y social que implica (29). El análisis de factores implicados en el origen del problema ha llevado a reconocer la importancia de crear ambientes favorables para que las opciones alimentarias y de actividad física más saludables sean más fáciles y asequibles en las actividades y entornos cotidianos más habituales (p.ej. colegios, medio laboral, entorno comunitario), particularmente en el caso de la obesidad infantil. También parece evidente que las intervenciones más efectivas para la prevención de la obesidad infantil deben contemplar múltiples estrategias y prolongarse en el tiempo, tal como se comentará en el siguiente apartado.

### *8.1. Acciones para controlar la obesidad. El Modelo ecológico: Políticas, ambiente y comportamiento*

En el diseño de estrategias para frenar la obesidad es importante considerar el origen del problema. Particularmente desde el último tercio de la última centuria han tenido lugar cambios rápidos sociológicos con gran impacto en los estilos de vida y la organización de cada día en muchos países: procesos de urbanización y abandono progresivo de zonas rurales, incorporación de la mujer en el trabajo, lo cual ha llevado a cambios en la vida familiar con impacto en las comidas familiares, tiempo dedicado a la adquisición de alimentos, a su preparación y consumo, y las veces que alimentos y bebidas son consumidas. A la vez patrones tradicionales alimentarios, estilos de cocinado, y recetas tradicionales han sido gradualmente reemplazadas por preparaciones de alimentos que requieren periodos más cortos para su preparación e incremento del consumo de alimentos y bebidas fuera del hogar, en restaurantes comerciales, cantinas, comedores escolares sitios de trabajo o instituciones (53). También han ocurrido cambios en el sistema de producción de

alimentos y distribución con un enorme crecimiento de las industrias relacionadas con el sector alimentario; transformación en el mercado y estrategias de publicidad así como las medidas usadas; mejoras en bienestar y prosperidad en la sociedad entre otras consideraciones (54, 55). Todas estas modificaciones han influenciado los estilos de vida de los niños, adolescentes y adultos llevando a cambios en los hábitos de vida, a una considerable reducción de la actividad física en un alto porcentaje de la población y a un incremento en el tiempo dedicado a actividades sedentarias (4).

El análisis de la situación actual implica el reconocimiento de que los perfiles de consumo de alimento y la actividad física individual están significativamente influenciados por el ambiente donde se vive, por las fuentes de alimento y bebidas disponibles en los ambientes en los cuales se desarrollan las actividades diarias -estudio, trabajo, ocio-, por las posibilidades de acceso a ambientes sanos y amigables para practicar la actividad física, paseando, etc. En este contexto, también estamos afectados por los grupos sociales, con los que interaccionamos particularmente a nivel familiar, en la escuela, grupo de amigos; sin olvidar otras influencias sociales más distantes como las modas, las tendencias o la comunidad donde se vive (4, 7, 15, 29, 56).

Bajo este punto de vista se ha aceptado el modelo ecológico de cambio de comportamiento (57). El modelo reconoce la interacción entre el ambiente y los diferentes comportamientos como un modelo teórico de referencia para planificación de estrategias para la prevención de obesidad en el marco de crear ambientes saludables, en los que diferentes grupos sociales interactúen y finalmente los individuos hagan elecciones, y tomen decisiones basadas en sus motivaciones personales, actitudes, información y creencias.

En 2004, tras un largo proceso, la OMS publicó la Estrategia Global sobre dieta y actividad física para la salud, la cual dirigió a todos los estados miembros para adoptar planes de estrategias nacionales y acciones locales en línea con la estrategia acordada (58).

También se han preparado documentos adicionales por comités de expertos, los cuales han sido consensuados por diferentes organizaciones internacionales. Algunos ejemplos a mencionar incluyen *the European Charter on Conteracting Obesity* publicada en el contexto de la Conferencia Ministerial Europea en Estambul del 15-17 de noviembre de 2002; el Documento Blanco de la Comisión Europea para la Estrategia en Europa de la Nutrición, el Sobrepeso y la Obesidad del 2007 (59) y los informes sobre Obesidad y la Economía de Prevención llevados a cabo conjuntamente por la OECD y la OMS y discutidas por los ministros de salud en París en 2010 (15).

En septiembre de 2011 la Asamblea General de la Naciones Unidas organizó un meeting de alta calidad sobre la prevención y control de enfermedades no-comunicables en Nueva York. La Asamblea adoptó por consenso la resolución titulada: "Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on the prevention and

control of non-communicable disease”. El plan de acción para implementar la estrategia de prevención y control de enfermedades no comunicables 2012-2016 considera que es intervención prioritaria la promoción de hábitos de consumo de alimentos más saludables y políticas fiscales (60).

### 8.2. *Iniciativas para mejorar la nutrición y prevenir la obesidad y sus complicaciones en diferentes países*

Con la finalidad de potenciar hábitos más saludables, se han llevado a término diferentes estrategias, tales como en Canadá reducir impuestos a familias participando en actividades deportivas o el uso de gravámenes y cuotas en Japón para desincentivar comportamientos no saludables en aquellos empleados que exceden ciertos niveles de perímetro de cintura. También se han promocionado iniciativas para incrementar la variedad y calidad de fuentes de alimentos, tales como frutas y vegetales en ambientes socioeconómicos desventajosos, o en áreas distantes y alejadas (USA, UK), regulación del acceso a los alimentos y bebidas con alto contenido en grasa, azúcar o sal en las escuelas (Francia, España, USA, etc.), regulaciones para influenciar las decisiones de compra de alimentos y bebidas tales como cambios en el etiquetado en forma de semáforos (UK) o de símbolos de elección saludable (Holanda), control y regulación de publicidad de alimentos y bebidas por códigos auto-reguladores y otras medidas (España, UK, etc.) creando comunidades que ayuden a una alimentación saludable y actividades con iniciativas como el programa EPODE (Ensemble Prévenons l'Obesité Des Enfants) en Francia y en otros países; Shape-UP Somerville en USA y otras intervenciones de comunidad implementadas en USA y en Australia (61-63). En otros casos como USA se han propuesto premios o regalos para aquellos que desarrollen mínimos periodos de actividad física en las escuelas. Otras intervenciones se han dirigido a regular el cuidado de las personas con obesidad o con desórdenes alimentarios.

La mayoría de las estrategias se encaminan a proponer cambios en los ambientes para generar espacio (tiempo y lugar), rutas seguras y amigables para potenciar la práctica de la actividad física y facilitar el acceso a alimentos y bebidas que hagan posible la práctica de hábitos alimentarios saludables como la opción más fácil y accesible. Algunas de estas opciones han promovido cambios en los menús ofrecidos en las cantinas o en tiendas de alimentos y bebidas. Otras iniciativas han regulado la información nutricional en las etiquetas para que sea más fácil entender al consumidor y a ayudarlo a hacer elecciones informadas de alimentos y bebidas en línea con patrones de alimentación saludable, por ejemplo avisos cuantitativos y gráficos como múltiples luces de tráfico o símbolos, logos, y paisajes verdes (64). En algunos países las políticas fiscales han sugerido añadir tasas a ciertos alimentos y bebidas con alta densidad energética o reducir la de otros tales como frutas y vegetales para potenciar su consumo (65).

En este sentido, tanto the Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health (DPAS) y la Pan American

Health Organization (PAHO) (53, 66, 67), además de claros mensajes sobre medidas a tomar contra el sedentarismo e implementar programas para incrementar la actividad física, incluyen los siguientes *items* entre sus intervenciones claves para reducir a través de los cambios dietéticos la obesidad y las enfermedades crónicas:

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

### 8.3. *La estrategia NAOS en España*

Siguiendo los mandamientos hechos por la DPAS, en 2005 se adoptó en España la estrategia para la Nutrición, Actividad Física y prevención de Obesidad, un plan estratégico ambicioso que marcaba las líneas de actuación para años sucesivos, la cual consideró la puesta en marcha de medidas tales como programas de educación en nutrición, mejora de las fuente de alimentos en las cantinas de los colegios; limitar la accesibilidad a productos de alta densidad energética en máquinas de *vending* localizadas en las proximidades de colegios, promoción de actividades deportivas, control de alimentos y bebidas con mensajes publicitarios para los niños, adecuación de la composición nutricional de los productos principalmente en el contexto de sal y grasa *trans* y desarrollo de protocolos de atención primaria (68, 69).

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

Como ejemplo detallaremos algunos aspectos del proyecto PERSEO (Programa Escolar de Referencia para la Salud y el Ejercicio contra la Obesidad) que está basado en el desarrollo de un programa de intervención de comunidad enfocado al ambiente escolar con la

implicación de estudiantes, profesores, familias y comunidad con el objetivo de promocionar mejores hábitos alimentarios y actividad física adecuadas en la población escolar (70). El PERSEO persigue alcanzar un ambiente escolar y familiar promocionado el incremento de frutas y vegetales, reduciendo el consumo de grasa, incrementando los niveles de actividad física y reduciendo el tiempo de sedentarismo en la escuela y en el hogar.

Para ello se diseñó un estudio prospectivo para evaluar el proyecto con un grupo de intervención (34 escuelas) y un grupo control (33 escuelas), con análisis al comienzo, después del primer año y tras dos años de intervención. Las escuelas participantes pertenecían a educación primaria de seis regiones autónomas y Ceuta y Melilla. El estudio PERSEO contemplaba medidas antropométricas, cuestionario validado de hábitos dietéticos, y actividad física y otras preguntas sobre hábitos familiares, como determinantes de estos comportamientos. También se recogió información sobre ambiente escolar, política de la escuela, educación nutricional y actividad física en la escuela y en particular sobre ingesta de alimentos en la cafetería.

Se estudiaron 13.767 niños con edades entre 6 y 11 años pertenecientes a 67 Escuelas primarias con la colaboración activa de 640 profesores. Un 80,37 % de los niños (10.623 niños) completaron las dos fases. Se observó que el efecto protector de la intervención sobre el riesgo de obesidad fue mayor al incrementarse el grado de implementación y la fidelidad del programa. Los resultados muestran progresos significativos en la mejora del estilo de vida en los estudiantes y participantes en el proyecto en el grupo de intervención respecto al grupo control. También existe evidencia de la necesidad de mantener más largo plazo la intervención y el dinamismo de la misma con la finalidad de motivar a familias en el desarrollo de hábitos saludables y actividades físicas en las escuelas explorando métodos de enseñanza que permitan alcanzar máxima eficacia en colaboración con los profesionales y los trabajadores relacionados en la comunidad escolar y a los profesionales sanitarios en el área de referencia.

## 9. COSTE DE EFICACIA DE LAS INTERVENCIONES

Algunos autores concluyen que es posible alcanzar grandes impactos en la salud de la población (>100.000 DALYs) solo con intervenciones relativamente sencillas que atañen a gran proporción de la población (71). Según un informe de la OECD la implementación de una estrategia universal para la prevención de la obesidad podría prevenir 155.000 muertes cada año por enfermedades crónicas en los países pertenecientes a dicha organización. El coste anual per cápita de estas medidas sería muy aceptable: 12 \$ USA per cápita en México, 19 \$ USA en Japón e Inglaterra y 32 \$ USA en Canadá (23). En España en el estudio PERSEO se ha estimado en un coste de 21 \$ USA por cápita. Este coste no tiene en cuenta un impacto indirecto en las familias, profesores y otros profesionales de la comunidad y del sistema de salud (70).

## 10. CONCLUSIONES

- La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en el mundo, encontrándose ya en muchos países que 2 de cada 3 individuos adultos tienen sobrepeso y 1 de cada 3 obesidad.
- El incremento de la prevalencia de obesidad ha sido vertiginoso en los últimos años, en particular en la población infanto-juvenil.
- La obesidad induce en el adulto incrementos marcados en la morbi-mortalidad general y en particular de aquellas patologías encuadradas en el síndrome metabólico.
- Resaltan también las implicaciones de salud en la población infantil con incrementos marcadísimos en el riesgo de hiperinsulinemia, prevalencia de diabetes, hipertensión, colelitiasis, síndrome de apnea del sueño, asma, etc.
- Las repercusiones en la esfera emocional y social conducen a alteraciones negativas de la propia imagen, depresión, estigmatización, marginación, aislamiento.
- Aunque muchos factores pueden estar implicados en el incremento de la prevalencia de obesidad, los cambios rápidos sociológicos con gran impacto en los estilos de vida y la organización de cada día (procesos de urbanización y abandono progresivo de zonas rurales, incorporación de la mujer en el trabajo), han llevado a cambios en la vida familiar con impacto en las comidas familiares, tiempo dedicado a la adquisición de alimentos, a su preparación y consumo.
- También las modificaciones en el sistema de producción de alimentos y distribución con un enorme crecimiento de las industrias relacionadas con el sector alimentario; transformación en el mercado y estrategias de publicidad están íntimamente implicados.
- Las estrategias que conducen a cambios conductuales, como El Modelo ecológico, permiten ambientes más saludables y amigables que facilitan la interacción del individuo con el ambiente y el compromiso con los modelos para luchar contra la obesidad.
- En el diseño de estrategias para frenar la obesidad en España es digna de mención la estrategia NAOS, que incluye tres líneas principales de actuación: educación nutricional a través del currículum escolar, reuniones específicas para promover el entrenamiento de profesores en esa área; regulación y supervisión de las fuentes de alimentos en las cantinas de los colegios y en las máquinas de *vending*.
- Existe evidencia que es posible alcanzar grandes impactos en la salud de la población (>100.000 DALYs) solo con intervenciones que atañen a gran proporción de la población.
- Según un informe de la OECD la implementación de una estrategia universal para la prevención de la obesidad podría prevenir 155.000 muertes cada año por enfermedades crónicas en los países pertenecientes a dicha organización, con lo que se cumpliría el proverbio más vale prevenir que curar.

- El coste anual per cápita de estas medidas sería muy aceptable y abarcable, en línea con el proverbio español de que lo caro resulta al final barato.

La lucha contra la obesidad debe comenzar de forma preventiva desde la cuna o incluso antes, focalizando en la dieta y el ambiente ya desde la gestación. Es decir, a través de la instauración de medidas de carácter preventivo, pero no sólo a nivel individual sino a nivel social. Posteriormente si la prevención fracasa, la base del tratamiento se centrará en el cambio de los hábitos, implantando un estilo de vida basado en hábitos dietéticos y ejercicio más racionales y saludables, sin olvidar la interacción con un ambiente más relajado y saludable. Sin embargo, la enorme casuística de fracasos y recidivas observados implica que el tratamiento de la obesidad deba realizarse por vida. Cuando este cambio en el estilo de vida fracase se acudirá al uso racional de fármacos y en casos graves a cirugía.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Puerto J, Basante Pol. La obesidad. Una visita a la historia. In: Doadrio Villarejo, AL, Ed. III Curso Avanzado sobre Obesidad. Monografía de la RANF. Madrid. 2016.
2. World Health Organization (WHO). Controlling the global obesity epidemic. [www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/](http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/) acceso en 16 de Marzo 2016.
3. World Health Organization (WHO). Obesity. Situation and trends. 2015. Disponible en [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/obesity\\_text/en/index.html](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/index.html).
4. 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.
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. 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.
7. Serra-Majem L, Bautista-Castaño I. Etiology of obesity: two “key issues” and other emerging factors. *Nutr Hosp* 2013; 28, suppl 5: 32-43.
8. Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Pautas alimentarias en el control del peso corporal. In: Magister 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.
9. Jebb S. Obesity: causes and consequences. *Women’s Health Medicine* 2004; 1: 38-41.
10. Frühbeck G. The adipose tissue: From a passive fat depot to an active endocrine organ. In: Serrano Ríos M, Ordoñas JM, Gutiérrez Fuentes JA, Eds. Obesity. Amsterdam: Elsevier 2010, pp. 87-106.
11. James PT. Obesity: A modern pandemic. In: Serrano Ríos M, Ordoñas JM, Gutiérrez Fuentes JA, Eds. Obesity. Amsterdam: Elsevier 2010; pp. 19-34.
12. García-Quismondo Fernández A. Proteína C, índice de conicidad y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid 2016.
13. Ortega Azorín A. Interacción genético-ambiental en la modulación de adipocitoquinas y marcadores de inflamación en su asociación con obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular en población mediterránea. Tesis Doctoral. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Universidad de Valencia 2011.
14. Cascales Angosto M. Obesidad: Pandemia del Siglo XXI. II Curso Avanzado sobre Obesidad. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia. Instituto de España 2015, pp. 14-46.
15. Aranceta Bartrina, Serra Majem L. El sobrepeso y la obesidad como problema de salud pública. In: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Eds. Obesidad infantil y nutrición comunitaria. Nutrición y Salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones. 2º edición. Barcelona: Masson, Elsevier 2006, pp. 358-68.
16. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 587-97.
17. Bellido Guerrero D, Carreira Arias J, Soto González A, Martínez Olmos M. Análisis de la composición corporal. In: Gil A, Ed. Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición humana en el estado de salud. Buenos Aires: Panamericana 2010; pp. 98-132.
18. Fundación Faustino Orbeagozo. Curvas y Tablas de Crecimiento (Población Española) 2004. Disponible [http://www.aepap.org/pdf/f\\_orbeagozo\\_04.pdf](http://www.aepap.org/pdf/f_orbeagozo_04.pdf)
19. The Clinic. Obesos en el mundo. Informe de Enero 2105. <http://www.theclinic.cl/2015/01/25/este-es-el-mapa-de-la-obesidad-en-el-mundo/>.
20. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional and global trends in body mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377: 557-67.
21. Pérez Rodrigo C. Current mapping of obesity. *Nutr Hosp* 2013; 28 (supl. 5): 21-31.
22. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, Grp Colaborativo SEEDO.

- Prevalence of obesity in Spain. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 460-6.
23. OECD. OBESITY UPDATE 2012. [www.oecd.org/health/fitnotfat](http://www.oecd.org/health/fitnotfat)
  24. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Gutiérrez-Fisac JL, López-García E, Otero-Rodríguez A, Regidor E, Taboada JM, Aguilera MT, Villar F, Zuluaga MC, Rodríguez-Artalejo F. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid 2011.
  25. Instituto Nacional de Estadística (INE) 2013. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Disponible en <http://www.ine.es/prensa/np770.pdf>
  26. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, Monereo S, Millán J. y Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase II. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 686-91.
  27. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E, Lioret S, Castetbon K, Frenken F. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev* 2010; 11: 389-98.
  28. Martínez-Vizcaíno V, Solera Martínez M, Notario Pacheco B, Sánchez López M, Cañete García Prieto J, Torrijos Niño C, et al. Trends in excess of weight, underweight, adiposity among Spanish children from 2004 to 2010: the Cuenca Study. *Public Health Nutr* 2012; 15: 2170-4.
  29. Aranceta Bartrina J. Public health and the prevention of obesity: Failure or success? *Nutr Hosp* 2013; 28 (suppl 5): 128-37.
  30. Martínez Vizcaíno 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.
  31. Martínez Sesmero JM. Riesgo Cardiovascular en el Estudio Área de Toledo. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid 2012.
  32. Palou A, Bonet ML. Challenges in obesity research. *Nutr Hosp* 2013; 28 (suppl. 5): 144-53.
  33. Corella D, Ordovás JM. Genética y epigenética de la obesidad. In: Doadrio Villarejo AL, Ed. Tercer Curso Avanzado sobre Obesidad. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XLII 2016; pp. 203-15.
  34. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-4.
  35. Barker DJ. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1999; 80: 305-7.
  36. Gesteiro Alejo E. Factores nutricionales, lipoproteicos y hormonales como marcadores precoces de insulinoresistencia y enfermedad cardiovascular en recién nacidos. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid 2015.
  37. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 71-82.
  38. Sassi F. Obesity and the economics of prevention: fit not fat. Paris: OECD, 2010.
  39. Pérez de la Cruz AJ, Luna López V, Culebras Fernández J. Nutrición y obesidad. En: Tratado de nutrición. Tomo IV. Nutrición Clínica. Gil A, Ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 2010, pp. 419-43.
  40. Hodge AM, de Courten MP, Zimmet P. Obesity and Diabetes Mellitus. En: International textbook of obesity. Bjorntrop P, Ed. Chichester: John Wiley. Chapter 24 2002, pp. 351-64.
  41. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
  42. Reaven GM. The metabolic syndrome: Requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 5: 931-8.
  43. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
  44. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
  45. Rubiés-Prat J. Manejo de la dislipemia en el paciente diabético. In: De Oya M, Garcés C, Eds. Enfermedades cardiovasculares. Nutrición, genética y epidemiología. Madrid: Fundación Jiménez Díaz. Doyma SL. 2000, pp. 95-106.
  46. Carmena R. Dyslipemia in type 2 diabetes Mellitus. In: Serrano Ríos M, Gutiérrez Fuentes JA. (Eds.). Type 2 diabetes mellitus. Amsterdam: Elsevier 2010, pp. 219-30.
  47. Tiengo A, Avogaro A. Cardiovascular disease. In: Bjorntrop P, Ed. International textbook of obesity. Chichester: John Wiley, Chapter 25 2002, pp. 365-77.
  48. Sánchez-Muniz FJ, Gesteiro 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.
  49. Hill M. Obesity, overweight and human cancer. In: Bjorntrop P, Ed. International textbook of obesity. Chichester: John Wiley, Chapter 26 2002, pp. 379-83.
  50. Guize L, Pannier B, Thomas F, Bean K, Jégo B, Benetos A. Recent advances in metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 577-83.
  51. Ford ES, Wayne G, William D. Prevalence of Metabolic syndrome among US adults: findings from



- the Third National health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
52. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA, Luengo E, del Río A, Ferreira I. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 797-806.
  53. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011; 378(9793): 804-14.
  54. Sanz Pérez B. El variado mundo de los alimentos funcionales, nutracéuticos y suplementos dietéticos. In: Cascales Angosto M, Espinos Pérez D, García Barreno P, Eds. *Bioquímica y fisiopatología de la nutrición*. Madrid: Instituto de España 2005, pp. 133-208.
  55. Jiménez Colmenero F, Sánchez-Muniz FJ, Olmedilla Alonso, Eds. *La carne y productos cárnicos como alimentos funcionales*. Madrid: Fundación Española de la Nutrición. Editec@Red, S.L. 2004.
  56. Sánchez-Muniz FJ. *Nutrición y felicidad*. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid, 2013.
  57. Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D, Carter R, Mabry PL, Finegood DT, Huang T, Marsh T, Moodie ML. Changing the future of obesity: science, policy, and action. *Lancet* 2011; 378(9793): 838-47.
  58. World Health Organization (WHO). *Global strategy on diet, physical activity and health*. Geneva: World Health Organization, 2004. Disponible en <http://www.who.int/dietphysicalactivity/en/> (accessed February 2016).
  59. Commission of the European Communities. *White paper on a strategy for Europe on nutrition, overweight and obesity related health issues*. Brussels, 30.5.2007 COM (2007) 279 final. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/archive/ph-determinants/life\\_style/nutrition/documents/nutrition\\_wp\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph-determinants/life_style/nutrition/documents/nutrition_wp_en.pdf).
  60. WHO Regional Office for Europe, *Action plan for implementation of the Europe strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases 2012-2016*. World Health Organization, Copenhagen 2012.
  61. Simmons A, Mavoia HM, Bell AC, De Courten M, Schaaf D, Schultz J, Swinburn BA. Creating community action plans for obesity prevention using the ANGELO (Analysis Grid for Elements Linked to Obesity) Framework. *Health Promot Int* 2009; 24(4): 311-24.
  62. Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, Kelly S, Brown T, Campbell KJ. *Intervenciones para prevenir la obesidad infantil (Revisión Cochrane traducida)*. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2008; Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
  63. Khan LK, Sobush K, Keener D, Goodman K, Lowry A, Kakietek J, Zaro S, Collaborators. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended community strategies and measurements to prevent obesity in the United States. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-7): 1-26.
  64. Borgmeier I, Westenhoefer J. Impact of different food label formats on healthiness evaluation and food choice of consumers: a randomized-controlled study. *BMC Public Health* 2009; 9: 184.
  65. Eyles H, Ni Mhurchu C, Nghiem N, Blakely T. Food pricing strategies, population diets, and non-communicable disease: a systematic review of simulation studies. *PLoS Med* 2012; 9(12): e1001353.
  66. Bauman A, Craig CL. The place of physical activity in the WHO Global Strategy on Diet and Physical Activity. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2005; 2: 10.
  67. Pan American Health Organization (PAHO). *Plan estratégico 2014-2019*. Disponible como Pdf en [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=91](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=91).
  68. Neira M, de Onis M. The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity. *Br J Nutr* 2006; 96 Suppl 1: S8-11.
  69. Ballesteros Arribas JM, Dal-Re Saavedra M, Pérez-Farínós N, Villar Villalba C. The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity (NAOS Strategy). *Rev Esp Salud Publica* 2007; 1(5): 43-9.
  70. Aranceta J. El programa PERSEO como modelo de prevención en la edad escolar. *Nutr Hosp* 2008; S1: 50-5.
  71. Vos T, Carter R, Barendregt J, Mihalopoulos C, Veerman L, Magnus A, Cobiac L, Bertram M, Wallace A, For the ACE-Prevention team. *Assessing Cost-Effectiveness in Prevention (ACE-Prevention): Final report*. Universidad of Queensland, Brisbane and Deakin University, Melbourne 2010.





# Obesity: a visit to the history

**Title in Spanish:** *La obesidad: una visita a la Historia*

Rosa Basante<sup>1,\*</sup>, Javier Puerto<sup>1</sup>

1. Académicos de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

**ABSTRACT:** Try writing in twenty pages about obesity through history would be a genuine recklessness. However, to meet the friendly custom of including some of the central issues exposed in the III Advanced Course of Obesity, organized by the Royal Spanish Academy of Pharmacy, we cannot but draw a general picture about the State of the art, divided into the following four headings: first, the establishment of a general context in the frame of biological evolution. Second, the logics or pre scientific bases - if we mean by scientific those achieved by modern and contemporary science - established in the History to understand the phenomenon of obesity. Third, the social and aesthetic aspects of fatness. And finally, a small visit to illustrious obese people.

**RESUMEN:** Intentar la redacción de una historia de la obesidad en veinte folios sería una auténtica temeridad. Sin embargo, para cumplir con el amable encargo de incluir algunos de los aspectos centrales expuestos en el III Curso Avanzado de Obesidad, organizado por la Real Academia Nacional de Farmacia en abril de 2016, no podemos sino trazar un panorama general sobre el estado de la cuestión, dividido en los siguientes cuatro epígrafes. En primer lugar, el establecimiento de un contexto general en el marco de la evolución biológica. En segundo, las bases lógicas o pre científicas –si entendemos por científicas las alcanzadas por la ciencia moderna y contemporánea- establecidas en la Historia para entender el fenómeno de la obesidad. En tercero, los aspectos sociales y estéticos sobre la gordura. Y por último, un pequeño recorrido sobre gordos ilustres.

\*Corresponding Author: rbasante@ucm.es

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

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 27-43

Language of Manuscript: Spanish

## 1. LA TEORÍA DE LA EVOLUCIÓN Y LA OBESIDAD

Los seres humanos actuales somos producto de varios millones de años de evolución.

Los paleontólogos distinguen, en líneas generales, cuatro etapas. Una primera etapa paradisiaca, entre el final del Mioceno y comienzos del Plioceno (desde unos quince a seis millones de años). Un bosque tropical rodeaba el mundo. Había una gran abundancia nutricional y se conocen los fósiles de algunos primates que pudieran ser el *homo antecesor*. Presumiblemente, se produjo una mutación cromosómica, de los 24 pares del chimpancé a los 23 de los humanos y tal vez así comenzó el aislamiento genético y la propia evolución. Además se redujeron los caninos lo cual facilitó la masticación.

En la segunda etapa, iniciada hace unos cinco millones de años, se perdieron las selvas cálidas y húmedas; la alimentación escaseaba y la respuesta evolutiva fue la bipedestación para poder arrancar, con facilidad, raíces y tomar frutos y semillas de los árboles. Galeno (s. II) con extraordinaria visión de los hechos, afirmaba que los humanos dominaban el mundo con las manos, gracias a andar erectos. De estas fechas se conservan bastantes restos fósiles africanos. El más conocido es el de una hembra joven: el *Australopithecus afarensis* que vivió hace tres millones y medio de años.

En la tercera etapa, transcurrida hace dos millones de años, la escasez de alimentos vegetales fue de tal magnitud que los antecesores hubieron de alimentarse de animales. El resultado sorprendente fue el crecimiento de su cerebro. Aparecieron unos antepasados, pertenecientes al género *Homo*, capaces de elaborar instrumentos de piedra. Entre los fósiles más conocidos está el *Homo ergaster*, o *Niño de Turkana*, de 1,8 millones de años de antigüedad.

La cuarta etapa comenzó hace doscientos mil años. Nuestros antecesores iniciaron un camino de expansión desde África hacia Europa y Asia. Padecieron miles de años de glaciación durante los cuales se alimentaron exclusivamente de caza y pesca. Unos quince mil años atrás terminó la última glaciación y comenzó el desarrollo de la agricultura y luego la ganadería. Gracias a ellas, más tarde aparecieron las ciudades, el comercio, y comenzó lo que conocemos por Historia.

Todo parece establecer la estrecha relación entre medio ambiente, alimentación y evolución humana y todo indica, también, que antes de la aparición de la agricultura y la ganadería muy difícilmente podríamos hablar de gordura, pues la lucha por la comida y la supervivencia es el elemento fundamental de la evolución, junto al cambio de los hábitos alimentarios y otros que desconocemos, como los elementos influyentes en la mutación cromosómica inicial, aunque también pudieron tener influencia las condiciones alimenticias.

## 2. LA EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS BASES CIENTÍFICAS SOBRE LA OBESIDAD

### 2.1. Anatomía y fisiología galenistas

La primera visión racional y lógica –alejada de la magia y las explicaciones religiosas– de la realidad, se produjo en Grecia. Aristóteles (s. IV a. C.) propuso un esquema lógico para el universo, basado en las observaciones previas de los filósofos presocráticos. También se ocupó del estudio de los animales. Su discípulo Teofrasto (s. IV-s. III a.C.) estudió las plantas. Tras sus obras respectivas quedó por analizar lo más complejo: el ser humano. De la tarea se ocuparon, por primera vez, los médicos y filósofos hipocráticos.

Aunque Hipócrates de Cos (s. V a.C.) existió, el *corpus hippocraticum* lo forman no menos de cincuenta y tres textos, atribuidos a Hipócrates pero escritos por distintos autores entre el siglo V a. C. y el I d. C.

Hipócrates es uno de los primeros en referirse, en sus *Aforismos*, directamente a la obesidad:

*Los que son excesivamente gordos por naturaleza están más expuestos que los delgados a una muerte repentina* (aforismo 44, sección 2ª). Y, más adelante: *Las que no conciben por estar excesivamente gordas tienen un redañó que comprime la boca de la matriz, y no quedan embarazadas antes de haber adelgazado* (aforismo 46, sección 5ª).

Si los hipocráticos iniciaron la visión racional del ser humano, es Galeno, un romano que escribió su obra en griego, quien a partir del s. II estableció un sistema para el ser humano, o microcosmos, equiparable con el efectuado por Aristóteles para el universo o macrocosmos; con la diferencia de que la física aristotélica empezó a ser cuestionada a partir del s. XVI por Copérnico y sus seguidores, mientras que el sistema galenista no fue derribado, en su totalidad, hasta el XIX.

Por las grandes dificultades éticas y religiosas establecidas para la disección humana, Galeno no se atrevió o no quiso hacer disecciones en humanos. En consecuencia explicaba la anatomía humana como si fuera la del cerdo, y el esqueleto como el del mono. Para explicar la fisiología parte de una concepción íntima del cuerpo similar a la de Hipócrates y muy relacionada con lo que Aristóteles preconizaba para el universo. Estaría

compuesto por los cuatro elementos propuestos por Empédocles (s. V a.C.) el agua, la tierra, el fuego y el aire. Cada uno de ellos sería portador de dos cualidades. El agua: húmeda y fría; la tierra: seca y fría; el fuego: caliente y seco; y el aire: caliente y húmedo. A partir de estos elementos surgirían los principios fisiológicos por excelencia: los humores que también serían cuatro: Bilis amarilla; Bilis negra o atrabilis; sangre y pituita o flema. Cada uno de estos humores soportaría también dos cualidades y estaría relacionado con un elemento predominante, aunque compuesto por una mezcla de los cuatro. La bilis amarilla sería caliente y seca; la bilis negra: seca y fría; la sangre: caliente y húmeda y la flema: húmeda y fría. La salud se produciría por el equilibrio de los cuatro humores que no sería igual para todos los seres vivos. Dependería de su temperamento: los melancólicos tendrían preponderancia de bilis negra. Los flemáticos de flema. Los sanguíneos de sangre y los coléricos de bilis. El temperamento podría cambiar con el clima, con la edad, con el día y la noche... si se rompiera el equilibrio y se produjese una “plétora” humoral aparecería la enfermedad. La curación, por tanto, siempre consistiría en la “purgación” de los humores excesivos.

De manera muy sucinta diríamos que para que el cuerpo entre en movimiento necesita el alma, de las que distingue tres: la racional localizada en el cerebro; la irascible, en el corazón y la concupiscible en el hígado. Para que todas las partes pongan en funcionamiento sus cualidades se necesita el pnêuma, soplo o hálito vital del que existirían tres clases: el físico o natural residente en el hígado; el vital, en el corazón y el psíquico en el cerebro.

Para la elaboración de ese pnêuma vital se necesitaría el calor innato, obtenido en el corazón mediante la respiración.

En el sistema fisiológico galenista no hay circulación sanguínea. La sangre se elabora en el corazón tras la digestión y va a alimentar la carne. La obesidad, por tanto, es un problema de difícil interpretación. Consideran o bien que se ha producido una degeneración de la digestión al convertir los alimentos en sangre y, en su lugar, se ha producido flema, o bien que en ese proceso degenerativo de la digestión alimenticia, en lugar de sangre se ha producido agua. El exceso de peso es considerado debido a la acumulación, o bien de agua, o bien de flema. Por eso, muchos médicos primitivos no diferencian entre la gordura y la hidropesía.

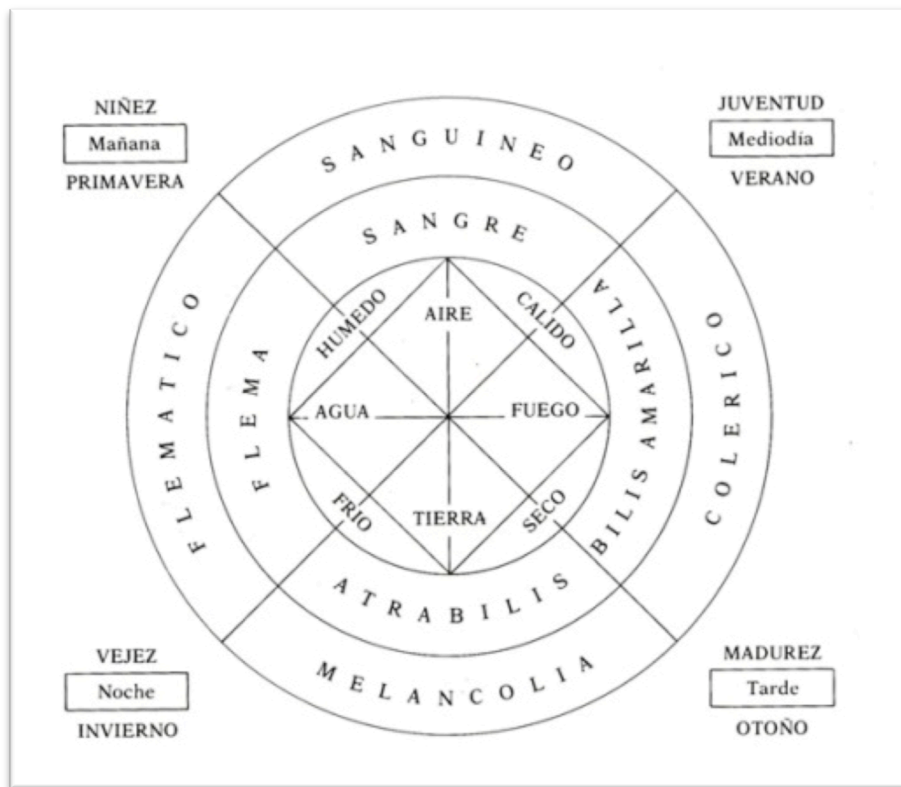


Figura 1. Esquema del humorismo galenista.

### 2.2. Primitiva terapéutica de la obesidad

Esta lógica anatómo-fisiología lleva a tratar la obesidad como el resto de las enfermedades: por medio de la expulsión de humores. En éste caso se trata de buscar purgantes para la flema o el agua o, en ocasiones, hacer incisiones en el vientre de los obesos para purgarles directamente –aunque ese método tuvo muy poco recorrido histórico por lo mortal del mismo-.

Durante muchos siglos ser humano enfermo equivalía a ser humano purgado y sangrado. Lo cual se puede ampliar a los obesos: las purgas y las sangrías serían las más habituales formas de tratarlos.

Podría resultar complejo analizar los textos hasta descubrir que simples medicinales se empleaban para purgar esos humores. Es más sencillo dejar correr el tiempo y acudir al galenismo arabizado que, con su empeño sintetizador de la obra anterior, nos da el trabajo hecho.

Entre el siglo X y el XI, en el Califato de Oriente, destaca Avicena. Entre sus obras destaca la *Urguza*, traducida por Gerardo de Cremona, en el siglo XII, como *Canticum* o *Cántico* o *Poema de la Medicina*. Allí nos encontramos, de manera resumida, cuanto los médicos galenistas islámicos precisaban para la terapéutica.

En su obra cumbre, *Canon de la Medicina*, Avicena relaciona la obesidad con problemas en la movilidad, en la respiración, la muerte súbita, la infertilidad y la falta de libido. Para tratarla aconseja la disminución de la ingesta, el aumento del ejercicio y los baños.

Si preferimos hacernos una idea a partir de un autor afinado en España, en el Califato de Occidente, en el Toledo del siglo XI nos encontramos con Ibn Wafid, el Abenguafith de Gerardo de Cremona, quien plantó un jardín botánico en la Huerta del Rey de esa localidad y escribió el texto titulado: *Libro de los medicamentos simples*. En él nos encontramos que para librarse de la flema empleaban, entre otros, agárico, asa fétida, ásaro, cártamo, bedelio, bórax, centaurea, euforbia, escila, flor de cobre, flor de sal, goma amoníaco, grano de índigo, hisopo, látex euforbiáceo, nueza, orégano, olmo, ortiga, papaver somniferum, sarcocola, tapsia, tomillo y turbit. Para librarse del agua: ciclamen, escoria de cobre, euforbia pithuysa, leche de lechuga silvestre, mezereón, raíz de cohombro amargo, raíz de lirio, tártago y vid silvestre.

De lo expuesto se deduce que, una persona gorda sería tratada como un enfermo por acumulación de agua o de flema. Para evitarlo se le purgaría y, aunque no es el momento de explayarse en estos asuntos, la purga era un tema delicado, largo, peligroso, en donde se incluía un ayuno previo y una posterior vuelta a la normalidad en la cual, casi siempre, se incluían sangrías.

Evidentemente si la enfermedad se consideraba grave se prescribía la dieta. La dieta, sin embargo, entre los antiguos, ya desde los Asclepiones griegos y los médicos hipocráticos, no era un asunto relacionado sólo con la ingesta alimentaria, sino una regla vital en donde se contemplaban los alimentos, las excreciones, los

ejercicios, el descanso, el trabajo, las actividades lúdicas, la vida sexual... todos los aspectos de la actividad individual, regulados por el médico de cabecera. Evidentemente ese tipo de tratamiento sólo podían recibirlo las personas muy poderosas, principalmente reyes, príncipes y aristócratas.

Con el deseo de servir a gran número de personas, entre los siglos XII y XIII, autores de la Escuela de Salerno escribieron el *Regimen sanitatis salernitanum*.

Nuestro Arnau de Vilanova (s. XIII-XIV) escribió su *Regimen sanitatis* para el Rey de Aragón.

A principios del siglo XVII, sin dejar ninguna de las terapias mencionadas, empieza a considerarse el limón, el vinagre y los ácidos buenos para evitar la gordura por su teórica acción astringente. Los farmacéuticos franceses de la época confirman la idea y atribuyen al vinagre la capacidad de *esculpir el cuerpo y atenuar las materias grasas*. El Mariscal de Saint-Germain aseguraba que pasó de ser gordo a delgado a fuerza de beber vinagre.

A finales del siglo XVIII, el farmacéutico y químico Antoine de Baumé aconsejaba la ingesta de vinagres liliáceos. También se recomendaban jabones disolventes, como las píldoras de jabón, los grandes jabones de Venecia o las píldoras aloéticas emolientes, pues se consideraba al jabón diluyente y absorbente.

Para evitar el relajamiento y la insensibilidad corporal de los obesos se recomendaban los tónicos. En 1776, Georges-Frédéric Bacher dio su nombre a un tónico preparado con eléboro negro, mirra y *carbón bendito*. También se emplearon el hierro, el tártaro, la canela y el ojimiel con escila; las cremas de tártaro, las píldoras de asa fétida, el bálsamo del comendador, el agua de Balaruc o las pastillas de menta de Inglaterra, consideradas reconfortantes y aliadas de los nervios, más algunos afrodisíacos.

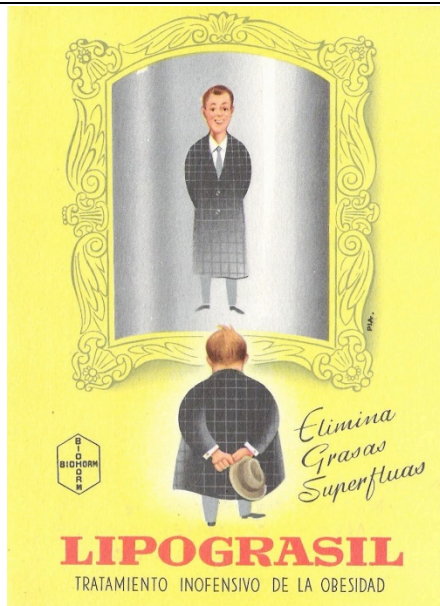


Figura 2. Lipograsil. Colección de Begoña García y Javier Puerto (CBGJP).

A mediados del siglo XVIII se instaló en el Sena un

barco termal, en donde se intentó la estimulación y tonificación de los gordos mediante baños fríos, incluso acompañados de estimulaciones eléctricas para provocar contracciones y secreciones. En ese mismo camino, el Abate Nollet aconsejaba la electrificación directa, basándose en sus experiencias sobre los gatos que habían adelgazado y luego lo aplicó a una pareja con aparentes buenos resultados. Esta vía también fue recomendada por Pierre Bertholon, un físico de Montpellier que escribió sobre la influencia de la electricidad en los cuerpos humanos sanos y enfermos.



Figura 3. Sabelin. CBJGP.

En la segunda mitad del siglo XIX se afianza la práctica de acudir a tomar las aguas termales. Las estaciones se especializan y en 1880 Emile Philbert, vicepresidente de la Sociedad de Hidrología médica de París, creó en Brides (Saboya) una cura especial para obesos. Estableció su propio método a base de purgantes, sudaciones, dieta alimentaria y ejercicios musculares. Aparecen tratamientos especializados en toda Europa por donde pasean los obesos sometidos a la toma de aguas, las purgaciones, los masajes y el pesado minucioso y cotidiano, en un ambiente agradable y natural que recuerda al de los primitivos templos griegos de Asclepio.

Con la aparición de los específicos, aparecen también los anuncios para adelgazar a partir de finales del siglo XIX, como las *píldoras persas del doctor Blyn's* o el *té hindú del doctor Smith*.

En el siglo XX, en España florecen los específicos contra la obesidad. Algunos, como el *Lipograsil*, se publicitan para los dos géneros, pero la mayoría como el *Urodonal*, el *Sabelin* o las grageas *Bon Korets* buscan un público eminentemente femenino.

Mientras en Europa se popularizan las píldoras adelgazantes como coadyuvantes de la belleza femenina,

en Bolivia, con idéntica intención, se comercializan las *Pildoras Hermosilla* que facilitan el incremento del apetito

y el engorde.



Figura 4. Anuncios específicos.

### 2.3. Alimentación galenista

Ni que decir tiene que, para establecer un mapa de la obesidad, habríamos de acudir a los demógrafos y observar detenidamente los periodos de abundancia y escasez, reproducidos cíclicamente a lo largo de la Historia. Cuando las condiciones meteorológicas eran malas se producía escasez agrícola que conllevaba hambrunas, enfermedades epidémicas y descenso poblacional. Por eso, prácticamente hasta el Barroco e incluso durante el mismo para algunos artistas, lo gordo era bello, reflejo de poder y fuente de erotismo. Para todos los demás la alimentación suponía la principal preocupación cotidiana, mediante la cual sobrevivir. Ejemplo tardío de lo dicho lo tendríamos en nuestra novela picaresca y, sin necesidad de acudir a la misma, en el amplio refranero hispánico.

En la muy católica España un refrán tradicional dice lo siguiente:

*Lo primero y principal es oír misa y almorzar; pero si hay prisa, -o si la cosa es precisa- primero es almorzar que oír misa.*

Hay cosas fundamentales, sin las cuales no se puede ni atender las esenciales.

El problema es entender, en las diversas épocas, lo que se entendía por alimento. En la actualidad comprendemos bien su diferencia con el medicamento, pero esa rígida diferenciación tardó muchos siglos en realizarse. El primero que distinguió entre alimento, medicamento y veneno fue Galeno. Para él, el primero es aquello que servía para mantener el organismo, sin causar modificaciones en su naturaleza. El medicamento serviría para causar cambios beneficiosos en la naturaleza individual y el veneno produciría alteraciones maléficas en la naturaleza de quien los ingiere.

Una vez sabido eso, Galeno se inspiró, para su terapéutica, en la obra de Pedacio Dióscorides Anazarbeo (s. I): *Materia Medicinal* y concluyó que los vegetales son

fundamentalmente medicamentos, los animales, alimentos (son los que aparentemente tienen una “naturaleza” más similar a la nuestra) y los minerales, venenos.

Sabemos pues que la Ciencia, durante todo el tiempo que el galenismo está en vigor –prácticamente hasta principios del s. XIX- va a recomendar a los seres humanos que su dieta alimenticia se componga, fundamentalmente, de animales de granja, de caza o pescados. Ese gusto por la carne va a ser tal que la propia Iglesia católica establecerá días de abstinencia, en donde sólo se permitirá comer pescado a aquellos carentes de bula y tal bula será concedida, entre otros, a los enfermos.

La dieta occidental durante la mayor parte de la Historia va a ser carnívora y entre las carnes sólo se va a hacer diferencias por sus grados de humedad o de teóricos contenidos flemáticos, no por sus grasas o calorías y esa orientación va a ser propiciada por los conocimientos científicos. Los vegetales, por su teórica acción medicamentosa y su potencialidad de producir cambios en la naturaleza individual, van a utilizarse lo menos posible, con grandes precauciones y nunca como base de la alimentación.

Nos encontramos ante un primer impedimento histórico para hablar de la “intemporal” dieta mediterránea. Quienes en el Mediterráneo se alimentasen, principalmente, de pan y vegetales, hasta bien entrado el siglo XIX, serían pobres de solemnidad. Si conseguían sobrevivir con esa dieta lo harían muy a su pesar y con el gran deseo de poder alimentarse como las personas pudientes.

Otro gran impedimento para hablar de la intemporalidad de esa dieta lo constituye la agricultura viajera. Muchas de las plantas que forman parte de la misma: tomate, pimiento, patata y, en menor medida, el maíz, fueron introducidos en Occidente por las expediciones españolas producidas a partir de 1492. La patata, es bien sabido, produjo una gran repugnancia hasta

que el boticario Parmentier, durante el siglo XVIII, la defendió a causa de su cautiverio en Prusia y enseñó a cocinarla a los europeos. Pero... estamos hablando del siglo XVIII.

En el XVI, en El Escorial se cultivaban pimientos de la Nueva España. Ahora bien, esos frutos los lucía el Rey Prudente en su jardín –no en el huerto- como síntoma de su poder y elemento ornamental.

El azúcar, otro elemento esencial para entender la gordura en Occidente, fue introducido en Europa por los árabes. La normalización de su uso no se produjo hasta que españoles y portugueses ampliaron su cultivo en los territorios americanos conquistados y la vulgarización en Europa no se realizó hasta finales del siglo XVI o principios del XVII.

Otro ingrediente a tener en cuenta en la nutrición es el agua. Como hemos visto se consideraba uno de los principales elementos componentes del cuerpo humano y también uno de los más eficaces medicamentos contra enfermedades secas y calientes. Por tanto su uso requería de grandes cuidados. El baño, en algunas ocasiones beneficioso, en otras podría ser letal y, por tanto, sólo se aconsejaba a los enfermos. El que Don Quijote presentase unas pantorrillas nada limpias, a ojos de Cervantes, nos indica la poca importancia de la higiene personal en un hidalgo de su condición, porque nada, ni de tipo social, ni de tipo sanitario, le invitaba a lavarse más a menudo, sino a hacerlo con precaución. Lo mismo pasaba con la bebida, que en muchas ocasiones era sustituida por el vino, en el Mediterráneo, o por la cerveza en los países nórdicos y centro europeos. Una de las cosas más peligrosas para la integridad personal de Andrés Laguna, nuestro gran médico y humanista del siglo XVI, traductor y anotador de la *Materia Medicinal* de Dioscórides, fueron sus anotaciones sobre el vino y las quejas sobre la embriaguez que alcanzaba a poderosos e incluso a clérigos. Esas frases fueron las únicas tachadas en su traducción allí donde el inquisidor pudo poner su lápiz censor. Él, sin embargo, tampoco aconsejaba el agua, sino la moderación en la ingesta de la bebida alcohólica.

En definitiva, para la comprensión de los hábitos nutricionales hemos de tomar en consideración factores de tipo histórico y geográfico, si no queremos caer en intolerables interpretaciones del pasado efectuadas desde los conocimientos científicos del presente.

Ese ejercicio intelectual puede producir perplejidad o una sonrisa, pero si la misma es de suficiencia, recordemos lo vivido por nuestra generación con respecto, por ejemplo, al pescado azul, considerado poco menos que venenoso hace unos cuarenta años, cuando en la actualidad se tiene por excelente y portador de sustancias beneficiosas para nuestra salud.

### 2.3.1. Pan, legumbres, verduras, carnes y pescados en el mundo galenista.

El alimento más representativo de la civilización occidental es el pan. Se podía preparar con trigo, cebada, centeno, avena o arroz. Para los poderosos se hacía de

trigo como semilla más perfecta y conveniente al cuerpo humano. El horneado para Felipe II debía ser *cocido en horno...de harina sin salvados, cocido con curiosidad y que tenga suficiente cantidad de sal y levadura.*

Las legumbres, junto al pan y el vino, formaban parte de la dieta de las gentes sencillas durante la Edad Media y el Renacimiento. Eran componente básico de las ollas, a las que tan aficionado fue el gran comilón Carlos I de España y V de Alemania, pero no se consideraban apropiadas para las mesas reales. Arnau de Vilanova afirma que las legumbres *nunca son buenas para los individuos templados que se mantienen sanos.*

Las verduras también debieron de ser de uso constante durante la Edad Media y el Renacimiento por las gentes sencillas pero el médico nutricionista renacentista Nuñez de Oria asegura: *el uso continuo de la ortaliza (sic) no es conveniente para la salud del cuerpo humano, antes por el contrario es malo, porque como dice Averroes: todas las yerbas de su naturaleza inclinan a engendrar humores melancólicos, excepto la lechuga, borraja, lengua de buey, escarola, achicoria. Por lo qual (sic.), como el dize (sic.) no conviene por vía de mantenimiento, sino de medicina.*

El mismo autor asegura: *porque el mucho uso de comer frutas suelen los hombres venir en agudas y mortales enfermedades,* lo que nos indica que tampoco eran apreciadas por los dietistas, al menos hasta el Renacimiento.

De las carnes, por el contrario consideraban que de su comida *se sigue gran confortación para el cuerpo. Las que son más semejantes y propincuas a nuestra naturaleza,* serían las de puerco, carnero y cabrito, nunca las de zorra o liebre. Entre animales domésticos o salvajes preferían los primeros pero consideraban que las de caza daban más fuerza al cuerpo. Entre los animales domésticos los criados en el campo: palomas de torre, puerco-jabalí criado en libertad; mejor la de los machos, luego la de los castrados y por fin la de hembras. Consideraban bueno el becerro y ternero de leche, pero no lechones ni corderos. Las carnes en salazón podían *engendrar melancolía.* No consideraban buena la carne de ciervo o gamo. Sí las de aves, aunque daban menos nutrimento y hacían numerosas disquisiciones con las mismas.

El pescado gozaba de mala fama por su constitución fría y húmeda: *su nutrimento es poco, y desciende presto al estómago...dan poca fuerza al cuerpo, engendran muchas superfluidades y flemas... son de difícil digestión.* Prefieren los de mar a los de río.

Se entiende bien que Luis Lobera de Ávila en su *Libro de las cuatro enfermedades cortesanas*, escrito en 1544, incluyese la gota como una de las principales. A Felipe II, un hombre menudo y por tanto con necesidad aparente de “calor vital” sus médicos le recomendaban una dieta rica en carne. Como padeció desde muy joven la gota, los médicos redoblaban su recomendación alimentaria carnívora, con lo cual el pobre Rey Prudente hubo de hacerse una cama especial, dotada de un armazón de hierro, para evitar el roce de las sábanas sobre su cuerpo, pues ese leve contacto le producía dolores insufribles.



## 2.4 Variaciones en el paradigma científico

### 2.4.1 La fisiología moderna

A lo largo del Renacimiento y, sobre todo, durante el Barroco empezó a introducirse la Ciencia moderna.

Nicolás Copérnico publicó su *De revolutionibus orbium coelestium* (1543) que acababa con el geocentrismo aristotélico y Andrea Vesalio, en el mismo año, la *De Humanis Corporis Fabrica*, que iniciaba el conocimiento realista de la anatomía humana y acababa definitivamente con la de Galeno. Curiosamente su fisiología humoral continuó intocada.

También en el siglo XVI nuestro Miguel Servet en su *De Trinitatis erroribus* (1531) un libro de Teología, al hacerse eco de la doctrina aristotélica sobre el alma, residente en la sangre, para explicar el paso de la irascible desde el corazón hasta la cabeza para convertirse en alma racional, explica la circulación menor de la sangre.

William Harvey en 1628 publicó *Exercitatio Anatomica Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*, en donde ya se describía la circulación menor y mayor de la sangre.

El descubrimiento, que modificaba rotundamente la teoría galenista, dejó incólume su fisiología humoralista.

Hemos de esperar a la llegada de Claude Bernard y la publicación en 1865 de *Introducción al estudio de la Medicina experimental* para asistir a la llegada de una nueva fisiología, apartada absolutamente de las creencias galenistas de tipo humoralista, y basada en la ciencia moderna.

### 2.4.2. La química moderna

Durante el siglo XVIII dominó el mundo de la química el paradigma del flogisto, defendido por el médico y químico alemán Georg Erns Stahl. Según el mismo las combustiones se producirían mediante la expulsión de un elemento llamado flogisto. Cuando se dieron cuenta de que los óxidos de los metales pesaban más que los metales, solucionaron el tema suponiéndole un peso negativo al flogisto. El descubrimiento del Hidrógeno parecía darles la razón.

Como es bien sabido el oxígeno fue descubierto de manera separada y simultánea por el inglés Joseph Priestley y el sueco Carl Wilhelm Scheele. Antoine Lavoisier también estaba trabajando en el tema, pero fue a partir de una cena con Priestley, quien estaba en París acompañando a Lord Shelburne que estaba realizando el Grand Tour, cuando se dio cuenta de la trascendencia del descubrimiento y elaboró su doctrina de la química neumática, inicio de la química moderna.

Para él toda oxidación es una combustión que se produce con aumento de peso al añadirse los átomos de oxígeno. Sus experimentos sobre la respiración humana le llevaron a determinar la respiración como una combustión. En la vieja fisiología galenista la respiración se consideraba el origen del pnêuma vital, necesario para activar las funciones vitales. Se obtendría en el corazón a partir del calor latente. Ahora se creyó desentrañar mejor

el mecanismo. El calor latente se conseguiría por medio de una combustión. En la misma el combustible es el oxígeno y el comburente los alimentos. En ese mecanismo se liberaría (en recuerdo del viejo flogisto) *calórico*, un elemento que Lavoisier consideró como tal. Antes que él, Robert Boyle había definido los elementos en el siglo XVII -de la manera en que los conocemos en la actualidad- pero no había proporcionado una tabla de los mismos. Lavoisier sí lo hizo con gran precisión, pero entre ellos incluyó al misterioso *calórico*.

Lavoisier también hizo un experimento, como en él era habitual, con la balanza. Observó que los individuos aumentan de peso luego de comer, pero al cabo de veinticuatro horas volvían al peso inicial. Si no se producía ese proceso, el individuo se sumiría en un estado de sufrimiento y enfermedad.

A partir de él se empezaron a intentar diferenciar los alimentos según sus *cualidades de combustión*.



Figura 5. Lavoisier y su esposa.

Hacia 1840 el químico alemán Justus von Liebig dividió los alimentos en dos categorías: los plásticos contribuyentes a la renovación de los órganos y los respiratorios, destinados a mantener el *fuego orgánico*, el antiguo *calor latente*. Los primeros tenían más nitrógeno, de ahí su asimilación a la antigua tierra, principal componente de la carne. Los segundos llevaban más carbono, de ahí su asimilación al fuego. Entre los primeros estarían las carnes animales, la caseína, la albúmina... y entre los segundos la grasa, el almidón, la goma, el azúcar, el vino, el aguardiente...

A partir de entonces se hicieron experimentos para determinar el origen de la grasa -en donde los alimentos respiratorios ocuparon un papel primordial- que llegaron a conclusiones revolucionarias. Identificaba los azúcares con las grasas y concluía que cuando el carbono no se quema

se acumula en las células en forma de grasa y aceite. En su concepto los alimentos respiratorios liberaban el calor necesario para efectuar los mecanismos vitales. Si se producía en exceso, el no consumido se almacenaba en el cuerpo en forma de grasa. De ahí que la gordura derivaría de la abundancia de ingesta alimentaria y de los excesos en el sedentarismo.

En 1882 un profesor de Patología de la Facultad de Medicina de París, Charles Bouchard, intentó evaluar el carácter hereditario de la obesidad. Sus trabajos le llevaron a distinguir dos tipos de engordamiento: el que provocaban los excesos alimentarios y el proveniente de una *influencia atávica*. Según él, los *sanguíneos pletóricos* tienden a engordar a consecuencia de sus excesos y los *linfáticos anémicos* por causa de su complexión.

En 1873 Max Joseph von Pettenkofer y Carl von Voit efectuaron un experimento alimentando a un perro exclusivamente con carne sin grasa. Gracias al mismo determinaron que un alimento plástico podía convertirse en comburente, con lo cual se subvertía la clasificación de Liebig y se centraba el problema en el *calórico*, pues todos los alimentos eran susceptibles de convertirse en grasa.

En 1870 Marcelin Berthelot estableció que *la combustión fisiológica se nos antoja como el gran regulador de las funciones*.

Antes incluso de sus conclusiones, en el *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales* (1865) en la voz alimentación, escrita por J-B. Fonssagrives, puede leerse el régimen expresado en unidades de valores combustibles. La referencia energética orienta la dieta y su contenido: 2.500 calorías diarias para un hombre medio, en reposo y que viva en un clima templado y entre 2800 y 4000 valorías según la intensidad del esfuerzo a realizar.

Ya todos los nutricionistas hablan de la obesidad producida o bien por exceso de alimentación o por defecto en *los mecanismos de combustión*, pero todos recurren al modelo energético.

A principios del siglo XX los norteamericanos Wilbur Olin Atwater, Francis Gano Benedict y sus colaboradores determinaron el metabolismo basal, o valor mínimo de energía necesario para la supervivencia.

En 1910 Marcel Labbé y Henri Stévenin constatan que la mayoría de los obesos tienen un metabolismo basal normal y sólo una minoría lo tiene debilitado por algún déficit endocrino como la insuficiencia tiroidea.

El primero de ellos, en 1929 afirmó: *existe un mecanismo regulador, pero ignoramos su núcleo*.

A partir de entonces, y hasta la Segunda Guerra Mundial trataron de desentrañar las hormonas y enzimas que participan en la acumulación de grasa, pero el paradigma del balance energético entre calorías ingeridas y gastadas es el más ampliamente aceptado por la comunidad científica, aunque en la actualidad se barajan nuevos planteamientos relacionados con ese mecanismo regulador del que Labbé decía desconocerlo todo.

## 2.5. La irrupción del peso

Hasta el siglo XVII la gordura o delgadez era cuestión subjetiva. A partir de ese siglo, Santorio, el inventor del termoscopio, antecedente del termómetro, instala en su casa un balancín monumental. Subido en el mismo trabaja y come para intentar determinar la ligereza o pesadez de su cuerpo a lo largo de un día o de una estación. También Jean Héroard, el médico del futuro Luis XIII, apunta día tras día el peso del alimento consumido por el Delfín.

En el siglo XVIII se incrementa la tendencia y aparecen tablas con registros de pesos del cuerpo, de la comida y de las evacuaciones. Autores ingleses como Bryan Robinson, John Linning o John Floyer, se dedican a esos menesteres. Jacob Leupold, en 1726, renueva la balanza de Santorio y propuso un instrumento reducido capaz de ser transportado. Un año antes, en París, un tal señor Desbordes propuso instalar en los lugares públicos una especie de balanzas romanas para pesar al público, como entretenimiento inocente, pero fue prohibido por la policía.

A mediados de siglo, John Wyatt inventó un aparato parecido a la balanza romana, en cuya bandeja, ancha y horizontal, se podía colocar un ser humano o un animal.

George Louis Leclerc, Conde de Buffon, en un apéndice de su *Historia Natural* (1777) establece una correlación entre estatura y peso, en cuatro escalones, para determinar la obesidad. El anatomista de Montpellier, François Boissier de Sauvages, aventura la cuantificación de las proporciones adiposas en su *Nosología*.

En la segunda mitad del siglo XIX las tablas de registros de pesos que seguían haciéndose se someten al cálculo estadístico. En 1832, Auguste Quételet ofrece unos cuadros y tablas en donde revisa las indicaciones de Buffon. Incorpora la edad y el sexo, con lo cual a cada altura le correspondería un peso “normal” establecido estadísticamente y distinto en los varones y las hembras.

Entre 1860 y 1880 Willian Banting y Louis Alexandre de Saint-Germain ofrecieron sus propias escalas, con lo cual no se unificó el concepto de gordura. Una misma altura de 1,68 metros para un hombre correspondía a un peso “normal” de 63,5 kg. para Quételet y 84 Kg. para Saint-Germain.

En 1826 Jean Anthelme Brillat Savarin, en su *fisiología del gusto* establece la necesidad de pesarse al principio y al final del proceso de adelgazamiento, sin embargo la balanza sigue siendo excepcional y se utiliza como atracción en los tenderetes de feria.

A partir de 1920 los anuncios estadounidenses proponen la balanza para quienes desean reducir de peso de manera científica. Se hace más manejable, se le añade una lupa que aumenta el tamaño de la aguja y del disco y se empieza a considerar elegante y cómoda. En Francia se comienza a considerar algo imprescindible en cualquier baño bien equipado y, de esa manera, se populariza su uso en el mundo entero.



Figura 6. Cinco libretitas para apuntar el peso (Principios del S.XX). CBGJP.

En España, desde principios del siglo XX la casa Bayer entregaba unas cartillitas, hermosamente ilustradas, dedicadas a anotar el peso en las oficinas de Farmacia. Las empleaba para hacer publicidad de sus medicamentos pero, sin ninguna relación con los mismos, añadía algunos lemas relacionados con el peso; desde: *Hay que controlar su peso*; *controlando su peso controla usted su salud*; hasta: *Linea bella...salud perfecta*, en donde se identifica ya no sólo peso con salud, sino con salud y belleza.

### 2.6. El ejercicio físico

Aunque el ejercicio se relaciona con el trabajo y, en las culturas católicas, con el castigo, el saber inmemorial de los populares refranes nos indica la buena consideración respecto a la salud que la actividad física tuvo entre los españoles: *quien suda a su salud ayuda*, dice un refrán. *Contra malos humores buenos sudores*, otro.

A principios del siglo XIX se vulgariza la gimnasia sueca como elemento de mantenimiento de la salud por Pehr Henrik Ling, pero es en el siglo XX y en lo que llevamos del XXI cuando cobra todo su auge.

Si la obesidad se considera fruto de la desviación en la balanza energética, parece absolutamente razonable que, para evitarla, se incremente el consumo mediante el ejercicio.

El primero en sugerir la idea, en 1907, fue Carl von

Noorden, una autoridad en obesidad y diabetes.

El paladín de esa postura fue Jean Mayer quien comenzó su carrera profesional en Harvard, fue rector de la universidad de Tufts en donde se creó la *Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging*. Empezó a ensalzar el ejercicio como método de controlar el peso en 1950. Su influencia creció en 1960 y en 1966 el U.S. Public Health Service recomendó por primera vez la dieta y el aumento de la actividad física como claves en la pérdida de peso.

En 1989 Xavier Pi-Sunyer, director del Roosevelt Hospital Obesity Research Center de St. Luke, en Nueva York, luego de revisar los estudios existentes llegó a la conclusión de que no se producía disminución del peso con el aumento de ejercicio físico.

Las directrices publicadas por la American Heart Association y el American College of Sports Medicine, en agosto de 2007 consideran razonable que, comparadas con las personas que consumen poca energía, las que tienen un gasto de energía diario relativamente elevado tendrán menos posibilidades de ganar peso con el tiempo, sin embargo afirmaban que *hasta el momento, los datos que apoyan esta hipótesis no son especialmente convincentes*.

### 3. ASPECTOS SOCIALES Y ESTÉTICOS DE LA OBESIDAD.

#### 3.1. Prehistoria

Durante la Prehistoria es difícil suponer la existencia de la obesidad por las circunstancias en que se desarrolló. A partir del Neolítico pudiera darse algún caso, pero las circunstancias alimenticias y sanitarias lo hacen improbable. Pese a ello se conservan varias pequeñas esculturas llamadas *venus*, la más conocida la de Willendorf, tallada en piedra caliza, de unos 25.000 a.C (Museo de Historia Natural de Viena) y también la de Lespugue, entre el 26.000 y el 24.000 a.C. (Museo del Hombre de París) realizada en marfil de mamut o la de Laussel, esculpida en un bloque de piedra caliza dura, de difícil datación (Museo de Aquitania en Burdeos).

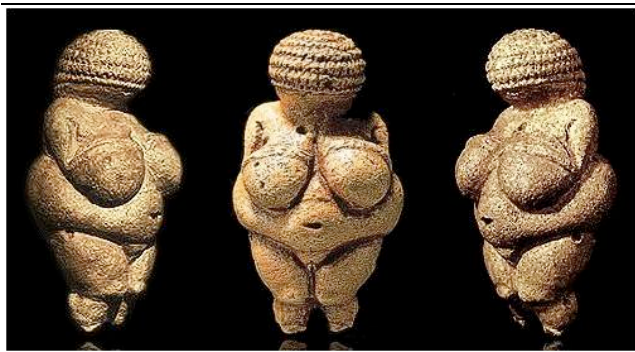


Figura 7. Venus de Willendorf.

Todas ellas son esculturas o tallas no realistas, en donde se representan, de manera muy voluminosa, el abdomen, las nalgas y las mamas, con grandes adiposidades. Generalmente se consideran símbolos de la fecundidad y de la maternidad, acaso con intenciones religioso-mágicas, no plasmaciones artísticas de la obesidad.

#### 3.2. Grecia y Roma

En Grecia vimos como Hipócrates se ocupaba de la obesidad, lo cual nos habla de su existencia, y Platón (s. V-IV a.C.) reclama una dieta equilibrada y moderada para mantener la salud, pues asocia la obesidad con la disminución de la esperanza de vida; incluso en *La República* menciona la importancia de la dieta (aunque puede referirse a la regla de vida en el sentido antiguo, no simplemente a la nutrición) cuando pone el ejemplo del carpintero enfermo.

En la Grecia clásica la belleza era un valor importantísimo, en el cual estaba incluida la formación intelectual, lo que llamaríamos belleza interior. En lo material se relacionaba con la armonía y el canon de belleza se establece mediante la proporción en las partes. Así entendido, la obesidad no tiene porqué ser fea, si es armoniosa y esa armonía se conjuga con un buen desarrollo espiritual e intelectual. Sin embargo la realidad de la escultura griega nos muestra personajes masculinos bien formados y musculosos y femeninos también proporcionados, sin excesiva delgadez ni gordura. Incluso su dios más carnal, Dionisio, el Baco de los latinos se

muestra como un joven hermoso y bien proporcionado en la estatua conservada en el Museo del Prado de Madrid, aunque éste ser orgiástico, amante del vino, de las bacanales y de la locura religiosa que podría llegar al *entusiasmo* curativo, ya se nos representa, en una estatua encontrada en Delos, como un hombre de edad mediana con cierto sobrepeso, sin lugar a dudas causado por su afición al vino y a los placeres de la mesa.

Galeno fue el responsable, como vimos, de las ideas médicas existentes en la sociedad durante casi diecisiete siglos y algunos de sus conceptos, por ejemplo los referentes al temperamento, se siguen empleando en el lenguaje cotidiano. En los aspectos histórico-sociales las condiciones fueron muy diferentes desde las primeras monarquías vitalicias del s. VI a.C. hasta los últimos emperadores titeres que caen bajo los húrulos de Odoacro en el 476. Los primeros patricios romanos, cuyos preceptos higiénicos se recogen en la obra de Catón el Censor (s. II-I a.C.) eran agricultores y padres de familia. Sus actividades relacionadas con la agricultura, el ejército o el Derecho, no les permitían llevar una vida relajada; tampoco la masa popular tenía una vida muelle, aunque los éxitos de Roma se cimentaron en la fuerza de sus ejércitos y en la tranquilidad de la ciudad, para lo cual tanto los soldados como los ciudadanos debían estar bien alimentados y sus sucesivos dirigentes se encargaban de proporcionarles una alimentación correcta (pan) y diversión frecuente (circo). Durante los primeros tiempos el alimento tradicional fue el *puls* una especie de gachas de harina o de trigo. En tiempo de mayor abundancia se preparó el *puls iuliano* con ostras, sesos y vino especiado. El alimento básico era el trigo y el vino; también la leche de cabra o de oveja, las aceitunas y la carne preferentemente la de cerdo. El garum fue una salsa muy deseada, constituida por vísceras y trozos de pescado curados en salmuera y madurados al sol. Lo empleaban para aderezar multitud de platos. Tradicionalmente los romanos tomaban un desayuno abundante, un almuerzo, al medio día, a menudo compuesto de las sobras de la cena del día anterior y una cena abundantísima al atardecer. Entre los nobles y patricios fue adelantándose el horario de la cena. A partir del s. II en muchas ocasiones comenzaba hacia las tres de la tarde y se prolongaba hasta bien entrada la noche. Generalmente había una entrada de ensaladas, aceitunas, ostras, pescado en salazón, ayudados de *muslum* (vino con miel). A continuación el plato fuerte (prima mesa), varias presentaciones de carne o pescado, excelentemente decorado y regado con vino mezclado con agua y por fin los postres (secunda mesa) de frutas, frutos secos y dulces acompañados de un vino más dulzón. Luego comenzaba la sobremesa o velada con juegos, danzas y música. Entre ésta élite patricia no es de extrañar la aparición de la obesidad y la perplejidad de los médicos galenistas ante la misma por considerarla sangre mal transformada, no en carne, sino en flema o en agua.

Entre los emperadores tuvo fama de glotón Vitelio que sólo gobernó entre abril y diciembre del año 69. En su corto periodo de gobierno gastó en banquetes más de mil

millones de sestercios y antes de ser asesinado por la plebe se decía que había estado comiendo sesos de alondra con miel.

De Clodio Albino, de gobierno algo más duradero (196-197) hombre con fama de poseer una gran belleza, un hábil y cruel militar y persona de acción que acabó suicidándose al ser vencido por las tropas de Septimino Severo, se dice que consiguió tomarse quinientos higos, cien melocotones, diez melones, cuarenta y ocho ostras y dos kilos de uvas en un larguísimo desayuno, aunque no sé si esa leyenda se difundió para intentar poner de manifiesto sus “proezas” físicas.

Marco Aurelio Antonino Augusto s. III, Heliogábalo, además de llevar una errática vida sexual se divertía invitando a cenar a los siete hombres más gordos de Roma. La guardia pretoriana lo ahogó en los excrementos de una letrina y su cuerpo arrastrado por la multitud fue arrojado al Tíber, para que no encontrara sepultura.

Pese a estas rarezas de los emperadores divinizados, los romanos siguieron conservando el canon estético griego, reforzado por su culto a la fuerza física y a la competitividad, en el ejercicio y en la batalla, y a la victoria en ambos.

### 3.3 Edad Media

Durante la Edad Media, en la Europa Occidental cristiana la sociedad se dividió entre quienes gobernaban y guerreaban (bellatores) los que estaban dedicados al servicio divino (oratores) y quienes trabajaban (laboratores). Sólo los pertenecientes a los dos primeros estamentos tenían garantizada la abundancia y calidad de su alimento. Por tanto la gordura –que todavía no se relacionaba de manera directa con la ingesta alimentaria, por mor de las teorías galenistas- era bien considerada. Un caballero debía ser fuerte e incluso robusto para poder competir en los torneos y las batallas en donde la corpulencia era fundamental. Por eso se distinguía entre el gordo y el muy gordo. Sólo se intentaba poner remedio cuando la obesidad resultaba incapacitante.

Felipe I, rey de Francia entre 1060-1108 tuvo que emplearse a fondo para reprimir las revueltas ocasionadas por la hambruna durante su reinado. Pese a ello cuando murió estaba tan obeso que no podía montar a caballo. Su hijo Luis VI, fue conocido como Luis el Gordo reinó desde la muerte de su padre hasta 1137. Se le conoce también como el batallador, por las numerosas batallas en que intervino para intentar moderar las ambiciones de los señores feudales. Pese a ello, al final de sus días era incapaz de montar a caballo a consecuencia de su obesidad.

En las crónicas francesas se recoge que cuando el rey de Francia conoció al duque de Normandía y rey de Inglaterra, Guillermo I (1066-1087), conocido como Guillermo el Conquistador, exclamó que parecía una embarazada.

Los cronistas de su fallecimiento, sucedido durante los combates de Nantes en julio de 1107, no zanjaron la cuestión de si se debió a un golpe tras la caída de su caballo o a una

enfermedad causada por el calor y su extrema corpulencia.

En España es conocido el caso de Sancho I, el Craso, rey de León. Subió al trono en el 956 y dos años más tarde fue rechazado por los nobles leoneses y castellanos debido a su extrema gordura. Sancho acudió a su abuela, Toda de Pamplona, quien hizo un acuerdo con Abderramán III de Córdoba para recuperar el reino. Sancho acudió a Córdoba en donde fue tratado por el médico del califa, Hasday ibn Saprut, de religión judía, quien le mantuvo con infusiones durante cuarenta días. Algunos dicen que para impedirle cualquier tentación le cosió la boca y en las infusiones añadía cantidades considerables de Triaca Magna, la panacea universal que contenía opio. Además un ejército pamplonés-musulmán tomó Zamora en 959 y León en 960 restaurándole en su trono en donde continuó hasta su muerte en el 966 que no fue pacífica, sino a consecuencia de la ingestión de una manzana emponzoñada, ofrecida por el conde Gonzalo Sánchez.

Durante la Edad Media, sin embargo, la gordura no resultó estigmatizada, ni siquiera en sus grados extremos. Era sobre todo un símbolo más del poder.

Hay, sin embargo, un punto discrepante en este consenso generalizado: la Iglesia católica.

El exceso de grasa atacaba también a los oratores, a los clérigos, otro de los estamentos dominantes medievales.

San Pablo, en el s. I, en su *Epístola a los Filipenses* ya había atacado como enemigos de Dios a aquellos cuyo dios es su barriga. San Agustín en el s. V y el Papa San Gregorio I en el s. VI, incluyeron la glotonería entre los siete pecados capitales. Durante la Edad Media fue calificada de pecado venial.

Jean de Salisbury (†1180) obispo de Chartres, en su texto: *La guerra y el debate entre la lengua, los miembros y el vientre*, describe al estómago como un *fuente lleno de gas infecto, saco repleto de basura o pozo repugnante*.

M. Vincent-Cassy, en el siglo XIII, en su texto sobre los animales y los pecados capitales identifica al cerdo con el glotón y la abyección con la gordura, no basándose en cuestiones estéticas sino en consideraciones morales.

El hombre grueso que durante toda la Edad Media se había visto representado por la fuerza, la tranquilidad y la osadía del oso en las cortes medievales, pasa a verse representado por el cerdo y el papel del caballero fuerte y victorioso se simboliza en la fuerza y agilidad del león.

### 3.4. Renacimiento

Durante el periodo la tendencia bajo-medieval se acentúa y la gordura pasa a ser considerada también un defecto de la gente simplona y popular, más que una de las características de la nobleza, lo cual nos habla también de una época de mayor prosperidad y de los cambios nutricionales impuestos por la agricultura viajera, en éste caso de los aportados por los descubrimientos de los navegantes españoles y portugueses.

Philippe de Commines, en sus *Memorias* se burla de Eduardo V de Inglaterra de quien afirma murió *ahogado* bajo su peso. Lo que no impidió que uno de sus sucesores,

Enrique VIII de Inglaterra, famoso por su ruptura con la Iglesia romana y por la trágica solución dada a varios de sus divorcios, acabara su vida con una excesiva gordura que Hans Holbein transformó en impresionante majestuosidad.



Figura 8. Enrique VIII de Inglaterra. Cuadro de Hans Holbein. Galería Nacional de Arte Antiguo (Roma).

En el festín colectivo retratado en el *Libro de la caza* de Gastón de Phoebus, vemos a los sirvientes, capataces y palafreneros con el rostro basto y dotados de una gran barriga, mientras los nobles, además de mantener modales refinados, aparecen con la cara afilada y la cintura esbelta, lo cual nos lleva a la iconografía derivada de la publicación del *Ingenioso hidalgo Don Quijote de la Mancha*, en donde Miguel de Cervantes representa al hidalgo Don Quijote, al borde mismo de la extenuación de pura delgadez, mientras su escudero Sancho Panza, en su propio apellido lleva impresa la cualidad obesa atribuida a las clases populares en su libro publicado a principios del Barroco.



Figura 9. Don Quijote y Sancho. Gustave Doré.

Baltasar Castiglioni en *El Cortesano* habla ya de ligereza y habilidad y esas cualidades, añadidas a la fuerza, son las que estéticamente debían preponderar.

A Carlos V, tras su victoria contra los protestantes en Mülberg, le entregaron al Duque Francisco I de Sajonia de quien se burlaban los cortesanos por su gran volumen y le calificaban de *bota* y le describían como *gordo, seboso y fondón*.

El propio emperador Carlos, aunque no famoso por su gordura, que probablemente no llegó a desarrollar, sí lo fue por su inmenso apetito, por las recepciones a la manera flamenca y por la gran cantidad de alimentos y bebidas consumidas incluso en su retiro de Yuste.

La tendencia a la frugalidad y las buenas maneras en la mesa es uno de los objetivos de la temprana sátira de François Rabelais quien, pese a su condición de médico, se ríe de los nuevos usos aristocráticos con su personaje Gargantua, con dieciocho papadas, un vientre descomunal y su compleción *maravillosamente flemática*.



Figura 10. Gargantúa. Gustavo Doré.

En el Renacimiento, sin embargo, el principio de rechazo de la gordura no viene acompañado de una apología de la delgadez, asociada a lo patológico, sino de la consecución de un equilibrio.

El médico y agrónomo francés Jean Liébault en su *Tres libros sobre el embellecimiento y ornamento del cuerpo humano*, afirma que *la obesidad es más conforme con la belleza que la delgadez*.

### 3.5. Barroco

Durante el siglo XVII continúa la situación ambigua respecto a la gordura. La excesiva se condena, como hace Louis de Rouvroy, Duque de Saint Simón en sus *Memorias* con respecto al Príncipe de Mónaco a quien califica de *gordo como un tonel, incapaz de ver más allá de su barriga*. Sin embargo, el hombre de sangre real, alto, considerablemente gordo, pero sin ser achaparrado, de aspecto distinguido y noble, sin ninguna rudeza, le parece estéticamente agradable.

Durante ese mismo siglo la obra de Pedro Pablo Rubens evidencia un gusto personal por la voluptuosidad de la carne, pese a que al mismo tiempo exprese, personalmente, la voluntad clásica de la esbeltez. Su obra es tomada, en la actualidad, por un ensayo, en ocasiones desmesurado, sobre los efectos de la gordura. La misma fascinación que presenta, en la actualidad, el pintor y escultor colombiano Fernando Botero, en una época en que la obesidad está completamente estigmatizada, a diferencia del siglo XVII, en que todavía se mantenía una cierta ambigüedad.



Figura 11. Baco de Pedro Pablo Rubens. Galería degli Uffizi (Florencia).

Testimonio de la misma sería la correspondencia de la Marquesa de Sévigné. Madame de Sévigné se inquieta ante la delgadez de su hija, consulta a Guy Crescent Fagon, Médico de Luis XIV y le da consejos para engordar. Quiere que aumente de peso sin ponerse gorda, corpulenta, ni quedarse embarazada, mientras ella hace esfuerzos para adelgazar. La marquesa resulta una buena muestra de las inquietudes aristocráticas francesas y muy probablemente europeas. No quería estar escuálida; tampoco gorda y esas características las relacionaba con la belleza, con la esbeltez, no con la salud. Para mantener la segunda estaba dispuesta a otra serie de sacrificios, como alimentarse con carne de víbora para absorber, en teoría, las impurezas del cuerpo, al igual que otros nobles italianos o españoles.

Como la gordura es cuestión estética, no sanitaria, el juego con las ropas se convierte en tema central.

En el siglo XV las mujeres empleaban un simple cinturón de tela entorno al vientre. En 1685, Jean Liébault en su *Tesoro de remedios secretos para las enfermedades de las mujeres* describe las cinchas de piel con cordones; los corsés para contener los vientres excesivos. También propone contenciones a base de láminas de acero. El invento más habitual unía unas ballenas o barbas que atravesaban la tela y placas rígidas cosidas en el interior de la misma que ya eran habituales en el siglo anterior. La prenda se emplea por hombres y mujeres, pero mucho más

por las segundas.



Figura 12. Picnic (1989, colección privada). Fernando Botero.

### 3.6. La Ilustración

En la *Galerie de modes* de París, hacia 1780, puede verse confirmada una considerable reducción en la talla femenina y mayor libertad en el volumen masculino. Para los hombres el volumen rollizo se considera normal, incluso prestigioso, mientras el talle femenino ha de ser invariablemente esbelto. Los hombres de finanzas, los banqueros y negociantes se representan con gravedad opulenta y obesa adquirida en sus negocios sedentarios que ya no precisan de ningún tipo de acción. Las mujeres han de aparecer esbeltas, pero esa aparente delgadez debe estar en justo equilibrio con la gordura y no es necesario que sea real, puede aparecer gracias al uso de un potente corsé.

En el siglo XVIII también empieza a preferirse hablar de obesidad. Lo hace Antoine Furetière en su *Dictionnaire* de 1701; también en la *Encyclopédie* en 1760, la obesidad aparece como término médico, una forma de corpulencia excesiva.

También aparece un nuevo tipo de crítica social en donde el gordo ya no es sólo el palurdo inculto e incapaz, sino que puede ser un personaje *inútil, improductivo y privilegiado*. La gordura se considera característica de quienes tienen *fortuna, de quienes engordan con la sustancia que extraen a la viuda y al huérfano, mientras el pueblo muere de hambre*, como aparece en el *Cancionero histórico del siglo XVIII* de Émile Raunié.

Luis XVI engordó durante los primeros años de su reinado. Los médicos consideraron peligrosa su corpulencia. Trataron de reducir la cantidad de alimentos, le impusieron caminatas y le recomendaron agua de Vichy, sin resultado alguno. La falta de descendencia agudizó la sospecha de debilidad real. Cuando lo detuvieron, en 1791, le descalificaron por gordo, impotente y los revolucionarios no tuvieron problemas para presentarle como un ser degenerado debido a su gordura e impotencia.

### 3.7. El siglo XIX

Brillat-Savarin señala el exceso abdominal como un síntoma específicamente masculino. Los vientres

burgueses, con una adiposidad moderada, tienen una buena consideración. Son activos y capaces de entrar en todo tipo de luchas. Sin embargo los banqueros o los aristócratas excesivamente gordos, carecen de cualquier tipo de consideración social. Rápidamente también el vientre burgués cae en el descrédito. Los modelos de *La Mode parisienne* o el *Journal des tailleurs* tiene un fuerte torso, un ancho de hombros exagerado, cintura marcada y pantalones ceñidos, aunque la obesidad mediana sigue siendo bien aceptada, lo que no sucede en el caso femenino para las cuales la delgadez y fragilidad siguen siendo forzosas. Sin embargo a finales del XIX los modernos fisiólogos y anatomistas afirman el desarrollo de la musculatura abdominal es la mejor retención para la gordura.

Es el citado Brillat-Savarin quien a mediados del siglo XIX intenta crear una guía del bien vivir, acorde con el epicureísmo clásico, en donde predominaría la imagen del gourmet sobre la del comilón.

También en 1843 Paul Émile Daurant-Forgues y Jean Jacques Grandville, en *Las pequeñas miserias de la vida humana* nos presentan el drama del obeso, víctima de bromas y desaires y con un sentimiento constante de desgracia.

A partir de la última parte del siglo XIX se popularizan los trajes de baño y los cuerpos gordos se convierten en objetivo de chanzas. También la moda femenina varía y desaparecen las formas acampanadas que ocultaban la figura.

Para estigmatizar, aún más si cabe, la gordura, Cesare Lombroso, médico y criminólogo italiano, iniciador de la frenología y del establecimiento de una supuesta

antropología del criminal nato, señaló entre los signos degenerativos de criminales y prostitutas que el peso medio era superior al de quienes no lo eran y las prostitutas adquirirían con los años una *corpulencia enorme*, hasta convertirse en *monstruos obesos*.

De ahí que a finales del siglo XIX comiencen las dietas de reducción calórica y otras más peligrosas. En 1880 se aconseja la ingesta de segregaciones de tiroides de cordero debidamente procesadas por el farmacéutico y el ejercicio físico continuado, así como la asistencia a termas específicas para adelgazar.

### 3.8. El siglo XX y XXI

Al tiempo que una epidemia de obesidad se extiende por el mundo occidental y buena parte de los países en vías de desarrollo, el hambre sigue siendo un problema en el mundo. Desde principios del siglo XX se vuelve a planteamientos estéticos de los griegos según los cuales sólo el músculo sería bello, así como lo dinámico, lo esbelto, lo flexible y lo joven. La gordura, además de su aspecto estético se convierte –con realismo– en anuncio de enfermedades cardíacas o metabólicas muy graves y también en un estigma social, no sólo por las bromas y caricaturas que hacen de su vida un martirio, sino por la exclusión social, denunciada por Heri Béraud desde 1922 en *El martirio del obeso*, en donde se explica la ausencia de posibilidades de trabajo e incluso la consideración de causa posible de despido laboral.

La obesidad, incluso la mediana, resulta proscrita en el panorama masculino, pero en el femenino aparece la extrema delgadez que obliga a tremendos y continuados sacrificios en la nutrición y el ejercicio físico.



Figura 13. Cuatro anuncios de específicos de principios del siglo XX. CGBJP.

No siempre fue así en España. Si hacemos el curioso ejercicio de observar la belleza física a través de algunos reclamos farmacéuticos que utilizan a las mujeres como atractivo a principios del siglo XX, aunque el específico anunciado no tenga mucho que ver con ellas, nos encontramos desde una talla “europea” en el anuncio de las *pastillas digestivas EBREY*, hasta otras más del gusto

mediterráneo, en donde las formas femeninas son mejor aceptadas. Tendríamos las *píldoras de Reuter*, con una señorita oronda pero de cintura de avispa, conseguida, probablemente con el corpiño encorsetado; otra señorita moderna, con ropas holgadas y apariencia de normalidad en su peso, en los *laxoconfites del Dr. Richard* y otra exuberante en su aparente laxitud exótica para



promocionar la *emulsión de Scott*.

Los gustos mayoritarios se pueden pulsar mejor en las revistas de moda o literatura. En la litografía de *L'Esprit Français* de 1911, vemos bañarse a una señorita delgada, pero sin excesos, que provoca una auténtica conmoción entre los paseantes masculinos playeros, seguramente porque pese a la pudibundez de su bañador para los gustos actuales, en el momento resultaría levemente escandaloso.



Ça m'ennuie de me baigner devant ce tas d'imbéciles

M. BOSSAY

Figura 14. *L'Esprit Français* (1911).

Sin embargo la portada del semanario ilustrado español *¡Ahí va!* de marzo de 1912 recoge la fotografía de la Bella Montalvito quien, al parecer, había actuado, supongo que con éxito, en varios teatros de España. La tal *belleza* era cupletista y seguramente resultaba excitante para los sentidos de sus admiradores pero, como se ve, está sobrada de carnes, cinchada con un potente corsé, dotada de ropas que parecen enaguas amplias y con una mirada bovina que pretende ser o incitante o simpática. Lo cual explica que, en un mundo sin globalizar, la moda no era una dictadura tan férrea como parece serlo en la actualidad.

Desde finales del siglo XIX la extrema obesidad se había convertido en monstruosa e incluso se exhibía como atracción en barracas de ferias. A partir de principios del siglo XX esos espectáculos empiezan a ser intolerables para la mayoría y el obeso extremo pasa a ser un caso clínico. Sin embargo el obeso también pasa a ser considerado como alguien que elude el cuidar de sí mismo, falto de voluntad y de dominio: un fracasado, alguien incapaz de cambiar; continua siendo un ser estigmatizado.



Figura 15. *¡Ahí va!* Revista semanal ilustrada (1912).

#### 4. SOBRE ALGUNOS GORDOS ILUSTRES

A lo largo de éstas páginas ya hemos mencionado a varios: miembros de la realeza, de la aristocracia o personajes literarios.

Entre los reyes españoles algo se ha dicho ya de los Austrias. Los primeros Borbones no destacaron, precisamente, por su gordura, sí por otras patologías más incapacitantes. En el descarnado retrato que hizo Francisco de Goya a la familia de Carlos IV, tanto el monarca como su esposa, la reina María Luisa, aparecen más que rollizos, con un aspecto abotargado poco aristocrático, infrecuente en los retratos efectuados por un pintor de cámara, amigo del pintor fue el influyente boticario ilustrado Casimiro Gómez Ortega, sobrino de José Hortega, que ¡cual orondo debía estar! que era conocido como “el gordo” Ortega.

Fernando VII se ganó a pulso su mala prensa entre todos los monarcas españoles. En su retrato se refleja una gordura moderada y una inmoderada idiocia. Isabel II gozó de una buena salud. Sólo tuvo algunos trastornos gastrointestinales debidos a sus malos hábitos alimenticios que propiciaron una gordura incipiente, transformada en obesidad tras su matrimonio; pese a ello es más conocida por su liviandad amorosa que por su amor excesivo a la comida.

Entre los gobernantes mundiales ninguno ha tenido tanto poder, en el mundo contemporáneo, como los presidentes de los Estados Unidos de América. Entre ellos hay uno, el vigesimoséptimo, William Howard Taft,

gobernó entre 1909 y 1913 y fue francamente obeso. Hombre de metro ochenta de altura, llegó a pesar ciento cincuenta y ocho kilogramos, pese a que estuvo casi toda su vida a dieta y controlado por los mejores especialistas de su época. Antes de ser elegido para presidente fue Procurador General de los Estados Unidos, Gobernador General de Filipinas, Secretario de Guerra y Gobernador temporal de Cuba. Siguiendo los consejos de Nathaniel E. Yorke-Davies adoptó una dieta muy moderna, exenta de grasas y baja en calorías. Escribía a su médico dos veces a la semana, llevaba un control diario del peso y contrató a un entrenador personal que le hacía montar a caballo, pese a lo cual estuvo toda su vida adelgazando y recuperando lo perdido.



**Figura 16. William Howard Taft. Presidente de Estados Unidos de América (1909-1913).**

Entre los cantantes de ópera es tan frecuente la aparición de la corpulencia que el imaginario popular los presenta casi siempre obesos. Baste recordar a Monserrat Caballé, en sus mejores momentos o al fallecido Luciano Pavarotti, aunque hay otros varios en la actualidad que no cumplen con el cliché preconcebido mediante el cual se identifica potencia y calidad bucal con rotundidad física.

También el estereotipo de los actores de cine o teatro les hace parecer delgados, si pensamos en ellos de improviso. Las excepciones, entre las máximas estrellas masculinas son frecuentes. No así entre las féminas.

En el cine mudo destacan, en primer lugar Stan Laurel y Oliver Hardy, conocidos entre nosotros como el gordo y el flaco; en el cual Hardy era un obeso excesivo pero mucho más avispado que el bobalicón Laurel y, entre ambos, hicieron las delicias de los niños durante los años cincuenta.

Menos conocido en España fue Roscoe Arbuckle, aunque su mote: *Fati* se utilizó popularmente para designar

a los gordos. Su carrera cinematográfica acabó a consecuencia de un escándalo en donde el sexo, el alcohol y la impotencia, acabó en violación y asesinato.

En la actualidad pocas personas se acuerdan de Charles Laughton, pero sus películas no habrían sido las mismas sin su presencia excesiva y morbosa. También el personaje de Agatha Christie, el detective Poirot, lo vemos reflejado en un Peter Ustinov muy pasado de peso, que representó también a un Nerón, gordo, infantil y malévolo, en *Quo Vadis*. Pedro Picapiedra encontró su actor ideal en un John Goodman obeso. Marlon Brando bordó el papel del padrino a consecuencia o a pesar de su extremada gordura final; James Gandolfini representó como nadie al líder de una familia mafioso en la que los gordos abundaban y no precisamente repletos de buenas ni inocentes intenciones. Orson Welles siempre fue un personaje robusto. Aprovechó el desmesurado exceso de peso de sus últimos tiempos para representar de forma magistral algunos personajes shakesperianos, como el Falstaff de *Campanadas a medianoche*. En otro registro, Gérard Depardieu ha representado al orondo Obélix, con acierto y sin deber hacer un gran esfuerzo para simular su extraordinaria corpulencia, tal y como la pensaron para el tebeo René Goscinny y Albert Uderzo. También el antaño delgadísimo y muy hortera bailarín, John Travolta, ha sido capaz de enfrentar la gordura y la calvicie en la película de Pierre Morel, *From Paris with love*, e incluso representar a una de las escasas mujeres gruesas de la gran pantalla travistiéndose en la película de John Waters, *Hairspray*.

Si deseamos ver mujeres gruesas en pantalla, protagonizando películas de calidad, nos hemos de ir a la filmografía de Federico Fellini, un amante de las mujeres exuberantes y, en ocasiones, desbordantes de exceso carnal, desde Anita Ekberg, la inolvidable protagonista de *La dolce vita* hasta la estanquera de *Amarcord*, María Antonietta Beluzzi.

La gran película sobre los excesos gastronómicos, no sobre la obesidad, es la de Marco Ferreri, *La grande bouffe*, en donde prima el humor negro, un tanto anárquico del director. Cuatro personajes interpretados por inmensos actores se reúnen un fin de semana para llevar a cabo un suicidio colectivo mediante la ingesta desmesurada de alimentos exquisitos. La película es una parábola excesiva sobre la sociedad de consumo que lleva a una lectura errónea del epicureísmo, en éste caso llevada hasta sus últimas consecuencias.

Absolutamente relacionada con el tema estaría la película *Gordos*, realizada por Daniel Sánchez Arévalo en 2009, en donde se relatan cinco historias de personas obesas reunidas en un grupo de terapia con un tono de comedia, con algunos toques dramáticos.

Para la nómina de autores literarios gordos: Balzac, Galdós, Flaubert, Dickens, Chesterton... y de sus personajes obesos entre los que nos encontramos a Jacinta de Pérez Galdós o Ana Ozores de *La Regenta* de Clarín o la misma madame Bovary de Flaubert, les proponemos la lectura del trabajo que, sobre el tema, nos brindó Almudena Grandes, ella misma una mujer opulenta, en el

ciclo *Con otra mirada* de la Fundación de Ciencias de la Salud.

Añadiremos un nombre más, aunque no sea del gusto de la escritora; el de Edgard Neville. Edgard Neville estudió la carrera de Derecho y entró en el cuerpo diplomático. Su primer destino fue Washington y en los Estados Unidos se hizo amigo de las estrellas de Hollywood, singularmente Charles Chaplin. Durante la II República fue miembro de Izquierda Republicana y se le destinó a la embajada de Londres, en donde Pablo Azcárate no confió demasiado en él. Luego de romper con los republicanos marchó a París, en compañía de la actriz Conchita Montes, pese a que estaba casado, tenía un hijo y había pasado una temporada de gran ajetreo sentimental en América. En 1937 apareció en Salamanca y empezó a encargarse de las tareas de propaganda del frente franquista. Tras la guerra civil su familia recuperó casi todas sus posesiones y se dedicó a la actividad literaria y cinematográfica, además de a su pasión por la gastronomía, con lo cual se convirtió en un hombre muy gordo, con casa en Marbella dedicado a la buena vida sin molestarse por los encontronazos con la censura y sin dejar nunca rematada su obra. Su principal interés fue el buen vivir e hizo cuanto le vino en gana amoldándose a las exigencias históricas del momento sin mayores críticas, muy por el contrario efectuando un derroche de simpatía y cordialidad. Según Eduardo Haro Tecglen, después de sus comidas majestuosas pedía sacarina, *porque el azúcar engorda mucho*. Como podía suceder murió de un infarto. Cansado de que le dieran la murga con su exceso de peso dejó escrito un epitafio: *aquí yace Edgar Neville, que al final se quedó en los huesos*.

Hoy en día, la estupidez secular cristaliza en ese prejuicio moral establecido sobre el gordo, ya no por los posibles problemas físicos del mismo –cuestión de su absoluta incumbencia personal- sino por la satanización de la obesidad por una sociedad mediatizada por el culto al cuerpo, por lo igualitario, por la salud hasta la mismísima muerte, como si no hubiera otro remedio que morir, pero hacerlo todos sanos, en conjunto y en el mismo tanatorio higienizado y ausente de humos.

A este respecto, si los primeros en llamar la atención sobre el pecado de la gula fueron los católicos, ahora una revista progresista *Claves de la razón práctica*, titula su número de diciembre de 2013: *el pecado del mundo: ¿hasta cuándo la glotonería de pocos y el hambre de tantos?* En donde se recoge algo del problema: la desigualdad alimentaria, pero no todo el problema ni mucho menos pues ahora ya sabemos que la gordura no es cosa de sobrealimentados ricos, sino más bien de sobrealimentados pobres y si la glotonería es un pecado sería mejor dejarlo resolver en el interior de las conciencias o de los confesonarios, no convertirlo en un *pecado social* que estigmatiza más aún a los gordos quienes, en las sociedades desarrolladas, no suelen ser los más ricos.

## 5. BIBLIOGRAFÍA SUCINTA

- Braudel, Fernand. *Civilización material, economía y capitalismo, siglos XV-XCIII*. Tomo I, *Las estructuras de lo cotidiano*. Madrid: Alianza 1984
- Bravo, Ángela. *Femenino singular: la belleza a través de la Historia*. Madrid: Alianza 1996
- Brillat-Savarin, JA. *Fisiología del gusto*. Barcelona: Óptima 2001.
- Campillo Álvarez, José Enrique. *El mono obeso. La evolución humana y las enfermedades de la opulencia: diabetes, hipertensión, arterioesclerosis*. Barcelona: Crítica 2004.
- Eco, Umberto, de Michele, Girolamo. *Historia de la belleza*. Barcelona: Debolsillo 2010.
- Foz, Mario. *Historia de la obesidad*. [www.fundacionmhm.org](http://www.fundacionmhm.org)
- Gargantilla, Pedro. *Las enfermedades de los Borbones*. Madrid: La Esfera de los Libros 2007.
- Grandes, Almudena. *Las curvas de Fortunata. Una aproximación al tratamiento literario de la gordura*. En: *Con otra mirada. Una visión de la enfermedad desde la literatura y el humanismo*. Madrid: Taurus/Fundación de Ciencias de la Salud 2000; pp. 51-81.
- Hipócrates. *Tratados*. Madrid: Editorial Gredos 2007.
- Marañón, Gregorio. *Gordos y flacos*. Madrid: Espasa-Calpe 1936.
- Martínez Kleiser, Luis. *Refranero general ideológico español*. Madrid: Editorial Hernando/Real Academia Española 1989.
- Puerto, Javier. *El mito de Panacea. Compendio de Historia de la Terapéutica y de la Farmacia*. Aranjuez: Doce Calles 1997.
- Puerto, Javier. *La leyenda verde. Naturaleza, sanidad y ciencia en la corte de Felipe II (1527-1598)*. Salamanca: Junta de Castilla y León 2003.
- Taubes, Gary. *Cómo engordamos y qué hacemos al respecto*. Barcelona: RBA 2013.
- Varios Autores. *La ilusión de la belleza. Una geografía de la estética*. [Alicante]: Caja de Ahorros del Mediterráneo 2001.
- Vigarello, Georges. *Historia de la Belleza: el cuerpo y el arte de embellecer desde el Renacimiento hasta nuestros días*. Buenos Aires: Nueva Visión 2009.
- Vigarello, Georges. *La metamorfosis de la grasa. Historia de la obesidad. Desde la Edad Media al siglo XX*. Barcelona: Península 2011.





# Clock genes. Circadian rhythms and predisposition to obesity

**Title in Spanish:** *Genes Clock. Ritmos circadianos y predisposición a obesidad*

Marta Garaulet Aza<sup>1\*</sup>, Purificación Gómez Abellán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia e Instituto Biomédico de Investigación de Murcia (IMIB), Murcia, España.

**ABSTRACT:** Our physiology changes throughout the day and several physiological hormones display circadian rhythmicity. The alteration of this normal pattern is called chronodisruption (CD). In recent years it has been demonstrated that CD is related to obesity. Although several factors may be causing CD, one important aspect to consider is the failure in our internal clock. Indeed, studies performed in mutant animals have demonstrated that mutations in clock genes are related to obesity. In humans, mutations are rare (<1 % of the population). Nevertheless, it is rather common to have genetic variations in one single nucleotide (SNP) which underlie differences in our vulnerability to disease. Several SNPs in clock genes are related to obesity and weight loss. Taking into account that genetics is behind CD, the questions is: are we predestinated? We will see along these lines that nutrigenetics and epigenetics answer: "NO, we are not predestinated". Through nutrigenetics we know that our behaviours may interact with our genes and may decrease the deleterious effect of one specific risk variant. From epigenetics the message is even more positive: it is demonstrated that by changing our behaviours we can change our genome. Herein, we propose modifying "what, how, and when we eat" as an effective tool to decrease our genetic risk, and as a consequence to diminish CD and decrease obesity. This is a novel and very promising area in obesity prevention and treatment.

**RESUMEN:** Nuestra fisiología cambia durante el día y diversas hormonas muestran ritmicidad circadiana. La alteración de este patrón normal se denomina Cronodisrupción (CD). Recientemente se ha demostrado que la CD se relaciona con la obesidad. Aunque existen diversos factores que producen la CD, un aspecto importante a considerar es el fallo en nuestro reloj interno. Así, estudios realizados en animales de experimentación muestran que mutaciones en los genes reloj se asocian a la obesidad. En humanos estas mutaciones son poco frecuentes (<1 % de la población). Sin embargo, es bastante común tener variaciones genéticas en un solo nucleótido (SNP) que explican las diferencias en nuestra vulnerabilidad a la enfermedad. Se conocen varios SNPs en los genes reloj que se asocian a la obesidad y a la pérdida de peso. Teniendo en cuenta que la genética está detrás de la CD, la cuestión es: ¿estamos predestinados? A lo largo de estas líneas descubriremos cómo la respuesta nutrigenética y epigenética es: "NO, no estamos predestinados". A través de la nutrigenética sabemos que nuestros comportamientos pueden interactuar con nuestros genes y pueden disminuir el efecto nocivo de una variante de riesgo específico. A partir de la epigenética el mensaje es más positivo: al cambiar nuestros comportamientos podemos cambiar nuestro genoma. Según esto, proponemos modificar el "qué, cómo y cuándo comemos" como una herramienta eficaz para disminuir nuestro riesgo genético, y así disminuir la CD y la obesidad. Es por tanto esta un área muy novedosa y prometedora en la prevención y tratamiento de la obesidad.

\*Corresponding Author: garaulet@um.es

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

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 44-54

Language of Manuscript: Spanish

## 1. ¿QUÉ ES LA CRONOBIOLOGÍA?

Una de las características más evidentes de los seres vivos es la existencia de cambios rítmicos en su fisiología. En general, los organismos presentan un gran número de procesos que se producen de una manera periódica y previsible y que se pueden denominar «ritmos biológicos». La cronobiología, palabra derivada de tres términos griegos: *kronos* de 'tiempo', *bio* de 'vida' y *logos* de 'estudio', se define por tanto como la ciencia que estudia estos ritmos biológicos de los seres vivos.

Las primeras evidencias científicas de un ritmo biológico fueron proporcionadas por el astrónomo francés Jean Jacques d'Ortous DeMarian en 1729 (1), el cual

demonstró que los movimientos de apertura y cierre de las hojas de la planta *Mimosa pudica* se mantenían en condiciones de oscuridad constante durante varios días consecutivos. Posteriormente, Colin S. Pittendrigh (2) gracias al estudio de los ritmos biológicos de la mosca de la fruta *Drosophila*, descubrió los principios básicos en los que se basa la cronobiología moderna. En el ser humano, los primeros estudios de cronobiología, basados en los cambios a lo largo de las 24 horas del día (ritmos circadianos) de la temperatura corporal, los realizó en el siglo XIX el fisiólogo alemán L. Landois y fueron publicados por primera vez en el libro *Text book of human physiology* (1885), en el que escribió: «Por lo general, la

temperatura sube de un modo constante durante el día, hasta alcanzar su máximo de cinco a ocho de la tarde, y disminuye por la noche para llegar a su mínimo de dos a seis de la mañana». Hoy en día la temperatura corporal se utiliza como un importante marcador del sistema circadiano humano.

Desde hace años, además, se sabe que en el ser humano múltiples variables fisiológicas, aparte de la temperatura, presentan variaciones a lo largo del día. Por ejemplo, existen ritmos circadianos en el sistema de corticoides, de tal manera que éstos alcanzan su máxima producción o acrofase al inicio de la mañana, mientras que sus concentraciones plasmáticas disminuyen a lo largo del día para conseguir su nadir (o mínimo valor) antes de que el individuo se acueste. Otros ejemplos de ritmos de 24 horas en hormonas son los cambios en insulina, leptina, hormona del crecimiento o melatonina, entre otras. En este sentido, el conocimiento de las variaciones diarias de las diferentes hormonas y parámetros clínicos es de crucial importancia para el entendimiento del ser humano y en general del ser vivo.

## 2. ¿QUIÉN ORQUESTA ESTA VARIABILIDAD DE HORARIOS? ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA CIRCADIANO

El sistema circadiano de los humanos está compuesto por una red de estructuras jerárquicamente organizadas responsables de la generación de ritmos circadianos y de su sincronización con el entorno. Desde 1972 se conoce la existencia de un *reloj central* localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, que en condiciones ambientales naturales se «reajusta» cada día mediante una señal periódica de luz/oscuridad a través de los ojos. Aunque la luz (cambios luz/oscuridad) sea la principal señal entrante al NSQ, existen otras entradas periódicas, como son el horario de las comidas (cambios ingesta/ayuno) y el ejercicio programado (cambios actividad/reposo), capaces de poner en hora el sistema circadiano. Estos dos sincronizadores externos, la hora de la comida y del ejercicio, parecen influir principalmente a otros relojes que se encuentran en otros órganos de nuestro cuerpo. De hecho, desde el año 2001 conocemos que el marcapasos central, a su vez, sincroniza la actividad de varios relojes periféricos presentes en la mayor parte de nuestros órganos y tejidos tales como en el corazón, el pulmón, el páncreas y el tejido adiposo, entre otros, mediante la secreción cíclica de hormonas y la actividad del sistema nervioso vegetativo.

Además del descubrimiento de los *relojes periféricos*, se ha producido un enorme progreso en las dos últimas décadas en las técnicas bioquímicas y genéticas, que han contribuido al avance sustancial del conocimiento de las bases moleculares de la ritmicidad en los seres vivos. Es por ello que hoy en día se sabe que en los mamíferos, los componentes básicos de la maquinaria del reloj molecular operan en casi todas las células del cuerpo a través de una compleja red de bucles de transcripción-traducción y son capaces de modular la expresión de genes específicos y de sus productos con oscilaciones de 24 horas. Entre estos

*genes reloj* o *genes clock* se encuentran los conocidos como elementos positivos, *CLOCK* y *BMAL1*, que forman heterodímeros (*CLOCK-BMAL1*) y activan la transcripción de otros genes o elementos negativos, *PER* (Periodo 1, 2 y 3) y *CRY* (Criptocromo 1 y 2). Las proteínas resultantes *PER* y *CRY* se translocan de nuevo al núcleo e inhiben la actividad de *CLOCK-BMAL1*, por lo que presentan una función reguladora negativa (3). Además, estos relojes circadianos celulares son capaces de modular la expresión de múltiples genes dando lugar a importantes variaciones en la fisiología de la célula a lo largo de 24 h.

## 3. CUANDO EL SISTEMA CIRCADIANO FUNCIONA MAL: CRONODISRUPCIÓN

Durante estos últimos años en la ciencia de la cronobiología se ha introducido un nuevo término, la Cronodisrupción (CD) o interrupción circadiana, que se puede definir como la perturbación del orden temporal interno de los ritmos circadianos fisiológicos, bioquímicos y comportamentales (4). También se podría definir como la ruptura de la sincronización entre los ritmos circadianos internos y los ciclos de 24 horas medioambientales.

### 3.1. Cronodisrupción y enfermedad

Los resultados científicos actuales sugieren que la CD está estrechamente asociada con un aumento del riesgo de desarrollar ciertas enfermedades o un empeoramiento de patologías preexistentes, como el envejecimiento prematuro, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares o la obesidad (5).

*Envejecimiento prematuro.* El funcionamiento del sistema circadiano se ve afectado por la edad. Se ha demostrado que en edades avanzadas los ritmos circadianos se caracterizan por poseer la fase anticipada, una amplitud reducida, un empeoramiento de la habilidad de resincronización después de un cambio horario y una desincronización interna entre diferentes ritmos. Además, determinados estudios indican que la CD tiene un efecto directo sobre la aceleración del envejecimiento. Es por ello que la interrupción de los ritmos circadianos parece reducir las expectativas de vida, mientras que un funcionamiento correcto permite un aumento de la longevidad.

*Cáncer.* Estudios realizados tanto en animales como en seres humanos han documentado que una de las consecuencias de la CD es la iniciación y el desarrollo de cáncer. De hecho, se ha estudiado en humanos una relación entre la CD y el diagnóstico del cáncer. En pacientes con cáncer colorrectal, se ha asociado el hecho de poseer ritmos bien marcados con una mejor calidad de vida, mejor respuesta a la quimioterapia y mayor supervivencia.

*Enfermedades cardiovasculares.* El patrón circadiano normal de presión arterial se caracteriza por presentar los valores más bajos durante la noche y un máximo por la mañana coincidiendo con la hora del despertar de los individuos (dipper). Así, hoy en día se sabe que el mejor indicador para predecir el riesgo de infarto de miocardio es la presencia de valores de presión arterial elevados durante

la noche. Existen casos en los que los valores de presión arterial no se reducen por la noche todo lo esperado y son similares a los valores diurnos. Se ha observado que este patrón de presión arterial, denominado “no dipper”, es característico de trabajadores por turnos o personas ancianas que presentan una alteración de los ritmos circadianos.

*Obesidad.* Recientes estudios han mostrado que la obesidad se asocia con la alteración de los ritmos diarios. Muchas de las funciones del sistema circadiano relacionadas con el metabolismo –como la regulación metabólica de lípidos y glucosa o la respuesta a la insulina– pueden verse perjudicadas por la CD, contribuyendo a la fisiopatología de la obesidad. A continuación profundizaremos en la relación entre CD y obesidad.

#### **4. CRONODISRUPCIÓN Y OBESIDAD: EVIDENCIAS DE ESTA INTERESANTE RELACIÓN**

La obesidad se ha convertido en uno de los problemas más graves de salud pública en el siglo XXI y la morbilidad y mortalidad asociada a la obesidad continúa en aumento. Existen factores exógenos como por ejemplo tener un trabajo a turnos, o factores endógenos como es la genética, que presentan un papel importante en el desarrollo y en el tratamiento de la obesidad.

##### *4.1. Factores exógenos: horarios de comida como sincronizador del reloj circadiano*

En humanos los hábitos sociales actuales, tales como la reducción del tiempo de sueño, la irregularidad interdiaria del sueño-vigilia causado por el jet-lag, el trabajo por turnos, el aumento de la exposición a la luz brillante durante la noche, o el elevado consumo de “snacks”, son todos ellos factores que actúan sobre el cerebro induciendo una pérdida de la “percepción” de los ritmos internos y externos.

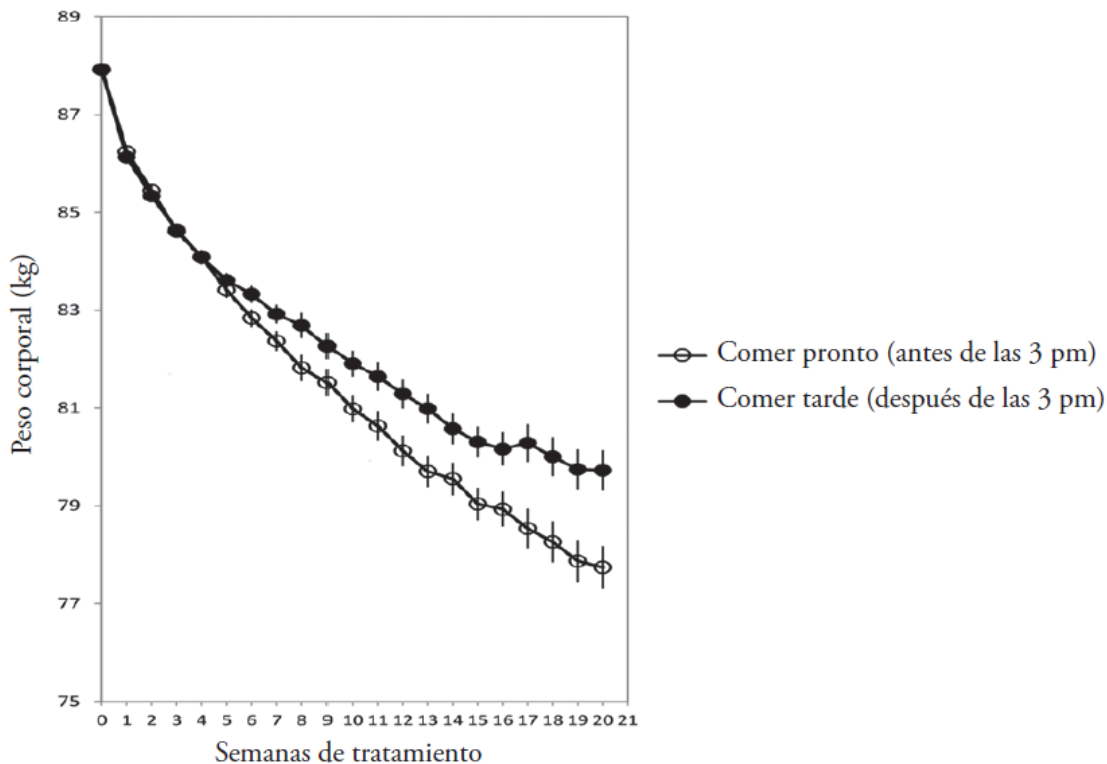
Es bien sabido que un horario regular de comidas ayuda a mantener el orden temporal interno del sistema circadiano, pero la sociedad actual de 24 h en la que vivimos hace que con frecuencia abandonemos estos patrones, no solo por el trabajo a turnos y el jet-lag, sino también y sobre todo en jóvenes, debido a las horas de estudio, de ocio y de placer, lo que se conoce como el «jet-lag social».

Paralelamente al incremento de la obesidad en los

últimos años la proporción de adultos en EEUU que se salta el desayuno ha aumentado de un 14 a un 25 % en el periodo de 26 años transcurrido entre 1965 y 1991 (6), lo cual plantea la cuestión de si podría haber una relación causal del horario de la comida en la obesidad. Así, durante años ha habido una creencia popular que defendía que saltarse el desayuno y trasladar la ingesta energética hacia la tarde-noche, suponía un aumento de la obesidad. Sin embargo, no ha sido hasta estos últimos años cuando la ciencia ha empezado a demostrar que el momento de la ingesta es un factor clave en la obesidad, independientemente de la ingesta calórica diaria.

Un estudio que ha resultado de relevancia en este campo ha sido el estudio longitudinal realizado por nuestro grupo de investigación en colaboración con el grupo de sueño de la Universidad de Harvard y la Universidad de Tufts, y publicado en 2013 en la revista *International Journal of Obesity* (7). En él hemos demostrado que en España, el momento de la comida principal del día era predictivo de la pérdida de peso. En esta población, comer después de las tres de la tarde, resultaba en una pérdida de peso menor que la de aquellos que comían antes de las tres. Estos resultados se mostraron en 420 personas obesas y con sobrepeso durante una intervención dietética de 20 semanas y resultó que este efecto era independiente de la ingesta total de calorías (**Figura 1**).

La importancia de este trabajo radica en que es el primero en demostrar que no solo «qué» comemos sino también «cuándo» lo hacemos es decisivo en la pérdida de peso. Además, los resultados previos fueron sorprendentes ya que tanto los comedores tempranos (antes de las tres) como los tardíos (después) presentaron ingestas y gastos energéticos semejantes, lo que hace necesario encontrar una explicación metabólica a estos resultados, así como tratar de explicar su conexión con el horario del tejido adiposo, órgano a partir del cual se moviliza la grasa corporal en la pérdida de peso. El hecho de haber demostrado previamente la existencia de un reloj periférico en el tejido adiposo (8), en el que el horario de máxima expresión de los genes más relevantes difiere en los distintos momentos del día nos hace pensar que el horario de comida pueda afectar a la diferente movilización o acúmulo de grasa en el tejido adiposo, y como consecuencia a la eficacia en la pérdida de peso.



**Figura 1. Diferencias en la pérdida de peso durante 20 semanas de tratamiento entre comedores tempranos (antes de las 3 pm) y comedores tardíos (después de las 3 pm). Fuente (7).**

*Estudios experimentales*

En el año 2009, los datos experimentales en animales mostraron que la inversión del ciclo de alimentación/ayuno, sin cambios en la ingesta calórica total, provocaba un aumento dramático de la ganancia de peso con una dieta de alto contenido graso, resultados que fueron confirmados en estudios posteriores usando diferentes modelos animales y diferentes diseños de estudio. También en el año 2009, datos experimentales en humanos en condiciones controladas de laboratorio (incluyendo una dieta isocalórica) mostraron que comer durante la noche y ayunar durante el día se acompañaba de una alteración de la tolerancia a la glucosa y una disminución de las concentraciones plasmáticas de la hormona de la saciedad, leptina.

*Estudios de intervención en humanos*

Por otro lado, también cambios más sutiles en el horario de las comidas, es decir, en la distribución de la ingesta calórica durante un periodo normal de vigilia, parece influir en el éxito de la terapia de la pérdida de peso. Por ejemplo, un reciente estudio experimental de 12 semanas de duración ha mostrado que los sujetos a los que se les asignaba una alta ingesta de calorías durante el desayuno (aprox. 700 kcal) perdían significativamente más peso que aquellos a los que se les asignaba un alto consumo de calorías durante la cena (también 700 kcal) (9).

Con el fin de profundizar en el mecanismo implicado en estos resultados, nuestro grupo de investigación ha

llevado a cabo un estudio en mujeres sanas (10) en el que se las sometía a dos condiciones: a) comer a las 13:00 h y b) comer a las 16:30 h, en ambas situaciones la dieta ingerida fue la misma. Nuestros resultados mostraron la existencia de cambios en el patrón circadiano de la temperatura corporal medida en la muñeca, con un aplanamiento del segundo armónico correspondiente a la hora de la siesta (previamente asociado con la obesidad) y también un aplanamiento del patrón de secreción de cortisol para la condición de comer tarde (previamente asociado con situaciones de estrés). Respecto a la tolerancia a la glucosa, comer tarde en la comida principal resultó en un aumento del área bajo la curva en un 46 % en comparación con aquellos que comían temprano, mostrando una menor tolerancia a la glucosa. Además, comer tarde dio lugar a un cociente respiratorio menor, lo que indica una menor utilización de hidratos de carbono y también un menor gasto de energía basal que cuando se comía temprano. Todos estos resultados podrían explicar en parte por qué comer tarde se asocia con alteraciones metabólicas propias de la obesidad y con una menor pérdida de peso corporal (10).

*4.2. Factores exógenos: Horario de la actividad física como sincronizador del reloj circadiano*

Durante décadas se ha investigado el papel de la actividad física como sincronizador externo de nuestro sistema circadiano, así diversos trabajos realizados en los años 70 del pasado siglo, vinculaban la variación diurna de la presión arterial con la actividad física en humanos. Sin embargo, hasta hace poco se desconocía qué momento del



día era el más adecuado para realizar actividad física con el fin de mantener una buena salud del sistema circadiano. En este sentido, nuestro grupo de investigación ha estudiado la influencia de la actividad física realizada por la mañana o por la tarde sobre la ritmicidad circadiana, mediante el estudio de la temperatura corporal, considerada un marcador para evaluar el ritmo circadiano y para identificar sus posibles trastornos.

Los participantes realizaron actividad física controlada (45 minutos de carrera continua) durante 7 días por la mañana y otra semana por la tarde (los resultados se compararon con una semana control en la que no se realizó actividad). El trabajo mostró que, en base a los efectos observados en el ritmo circadiano, la realización de la actividad física intensa durante la noche podría no ser tan beneficiosa como la actividad realizada durante la mañana (11).

#### 4.3. Factores endógenos

Existen otros factores endógenos o internos, y estos producen CD por la alteración de la maquinaria central del reloj circadiano molecular. Las proteínas reloj BMAL1, PER2 y CLOCK, entre otras, tienen un papel específico en nuestra fisiología, así como en el funcionamiento del reloj circadiano molecular. Fallos en estas proteínas o en los genes reloj asociados a ellas pueden producir la CD.

#### *Fallos en el reloj central: Mutaciones en animales de experimentación*

En relación a los genes reloj, numerosos estudios realizados en animales de experimentación con mutaciones en los genes reloj han demostrado la relación entre estas mutaciones y futuros fallos en el sistema circadiano y el desarrollo de enfermedad. En este sentido, los animales con mutaciones en los genes reloj mostraron mayor riesgo de desarrollar ciertas enfermedades como problemas cardiovasculares, cáncer u obesidad (5).

Uno de los primeros estudios que mostró el efecto de las mutaciones genéticas y la enfermedad crónica fue el dirigido por Turek *y cols.* en 2005 (12). Este estudio demostró que los ratones mutantes knock-out homocigóticos para *Clock* presentaban alterados los ritmos de ingesta siendo hiperfágicos y obesos, y además desarrollaban Síndrome Metabólico (SMet) caracterizado por hiperleptinemia, hiperlipidemia, esteatosis hepática, hiperglucemia e hipoinsulinemia. Este estudio fue crucial para el conocimiento de la relación entre obesidad y cronodisrupción, y ha constituido la base de estudios posteriores tanto fisiológicos como clínicos y epidemiológicos sobre obesidad, SMet y cronobiología. Sin embargo, en este sentido existe cierta controversia entre diferentes estudios. Por ejemplo, Kennaway *y cols.* mostraron que la mutación (Delta19) del gen *Clock* en este caso no producía obesidad, si no que por el contrario, los autores encontraron una cantidad reducida de ácidos grasos libres en plasma y una elevada sensibilidad a la insulina, junto a una elevación de la adiponectina plasmática, siendo ésta una citoquina anti-inflamatoria y protectora (13).

Otros estudios indican que determinadas mutaciones en los genes reloj se relacionan con un elevado riesgo de padecer ciertas enfermedades, como el envejecimiento prematuro, demostrado por Kondratov *y cols.* (14). En este estudio, los ratones *Bmal1* (-/-) tuvieron una menor esperanza de vida (esperanza de vida media de los animales silvestres) y presentaron varios síntomas de envejecimiento prematuro, como sarcopenia, alteración de los porcentajes de linfocitos o empeoramiento de visión entre otros (14).

## 5. OBESIDAD Y GENES RELOJ

En humanos las mutaciones son muy raras y poco frecuentes. Sin embargo, es mucho más común tener variaciones genéticas en un solo nucleótido (SNP) en una posición específica del genoma. Estas variaciones están presentes en más del 1 % de la población general y en ellas subyacen las diferencias en nuestra vulnerabilidad a ciertas enfermedades como la obesidad.

### 5.1. Gen *CLOCK*

En este sentido, Sookoian *y cols.* en 2008 publicaron por vez primera que las diferentes variantes del gen *CLOCK* se asociaban con la obesidad, especialmente con la obesidad abdominal (15). Además, Scott *y cols.* en el mismo año confirmaron esta hipótesis al demostrar que una variante génica *CLOCK* podría desempeñar un papel en el desarrollo del síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (16).

Posteriormente, nuestro grupo de investigación replicó los resultados de Sookoian y Scott y además demostramos que diferentes variantes genéticas de los genes reloj se relacionaban con la obesidad y otras enfermedades relacionadas, tales como el síndrome metabólico. Por ejemplo, determinados SNPs del gen *CLOCK* (rs3749474, rs4580704 y rs1801260 (3111T>C)) se asociaron con el índice de masa corporal (IMC), consumo de energía, y diferentes variables relacionadas con la obesidad (17). De hecho, nuestros resultados mostraron, en general, que los portadores de los alelos menores comieron más, comieron más grasa, y eran más obesos. Por otro lado, los portadores del alelo menor (A) de *CLOCK* rs4580704 tenían un menor riesgo de desarrollar diabetes (31 % menor) e hipertensión (46 % menor) que los no portadores (17). Además, la variante genética de *CLOCK* rs1801260 (3111T>C) se asoció con un aumento de obesidad y con una menor pérdida de peso (18). Por otra parte, la proporción de sujetos que dormían menos de 6 horas por día fue mayor entre los sujetos con la variante menor C de este polimorfismo que los no portadores (59 % vs. 41 %) (19). Algunas de estas asociaciones se explican funcionalmente por la presencia de un polimorfismo que implica un cambio en la estructura del ARNm que conduce a su vez a un cambio en la expresión génica, este es el caso del polimorfismo del gen reloj *CLOCK* rs3749474 (20). La mayoría de estos nuevos resultados se replicaron en dos poblaciones diferentes (Mediterránea y de América del Norte) con diferentes antecedentes genéticos y hábitos

dietéticos, haciendo así hincapié en la solidez de los resultados.

### 5.2. Gen *REV-ERB ALFA*

Otros resultados de nuestro grupo y del grupo de Nutrición y Genética de Tufts muestran cómo una variante génica en *REVERBα* rs2071427 se asocia con obesidad en dos poblaciones diferentes, una norteamericana y otra mediterránea (21). Este gen es considerado el nexo molecular entre el elemento positivo del reloj, que aumenta su actividad y que está constituido por el dímero *CLOCK* y *BMAL1*; y el elemento negativo (*PER* y *CRY*), que enlentece el funcionamiento del reloj. El interés de *REV-ERBα* rs2071427 radica en que su asociación con la obesidad se debe a una disminución de la actividad física, y no a un aumento de la ingesta, como sucede con la mayoría de los genes reloj (21). De hecho, nuestros resultados son semejantes a los obtenidos en animales de experimentación que muestran que aquellos ratones que presentan una mutación en este gen, presentan una disminución en la movilidad locomotora espontánea respecto a aquellos animales silvestres (22).

### 5.3. Gen *PERIODO*

Nuestro grupo de investigación también ha encontrado asociaciones significativas entre los elementos negativos de los genes reloj de nuestro sistema circadiano y varios comportamientos obesogénicos. En este sentido, un gen reloj clave es el gen *PERIODO2* (*PER2*). En humanos, una mutación sin sentido en *PER2* se ha relacionado con varias alteraciones psicológicas, tales como las variaciones estacionales en el estado de ánimo y comportamiento, o la depresión de invierno (23). Nuestro grupo fue el primero en demostrar que algunos SNPs específicos de *PER2* (rs2304672C>G y rs4663302C>T) se asociaban con la obesidad abdominal (24). En particular, los portadores del alelo menor G de *PER2* rs2304672C>G (6 % de la población) mostraron comportamientos obesogénicos como un mayor abandono del tratamiento de pérdida de peso, un aumento de la frecuencia de picoteo, un mayor estrés por la dieta, comer mientras se está aburrido o saltarse el desayuno, en comparación con los no-portadores C (24). Es impresionante observar cómo un pequeño cambio en nuestro genoma (una citosina por una guanina) puede producir una gran variación en la estructura del ARNm y, como consecuencia, producir cambios en nuestra expresión génica.

## 6. PÉRDIDA DE PESO Y GENES RELOJ

Actualmente uno de los mayores retos en los tratamientos de pérdida de peso es poder detectar factores predictivos de éxito. El análisis de la interacción entre los genes, la dieta y las conductas podría ayudar a la detección precoz del éxito de dichos tratamientos. Por otro lado está descrito que la genética está detrás de nuestra maquinaria circadiana. El polimorfismo del *CLOCK* 3111T>C se ha relacionado con anterioridad con obesidad y pérdida peso.

Con el fin de tener un mayor conocimiento sobre la relación entre los ritmos circadianos y la obesidad, nuestro

grupo de investigación llevó a cabo los siguientes estudios: se determinó las posibles diferencias en la ritmicidad circadiana del polimorfismo *CLOCK* 3111T>C en mujeres con sobrepeso, mediante la evaluación de la temperatura periférica, actimetría y posición (25). Nuestros resultados mostraron que los pacientes con el alelo menor C presentaban alteraciones circadianas: menor amplitud y una mayor fragmentación del ritmo, un patrón circadiano menos estable, y una función circadiana debilitada significativamente, según la evaluación del índice de funcionalidad circadiana (CIF), en comparación con los sujetos TT, que mostraron perfiles del ritmo circadiano más robustos. Además los portadores C eran menos activos, iniciando sus actividades más tarde en la mañana y presentando mayor somnolencia durante el día, mostrando una acrofase retrasada característica de los individuos vespertinos (25).

Posteriormente, nos planteamos si los ritmos circadianos podrían ser factores predictivos de la efectividad de los tratamientos de pérdida de peso (26). Nuestros resultados mostraron que aquellos individuos menos respondedores a un tratamiento de pérdida de peso presentaban un patrón circadiano de temperatura periférica más aplanado, caracterizado por una menor amplitud, una mayor variabilidad intradiaria, y un índice de funcionalidad circadiana deteriorado, si los comparábamos con los individuos que presentaron una mayor respuesta al tratamiento. Además se encontraron diferencias significativas para los valores medios de la posición del cuerpo, presentando los bajos respondedores posiciones más tumbadas en comparación con aquellos individuos que presentaron una mayor respuesta al tratamiento (26).

## 7. INTERACCIONES GEN-AMBIENTE PARA LA OBESIDAD

Los genes reloj pueden también *interactuar* con el ambiente para la obesidad. Este es el caso de aquellos comportamientos directamente relacionados con las emociones en relación con la comida. Por ejemplo, buscar refugio en los alimentos (especialmente alimentos muy calóricos) es una estrategia muy común para reducir la ansiedad, la tristeza y las emociones negativas que se producen cuando se sigue una dieta a largo plazo o cuando surgen circunstancias difíciles en nuestra vida cotidiana. En este sentido, nuestros resultados mostraron que durante un tratamiento de pérdida de peso aquellos individuos que a) eran portadores del alelo de riesgo C del SNP 3111T>C del gen *CLOCK* y que además b) mostraron comportamientos emocionales relacionados con la comida, presentaron más dificultades para bajar el peso durante el tratamiento. Curiosamente, los portadores C que no mostraron comportamientos emocionales, a pesar de tener un riesgo potencial debido a sus antecedentes genéticos, mostraron una pérdida de peso similar a los portadores TT (alelo protector). Estos resultados son alentadores porque demuestran que, cambiando el "cómo" comemos, podemos reducir o incluso eliminar el efecto nocivo de una variante genética.

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha

desarrollado un cuestionario de diez preguntas denominado Cuestionario del Comedor Emocional (EEQ), que clasifica a los individuos obesos en función de la relación entre la ingesta de alimentos y las emociones para ser utilizados en la práctica clínica. El cuestionario permite clasificar a los pacientes como: comedores no emocionales (las emociones tienen que ver poco o nada con su conducta alimentaria) y comedores emocionales (los sentimientos y emociones afectan su alimentación como respuesta a emociones negativas, como la ansiedad, depresión, ira o la soledad).

De una población total de 1.500 sujetos, se encontró que el 60 % eran comedores emocionales, el 40 % eran portadores del alelo menor C y el 30 % presentaban ambas características, es decir eran a) portadores C y b) comedores emocionales. Teniendo en cuenta estos resultados, puede ser muy útil desarrollar programas cognitivos y de comportamiento dirigidos a reducir la frecuencia de episodios de alimentación emocional, particularmente para este 30 % que presentan conductas emocionales con la comida y además son portadores de la variante de riesgo C. Estos resultados son alentadores y deben utilizarse en la práctica clínica.

Otros ejemplos de interacción gen reloj ambiente para la obesidad son las que existen entre varios SNPs del gen *CLOCK* y las características de la dieta para diferentes rasgos del SMet. Nuestros resultados mostraron la existencia de una interacción significativa entre la variante génica rs4580704 del gen *CLOCK* y la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados (AGM) para los valores de glucosa en plasma y la sensibilidad a la insulina: “el efecto positivo del alelo menor en la sensibilidad a la insulina estuvo solamente presente cuando la ingesta de AGM fue mayor al 13 % de la energía”. Además encontramos diferentes efectos a lo largo de los genotipos *CLOCK* 3111T>C para la ingesta de ácidos grasos saturados (% de energía). “Los efectos deletéreos de la variante de riesgo C sobre obesidad se encontraron sólo cuando los sujetos presentaron ingestas de grasas saturadas superiores al 12 %” (17).

Más recientemente, un estudio desarrollado por nuestro grupo demostró una nueva interacción del gen reloj *CRY* y las características de la dieta para la resistencia a la insulina en una población mediterránea, resultados que también se replicaron en una población de Norte América (27). Los resultados del meta-análisis indicaron que “un incremento en la ingesta de carbohidratos se asoció con un aumento en el HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina) y en una disminución del QUICKI (índice de sensibilidad a la insulina), sólo en los individuos homocigóticos para el alelo menor C en el polimorfismo rs2287161 del gen *CRY1*” (27). Los genes *CRYs* (elementos negativos del reloj central) están implicados en la regulación del metabolismo de la glucosa. Estudios en animales de experimentación han demostrado que la gluconeogénesis puede ser modulada por cambios circadianos en la expresión hepática del *Cry* (28). Por lo tanto, “los factores que afectan a la expresión del *CRY*

podrían perjudicar la regulación de la homeostasis de la glucosa y por ello incrementar el riesgo de diabetes en humanos” (27).

Estos resultados pueden ayudarnos a diseñar programas dietéticos más efectivos: para aquellas personas que son portadoras CC de la variante génica del gen *CRY* rs2287161, nuestro consejo estaría centrado en ayudarlas en la reducción de la ingesta de carbohidratos, así su riesgo de HOMA podría ser incluso más bajo que el de los portadores del alelo G.

Otro ejemplo, pero esta vez de interacción entre gen y medicamento, está relacionado con la variante rs10830963 del receptor 1 B de melatonina (*MTNR1B*). La variante de riesgo G del *MTNR1B* rs10830963 empeora el efecto de la melatonina exógena en la tolerancia a la glucosa, por lo que los portadores del alelo G deberían evitar tomar alimentos junto con la administración de melatonina exógena (29). Estos resultados podrían afectar a aquellos sujetos que toman melatonina (por ejemplo para problemas de sueño, pero que también son portadores del alelo de riesgo G quienes toman comida (cenan) junto con elevados valores de melatonina endógena, como pasa en los comedores tardíos naturales o en los trabajadores por turnos). Nuevos estudios deberían responder cuestiones más específicas sobre el horario de las comidas, las variantes génicas de riesgo y la resistencia a insulina.

## 8. LA EPIGENÉTICA DICE: PODEMOS CAMBIAR NUESTRO GENOMA CON NUESTROS HÁBITOS

La epigenética defiende que el código genético no es el único determinante del fenotipo del individuo, sino que es la disposición en el espacio del ADN lo que hace que se expresen o no ciertos genes. Metilaciones en citosina en ciertas regiones del gen llamadas CpG (regiones del ADN donde el nucleótido de citosina se encuentra próximo al de guanina unidos por un fosfato), dan lugar a una especie de «gorros químicos» que la mayoría de las veces impiden la expresión del gen. Lo interesante de estas metilaciones es que se producen incluso en la edad adulta, y que pueden ser consecuencia de la dieta y de otras conductas. Por lo tanto, si hacemos cambios en estas conductas podemos desmetilar/metilar ciertos genes y modular su expresión. La conexión entre la epigenética y la maquinaria del reloj surgió por primera vez con el estudio de Crosio y *cols.* quienes demostraron que la remodelación de la cromatina estaba involucrada en la expresión de los genes reloj (30). Estos autores mostraron que un pulso de luz, cuando se aplica a los ratones durante la noche, induce a la fosforilación de histonas en el núcleo supraquiasmático (NSQ) lo que implica una inducción de la traducción del gen *PER1*. Posteriormente, se ha indicado que las modificaciones de histonas en los promotores de genes controlados por el reloj ocurren de manera circadiana.

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha demostrado por primera vez (31) que el estado de metilación de sitios CpG localizados en los genes reloj (*CLOCK*, *BMAL1* y *PER2*) se asocia con el grado de obesidad, con las alteraciones propias del síndrome

metabólico y con la pérdida de peso. Por ello, proponemos que el estado de metilación de los distintos sitios CpG en *CLOCK* y *PER2* podría ser utilizado como biomarcador de éxito de pérdida de peso (31).

Más recientemente, nuestra investigación demostró que la intervención nutricional de pérdida de peso modifica el patrón de metilación de los genes reloj *BMALI*, *CLOCK* y *NR1D1* en sangre. Estos cambios en el grado de metilación de *BMALI* con el tratamiento se asociaron con una reducción en los parámetros de riesgo metabólico, como por ejemplo, en las concentraciones lipídicas en el suero (32). Curiosamente, individuos de cronotipo nocturno se beneficiaron más del tratamiento en lo que se refiere a los cambios epigenéticos producidos, que los individuos matutinos o diurnos. Por otra parte, la metilación de *BMALI* aumentaba con el aumento de la ingesta de energía y de carbohidratos, lo que sugiere que las intervenciones nutricionales focalizadas en la reducción del consumo de energía y de carbohidratos pueden ayudar a disminuir la vulnerabilidad a la CD y la obesidad, especialmente en los sujetos vespertinos, a través de cambios epigenéticos (32).

## 9. DETECCIÓN DE LA CRONODISRUCCIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

A diferencia de lo que sucede en otras ciencias, en cronobiología el tiempo es la clave. Por tanto, es necesario determinar las variables fisiológicas clásicas desde una nueva perspectiva. En este sentido, no basta con la determinación basal en ayunas, sino que se hace necesario realizar distintas determinaciones a lo largo de las 24 horas, y por ello ante una variable rítmica la influencia de los intervalos de muestreo es crucial. Entre las variables utilizadas para determinar la cronobiología de un individuo, destacan la temperatura corporal (tanto central como periférica), la presión arterial y la secreción de la mayoría de hormonas, en especial la melatonina y el cortisol. Todas estas variables presentan ritmos robustos y precisos, y constituyen buenos indicadores del funcionamiento del sistema circadiano. Si es técnicamente posible, lo ideal es que se registren simultáneamente dos o más ritmos marcadores de un mismo organismo.

Nuestro grupo de investigación ha ensayado técnicas no invasivas y fáciles de medir para tratar de detectar la CD en los pacientes con obesidad. Nuestros resultados muestran que un registro de la temperatura periférica junto con dos cuestiones de inicio y final del sueño y una medida de cortisol salival por la mañana, podrían ser suficientes para caracterizar la cronobiología de la obesidad (33).

### 9.1. Determinación de la temperatura periférica

Para medir la temperatura periférica se utilizan los iButton® (Thermochron®). Básicamente se trata de un chip encapsulado en acero inoxidable que se coloca en la muñeca del paciente y se sujeta con una muñequera. La memoria de este chip admite hasta 2.500 datos. Tras esta determinación, se detecta la variación circadiana de la temperatura periférica y mediante el análisis del ritmo (amplitud, acrofase, mesor, variabilidad intradiaria, etc.) se puede estudiar si este es saludable o no.

### 9.2. Medición del cortisol salival

Estudios previos indican que la medición de cortisol salival es una alternativa válida a las mediciones de cortisol en plasma. Además, las muestras salivales se obtienen mediante un procedimiento no invasivo, libre de estrés, y son más fáciles de recoger con salivettes, incluso en casa, lo que evita muchos problemas, tales como la falta de personal cualificado. Los resultados previos de nuestro grupo han demostrado un aplanamiento de los ritmos circadianos del cortisol con la obesidad (34). Junto a estas ventajas, las muestras salivales son particularmente convenientes para los estudios de cronobiología, ya que pueden ser recogidas muchas veces al día y pueden proporcionar importante información sobre el sistema circadiano.

En cronobiología se suelen tomar al menos tres muestras de saliva para la determinación del cortisol: por la mañana, después de comer y por la noche (35). Sin embargo, los resultados obtenidos por nuestro equipo indican que la muestra de cortisol tomada por la mañana presenta una mayor importancia estadística, lo que sugiere que en la práctica clínica esta primera muestra tomada por la mañana podría ser la más útil (33).

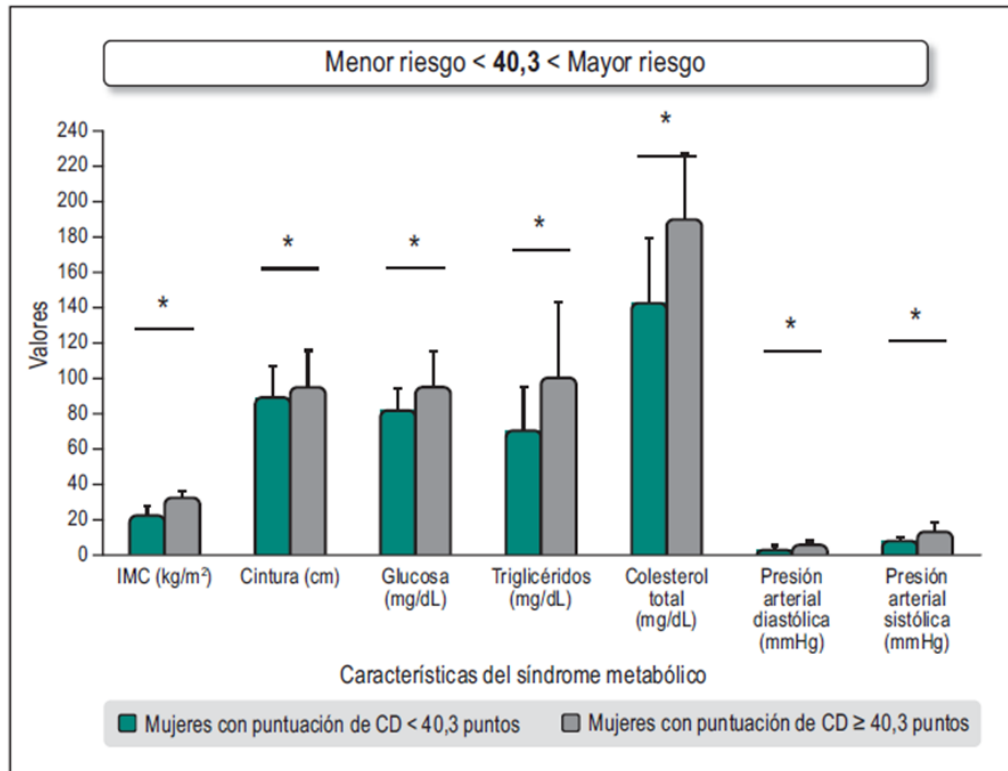
### 9.3. Registro del sueño

Nuestra experiencia muestra que en la práctica clínica, en lugar de tener que completar complicados diarios de sueño, sólo sería necesario que el paciente registrara la hora de inicio del sueño y la hora de despertar. Un retraso en la hora habitual de irse a dormir se considera un importante cronodisruptor.

### 9.4. Desarrollo de un índice de Cronodisrupción

Con todos estos datos, se calcula un índice de CD según el cual los pacientes se podrían dividir en dos poblaciones en función de sus alteraciones circadianas (**Figura 2**) (33).

## CRONODISRUPCIÓN



**Figura 2. Cronodisrupción (CD) y síndrome metabólico. Aquellos individuos que tienen este valor por encima de 40,3 presentan CD, mientras que los que lo tienen por debajo no presentan alteraciones cronobiológicas.** Fuente (33).

Así, aquellos individuos que tienen este valor por encima de 40,3 presentan CD, mientras que los que lo tienen por debajo no presentan alteraciones cronobiológicas (33). Además, aquellos individuos que tienen CD son también los que presentan un aumento de los diversos componentes del síndrome metabólico. Es importante resaltar que este índice se ha desarrollado en personas normopeso o con obesidad moderada, por lo que serían necesarios nuevos estudios sobre la aplicación de este índice en el caso de obesidad mórbida y la predicción de la respuesta a la dieta o al tratamiento de cirugía mórbida.

## 10. CONCLUSIÓN

Proponemos modificar el "qué, cómo y cuándo comemos" como una herramienta eficaz para disminuir nuestro riesgo genético, y como consecuencia disminuir la cronodisrupción y la obesidad. Es por tanto esta un área muy novedosa y prometedora en la prevención y tratamiento de la obesidad.

## 11. REFERENCIAS

- JJ dOD. Observation botanique. Historire de L'Academie Royale des Sciences. 1972: 35-6.
- Pittendrigh CS. Circadian systems. I. The driving oscillation and its assay in *Drosophila pseudoobscura*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1967; 58(4):1762-7.
- Shearman LP, Sriram S, Weaver DR, Maywood ES, Chaves I, Zheng B, et al. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. Science (New York, NY) 2000; 288(5468):1013-9.
- Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. J Pineal Res 2009; 46(3): 245-7.
- Garaulet M, Ordovas JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. Int J Obes (Lond). 2010; 34(12): 1667-83.
- Haines PS, Guilkey DK, Popkin BM. Trends in breakfast consumption of US adults between 1965 and 1991. J Am Diet Assoc. 1996; 96(5): 64-70.
- Garaulet M, Gomez-Abellan P, Albuquerque-Bejar JJ, Lee YC, Ordovas JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. Int J Obes (Lond). 2013; 37(4): 604-11.
- Garaulet M, Ordovas JM, Gomez-Abellan P, Martinez JA, Madrid JA. An approximation to the temporal order in endogenous circadian rhythms of genes implicated in human adipose tissue metabolism. J Cell Physiol 2011; 226(8): 2075-80.
- Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. Obesity (Silver Spring) 2013; 21(12): 2504-12.
- Bandin C, Scheer FA, Luque AJ, Avila-Gandia V, Zamora S, Madrid JA, et al. Meal timing affects

- glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39(5): 828-33.
11. Rubio-Sastre P, Gomez-Abellan P, Martinez-Nicolas A, Ordovas JM, Madrid JA, Garaulet M. Evening physical activity alters wrist temperature circadian rhythmicity. *Chronobiol Int* 2014; 31(2): 276-82.
  12. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science (New York, NY)*. 2005; 308(5724): 1043-5.
  13. Kennaway DJ, Owens JA, Voultzios A, Boden MJ, Varcoe TJ. Metabolic homeostasis in mice with disrupted Clock gene expression in peripheral tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293(4): R1528-37.
  14. Kondratov RV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, Vykhovanets OV, Antoch MP. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev* 2006; 20(14): 1868-73.
  15. Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueno A, Castano G, Pirola CJ. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(6): 1606-15.
  16. Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(4): 658-62.
  17. Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, et al. CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(6): 1466-75.
  18. Garaulet M, Corbalan MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC, et al. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34(3): 516-23.
  19. Garaulet M, Sanchez-Moreno C, Smith CE, Lee YC, Nicolas F, Ordovas JM. Ghrelin, sleep reduction and evening preference: relationships to CLOCK 3111 T/C SNP and weight loss. *PLoS One*. 2011; 6(2): e17435.
  20. Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, et al. Genetic variants in human CLOCK associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects (GOLDN population). *Eur J Hum Genet* 2010; 18(3): 364-9.
  21. Garaulet M, Smith CE, Gomez-Abellan P, Ordovas-Montanes M, Lee YC, Parnell LD, et al. REV-ERB-ALPHA circadian gene variant associates with obesity in two independent populations: Mediterranean and North American. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58(4): 821-9.
  22. Woltdt E, Sebti Y, Solt LA, Duhem C, Lancel S, Eeckhoutte J, et al. Rev-erb-alpha modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy. *Nat Med* 2013; 19(8): 1039-46.
  23. Partonen T, Treutlein J, Alpman A, Frank J, Johansson C, Depner M, et al. Three circadian clock genes Per2, Arntl, and Npas2 contribute to winter depression. *Ann Med* 2007; 39(3): 229-38. Erratum in: *Ann Med*. 2010; 42(7): 555.
  24. Garaulet M, Corbalan-Tutau MD, Madrid JA, Baraza JC, Parnell LD, Lee YC, et al. PERIOD2 variants are associated with abdominal obesity, psycho-behavioral factors, and attrition in the dietary treatment of obesity. *J Am Diet Assoc* 2010; 110(6): 917-21.
  25. Bandin C, Martinez-Nicolas A, Ordovas JM, Ros Lucas JA, Castell P, Silvente T, et al. Differences in circadian rhythmicity in CLOCK 3111T/C genetic variants in moderate obese women as assessed by thermometry, actimetry and body position. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37(8): 1044-50.
  26. Bandin C, Martinez-Nicolas A, Ordovas JM, Madrid JA, Garaulet M. Circadian rhythmicity as a predictor of weight-loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(8):1083-8.
  27. Dashti HS, Smith CE, Lee YC, Parnell LD, Lai CQ, Arnett DK, et al. CRY1 circadian gene variant interacts with carbohydrate intake for insulin resistance in two independent populations: Mediterranean and North American. *Chronobiology international*. 2014; 31(5): 660-7.
  28. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, et al. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med* 2010; 16(10): 1152-6.
  29. Garaulet M, Gomez-Abellan P, Rubio-Sastre P, Madrid JA, Saxena R, Scheer FA. Common type 2 diabetes risk variant in MTNR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in humans. *Metabolism* 2015; 64(12): 1650-7.
  30. Crosio C, Cermakian N, Allis CD, Sassone-Corsi P. Light induces chromatin modification in cells of the mammalian circadian clock. *Nature Neurosci* 2000; 3(12): 1241-7.
  31. Milagro FI, Gomez-Abellan P, Campion J, Martinez JA, Ordovas JM, Garaulet M. CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake. *Chronobiol Int* 2012; 29(9): 1180-94.
  32. Samblas M, Milagro FI, Gomez-Abellan P, Martinez JA, Garaulet M. Methylation on the circadian gene BMAL1 is associated with the effects of a weight loss intervention on serum lipid levels. *J Biol Rhythms* 2016; 31(3): 308-17.
  33. Corbalan-Tutau MD, Gomez-Abellan P, Madrid JA, Canteras M, Ordovas JM, Garaulet M. Toward a chronobiological characterization of obesity and

- metabolic syndrome in clinical practice. *Clin Nutr* 2015; 34(3): 477-83.
34. Garcia-Prieto MD, Tebar FJ, Nicolas F, Larque E, Zamora S, Garaulet M. Cortisol secretary pattern and glucocorticoid feedback sensitivity in women from a Mediterranean area: relationship with anthropometric characteristics, dietary intake and plasma fatty acid profile. *Clin Endocrinol* 2007; 66(2): 185-91.
  35. Corbalan-Tutau D, Madrid JA, Nicolas F, Garaulet M. Daily profile in two circadian markers "melatonin and cortisol" and associations with metabolic syndrome components. *Physiol Behav* 2014;123: 231-5.







## Obesity in Mexico. Ongoing programs

**Title in Spanish:** *La obesidad en México. Programas en marcha*

Carolina Palmeros Exsome<sup>1,\*</sup>, José Manuel Hurtado Capetillo<sup>1</sup>, Beatriz Torres Flores<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Estudios y Servicios en Salud. Universidad Veracruzana. México.

**ABSTRACT:** Obesity is a worldwide public health issue. According to the OECD in 2014, Mexico and United States had the first place on obesity. In 2000, the Mexican Health and Nutrition Survey found a mixed prevalence of overweight and obesity representing 61.8 % and in 2012 the prevalence was of 71.3 %. There are many factors that interfere on obesity development, in Mexico: food insecurity, lack of physical activity and sweetened beverages consumption. With that as a reference in 2013 the National strategy of prevention and control of overweight, obesity and diabetes was established, it involves a legal reform, which is intervene by a public sector, private initiative and civil society, In another hand Veracruz state, Universidad Veracruzana have been applying an integral health survey for 25 years to the new comers students of university. The most important outcomes have been the increase of obesity and overweight. From these results there have been established several actions not just to reduce the prevalence of obesity but to promote integral health to the university student. However there's a long way to go a fundamental task would be the measurement of the impact of regional and national programs to confront overweight and obesity, short and long term.

**RESUMEN:** La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial. Según datos arrojados en el año 2014 por la OCDE, México ocupa junto con Estados Unidos de América el primer lugar en obesidad. En el año 2000, la Encuesta Nacional de Salud encontró una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad del 61.8 % y para el año 2012 la prevalencia fue del 71.3 %. Son diversos los factores que influyen en el desarrollo de la obesidad, en México destacan: la inseguridad alimentaria, la falta de actividad física y el consumo de bebidas azucaradas. Ante este panorama, se implementó en el año 2013, la Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes que se acompaña de una reforma legal y en la que intervienen el sector público, la iniciativa privada y la sociedad civil. Por su parte, en el estado de Veracruz, la Universidad Veracruzana desde hace más de 25 años aplica un examen de salud integral a los alumnos de nuevo ingreso a la universidad. Entre los resultados más importantes se encuentra el aumento del sobrepeso y la obesidad. A partir de estos resultados se han implementado diversas acciones encaminadas no sólo a reducir la prevalencia de la obesidad, sino también a promover la salud integral del estudiante universitario. Sin embargo, aún falta mucho por hacer, una tarea fundamental será la medición del impacto de los programas regionales y nacionales para combatir el sobrepeso y la obesidad, mediano y largo plazo.

\*Corresponding Author: cpalmeros@uv.mx

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

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 55-63

Language of Manuscript: Spanish

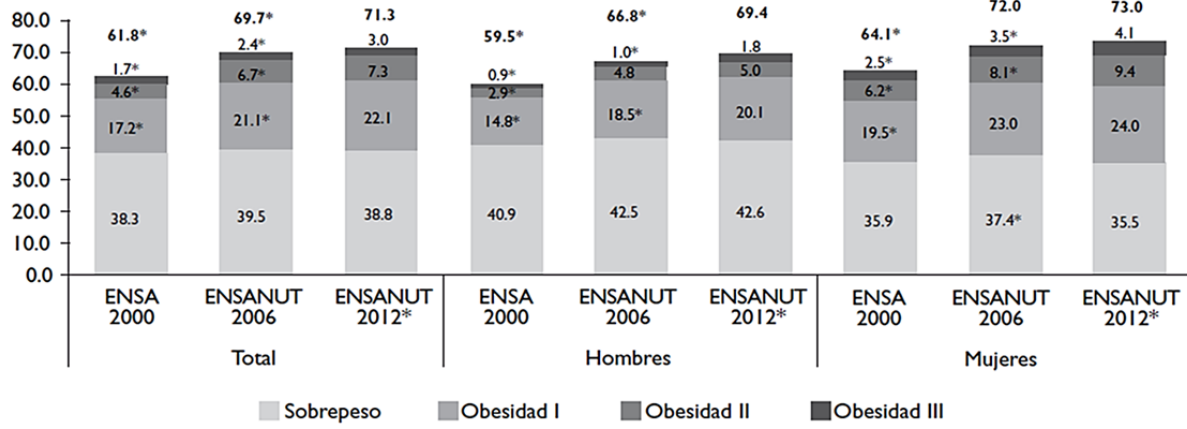
### 1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial y México no es la excepción. Según datos arrojados en el año 2014 por la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), México ocupa junto Estados Unidos de América el primer lugar en obesidad de los 34 países miembros (1).

Sin duda, el problema de la obesidad en México ha incrementado en los últimos años (2). Así, en el año 2000 la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) encontró una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 61.8 % en mayores de 20 años de edad, mientras que para los años 2006 y 2012 la prevalencia fue de 69.7 % y 71.3 %, datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 y 2012

(ENSANUT 2006 y ENSANUT 2012), respectivamente (Figura 1) (3).

De los datos anteriores, se observa que del año 2006 al 2012 hubo una ligera disminución en el incremento que puede deberse a varios factores, entre ellos, la alfabetización en materia de alimentación y nutrición a la población. Asimismo, al equilibrio en la saturación, es decir, las personas con alta predisposición al sobrepeso adquieren esta condición al estar expuestos al entorno obesogénico del país, mientras que una pequeña parte de la población será resistente a este entorno y no desarrollarán obesidad (3).



\*Diferencias estadísticamente significativas en relación con la Encuesta Nacional de Salud 2012 (ENSANUT 2012), usando como punto de comparación la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000) y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006).

**Figura 1. Tendencias en las prevalencias de sobrepeso y obesidad en hombres y mujeres mayores de 20 años de edad participantes en la ENSA 2000, ENSANUT 2006 y ENSANUT 2012. México.** Adaptado de: Barquera y col. (3).

*1.1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad por entidad federativa y nivel socioeconómico*

La prevalencia de obesidad en adultos difiere por entidad federativa, las prevalencias más altas se ubican en la región norte del país con un 37,2 % (Baja California Norte, Baja California Sur, Coahuila, Durango, Nuevo León, Sonora, Sinaloa, Tamaulipas y Zacatecas); seguido por la región sur con un 31,6 % (Campeche, Chiapas, Guerrero, Morelos, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, Tabasco, Veracruz y Yucatán), la Ciudad de México con un 31,3 %. La prevalencia más baja se presenta en la zona centro, con un 30,8 % (Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Hidalgo, Jalisco, Estado de México, Michoacán, Nayarit, Querétaro, San Luis Potosí y Tlaxcala) (2).

Por otro lado, existe controversia si la obesidad es propia de los países desarrollados o de los países considerados en desarrollo (4). En México, la prevalencia de obesidad difiere no sólo por nivel socioeconómico, sino también por el tipo de localidad, siendo mayor en el nivel socioeconómico alto que en el bajo, y en localidades urbanas en comparación con las rurales (3).

*1.2. Condicionantes de la obesidad en México*

Como es bien sabido, la obesidad es el resultado del desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético y que éstos a su vez están influenciados por diversos factores (5). En el caso de México, de manera particular destacan, la seguridad alimentaria, la actividad física y posiblemente la ingesta de bebidas azucaradas.

*1.2.1. Seguridad alimentaria*

De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) en declaración de Roma sobre la Seguridad Alimentaria Mundial, existe seguridad alimentaria y nutricia cuando

todas las personas tienen en todo momento acceso físico y económico a suficientes alimentos inocuos y nutritivos para satisfacer sus necesidades y sus preferencias, a fin de llevar una vida activa y sana. En contraste, la Inseguridad Alimentaria (IA) se ha definido como la disponibilidad limitada o incierta de alimentos nutricionalmente adecuados e inocuos; o la capacidad limitada e incierta de adquirir alimentos adecuados en formas socialmente aceptables. (6).

En cierto modo, la población que presenta IA tiene mayor riesgo de presentar enfermedades no transmisibles acompañadas de sobrepeso y obesidad, que como ya se mencionó han alcanzado las prevalencias más altas a nivel mundial.

Morales Ruán y col. (7) al estudiar una muestra de 50.528 hogares mexicanos que representan una muestra de 29.429.252 de los hogares de México, utilizando una versión adaptada para México de la escala Latinoamericana y Caribeña de Seguridad Alimentaria (ELCSA), la cual mide la experiencia y percepción de los individuos sobre la seguridad alimentaria de su hogar en los últimos 3 meses. Se encontró una probabilidad mayor de obesidad en la población con Inseguridad leve (RM: 1,66; IC95 % 1,11 - 2,50) en la población adulta. En mujeres la probabilidad fue ligeramente mayor (RM: 1,78; IC95 % 1,01 - 3,12).

*1.2.2. Actividad física*

El sedentarismo es uno de los principales factores que condicionan la aparición de enfermedades no transmisibles, se sabe también que está fuertemente asociada al sobrepeso y a la obesidad (8,9). En México, del año 2006 al 2012 se ha incrementado en un 6 % la población más inactiva (3).

En la **Figura 2**, se observa que de acuerdo con los resultados de ENSANUT 2012, aproximadamente 17,4 %

de los adultos mexicanos son inactivos, 11,9 % son moderadamente activos, es decir, realizan lo mínimo sugerido por la OMS y 70,7 % son activos.

Sin embargo, al analizar la proporción de actividades físicas, sedentarias e inactivas reportadas durante un día, se encontró que el 81,8 % (casi 16 horas) de las actividades reportadas durante el día son sedentarias e inactivas (dormir, estar sentado frente a una pantalla, transporte inactivo). Este porcentaje es ligeramente menor en las localidades rurales que en las urbanas 78,3 % (14 horas) y 82,7 % (16 horas) respectivamente (2).

Las recomendaciones actuales para el sobrepeso y la obesidad en adultos sugieren para el mantenimiento de un peso saludable, la práctica de actividad física moderada de al menos 150 min/semana. De hecho, en un estudio realizado por Medina y col. (10) en adultos mexicanos encontró que la obesidad estaba inversamente asociada a la actividad física. En concreto, que los individuos obesos tenían 1,3 veces más probabilidad de ser físicamente inactivos. A su vez, Rivas Marino y col. (11) encontró que la actividad física moderada se asociaba con un IMC menor en individuos ancianos.

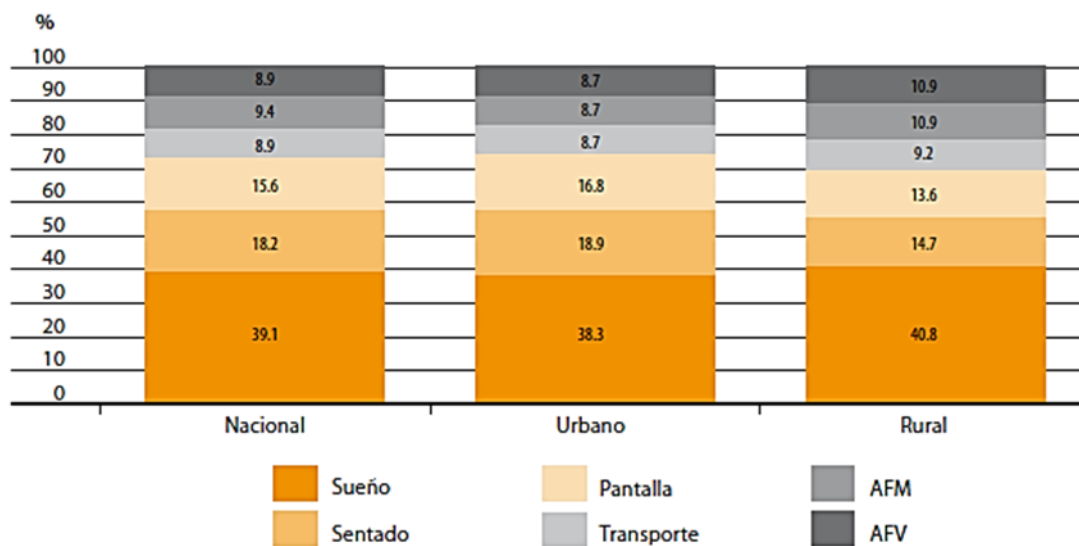


Figura 2. Distribución de las actividades reportadas en adultos de 19 a 69 años en un día. México, ENSANUT 2012. Adaptado de: Gutiérrez y col. (2).

### 1.2.3. Consumo de bebidas azucaradas

El consumo de bebidas azucaradas (BA) está asociado con la ganancia de peso (12), la diabetes (13), el síndrome metabólico (14) y la caries dental (15). Datos reportados de las encuestas nacionales de 21 regiones, señalan que el consumo más alto de bebidas azucaradas se ubica en la región el Caribe (1,9; 95 % IC: 1,2 - 3,0 porciones/día), en contraste con Asia oriental donde se encontró el consumo más bajo (0,20; 95 % IC: 0,16 - 0,25 porciones /día). En América latina central (México incluido en esta región), del norte y la América Andina, se encontraron consumos superiores a 0,8 porciones/día (16).

En México, el consumo BA es el más alto a nivel mundial y se considera que podría ser uno de los factores más fuertemente asociados a la prevalencia del sobrepeso y la obesidad que existe en el país. En el 2006, el consumo per cápita por contribución energética fue de 411 kcal/día, representando el 22,3 % del total de la ingesta de energía (17).

No obstante, las estrategias para disminución del consumo de refresco y su sustitución por agua simple, no han impactado favorablemente en la reducción de peso. En un estudio realizado por Hernández-Cordero y col. (18) en 240 mujeres de 18-45 años de edad con un IMC  $\geq 25$  y  $< 39$

kg/m<sup>2</sup> quienes reportaron un consumo de al menos 250 kcal/día de bebidas azucaradas. La intervención tuvo una duración de 9 meses y consistió en el consumo de agua y asesoría nutricional vs. grupo control solo con asesoría nutricional. Los resultados no mostraron cambios significativos en la reducción de peso corporal, por lo que es necesaria la implementación de estrategias orientadas a un tratamiento integral de la obesidad y no sólo al consumo de bebidas.

### 1.3. Acceso a los servicios de salud

En México, la accesibilidad a los servicios de salud no es homogénea, para el 2012 más del 21,39 % de la población no contaba con protección en la salud (2). Éste es un factor que si bien no condiciona el desarrollo de la obesidad, limita su atención y control. Así en el año 2012, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) atendía al 32,19 %, el Instituto de Seguridad Social para los trabajadores del estado (ISSSTE) el 6,0 % mientras que el gobierno federal a través del programa de salud denominado Seguro Popular cubre al 38,53 %. En menor proporción se encuentran las instituciones de seguridad social como petróleos mexicanos (PEMEX) con el 0,40 %, la Secretaría de Defensa Nacional y Marina con el 0,34 % y las instituciones privadas con el 0,41 % (2).

**Tabla 1. Población derechohabiente y uso de los servicios de salud.**

Institución	Población derechohabiente (miles de personas)
IMSS	60.584 <sub>a</sub>
ISSSTE	12.882 <sub>a</sub>
PEMEX	764 <sub>b</sub>
SEDENA	832 <sub>b</sub>
SEMAR	287 <sub>b</sub>
ESTATALES	1.551 <sub>b</sub>
Seguro Popular	57.296

a) Para ISSSTE y Seguro popular datos al mes de junio, para IMSS datos al mes de diciembre del año 2015; b) Información disponible hasta el año 2013. Adaptado de INEGI (20).

En fechas más recientes la accesibilidad a los servicios de salud no ha cambiado. De acuerdo con datos de la Encuesta Intercensal del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de 2015, México cuenta con una población de 119.530.753 habitantes que lo ubica entre los 11 países más poblados del mundo (19). La población derechohabiente adscrita a un servicio de salud del sector público se distribuyó principalmente en el IMSS con una atención a 60 millones de derechohabientes, mientras que el ISSSTE cuenta con 12 millones de usuarios (**Tabla 1**).

Como se puede observar, tanto el IMSS como el ISSSTE son las instituciones con mayor cobertura, las cuales serían las encargadas de la implementación de estrategias para combatir el problema de la obesidad en su población derechohabiente (20).

## 2. PROGRAMAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO. ESTRATEGIA NACIONAL

Ante el panorama nacional del sobrepeso y la obesidad en México, en el año 2009 el Gobierno Federal (21) pone en marcha el programa “5 Pasos”, iniciativa internacional y con bases científicas. La estrategia es básicamente de comunicación y consiste en enviar mensajes a la población sobre la realización de actividades simples que contribuyen a mejorar la calidad de vida (22). Estas cinco actividades son: muévete, toma agua, come verduras y frutas, mídete y comparte. Dichas actividades tienen como objetivo fomentar la cultura hacia la buena salud y la calidad de vida. Están orientados a ser practicados en el entorno municipio, parques, trabajo, escuela, familiar. La estrategia se planteó para disminuir el problema de sobrepeso y obesidad entre la población infantil, frenar su aumento en los adolescentes y estabilizar su crecimiento en los adultos (23).

De manera complementaria, la Secretaría de Salud, a través la Norma Oficial Mexicana para el Tratamiento Integral del Sobrepeso y la Obesidad (NOM-008-SSA3-2010) organiza la atención del usuario de acuerdo a las circunstancias que cada caso presente, retoma los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, nutricional y psicológica. El objetivo de esta norma es establecer los criterios sanitarios para regular el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad y específica que todas las acciones se deberán apoyar en medidas psicoterapéuticas y nutricionales para modificar

conductas alimentarias nocivas a la salud, sin olvidar un programa individualizado de actividad física y ejercicio, adecuados a la condición clínica y física de cada individuo (24).

Sin embargo, este programa no fue suficiente para combatir el problema del sobrepeso y la obesidad. En el año 2010, diversas dependencias, entidades públicas así como la industria de alimentos y bebidas, auspiciados por el Gobierno Federal ponen en marcha el Acuerdo Nacional de Salud Alimentaria (ANSA) Estrategia Nacional contra el sobrepeso y la obesidad. Los dos factores de riesgo sobre los que se enfocó dicha estrategia fueron: la insuficiente actividad física e ingestión de alimentos saludables en la población y los determinantes económicos y de mercado, sociales, culturales y legales que contribuyen a generar un ambiente poco propicio para llevar una vida saludable (25).

A pesar de los esfuerzos realizados para su correcta operación, la ANSA tuvo serias limitaciones, entre ellas la ausencia de un marco jurídico que garantizara su implementación, no se establecieron medidas legales o sanciones que se aplicarían en caso de falla o implementación deficiente. No se contó con mecanismos y procesos para la revisión periódica de los objetivos, metas y acciones del acuerdo para asegurar su renovación a la luz de nuevas evidencias, cambios en la realidad epidemiológica y de los avances alcanzados (26).

En ese sentido, el Plan de Desarrollo del Gobierno de la República 2013-2018 (27) en su Estrategia 2.3.2. Hacer de las acciones de protección, promoción y prevención un eje prioritario para el mejoramiento de la salud plantea entre sus líneas de acción “Instrumentar acciones para la prevención y control del sobrepeso, obesidad y diabetes”.

Es así como se establece en el año 2013, la Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes que se acompaña de una reforma legal y en la que intervienen el sector público, la iniciativa privada y la sociedad civil (**Figura 3**). En ella se plantean 3 pilares fundamentales conformados por 6 ejes estratégicos que a su vez contienen componentes y actividades orientadas a cumplir sus objetivos (28).

**Salud Pública:** Se busca preservar la salud a nivel población a través de la promoción de estilos de vida saludables, campañas de educación, así como el monitoreo del comportamiento de las enfermedades no transmisibles

y algunos de sus principales determinantes, además, de acciones preventivas que presentan factores de riesgo. En sus ejes estratégicos se incluyen un sistema de vigilancia epidemiológica, la promoción a la salud y comunicación educativa y la prevención (28).

**Atención Médica:** Tiene como objetivo garantizar el acceso a los servicios de salud a través de intervenciones de salud dirigidas a personas con factores de riesgo o que ya cuenten con diagnóstico de hiperglucemia o diabetes tipo 2, con el fin de brindarles una atención oportuna y evitar las complicaciones relacionadas con dicha enfermedad. Asimismo, garantizar los servicios necesarios para su funcionamiento para la atención de las enfermedades no transmisibles. Además de capacitar a los recursos humanos y fomentar la investigación. Entre los ejes estratégicos están el acceso efectivo a servicios de salud, la calidad de los servicios y la mejora de las

competencias y la capacidad resolutoria del personal de salud. Infraestructura y tecnología, abasto de medicamentos y pruebas de laboratorio. Por último la investigación y evidencia científica (28).

**Regulación sanitaria y política fiscal:** tiene como objetivo establecer las respuestas efectivas ante el panorama de las enfermedades no transmisibles, a través de la regulación del etiquetado y la publicidad de alimentos y bebidas, de manera particular la dirigida al público infantil, además de impulsar políticas fiscales que disminuyan el consumo de alimentos de escaso valor nutricional. Como ejes estratégicos considera reformas en materia de publicidad de alimentos y bebidas, en el etiquetado y medidas fiscales para disminuir su consumo (28).



**Figura 3. Ejes rectores, pilares y líneas de acción de la Estrategia nacional para la prevención y control del sobrepeso, la obesidad y la diabetes.** Adaptado de: Secretaría de Salud (28).

De acuerdo con información del Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo (CONEVAL), a la fecha, la estrategia nacional no cuenta con evaluaciones de impacto debido a cuestiones relacionadas con el diseño y las características del programa (29).

**2.1. Programas de prevención y control de la obesidad en las instituciones del sector salud.**

El IMSS, es la institución con mayor presencia en la atención a la salud y la protección social de los mexicanos. Cuenta con diferentes programas para la prevención y control del sobrepeso y la obesidad dirigidos tanto para población infantil como a la población adulta. Entre los que se encuentran:

-Guía para el Cuidado de la Salud: Proporciona a la población orientación sobre los nutrimentos necesarios para un sano y adecuado crecimiento y desarrollo. Se otorga en las unidades de Medicina Familiar (30).

-Atención Preventiva Integrada: Se otorga en los módulos de PREVENIMSS, donde se registran indicadores antropométricos como peso, talla y se evalúa el estado nutricional con índices como el IMC además de promover la alimentación saludable y el ejercicio diario (31).

-Programa JUVENIMSS: Está dirigido a la población adolescente de 10 a 19 años, a través de acuerdos con entidades educativas a nivel primaria y secundaria, que brindan capacitación y realizan dinámicas sobre temas de nutrición, prevención, detección y control de enfermedades (32).

-Programa EVAS: Promueve estilos de vida saludables, entre las personas que asisten a los Centros de Seguridad Social (CSS), mediante actividades deportivas, culturales, de capacitación, adiestramiento técnico y de promoción de la salud (30).

-Programa Pasos por la Salud: Su objetivo es disminuir

el sobrepeso y la obesidad del derechohabiente a través de caminatas, orientación sobre sana alimentación, consumo de agua simple, educación para la salud. Tiene una duración de 3 meses y se imparte en las Unidades de Medicina Familiar (UMF), Centros de Seguridad Social (CSS) y Unidades Deportivas (30).

-Centros de Atención Rural al Adolescente (CARA) de IMSS-Prospera: A través de estos programas, los jóvenes de comunidades rurales reciben información sobre nutrición balanceada, un programa de actividad física y la vigilancia de su peso y su talla. Por último, en los Centros de Seguridad Social y Unidades Deportivas ofrecen actividades deportivas apropiadas para los jóvenes, relacionadas con sus características físicas y de salud (30).

En cuanto la atención a los adultos, se ha puesto en marcha 2 programas, uno de ellos enfocado al “Control del sobrepeso y la obesidad en la mujer” y la campaña “Chécate, Mídete, Muévete”. Control del sobrepeso y la obesidad en la mujer, es un programa enfocado a reducción de peso, en la que se promueve la alimentación correcta, la vigilancia constante del peso corporal y la medición de la circunferencia de cintura. Chécate, mídete y muévete, es una campaña nacional que tiene como objetivo promover el estilo de vida saludable y sus beneficios a nivel individual y colectivo, a través del fomento y la promoción de la activación física y una alimentación saludable (33).

Por otro lado, el ISSSTE es una institución del sector salud que contribuye al bienestar integral de los trabajadores al servicio del Estado, pensionados, jubilados y familiares derechohabientes. En el año 2015 contaba con una población de aproximadamente de 12.882.000 derechohabientes (20). De los cuales 12,8 % presenta diabetes mellitus, prevalencia que se ubica 3,6 % por arriba de la prevalencia nacional (9,2 %). Con respecto al sobrepeso y la obesidad, están aumentando entre la población derechohabiente de ésta institución, 7 de cada 10 presentan sobrepeso u obesidad. La encuesta de salud y nutrición de los derechohabientes del ISSSTE (ENSADER) 2012, identifica al 78,5 % de los hombres con sobrepeso y obesidad y al 74,6 % de las mujeres (34).

Por lo anterior, el ISSSTE ha puesto en marcha diferentes programas y estrategias que buscan disminuir la prevalencia no sólo de obesidad sino también de otras enfermedades no transmisibles. Entre estos:

PPRESyO: Programa de prevención del sobrepeso y la obesidad.

Este programa promueve la adopción de un estilo de vida saludable en la población derechohabiente (alimentación correcta y estilos de vida saludable). Asimismo, empodera al personal de salud con el proceso, a fin de ejemplificar en los derechohabientes los beneficios que se obtienen del mismo y capacita al personal de salud, en el control del sobrepeso y la obesidad. Para ello, cuenta en el primer nivel de atención con educadores en salud principalmente nutriólogos especializados en orientar a los pacientes en lo referente a la alimentación correcta y

actividad física. Como material de apoyo, cuentan con el plan de alimentación, el manual de alimentación correcta y la guía de alimentos por equivalencias. La evaluación del paciente es mensual y se registra en un sistema de cartilla de salud denominado Cartera de alimentación correcta y actividad física (35).

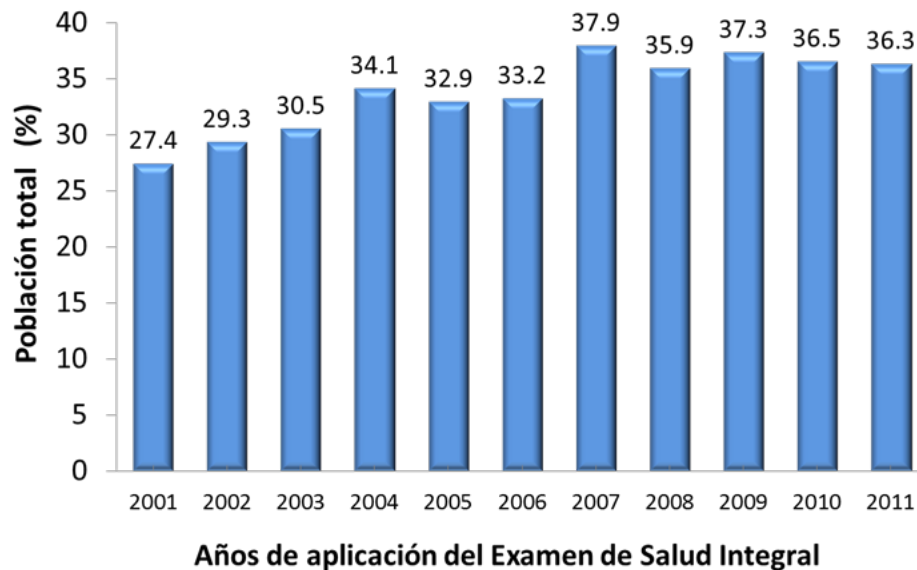
En el área de la educación pública también se están llevando a cabo acciones para combatir la obesidad. Si bien, la Secretaría de Educación Pública (SEP) no es una institución del sector salud, tiene como responsabilidad el fomento del autocuidado de la salud y la promoción de los estilos de vida saludables desde la infancia. En ese sentido, en el año 2010 puso en marcha el programa “Escuelas de tiempo completo”, una estrategia educativa orientada a la generación de ambientes propicios para mejorar las condiciones de aprendizaje y el desarrollo de competencias de los alumnos de las escuelas de educación pública de nivel básico. En ellas, se promueve la práctica de una alimentación sana mediante el establecimiento de un comedor escolar y la implementación de talleres dirigidos a los escolares y sus padres. Asimismo, prohíbe la venta de alimentos altamente calóricos y promueve el consumo de una colación sana (36, 37).

### 3. EXAMEN DE SALUD INTEGRAL EN LA UNIVERSIDAD VERACRUZANA

Desde hace 25 años la Universidad Veracruzana realiza un examen de condiciones de salud a los estudiantes de nuevo ingreso, el cual ha arrojado datos importantes sobre las patologías que presentan los estudiantes a su ingreso a la Universidad. Entre las más importantes se encuentran los problemas visuales, micosis plantar, caries dental y el sobrepeso y la obesidad. Se destaca el hecho, que es una población joven aparentemente sana, expuesta a diferentes factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades no transmisibles en el largo o el mediano plazo.

En cuanto a la prevalencia de sobrepeso y obesidad (**Figura 4**), el Examen de salud integral (ESI) muestra resultados importantes, se observa un incremento que va de un 27.1 % en el año 2001 a un 36.3 % en el año 2011 (38). Estas prevalencias, podrían asociarse a diferentes factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades no transmisibles (39).

Datos reportados previamente por nuestro equipo de investigación en 402 estudiantes de 20 a 29 años de primer ingreso a la Universidad Veracruzana, mostraron la prevalencia de los diferentes componentes del síndrome metabólico (SM). La prevalencia de obesidad central fue del 9,5 %; la de hipertrigliceridemia, del 13,2 %; la de concentración baja de c-HDL, del 28,9 %; la de hipertensión arterial, del 9,2 %, y la de hiperglucemia, del 6 %. El 48 % presentó de uno a 4 criterios del NCEP-ATP-III. La prevalencia global de SM fue del 3,7 %, sin embargo en presencia de un IMC  $>25 \text{ kg/m}^2$ , se incrementan hasta 9 veces más los factores de riesgo para síndrome metabólico (40).



**Figura 4. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en estudiantes de nuevo ingreso a la Universidad Veracruzana. Región Veracruz. Año 2001-2011.** Adaptado de: Torres Flores y col. (38)

### 3.1. Programas para mejorar la salud integral en los estudiantes.

La Universidad Veracruzana no es ajena a la problemática encontrada en sus estudiantes, en el año 2013 propone en el Programa de Trabajo Estratégico 2013-2017 “Tradición e Innovación” de la rectoría, en su eje I Innovación académica con calidad, en su programa estratégico 3 Atracción y retención de estudiantes de calidad, una línea de acción que incluye el apoyo al fortalecimiento del programa de salud institucional que tiene como áreas prioritarias la prevención de adicciones, la educación sexual y el acceso a una alimentación sana (41).

Tomando como base el programa estratégico de la rectoría, se han llevado a cabo diferentes acciones para mejorar las condiciones de salud de los estudiantes. Entre ellas, el área de nutrición del Centro de Estudios y Servicios en Salud (CESS) desde el año 2012 realiza el programa “Perdiendo kilos” con atención a los estudiantes de la Región Veracruz, dicho programa tiene como objetivo la disminución de peso mediante la práctica de una alimentación equilibrada y el control de algunos marcadores de bioquímicos de riesgo cardiovascular. Asimismo, se han establecido diferentes estrategias con el uso de alimentos funcionales, no solo para la disminución de peso sino también para mejorar el estado oxidante-antioxidante que acompañan el sobrepeso y la obesidad.

A su vez, en la región Veracruz-Boca del Río de la Universidad Veracruzana a través de su vicerrectoría, se implementó en el mes de noviembre del 2014 el Programa de Salud Integral (PSI) el cual tiene como objetivo realizar acciones pertinentes encaminadas a la prevención de adicciones y formación de hábitos de vida saludables. Para una correcta operación del programa se cuenta con un maestro enlace del PSI por cada entidad de la región (facultades, centros e institutos), en las 23 entidades y las

dependencias académicas representadas por 25 maestros enlace. Entre las acciones que se incluyen en el PSI son: conferencias (3.306 estudiantes atendidos), ferias de salud (6.227 estudiantes atendidos), promoción de la salud mediante posters elaborados por los estudiantes, y una carrera (42). Debido a la reciente operación del programa aún no se cuenta con datos que reflejen el impacto en la salud de los estudiantes.

Otra de las acciones encaminadas a la detección de factores de riesgo es la reciente puesta en marcha del Observatorio Universitario de Conductas Alimentarias de Riesgo por el área de nutrición del CESS, el cual tiene como objetivo generar conocimientos de las conductas alimentarias de riesgo que prevalecen en el estado de Veracruz, a partir de los cuales se diseñen e implementen programas de prevención e intervención (43)

## 4. CONCLUSIONES

De todo lo anterior, se concluye el hecho de que la obesidad en México no disminuirá significativamente en los próximos años, aún falta mucho por hacer. Se requieren campañas más agresivas que involucren a los diferentes sectores, basadas en una normativa legal que permita la operación y cumplimiento de las acciones. Una tarea prioritaria será la evaluación del impacto de los programas nacionales, estatales y regionales en el mediano y largo plazo.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). Estadísticas de la OCDE sobre la salud 2014 México en comparación. Disponible en: (<http://www.oecd.org/els/health-systems/Briefing-Note-MEXICO-2014-in-Spanish.pdf>)
2. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L,

- Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX) 2013.
3. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza-Tobías A, Rivera-Dommarco JA. Prevalence of obesity in Mexican adults, ENSANUT 2012. *Salud Publica Mex* 2013; 55(Suppl 2): S151-60.
  4. Dinsa GD, Goryakin Y, Fumagalli E, Suhrcke M. Obesity and socioeconomic status in developing countries: a systematic review. *Obesity Rev* 2012; 13: 1067-79.
  5. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy Balance and Obesity. *Circulation* 2012; 126(1): 126-132.
  6. FAO. Cumbre Mundial sobre la Alimentación. Declaración de Roma sobre la seguridad alimentaria mundial y Plan de acción. Roma, 1996. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/003/w3613s/w3613s00.htm>
  7. Morales-Ruán MC, Méndez-Gómez Humarán I, Shamah-Levy T, Valderrama-Álvarez Z, Melgar-Quiñónez H. La inseguridad alimentaria está asociada con obesidad en mujeres adultas de México. *Salud Publica Mex* 2014; 56(Suppl 1): S54-61.
  8. Barnes AS. Obesity and Sedentary Lifestyles. Risk for Cardiovascular Disease in Women. *Tex Heart Inst J*. 2012; 39(2): 224-7.
  9. Swinburn B, Shelly A. Effects of TV time and other sedentary pursuits. *International Journal of Obesity* 2008; 32: S132-6.
  10. Medina C, Janssen I, Campos I, Barquera S. Physical inactivity prevalence and trends among Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey (ENSANUT) 2006 and 2012. *BMC Public Health* 2013; 13: 1063.
  11. Rivas-Marino G, Negin J, Salinas-Rodríguez A, Manrique-Espinoza B, Sterner KN, Snodgrass J, Kowal P. Prevalence of overweight and obesity in older mexican adults and its association with physical activity and related factors: an analysis of the study on global ageing and adult health. *Am J Hum Biol*. 2015; 27(3): 326-33.
  12. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 98:1084-102.
  13. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *The BMJ* 2015; 351: h3576.
  14. Ejtahed HS, Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Sugar-Sweetened Beverage Consumption Is Associated with Metabolic Syndrome in Iranian Adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015; 3: 334-42.
  15. Bernabé E, Vehkalahti MM, Sheiham A, Aromaa A, Suominen AL. Sugar-sweetened beverages and dental caries in adults: A 4-year prospective study. *Journal of Dentistry* 2014; 42 (8): 952-8.
  16. Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Lim S, Andrews KG. Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Global, regional, and national consumption of sugar-sweetened beverages, fruit juices, and milk: A systematic assessment of beverage intake in 187 countries. *PLoS ONE* 2015; 10(8); e0124845.
  17. Barquera S, Hernández Barrera L, Tolentino ML, Espinosa J, Leroy J, Ng SW, Rivera JA, Popkin BM. Energy intake from beverages is increasing among Mexican adolescents and adults. *J Nutr* 2008; 138: 2454-61.
  18. Hernández-Cordero S, Barquera S, Rodríguez Ramírez S, Villanueva-Borbolla MA, González de Cossio T, Rivera Dommarco J, Popkin B. Substituting water for sugar-sweetened beverages reduces circulating triglycerides and the prevalence of metabolic syndrome in obese but not in overweight mexican women in a randomized controlled trial. *J. Nutr* 2014; 144: 1742-52.
  19. INEGI. Población. México. Disponible en: (<http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/habitantes.aspx?ema=P>)
  20. INEGI. Derechohabiencia y uso de servicios de salud. México. Disponible en: (<http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/default.aspx?t=msoc01&s=est&c=22594>).
  21. Secretaría de Salud. Comunicado de Prensa No. 007. México. Disponible en: ([http://www.salud.gob.mx/ssa\\_app/noticias/datos/2009-01-09\\_3905.html](http://www.salud.gob.mx/ssa_app/noticias/datos/2009-01-09_3905.html))
  22. Gobierno Federal Mexicano. Estrategia 5 pasos. México. Disponible en: (<http://5pasos.mx/quees.php>).
  23. Contreras Landgrave, G, Camacho Ruiz, EJ, Manzur Quiroga, SC, Patiño Casas, OD, Ruano Casado, L. La obesidad en el Estado de México: Interfaces y ocurrencias. *Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios* 2014; 5: 50-7. Disponible en: (<http://www.scielo.org.mx/pdf/rmta/v5n1/v5n1a7.pdf>)
  24. Diario Oficial de la Federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.
  25. Secretaría de Salud. Acuerdo Nacional Para la Salud Alimentaria. Estrategia contra el sobrepeso y la obesidad. México. Disponible en: ([http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/interior/programas/acuerdo\\_nacional.html](http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/interior/programas/acuerdo_nacional.html)).
  26. Rivera Dommarco JA, Hernández Ávila M, Aguilar Salinas CA, Vadillo Ortega F, Murayama Rendón C. La Obesidad en México. Recomendaciones para una política de Estado. Universidad Nacional Autónoma de México 2012.
  27. Diario Oficial de la Federación. Plan Nacional de desarrollo 2013-2018. México.



28. Secretaría de Salud. Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes. México. Disponible en: ([http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/estrategia/Estrategia\\_con\\_portada.pdf](http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/estrategia/Estrategia_con_portada.pdf))
29. CONEVAL. Informe de la Evaluación Específica de Desempeño 2014-2015. Prevención contra la obesidad. México. Disponible en: ([http://www.coneval.gob.mx/Evaluacion/Documents/EVALUACIONES/EED\\_2014\\_2015/SALUD/U008\\_PYCOBESIDAD/U008\\_PYCOBESIDAD\\_IE.pdf](http://www.coneval.gob.mx/Evaluacion/Documents/EVALUACIONES/EED_2014_2015/SALUD/U008_PYCOBESIDAD/U008_PYCOBESIDAD_IE.pdf))
30. IMSS. Obesidad en el menor de edad. México. Disponible en: (<http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/obesidad-menoreedad>).
31. IMSS. módulos de PREVENIMSS, promueven la atención de la salud en la familia. México. Disponible en: (<https://imssedomexpte.wordpress.com/2015/07/30/mo-dulos-de-prevenimss-promueven-la-atencion-de-la-salud-en-la-familia/>)
32. IMSS. JUVENIMSS, estrategia que promueve la salud integral de los adolescentes. México. Disponible en: (<https://imssedomexpte.wordpress.com/2015/07/21/ju-venimss-estrategia-que-promueve-la-salud-integral-de-los-adolescentes/>)
33. Secretaría de Salud. Más Vale Prevenir-Chécate, Mídete Y Muévete. México. Disponible en: (<http://promocion.salud.gob.mx/dgps/interior1/checate.html>)
34. ISSSTE. Encuesta de Salud y Nutrición de los Derechohabientes del ISSSTE (ENSADER 2012). México. Disponible en: ([http://www.issste.gob.mx/images/downloads/isssteduca/cacym/6aSesionOrdinariaCACyM\\_ensader2012.pdf](http://www.issste.gob.mx/images/downloads/isssteduca/cacym/6aSesionOrdinariaCACyM_ensader2012.pdf))
35. ISSSTE. Programa de Prevención y Regresión del Sobrepeso y Obesidad para Adultos (PPRESyO). México. Disponible en: (<https://www.gob.mx/issste/prensa/reconoce-asociacion-internacional-de-seguridad-social-al-issste-por-buenas-practicas>)
36. SEP. Recomendaciones para una alimentación saludable. Programa de escuela de tiempo completo. México 2009. Disponible en: ([http://www2.sepdf.gob.mx/para/para\\_maestros/escuela\\_a\\_tiempo\\_completo/archivos/alimentacion-PETCDF.pdf](http://www2.sepdf.gob.mx/para/para_maestros/escuela_a_tiempo_completo/archivos/alimentacion-PETCDF.pdf))
37. SEP. Programa escuela de tiempo completo. México 2015. Disponible en: (<http://www.consejosescolares.sep.gob.mx/work/modelos/conapase/Resource/524/1/images/Programa%20Escuelas%20de%20Tiempo%20Completo%20.pdf>)
38. Torres Flores B, Hurtado Capetillo JM, Barranca Enríquez A, Palmeros Exsome C, Mellado Sánchez G, Loyo Wolf CE. Salud de los universitarios, una intervención de tercera misión en la Universidad Veracruzana. En: Sistema de gestión de actividades de tercera misión parte 1. Imaginaria Editores. México 2014. Disponible en: ([https://issuu.com/vinculaentorno/docs/sistemas\\_de\\_gestion\\_de\\_actividades](https://issuu.com/vinculaentorno/docs/sistemas_de_gestion_de_actividades))
39. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2009; 25: 9-88.
40. González Deschamps E, Palmeros Exsome C, Villanueva Sánchez J, Torres Flores B, Bastida S, Vaquero MP, Sánchez-Muniz FJ. Prevalencia de síndrome metabólico y su asociación con el índice de masa corporal en universitarios. Med Clin (Barc) 2007; 129(20): 766-9.
41. Universidad Veracruzana. Programa de trabajo estratégico 2013-2017. Tradición e Innovación. Universidad Veracruzana. 2014. Disponible en: (<http://www.uv.mx/programa-trabajo/Programa-de-Trabajo-Estrategico-version-para-pantalla.pdf>)
42. Universidad Veracruzana. Segundo Informe de labores. Vicerrectoría Región Veracruz 2014-2015. Universidad Veracruzana 2015. Disponible en: (<http://www.uv.mx/veracruz/wp-content/uploads/2013/04/Informe-ViceRegVer-20151030.pdf>)
43. Palmeros Exsome C, Noriega Riande GL, Rosas Sastré TJ, Torres Flores B, FARO: Observatorio Universitario de Conductas Alimentarias de Riesgo. Centro de Estudios y Servicios en Salud. Disponible en: (<https://www.uv.mx/veracruz/cess/noticias/proyecto-faro/>).





# Role of white, brown and perivascular adipose tissues in the vascular complications associates to obesity

**Title in Spanish:** *Papel del tejido adiposo blanco, marrón y perivascular en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad*

Manuel Román Benito de las Heras<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid; Instituto de Salud del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid; CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

**ABSTRACT:** Obesity is a worldwide epidemic. It represents a public health alarm associated to several metabolic diseases such as type 2 diabetes, dyslipidemia, systolic hypertension, fatty liver, gastrointestinal cancer and neurodegenerative diseases as Alzheimer disease. Some of them involve high cardiovascular disease risk and damage. The adipose organ is composed by two different kinds of adipose tissues differing in morphology, distribution, genes and function. The white adipose tissue is mainly involved in lipid storage while the brown adipose tissue participates in the adaptive thermogenesis. Both of them secrete specific adipokines such as leptin, adiponectin or resistin and also adipocytokines such as TNF $\alpha$  or Interleukins 6 and 1 $\beta$  that trigger a local inflammatory process associated with a primary insulin resistance in the adipose tissues and a vascular effect through prothrombotic molecules such as Angiotensin II or PAI-I. The activation of the brown adipose tissue confers an obesity resistance. Conversely, the loss of functional brown adipose tissue confers an obesity prone in mice and humans. In conclusion, the loss in brown adipose tissue and the adaptative thermogenesis it is of particular relevance in most of the human population.

**RESUMEN:** La obesidad es en la actualidad una epidemia mundial. La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública no sólo por el aumento de la estigmatización social, el problema económico que supone o el fallo en la calidad de vida, sino también por el riesgo asociado que presentan dichos pacientes a desarrollar otras patologías como la diabetes tipo 2, dislipidemias, hígado graso, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedades óseas y con frecuencia algunos tipos de cánceres especialmente digestivos, algunas de las cuales conllevan un riesgo cardiovascular elevado. En mamíferos el tejido adiposo está compuesto al menos por dos tipos muy distintas de grasas como son el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo marrón o pardo (TAM) que presentan diferencias en cuanto a su morfología, distribución, genes y función. El tejido adiposo blanco es el principal reservorio de energía y libera un gran número de hormonas y citoquinas que modulan el metabolismo del organismo y la resistencia a la insulina. Algunas de estas moléculas están implicadas en la regulación del peso corporal (leptina, adiponectina), en la respuesta inflamatoria generada localmente en una situación de obesidad (TNF- $\alpha$ , interleukina-6 e IL-1 $\beta$ ), en la función vascular (Angiotensina II y PAI-1) o reproductora (estrógenos, entre otras). El tejido adiposo marrón está formado por adipocitos marrones y células progenitoras de adipocitos. La activación del tejido adiposo marrón reduce la adiposidad y protege frente a la obesidad. Por el contrario, la pérdida de la masa del tejido adiposo marrón, confiere susceptibilidad a desarrollar obesidad en ratones y en humanos.

\*Corresponding Author: benito@farm.ucm.es

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

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 64-75

Language of Manuscript: Spanish

## 1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial cuya prevalencia ha aumentado de forma considerable en los países desarrollados en las últimas décadas, siendo en la actualidad una epidemia mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera obesos a aquellas personas que tengan un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup> y ha estimado

que en el 2015 habrá 2300 millones de adultos con sobrepeso y 700 millones de obesos. Además está aumentando de forma preocupante la obesidad infantil y así en 2010, alrededor de 40 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso. La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública, no sólo por el aumento de la estigmatización social, el problema económico que supone o el fallo en la calidad de vida, sino también por el riesgo asociado que presentan dichos pacientes a

desarrollar otras patologías como la diabetes tipo 2 (1), dislipidemias, hígado graso, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedades óseas y con frecuencia algunos tipos de cánceres especialmente digestivos. Esto ocurre, al menos en parte, como resultado de la resistencia a la insulina inducida por la obesidad y el hecho de que el tejido adiposo no sólo sirve como reservorio de energía sino como un órgano endocrino secretor de hormonas, citoquinas y proteínas que afectan a la funcionalidad de las células y tejidos a lo largo de todo el organismo (2).

La obesidad se acompaña de un riesgo cardiovascular elevado por la coexistencia de otros factores de riesgo, particularmente dislipemia, hipertensión, insulinoresistencia y diabetes. De hecho, estos factores de riesgo están íntimamente ligados a un exceso de tejido adiposo, y más específicamente a una particular distribución corporal del mismo. Esta forma de distribución de la grasa en el obeso sí está claramente relacionada de manera independiente con la morbimortalidad cardiovascular a través de un síndrome metabólico aterogénico. Éste es el motivo por el que adquiere especial trascendencia clínica la medida, no sólo de la cuantía total de la grasa corporal, sino de su distribución, habida cuenta que tal distribución tiene más impacto en el riesgo cardiovascular que la obesidad por sí misma.

Una de las alteraciones metabólicas más deletéreas de la obesidad es la dislipemia que con frecuencia la acompaña y resulta altamente aterogénica. Su patrón fenotípico habitual es la hipertrigliceridemia preprandial, la hiperlipemia postprandial sin elevación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el aumento real en la producción de partículas densas y pequeñas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como la baja producción de colesterol HDL. En mamíferos el tejido adiposo está compuesto al menos por dos tipos muy distintas como son el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo marrón o pardo (TAM) que presentan diferencias en cuanto a su morfología, distribución, genes y función. El tejido adiposo blanco es el principal reservorio de energía y libera un gran número de hormonas y citoquinas que modulan el metabolismo del organismo y la resistencia a la insulina. El desarrollo de la obesidad no sólo depende del balance entre la ingesta y el gasto energético sino también del balance entre el tejido adiposo blanco, como principal reservorio energético, y el tejido adiposo marrón, especializado en el gasto energético en forma de termogénesis a través de la proteína mitocondrial desacoplante 1 (UCP-1). Además el TAM podría afectar al metabolismo del organismo y alterar la sensibilidad a la insulina al igual que modificar la susceptibilidad a desarrollar obesidad (3-7).

## 2. TEJIDO ADIPOSO BLANCO

### 2.1. *Morfología y distribución del tejido adiposo blanco. Implicación en el riesgo cardiovascular*

El adipocito del TAB tiene una forma variable, aunque clásicamente es esférica de tamaño entre 25-200 µm. Además, tiene un núcleo periférico y plano y un citoplasma delgado que contiene una única gota lipídica grande que ocupa el 90 % del volumen. Presenta escasas mitocondrias y un pequeño retículo endoplásmico liso y rugoso. TAB se compone de los adipocitos que se mantienen unidos por un tejido conectivo laxo que está adecuadamente vascularizado e innervado. Además de los adipocitos, TAB contiene macrófagos, leucocitos, fibroblastos, adipocitos, las células progenitoras y células endoteliales. La presencia de los fibroblastos, los macrófagos, y otros leucocitos, junto con los adipocitos, da cuenta de la gran variedad de proteínas que son secretadas por TAB bajo condiciones variables. El tejido adiposo blanco está distribuido a lo largo de todo el organismo y tiene diferentes compartimentos que varían en cuanto al tamaño celular del adipocito a la actividad metabólica y a su papel potencial en la resistencia a la insulina y otras complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. En humanos, se diferencian dos depósitos principales de tejido adiposo blanco: el depósito subcutáneo correspondiente al tejido adiposo que se localiza bajo la piel, y el depósito visceral. Hay dos tipos de tejido adiposo visceral: el mesentérico y el omental. El primero se encuentra envolviendo al intestino, el segundo se extiende desde la parte inferior del estómago, recubriendo el abdomen y es el que normalmente se emplea en el estudio de la grasa visceral. El tejido adiposo visceral y el subcutáneo presentan numerosas diferencias anatómicas, celulares y moleculares; por ejemplo, la irrigación de ambos tejidos es diferente, y los niveles de RNA mensajero (mRNA) de leptina en el tejido adiposo subcutáneo están incrementados respecto del visceral. Estos tejidos también son diferentes en cuanto a la capacidad de movilización de ácidos grasos, la grasa omental es más sensible a los efectos lipolíticos de las catecolaminas y menos sensible a los efectos antilipolíticos de la insulina; por tanto, este tejido tiene una mayor capacidad de movilización de ácidos grasos que el depósito subcutáneo. Adicionalmente hay descritas numerosas diferencias entre el tejido adiposo visceral y subcutáneo referentes a la secreción de adipocinas. En este sentido, una obesidad periférica se caracteriza por una acumulación de tejido adiposo subcutáneo y es más frecuente en mujeres. Este tipo de obesidad no se ha asociado a un mayor riesgo de sufrir patologías asociadas. Sin embargo, la obesidad central o abdominal es más frecuente en hombres y consiste en una acumulación de tejido adiposo visceral. Este tipo de obesidad se ha asociado, mediante estudios epidemiológicos, con un mayor riesgo de sufrir enfermedades tales como resistencia a la insulina,

diabetes de tipo II e hipertensión, aumentando considerablemente el riesgo cardiovascular (8-11).

### 2.2. *El tejido adiposo blanco como reservorio de energía*

En primer lugar, el tejido adiposo blanco es un órgano que constituye el mayor reservorio energético del organismo (12). La energía es almacenada en los adipocitos en forma de triglicéridos. La principal fuente de triglicéridos procede de los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) circulantes. En los humanos, el almacenamiento de los ácidos grasos en el tejido adiposo depende prácticamente de la liberación de los mismos desde las lipoproteínas por acción de la lipoproteína lipasa (LPL). Tal es el protagonismo de esta enzima en el metabolismo lipídico, que se describe una acción proaterogénica de la LPL, expresada por el macrófago, y una acción antiaterogénica de la LPL, expresada en el tejido adiposo y músculo. Por tanto, esta enzima estaría implicada en las alteraciones lipídicas de la obesidad. Su actividad aumenta en el período postprandial y se inhibe en el ayuno y está incrementada en el tejido adiposo tanto de humanos como de animales de experimentación obesos. Sin embargo, la capacidad de respuesta de la LPL a la insulina y a la alimentación en pacientes obesos está disminuida (13,14).

Otro de los procesos metabólicos que se producen en el tejido adiposo es la lipólisis, donde los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo son hidrolizados a ácidos grasos y glicerol. El paso limitante de la lipólisis está controlado por la lipasa sensible a hormonas (HSL). Dicha hormona presenta una intensa regulación. Así, la activación de los receptores  $\beta$  adrenérgicos produce un aumento de los niveles intracelulares de AMPc y estimula la fosforilación activadora (P-Ser 552), catalizada por la proteína quinasa activada por AMPc (PKA) de la HSL. Sin embargo, la activación de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, favorece la reducción de los niveles intracelulares de AMPc, produciendo una menor activación de PKA y por tanto, de HSL. Así, las catecolaminas tienen un efecto dual sobre la lipólisis, y su efecto neto depende del balance entre los receptores  $\alpha_2$  y  $\beta$  adrenérgicos (15,16).

Otra de las hormonas inhibitoras de la lipólisis, es la insulina, que induce la activación de PI3K y de la fosfodiesterasa III, que a su vez produce la inactivación de AMPc. En adipocitos de pacientes obesos, la lipólisis basal está aumentada y falla la lipólisis estimulada por catecolamina además de existir un descenso en la expresión de HSL. Se ha descrito que alteraciones en la lipólisis inducidas por catecolaminas puede tener un papel importante en el desarrollo de la obesidad en humanos, así como sus complicaciones metabólicas y vasculares asociadas. La capacidad lipolítica parece tener un componente hereditario, aunque también puede verse afectada por el propio sobrepeso y por el grado de actividad física. Asimismo, se ha descrito defectos de la HSL en familias de obesos y polimorfismos de los genes para HSL y para los receptores adrenérgicos

$\beta_2$  y  $\beta_3$  en asociación a la obesidad humana. Los adipocitos de pacientes obesos se caracterizan por presentar niveles altos de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  y un ratio elevado de receptores adrenérgicos  $\alpha_2/\beta$ . Además, en modelos animales se ha demostrado una correlación positiva entre el grado de obesidad y el ratio de receptores adrenérgicos  $\alpha_2/\beta$ .

### 2.3. *El tejido adiposo blanco como órgano endocrino*

El tejido adiposo blanco no sólo es un órgano de reservorio de energía sino también un órgano secretor de ciertas moléculas que tienen una acción endocrina, paracrina y autocrina. Algunas de estas moléculas secretadas por los adipocitos están implicadas en la regulación del peso corporal (leptina, adiponectina), en la respuesta inflamatoria generada localmente en una situación de obesidad (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ), en la función vascular (Ang II y PAI-1) o reproductora (estrógenos, entre otras).

La leptina es una hormona secretada principalmente por los adipocitos teniendo un papel relevante en la regulación del peso corporal a través de sus efectos centrales, sobre el apetito y periféricos, sobre el gasto energético. La concentración de leptina circulante disminuye en condiciones de ayuno o restricción calórica y aumenta en respuesta a la ingesta, principalmente en respuesta a glucosa. Sin embargo, la gran mayoría de pacientes obesos presentan concentraciones elevadas de leptina y están aumentados en relación al grado de adiposidad y de hiperinsulinemia, lo que ha llevado al concepto de leptinorresistencia. Esta hiperleptinemia se ha involucrado en la insulinoresistencia del obeso a través de alteraciones en la fosforilación del receptor de la insulina (17).

Otra de las hormonas secretadas por los adipocitos que participa en el control de la ingesta es la adiponectina (Acpr30/AdipoQ). Es una adipocitoquina implicada en la regulación del metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina. En diversos estudios, se ha observado hipoadiponectinemia en pacientes con obesidad, diabetes mellitus y arteriopatía coronaria. Además de sus propiedades antiaterogénicas, la adiponectina posee un efecto antiaterogénico y también tiene una relación inversa con otros factores de riesgo como la presión arterial, el colesterol total y las LDL. Los estudios transversales de población muestran que concentraciones bajas de adiponectina están relacionadas con un aumento del perfil de riesgo metabólico y cardiovascular.

Recientemente, se ha identificado una nueva molécula, la resistina, secretada por los adipocitos maduros y que podría ser el nexo de unión entre la obesidad y el desarrollo de resistencia a la insulina. En roedores parece estar clara su implicación en la resistencia a la insulina. Sus niveles circulantes se

incrementan durante la obesidad, su bloqueo mejora la homeostasis de la glucosa y su administración ejerce un efecto negativo sobre los tejidos diana de la insulina. En humanos, sin embargo, el papel de la resistina no está ni mucho menos esclarecido, y los trabajos publicados son bastante contradictorios. Parece que esta hormona podría ejercer algún papel en la respuesta inflamatoria debido a su mayoritaria expresión en células mononucleares. Se requieren, por tanto, nuevos estudios para determinar el papel de esta molécula tanto en la obesidad como en la resistencia a la insulina (18).

Diversas citoquinas proinflamatorias son secretadas por distintos tipos celulares incluidos los adipocitos. Tienen una acción paracrina o autocrina en el propio tejido y participan en la respuesta inflamatoria local que se produce en los adipocitos de pacientes obesos. Se ha descrito que los niveles de TNF- $\alpha$  en el adipocito están correlacionados positivamente con el tamaño de los depósitos adiposos. Además, la expresión del RNA mensajero del TNF- $\alpha$  está aumentada en el tejido adiposo de distintos modelos murinos de obesidad y diabetes y de pacientes obesos, relacionándose dicho aumento con el desarrollo de resistencia a la insulina. Por un lado, el TNF- $\alpha$  activa la lipólisis e inhibe los niveles de LPL y GLUT-4 como un mecanismo que trata de reducir el tamaño excesivo de los depósitos grasos. Sin embargo, los niveles altos de TNF- $\alpha$  en el tejido adiposo podría deberse a alguna de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad como es la resistencia a la insulina. Así, el TNF- $\alpha$  aumenta los niveles de ácidos grasos libres, reduciendo la sensibilidad a insulina, y tiene un efecto inhibitorio directo en la acción de la insulina en el hígado, incrementando la producción de glucosa hepática. Sin embargo, las acciones biológicas del TNF- $\alpha$  podría estar influenciadas por la expresión de dos receptores: p60 TNFR (TNF-R1) y p80 TNFR (TNF-R2). La expresión de TNF-R1 está positivamente correlacionada con el índice de masa corporal y el tamaño de los adipocitos, mientras que la expresión de TNF-R2 muestra asociaciones positivas con la concentración circulante de insulina y triglicéridos. Así, interfiriendo la vía de señalización del TNF- $\alpha$  se protege la resistencia a la insulina inducida por obesidad. La neutralización del TNF- $\alpha$  usando un anticuerpo monoclonal reduce los niveles de glucosa del modelo murino diabético KKAy y mejora el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2. Del mismo modo, el tratamiento con un anticuerpo anti-TNF- $\alpha$  durante seis semanas redujo la hiperglucemia en el ayuno, la intolerancia a la glucosa y mejoró la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo blanco visceral, principalmente en el compartimento gonadal, del ratón BATIRKO de 52 semanas, que presenta un aumento de la adiposidad asociado a una lipoatrofia marrón severa. En este modelo, el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  redujo la activación de NF- $\kappa$ B en ambos tejidos adiposos, y la expresión de moléculas controladas por dicho factor de transcripción tanto en el tejido adiposo blanco gonadal, en el tejido adiposo marrón así como en

la aorta. Además, las alteraciones vasculares, como la resistencia a la insulina vascular, y disfunción vascular fueron revertidas por el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ .

El angiotensinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) son moléculas secretadas también por los adipocitos y cuya expresión génica está aumentada en situaciones de obesidad, teniendo un efecto deletéreo sobre la función vascular. Además, otro componente del sistema renina-angiotensina que también tiene el adipocito es la angiotensina II, que posee un efecto estimulante sobre la diferenciación del tejido adiposo y tiene su implicación en la regulación de la adiposidad debido a sus acciones lipogénicas. En relación a la secreción de PAI-1 por el tejido adiposo, se ha observado una mayor producción en la grasa visceral que en la grasa subcutánea. En este sentido, los niveles de PAI-1 estaban aumentados en la obesidad central relacionándose con las alteraciones vasculares asociados a la misma.

#### *2.4. Papel del tejido adiposo blanco en la inflamación generada en la obesidad y en las alteraciones vasculares asociadas*

En una situación de obesidad asociada a una resistencia a la insulina, tanto el exceso de dieta como la propia obesidad producen una acumulación de lípidos en los adipocitos, iniciándose un estrés en la célula y la activación de la vía de las JNK y del factor nuclear de transcripción  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). (19,20). Estas vías de señalización inflamatorias regulan la fosforilación de proteínas y distintos eventos celulares transcripcionales que conducen a un aumento por parte del adipocito en la producción de moléculas proinflamatorias, incluidas el TNF- $\alpha$ , IL-6, leptina y resistina, de quimioquinas tales como la proteína quimioattractante de monocitos (MCP-1), y de otros mediadores proaterogénicos, como por ejemplo PAI-1. Moléculas de adhesión endotelial (ej.: ICAM-1 y VCAM-1), y moléculas quimioattractantes (ej.: CCX) se unen a integrinas y receptores de quimioquinas (CCR), respectivamente, y favorecen el reclutamiento de monocitos y otras células inflamatorias al tejido adiposo. Los monocitos una vez en el interior se diferencian a macrófagos y amplifican la respuesta inflamatoria produciendo muchas de las mismas citoquinas y quimioquinas inflamatorias mencionadas previamente (**Figura 1**).

Un número reciente de artículos han sugerido también que los linfocitos T podrían desempeñar un papel importante en la producción de citoquinas proinflamatorias y en el reclutamiento de macrófagos al tejido adiposo en obesos. Al igual que los monocitos, las células T que circulan a través del organismo, infiltran los tejidos periféricos en respuesta a las señales de quimioquinas y citoquinas (21). El infiltrado de linfocitos precede a la población de monocitos en respuesta a dieta grasa y podría proporcionar mediadores proinflamatorios que promueven el reclutamiento y la activación de macrófagos (**Figura 1**). Los linfocitos T citotóxicos del linaje CD8 están muy enriquecidos en el tejido adiposo

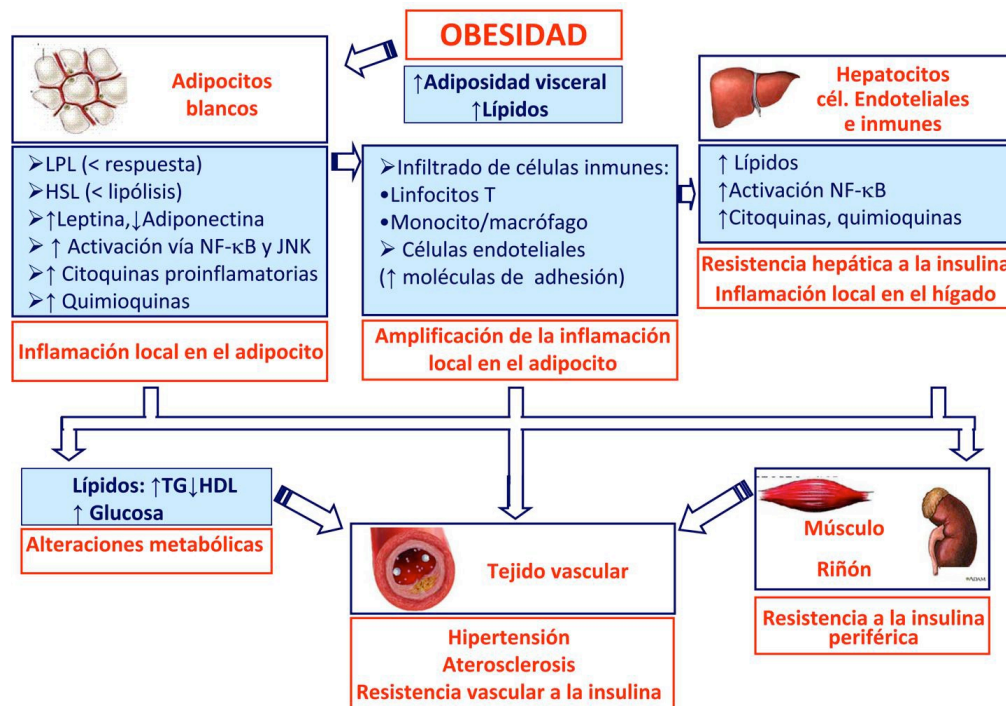
de ratones sometidos a dieta grasa, resultando consistente con el aumento significativo de células CD8 en pacientes obesos. Así, ratones deficientes en CD8 fueron parcialmente resistentes a desarrollar obesidad inducida por dieta rica en grasas, mientras que la transferencia de células CD8 agravaba la inflamación del tejido adiposo (22-24).

Además de los propios adipocitos y las células inflamatorias, otros tipos celulares podría participar en dicha respuesta inflamatoria. Así, el tejido adiposo está vascularizado, con múltiples capilares en contacto con cada adipocito. En este sentido, para la expansión de la grasa, la microcirculación podría desempeñar un papel clave en la inflamación del tejido adiposo. Así, en un endotelio normal que es antiadherente, los leucocitos no se adhieren, mientras que después de la administración de dieta rica en grasas se ha demostrado que dicho endotelio expresa moléculas de adhesión. Las células endoteliales del tejido adiposo podrían aumentar la expresión de proteínas de adhesión, como ICAM-1, VCAM-1, E-selectina o P-selectina en respuesta a un aumento de la adiposidad y favorecer así la adhesión de células inflamatorias como linfocitos T y monocitos.

El aumento de la adiposidad no sólo activa la respuesta inflamatoria en el adipocito sino también a través de la vía portal en el hígado (**Figura 1**). Esto sugiere que la acumulación lipídica en los hepatocitos o esteatosis podría inducir una respuesta inflamatoria subaguda en el

hígado, que es similar a la inflamación en el tejido adiposo que sigue a la acumulación lipídica en el adipocito. Las moléculas proinflamatorias producidas en la grasa abdominal a través de la circulación portal podrían ser las responsables del inicio de la inflamación hepática. Además en el propio hepatocito graso se produce la activación de NF- $\kappa$ B y un aumento de la expresión de citoquinas, incluidas el TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ .

Las citoquinas proinflamatorias participan en el desarrollo de la resistencia a la insulina y activan a los macrófagos hepáticos residentes llamadas células Kupffer. El hígado está densamente poblado por células Kupffer que representan aproximadamente el 5 % del total de las células. En la obesidad con el aumento de la adiposidad no aumenta el número de células Kupffer sino su activación (25). En el hígado, al igual que en el tejido adiposo hay distintos tipos de células que participan en el inflamación y en la resistencia a la insulina a nivel local del hepatocito como son las células inmunes y las células endoteliales. Por tanto, los mediadores proinflamatorios y proaterogénicos que son producidos por el tejido adiposo y el hígado y asociados a las células inmunes generan una inflamación sistémica que produce resistencia a la insulina en el músculo esquelético y otros tejidos periféricos. En el tejido vascular, además de producir resistencia a la insulina vascular, podrían contribuir a iniciar el proceso aterogénico (**Figura 1**) (26).



**Figura 1. Contribución del tejido adiposo blanco en la obesidad y las complicaciones metabólicas y vasculares asociadas.** En una situación de obesidad se produce una acumulación de lípidos en los adipocitos, iniciándose un estrés en la célula y la activación de la vía de las JNK y del NF- $\kappa$ B, generándose una inflamación local en el adipocito blanco. Ésta puede exportarse a través de la vía portal al hígado y finalmente, a otros tejidos periféricos, como el territorio vascular donde podría producir aterosclerosis, hipertensión y resistencia vascular a la insulina.

### 3. TEJIDO ADIPOSO MARRÓN

#### 3.1. *Morfología y distribución del tejido adiposo marrón (TAM)*

El tejido adiposo marrón está formado por adipocitos marrones y células progenitoras de adipocitos. Así, el adipocito marrón tiene una forma poligonal con un núcleo oval y centrado en un citoplasma grande que contiene múltiples y pequeñas gotas lipídicas. Posee un gran número de mitocondrias y un retículo endoplasmático poco desarrollado. Además, se encuentra altamente vascularizado e innervado. Originalmente, se pensó que el TAM estaba presente en los seres humanos sólo durante el período neonatal. Sin embargo, datos recientes han demostrado que los adultos conservan algunos depósitos metabólicamente activos de TAM que responden al frío y a la activación simpática del sistema nervioso. Dichos depósitos son UCP-1 positivos y son detectados por tomografía por emisión de positrones (PET).

Actualmente, en humanos, el tejido adiposo marrón se ha descrito que está localizado en depósitos de la región cervical, supraclavicular, paravertebral, mediastinal, para-aórtica y suprarrenal. Además, también se han localizado pequeños grupos de adipocitos marrones en el interior del músculo esquelético en adultos humanos.

Por otro lado, recientes datos han mostrado que los adipocitos marrones encontrados en el interior de otros depósitos de tejido adiposo blanco no son derivados del linaje myf5, como son los clásicos adipocitos marrones del tejido interescapular de los roedores, y se denominan células beige. Dichas células son positivas para UCP-1, con alta capacidad respiratoria, con características de tejido adiposo blanco y marrón y con una alta sensibilidad a la hormona polipeptídica irisina. En este sentido, se habría mostrado previamente que la irisina secretada por el músculo esquelético y que se incrementa con el ejercicio, induce la “marronización” del tejido adiposo blanco subcutáneo. Sin embargo, esta proteína tiene poco efecto en los clásicos adipocitos marrones aislados del depósito interescapular. Todo ello, sugiere que la respuesta a la irisina podría ser una característica selectiva de las células beige localizadas en el interior de los depósitos de tejido adiposo blanco subcutáneo.

El tejido adiposo marrón además de estar implicado en la termogénesis, recientes estudios han demostrado que pudiera estar implicado en la liberación de triglicéridos y en la utilización de glucosa, además de servir como fuente de adipoquinas y poseer distinta función inflamatoria comparada con el tejido adiposo blanco.

#### 3.2. *Relación del tejido adiposo marrón con la obesidad y sus complicaciones vasculares y metabólicas*

La activación del tejido adiposo marrón reduce la adiposidad y protege al ratón de la obesidad inducida por la dieta rica en grasas. Así, la pérdida de la masa del tejido adiposo marrón, como puede ser una lipoatrofia marrón severa por una delección del receptor de la

insulina en ese tejido, o la pérdida de UCP-1 confiere susceptibilidad a desarrollar obesidad en ratones (27). En los últimos años, se ha descrito que la cantidad de TAM estaba inversamente correlacionada con el índice de masa corporal en humanos, especialmente en personas de avanzada edad. Además, se ha demostrado recientemente que el tejido adiposo marrón podría proteger frente a múltiples enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Así, individuos con depósitos de TAM más pequeños son más susceptibles a acumular tejido adiposo blanco y aumentar su peso corporal y tener un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas y vasculares asociadas a dicha obesidad.

#### 3.3. *Tejido adiposo marrón y la termogénesis*

Una de las principales funciones del tejido adiposo marrón es la activación de la termogénesis a través de la activación de la proteína desacoplante 1 (UCP-1), generando calor a partir de los ácidos grasos (28). En la termogénesis, el tejido adiposo marrón utiliza, en primer lugar, los lípidos almacenados como sustrato para generar calor. Esta fase temprana de la termogénesis corresponde con la liberación de norepinefrina del sistema nervioso simpático activando la liberación de ácidos grasos de las gotas de triglicéridos. Algunos de estos ácidos grasos activan a UCP-1. Los ácidos grasos remanentes son importados a la mitocondria y allí se realiza la termogénesis con la disipación de energía en forma de calor debido a la acción de UCP-1. Como el tejido adiposo marrón es un pequeño porcentaje del total del peso corporal, para mantener una termogénesis sostenida es necesario importar y quemar triglicéridos circulantes (29).

#### 3.4. *Tejido adiposo marrón y metabolismo lipídico y glucídico*

El tejido adiposo marrón, además de estar implicado en la termogénesis, recientes trabajos han demostrado que podría tener un papel destacado en el metabolismo lipídico y glucídico (Figura 2) (30). En primer lugar, el tejido adiposo marrón podría estar implicado en la eliminación de triglicéridos. Así, las lipoproteínas ricas en triacilglicéridos (TAG) transportan lípidos en la circulación, donde una porción de los ácidos grasos puede ser liberada por la LPL. Otros órganos periféricos, como el tejido adiposo blanco y el músculo esquelético captan ácidos grasos, mientras que las partículas remanentes ricas en colesterol son eliminadas por el hígado. Además, niveles elevados de triglicéridos y de partículas remanentes ricas en colesterol, como ocurre en la dislipidemia diabética, representan factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares. Se ha descrito que el aumento de la actividad del tejido adiposo marrón por exposiciones cortas al frío podría controlar el metabolismo de las TRL en ratón, regulando la eliminación de dichas lipoproteínas y el exceso de lípidos circulantes y así disminuyendo los niveles de triacilglicéridos y aumentando ligeramente los niveles de HDL (Figura 2). Así, los ácidos grasos son



eficientemente introducidos en el propio tejido adiposo marrón debido a un programa metabólico que empuja a las TRL a una captación muy eficiente de los ácidos grasos. Este proceso asociado con un aumento de la expresión de VEGF, conduce a un incremento de la permeabilidad para las lipoproteínas, permitiendo que los triglicéridos salgan de los capilares. La activación del tejido adiposo marrón por norepinefrina no sólo activa la liberación de los ácidos grasos de los triglicéridos dentro del propio tejido adiposo marrón junto con una mayor producción de VEGF, también aumenta la expresión de la LPL. Por tanto, LPL degrada los triglicéridos y permite que los ácidos grasos puedan estar disponibles a través de transportadores de membrana plasmática como el CD36. Además, se ha demostrado en humanos que la activación del TAM por exposición al frío, incrementa su metabolismo oxidativo, reduciendo el contenido de triacilglicéridos y contribuyendo de forma decisiva al gasto energético. Por tanto, la activación de TAM sería capaz de corregir las hiperlipidemias y mejorar los efectos deletéreos de la obesidad y la dislipidemia como pueden ser la resistencia a la insulina o el proceso aterogénico. Recientemente, se ha descrito que el tejido adiposo epicárdico (TAE) podría ser un depósito de tejido adiposo marrón activo que es capaz de modificar los niveles de lípidos circulantes alterados, aumentado así los niveles de HDL y disminuyendo los niveles de triglicéridos.

Por otro lado, también se ha descrito que el tejido adiposo marrón, podría también estar regulando el metabolismo glucídico. Dicho tejido tiene una alta captación de glucosa debido probablemente a una intensa combustión de glucosa en la mitocondria, más que por acción de la insulina. La mitocondria del tejido marrón utiliza el piruvato para la combustión siempre que UCP-1 esté activo por los ácidos grasos. Asimismo, los transportadores de glucosa, GLUT-1 y GLUT-4, podrían estar implicados en la captación de glucosa por parte del TAM ya que la actividad y expresión de ambos transportadores está aumentada tanto por frío como por norepinefrina.

### 3.5. Tejido adiposo marrón como órgano endocrino.

El tejido adiposo marrón es un órgano endocrino al igual que el tejido adiposo blanco. Secreta distintas citoquinas, hormonas y otros factores, como TNF- $\alpha$ , adiponectina y leptina al igual que el tejido adiposo blanco. Sin embargo, hay un gran número de moléculas que son exclusivamente secretadas por el tejido adiposo marrón, las llamadas BAToquinas (adipoquinas derivadas de TAM). Muchas de estas BAToquinas, incluida el factor de crecimiento

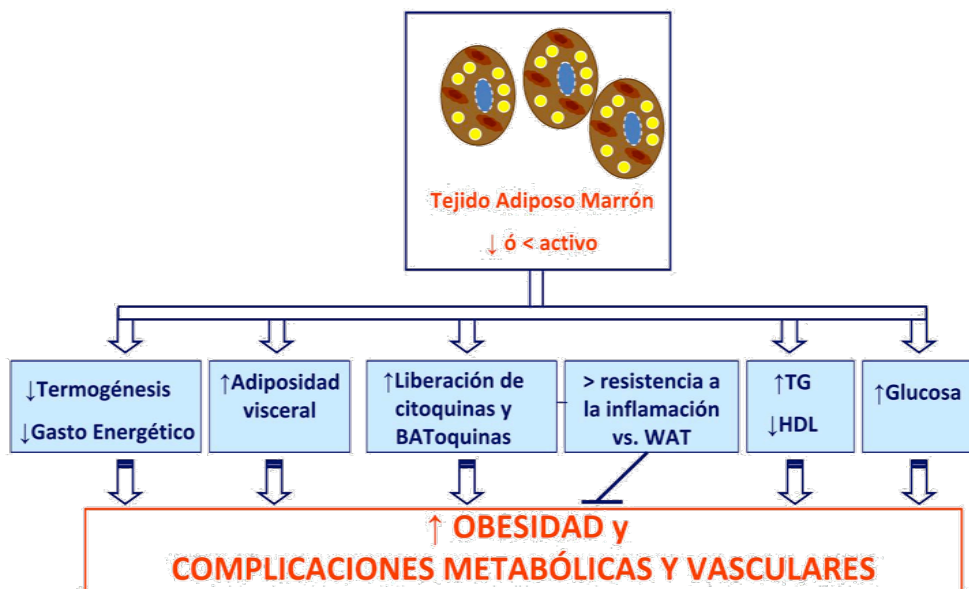
fibroblástico (FGF21), son requeridas en la adaptación al frío y en la estimulación adrenérgica. Además, FGF21 puede actuar también de forma directa sobre el tejido adiposo marrón, independientemente del control adrenérgico, lo que permitirá abrir nuevas vías para explorar mecanismos de control de la grasa corporal. Otras proteínas secretadas también por el TAM, como adiposina, FGF2, IGF-1, prostaglandinas y la adenosina, desempeñan también funciones autocrinas (31).

Además, el tejido adiposo marrón secreta otros factores como IL-6 y factores neurotróficos, como el BDNF y el factor de crecimiento nervioso (NGF), los cuales podrían tener papeles únicos en el TAM con respecto al TAB. La secreción de NGF se produce principalmente por la proliferación de preadipocitos marrones, que promueve la inervación simpática del tejido, y a su vez permite una mayor estimulación por norepinefrina en los adipocitos marrones (32). Otros factores paracrinos, además de los neurotróficos, sintetizados por el TAM son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el angiotensinógeno y el óxido nítrico.

La expresión de VEGF con sus receptores, FLK-1 y FLK-4, es alta en la proliferación y madurez de adipocitos marrones, manteniendo alto el nivel de vascularización de este tejido.

Tanto la noradrenalina como la exposición al frío inducen un aumento de la expresión de VEGF en TAM. Por otro lado, tanto la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), como la endotelial (eNOS), se expresan en el TAM y la noradrenalina induce un aumento en la producción de óxido nítrico (NO) que inhibe la oxidación mitocondrial y promueve un rápido aumento en el flujo sanguíneo.

A diferencia del tejido adiposo blanco que rápidamente es infiltrado por células inflamatorias en respuesta a la obesidad inducida por dieta grasa, el tejido adiposo marrón no parece acumular tanto infiltrado de macrófagos (**Figura 2**) (33). Esto puede deberse, a que el TAM tiene un mayor número de mitocondrias que le permite metabolizar los ácidos grasos a través de la  $\beta$ -oxidación. Sin embargo, en el TAB, la capacidad para metabolizar los lípidos estaría superada, teniendo efectos lipotóxicos y desencadenando la respuesta inflamatoria y facilitando el infiltrado de macrófagos y células inmunes. En este sentido, otro grupo reciente ha demostrado que los macrófagos del tejido adiposo marrón no tienen el mismo perfil de expresión de citoquinas y quimioquinas que los macrófagos del tejido adiposo blanco.



**Figura 2. Contribución del tejido adiposo marrón en la obesidad y las complicaciones metabólicas y vasculares asociadas.** Una de las posibles causas que inducen el desarrollo de la obesidad podría ser una disminución de la cantidad y actividad del tejido adiposo marrón. En esta situación se produciría una alteración de funciones que realiza el tejido adiposo marrón en el metabolismo lipídico, glucídico así como el perfil de expresión de citoquinas y adipocinas, favoreciéndose la obesidad y las complicaciones metabólicas y vasculares asociadas a la misma.

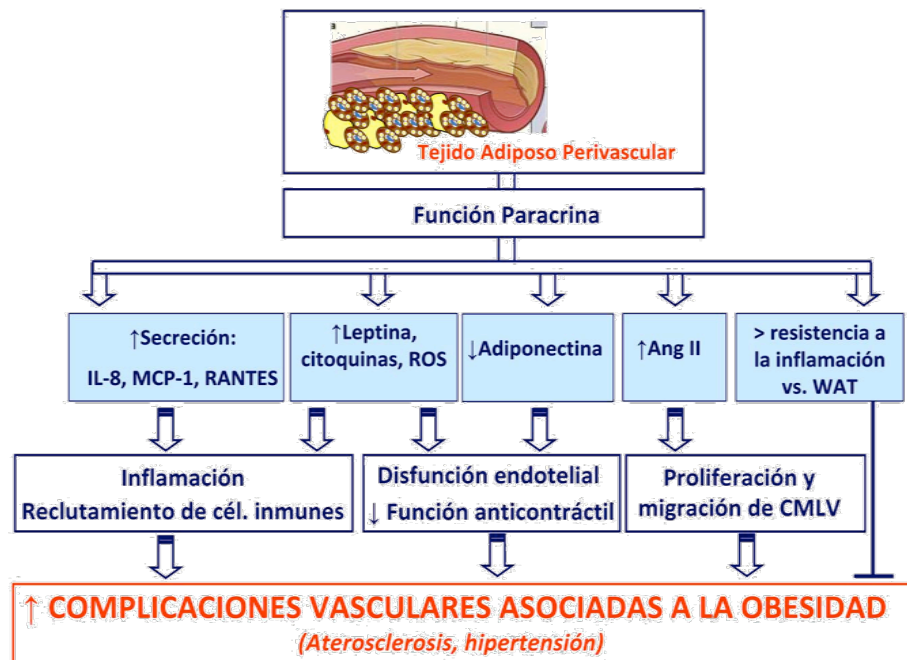
El tejido adiposo perivascular se encuentra rodeando la arteria coronaria (o tejido adiposo epicárdico), la aorta (tejido adiposo periaórtico) y otros vasos sistémicos así como el lecho microcirculatorio de las mesentéricas, músculo, riñón y tejido adiposo a excepción de la circulación cerebral. Se une al exterior de la capa adventicia sin ninguna estructura laminar o barrera organizada que separe a las dos. Dependiendo del lecho vascular, TAPV puede tener más o menos características de tejido adiposo blanco o marrón. Así, se ha descrito que el TAPV de la arteria abdominal sería prácticamente tejido adiposo blanco, el TAPV de las arterias coronarias humanas tendría un fenotipo intermedio entre adiposo blanco y marrón y el TAPV de la arteria aórtica torácica sería muy similar al tejido adiposo marrón. La vascularización y la innervación del TAPV también varían de forma considerable con la localización y podría ayudar a explicar las distintas características funcionales de este tejido.

### 3.6. Papel del tejido adiposo perivascular en la obesidad y en las complicaciones vasculares asociadas

El TAPV está constituido por los adipocitos, fibroblastos, células madre, células que penetran los *vaso vasorum* y células inflamatorias infiltradas como macrófagos y linfocitos T, pudiendo ser estas últimas relevantes en determinadas situaciones patológicas (34).

El tejido adiposo perivascular que se extiende desde la capa adventicia es un modulador clave de la función vascular tanto en sujetos delgados como en animales delgados de experimentación (35). Sin embargo, en una situación de obesidad, el tejido perivascular aumenta su

tamaño, creando un entorno de hipoxia que podría disminuir la producción de adiponectina que tiene efectos protectores frente a la aterogénesis y otras complicaciones vasculares (Figura 3). Además, en la obesidad así como en el síndrome metabólico TAPV pierde su capacidad vasoreguladora porque hay una menor liberación de adipocinas vasodilatorias y simultáneamente se liberan más factores que promueven la vasoconstricción. Así, el tejido adiposo perivascular tiene propiedades anticontráctiles y algunos estudios encuentran que éstas se pierden en la obesidad (Figura 3). También se ha descrito, que el aumento de TAPV podría estar relacionado positivamente con la cantidad de tejido adiposo intra-abdominal. Por tanto, en una situación de obesidad y aterosclerosis, el TAPV además de expandirse puede ser infiltrado por células inmunes, como macrófagos y linfocitos T. La acumulación de linfocitos T favorecería la expansión del tejido adiposo debido a la estimulación de la adipogénesis por producción de 15d-PGJ2 y activación de PPAR- $\gamma$ . Sin embargo, los macrófagos no afectan a la expansión del TAPV, pero producen citoquinas que alteran la secreción de adipocinas de dicho tejido. Así, la producción de leptina, de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, además de especies reactivas de oxígeno y ácidos grasos no esterificados está aumentada en el TAPV de pacientes obesos y de animales de experimentación obesos (Figura 3) (36).



**Figura 3. Contribución del tejido adiposo perivascular en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad.** El tejido adiposo perivascular interactúa con el endotelio, las células de músculo liso vascular y las células inmunes. Igualmente, se producen ciertos mediadores que estarían implicados en las posibles alteraciones vasculares asociadas a la obesidad, tales como la hipertensión y la aterogénesis.

Sin embargo, se ha descrito que las propiedades inflamatorias del tejido adiposo epicárdico son independientes de la obesidad. En este sentido, estudios recientes también han demostrado que el TAPV que está alrededor de la arteria aorta torácica es muy similar al TAM en cuanto a su morfología y el perfil de expresión genético en ratones. Además, el tejido adiposo perivascular de la aorta torácica junto con el tejido adiposo marrón son más resistentes a la inflamación inducida por una dieta rica en grasas en un modelo murino (**Figura 3**) (37). Sería interesante, comprobar si el tejido adiposo perivascular en pacientes obesos con y sin enfermedad cardiovascular tiene una morfología y un perfil genético parecido también al TAM como ocurre en los modelos murinos estudiados. Así, podría resultar beneficiosa la activación del fenotipo tejido adiposo marrón en el tejido adiposo perivascular con el fin de prevenir enfermedades vasculares asociadas a la obesidad, como hipertensión y la aterogénesis.

#### 4. NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Las primeras indicaciones para el tratamiento de la obesidad junto con la restricción calórica es el ejercicio físico de manera dosificada y con cargas adecuadas a la condición física de cada paciente obeso. Existen considerables evidencias que la restricción calórica aumenta la esperanza de vida y reduce el riesgo de desarrollar diabetes, enfermedad cardiovascular, desórdenes degenerativos y algunos tipos de cáncer. Los dos mecanismos principales que estarían implicados

en los efectos “anti-envejecimiento” y “anti-obesidad” de la restricción calórica, serían:

1) una menor producción de radicales libres mitocondriales y

2) un aumento de la producción de proteínas resistentes al estrés celular.

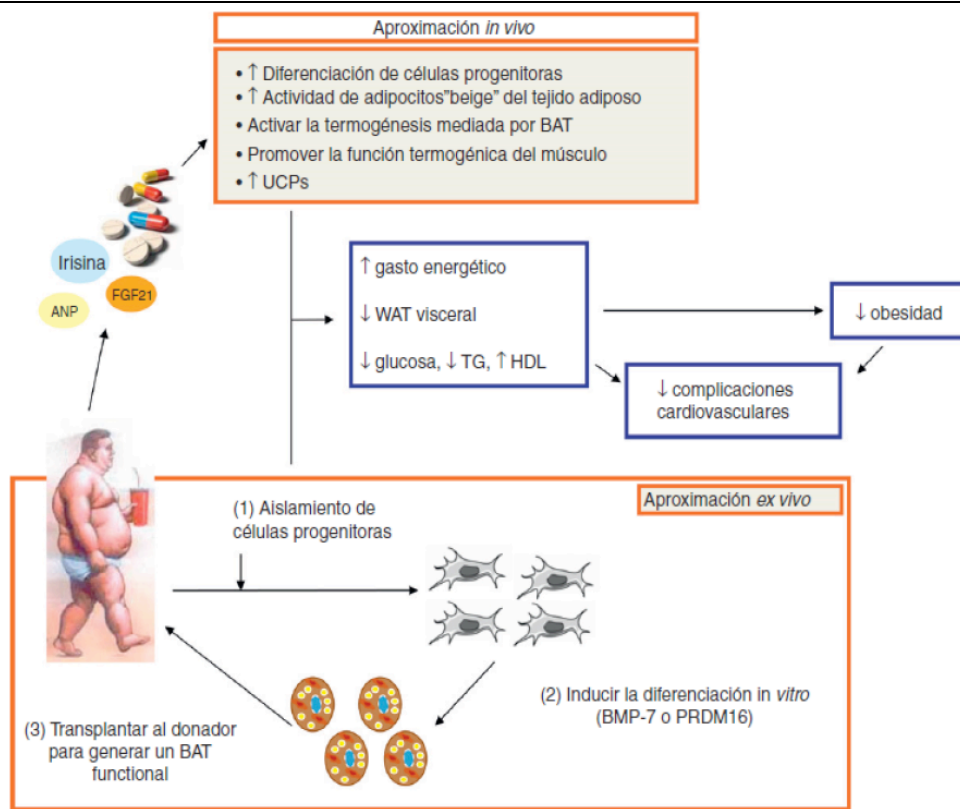
3) Además de la restricción calórica (38), hay evidencias que muestran que un balance energético mantenido durante varios meses, donde se incluya un aumento del gasto energético suele resultar efectivo en la disminución de la adiposidad (39). Esta reducción se produce principalmente en la grasa visceral, que es la que posee receptores y actividad lipolítica mayor que el tejido adiposo de otras regiones. Además, personas con un buen estado físico tienen la lipólisis en reposo mayor que los inactivos. Otro aspecto que mejora el ejercicio físico en pacientes obesos es el perfil lipídico. En primer lugar, eleva las HDL y por tanto disminuye el cociente LDL/HDL y el riesgo cardiovascular. Además, el ejercicio aumenta el tamaño de las partículas de LDL y HDL resultando un perfil lipídico menos aterogénico que las partículas pequeñas de LDL y HDL, propias de los pacientes obesos. Asimismo, un ejercicio físico regular también disminuye los niveles de triacilglicéridos en aquellos individuos con valores inicialmente altos, a través de una mejora en la sensibilidad a la insulina. También el ejercicio físico produce distintas adaptaciones metabólicas que pueden resultar beneficiosas para el tratamiento de la obesidad. Se produce un aumento del potencial oxidativo y así, se favorece que se metabolice más lípidos e hidratos de

carbóno de forma aeróbica, produciendo adaptaciones periféricas muy deseables. Por tanto, el ejercicio físico normaliza el perfil metabólico y permite la disminución de la morbimortalidad por estas causas.

Para poder combatir esta epidemia mundial que es la obesidad y evitar así las complicaciones metabólicas y vasculares que están continuamente creciendo, además de los tratamientos establecidos, tanto la restricción calórica, el ejercicio, los distintos fármacos o la cirugía, hay que aunar esfuerzos para avanzar en el conocimiento del tejido adiposo marrón y su prometedor potencial terapéutico frente a la obesidad y las complicaciones asociadas (40). Se ha descrito que la respuesta adaptativa del tejido adiposo marrón a un moderado e intermitente estrés a través de la activación simpática, podría aumentar la proliferación y diferenciación de células progenitoras de adipocitos marrones, además de incrementar la masa mitocondrial y la expresión de UCP-1 en tejido adiposo marrón. Todos estos efectos, junto con la estimulación de tejido adiposo marrón en los depósitos de tejido adiposo blanco o en el músculo esquelético, podrían aumentar el gasto energético y reducir el estrés oxidativo y la adiposidad visceral y en consecuencia, una mayor resistencia a desarrollar obesidad y enfermedades metabólicas y vasculares asociadas a la misma (41-45).

Curiosamente, el trasplante de tejido adiposo marrón (0.1-0.4 g) a la cavidad visceral de un ratón es capaz de prevenir la ganancia de peso y mejorar la homeostasis glucídica en el ratón obeso sometido a dieta grasa. Por otro lado, como se han identificado que los depósitos de tejido adiposo marrón en humanos están compuestos por adipocitos beige; estos resultados podrían abrir nuevas vías de investigación para determinar si este tipo de células podrían tener cierto potencial terapéutico. Así, la irisina, una molécula circulante endógena que media algunos beneficios que produce el ejercicio y además activa a los adipocitos beige en roedores, podría representar uno de los caminos aplicables a humanos (46).

Finalmente, dada la capacidad del tejido adiposo marrón en el gasto energético y los efectos sobre el metabolismo lipídico y glucídico, así como su potencial resistencia a la inflamación junto con el tejido adiposo perivascular; las nuevas perspectivas del tratamiento de la obesidad podrían centrarse en el diseño de nuevos fármacos o distintos regímenes o terapias que incrementen la cantidad y función del tejido adiposo marrón no sólo para luchar contra la obesidad sino también para prevenir la diabetes tipo 2 y otros desórdenes metabólicos y vasculares (**Figura 4**).



**Figura 4. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la obesidad.** Basado en los conocimientos actuales como futuras aproximaciones tanto in vivo como ex vivo para el tratamiento de la obesidad. Todas ellas están destinadas a producir la activación del tejido adiposo marrón o la diferenciación de células progenitoras o beige en adipocitos marrones o promover la termogénesis en el músculo con el fin de favorecer la termogénesis, el gasto energético, la reducción de la adiposidad visceral así como un mejor control de la glucosa y el perfil lipídico, todo ello reduciendo la obesidad y las complicaciones vasculares asociadas.

## 5. CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial que ha aumentado de forma considerable en los países desarrollados en las últimas décadas, siendo en la actualidad una epidemia mundial. La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública no sólo por el aumento de la estigmatización social, el problema económico que supone o el fallo en la calidad de vida, sino también por el riesgo asociado a desarrollar otras patologías como la diabetes tipo 2, hígado graso, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedades óseas y con frecuencia algunos tipos de cánceres especialmente digestivos. Una de las alteraciones metabólicas más deletéreas de la obesidad es la dislipemia que con frecuencia la acompaña y resulta altamente aterogénica. Su patrón fenotípico habitual es la hipertrigliceridemia preprandial, la hiperlipidemia no HDL postprandial, el aumento real en la producción de partículas densas y pequeñas de LDL, así como la baja producción de colesterol HDL. En mamíferos el tejido adiposo está compuesto al menos por dos tipos muy distintas de grasas como son el tejido adiposo blanco (TAB) y el tejido adiposo marrón o pardo (TAM) que presentan diferencias en cuanto a su morfología, distribución, genes y función. El tejido adiposo blanco es el principal reservorio de energía y libera un gran número de hormonas y citoquinas que modulan el metabolismo del organismo y la resistencia a la insulina. El desarrollo de la obesidad no sólo depende del balance entre la ingesta y el gasto energético sino también del balance entre el tejido adiposo blanco, como principal reservorio energético, y el tejido adiposo marrón, especializado en el gasto energético en forma de termogénesis a través de la proteína mitocondrial desacoplante 1 (UCP-1). Además el TAM podría afectar al metabolismo del organismo y alterar la sensibilidad a la insulina al igual que modificar la susceptibilidad a desarrollar obesidad.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Aldhahi W y Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 293–8.
2. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 1-5.
3. Cannon B, Nedergaard J Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277-359.
4. Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans *Ann Med* 2014; 18: 1-9
5. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 1509-17.
6. Enerbäck S. Human brown adipose tissue. *Cell Metab* 2010; 11: 248-52.

7. Sidossis L y Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2015; 125, 478-86.
8. Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab* 2006; 4, 263–73.
9. Farmer SR. Brown fat and skeletal muscle: unlikely cousins? *Cell* 2008; 134: 726-7.
10. Gesta S, Tseng YH y Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007; 131: 242-56.
11. Johnson PR, Zucker LM, Cruce JA, Hirsch J. Cellularity of adipose depots in the genetically obese Zucker rat. *J Lipid Res* 1971; 12:706-14.
12. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444: 847–53.
13. Mitchell JR, Jacobsson A, Kirchgessner TG, Schotz MC, Cannon B, Nedergaard J. Regulation of expression of the lipoprotein lipase gene in brown adipose tissue. *Am J Physiol* 1992; 263(3 Pt 1): E500-6.
14. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E271-88.
15. Langin D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacol Res* 2006; 53: 482-91.
16. Llorente-Cebrián S, Kulyté A, Hedén P, Näslund E, Arner P, Rydén M. Relationship between site-specific HSL phosphorylation and adipocyte lipolysis in obese women. *Obes Facts*. 2011; 4: 365-71.
17. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long yform of its receptor. *Diabetes* 1999; 48: 426-9.
18. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
19. Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 193-200.
20. Shoelson SE, Lee J y Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-801.
21. Ortega MT, Xie L, Mora S, Chapes SK. Evaluation of macrophage plasticity in brown and white adipose tissue. *Cell Immuno* 2011; 271: 24-33.
22. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-κB, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab* 2011; 13: 11-22.
23. Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 738-49.
24. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic

- disorders. *Nature* 2006; 444: 860–7.
25. Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006; 43, (Suppl 1): S54-62.
  26. Mathieu P, Lemieux I, Després JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 407-16.
  27. Lowell BB, S-Susulic V, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J, Boyer BB, et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature* 1993; 366: 740–2.
  28. Nisoli E, Tonello C, Carruba MO. Nerve growth factor, beta3-adrenoceptor and uncoupling protein 1 expression in rat brown fat during postnatal development. *Neurosci Lett* 1998; 246: 5-8.
  29. Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, Phoenix S, Guérin B, Haman F, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest* 2012; 122: 545-52.
  30. Nikami H, Shimizu Y, Endoh D, Yano H, Saito M. Cold exposure increases glucose utilization and glucose transporter expression in brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 185: 1078-82.
  31. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 88-95.
  32. Dallner OS, Chernogubova E, Brolinson KA, Bengtsson T. Beta3-adrenergic receptors stimulate glucose uptake in brown adipocytes by two mechanisms independently of glucose transporter 4 translocation. *Endocrinology* 2006; 147: 5730-9.
  33. Hansen JB, Kristiansen K. Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochem J* 2006; 398: 153-68
  34. Eringa EC, Bakker W, van Hinsbergh VW. Paracrine regulation of vascular tone, inflammation and insulin sensitivity by perivascular adipose tissue. *Vascul Pharmacol* 2012; 56: 204-9.
  35. Meijer RI, Serne EH, Smulders YM, van Hinsbergh VW, Yudkin JS, Eringa EC. Perivascular adipose tissue and its role in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 211-7.
  36. Marchesi C, Ebrahimian T, Angulo O, Paradis P, Schiffrin EL. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. *Hypertension* 2009; 54: 1384–92.
  37. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial fat: what is new and what is missing? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38: 879–87.
  38. Redma López-Lluch G, Hunt N, Jones B, Zhu M, Jamieson H, Hilmer S, et al. Calorie restriction induces mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 1768-73.
  39. Liu D, Pitta M, Mattson MP. Preventing NAD (+) depletion protects neurons against excitotoxicity: bioenergetic effects of mild mitochondrial uncoupling and caloric restriction. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1147: 275-82.
  40. Townsend KL, Tseng YH. Brown adipose tissue. Recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte* 2012; 1: 13-24.
  41. Ishibashi J, Seale P. Medicine. Beige can be slimming. *Science* 2010; 328: 1113-4.
  42. Langin D. Recruitment of brown fat and conversion of white into brown adipocytes: strategies to fight the metabolic complications of obesity? *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 372-6.
  43. Mattson MP. Perspective: Does brown fat protect against diseases of aging? *Ageing Res Rev* 2010; 9: 69-76.
  44. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. New powers of brown fat: fighting the metabolic syndrome. *Cell Metab* 2011; 13: 238-40.
  45. Póher AL, Altirriba J, Veyrat-Durebex C, Rohner-Jeanrenaud F. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance *Front Physiol* 2015; 30: 6:4.
  46. Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *J Endocrinol* 2014; 222: R25-38.



## Caloric restriction and longevity

**Title in Spanish:** *Restricción calórica y longevidad*

Bartolomé Ribas Ozonas<sup>1,\*</sup>, María Cascales Angosto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Académicos de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid.

**ABSTRACT:** Caloric restriction (CR) means to maintain a low-caloric diet balanced in nutrients, in order to avoid obesity, lower the development of old age or achieve greater longevity in good health. I.e. an energy intake for the energy needs of human body. Every human organism has a particular metabolism that depends on its genetic and epigenetic characteristics, and we must adapt its diet, hoping to enjoy good health and achieve greater longevity. Everything that we consume too much, our body depending on our physiology and molecular biology, metabolizes it, getting in energy, excretes it or stores it in the form of fat. The excess of diet leads to cell damage and shortening of life. The mitochondria is like a metabolic turbine of energy production, and eliminates the last steps of nutrients as CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O. Its functioning and its good physiological condition is cause of longevity. In humans, caloric restriction (CR) is beneficial, and prevents a long list of diseases of the elderly which we quote in the text, protects against the causes of aging, prevents the accumulation of damage as mentioned the Spanish eminent researcher María Blasco, whose work focuses on the loss of the protective telomere of chromosome ends which kept young the cell. Telomeres become worn down during cell division, while telomerase repairs and lengthens the telomeres and obtains, according to the mentioned research, increasing active longevity. Guarante discovered that calorie restriction activated transcription of a gene called Sirtuin2 (SIR2), with capacity to delay aging. The circadian rhythm is important in the regulation of psychic, physical activity and obesity. The light of the Sun which control our hormonal rhythms (circadian rhythm) determines that the evening rises the growth hormone (HGH) that uses our fat reserves as fuel. The mitohormetic hypothesis of CR, proposes a mitochondrial organic defense response to the genetic level that induces a new epigenome, which has led several scientist to propose that "we are what we eat". A fact that has opened a new scientific discipline, Nutrigenomics, which studies the effect of the diet on the expression of the genome of our cells.

**RESUMEN:** La *Restricción calórica* (RC) consiste en ingerir una dieta reducida en calorías y equilibrada en nutrientes, con el objeto de alcanzar mayor longevidad en buen estado de salud, evitar la obesidad y evitar o retrasar las enfermedades en la ancianidad. Es decir, una ingesta suficiente para las necesidades energéticas del cuerpo humano. Cada ser humano tiene un determinado metabolismo que depende de sus características genéticas y epigenéticas, y a ellas debe adaptarse su dieta. Todo lo que consumimos en exceso, nuestro organismo y en función de nuestra fisiología y bioquímica molecular, se metaboliza, obtiene energía, se elimina o se almacena en forma de grasa. El exceso de dieta provoca daño celular y acortamiento de la vida. La mitocondria es la turbina metabólica de producción de energía, y los nutrientes acaban en CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. Su funcionamiento y su buen estado fisiológico conducen a una mayor longevidad. En seres humanos, la restricción calórica (RC) es beneficiosa, y previene una larga lista de enfermedades de la ancianidad que citamos en el texto, protege contra las causas del envejecimiento, impide la acumulación de daño como menciona la eminente investigadora española María Blasco, que se concreta en la pérdida de telómero protector de los extremos de los cromosomas y mantienen la célula joven. Los telómeros se desgastan a lo largo de la división celular, mientras que la telomerasa repara y los alarga y consigue, según la mencionada investigadora, incrementar una longevidad activa. Guarante descubrió que la restricción calórica activaba la transcripción de un gen denominado *sirtuina2* (SIR2), con capacidad para retrasar el envejecimiento. El *ritmo circadiano* es importante en la regulación de la actividad física, psíquica y la obesidad. La luz del sol que dirige nuestros ritmos hormonales (ritmo circadiano) determina que al caer la noche se eleve la *hormona de crecimiento* (HGH) que utiliza nuestra grasa de reserva como combustible. La *hipótesis mitohormética* de la restricción calórica, propone una respuesta de defensa orgánica a nivel mitocondrial y genético que induce a un nuevo epigenoma, lo que ha llevado a proponer por varios científicos que "somos lo que comemos". Hecho que ha abierto una nueva disciplina científica, la *Nutrigenómica*, que estudia el efecto de la dieta sobre la expresión del genoma de nuestras células.

\*Corresponding Author: bartolomer@ranf.com

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

An Real Acad Farm Vol.82, Special Issue (2016), pp. 76-86

Language of Manuscript: Spanish

### 1. INTRODUCCIÓN

La restricción calórica para una longevidad activa consiste en adaptar la dieta a las necesidades corporales individuales. Cada ser humano tiene un determinado

metabolismo que depende de sus características genéticas y epigenéticas, y a ellas debe adaptarse su dieta, es decir, seguir una restricción calórica adecuada y equilibrada (1). Debe limitarse la ingesta energética para prevenir la

obesidad, pandemia que afecta hoy día a la mayoría de las familias. Son necesarias suficientes cantidades de vitaminas, minerales y otros nutrientes importantes como aminoácidos esenciales (2).

En seres humanos, la Restricción Calórica (RC) ha demostrado reducir los niveles de colesterol, glucosa en ayuno y presión sanguínea. Por otra parte, los experimentos con especies animales hasta ahora expuestas a RC, incluidos primates, ratas, ratones, arañas, mosca *Drosophila*, lombriz de tierra y rotíferos, han mostrado un aumento de su longevidad. Por tanto, la RC es una medida dietética capaz de aumentar la longevidad máxima, comparándola con la longevidad media.

Todo lo que consumimos en exceso, en función de nuestra fisiología y bioquímica molecular, se metaboliza para obtener energía (ATP) o se almacena en forma de grasa. El ATP sintetizado en la mitocondria se convierte en energía para la actividad mecánica, física muscular o nerviosa. El número de mitocondrias en cada órgano o tejido está función de las necesidades propias de cada uno de ellos (3, 4).

Los estudios epidemiológicos sugieren que el estilo de vida, como sedentarismo, el elevado o excesivo consumo de alimentos y la adiposidad por predisposición genética son responsables del sobrepeso y de un 70 % de las enfermedades crónicas, su manifestación o agravamiento, así como de la disminución de la longevidad (5).

El sobrepeso es un claro factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades, como diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. Este último es un conjunto de diferentes entidades cuyo factor común es el estrés oxidativo. Asimismo, la restricción calórica previene desórdenes respiratorios, elevada presión arterial, osteoartritis, anormalidades reproductivas, hepatitis y algunos tipos de cáncer (6).

En obesidades persistentes aún no se sabe, de forma específica para cada una de ellas, el aporte calórico preciso que equivalga a una salud óptima y dé una mayor longevidad. En una serie de trabajos experimentales, iniciados por Guarante y seguidos por otros investigadores, se descubrió que la restricción calórica o una dieta baja en calorías activaba la transcripción de un gen denominado SIR2, con capacidad para retrasar el envejecimiento (7-9). Los ritmos circadianos que dirigen nuestros ritmos hormonales determinan que al caer la noche se eleve la HGH, u hormona de crecimiento, que utiliza nuestra grasa de reserva como combustible. Esta hormona se eleva al anochecer y alcanza su máxima secreción a la medianoche. Además de estimular el crecimiento y actividad en los niños, moviliza nuestros depósitos de grasa durante el sueño nocturno.

Es conocida la hipótesis hormética o mitohormética de la RC, debido a la implicación de las mitocondrias en el proceso de envejecimiento y longevidad activa. Propone que la dieta reducida impone un estrés biológico, aunque de baja intensidad, al organismo, lo cual suscita una respuesta de defensa orgánica a nivel mitocondrial y genético que induce a un nuevo epigenoma. Hecho que ha

abierto una nueva disciplina científica, la Nutrigenómica, que se dicta en otro capítulo de este libro, y que estudia el efecto de la dieta sobre la expresión del genoma de nuestras células. Disponemos de miles de genes que están expuestos a los infinitos compuestos alimentarios que inciden en sus microRNAs, que controlan aspectos importantes de nuestro organismo. Los microRNAs son pequeños fragmentos de 18 a 25 ribonucleótidos capaces de controlar la expresión de genes codificantes para proteínas, por ejemplo a través de la alimentación materna tanto en el embarazo como en la lactancia y a lo largo de nuestra existencia. La dieta de los adultos y los contaminantes ambientales también reglan la expresión de los microRNAs, y estos están contenidos en los alimentos animales y vegetales ejerciendo su acción, que debe ser tenida en cuenta para diversificar nuestra dieta (10, 11).

Una dieta RC diversificada ayuda a proteger contra las causas del envejecimiento y enfermedades de la ancianidad, al ralentizar la actividad mitocondrial, neutralizar con rapidez los radicales libres, mejoría de la salud y longevidad. Esta situación puede estar controlada por los genes de la longevidad que inducen la síntesis de sirtuínas (ver más adelante).

Aunque la hipótesis de la mitohormesis (excitación mitocondrial) fue un concepto puramente hipotético hasta finales de 2007, trabajos posteriores llevados a cabo en animales y en lombriz de tierra (*Caenorhabditis elegans*) pusieron de manifiesto que la restricción del metabolismo de la glucosa en la mitocondria aumenta la longevidad, al disminuir el estrés oxidativo y el daño por radicales libres del oxígeno y otras formas oxidantes de numerosos compuestos (12).

## 2. RESTRICCIÓN CALÓRICA

Clive McCay y Mary Crowell de la Universidad Cornell (13, 14) observaron que las ratas de laboratorio, alimentadas con una dieta muy reducida en calorías con los nutrientes vitales, aumentaron su longevidad dos veces más de lo esperado. De forma equivalente, Walford y Weindruch (15) comprobaron que la restricción calórica incrementaba la longevidad en ratones respecto a una dieta normocalórica. Además, los ratones con restricción calórica mantuvieron una apariencia más juvenil, aumentaron su nivel de actividad y mostraron retraso en la aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento.

## 3. LONGEVIDAD

Un estudio realizado en el Instituto Salk de Estudios Biológicos y publicado en la revista Nature (12) determinó que el gen PHA-4 era el responsable de la longevidad bajo el efecto de la restricción calórica en animales, con efectos similares en humanos. El descubrimiento ha dado esperanzas para la síntesis de futuros medicamentos que incrementen la longevidad humana, sin embargo, un tratamiento con medicamentos no debería ser un sustituto de un estilo de vida saludable.

Un nuevo estudio publicado en junio de 2012 por la Universidad de Washington explicó que la limitación en la ingesta de calorías tiene como resultado una mejoría del

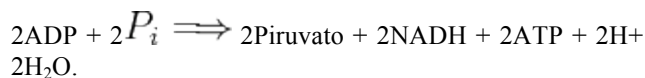


sistema cardiovascular, bombeo más potente del corazón y mejor adaptación a la actividad física. Todo ello sugiere una mejoría de la salud en general. Otros datos en la literatura científica informan que la dehidroepiandrosterona (DHEA) es una prohormona endógena precursora de los andrógenos y estrógenos que es eficaz en la prevención del envejecimiento y estimulante de una longevidad activa. La secreción de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y de su éster sulfatado disminuye con la edad. Su inclusión como suplemento dietético no ha demostrado una mejoría notable en comparación con placebo en la regeneración de las actividades hormonales durante la vejez. No obstante, los bajos niveles en sangre de esta hormona se asocian con un pobre estado de salud y signos de envejecimiento, lo que coincide con la fisiología humana en edad avanzada (3).

La investigadora española María Blasco en recientes estudios con ratones explica que la longevidad depende de la longitud de los telómeros en los extremos de los cromosomas, a mayor longitud de los telómeros al nacer se traduciría en una más larga vida y longevidad joven. Y que la longevidad dependería de la acumulación de daño celular que se refleja en el desgaste y acortamiento de los telómeros, y estos son reparados y alargados por la telomerasa, cuya administración podría incrementar la longevidad (17).

#### 4. MITOCONDRIA Y LONGEVIDAD

La mitocondria es un orgánulo intracelular que se considera totalmente integrado en las funciones celulares, tanto es así que, al dañarse, las mitocondrias repercuten en todo el organismo y en el estado general de su salud. La mitocondria afecta la expresión génica nuclear. Se trata de una respuesta coordinada con las causas que afectan al organismo. Mediante la glucólisis se obtiene energía para la célula, y consiste en diez reacciones enzimáticas consecutivas. Se realiza en el interior de la membrana plasmática o citoplasma, en condiciones anaerobias, y se degrada la molécula de glucosa en dos moléculas de ácido pirúvico. Su reacción global es: Glucosa + 2NAD<sup>+</sup> +



Las dos moléculas de piruvato son capaces de seguir otras vías metabólicas y así continuar liberando energía al organismo. Mediante el ciclo de Krebs o respiración celular, el ácido pirúvico formado en la glucólisis se oxida completamente a CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O en presencia de oxígeno. Se desarrolla en dos etapas sucesivas: el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria, asociada a la fosforilación oxidativa (Figura 1).

Existen dos teorías importantes sobre el envejecimiento, la teoría de los radicales libres y la teoría de la glicosilación, pudiendo explicar ambas el mecanismo de la restricción calórica. Una dieta excesivamente rica en calorías afecta a la mitocondria que saturada no puede neutralizar el exceso de radicales libres, y las reacciones enzimáticas de defensa tampoco, lo que tiene un efecto desfavorable sobre la célula y en consecuencia sobre el organismo en general. En esta situación las mitocondrias no funcionan, se dañan y degeneran con el aumento de concentraciones de superóxido. En situación de RC las mitocondrias trabajan holgadamente y neutralizan los radicales libres que no dañan las estructuras y membranas celulares. La eficiencia y eficacia mitocondrial de un organismo en restricción calórica tendrá menos contenido graso y necesitará menos energía para mantener su peso, lo cual significa, también, que tendrá menos glucosa sanguínea y, por tanto, menos glicosilación de las proteínas adyacentes y menos grasa que oxidar que pueda provocar aterosclerosis y otros desórdenes. Los diabéticos que sufren diabetes mellitus tipo 2 tienen insensibilidad a la insulina provocada por exposición a largo plazo a altos niveles de glucosa en sangre. La obesidad conduce a diabetes tipo 2. Este tipo de diabetes y la de tipo 1 descontrolada producen un efecto de aceleración del envejecimiento debido a los efectos arriba mencionados (6, 18).

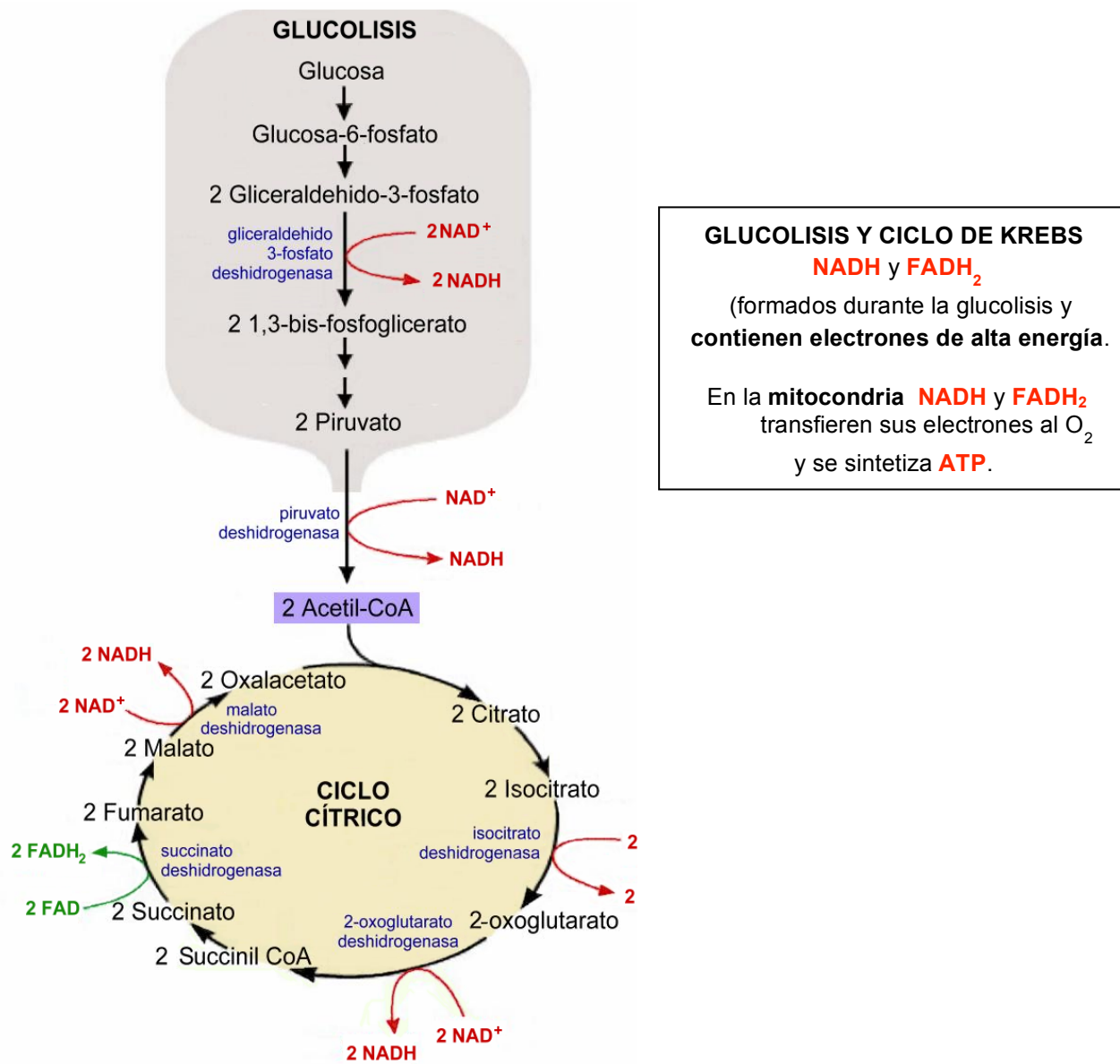


Figura 1. Esquema de la glucólisis y ciclo de Krebs de producción de energía a partir de la glucosa.

Actualmente las numerosas y recientes publicaciones han demostrado que los mecanismos de la reducción calórica intracelular y mitocondrial favorecen la neutralización de los radicales libres, inhibiendo el estrés oxidativo a través de numerosas moléculas reductoras del sistema de defensa del organismo. Si llevamos a cabo una alimentación energética equilibrada, alcanzamos una mejor salud, retrasando el envejecimiento y ayudando a reducir el colesterol y otros lípidos, la resistencia a la insulina, beneficiando el estado fisiológico y bioquímico de nuestro organismo y, en definitiva, aumentando nuestra calidad de vida y longevidad. Pero un cambio de dieta no basta, ya que debe ir acompañada de un cambio de estilo de vida, en el cual seamos conscientes de lo que es mejor u óptimo para nuestra salud.

### 5. GLICOLISIS Y CICLO DE KREBS

Tenemos presente que en la mitocondria reside la edad,

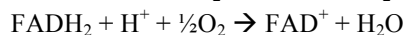
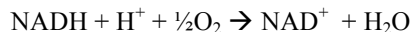
y el tiempo subjetivo de vida, que precisamente es transmitido por la mitocondria materna. La fuerza energética de los alimentos pasa por la glucólisis y el ciclo de Krebs. Respecto a este último, el metabolismo aeróbico es la forma más eficiente de obtener energía (ATP) de los nutrientes y formación de calorías (1 ATP = 7,3 kcal; un ATP produce 10.300 calorías por mol). Este proceso ocurre en la mitocondria e incluye la conversión de piruvato en acetilcoenzima-A, en el ciclo del ácido tricarboxílico (Ciclo de Krebs, Figura 1), y después la fosforilación oxidativa o cadena de transporte de electrones. La fuente básica de energía para la contracción muscular es el adenosín-trifosfato, ATP, cuya fórmula empírica es: Adenosina-PO<sub>3</sub>-PO<sub>3</sub>-PO<sub>3</sub>. Los dos últimos enlaces de fosfato son de alta energía. Cada enlace almacena 7,3 kcal de energía por mol de ATP, en condiciones normales. Por tanto, cuando se libera un radical fosfato de la molécula pueden utilizarse 7,3 kcal, y

proporcionarla a la contracción muscular u otro gasto energético.

Para mantenernos en nuestro peso es imprescindible ajustar nuestro consumo de alimento a nuestras necesidades. Las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud) establecen un aporte calórico de 2000 a 2500 kcal/día para un varón adulto y de 1500 a 2000 kcal/día para las mujeres. Estas necesidades disminuyen a medida que nos hacemos mayores. Un hombre de 65 años de constitución media necesitará unas 1900-2100 kcal/día, mientras que una mujer de 65 años de constitución media oscilará entre 1500-1700 kcal/día. Sin embargo, la experiencia con obesos y pacientes recomienda una restricción calórica para el hombre 1500 kcal/día y para la mujer 1200 kcal/día, para mantener una restricción calórica y para un peso adecuado.

Los "radicales libres" y otras formas oxidantes de numerosos compuestos nativos o contaminantes dañan el ADN nuclear haciendo que la célula orgánica o germinal se reproduzca defectuosamente, no lo haga o sea estéril. Las mitocondrias, que son las fuentes de energía celular y orgánica, por sintetizar ATP, también sufren, no solo en sus moléculas de ADN sino en sus membranas, cuyos efectos oxidativos, conllevan la muerte celular. Si se evita la acción de los radicales libres, las mitocondrias realizan su tarea sin perjuicio funcional. También muchas proteínas, ácidos grasos y hormonas sufren el efecto oxidativo de los radicales libres.

Los electrones ( $e^-$ ) y los protones ( $H^+$ ) derivados de la oxidación de los alimentos intervienen en una serie de reacciones de oxidación-reducción a través de las cuales son transportados al oxígeno. Estos procesos acaecen en la membrana interna de la mitocondria donde se asienta el sistema. Las moléculas transportadoras de  $e^-$  y  $H^+$  son el NADH (nicotinamin-adenín-dinucleótido reducido) y el  $FADH_2$  (flavín-adenín-dinucleótido reducido), coenzimas reducidas que, al perder un electrón y un protón, pasan a oxidadas según las siguientes reacciones:



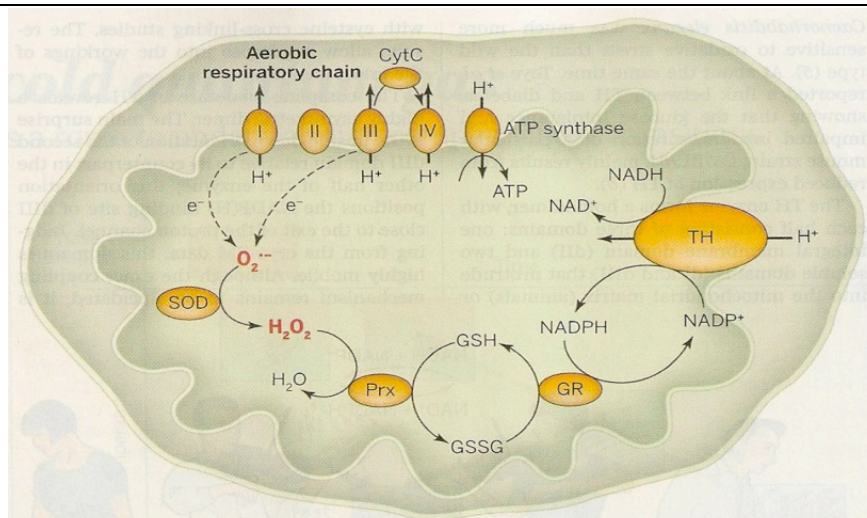
El metabolismo celular (oxidación) de los alimentos genera compuestos reducidos en todos los compartimentos celulares, los cuales transfieren sus equivalentes reductores

a los coenzimas en su forma oxidada,  $NAD^+$  y  $FAD^+$ , transformándolos en su forma reducida, antes citada. La reoxidación de los transportadores electrónicos reducidos, NADH y  $FADH_2$ , produce ATP mediante las enzimas de la cadena de transporte de electrones de la membrana interna mitocondrial. La hipótesis quimiosmótica de Mitchell propone que el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa  $\rightarrow$  ATP son dos eventos acoplados mediante un gradiente de protones ( $H^+$ ) a través de la membrana interna mitocondrial.

A medida que los electrones de alta energía transcurren en la cadena respiratoria, la energía liberada bombea protones desde la matriz hacia el espacio inter-membrana, originando un gradiente electroquímico entre las cargas negativas de la matriz y las cargas positivas del espacio intermembrana. La energía almacenada en ese gradiente se utiliza para la síntesis del ATP por la ATP-sintasa, cuando los protones regresan a la matriz y forman con un ADP una molécula de ATP.

En la biosfera la materia es limitada de manera que su reciclaje es un punto clave en el mantenimiento de la vida en la tierra; de otro modo, los nutrientes se agotarían y la vida desaparecería. Todos los seres vivos necesitan oxígeno para generar energía, sin embargo, tienen que hacer frente a sus productos de desecho, entre ellos los radicales libres (reactive oxygen species, ROS). Estos se forman principalmente en la mitocondria causando daño oxidativo a otros componentes celulares e inducen a toda una serie de patologías expresadas en la literatura científica. La enzima clave en el sistema de defensa del organismo es la nicotinamin-nucleotido-transhidrogenasa (TH) (Figura 2).

La enzima mitocondrial transhidrogenasa (TH) produce NADPH que contribuye a la defensa contra los radicales libres de oxígeno y de otras moléculas. Los electrones-emigran de los complejos I y III al oxígeno molecular ( $O_2$ ) y se forman aniones superóxido  $O_2^-$  que por la superóxido-dismutasa (SOD) se convierten en  $H_2O_2$ , y, finalmente, por peroxidasas (Prx)+ GSH (glutatión) forman agua ( $H_2O$ ) (13, 14).



**Figura 2.** El sistema de defensa mitocondrial transforma los radicales de oxígeno a  $H_2O_2$  que es detoxificado por peroxidasas a agua con la ayuda de glutatión reducido (GSH) como sustrato. Los elevados niveles de glutatión (GSH) mitocondrial son mantenidos por la nicotinamin-adenin-dinucleotido-fosfato (NADPH)-dependiente de la glutatión-reductasa, y aquí es donde actúa la transhidrogenasa (TH) Krengel U and Törnroth-Horsefield A. (2015) Coping with oxidative stress. Science vol 347, 125-126.

## 6. BENEFICIOS DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA

En mamíferos roedores y también en humanos, la restricción calórica aumenta la longevidad mediante la prevención o el retraso de la aparición de enfermedades crónicas como diabetes, aterosclerosis, cardiomiopatía, trastornos autoinmunes, patologías renales y respiratorias, y cáncer. También, la restricción calórica disminuye la neurodegeneración cerebral e incrementa la neurogénesis en modelos animales de enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington e ictus aunque podría ser deletérea en casos de esclerosis lateral amiotrófica (5, 15, 19).

La restricción calórica, definida como la reducción del aporte calórico por debajo del consumo habitual voluntario sin desnutrición, retrasa el envejecimiento y aumenta la duración máxima de la vida en diferentes especies como levaduras, moscas, gusanos, peces y roedores. La magnitud de la prolongación de la vida depende de la edad más temprana de inicio de la restricción calórica, la intensidad de dicha restricción y los genes.

Con una dieta de restricción calórica se promueve la disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno; y activación de sistemas antioxidantes que reducen el estrés oxidativo y el daño tisular inducido por radicales libres. Asimismo, ocurre disminución de niveles de T3 y de la actividad simpática que induce a disminución de la temperatura corporal y del gasto energético de reposo, reducción de los niveles de citoquinas inflamatorias y aumento modesto del nivel de cortisol, con disminución de la inflamación sistémica; protección contra el deterioro de la función inmunitaria asociado con el envejecimiento e incremento de la expresión de factores neurotróficos.

En relación al envejecimiento, la restricción en la ingestión de calorías afecta simultáneamente múltiples

procesos implicados en el envejecimiento, como mejoría de los procesos de reparación del ADN, aumento de la depuración de proteínas celulares dañadas y lípidos oxidados. Asimismo se promueve la reducción de la glucación de proteínas y de la formación de PFGA (acumulación de productos finales de la glucación avanzada (PFGA), y del entrecruzamiento del colágeno. Muchos de los efectos de la restricción calórica están mediados por la regulación de la expresión de genes de importante significado en la reparación celular y supervivencia, resistencia al estrés y protección contra el daño oxidativo, y de otros genes implicados en la inflamación (20, 21).

## 7. RESTRICCIÓN CALÓRICA Y ENVEJECIMIENTO EN SERES HUMANOS

Estudios epidemiológicos sugieren que la restricción calórica puede tener efectos beneficiosos sobre los factores implicados en la patogenia del envejecimiento primario y secundario en seres humanos.

Recientemente se han publicado los datos de varios estudios realizados en miembros de la “Sociedad de Restricción Calórica”; un grupo que practica esta restricción de forma voluntaria, con la creencia de que con ello prolongarán sus vidas. ¿Por qué envejecemos? ¿Cuáles son los datos conocidos hasta ahora del envejecimiento?: a).- Estrés Oxidativo; b).- Alteración de las mitocondrias; c).- Oxidación de macromoléculas (deterioro); d).- Lesiones al DNA (inestabilidad genética y alteraciones epigenéticas); e).- Glicación de proteínas (acúmulo de AGE); f).- Lipoperoxidación de membranas; g).- Acortamiento de telómeros en células replicativas (17, 22, 23).

El grupo experimental de restricción calórica estaba formado por personas de ambos sexos con un índice de masa corporal (IMC) medio de 19,6 kg/m<sup>2</sup> que ingirió un

promedio de 1800 kcal (30 % menos que lo habitual) procedentes de alimentos ricos en nutrientes como vegetales, frutas, nueces, lácteos, clara de huevo, trigo y proteínas de soja durante un promedio de 6,5 años. En comparación con los controles que consumieron una dieta occidental típica. Este grupo mostró menor porcentaje de grasa corporal, menor presión arterial, mejoría del perfil lipídico, aumento de la sensibilidad a la insulina (SI), disminución de marcadores inflamatorios, de factores de crecimiento y de T3, y función diastólica del ventrículo izquierdo similar a personas 16 años más jóvenes.

En varios estudios aleatorios se ha evaluado el efecto de la restricción calórica sobre variables relacionadas con el envejecimiento en adultos no obesos. En un estudio se observó que un 25 % de reducción del aporte calórico durante 6 meses redujo la grasa visceral, la resistencia a la insulina, la temperatura corporal y los niveles de un marcador de estrés oxidativo. Otro estudio, además, mostró que la restricción calórica redujo la masa ósea así como la masa muscular y fuerza en las extremidades inferiores.

## 8. RESTRICCIÓN CALÓRICA EXCESIVA

La restricción excesiva es la disminución del aporte calórico hasta un nivel que acarrea efectos nocivos sobre la salud, como anemia, detrimento muscular, déficit neurológico, edema en miembros inferiores, debilidad, mareos, depresión e irritabilidad. El sujeto llega a convertirse en un paciente con anorexia nerviosa (opuesto a la bulimia), y presenta además alteración de la regulación de la temperatura corporal, trastornos cutáneos, óseos, cardiovasculares, sanguíneos, pulmonares, del sistema inmunitario y reproductor.

Se ha demostrado que la reducción de un 45 % del aporte energético normal durante 24 semanas es nociva en hombres delgados. Un parámetro para evaluar la seguridad de la restricción calórica es el IMC: un IMC inferior a un 18,5 kg/m<sup>2</sup> se asocia a un aumento de la tasa de mortalidad en adultos y un IMC de 13 kg/m<sup>2</sup> en hombres y de 11 kg/m<sup>2</sup> en mujeres se asocia a posible muerte por inanición.

## 9. GENES, SIRTUÍNAS, EN RESTRICCIÓN CALÓRICA Y LONGEVIDAD

Se estima que los genes codificantes para proteínas son 20.344. De estos cada tipo celular utiliza por término medio unos 10.000 y son 400 tipos celulares diferentes. Por eso el organismo tiene en funcionamiento 4.000.000 de genes. Si además consideramos los que no codifican para proteínas, serían como los que codifican para RNA circulares 38.000, los lncRNA 30.000 y los mirRNA 2000. En esta categoría tendríamos unos 70.000. Luego están los nucleares, nucleolares, ribosómicos, transferentes. Si sumamos todos y asumimos el concepto de gen como fragmento de DNA que se transcribe a RNA, son alrededor de 100.000 (2, 10).

En el año 2000, Leonard Guarante, del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT, Massachusetts, USA), descubrió que la restricción calórica o una dieta baja en calorías activaba la transcripción de un gen denominado SIR2 (Sirtuina2), con capacidad para retrasar el envejecimiento, tema que se estudia en otra lección del curso. Este gen, que codifica la proteína SIR2, se detectaba en mayor concentración en la mosca *Drosophila melanogaster*, cuando ésta se sometía a una dieta de menor aporte calórico. El gen SIR2 desempeña un papel central en el ciclo metabólico celular. A partir de este hallazgo, estos autores crearon una mosca mutante que sobre-expresaba el gen sirtuina, y descubrieron que con esta sobre-expresión, dichas moscas podían vivir hasta un 60 % más que las normales (control). Asimismo, demostraron que la Sir2 se relaciona con una mayor esperanza de vida, también en la levadura y el nematodo, y que en humanos existe un gen análogo SIRT2 (8, 9, 24).

Las sirtuínas son enzimas denominadas desacetilasas dependientes de NAD que conectan el metabolismo con la longevidad (Figuras 3 y 4).

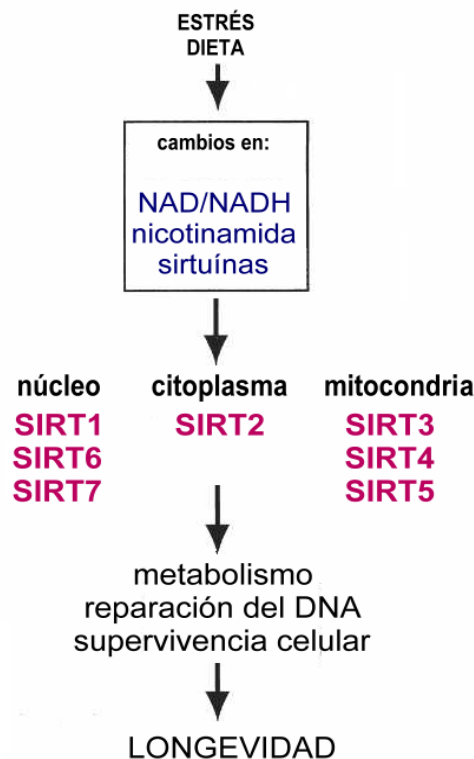
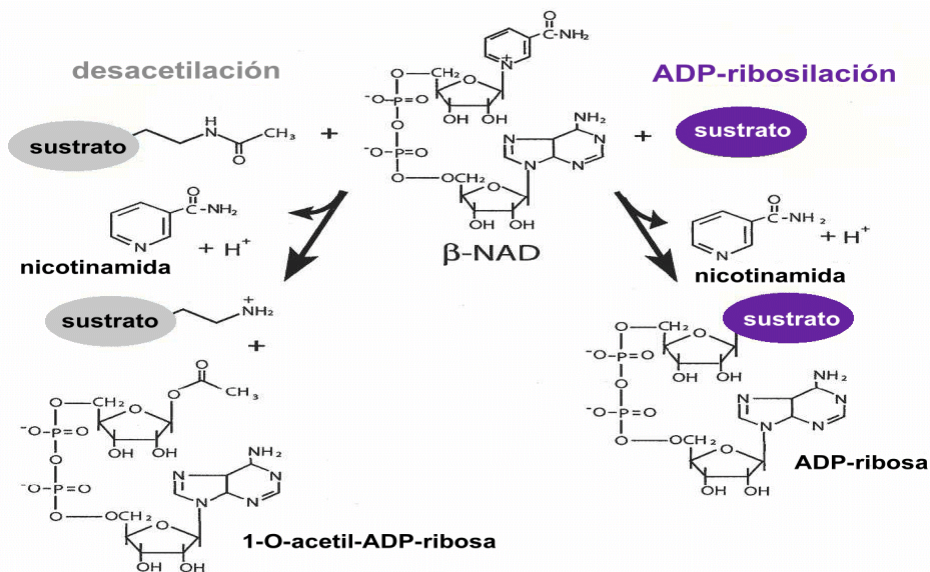


Figura 3. Regulación y función de sirtuínas. Cambios medioambientales, estrés y dieta regulan la actividad de sirtuínas alterando el cociente NAD/NADH, la concentración intracelular de nicotinamida y las de otras sirtuínas. Las sirtuínas de mamíferos (SIRT1–7) tienen diferentes significados y objetivos en el núcleo, citoplasma y mitocondrias, y pueden ejercer un impacto en el metabolismo, reparación del DNA o en la supervivencia celular.



**Figura 4. Reacciones de desacetilación y ADP-ribosilación por sirtuínas. Ambas reacciones implican la rotura del NAD para liberar nicotinamida.**

Como se ha comentado anteriormente, su presencia y mecanismo de acción se ha establecido en *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans* y *Drosophila melanogaster*. Los mamíferos contienen siete homólogos de las SIR2 de levadura, SIRT1 a 7 (25, 26). Se ha demostrado el significado de estas sirtuínas como reguladoras del envejecimiento o longevidad, lo cual las convierte en potenciales objetivos farmacológicos para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la edad, como enfermedades metabólicas y degenerativas, y con el Síndrome metabólico.

Las proteínas SIR (*silent, information regulator*) regulan la longevidad en muchos organismos. En levadura, una copia extra del gen SIR2 aumenta la expectativa de vida, mientras que la eliminación de dicho gen la acorta. La proteína SIR silencia la cromatina, aumenta la capacidad de reparación del DNA y se encuentra implicada en la fidelidad cromosómica durante la meiosis. La SIR promueve la longevidad al suprimir la formación de círculos extra-cromosómicos de rDNA (ERC) en levadura. El ortólogo del *Caenorhabditis elegans* SIR2.1 amplía también la expectativa de vida, aunque por un mecanismo distinto. La proteína SIR2.1 requiere de la proteína DAF-16 para inducir a una mayor longevidad en estas especies (8, 9, 24).

Cuando las células se someten a restricción calórica se inicia un proceso en cascada a través de la membrana celular. Una señal activa un gen llamado NAMPT, y la enzima resultante se acumula en el interior celular. La acumulación de NAMPT hace que también se acumule otra molécula pequeña llamada NAD (nicotinamin-adenín-dinucleótido; NAD). Esto es singular, pues la acumulación de NAD sólo ocurre dentro de las mitocondrias; en el citoplasma celular la concentración de NAD se desploma cuando faltan las calorías. Volviendo a las mitocondrias, la acumulación de NAD tiene un efecto posterior: aumenta la

actividad de otras dos proteínas mitocondriales producidas por los genes llamados SIRT3 y SIRT4.

El efecto combinado de lo que vamos tratando es claro. Las mitocondrias se robustecen, aumenta su producción de energía y el proceso de envejecimiento celular se entelcece: es como si la célula dijera: ¿morir? ¡en absoluto! Resumiendo, entonces, una dieta baja en calorías hace que aumenten las concentraciones de NAMPT, NAD, SIRT3 y SIRT4, y en su conjunto hace que la célula viva más tiempo y con más energía. De inmediato surge la idea siguiente: ¿qué ocurriría al inducir, a nivel molecular, y se incrementasen las concentraciones de NAD, SIRT3 y SIRT4, sin necesidad de hacer dieta? Esto señala de nuevo la importancia significativa y la necesidad de la investigación para el tratamiento y curación de la enfermedad. La regulación fisiológica por SIRT1 en mamíferos es un hecho. La SIRT1 regula la supervivencia de las neuronas, la gluconeogénesis, la lipólisis, la supervivencia de las células beta de secreción de insulina al interactuar con una serie de proteínas (27).

La activación de AMPK durante la restricción de aporte de glucosa induce la activación de SIRT1 y bloquea la inducción del programa biogénico, tema que se trata en otra lección del curso. Sin embargo, la activación de SIRT1 por AMPK puede también traducirse en la regulación de otros objetivos de la regulación por SIRT1, tales como p53, el coactivador del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1β), o la familia FOXO de factores de transcripción, lo que conduce a una plétora de posibles efectos que quizás van más allá de la regulación de la biogénesis.

## 10. RESTRICCIÓN CALÓRICA Y PREVENCIÓN DE PATOLOGÍAS

### 10.1. Hábito y ritmo circadiano

a) Metabolitos del triptófano en restricción calórica

Numerosos obesos presentan cierto desfase entre sus niveles hormonales durante el ritmo día-noche, del ciclo o ritmo circadiano. Un ejemplo es la elevada concentración de serotonina cerebral que aparece en sangre al despertar y que induce a saciedad. La serotonina es metabolito del

aminoácido esencial triptófano. Y precisamente muchos obesos presentan al amanecer niveles elevados de serotonina, cuyo metabolito es la melatonina, ambas relacionadas con el sueño y la última como medicamento (Figura 5).

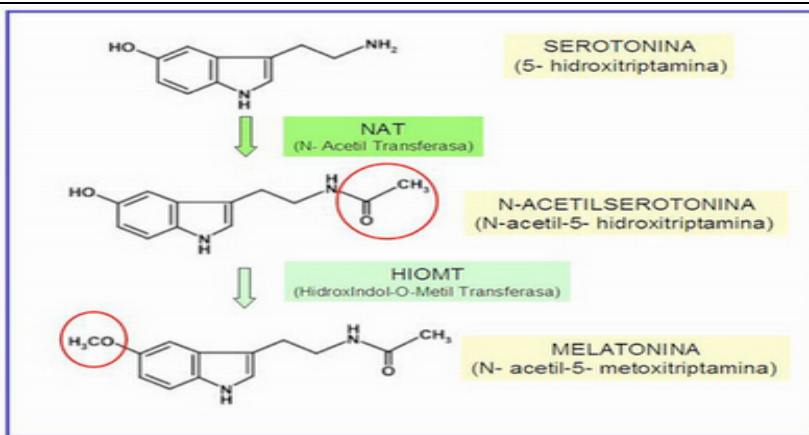


Figura 5. Algunos metabolitos del triptófano de interés metabólico.

Niveles altos de serotonina ocasionan desgana y rechazo por el desayuno. Por otra parte, en numerosos obesos al atardecer acaecen descensos de serotonina, que incrementan el apetito que provoca impulsos adictivos a ingerir alimento. En casos frecuentes los obesos se inclinan hacia harinas, pan con mermelada, dulces y chocolates. Estas bruscas oscilaciones de serotonina cerebral y sanguínea promueven en los obesos la modificación de su horario de comidas. Una tendencia a comer más por la noche, antes de dormir, que durante el desayuno, antes de trabajar y gasto energético, es la llamada “dieta invertida”.

#### b) Ritmo circadiano y hormonas

Al aplicar la restricción calórica deben vencerse los hábitos si es que son inversos a los ritmos hormonales, ritmo circadiano normal día-noche. El horario de ingestión de alimentos: desayuno-comida-cena, deben coincidir con ambos: con el ritmo circadiano día-noche, con el nivel hormonas que gobiernan un cuerpo normal y con el horario de su actividad física o de trabajo. La desregulación lleva consigo a obesidad. La falta o escaso desayuno y una cena abundante favorecen la obesidad. Algunos obesos no desayunan, mientras que otros hacen un desayuno carente de proteínas.

Es importante conocer el metabolismo y gasto en calorías. Aún en el caso de una persona con peso normal y gasto energético equilibrado, cuando falta del desayuno o se trata de un desayuno muy escaso, durante su actividad física se produce un gasto y bajada de los niveles de glucosa en sangre que detecta el cerebro. La falta de glucosa sanguínea y, por tanto, cerebral merma las facultades del cerebro, que se nutre de glucosa.

Con ausencia de desayuno se inicia así un consumo o destrucción de proteínas musculares, articulares del colágeno, de la piel y de los ligamentos. Estos se transforman en aminoácidos y abandonan los tejidos, como todos ustedes saben, para ser convertidos en glucosa en el

hígado y en las mitocondrias, a través de la glucólisis y del ciclo de Krebs antes mencionado (Figura 1), restaurándose nuevamente los niveles de glucosa en sangre y en cerebro. Esta patología general y concretamente dérmica se traduce en algunos ancianos, aunque no obesos, en padecer picores, escozores en la piel, que proceden de las toxinas de sus músculos y tendones.

#### c) Ritmo circadiano y cortisol

En ese contexto, el cortisol (Figura 6) es una de las hormonas que incide en la transformación de proteínas en energía, y determina que a lo largo de la mañana las proteínas sean utilizadas para mantener estables los niveles de glucosa sanguínea. Esta situación ocasiona dolores musculares y articulares; así como una debilidad generalizada. La piel pierde el colágeno, adelgaza, reduce su turgencia y se dañan sus siete capas celulares de varios orígenes embrionarios.

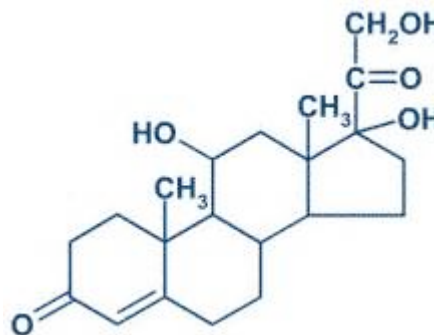


Figura 6. Estructura molecular del cortisol.

El cerebro pone en marcha un sistema de ahorro que permite bajar el gasto calórico alimentario como mecanismo para sobrevivir sin comer. De esto resulta que si en una caminata precedida por el desayuno gastamos unas 100 kcal, al faltar el desayuno las cubrirá con las propias reservas. Los investigadores cuantifican la intensidad de la actividad física en una unidad de medida

denominada MET, como equivalente metabólico. Un MET equivale al número de calorías que un cuerpo consume en la unidad de tiempo mientras está en reposo. Los alimentos suelen venir expresados en calorías y valores de “cantidades diarias orientativas, CDO” de un adulto (2000 kcal). Las necesidades nutricionales varían según la edad, sexo, genética, actividad física e intelectual y otros factores.

#### d) Ritmo circadiano y hormona de crecimiento

Los ritmos circadianos que dirigen nuestros ritmos hormonales determinan que, al caer la noche, se eleve la hormona de crecimiento (HGH) que utiliza nuestra grasa de reserva como combustible. Una cena abundante acompañada de nula actividad impide la movilización de grasa. Al anochecer se inicia el ascenso de la HGH y de su acción lipolítica (además de otras hormonas lipolíticas como epinefrina, norepinefrina, ghrelina, testosterona y cortisol). La GH es una hormona peptídica que estimula el crecimiento, reproducción celular y la regeneración en humanos y otros animales. Esta hormona de 191 aminoácidos, monocatenaria sintetizada, almacenada y secretada por las células somatotropas dentro de las alas laterales de la adenohipófisis, es la que utiliza la grasa de reserva como combustible y la responsable de la pérdida de peso o del adelgazamiento que ocurre durante el sueño nocturno. Sin embargo, una ingestión excesiva de alimento utiliza ese aporte antes que los depósitos de grasa corporales.

Se calcula que una persona adelgaza entre 500 y 800 gramos durante el sueño nocturno, pero durante el día aumenta de peso. Por ello se deben evitar el exceso de harinas y féculas y la sobrealimentación justamente en la noche, cuando la HGH comienza su ascenso. En caso contrario esa noche no se adelgazará y amanecerá con más grasa y peso que la noche anterior. La hormona HGH, además de movilizar las grasas, también activa el sistema inmunológico promoviendo que los glóbulos blancos ataquen a las bacterias y a las células malignas con lo que facilita la formación de anticuerpos.

#### e) Restricción calórica y diabetes

Durante la noche, en ayuno, los niveles de insulina son bajos, sin embargo, al iniciar la digestión por toma de alimentos, aparecen en sangre dos picos de secreción de insulina, correspondientes a la de reserva de las células beta, de los islotes de Langerhans del páncreas, y el debido a la nueva síntesis, provocado por la ingestión de alimentos y elevación del nivel de glucosa en sangre procedente de la glucólisis.

La restricción calórica es importante en la obesidad, por ser esta un claro factor de riesgo que interviene en el desarrollo de la diabetes tipo 2. Por ello se aconseja la RC en las personas obesas para evitar heredar otras patologías (28, 29).

#### f) Otros datos de interés

Se dispone de datos experimentales sobre la interrelación de la obesidad y la periodontitis, ambas

envuelven un estado hiperinflamatorio y un metabolismo lipídico aberrante prevalente en la obesidad, así como resistencia a la insulina, con pérdida de tejido de soporte periodontal (29).

Los adipocitos secretan adipoquinas importantes en el control del apetito y peso corporal. Una de estas citoquinas es la leptina, deriva de la raíz griega *leptos* que significa delgado, lo que se debe a su evidente función en el control del peso corporal a través de la regulación del apetito y la termogénesis. Además de hormona de la delgadez, es protectora frente a la obesidad e implicada en el síndrome metabólico y en la periodontitis, considerada esta última como la sexta complicación de la diabetes. Los adipocitos segregan también otras citoquinas, como la adiponectina y la resistina; la primera presenta bajos niveles en las patologías mencionadas, mientras que la segunda, la resistina, es proinflamatoria y está asociada en la resistencia a la insulina. Sin embargo, algunos investigadores señalan que el mediador más importante asociado con la obesidad y la resistencia a la insulina es el TNF- $\alpha$ , expresado mayoritariamente en tejido adiposo de obesos. Tanto el TNF- $\alpha$  como el IL-6 son secretados por los adipocitos, dificultan la señalización intracelular, inducen la resistencia a la insulina y estimulan la producción hepática de proteína C reactiva.

Por tanto concluimos señalando que la RC debería ser un hábito muy positivo para disminuir el peso corporal y prevenir frente a enfermedades y patologías varias, como las entidades del síndrome metabólico. Con ello se lograría longevidad activa y mejor calidad de vida.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Bishop KS, Ferguson LR. The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. *Nutrients* 2015; 7, 922-947.
2. De la Osada J (2016). Como consigue nuestra dieta que seamos lo que somos. Academia de Farmacia Reino de Aragón. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza (ed). 2016; Cometa S.A. 17-39.
3. Santos Ruiz A, Cascales M. Restricción calórica y expectativa de vida. En: *Alimentos y Salud*, B Sanz (ed.) Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid. 2000; pp 413-453.
4. Cascales Angosto M. La naturaleza del envejecimiento. En: *Envejecimiento y Cultura* (Eds P García Barreno y A Portera Sánchez) Instituto de España 2001; 173-224.
5. Qin W, Chachich M, Lane M, et al. Calorie restriction attenuates Alzheimer's disease type brain amyloidosis in Squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Alzheimers Dis.* 2006; 10 (4), 417-422.
6. Kregel U, Törnroth-Horsefield S. Coping with oxidative stress: A crystal structure helps to explain how cells detoxify. *Science* 2015; 347, 125-126.
7. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 305(5682), 390-2.



8. Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging and calorie restriction. *Genes & Dev* 2008; 20, 2913-2921.
9. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425 (6954), 191-196.
10. Abente EJ, Subramanian M, Kamachandran V et al. MicroRNAs in obesity-associated disorders. *Arch Biochem Biophys* Doi, 2015; 10.1016/09.018.
11. Yang J, Hirschi KD, Farmer LM. Dietary RNAs: New stories regarding oral delivery. *Nutrients*. 2015; 7, 3184-3199.
12. Panowski SH, Wolff S, Aguilaniu H et al. PHA-4/Foxa mediates diet-restriction-induced longevity of *C. elegans*. *Nature*. 2007; 447, 550-555.
13. McCay CM, Crowell MF. Prolonging the life span. *Sci Month*. 1935; 39, 405-414.
14. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr*. 1935; 10, 63-79.
15. Walford R, Weindruch R. Resumen del libro: Retrasando el envejecimiento y la enfermedad mediante la restricción de la dieta. (The retardation of aging and disease by dietary restriction. Springfield, Ill, U.S.A. 1988; 339-397. ISBN: 0-398-05496-7.
16. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Faucounau V, Girard L, Hervy MP, Latour F, Leaud MC, Mokrane A, Pitti-Ferrandi H, Trivalle C, de Lacharrière O, Nouveau S, Rakoto-Arison B, Souberbielle JC, Raison J, Le Bouc Y, Raynaud A, Girerd X & Forette F., 2000. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *PNAS*, 97(8), 4279-4284.
17. Blasco M.A.Salomone M.G. Morir joven, a los 140. 2016; (256 pág) Editorial Paidós Ibérica ISBN: 9788449332067.
18. Leung JH, et al. Division of labor in transhydrogenase by alternating proton translocation and hydride transfer. *Science* 2015; 347 (6218), 178-181.
19. Milne Jill C, Denu JM. The Sirtuin family: therapeutic targets to treat diseases of aging. *Curr Opin Chem Biol*. 2008; 12, 1-17.
20. Sinclair DA, Guarente L. Extrachromosomal rDNA circles-a cause of aging in yeast. *Cell*. 1997; 26, 91(7), 1033-1042.
21. Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015; 347, 12604-19.
22. Baur JA, et al (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444 (7117), 337-42.
23. Heydary AR, Unnikrishnan A, Lucente LV et al. Caloric restriction and genomic stability. *Nucleic Acid Res* 2007; 35, 7485-7496.
24. Canto C, Auwerx J. Glucose restriction: Longevity SIRTainly, but without building muscle? *Developmental cell* 2008; 14, 642-644.
25. Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature*. 2004; 429 (6993), 771-776.
26. Rogina B y Helfand SL. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to caloric restriction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101, 15998-16003.
27. Wood JG, Rogina B, Lavu S et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 430 (7000), 686-689, Erratum in *Nature* (2004); 431(7004), 107.
28. Marchel E et al. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism*. 2012; 9 (1), 88.
29. Zimmermann G S, et al. Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis *Journal Periodontology*. 2013; 84 (5) 624.





# Neurohormonal control of obesity

**Title in Spanish:** *Regulación neurohormonal de la obesidad*

Evangelina Palacios Alaiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

**ABSTRACT:** Chronic energy imbalance produces increased adiposity with adipocyte hypertrophy and hyperplasia. These processes lead to uncontrolled systemic release of adipokines, free fatty acids and inflammatory mediators that cause adipocyte dysfunction and induce adverse effects in the liver, pancreatic cells and skeletal muscle, as well as, the heart and vascular beds. Energy homeostasis is governed by a complex feedback system between the central nervous system and peripheral neurohormonal signals. These interactions include the integration of long-term adiposity signals, such as leptin and insulin and short-term satiation signals from gastrointestinal system, such as cholecystokinin, pancreatic polypeptide, peptide YY, glucagon-like peptide-1 and oxintomodulin as well as ghrelin. Two distinct types of neurons in arcuate hypothalamic nucleus are important for the control of food intake and body weight: *a*) pro-opiomelanocortin (POMC) neurons, activated by anorexigenic hormones and releasing  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ MSH) that reduces food intake activating melanocortin receptors 4 and 3 (MCR4/3) and *b*) orexigenic neurons that secrete neuropeptide Y (NPY) and Agouti-related peptide (AgRP) that antagonize the effects of  $\alpha$ MSH on MCR4/3. Both groups of neurons respond to peripheral signals such as insulin and leptin and are reciprocally inhibited. Insulin and leptin signaling will be also considered because of the key role of both hormones in lipid metabolism and triacylglycerol adipose tissue storing.

**RESUMEN:** El desequilibrio energético crónico motiva incremento de la adiposidad como consecuencia del aumento de los lípidos intracelulares que origina hipertrofia de los adipocitos e hiperplasia adiposa. Ambos procesos conducen a la liberación incontrolada de adipocinas, ácidos grasos e intermediarios inflamatorios, por el tejido adiposo que, a través de la circulación, alcanzan órganos y tejidos distantes provocando efectos adversos en el hígado, células pancreáticas, músculo esquelético y sistema cardiovascular. El control de la homeostasis energética se realiza mediante un complejo sistema de retroalimentación entre el sistema nervioso central y señales neurohormonales periféricas. Esas interacciones incluyen señales reguladoras a largo plazo que son señales de adiposidad como la leptina y la insulina y señales a corto plazo, que son señales de saciedad, procedentes del tracto gastrointestinal, como la colecistoquinina, polipéptido pancreático, péptido YY, péptido-1 semejante al glucagón, oxintomodulina y ghrelina. En el núcleo arqueado hipotalámico coexisten dos tipos de neuronas con función importante para el control de la ingesta de alimento y el peso corporal: *a*) neuronas POMC (pro-opiomelanocortina), que se activan por hormonas anorexígenas y liberan la hormona estimulante de melanocitos alfa ( $\alpha$ MSH), que reduce la ingesta de alimento mediante la activación de los receptores de melanocortina 4 y 3 (MCR4/3) y *b*) neuronas orexigénicas que secretan el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con la proteína Agouti (AgRP) que antagoniza los efectos de  $\alpha$ MSH sobre MCR4/3. Ambos grupos de neuronas responden a señales periféricas como la insulina y la leptina y se inhiben recíprocamente. Debido a la función clave de la insulina y de la leptina en el metabolismo lipídico y para el depósito y la movilización de triacilglicérol en el tejido adiposo blanco, se considerará la señalización de ambas hormonas en relación con la obesidad.

\*Corresponding Author: palacios@farm.ucm.es

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

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 87-105

Language of Manuscript: Spanish

## 1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud considera a la obesidad como una epidemia global que constituye un importante problema de salud pública en los países desarrollados y que, actualmente, afecta también a países en vías de desarrollo. Es una enfermedad crónica, no transmisible de etiopatogenia multifactorial, pero que esencialmente se produce cuando el aporte energético, a un organismo, supera al gasto energético del mismo y la

energía se almacena en forma de triacilglicérol (TAG) o triglicéridos (TG) en los adipocitos, células que forman el tejido adiposo blanco (TAB) y que están especializadas en el depósito intracelular de las reservas grasas del organismo (1-3).

El desequilibrio crónico de calorías aportadas vs gastadas conduce a la obesidad: estado de aumento de peso corporal, en particular del tejido adiposo, de magnitud suficiente para producir consecuencias adversas para la

salud. El exceso de adiposidad corporal, que caracteriza a esta patología, tiene su origen en el notable incremento de los lípidos intracelulares, lo que motiva hipertrofia de los adipocitos e hiperplasia adiposa (4). Ambos procesos se asocian con anomalías de la función de estas células con la consiguiente alteración de la importante función endocrina del TAB y de su crucial papel en el mantenimiento de la homeostasis metabólica. En esas condiciones, el tejido adiposo produce y secreta de forma incontrolada: adipocinas, ácidos grasos libres e intermediarios inflamatorios que, a través de la circulación, alcanzan órganos y/o tejidos distantes provocando disfunción celular y alteraciones en la actividad metabólica de estos sistemas que desembocan en las manifestaciones clínicas y secuelas de la obesidad: acumulación de lípidos y resistencia periférica a la insulina (músculo esquelético), depósito de lípidos (músculo cardíaco) y disfunción endotelial generalizada. La exposición de las células  $\beta$  pancreáticas al exceso de nutrientes motiva hipersecreción de insulina; la exposición de los hepatocitos al exceso de grasas e hidratos de carbono provoca esteatohepatitis y resistencia a la insulina (5,6). Es factor decisivo, también, para el acúmulo de grasa corporal la pérdida del equilibrio entre la síntesis de lípidos (ácidos grasos y TAG) y su degradación (lipólisis y oxidación de ácidos grasos). En esta revisión se considerarán aspectos fundamentales del mantenimiento de la homeostasis energética a través del equilibrio entre el aporte y el consumo de energía por el organismo, así como del control de las vías anabólicas y catabólicas para mantener el equilibrio entre la síntesis y degradación de los lípidos de depósito, en relación con la obesidad (4, 6, 7).

## 2. REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS ENERGÉTICA. FUNCIÓN DEL HIPOTÁLAMO EN LA INTEGRACIÓN DE SEÑALES PERIFÉRICAS

Aspecto fundamental para el mantenimiento del peso corporal y evitar el exceso de adiposidad es que la energía

que se aporta a un organismo se ajuste de forma precisa a la cantidad de energía consumida por el mismo. El cerebro es el organizador principal de una serie de circuitos fisiológicos implicados en la regulación del metabolismo y mantenimiento de la homeostasis energética (8). Una estructura cerebral relevante, en la coordinación de estos procesos, es el hipotálamo, que se comporta como un transductor de señales hormonales en respuestas bioeléctricas y viceversa. Investigaciones de Hetherington, en la década de los cuarenta del siglo pasado, y las de Gordon Kennedy, en 1953, pusieron de manifiesto la función primordial de esta estructura que, cuando se lesiona la porción ventral de la misma, aumenta el grado de adiposidad, mientras que cuando el daño afecta al hipotálamo lateral se produce anorexia e inanición (9).

En humanos el peso corporal se mantiene dentro de límites estrechos a pesar de la variabilidad de la ingesta de alimentos y del consumo energético. Esta estabilidad en los almacenes corporales de energía evidencia la existencia de un sistema homeostático encargado de su control; cuando se vence la capacidad reguladora del equilibrio energético se producirá pérdida de peso, adelgazamiento, o, por el contrario, obesidad (10).

El sistema que controla el balance energético (Figura 1) incluye, a su vez, dos mecanismos. Uno de ellos actúa en el *corto plazo*: regula el apetito o el inicio y la finalización de las comidas individuales; responde fundamentalmente a señales gastro-intestinales o *factores de saciedad* que se acumulan durante la ingesta de alimentos y contribuyen a terminar la ingesta.

El otro mecanismo que mantiene el equilibrio energético durante períodos prolongados es el sistema de regulación a *largo plazo*, el encargado de la regulación del peso corporal. Está constituido por señales químicas, hormonas, como la leptina, insulina, adiponectina que son *factores de adiposidad*, se liberan en proporción a los depósitos energéticos del organismo e informan al cerebro del estado de los mismos (10, 11).



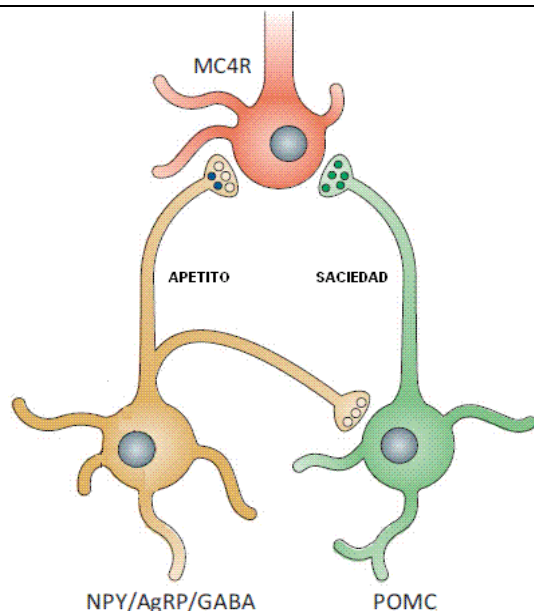
**Figura 1.** La estabilidad del peso corporal es el resultado del equilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético. El apetito es un sistema que regula, a corto plazo, la ingesta de alimentos. Hormonas como la Insulina, Leptina, Adiponectina, son factores de adiposidad que regulan, a largo plazo, el peso corporal.

En este sistema homeostático se engloban señales nerviosas periféricas y varias moléculas y mediadores con actividades neuroendocrinas que se integran a nivel del sistema nervioso central (SNC) en los núcleos hipotálamicos: *lateral* (centro del hambre) y *ventromedial* (centro de la saciedad). El *núcleo Arqueado* (ARC), estructura localizada en la base del hipotálamo, lleva a cabo, esencialmente, la regulación de las señales hormonales periféricas que llegan al cerebro y son integradas por el hipotálamo (Figura 2) (11-13).

En el núcleo ARC se localizan dos poblaciones neuronales, una de ellas corresponde a las neuronas liberadoras de pro-opiomelanocortina (POMC) que expresan proopiomelanocortina/transcrito relacionado con cocaína y anfetamina (POMC/CART), cuya estimulación inhibe el apetito e induce anorexia; estas neuronas responden a la estimulación liberando la hormona estimulante de los melanocitos  $\alpha$  ( $\alpha$ MSH), que se une con elevada afinidad a los receptores de melanocortina tipo 3 y 4 (MC3R y MC4R) y reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal, lo que avala su acción anorexígena (14).

Existe además, en el núcleo ARC, una población de neuronas que expresan el Neuropeptido Y y el péptido relacionado con la proteína Agouti (NPY/AgRP). Son neuronas orexígenas, estimulan el apetito. Estas neuronas, a través de la liberación de los péptidos NPY/AgRP, antagonizan la acción de los receptores de melanocortina, principalmente del MC4R. La infusión repetida de NPY y AgRP induce obesidad, confirmando la acción orexígena de las neuronas (AgRP/NPY).

Los efectos opuestos que inducen los dos diferentes tipos de neuronas mencionados se llevan a cabo, en parte, a través de las mismas neuronas efectoras, mediante la producción de acciones opuestas sobre el mismo mecanismo de señalización, conocido como vía central de las melanocortinas (Figura 3) (10, 14, 15).



**Figura 2.** Neuronas AgRP y neuronas POMC en el núcleo Arqueado.

La POMC es una proteína precursora de varios péptidos biológicamente activos, entre ellos, las hormonas que estimulan a los melanocitos  $\alpha$  y  $\beta$  ( $\alpha$  y  $\beta$ -MSH), que actúan sobre MC3R y MC4R para activar una respuesta anorexígena. (Figura 3) Por el contrario, AgRP es un antagonista competitivo de MSH, por lo que reduce la señalización a través de MSH, con lo que promueve el consumo de alimentos (13). Tanto las neuronas POMC como las AgRP expresan receptores para leptina e insulina, que son susceptibles de activación por las respectivas hormonas para incrementar la expresión del ARNm de POMC, y disminuir los niveles de ARNm de NPY y AgRP (Figura 3).

La activación de las neuronas pro-opiomelanocortina (POMC) del núcleo ARC dispara la liberación de la hormona  $\alpha$ -MSH en el terminal axónico. Esta hormona, a su vez, activa a los MC4R, suprimiendo la ingesta de alimentos e incrementando el gasto de energía (10, 14).

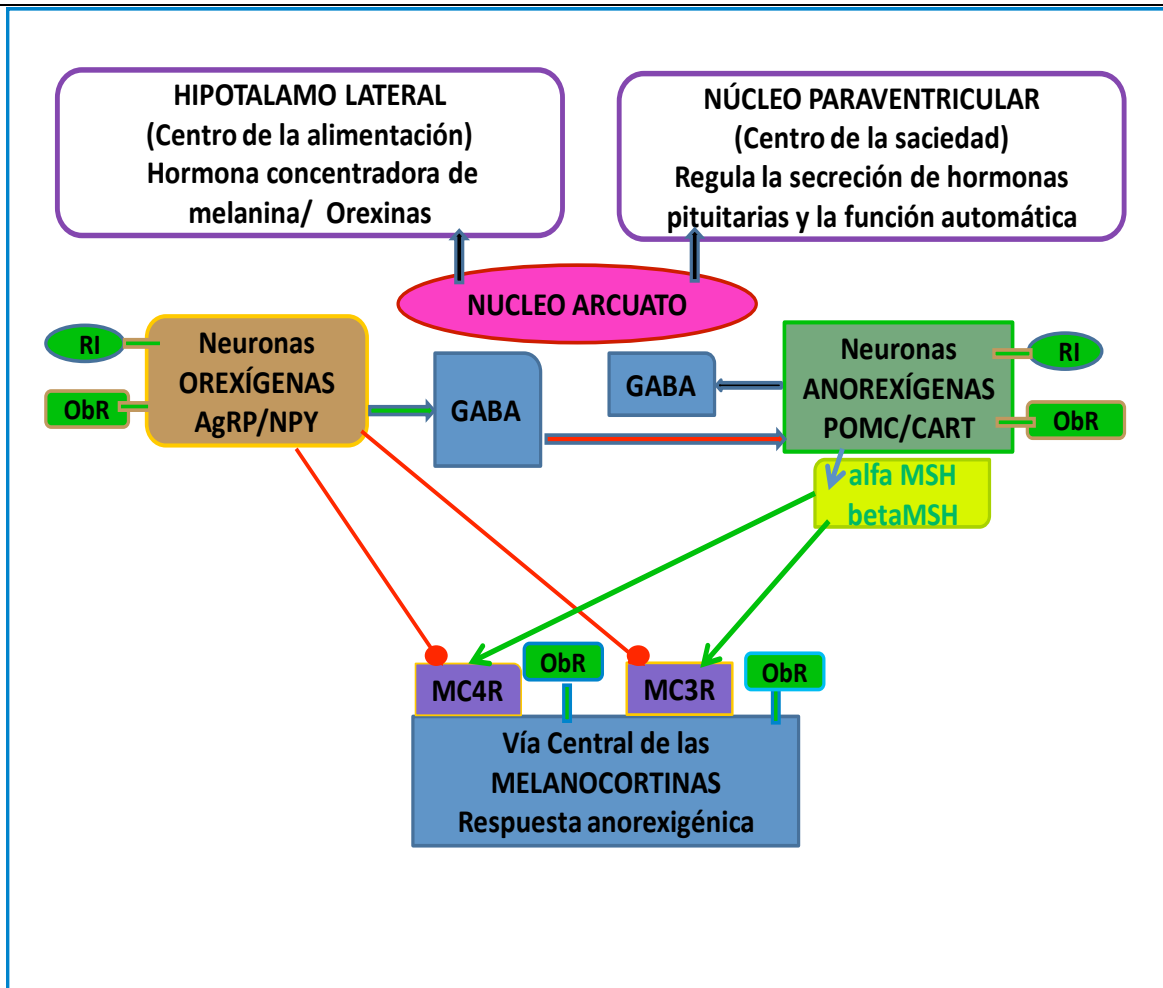
La estimulación de la actividad de las neuronas AgRP (o NPY/AgRP), por el contrario, permite la liberación de AgRP, la cual antagoniza el efecto de la  $\alpha$ -MSH sobre los receptores MC4R. Pero el sistema NPY/AgRP no sólo antagoniza a las células POMC anorexígenas en los sitios donde se localizan los MC4R sino que también inhibe directamente el pericario POMC. Esta inhibición involucra al NPY y al ácido gamma aminobutírico (GABA) (16), evento que ocurre a través de la inervación sináptica de las células POMC por parte de los terminales AgRP (Figuras 2 y 3). La leptina y la insulina aumentan la tasa de descarga de impulsos nerviosos de las células POMC a través de mecanismos pre y postsinápticos al tiempo que disminuyen la de las células AgRP. Por el contrario, la ghrelina producida en el estómago aumenta la tasa de disparo de las neuronas AgRP a través de un mecanismo directo, mientras que disminuye la frecuencia de potenciales de acción de las neuronas POMC predominantemente por un mecanismo presináptico. Ambas poblaciones de neuronas expresan GABA. A través de este neurotransmisor con propiedades inhibitorias, las neuronas AgRP inhiben a las POMC cercanas (16).

Las neuronas del núcleo ARC se proyectan, a su vez, al núcleo paraventricular (PVN) el centro de la saciedad (Figura 3). El PVN puede considerarse un núcleo efector del hipotálamo, puesto que regula la secreción de hormonas pituitarias, liberando neuropeptidos desde sus proyecciones hacia la eminencia media. También participa en la regulación de la función autonómica mediante proyecciones a las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas. Un ejemplo de ello son las neuronas TRH en el PVN, que regulan el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Un segundo lugar de proyección de las neuronas del núcleo ARC (AgRP y MSH) es hacia neuronas en el hipotálamo lateral (centro de la alimentación), que expresan los neuropeptidos orexigénicos hormona concentradora de melanina (MCH) y orexina/hipocretina.

El NPY y el AgRP son péptidos con efecto anabólico (orexígeno) mientras que la POMC es un péptido con efecto catabólico de acción anorexígena. La hormona

estimulante de melanocitos,  $\alpha$ MSH, péptido originado a partir de la POMC es un agonista de MC3R y MC4R que desempeñan función fundamental en la regulación del gasto energético y en la concentración de hormonas

orexígenas y anorexígenas, así como en la regulación del peso corporal. Las mutaciones de estos receptores, particularmente las que afectan a MC4R, se consideran factores causales del desarrollo de la obesidad (14,17).



**Figura 3.** Regulación central del equilibrio energético. Relación entre regiones hipotalámicas reguladoras del equilibrio energético. AgRP: péptido relacionado con la proteína Agouti; NPY: neuropéptido Y; POMC: pro-opiomelanocortina; CART: transcrito relacionado con cocaína y anfetamina;  $\alpha$  y  $\beta$  MSH: hormonas estimulantes de los melanocitos  $\alpha$  y  $\beta$ ; MC3R: receptor-3 de melanocortina; MC4R: receptor-4 de melanocortina; GABA: ácido gamma-amino butírico; RI: receptor de insulina; ObR: receptor de leptina. (Líneas rojas inhibición. Líneas verdes estimulación).

### 2.1. Neuropéptido Y

El NPY, es una molécula de 36 aminoácidos, con elevada capacidad para estimular el apetito. Se sintetiza en el núcleo arqueado desde donde se proyecta al NPV. De los cinco tipos de receptores, Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, del NPY, caracterizados actualmente, es al receptor Y1 al que se le atribuye función relevante para que el NPY, desarrolle su fuerte efecto estimulante del apetito y la regulación del consumo de alimentos. Su administración intracerebral induce balance energético positivo, al aumentar el almacenamiento de grasa, actuando fundamentalmente en el NPV donde abundan los receptores Y1 e Y2. NPY, aumenta la ingesta alimentaria, reduce el estímulo del sistema nervioso simpático en el tejido adiposo pardo, con el consiguiente descenso del gasto energético, e incrementa la actividad de las enzimas

lipogénicas del hígado y del TAB, produciendo obesidad.

El sistema NPY hipotalámico se halla normalmente inhibido por retroalimentación negativa ejercida por la leptina y por la insulina, cuyos receptores abundan en el núcleo ARC. La vía del NPY se activa en respuesta a señales originadas por la disminución de los depósitos de grasa corporal, como ocurre en el ayuno o en la diabetes mellitus no controlada y en aquellas otras circunstancias que se asocian a pérdida de peso debido al descenso de la retroalimentación negativa ejercida por la insulina y la leptina. En estos casos aumentaría la expresión del gen NPY en las neuronas del núcleo ARC y la liberación de NPY en el NPV. Tras la pérdida de peso, al descender la concentración de leptina e insulina, se activaría el sistema NPY, facilitando la recuperación ponderal. El NPY estimula la ingesta cuando se inyecta en el sistema ventricular del cerebro de ratas produciendo hiperfagia,

hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. De igual forma, inyecciones repetidas de NPY producen obesidad en pocos días incrementando la actividad lipogénica en el TAB y modificando la actividad del sistema nervioso autónomo y a la función neuroendocrina. Por otra parte, el ARNm para el NPY se sobreexpresa en el hipotálamo de ratones obesos ob/ob y de ratones en ayuno. Al parecer, en situaciones de deficiencia en leptina el NPY es el principal factor causante de hiperfagia y obesidad (13, 18).

### 2.2. Péptido relacionado con Agouti

El AgRP es una molécula de señalización paracrina que se coexpresa con el NPY únicamente en el núcleo ARC del hipotálamo, aunque se distribuye hacia el NPV y otras regiones del SNC. Su potente acción estimulante del apetito y de la ganancia de peso corporal se comprueba cuando se administra en el SNC. Su eliminación provoca inhibición de la ingesta de alimentos y como consecuencia pérdida de peso corporal. AgRP antagoniza la acción anorexígena de la  $\alpha$ -MSH, a nivel de los receptores MC3 y MC4, pero no actúa sobre los receptores MC1. El proteoglicano transmembrana, el *syndecan-3*, perteneciente a la familia de los heparan-sulfato, potencia la acción inhibitoria del AgRP sobre el MC4, por lo que puede ser un importante regulador del apetito fomentando la ingesta (19).

### 2.3. Pro-opiomelanocortina

POMC es un péptido de acción anorexígena, precursor de varios péptidos biológicamente activos, melanocortinas (MC) que estimulan a los melanocitos  $\alpha$  y  $\beta$  ( $\alpha$ -MSH y  $\beta$ -MSH), los cuales, a través de su unión a los MC3R y MC4R, activan una respuesta anorexígena. (Figura 3). En el cerebro de mamíferos la expresión del gen POMC se limita a las hormonas del núcleo ARC, que se proyectan sobre áreas que participan en la homeostasis de energía tales como el PVN. Estas áreas cerebrales expresan receptores de MC (MC3R y MC4R). El ayuno reduce las concentraciones de ARNm en el núcleo ARC, efecto que puede deberse a la señal débil de leptina, ya que en las neuronas POMC del núcleo ARC se expresan receptores de leptina (10). Asimismo, la capacidad de la leptina para disminuir la ingesta de alimentos y activar las neuronas de PVN se bloquea por los antagonistas de los receptores de MC. La expresión del receptor de la toxina diftérica en neuronas POMC, específicamente en el núcleo ARC, seguido de la administración de la toxina diftérica (DT), conduce a un aumento de la ingesta alimentaria a largo plazo y como consecuencia de ello, a la generación de obesidad.

La melanocortina endógena más implicada en el control de la ingesta y del peso corporal es la  $\alpha$ -MSH, que se une con gran afinidad a los MC3R y MC4R (4, 15).

El péptido AgRP es un antagonista competitivo de  $\alpha$ -MSH, por lo que reduce su señalización y promueve el consumo de alimentos. Al igual que POMC, AgRP, se expresa en el núcleo ARC y su expresión está, también, regulada por el ayuno y por la deficiencia en leptina, lo que evidencia el papel importante de los receptores de MC

en la regulación del peso corporal y la necesidad del adecuado equilibrio entre la acción de la  $\alpha$ -MSH y el AgRP para la regulación de la ingesta y del gasto energético. Aunque actualmente se considera al NPY como la molécula orexígena más potente, su efecto permanece pocas horas, mientras que el de la AgRP persiste durante más tiempo (aproximadamente una semana tras su administración intraventricular en el cerebro). Tanto las neuronas POMC como las AgRP expresan receptores para leptina y para insulina, que son susceptibles de activación por las respectivas hormonas para incrementar la expresión del ARNm de POMC, y disminuir los niveles de ARNm de NPY y AgRP (10, 17, 19) (Figura 3).

La activación de las neuronas POMC del núcleo ARC dispara la liberación de la hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) en el terminal axónico. Esta hormona, a su vez, activa a los MC4R, suprimiendo la ingesta de alimentos e incrementando el gasto de energía. La estimulación de la actividad de las neuronas AgRP (o NPY/AgRP), también del núcleo ARC, por el contrario, permite la liberación de AgRP, la cual antagoniza el efecto de la  $\alpha$ -MSH sobre los receptores MC4R. Pero el sistema NPY/AgRP no sólo antagoniza a las células POMC anorexínicas en los sitios donde se localizan los MC4Rs sino que también inhibe directamente el pericario POMC. Esta inhibición involucra al NPY y al GABA, un evento que ocurre a través de la inervación sináptica de las células POMC por parte de los terminales AgRP (15) (Figuras 2 y 3).

## 3. SEÑALES HORMONALES QUE REGULAN EL APETITO A CORTO Y LARGO PLAZO

Para la regulación del apetito y por tanto de la homeostasis energética resultan esenciales las señales que recibe el cerebro respecto a las reservas de nutrientes en el organismo. Son varios los factores periféricos, que a través de su efecto directo sobre el SNC modulan la ingesta de alimentos. El conocimiento de la función de hormonas que a través del hipotálamo regulan el equilibrio energético ha avanzado notablemente en las dos últimas décadas (20).

Entre los péptidos gastrointestinales (PGI) que inducen saciedad y constituyen señales moleculares que *regulan la ingesta de alimentos a corto plazo* se encuentran, como más destacados, la *Colecistoquinina (CCK)*, y el *Polipéptido pancreático (PP)*. Se liberan durante ó después de una comida. Pueden actuar localmente de forma auto- ó paracrina, o pueden ser vertidos a la circulación y actuar de forma endocrina. Los péptidos de la saciedad transmiten la información al cerebro, a través de los nervios periféricos (fibras vagales aferentes) y de los receptores del propio cerebro.

El bloqueo de estos péptidos endógenos con antagonistas específicos aumenta la ingesta de alimento, mientras que la administración repetida de estos péptidos de la saciedad a ratas motivaba reducción de la cantidad de cada comida pero no se modificaba el peso corporal, porque se registraba aumento del número de comidas

espontáneas por lo que estos péptidos tienen una influencia limitada en la adiposidad. Existen, sin embargo señales que actúan a medio y largo plazo.

### 3.1. Colecistoquinina

La CCK se sintetiza en el duodeno y en el yeyuno. Se localiza también en el hipotálamo, principalmente en el núcleo ventromedial. Inicialmente se comprobó que su administración a ratas reducía la ingesta de alimento, según un modelo dependiente de la dosis. Posteriormente se han descrito similares efectos de la hormona en humanos, donde se han caracterizado dos subtipos de receptores, CCK/A y CCK/B, que se distribuyen en el sistema GI y en el cerebro, respectivamente. Se ha referido que el receptor CCK/A es el más eficaz para reducir la ingesta de alimento. La CCK se libera por el duodeno, durante la comida, en respuesta a la entrada del bolo alimentario, y rebaja el grado de llenado gástrico a través de los receptores de tipo A. La constricción pilórica que inhibe el vaciamiento gástrico es otro de sus efectos periféricos que contribuye a la sensación de llenado y saciedad. La comida también estimula la liberación de CCK cerebral en el hipotálamo la cual, actuando a través de receptores de tipo B, ejerce un efecto anorexigénico (21,22).

La vagotomía elimina el efecto periférico de la CCK. La inyección del péptido en el núcleo ventromedial, suprime la ingesta e incrementa la actividad simpática. Puesto que las neuronas que liberan CCK y sus receptores se localizan a lo largo de una cadena desde el intestino, vía vagal, hasta el núcleo del tracto solitario y al hipotálamo medio ventral se ha sugerido que la CCK influye en el medioambiente de la ingesta en todos estos niveles (22).

La mayor parte de las investigaciones sobre la posible utilidad terapéutica de la administración de CCK y del ligando del receptor CCK oralmente activo, se han llevado a cabo en la última década pero no han arrojado resultados satisfactorios para su utilidad frente a la obesidad (6).

### 3.2. Polipéptido pancreático

El polipéptido pancreático (PP). Es un péptido anorexigénico de 36 aminoácidos, secretado principalmente en los islotes de Langerhans y en menor proporción por el colon y el recto. La concentración de PP en la circulación es baja durante el ayuno pero se eleva con la ingesta calórica y proporcionalmente a la misma. Su efecto reductor de la ingesta de alimentos, se ejerce directamente a través del receptor Y4, localizado en el tronco cerebral y en el hipotálamo. Se ha comprobado que en roedores, los efectos anoréxicos del PP se suprimen por vagotomía, lo que sugiere que también puede actuar a través del nervio vago. El receptor Y4 se expresa en el núcleo ARC, NPV, complejo dorsal del vago (DVC) en el núcleo motor dorsal del vago (DVN) y núcleo del tracto solitario (NTS) entre otras localizaciones cerebrales (22).

A pesar de sus efectos anoréxicos demostrados y su posible utilidad frente a la obesidad, aún no se conocen con claridad los núcleos hipotalámicos y las vías descendentes exactas a través de las cuales funciona el

agonismo PP /Y4 para regular la ingesta de alimentos y el peso corporal. Un estudio reciente en ratones ha demostrado la supresión periférica, mediada PP, de las vías orexígenas, en el área lateral del hipotálamo, o *centro de alimentación* y la regulación positiva de las vías anorexígenas en el hipotálamo ventromedial o *centro de saciedad*. Se comprobó que estos efectos tenían lugar a través del receptor Y4, ya que no fueron reproducibles en ratones carentes (knockout) del receptor Y4. Aunque los efectos anoréxicos del PP, regulados en el hipotálamo, aún no se han caracterizado completamente, un producto con la capacidad de aumentar la producción endógena del péptido pancreático y a la vez capaz de evitar su degradación en la circulación, o de incrementar la señalización, mediada por Y4, constituiría una herramienta con futuro prometedor en la lucha contra la obesidad (23, 24).

### 3.3. Péptido YY

El péptido YY (PYY) es miembro de la familia de las proteínas PP-plegadas. Interviene en la *regulación del balance energético y de la ingesta a medio plazo*. Su denominación se debe a los residuos de tirosina que ocupan los extremos C- y N- terminal de su cadena polipeptídica. El péptido nativo, tal como se sintetiza y se libera por las células L del tracto gastrointestinal tiene 36 residuos aminoácidos. Sin embargo, la mayor parte de PYY en la circulación tiene 34 aminoácidos (PYY<sub>3-36</sub>) y se corresponde con una forma truncada en su extremo N-terminal del PYY<sub>1-36</sub>. Esta última forma es más activa para su unión a receptores específicos de los que se han descrito tres tipos: Y1, Y2, Y5, de los cuales el receptor Y2 es el más selectivo. PYY<sub>1-36</sub>, predomina durante el ayuno, mientras que PYY<sub>3-36</sub> es la forma circulante, más abundante después de una comida. Su concentración aumenta desde los 15 minutos, alcanza un máximo a los 90 y permanece elevada durante unas seis horas, reflejando el tamaño de la comida, composición de la misma (la grasa es el secretagogo fundamental) y su contenido calórico (6, 24).

Al igual que el PP, cuando se administra periféricamente, PYY<sub>3-36</sub>, ejerce sus efectos inhibitorios sobre la ingesta de alimentos a través de receptores (Y1, Y2, Y5) acoplados a proteínas G mostrando mayor afinidad para la unión con el receptor Y2. Esta preferencia se ha constatado al comprobar la inhibición de la ingesta de alimento en respuesta a la administración de un agonista selectivo de Y<sub>2</sub>, así como la atenuación de este efecto inhibitorio como respuesta a los antagonistas de este receptor. El receptor Y2 se localiza en el núcleo arqueado, preóptico y dorsomedial del hipotálamo. Se ha descrito su presencia, también, en el hipotálamo posterior, y otras localizaciones cerebrales (núcleo medial de la amígdala, área parabranchial, substancia nigra, NPV, núcleo reticular posterior y núcleo del tracto solitario). En el núcleo ARC más del 80 % de las neuronas de NPY coexpresan el ARNm del receptor Y2, lo que sugiere que este receptor es un autorreceptor presináptico que regula la liberación de NPY. La inyección de agonistas NPY en el núcleo ARC de ratas, en el inicio de la fase oscura, produce reducción de



la ingesta que persiste durante 8 horas, habiéndose demostrado que disminuye la liberación de NPY e incrementa la de  $\alpha$ -MSH desde la POMC. De esta forma, tras ser liberado tras la ingesta, disminuye la cantidad de comida ingerida y el peso corporal. En humanos, la inyección de PYY<sub>3-36</sub> disminuye en un 36 % el volumen ingerido de forma inmediata y un 33 % el volumen total de 24 horas por lo que se considera el regulador principal de la ingesta en periodos de tiempo intermedios. En los sujetos obesos el PYY reduce la ingesta en un 30 %, reduce, también, significativamente la secreción de ghrelina, sus concentraciones, tanto las basales como las estimuladas, son significativamente inferiores a las correspondientes en controles no obesos (lo que descarta la existencia de una resistencia como ocurre con la leptina) y se correlaciona negativamente con el índice de masa corporal. Puesto que los niveles de PYY<sub>3-36</sub> son, a menudo, inferiores en los estados de obesidad, se ha sugerido que esta característica debe tener un papel causal en el desarrollo de obesidad (24, 25).

Desde el punto de vista de la utilidad terapéutica, PYY<sub>3-36</sub> ha mostrado efectos anoréxicos en individuos de peso normal, así como en los obesos. En ensayos en los que participaban individuos delgados y obesos, se ha constatado que la administración intravenosa de PYY<sub>3-36</sub> motivaba disminución del apetito y una restricción de casi el 30 % en la ingesta calórica tanto en el grupo de individuos obesos como en el de sanos. El hecho de que en estado de obesidad se mantengan las capacidades anorexigénicas del PYY<sub>3-6</sub> exógeno indica que los individuos obesos no desarrollan resistencia lo que ha impulsado estudios de pérdida de peso a largo plazo mediante la administración crónica del péptido. Se han observado aumentos significativos de los niveles de PYY<sub>3-36</sub> circulante tras la cirugía gastrointestinal contribuyendo, posiblemente, a la inicial y sostenida pérdida de peso a largo plazo atribuida al procedimiento quirúrgico. Con la aplicación (tres veces al día) de un spray nasal de PYY<sub>3-36</sub> se han conseguido reducciones moderadas del peso corporal en humanos. Prácticamente, en todos los ensayos clínicos se han producido efectos colaterales indeseables entre los cuales figuran náuseas y vómitos que han impuesto limitaciones a la utilidad del PYY<sub>3-36</sub> o de los agonistas del receptor Y<sub>2</sub> como agentes anti-obesidad. El desarrollo de análogos más potentes, de rutas de administración diferentes o manejo de nuevas combinaciones con otras hormonas puede abrir el futuro potencial del PYY<sub>3-36</sub> como una terapia de anti-obesidad (23-25).

#### 4. SEÑALES PERIFÉRICAS DE ADIPOSIDAD

En la regulación del balance energético a largo plazo tienen función esencial dos hormonas segregadas en proporción a la masa grasa corporal, la insulina y la leptina. La primera se produce en las células  $\beta$  del páncreas y la segunda se sintetiza y secreta, principalmente por el TAB. La concentración plasmática de ambas hormonas es proporcional a los cambios de la adiposidad, aumentando en los momentos de balance energético

positivo y disminuyendo cuando este balance es negativo. Tanto la hormona de origen pancreático, insulina, como la de origen adiposo, leptina, inducen efectos anoréxicos: inhiben los procesos anabólicos (inhibición de NPY y AgRP) y estimulan los catabólicos (POMC/CART) a escala central (14, 26, 27).

##### 4.1. Insulina.

El receptor de insulina se expresa en varias áreas cerebrales, distribuyéndose abundantemente en el núcleo ARC, donde se colocaliza con las neuronas NPY, lo que señala a esta población neuronal como posible candidato para la acción de la hormona. Cuando la insulina se inyecta en diferentes núcleos hipotalámicos particularmente en el núcleo ARC se produce inhibición de la ingesta de alimentos, situación que se revierte con la administración de anticuerpos antiinsulina. Además, la inactivación de los receptores para insulina en el cerebro se acompaña de un cuadro de hiperfagia, obesidad, hiperinsulinemia e hiperleptinemia.

El mecanismo de transducción de señales propuesto para la acción de insulina, a nivel de las neuronas hipotalámicas en el núcleo ARC, implica la activación de la fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K) que produce fosfatidilinositol trifosfato (PIP3) y activación de la proteína quinasa B (PKB) que fosforila FOXO, un factor de transcripción, que se une al ADN en regiones promotoras de los genes diana y que se libera para su posterior relocalización en el citoplasma. La regulación de la actividad de FOXO por insulina afecta de manera específica la síntesis de neurotransmisores promoviendo la expresión de POMC e inhibiendo la de AgRP (25-27).

##### 4.2. Leptina.

La secreción de leptina constituye una señal de retroalimentación ejercida a través de sus receptores localizados en el hipotálamo. La unión de leptina a su receptor desencadena la autofosforilación del factor de transcripción STAT3, y su translocación al núcleo, donde se une a secuencias específicas del ADN para modular la transcripción de genes diana induciendo la expresión de POMC y la represión AgRP (28).

En conjunto, los niveles circulantes de insulina y de leptina transmiten información al SNC sobre reservas de energía, no obstante, el mecanismo y significado fisiológico de la acción concomitante de ambas hormonas sobre POMC no está totalmente dilucidado. La supresión del receptor de insulina no afecta al peso corporal, mientras que la supresión del receptor de leptina induce obesidad a corto plazo. Investigaciones llevadas a cabo en ratones manipulados genéticamente, carentes del receptor de leptina en cerebro, han evidenciado que la acción de esta hormona en el SNC representa la mayoría de los efectos de la leptina sobre la energía y la homeostasis de la glucosa. Cuando los niveles de leptina se reducen, se ve favorecida la expresión de NPY/AgRP, lo que impulsa a una mayor ingesta de alimentos; por el contrario, en situaciones de abundancia de reservas energéticas, la estimulación de los receptores centrales de leptina,

conduce a un aumento de la expresión de POMC y mayor generación de  $\alpha$ MSH, encargándose de transmitir la señal inhibitoria de la ingesta de alimentos.

La leptina y la insulina tienen muchas propiedades comunes. Sus concentraciones circulantes son proporcionales a la adiposidad; ambas hormonas entran en el sistema nervioso central por un proceso de transporte saturable mediado por receptores a través de las células endoteliales de los capilares cerebrales; los receptores de la insulina están localizados en las mismas áreas hipotalámicas claves que los receptores de la leptina y la insulina administrada directamente en el SNC reduce la ingestión de alimentos y el peso corporal de una manera dependiente de la dosis. En cambio, la secreción de la insulina se produce en respuesta a una sola comida mientras que con la secreción de la leptina esto no ocurre. Aunque los mecanismos de control de la síntesis y secreción de la leptina aún no están perfectamente aclarados, la insulina parece desempeñar un papel clave, aumentando con un retraso de varias horas la leptinemia (28-31).

## 5. OTROS PÉPTIDOS GASTROINTESTINALES REGULADORES DEL APETITO Y DE LA SACIEDAD

### 5.1. Ghrelina

Es un péptido *con efecto anabólico (orexigénico)*, es una molécula de 28 aminoácidos en cuya cadena peptídica se inserta un radical acilo a nivel de la serina en posición 3. Esta modificación covalente de su estructura primaria resulta esencial para la función fisiológica de la ghrelina. Su síntesis tiene lugar principalmente en las células del fundus del estómago, *células oxínticas*, y en el intestino delgado proximal. En menor cantidad, también, secretan la hormona el páncreas, riñones, pulmón, placenta, testículos, pituitaria e hipotálamo. El contenido de ghrelina en el SNC es bajo, no obstante, por medio de análisis inmunohistoquímico, se han identificado neuronas productoras de la hormona en el núcleo ARC que, a pesar de las mínimas concentraciones existentes, pueden tener un papel relevante en la regulación homeostática de la energía.

Descubierta en 1999 por Kojima y col. la ghrelina, es la única hormona circulante de la que actualmente se sabe que estimula el apetito y fomenta la ingesta de alimentos. Es también la única sustancia de la que se conoce su secreción en respuesta a la reducción del contenido intestinal y cuya secreción cesa con la ingesta. Su denominación de “hormona del hambre” se debe al incremento de sus niveles a durante el ayuno, fomentando la ingesta de alimentos.

Se describió inicialmente como un ligando endógeno del receptor secretagogo de la hormona de crecimiento. Posteriormente se comprobó su importante papel en el control de la homeostasis energética. La administración intraventricular en el cerebro de ghrelina, conduce al inicio de la ingesta de alimentos y al aumento significativo de la misma favoreciendo el aumento del peso corporal.

En la señalización de la ghrelina circulante intervienen neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo. Se ha demostrado que las neuronas que expresan dos potentes péptidos orexígenos, el NPY y AgRP reducen la actividad de las neuronas de POMC con intervención de la ghrelina. Por lo tanto, NPY y AgRP son intermediarios del efecto orexígeno de la ghrelina circulante a través de la inhibición de la señalización de melanocortina

La señalización por ghrelina alcanza el núcleo ARC a través de la inervación vagal aferente. Experimentalmente se ha comprobado que con la vagotomía quirúrgica subdiafragmática ó mediante *capsaicina* se bloquea la capacidad de la ghrelina, administrada periféricamente, para estimular el apetito (32).

Se han identificado dos isoformas de la ghrelina: una de ellas acilada que es activa y otra des-acilada que es una isoforma inactiva de la hormona. La ghrelina octanoilada, activa, tiene una vida media corta. A los 30 minutos, aproximadamente, de su liberación pierde el radical acilo para convertirse en la forma desacilada e inactiva (32, 33).

La acilación del péptido *pro-ghrelina* está catalizada por la enzima ghrelina acetil transferasa (GOAT), cuyos sustratos son ácidos grasos de cadena media. El ARNm del gen que codifica para GOAT aumenta en la mucosa gástrica tras un período de ayuno, al igual que ocurre con el nivel de ghrelina.

La inserción del radical octanoilo, que convierte a la hormona en su forma biológicamente activa, es esencial para su reconocimiento por los receptores de ghrelina, GHS-R, que se encuentran en el hipotálamo, localizados particularmente en neuronas NPY/AgRP. La activación de estos receptores, del tipo del secretagogo de la hormona de crecimiento, conduce a la estimulación de la ingesta alimentaria, incremento de la adiposidad y secreción de la hormona de crecimiento. Se ha referido un efecto de regulación negativa de la actividad de la ghrelina por un receptor huérfano, GPR83, perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Mediante técnicas inmuno-histoquímicas se ha comprobado que el receptor GPR83, es muy abundante en el núcleo ARC, siendo su expresión particularmente elevada, en subconjuntos específicos de neuronas que se colocalizan con el receptor de ghrelina (GHS-R) y con el péptido AgRP. Estudios *in vitro* han demostrado que el receptor GRP83 heterodimeriza con GHS-R y motiva, así, disminución de la respuesta a la hormona, lo que sugiere la participación del receptor huérfano GPR83 en la regulación de la homeostasis de energía mediante la disminución de la capacidad de la ghrelina para unirse y activar a su receptor, GHS-R (34).

En la última década, se ha avanzado mucho en el conocimiento de las diferentes actividades de la ghrelina. La posibilidad de evaluar las isoformas (acilada y des-acilada) del péptido ha permitido avances importantes en este conocimiento, así como en el de su función en el metabolismo. Sin embargo, es necesaria una cuidadosa interpretación de los estudios que evalúan la ghrelina total frente a la ghrelina activa e inactiva. La hormona des-

acilada no se une al receptor GHS-R y sus funciones biológicas son inciertas en ausencia de un receptor equivalente identificado. En general se admite que las dos isoformas tienen efectos diferenciales en los tejidos. Actualmente hay investigaciones en desarrollo que tratan de comprobar y evaluar la intervención de la ghrelina en la motilidad gastrointestinal, memoria, inflamación, apoptosis, y en la actividad de la dopamina (35).

En estado de obesidad, se han observado cambios en los niveles de ghrelina. La concentración de la hormona circulante es menor en pacientes obesos que en individuos normales. El tejido visceral adiposo es más sensible a estos niveles bajos si se compara con el tejido adiposo subcutáneo lo que indica que en los individuos obesos el depósito de triglicéridos debe ocurrir, preferencialmente, en los depósitos de grasa viscerales. Los niveles de ghrelina se normalizan con la recuperación del peso ideal. Sin embargo, el estado obeso se convierte en homeostático, fomentando la fácil adquisición de peso tras la pérdida del mismo inducida por la dieta. También se ha encontrado relación entre la hormona orexigénica y la insulina en pacientes insulino-resistentes (con niveles elevados de insulina poseen concentraciones bajas de ghrelina).

Se han identificado mutaciones de la ghrelina, en humanos, que se han relacionado con la obesidad. Entre ellas las que consisten en el cambio de posición de nucleótidos en el precursor pre-proghrelina; así como otras, que afectan al receptor GHS-R. Estas últimas son raras y no todas son causa de obesidad.

El empleo de agentes farmacológicos para interferir la señalización de ghrelina puede conducir a la disminución del consumo de alimentos y en última instancia a la pérdida de peso. Otro acercamiento más drástico para la interrupción de la señalización de ghrelina es la cirugía bariátrica. Aunque ese último procedimiento se ha mostrado eficaz, en general, para revertir las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad mórbida, no está disponible para el tratamiento generalizado de esta patología. Por ello se han propuesto medicamentos (antagonistas) cuyas dianas son la ghrelina y el receptor GHS-R, como atractivas modalidades de lucha contra la obesidad (34, 35). Actualmente están en estudio varios ligandos del receptor GHS-R. Se ha desarrollado, también, una vacuna contra la obesidad que impide que la ghrelina llegue al sistema nervioso central. A pesar del enorme potencial para la intervención farmacológica de la obesidad, teniendo como objetivo la ghrelina, actualmente, no se dispone de ningún fármaco de este tipo en el mercado. Los inconvenientes encontrados en las aproximaciones farmacológicas desarrolladas son principalmente la escasa eficacia mostrada, carencia de selectividad, deficiente biodisponibilidad y ausencia de resultados que avalen una pérdida sostenida de peso (32).

### 5.2. Péptido semejante al glucagón

El péptido semejante al glucagón (GLP)-1, se libera a partir de pequeñas células intestinales y de las células L

del colon, en proporción a la energía ingerida. Su administración periférica desarrolla efectos anoréxicos, tanto en individuos delgados como en obesos. Efectos que se han asociado a la reducción del vaciamiento gástrico y a la supresión de la secreción gástrica ácida. Ambos tipos de administración, central y periférica de GLP-1 o de agonistas del receptor de GLP-1 se han mostrado eficaces para realzar la saciedad y reducir la entrada de alimentos, promoviendo la pérdida de peso en roedores y humanos. Se ha referido que individuos obesos, tenían retrasos en la liberación post-prandial de GLP-1, y presentaban niveles circulantes reducidos del péptido. Sin embargo, mantenían su sensibilidad al mismo, administrado periféricamente, y a sus efectos anoréxicos. Como ocurre con PYY, se ha demostrado que la cirugía estimula la respuesta postprandial de GLP-1. Su vida media es de unos cinco minutos, debido a la inactivación y aclaramiento por la enzima dipeptidyl peptidasa-IV (DDP-IV). Esta característica, supone una barrera importante de cara a su posible utilidad terapéutica. Las aproximaciones, usualmente investigadas, para salvar este problema incluyen la inhibición de la DDP-IV y la utilización de análogos de GLP-1 más estables. La inhibición de DPP-IV ha resultado útil en el tratamiento de T2DM, pero los resultados han sido menos prometedores en el caso de su utilización frente a la obesidad. Los agonistas, no peptídicos, del receptor de GLP-1, o resistentes a DPP-IV, han recibido atención más recientemente y son más prometedores como terapias antiobesidad. En humanos no diabéticos se está investigando actualmente, como agente antiobesidad, un análogo de GLP-1, *exendina-4*, (descubierto en el veneno de *Heloderma suspectum*). Sus efectos secundarios adversos, entre los que se incluyen náuseas y vómitos, sitúan las limitaciones de su uso en la dosis máxima tolerable. El análogo de GLP-1 altamente homólogo, con vida media larga, *liraglutide*, también se cita como agente farmacológico reductor del peso corporal, con buena tolerancia en seres humanos. Sin embargo, siguen siendo las náuseas transitorias su efecto colateral más común. Actualmente, se encuentran en estudio análogos con mayor similitud a la forma humana de GLP-1, en cuyas moléculas se está determinando su eficacia como fármacos contra la obesidad. Muy conveniente sería el esclarecimiento de los mecanismos implicados en la producción endógena de GLP-1 lo que unido a la conocida propiedad aditiva de los efectos saciantes de GLP-1 y PYY, supondría un nuevo enfoque en la lucha contra la obesidad (24, 26).

### 5.3. Oxintomodulina

La Oxintomodulina (OXM) es el producto del gen proglucagón. Se libera de las células L del intestino en respuesta a la ingesta de alimentos y proporcionalmente a su contenido calórico. La administración de OXM reduce la ingesta de alimentos y aumenta el gasto de energía en roedores y en seres humanos. El efecto anoréxico de OXM se bloquea por *exendina*, antagonista del receptor GLP-1R, lo que sugiere que OXM lleva a cabo sus efectos a través del GLP-1R. Sin embargo OXM tiene relativamente baja

en afinidad, *in vitro*, para el GLP-1R. Esta afinidad es 50 veces menor que la que posee GLP-1 para GLP-1R. Esto plantea la posibilidad de la existencia de un receptor, hasta ahora no identificado, a través del cual OXM ejerce su efecto anoréxico. De hecho, varios efectos de la OXM parecen ser independientes del receptor GLP-1R (22, 24).

## 6. FUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO Y DISFUNCIÓN DEL ADIPOCITO

Se considera al TAB el segundo tejido en importancia para el mantenimiento de la homeostasis metabólica. El desequilibrio crónico de calorías aportadas respecto a las gastadas, conduce a un aumento excesivo del TAB que se manifiesta por el aumento del tamaño y del número de los adipocitos para atender a la creciente tasa de las reservas energéticas en forma de TG (5, 7). Tanto la hipertrofia de los adipocitos como hiperplasia adiposa, conducen a la disfunción de y liberación incontrolada de adipoquinas, ácidos grasos libres e intermediarios inflamatorios por los adipocitos. El aumento en la circulación de estas moléculas, como consecuencia de alteraciones del TAB, motiva, a su vez, anomalías que afectan a la función de tejidos distantes y en consecuencia a las manifestaciones clínicas y secuelas de la obesidad (36-38).

Teniendo en cuenta que un factor decisivo para el acumulo de grasa corporal es la pérdida del equilibrio entre la síntesis de lípidos (ácidos grasos y triglicéridos) y su degradación (lipólisis y oxidación de ácidos grasos) (39), así como la importancia clave de la regulación hormonal de estos procesos (40) y la función endocrina del TAB, se revisan, a continuación, los efectos de la señalización por insulina sobre la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos en los adipocitos, así como los diferentes mecanismos dependientes de la hormona que limitan la lipólisis en esas células, y finalmente la función de la leptina en relación con la obesidad.

## 7. FUNCIÓN DE LA INSULINA EN LA REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS DE LOS LÍPIDOS DE DEPÓSITO Y SU DEGRADACIÓN

### 7.1. Mecanismos de señalización por insulina que regulan positivamente la lipogénesis en los adipocitos

La insulina es una hormona con función primordial en la regulación de la biosíntesis de los lípidos de depósito y en la movilización los TAG almacenados en los adipocitos: activa la síntesis de TAG, en adipocitos, mediante una serie de efectos rápidos (regulación a corto plazo) y otros que necesitan períodos de tiempo más prolongados: (regulación a largo plazo) (40-43).

#### 7.1.a. Efectos agudos de la insulina sobre la lipogénesis en adipocitos

La señalización por insulina activa la lipogénesis en

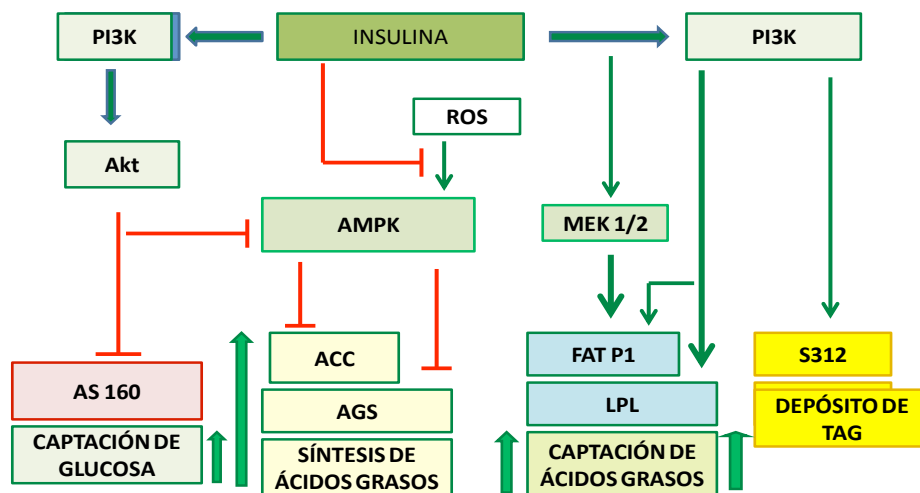
adipocitos a través de una serie de mecanismos entre los que figuran:

I. El incremento de la captación de glucosa por el tejido adiposo, mediante el reclutamiento de transportadores de la hexosa a la membrana plasmática. (Figura 4) Efecto que implica a la vía de señalización, por insulina, de la fosfatidil inositol 3 kinasa (PI3K/Akt). Uno de los sustratos de Akt es la Proteína Activadora de la GTPasa de Rab (*Rab GTPase-Activating protein*), *AS160/TCB1D4*, proteína que regula la translocación de GLUT4 y promueve su translocación a la membrana plasmática del adipocito, incrementando varias veces la velocidad de entrada de glucosa al interior de estas células.

II. La activación de las dos vías que proporcionan ácidos grasos (AGS) para la formación de TAG en el adipocito: a) biosíntesis *de novo* y b) captación de AG a partir de los TAG incluidos en las lipoproteínas circulares denominadas *ricas en TAG*, como son los quilomicrones (Qm), y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esta última vía es la más importante en adipocitos.

Estimulación de la biosíntesis *de novo* por la insulina. La insulina (Figura 4) activa a las enzimas que intervienen en la *lipogénesis* y con ello incrementa, el reservorio de AG en los adipocitos (44). La vía lipogénica es activa en los adipocitos aunque en menor proporción que en el hígado.

En adipocitos aislados se ha demostrado la inactivación, por fosforilación, de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) enzima limitante de velocidad en la síntesis de AG. En la reacción catalizada por ACC se consume acetil CoA y se produce malonil CoA, que es sustrato necesario para biosíntesis citosólica de ácidos grasos (palmitato). La fosforilación de ACC, se lleva cabo por la AMPK. Esta enzima (kinasa dependiente de AMP) se inactiva por fosforilación, modificación covalente, que puede ser llevada a cabo por la Akt. Así, la señalización por insulina a través de PI-3K/Akt (Figura 5) conduce a la activación de Akt y a la inhibición por fosforilación de AMPK. Esta kinasa, inactiva, está incapacitada para fosforilar e inactivar a la ACC que permaneciendo en su estado no fosforilado y activo, proporciona el sustrato lipogénico, Malonil CoA. En definitiva, la insulina favorece la biosíntesis citosólica de ácidos grasos (42,43). Por otro lado, la señalización por insulina bloquea la activación de AMPK por las especies reactivas de oxígeno (ROS) (Figura5) y mediante esa vía conduce, también, a la incapacitación de la kinasa para fosforilar e inactivar a la ácido graso sintetasa (FAS) que es un sustrato de la AMPK (44). En estas circunstancias FAS permanece catalíticamente activa, y por tanto la vía metabólica de síntesis de los ácidos grasos también está activa.



**Figura 4.** La señalización por insulina estimula la captación rápida de glucosa y su transporte, la biosíntesis “de novo” de los ácidos grasos así como la captación de mismos (con intervención de la LPL) y su esterificación para formar triglicéridos (TAG).

*Activación por la insulina de la captación de ácidos grasos de las lipoproteínas.* La segunda vía que proporciona AG para la síntesis de TAG en adipocitos es la principal e implica a la Lipoproteína Lipasa (LPL) cuyos sustratos son los Qm y las VLDL circulantes. La insulina estimula esta vía porque induce incremento de los niveles del ARNm de la lipoproteína lipasa (LPL) y de su actividad catalítica (Figura 4). La LPL hidroliza los TAG de las lipoproteínas séricas, Qm y VLDL, liberando los ácidos grasos que pone a disposición de las células de los diferentes tejidos para su utilización diferencial de acuerdo con sus necesidades. En adipocitos el principal destino de los ácidos grasos no esterificados (AGNE) es su esterificación para formar triglicéridos (TAG). La LPL derivada de los adipocitos es necesaria para la eficiente captación de los AGNE y su almacenamiento.

La infusión de insulina, en humanos, motiva incremento de la actividad LPL en adipocitos en pocas horas. Esta enzima responde a regulación compleja en la que intervienen mecanismos post-transcripcionales y post-traduccionales. En adipocitos aislados de rata, la inhibición de la PI3K bloquea completamente la estimulación, por insulina, de la actividad LPL, mientras que la inhibición de mTOR, conduce a la inhibición parcial de la estimulación, de la LPL por la insulina. Los AGNE, liberados, de los TAG transportados en Qm y VLDL gracias a la LPL (en la superficie de las células del endotelio capilar), entran en los adipocitos por difusión pasiva, ó mediante la intervención del transportador de AG (FAT/CD36) y de la proteína-1 transportadora de AG (FATP1) que cataliza su conversión en derivados Acil-CoA (acil coenzima A). La insulina estimula la translocación de FATP1 desde las vesículas intracelulares a la membrana plasmática

favoreciendo, así, la captación de los ácidos grasos por las células.

Activa, también, la insulina (Figura 4) a través de la vía PI3K y de la vía de las MAPK (quinasas activadas por mitógenos) MEK1/2, la translocación de FATP1 (proteína-1 transportadora de AG), desde las vesículas intracelulares a la superficie de la membrana plasmática y con ello la captación de los ácidos grasos por los adipocitos (43).

Finalmente, la insulina puede alterar la síntesis de TAG ó su retención en los adipocitos a través de la regulación de los niveles y redistribución de las proteínas de las gotas lipídicas S3-12 o FSP27 (Fat-specific protein of 27 kDa.) (44) (Figura 5).

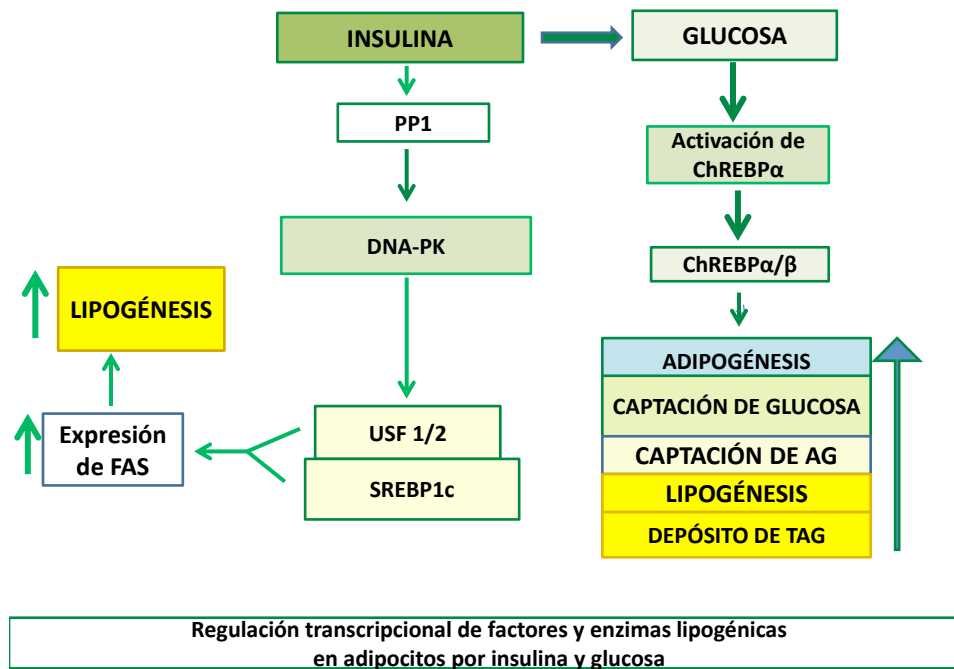
#### 7.1.b. Mecanismos de regulación (a largo plazo) de la insulina sobre la lipogénesis en adipocitos

Estos mecanismos son principalmente los que motivan aumento de la expresión de genes que codifican enzimas lipogénicas. Seguramente, muchos de ellos son los mismos que funcionan en los hepatocitos, aunque en tejido adiposo son menos conocidos. En cualquier caso estos efectos reguladores se llevan a cabo a través de proteínas que funcionan como factores de transcripción. La denominada Proteína de Unión al Elemento Regulador del Estero, SREBP, se identificó, inicialmente, como un factor de transcripción que se une a los elementos reguladores del estero en el promotor de los genes necesarios para la regulación del colesterol y para la diferenciación de adipocitos. Para su entrada en el núcleo, esta proteína ha de sufrir una proteólisis parcial, en cuyo proceso pierde su región citoplasmática N-terminal. La insulina activa el necesario proceso proteolítico.

Además de la familia de las SREBPs (Proteínas de Unión al Elemento Regulador del Estero), que tienen

función clave en la expresión de enzimas lipogénicas hepáticas se han caracterizado otros factores de transcripción con importante participación en la regulación, a largo plazo, de la lipogénesis en los adipocitos como son: los denominados USFs (Upstream

stimulatory factors), la ChREBP, (proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos), y el PPAR $\gamma$  (receptor activado por proliferadores de peroxisomas tipo  $\gamma$ ) (44-48).



**Figura 5.** Mecanismos estudiados en adipocitos. La proteína fosfatasa-1 (PP1), activada por la insulina, activa, por desfosforilación, a la proteína quinasa, dependiente de DNA (DNA-PK). A su vez, DNA-PK cataliza la fosforilación y con ello la activación de los factores estimuladores corriente arriba, USF 1/2. Estos factores de transcripción interactúan con SREBP1c y motivan incremento de la expresión de FAS y aumento de la velocidad de la lipogénesis “de novo”. La glucosa, cuya captación, por los adipocitos, aumenta, tras señalización de insulina, activa el factor de transcripción ChREBP $\alpha$  (Proteína de Unión al elemento Regulador de Hidratos de Carbono alfa), el cual estimula la producción de su isoforma ChREBP $\beta$ . Los genes diana de SREBP1c, ChREBP $\alpha$  y ChREBP $\beta$ , están implicados en la adipogénesis, captación de glucosa por los adipocitos, glucólisis, lipogénesis y almacenamiento de TAG.

Las proteínas de unión a elementos reguladores de esterol (SREBPs) constituyen una familia de factores de transcripción que regulan la expresión de genes conectados con el metabolismo del colesterol y de los ácidos grasos e incluye miembros de tres tipos: SREBP-2, SREBP-1a y SREBP-1c este último se considera el más relevante fisiológicamente. Es abundante en tejidos lipogénicos, su translocación al núcleo es inducida por insulina y a su vez, estimula la transcripción del transportador de glucosa *GLUT4* y varios genes lipogénicos entre ellos los que codifican para la Acil CoA Sintasa (*FAS*), Lipoproteína Lipasa, (*LPL*), y otras enzimas del metabolismo lipídico. SREBP-2 estimula, en hígado, la expresión de genes implicados en metabolismo del colesterol (*Receptor de LDL*, *HMGCoA reductasa*, etc.) mientras que SREBP-1c activa la expresión de genes implicados en la lipogénesis hepática. Aunque en el tejido adiposo, al parecer, puede tener un papel diferente (Figura 6) (45, 46).

En adipocitos se ha demostrado la regulación, por insulina, de varios factores de transcripción lipogénicos. (Figura 6) A este grupo de proteínas, pertenecen: a) los denominados USFs (Upstream

stimulatory factors), tanto: USF1 como USF2 desempeñan importante papel en la regulación del promotor de la ácido graso sintasa; b) la ChREBP que regula positivamente la lipogénesis y se activa con la entrada de glucosa, proceso que, en los adipocitos, estimula la insulina; c) el PPAR $\gamma$  es un factor de transcripción importante en tejido adiposo, proteína que, a pesar de su nombre, no responde a la activación por proliferadores de peroxisomas, sino a la ejercida por AG y sus derivados eicosanoides. PPAR $\gamma$  forma parte del programa de diferenciación de adipocitos que induce la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos maduros.

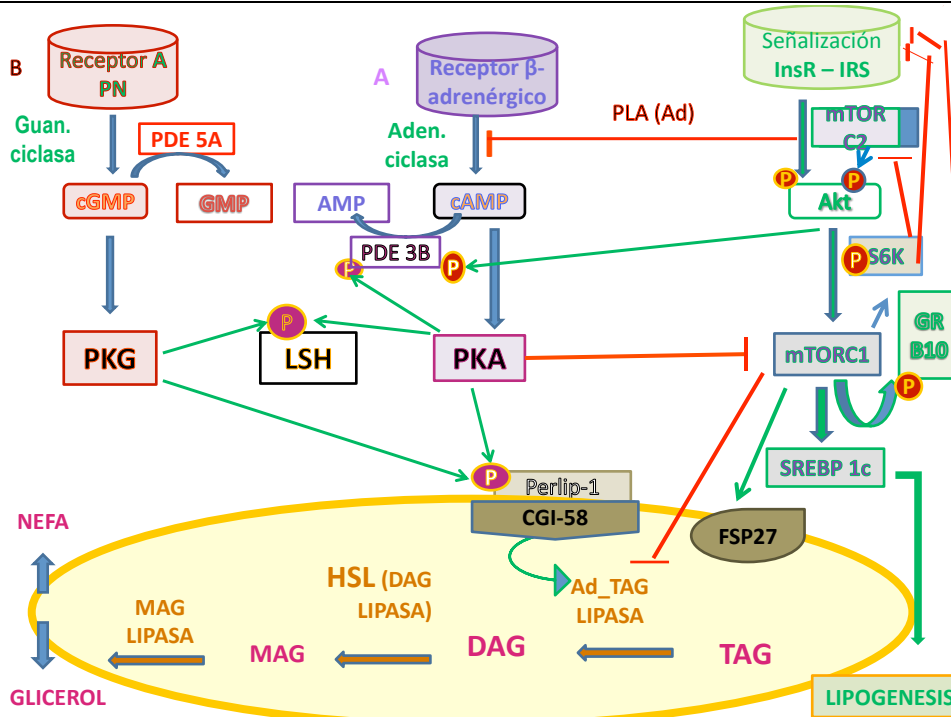
Entre los genes regulados por PPAR $\gamma$ , en tejido adiposo, se incluyen los que codifican la proteína de unión a ácidos grasos, la lipoproteína lipasa, la proteína de transporte de ácidos grasos (FATP), y la acil CoA sintasa. Así, en relación con los mecanismos de regulación hormonal de la lipogénesis a largo plazo, los factores de transcripción, SREBP-1 y en menor grado USF1 y USF2, se muestran como mediadores importantes en la expresión de genes lipogénicos en hígado y tejido adiposo, mientras que, en el tejido adiposo es PPAR $\gamma$  el factor que desempeña una función crítica en la regulación de la

adipogénesis y de la lipogénesis (45, 47, 48).

7.2. Mecanismos de señalización por insulina que regulan negativamente la lipólisis en los adipocitos

La insulina favorece el almacenamiento de lípidos en los adipocitos mediante la activación de la síntesis de TAG (como se ha indicado anteriormente) y a través de la inhibición de su degradación. En situaciones de ayuno, o

durante el ejercicio se hidrolizan los TAG, almacenados en el TAB, con la intervención de lipasas y sus reguladores localizados en las gotas lipídicas de los adipocitos. La regulación hormonal de estas enzimas, es esencial para adecuar la energía que se libera a las necesidades puntuales del organismo (47) (Figura 6).



**Figura 6.** Regulación de la lipólisis. A y B vías de señalización que activan el proceso y regulan las enzimas lipolíticas. Regulación negativa de la vía lipolítica por la insulina mediante mecanismos que actúan en diferentes puntos de la vía del receptor adrenérgico.

Son tres las lipasas que controlan la lipólisis: 1) Triglicérido lipasa de tejido adiposo (ATGL), que interviene en primer lugar y cataliza la transformación de TAG en diacilglicerol (DAG) mediante la liberación del AG de la posición 1 o 3 del glicerol; 2) Lipasa sensible a hormona (HSL) que tiene mayor afinidad por DAG que por TAG, cataliza la hidrólisis del enlace éster en la posición 2 del glicerol liberando el correspondiente AGNE y monoacil glicerol (MAG); 3) MAG-lipasa que cataliza la última etapa del proceso con la liberación del último ácido graso y glicerol, a partir de su sustrato, MAG.

La lipólisis se inicia en respuesta a la activación de dos vías diferentes de señalización: la que se lleva a cabo a través de los receptores  $\beta$  adrenérgicos activados por catecolaminas y la que depende de la activación del receptor A, del péptido natriurético (PN) (Figura 6).

La vía de señalización A es la más estudiada y se activa cuando las catecolaminas se unen a su receptor,  $\beta$  adrenérgico, en la superficie celular. (Figura 6) Tras esta unión, incrementan los niveles del 2º mensajero, AMPc, que se une a su diana, en el interior celular, la Proteína quinasa A (PKA), enzima que, cataliza la fosforilación de la perilipina-1, proteína que se encuentra en las gotas lipídicas (de TAG) en el interior de los adipocitos y cuya

transformación perilipina-P, motiva la liberación del factor, CGI-58 (Gen Comparativo de Identificación-58), factor que se une y activa a la ATGL enzima que inicia la lipólisis en adipocitos. La PKA tiene también como sustrato a la HSL (lipasa sensible a hormona), a la que directamente fosforila a nivel de varios residuos de aminoácidos induciendo su translocación a la superficie de las gotas lipídicas a través de su interacción con el NH<sub>2</sub> terminal de la perilipina-P. La activación coordinada de ATGL y de HSL constituye un fuerte estímulo lipolítico (47, 49).

La vía de señalización a través del receptor A del PN (Figura 6 B) que también desencadena la lipólisis en adipocitos, se activa por exposición al frío, incrementa la actividad termogénica del tejido adiposo y está regulada negativamente en la obesidad. La unión del PN a su receptor A, motiva incremento del nivel de GMPc (guanosina monofosfato cíclico) y activación de la proteína quinasa G (PKG) que, al igual que PKA, fosforila a perilipina-1 y a la HSL, independientemente de la estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (44).

### 7.2.a. La señalización por insulina regula negativamente la vía lipolítica dependiente del receptor adrenérgico

La potente inhibición de la lipólisis por insulina no sólo favorece el almacenamiento de lípidos sino que disminuye sensiblemente los niveles de ácidos grasos no esterificados (AGNE) circulantes. La señalización por insulina (Figura 6) se inicia a través de su receptor de membrana, con actividad tirosina kinasa, que se activa cuando la hormona se une al mismo. El receptor activado, fosforila a las proteínas IRS (sustrato del receptor de insulina), conduciendo a la activación de PI3K (fosfatidil inositol 3 kinasa), generación de PI-3P (fosfatidil inositol 3,4,5-trifosfato) y activación de Akt. Esta señalización inhibe fuertemente la lipólisis en la que interviene la PKA pero no la que implica a la PKG.

La insulina regula negativamente la lipólisis dependiente del receptor  $\beta$ -adrenérgico mediante diferentes mecanismos:

a) Por inhibición de la adenilato ciclasa y con ello reducción de los niveles de AMPc, efecto que ejerce mediante la fosforilación de la fosfolipasa A2, específica de tejido adiposo, generación de ácido araquidónico e incremento de los niveles de prostaglandina E2, hormona, que por efecto autocrino/paracrino, inhibe la adenilato ciclasa y reduce el nivel de AMPc. El mecanismo exacto de estos efectos no está dilucidado.

b) Mediante la activación de Akt que conduce a la fosforilación y activación de la fosfodiesterasa, reduciendo los niveles de AMPc, el cual es necesario para la activación de la PKA.

c) A través de la reducción de los niveles de mRNA de la ATGL efecto que implica la inhibición por mTORC1 (complejo diana de la rapamicina en mamíferos), cuyo complejo es una de las dianas de Akt. (mTOR C1, a su vez, es inhibido por la PKA). d) Aumentando los niveles de la proteína FSP27, mediante la activación de su transcripción con lo que la velocidad de la lipólisis disminuye.

La inhibición, por la insulina, a varios niveles de la lipólisis proporciona una potente restricción de la liberación de AGNE, de los adipocitos.

La señalización a través del receptor A del PN genera GMPc, cuyo incremento de sus niveles motiva la activación de PKG. La señalización a través del receptor  $\beta$ -adrenérgico conduce a la elevación de los niveles de AMPc y a la activación de la PKA.

Los efectos lipolíticos dependientes de PKA y PKG convergen a través de la fosforilación de la perilipina 1 (PLIN 1), liberando el factor CGI-58 que se une y activa a la TG lipasa de adipocitos (ATGL) activando de esta forma la hidrólisis de TAG a DAG.

Ambas PKA y PKG fosforilan, también a la HSL, induciendo su translocación a las gotas lipídicas, donde interacciona con la perilipina fosforilada y cataliza la conversión de DAG en MAG.

La proteína FSP27 de las gotas lipídicas también es regulada positivamente por la señalización de insulina. El

mTORC1, actúa como un nódulo crítico, en el control del metabolismo de lipídico del adipocito, a través de la reducción de los niveles del ARNm de *ATGL* y activando la velocidad de la lipogénesis vía SREBP1-c. Alternativamente, mTORC1, estimula una retroregulación (feedback loop) a través de la activación de S6K y de la proteína 10 de unión al receptor del factor de crecimiento (GRB10) PKA puede, también, regular los lípidos del adipocito modulando su propia actividad mediante fosforilación y activación de PDE-3B, mientras que PKA se ha demostrado, también, que inhibe a mTORC1(44, 47-49).

## 8. FUNCIÓN DE LA LEPTINA EN LA REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO ENERGÉTICO Y EN LA OBESIDAD

Como órgano endocrino, el TAB, sintetiza y secreta de una serie de proteínas metabólicamente activas: adipoquinas, que desempeñan muy importante función en la regulación de procesos metabólicos, tanto locales como sistémicos, cumpliendo una auténtica función endocrina (autocrina y paracrina). Entre las numerosas tiene especial importancia la leptina por las importantes funciones de esta hormona en regulación de la homeostasis energética y del metabolismo (50). Aunque algunas células inmunocompetentes y endoteliales secretan pequeñas proporciones de la hormona, su síntesis y secreción corresponde principalmente al TAB. Es un péptido que circula en la sangre e informa al hipotálamo de las reservas lipídicas del organismo. (5, 7, 8).

El gen de la leptina, ob, que en su día se denominó "gen de la obesidad", se descubrió en 1994 en ratones obesos (ob/ob) (28). Poco tiempo después se identificó el gen en humanos donde se localiza en el cromosoma 7, región 31.3 del brazo q. Consta de 650 kb con tres exones separados por dos intrones. Codifica una proteína, pro-leptina, integrada por 167 residuos de aminoácidos, que incluye una secuencia señal de 21 aminoácidos, que se pierden en la proteólisis parcial, que da origen a la proteína madura, circulante, con 146 residuos de aminoácidos. En la estructura nativa y activa, propia de la leptina circulante la cadena polipeptídica define 5 segmentos principales con disposición  $\alpha$ - helicoidal. La expresión del gen *ob* está básicamente restringida al tejido adiposo y la producción de leptina está íntimamente relacionada con la adiposidad: aumenta a medida que incrementa el almacenamiento de TG y crece la masa del TAB (8, 50). Entre los moduladores de la expresión del gen de la leptina en tejido adiposo, figuran los factores de transcripción PPAR $\gamma$  que regula negativamente su expresión y C/EBP $\alpha$  que, por el contrario, estimula la expresión del mismo y la síntesis de leptina. Tanto la síntesis de la proteína como su secreción aumentan en respuesta a la ingesta de alimentos, y disminuyen durante el ayuno y en la diabetes (51). En cuanto a la modulación hormonal, la insulina, los glucocorticoides y los estrógenos regulan positivamente la síntesis de leptina; mientras que las catecolaminas (a través de sus receptores  $\beta$  adrenérgicos), los andrógenos y los ácidos grasos de cadena larga, inhiben la síntesis de la



proteína.

La administración de dietas de alto contenido lipídico a modelos animales provoca hiperleptinemia y obstrucción funcional de la hormona (condición conocida como “bloqueo leptinérgico”) que desemboca en un estado de resistencia a la leptina, con mayor consumo de alimento y obesidad. En humanos, la obesidad presenta un cuadro similar: se produce el estado patológico conocido como resistencia a la leptina, en el que se pierde la sensibilidad a la misma, no hay respuesta a determinadas funciones de la hormona, se agrava el proceso de la obesidad y aumenta el riesgo de otras enfermedades metabólicas (52, 53).

### 8.1. Receptor de leptina

El aislamiento inicial de la proteína receptora se realizó a partir del plexo coroideo de ratón. Actualmente hay descritas, al menos, seis isoformas del receptor de leptina, Ob-R: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re y Ob-Rf). El número de aminoácidos que integran estas proteínas oscila entre 805 (Ob-Re) y 1162 (Ob-Rb). Todas tienen una secuencia en su región amino terminal que define un dominio extracelular idéntico en el que se alberga el sitio de unión a la leptina. El receptor Ob-Re es el único que carece del segmento transmembrana y de una región carboxilo-terminal, con secuencia característica, (Box 1), que se proyecta al interior celular y que son características estructurales comunes de las restantes isoformas de receptor Ob. Por otra parte, el receptor Ob-Rb, es el único que en la región C-terminal contiene, además, del dominio Box, 1 una secuencia aminoácídica, adicional, Box 2, que es esencial para la interacción del receptor con las cinasas. y hace posible la activación de Janus cinasa (JAK).

Receptores Ob-Rb, se han encontrado, además de en el plexo coroideo, en regiones hipotalámicas implicadas en la regulación del balance energético: núcleos ARC, NPV y ventromedial (54). La leptina se transporta a través del líquido cefalorraquídeo, atraviesa la barrera hematoencefálica y se dirige a las diferentes regiones del sistema nervioso central, donde existen receptores específicos. Tras la unión a su receptor, leptina inhibe al NPY y a la proteína liberadora Agouti (AGRP), con lo cual se activan la POMC y el CART; estos cuatro factores tienen efecto sobre hormona concentradora de melanina (MCH) y las orexinas, a nivel del hipotálamo lateral y sobre las hormonas liberadoras de corticotropina (CRH) y de tirotrópina (TRH), a nivel de NPV. Esta regulación iniciada por la leptina causa disminución de los niveles de insulina, glucosa y lípidos, así como incremento de las hormonas tiroideas y reproductivas, estimulando la termogénesis y la saciedad (6, 52).

#### 8.1.a Mecanismo de señalización de la leptina.

La señalización intracelular se inicia con la unión de leptina al receptor Ob-Rb que se asocia con el sistema JAK-STAT (Janus Kinasa-Transductor de la Señal y Activador de la Transcripción) (Figura 8) (8, 51, 58). Las JAK son una familia de tirosina cinasas intracelulares que se activan, principalmente, por receptores de tipo citocina. Ob-Rb activa preferencialmente a JAK2 e induce la

autofosforilación del complejo Leptina-ObRb-JAK2. Se inicia, así, una cascada de fosforilaciones en la que intervienen diversos sistemas enzimáticos; entre ellos, JAK2, que como todas las tirosina cinasas, fosforila a las proteínas con dominios SH2. Estas proteínas pertenecen a tres familias diferentes: a) cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), b) proteínas STAT3, que una vez fosforiladas se translocan al núcleo, donde funcionan como reguladoras transcripcionales y c) grupo de proteínas asociado al sistema Lep-Rb-JAK2 que incluye las IRS (sustrato receptor de insulina) pertenecientes, a su vez, al grupo de proteínas acoplantes. Una vez que la leptina se une a su receptor se produce un cambio conformacional debido a la activación de las JAKs; activación se induce por transfosforilación y subsecuente fosforilación del receptor de leptina, tras la cual se asocia con las proteínas STAT. La fosforilación de STAT motiva su disociación del receptor y translocación al núcleo para regular la expresión de genes diana.

### 8.2. Funciones de la leptina

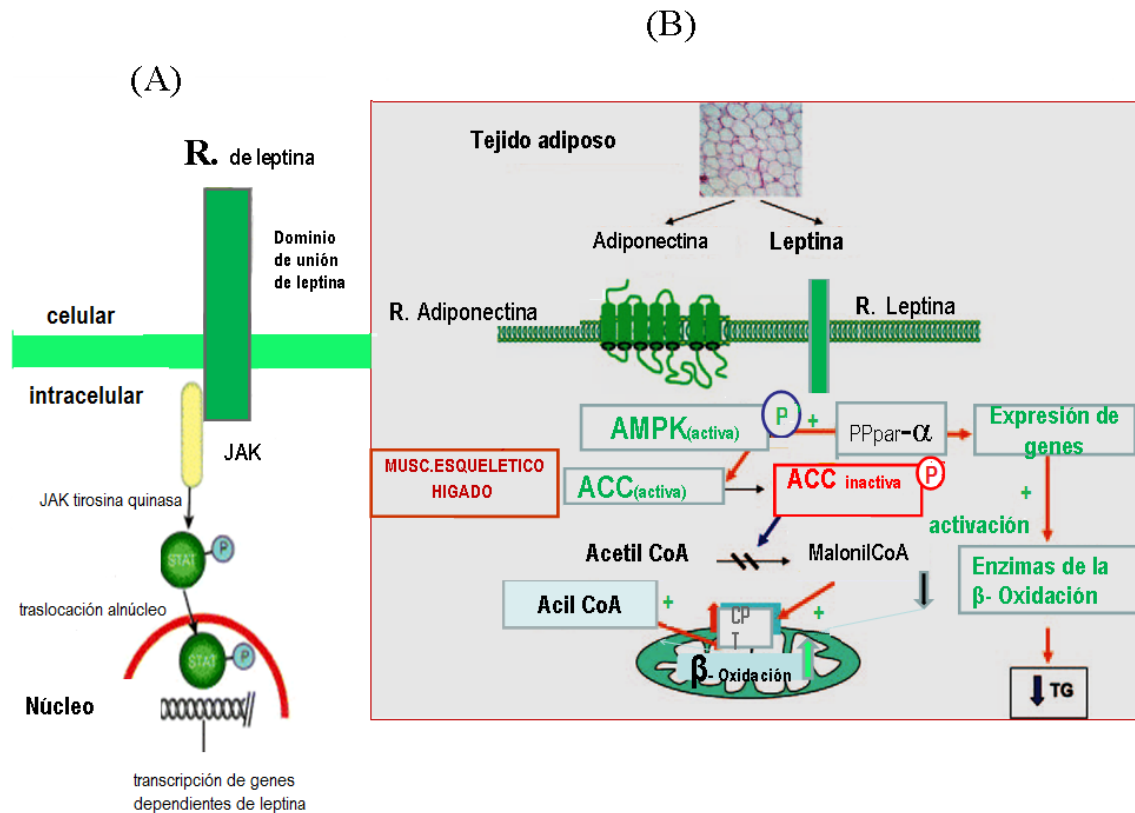
El amplio espectro de tejidos que expresan el gen receptor de leptina sugiere la amplitud de funciones fisiológicas que puede desempeñar la hormona en mamíferos (51, 55). El ARNm del receptor Ob-Rb se ha detectado en el hipotálamo, corteza cerebral y cerebelar, glándula pineal así como en los depósitos adiposos, subcutáneo, pericárdico, peri-renal y mesentérico, intestino, hígado, riñón, pulmón bazo, corteza adrenal y otros.

Una de las funciones más estudiadas de la leptina es la regulación, actuando en el hipotálamo, del peso corporal. La leptina motiva pérdida de peso a través de la supresión del apetito y de la estimulación de la actividad metabólica (28, 55). Ratones carentes la hormona (ratón ob/ob) ó sin su receptor (ratón db/db) desarrollan hiperfagia y obesidad extrema que revierte con la administración de la hormona. Sin embargo el entusiasmo inicial en relación con su potencial terapéutico declinó rápidamente, al observarse que la mayoría de los pacientes obesos presentan niveles muy elevados de leptina. El estudio de los niveles séricos de la hormona, en relación con la adiposidad, demuestra que la obesidad no es causada por la deficiencia de leptina, sino, por la hiperleptinemia y ausencia de sensibilidad a la acción de la hormona. Es frecuente encontrar elevadas concentraciones de leptina en individuos obesos, que no experimentan los efectos anoréxicos de la hormona debido al desarrollo de la resistencia a la leptina. Este mecanismo no está dilucidado, pero entre las posibles causas se citan: las alteraciones en el transporte de la hormona al cerebro, la presencia de anticuerpos anti-leptina o de antagonistas de la hormona. Hay algunos datos experimentales implican al SOCS3 (supresor de la señalización de citoquinas) ya que la hormona induce la expresión de este factor, el cual regula negativamente la actividad de varios receptores de citoquinas e impide que las células respondan posteriormente a la leptina, anulando su cascada de señalización (31, 52, 53).

Las hormonas, leptina e insulina, regulan la

homeostasis energética a largo plazo. La insulina estimula la producción de leptina mediante su influencia en el metabolismo de la glucosa. La leptina, vía regulación negativa, por retroalimentación motiva disminución de la secreción de insulina e inhibe la expresión de su gen codificante. La hiperleptinemia asociada con la obesidad se considera, actualmente, un factor de riesgo importante para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. También

se ha comprobado resistencia a la leptina en las células  $\beta$  pancreáticas, donde conduce a la pérdida de la regulación del eje adipocito-insulina. La hiperinsulinemia resultante estimula la adipogénesis que, a su vez, conduce al posterior incremento en la secreción de insulina. La consecuencia es una disfunción de las células  $\beta$ -pancreáticas y el desarrollo de la diabetes clínica (29, 30, 55).



**Figura 7.** (A) Señalización por leptina. (B) Efecto de la leptina y de la adiponectina en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos. Leptina y adiponectina (B) inducen la fosforilación y activación de AMPK, enzima que a su vez, inactiva, mediante la fosforilación a la ACC, bloqueando la producción del sustrato lipogénico, malonil-CoA y por tanto la biosíntesis de ácidos grasos. La inhibición de la formación de malonil-CoA favorece la actividad de CPT-1 y la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

Aunque la leptina motiva pérdida de peso a través de la supresión del apetito (actuando sobre el hipotálamo), y mediante la estimulación de la actividad metabólica, su función primaria parece ser la de impedir el daño metabólico en los tejidos no adiposos, favoreciendo que la grasa corporal se acumule en los adipocitos (únicas células adaptadas a este propósito), a través de un efecto directo sobre los receptores de leptina, a cuya distribución se ha hecho referencia anteriormente. Esto puntualiza la función crítica de la leptina como hormona antiesteatósica. En ausencia de esta actividad normal y fisiológica de la hormona, el exceso de ácidos grasos a consecuencia de la ingesta excesiva de calorías, incrementaría el flujo de los mismos a los tejidos no adiposos, principalmente a las células  $\beta$  de los islotes del páncreas y a las células del tejido cardíaco y muscular esquelético y su depósito en las mismas causando, lipotoxicidad, lipoapoptosis y disfunción del órgano.

La leptina se considera actualmente como la principal hormona lipo-reguladora que mantiene la homeostasis lipídica intracelular de la misma forma que la insulina es necesaria para la homeostasis de la glucosa. A semejanza de la insulina que regula la tolerancia a las dietas ricas en glúcidos dirigiendo la glucosa a sus células diana, la leptina incrementa la tolerancia a las dietas ricas en lípidos, protegiendo los tejidos no adiposos de la posible lipotoxicidad mediante el aumento de la velocidad de oxidación de los AGNE.

Cuando la leptina, se une a sus receptores en la membrana plasmática (R-Ob) (Figura 7), la proteína JAK, se acopla a la región intracelular del receptor y cataliza la fosforilación y activación de *STAT-3* que se transloca al núcleo y regula la actividad transcripcional de genes dependientes de leptina (Figura 7 A) (56, 57).

La leptina regula negativamente la actividad de los factores de transcripción lipogénicos e induce disminución

de la expresión de las enzimas ACC y ácido graso sintasa (AG sintasa). Por otra parte, activa la transcripción de genes como *PPAR-γ* y aumento de la expresión de las enzimas que llevan a cabo la oxidación de los ácidos grasos en la matriz de la mitocondria (Figura 7B)

Al mismo tiempo la leptina, mediante la unión a su receptor de membrana, induce la fosforilación y activación de AMPK. Esta enzima que unida al adenosil monofosfato y fosforilada es activa, tiene como sustrato a la acetil CoA carboxilasa (ACC), a la que inactiva por fosforilación (Figura 7 B). ACC cataliza la transformación de acetil CoA en malonilCoA, sustrato indispensable para la lipogénesis, lo que convierte a esta reacción en la etapa limitante de velocidad en la biosíntesis de los ácidos grasos. La inhibición de ACC al restringir la formación de malonil CoA, limita la biosíntesis de AG y la formación de triacil glicérol. Estos mecanismos constituyen la clave de la acción anti-esteatósica de la leptina. Por otra parte, malonil CoA, es un potente inhibidor de la CPT-1 (carnitina palmitoil transferasa I), enzima necesaria para la translocación de los AG a la matriz de la mitocondria donde tiene lugar la  $\beta$ -oxidación de los mismos (55, 56, 58). Mediante esta serie de reacciones, la leptina incrementa la velocidad de oxidación de los AG en la mitocondria. En casos de resistencia a la leptina, como ocurre en la obesidad y en el SM, se inhibe su cascada de señalización y su función antiesteatósica.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Hill PJ. Obesity and the Environment: Where Do We Go from Here? *Science* 2003; 299: 853-9.
- Clément K, Basdevant A. Pathophysiological aspects of human obesity – What we know in 2010. *Eur Endocrinol* 2010; 6: 10-6.
- Pedram P, Sun G. Hormonal and dietary characteristics in obese human subjects with and without food addiction. *Nutrients* 2015; 7: 223-38.
- Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem*. 2008; 54(6): 945-55.
- Palacios Alaiz E, Cascales Angosto M. Obesidad. *An. R. Acad. Doctores*. 2013; 17: 103-21.
- Palacios Alaiz E. 2015. Regulación Endocrina de la Obesidad. En: Doadrio Villarejo AL, Ed. Segundo Curso Avanzado sobre Obesidad. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia. Instituto España 2015. Disponible en la web de la RANF.
- Baudrand R, Arteaga E, Moreno M. Adipose tissue as endocrine modulator: Hormonal changes associated with obesity. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1294-301.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG *et al*. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006; 443: 289-95.
- Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1953; 140: 578-96.
- Vásquez-Machado M, Ullate-Montero G. Body weight and appetite regulation. *Acta Médica Costarricense* 2010; 52: 79-88.
- Jordan SD, Konner AC, Bruning JC. Sensing the fuels: glucose and lipid signaling in the CNS controlling energy homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 3255-73.
- Dietrich MO, Horvath TL. Hypothalamic control of energy balance: insights into the role of synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2013; 36: 65-73.
- Bolborea M, Dale N. Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends Neurosci* 2013; 36: 91-100.
- Guzmán PC. Control de la ingesta alimentaria: rol del receptor 4 de melanocortina en el desarrollo de obesidad. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2015; 8: 19-24.
- Clemence Girardet C, Butler AA. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 482-94.
- Wu .Q, Palmiter RD. GABAergic signaling by AgRP neurons prevents anorexia via a melanocortin-independent mechanism. *Eur J Pharmacol* 2011; 660: 21-7.
- Girardet C, Butler AA. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 482-94.
- Farzi A, Reichmann F, Holzer P. The homeostatic role of neuropeptide Y in immune function and its impact on mood and behaviour. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015; 213: 603-27.
- Padilla SL, Qiu J, Soden ME *et al*. Agouti-related peptide neural circuits mediate adaptive behaviors in the starved state. *Nature Neurosci* 2016; 19: 734-41.
- Murray S, Tulloch A, Gold MS, Avena NM. Hormonal and neural mechanisms of food reward, eating behaviour and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 540-52.
- Larrad Jiménez A, Equifino Parras AN, Cano Bonilla P, *et al*. Bases fisiopatológicas de la regulación del peso y control del apetito (II). Regulación de la ingesta de alimentos y gasto energético. *Kirurgia* 2005; 1: 1-18.
- Adamska E, Ostrowska L, Maria Górska M *et al*. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 69-76.
- Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, *et al*. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J* 2003; 349: 941-8.
- Perry B, Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones. *Nutr Diabetes* 2012; 2: e26.
- Batterham RL, ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, Williams SC. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behavior in humans. *Nature* 2007;

- 450 (7166): 6-9.
26. André J, Scheen AJ, Paquot N. Obesity: A new paradigm for treating obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 196-8.
  27. Hill JW, Elias CF, Fukuda M *et al.* Direct insulin and leptin action in pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. *Cell Metab* 2010; 4: 286-97.
  28. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
  29. Perianes-Cachero A, Burgos-Ramos E, Puebla-Jiménez L *et al.* Acute up-regulation of the rat brain somatostatin receptor-effector system by leptin is related to activation of insulin signaling and may counteract central leptin actions. *Neuroscience* 2013; 252: 289-301.
  30. Soedling H, Hodson DJ, Adrianssens AE *et al.* Limited impact on glucose homeostasis of leptin receptor deletion from insulin- or proglucagon-expressing cells. *Mol Metab* 2015; 4: 619-30.
  31. Burgos-Ramos E, Chowen JA, Arilla-Ferreiro E, *et al.* Chronic central leptin infusion modifies the response to acute central insulin injection by reducing the interaction of the insulin receptor with IRS2 and increasing its association with SOCS3. *J Neurochem* 2011; 117: 175-85.
  32. Hillman JB. Ghrelin biology and its role in weight-related disorders. *Discov Med* 2011; 11:521-8.
  33. Docanto MM, Yang F, Callaghan B, *et al.* Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit aromatase expression and activity in human adipose stromal cells: suppression of cAMP as a possible mechanism. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 193-201.
  34. Callaghan B, Furness, JB. Novel and conventional receptors for ghrelin, desacyl-ghrelin, and pharmacologically related compounds. *Pharmacological Rev* 2014; 66: 984-1001.
  35. Broad J, Callaghan B, Sanger GJ, *et al.* Analysis of the ghrelin receptor-independent vascular actions of ulimorelin. *Eur J Pharmacol* 2015; 14752C: 34-9.
  36. Attie AD, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity. *J Lipid Res* 2009; 50: S395-9.
  37. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab* 2014; 40: 16-28.
  38. Pedersen DJ, Guilherme A, Danai LV *et al.* A major role of insulin in promoting obesity-associated adipose tissue inflammation. *Mol Metab* 2015; 4: 507-18.
  39. Saponaro C, Gaggini M, Carli F, Gastaldelli A. The subtle balance between lipolysis and lipogenesis: A critical point in metabolic homeostasis. *Nutrients* 2015; 7: 9453-74.
  40. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep* 2001; 2: 282-6.
  41. Scherer T, O'Hare J, Diggs-Andrews K, *et al.* Brain insulin controls adipose tissue lipolysis and lipogenesis. *Cell Metabol* 2011; 13: 183-94.
  42. McTernan PG, Harte AL, Anderson LA, *et al.* Insulin and rosiglitazone regulation of lipolysis and lipogenesis in human adipose tissue in vitro. *Diabetes* 2002; 51: 1493-8.
  43. Gathercole LL, Morgan SA, Bujalska IJ, *et al.* Regulation of lipogenesis by glucocorticoids and insulin in human adipose tissue. *PLoS One* 2011; 6(10): e26223.
  44. Czech MP, Tencerova M, Pedersen DJ, Aouadi M. Insulin signaling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia* 2013; 56: 949-64.
  45. Boden, G; Salehi, S.; Cheung, P, *et al.* Comparison of in vivo effects of insulin on SREBP-1c activation and INSIG-1/2 in rat liver and human and rat adipose tissue. *Obesity* 2013; 21: 1208-14.
  46. Herman MA; Peroni OD; Villoria J, *et al.* A novel chREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature* 2012; 484: 333-8.
  47. Nielsen TS, Jessen N, Jørgensen JO, Møller N, Lund S. Dissecting adipose tissue lipolysis: molecular regulation and implications for metabolic disease. *J Mol Endocrinol* 2014; 52: R199-222.
  48. Tang Y, Wallace M, Sanchez-Gurmaches J, Hsiao WY, Li H, Lee PL, Vernia S, Metallo CM, Guertin DA. Adipose tissue mTORC2 regulates ChREBP-driven *de novo* lipogenesis and hepatic glucose metabolism. *Nat Commun* 2016; 7: 11365.
  49. Grousse A, Tavernier G, Valle C, *et al.* Partial inhibition of adipose tissue lipolysis improves glucose metabolism and insulin sensitivity without alteration of fat mass. *PLoS Biol* 2013; 11(2): e1001485.
  50. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol* 2007; 583: 437-43.
  51. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015; 64(1): 13-23.
  52. Sainz N; Barrenetxe J; Moreno-Aliaga MJ, *et al.* Leptin resistance and diet-induced obesity: Central and peripheral actions of leptin. *Metabolism* 2015; 64: 35-46.
  53. Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E1247-59.
  54. Domingos PLB, Farias LC, Pereira CS, *et al.* Leptin receptor polymorphism Gln223Arg (rs1137101) in oral squamous cell carcinoma and potentially malignant oral lesions. *SpringerPlus* 2014; 3: 683.
  55. Wolsk E, Mygind H, Grøndahl TS, Pedersen BK, van Hall G. The role of leptin in human lipid and glucose metabolism: the effects of acute recombinant human leptin infusion in young healthy males. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:1533-44.
  56. Aguilera CM, Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Alterations in plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Sci* 2008; 114:

Neurohormonal control of obesity

183-93.

57. Schwartz M.V, Woods SC. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: (6788): 661-71.
58. Minokoshi Y, Kahn BB. Role of AMP-activated protein kinase in leptin-induced fatty acid oxidation in muscle *Biochem Soc Trans* 2003; 31(Pt 1):1 96-201.





## 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<sup>1,\*</sup>, Bernabé Sanz Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedrático de Nutrición y Bromatología I (Nutrición), Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid; Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid. <sup>2</sup>Académico 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](mailto: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

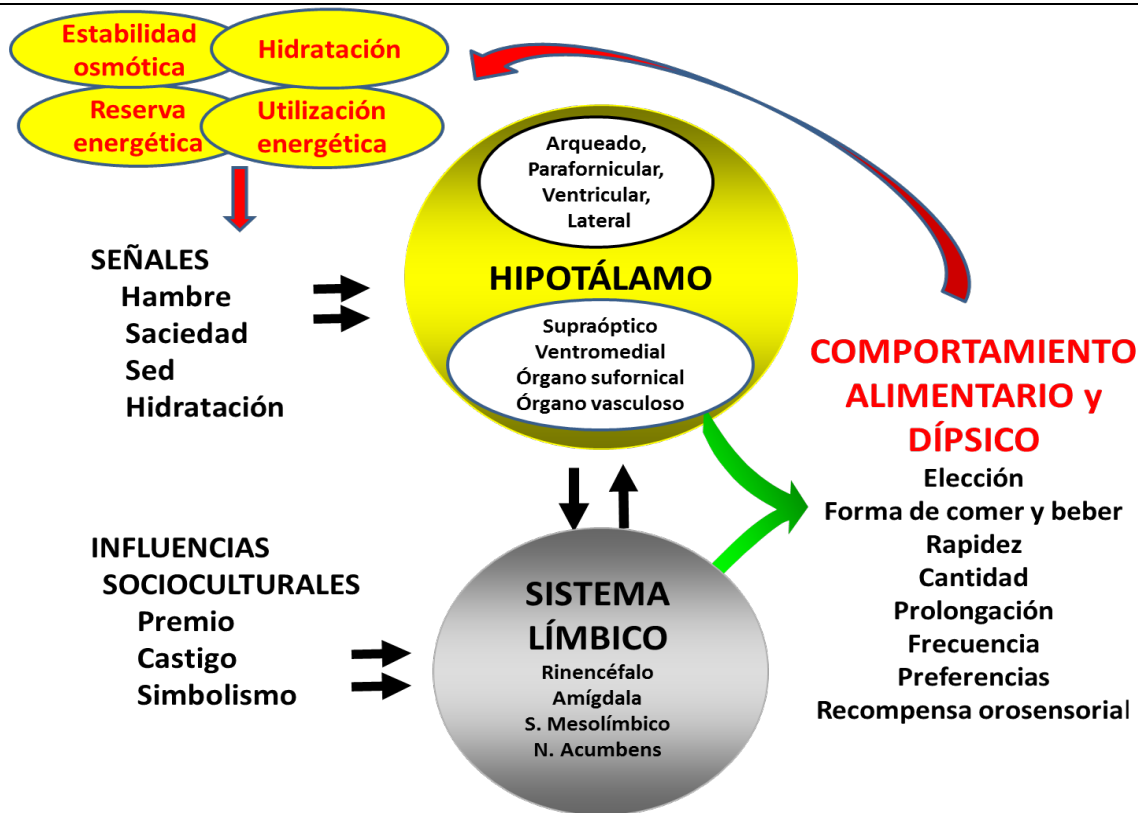
individuales donde confluyen la dotación genética y epigenética que controlan a su vez a los factores metabólicos implicados, admitiéndose que la dietoterapia de la obesidad debe realizarse de forma individualizada considerando factores nutrigenómicos, nutrigenéticos y epigenéticos (2-4).

### 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

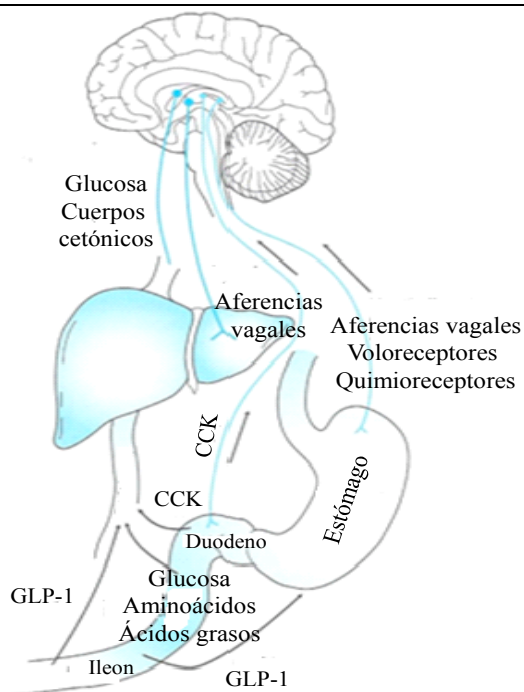


otros componentes se obtienen de los alimentos y bebidas: fibra, compuestos bioactivos y no bioactivos. Hasta hace relativamente pocos años, al agua no se le ha considerado nutriente, no obstante hoy sabemos que es el nutriente más esencial de todos, ya que su carencia lleva a estados irreversibles de 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

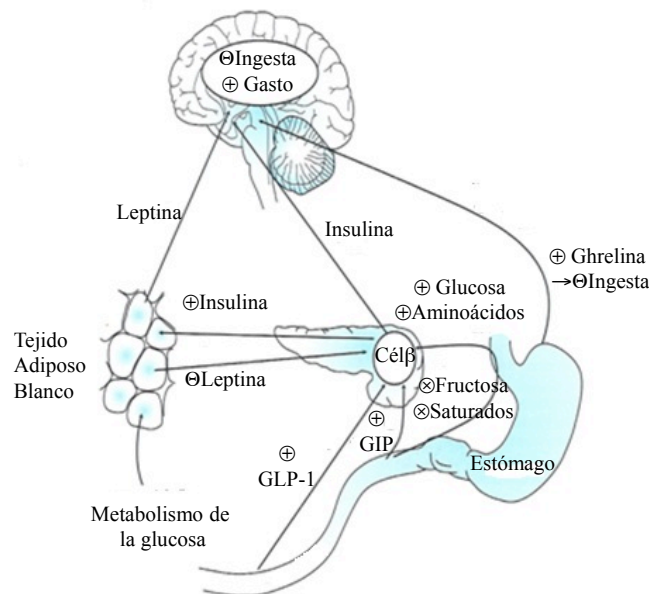
sistema nervioso central. Lógicamente las señales que parten de nuestros sentidos son condicionantes muy potentes del comportamiento alimentario. Disponemos de multitud de receptores (gustativos, olfativos, visuales, de temperatura, volumen, osmóticos, etc.) que desgranar la información sensorial relacionada 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  $\beta$  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

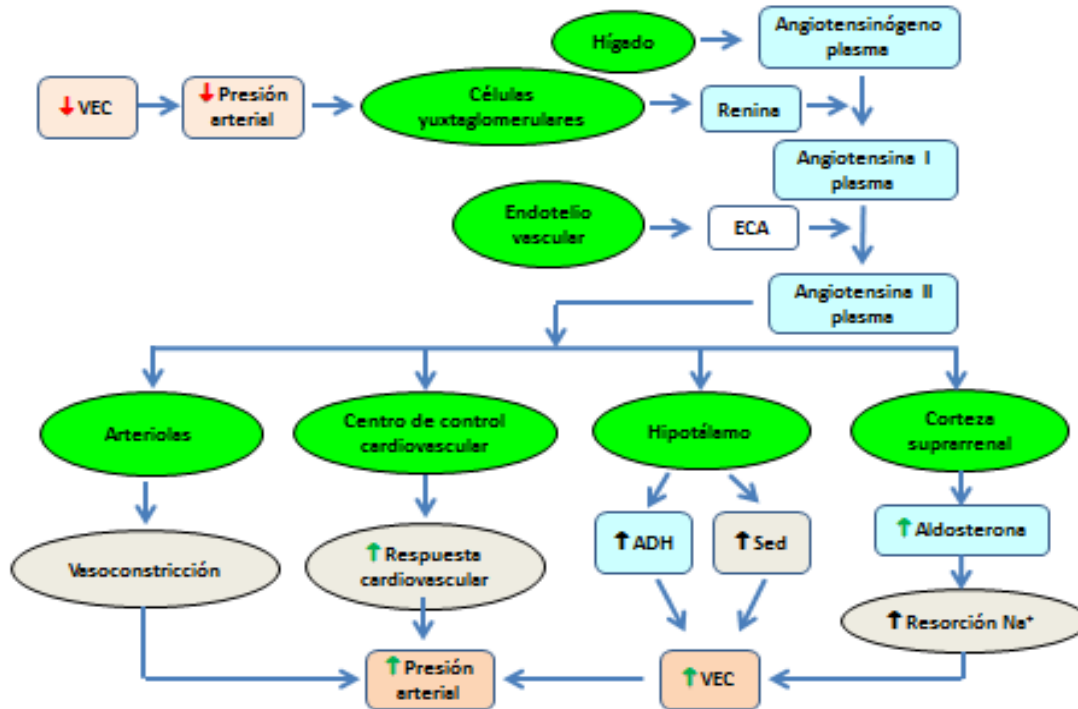
tubo digestivo) y hormonales (procedentes fundamentalmente del aparato digestivo y del tejido

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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 repuesta 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  $\geq 50$  % 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  $\beta_3$  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.**

<b>Ingrediente</b>	<b>Cantidades y características</b>
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  $\beta$ -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- $\kappa$ B, etc (48). El PPAR- $\alpha$  se expresa principalmente en el hígado y participa en el control metabólico de la oxidación de ácidos grasos, mientras que el PPAR- $\gamma$  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- $\alpha$  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- $\gamma$  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 producirse 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. B<sub>6</sub>, 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).

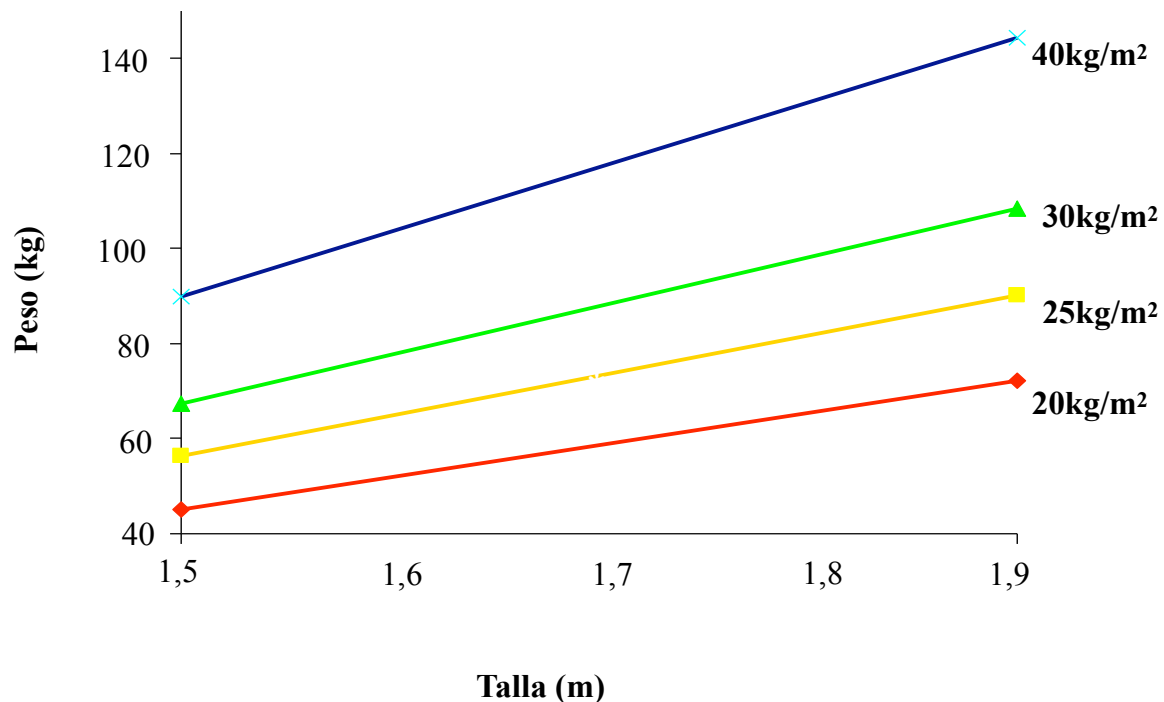
## 7. OBJETIVOS PRÁCTICOS PARA DEFINIR EL RITMO DE ADELGAZAMIENTO Y EL PESO FINAL

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/m<sup>2</sup>. Para un individuo de 1,70 metros, su peso pactable estaría entre 58 kg y 70 kg (IMC entre 20-25 kg/m<sup>2</sup>) (**Figura 5**). No obstante, a veces es preferible plantearse pérdidas menos importantes (p. ej. reducir hasta un IMC de 26-28 kg/m<sup>2</sup>), 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).

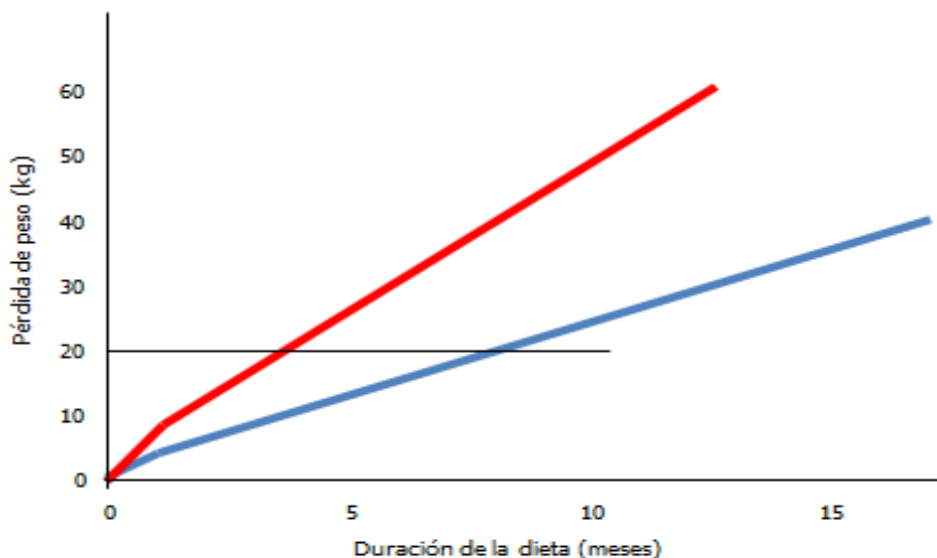
### 7.2. Ritmo de adelgazamiento

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 críticas 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 insulinémica a un mismo alimento es más elevada por la mañana que a otras horas del día. Este efecto es altamente dependiente de interacciones dieta-genética, en particular de la existencia de polimorfismos “obesogénicos” en genes clock. 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 Iberoamerican 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/aladino>
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-Salvado 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, nutracéuticos 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.





## Genetics and epigenetics of obesity

**Title in Spanish:** *Genética y epigenética de la obesidad*

Dolores Corella<sup>1,2\*</sup>, Oscar Coltell<sup>2,3</sup>, José M. Ordovás<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Valencia, 46010-Valencia. <sup>2</sup>CIBER “Patología de la Obesidad y Nutrición” (CIBEROBN), ISCIII, 28056-Madrid. <sup>3</sup>Departamento de Lenguajes y Sistemas Informáticos, Universitat Jaume I, 12071-Castellón. <sup>4</sup>J-M USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, 02111-Boston, MA, USA.

**ABSTRACT:** Although obesity is the result of the interaction between genetic predisposition and environmental factors, we still have very little knowledge about their contribution. In recent years, genome-wide association studies (GWAs) have allowed us to identify many genes associated with common obesity, among them the following: FTO, MC4R, KCTD15, MTCH2, NEGR1, BDNF, FAIM2, TMEM18, etc. Moreover, several gene-environment interaction studies, have allowed us to know that the influence of genetic variants in these genes is not deterministic but is modulated by environmental factors among which diet and physical activity are the most relevant. In parallel, epigenetics has also developed, based on modifications and regulations that do not involve changes in the DNA sequence. Among the epigenetic regulators, the most important are methylation and microRNAs. Studies of genome-wide methylation have also allowed us to identify differentially methylated genes associated with obesity. In this review we will analyze the main genetic and epigenetic factors associated with obesity as well as its environmental modulation.

**RESUMEN:** Aunque la obesidad es el resultado de la interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales, todavía tenemos un conocimiento muy escaso sobre su contribución. En los últimos años, los estudios de asociación de genoma completo, conocidos como GWAs, nos han permitido identificar muchos genes asociados con la obesidad común, entre ellos destacan los siguientes: FTO, MC4R, KCTD15, MTCH2, NEGR1, BDNF, FAIM2, TMEM18, etc. Varios estudios de interacción gen-ambiente, nos han permitido conocer que la influencia de las variantes genéticas en estos genes no es determinista sino que está modulada por factores ambientales entre los que destaca la dieta y la actividad física. Paralelamente, se ha desarrollado también la epigenética, basada en modificaciones y regulaciones en el ADN que no implican cambios de secuencia. Entre los reguladores epigenéticos, los más importantes son la metilación y los microRNAs. Los estudios de metilación de genoma completo nos han permitido también identificar genes diferencialmente metilados asociados con obesidad. En esta revisión analizaremos los principales factores genéticos y epigenéticos relevantes en obesidad así como su modulación ambiental.

\*Corresponding Author: dolores.corella@uv.es

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 129-136

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

Language of Manuscript: Spanish

### 1. INTRODUCCIÓN

El aumento progresivo de la prevalencia de obesidad a nivel mundial está suponiendo un grave problema de Salud Pública, ya que casi se ha duplicado entre 1980 y 2008. En España, la prevalencia de obesidad abdominal en adultos supera el 35 % y más del 60 % de la población adulta presenta sobrepeso u obesidad con un crecimiento especialmente preocupante de la obesidad mórbida (1). En general, la obesidad aumenta el riesgo de desarrollo de diabetes, hipertensión, dislipemia, síndrome metabólico, algunos tipos de cáncer, depresión, algunas patologías cardiovasculares y también se asocia con un aumento de mortalidad, por lo que su control contribuiría a disminuir la magnitud de estos problemas de Salud Pública, reduciendo los costes económicos y de atención sanitaria (2). Por ello, para hacer sostenible el sistema sanitario, resulta urgente y prioritario luchar contra la obesidad basados en la mejor evidencia científica posible.

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial, fruto de la interacción entre genotipo y ambiente. Tradicionalmente la obesidad se ha asociado con consumo excesivo de comidas de alta densidad energética y con sedentarismo. De este modo, una dieta hipocalórica y la actividad física están considerados pilares fundamentales para conseguir un balance energético negativo que conlleve una reducción de peso y el tratamiento de la obesidad (3). Se han realizado muchos programas de prevención y tratamiento de la obesidad basados en intervenciones dietéticas o aumento de la práctica de ejercicio físico y su éxito ha sido limitado. Por ello, se recomienda utilizar estrategias que combinen varias aproximaciones simultáneamente para que se complementen y se refuercen, siendo la estrategia combinada de dieta, ejercicio y terapia conductual la que más éxito está logrando. Sin embargo, a pesar de esta aproximación más favorable, los resultados a largo plazo

con todavía limitados por lo que es necesario seguir incorporando nuevas aproximaciones para mejorar el éxito de los programas de prevención y tratamiento de la obesidad (4).

Recientemente se está demostrando que la introducción de una mayor atención a las características individualizadas de la persona resulta en un mayor éxito en los programas de prevención de la obesidad y tratamiento de la misma. Esta personalización puede estar basada en características fenotípicas o ambientales de la persona o incorporar también datos de susceptibilidad genética (5). Aunque hasta ahora los programas de prevención o tratamiento de la obesidad no han incorporado sistemáticamente consideraciones sobre la susceptibilidad genética del individuo a la obesidad, cada vez que dispone de más evidencias científicas acerca de que determinados genes están asociados con una mayor ganancia de peso y un mayor riesgo de obesidad.

Paralelamente también se tienen evidencias de que el efecto que ejercen cambios en los hábitos dietéticos o en la actividad física sobre diferentes fenotipos como la obesidad difiere de forma significativa entre individuos. De este modo, el estudio de las interacciones gen\*ambiente es muy importante ya que permite aumentar el conocimiento respecto a la patogenia de la obesidad y obtener nuevas evidencias para desarrollar estrategias de prevención individualizadas basadas en la constitución genética de una persona (6, 7). Por ello, un paso más en la mejora de las actuaciones de Prevención y tratamiento de la obesidad tendrían que incorporar información sobre la susceptibilidad genética de cada individuo para poder personalizar más las intervenciones sobre el estilo de vida y lograr un mayor éxito tanto a corto plazo como a largo plazo. Sin embargo, todavía es necesario obtener mayor nivel de evidencia científica en los marcadores de riesgo genético de obesidad para incorporarlos con éxito de manera rutinaria en la prevención y tratamiento de la obesidad, tal como detallamos en una extensa revisión sobre el tema que se puede consultar en las referencias (5). Pero no solamente son importantes los marcadores genéticos consistentes en cambios de bases en el ADN, sino que cada vez se está concediendo una mayor importancia a la epigenética, en la que tienen lugar alteraciones en la regulación de los genes pero sin que se produzcan mutaciones en el ADN (8, 9).

Por ello cada día resulta más importante estudiar la obesidad desde una perspectiva multi-ómica en la que no solamente integremos la genómica junto con los factores ambientales tradicionales (dieta, ejercicio, etc.), sino también otras ómicas como epigenómica, metabolómica, transcriptómica, proteómica, etc. (8). De todas las ómicas, la epigenómica es la que está mostrando unos resultados más impactantes en la etiología de la obesidad, tal como detallaremos en los siguientes apartados.

## 2. GENÓMICA DE LA OBESIDAD

A pesar en los grandes avances realizados en el descubrimiento de nuevos genes asociados a obesidad,

estos genes todavía explican un bajo porcentaje de la variabilidad genética y es necesario seguir ampliando las estrategias para aumentar su descubrimiento y relevancia. Recordemos que al principio los polimorfismos genéticos asociados a un mayor riesgo de obesidad se descubrían mediante la estrategia denominada de “genes candidatos”, es decir una vez descubierto un gen relacionado con la obesidad, por ejemplo el gen de la leptina, se investigaba la secuencia de dicho gen y se investigaban los polimorfismos más frecuentes en la población, relacionándose alguno de ellos con mayor o menor riesgo de obesidad. Sin embargo, esta aproximación a través de genes candidatos era muy parcial con la mejora de la tecnología para detectar variantes genéticas de manera muy rápida a través de los chip de ADN, se podían determinar al mismo tiempo miles de polimorfismos genéticos con lo cual se plantea la realización de los estudios denominados de GWAS por sus siglas en inglés correspondientes a “Genome-Wide Association Study” o estudios de asociación de genoma completo (10). En ellos se determinan miles de polimorfismos en todos los cromosomas y se analizan conjuntamente para ver cual se ellos se asocia significativamente con los fenotipos de obesidad, sin tener así una hipótesis previa de genes candidatos. De esta manera, el primer gen asociado a obesidad común fue el gen denominado FTO (Fat Mass and Obesity), descubierto en un meta-análisis de GWAs en 13 cohortes de distintos países (11).

Actualmente, los polimorfismos comunes en el gen FTO son los más asociados a obesidad común en múltiples poblaciones y también para ellos se han descrito interesantes interacciones con la dieta y el ejercicio físico de manera que su efecto no es determinista sino que se puede modular por las variables del estilo de vida (12, 13). Nuestro grupo de investigación ha publicado varios trabajos previos demostrando que el efecto del gen FTO en variables antropométricas y riesgo de obesidad se puede modular por el nivel de estudios (14), por la dieta alta en grasa saturada (12) y por el ejercicio físico y la dieta mediterránea (13). Sin embargo, estos resultados proceden de estudios observacionales, siendo necesario aportar evidencia de un estudio de intervención para aumentar su nivel y poder incorporarlo a las recomendaciones más personalizadas.

Además, en estos estudios no solo es interesante conocer la pérdida de peso, sino también los factores genéticos que influyen en los denominados fenotipos relacionados con la obesidad que incluyen lípidos plasmáticos, glucemia, marcadores de inflamación, presión arterial, etc. (6, 15), que pueden dar lugar incluso al concepto de persona obesa metabólicamente sana y viceversa. Por otra parte la obesidad influye también en variable de calidad y vida y de cognición que es interesante conocer mejor. Así, en la era de las ómicas y de la medicina personalizada, aunque se están obteniendo importantísimos resultados, todavía no se dispone de suficiente información sobre la posible influencia genética en el riesgo de enfermedad así como en la variación



interindividual en la respuesta a la dieta o incluso si los efectos protectores observados como media en la población de la dieta mediterránea son favorables para todas las personas o existen grupos de individuos que no se beneficiarían o que se beneficiarían más de una dieta mediterránea, por lo que es necesario proseguir las investigaciones. Actualmente los genes más relevantes asociados a obesidad común, son además del gen FTO, los genes: MC4R, FAIM2, NEGR1, BDNF, NRXNB, TFAP2B, SH2B1, APOA2, PLIN1, etc., sin embargo para la mayoría de los genes descubiertos no se conocen bien las modulaciones ambientales (16). De todos los factores ambientales, además del ejercicio, la dieta es el que se ha mostrado más relevante. Esto ha dado lugar al nacimiento de una disciplina, la genómica nutricional, que engloba nutrigenética y nutrigenómica, y que tiene un papel muy relevante en la etiología de la obesidad al estudiar las interacciones entre el genoma y la dieta en los fenotipos relacionados con obesidad, tal como detallaremos más adelante (7).

### 3. EPIGENÓMICA Y OBESIDAD

La epigenética hace referencia a todas las modificaciones o elementos reguladores que puede tener el código genético sin implicar un cambio de base en la secuencia de ADN. Se podría definir como el estudio de cambios en la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia del ADN y, a medida que pasa el tiempo, esta disciplina está siendo considerada como más relevante en la etiología de las enfermedades cardiovasculares y de la obesidad (17). Existen distintos tipos de regulaciones epigenéticas. Entre ellos el más reconocido son los cambios en la metilación del ADN, pero también son relevantes la modificación de histonas y los mecanismos mediados por RNAs no codificantes, entre ellos los microRNAs. La regulación por microRNAs (pequeños trozos de RNA de cadena simple con un tamaño aproximado entre 20 y 25 nucleótidos que no codifican proteínas) está avanzando notablemente y se les da cada día más importancia reguladora en la expresión de genes relacionados con las enfermedades metabólicas y cardiovasculares (18). Se sabe que se pueden unir al RNA mensajero bloqueando su función con lo cual se expresa menos o no da lugar a la proteína y pueden ser modulados por distintos componentes de la dieta. Varios investigadores describieron algunos de los primeros vínculos entre el impacto del ambiente sobre el desarrollo fetal y las asociaciones posteriores con enfermedades relacionadas con la edad como las ECV (19, 20, 21). Los resultados de otros estudios, como los provenientes de la hambruna holandesa y de los cambios estacionales en Gana, han proporcionado evidencias más mecanísticas sobre los procesos que conectan la epigenética y los factores ambientales tales como la ingesta dietética (22).

En estos momentos existe un gran auge en las investigaciones encaminadas a definir la relación entre los tres principales mecanismos y marcas epigenéticas y la obesidad. En primer lugar, en lo referente a la metilación del ADN, la mayor parte del conocimiento actual se ha

llevado a cabo en modelos animales, y es en este contexto donde primero se observó que la dieta de la madre influye sobre la composición corporal de la descendencia, probablemente debido a cambios epigenéticos en genes involucrados en el control metabólico. Los estudios en humanos son obviamente más escasos, pero existe la observación de que gemelos idénticos dejan de serlo en muchos casos con el paso de los años, lo que sugiere que el medio ambiente hace que la expresión de genes totalmente idénticos difiera significativamente y se expresen diferentes fenotipos, debido precisamente a los cambios epigenéticos influenciados por factores ambientales.

La relación entre obesidad en los primeros años de vida, la nutrición materna y la metilación ha sido demostrada convincentemente en humanos por Godfrey et al. (21). Estos investigadores utilizaron Sequenom MassARRAY para medir, en el ADN del tejido del cordón umbilical de recién nacidos sanos, el estado de metilación de una serie de GC situados en la zona 5' de cinco genes relevantes. La idea era relacionar el grado de metilación al nacer con la dieta materna durante el embarazo y con la adiposidad infantil a 9 años de edad. El estudio reveló que las metilaciones de RXRA y de eNOS estaban significativamente asociadas con la adiposidad y la obesidad infantil, explicando > 25 % de la varianza de estos fenotipos antropométricos. Específicamente, una ingesta baja de hidratos de carbono por parte de la madre durante el embarazo se asoció con una mayor metilación de RXRA. Además, los investigadores buscaron replicación en una segunda cohorte independiente en la que replicaron la relación entre la ingesta de hidratos de carbono, la metilación de RXRA en el cordón umbilical y la adiposidad infantil. Por lo tanto, estos resultados apoyan la noción, previamente sugerida por la hipótesis de Barker, que un componente substancial del riesgo de enfermedad metabólica tiene como base el desarrollo prenatal.

En los últimos años están aumentando los trabajos realizados en grandes estudios poblacionales en los que se han identificado genes diferencialmente metilados en personas obesas y no obesas a través de las denominadas técnicas de estudios de asociación de epigenoma completo con los chips de metilación (23). Entre estos estudios podemos citar por ejemplo el estudio GOLDN se identificaron 8 regiones diferencialmente metiladas asociadas a IMC y a perímetro de la cintura (24). Para verificar la consistencia de estas asociaciones, se analizó su metilación en otros dos estudios, “*Framingham Heart Study*” (n=2.377) y “*The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*” (n=2.097). Con los resultados de los tres estudios se realizó un meta-análisis y se obtuvo que el mayor locus diferencialmente metilado era el CPT1A ( $P = 2,7 \times 10^{-43}$ ) para el IMC y  $9,9 \times 10^{-23}$  para el perímetro de la cintura). También se obtuvieron asociaciones altamente significativas en el meta-análisis para la metilación diferencial en PHGDH, CD38 y un RNA largo no codificante (RNA 00263). Estos resultados, junto con otras decenas de *loci* que consistentemente se

van replicando en subsiguientes estudios nos abren una nueva vía de investigación tanto para realizar estudios transversales como prospectivos en el tiempo y observar también los cambios de metilación tras intervenciones dietéticas o de ejercicio.

En lo referente a modificaciones de las histonas, el segundo mecanismo epigenético, es importante subrayar que la unidad fundamental de la cromatina es el nucleosoma, que consta de 146 bp de ADN envuelto alrededor de un octámero de histona (formado por dos copias de cuatro histonas: H2A, H2B, H3, H4). Las histonas son sometidas a una gran variedad de modificaciones postraduccionales que incluyen acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinización. La activación génica se correlaciona con la hiperacetilación de las histonas H3 y H4, mientras que hipoacetilación se correlaciona con la cromatina inactiva. La relación entre esta marca epigenética y la obesidad ha sido menos estudiada, aunque estudios en modelos animales, apoyan la importancia de este mecanismo epigenético en relación con la obesidad (25).

Por último, otro aspecto importante y novedoso se refiere al estudio de los RNA o microRNA (miR) que se clasifican a menudo como parte de la epigenética. Los miR son moléculas de ARN no codificante, generalmente entre 20 y 30 nucleótidos de longitud. Normalmente se unen a la zona 3'UTR de los mRNA diana, resultando en la degradación o inhibición de los mismos. Más de 1000 miRs han sido identificados en el genoma humano, y se estima que podrían regular 74–92 % de la expresión génica. Por esta razón, no es sorprendente que los miR estén involucrados en los procesos asociados con la obesidad, tales como la diferenciación del adipocito, metabolismo lipídico y acción de la insulina (26).

Nuestra investigación ha revelado también conexiones interesantes entre los miR, la genética, la obesidad y la modulación nutricional. Este es el caso del gen de la PLIN4, un miembro de la familia de las perilipinas, en el que investigamos las asociaciones entre su variación genética y fenotipos relacionados con la obesidad. Para estos estudios utilizamos dos poblaciones de ascendencia europea (FHS y GOLDN). Uno de los polimorfismos (rs8887) se asoció positivamente con variables antropométricas y además pudimos demostrar una interacción gen-dieta por la cual, la obesidad asociada con el alelo minoritario desaparecía con un consumo elevado de ácidos grasos omega-3. El análisis bioinformático de este polimorfismo predijo que el alelo menor (A) creaba un sitio de unión para el miR-522, sugiriendo un mecanismo funcional para la asociación con obesidad (27). Efectivamente, nuestros datos experimentales demostraron *in vitro* que este polimorfismo llevaba a la unión aberrante del miR-522 al mRNA de la PLIN4 y esto a su vez inducía la obesidad en humanos. Además este riesgo podía ser compensado con un consumo elevado de ácidos grasos omega-3. Este es el primer ejemplo de una variante genética que crea un sitio de unión de miR que influye en los rasgos relacionados con la obesidad a través de una

interacción gen-dieta. Aunque son necesarias más investigaciones, los resultados sugieren que la actividad de miR es un objetivo para las terapias de pérdida de peso basadas en la dieta.

#### 4. ÓMICAS NUTRICIONALES

Tal y como se ha introducido anteriormente, la nutrigenética es una disciplina emergente que estudia las diferentes respuestas fisiológicas a la dieta dependiendo de los genotipos de cada individuo. Se refiere al papel de la variación de la secuencia de ADN en las respuestas a los nutrientes, mientras que la nutrigenómica se centraría más en el estudio del papel de los nutrientes en la expresión génica y de los mecanismos que explican las distinta respuesta entre individuos observada en la nutrigenética (7). Desde la perspectiva de la investigación nutricional más clásica, las interacciones gen-dieta probablemente explicarían algunas de las inconsistencias de las asociaciones de dieta-enfermedad reportadas en diferentes estudios y poblaciones. Desde un punto de vista de investigación genética, una interacción gen-dieta significativa puede alterar las asociaciones entre determinadas variantes genéticas y los factores de riesgo o incluso la expresión de la enfermedad (28). Desde una perspectiva de salud pública, es fundamental distinguir entre la susceptibilidad genética, el impacto de la dieta y las interacciones gen-dieta para poder cuantificar su importancia relativa, e individualizada, como factores de riesgo de morbilidad y mortalidad en la población. Un discurso similar se aplica a las asociaciones y las interacciones con la actividad física y otros factores ambientales. Por lo tanto, la nutrigenética tiene como objetivo definir los beneficios y los riesgos que patrones alimentarios o componentes específicos de los alimentos ejercen sobre el individuo y de esta manera poder contribuir al desarrollo de recomendaciones dietéticas personalizadas como complemento o sustitución a las actuales recomendaciones nutricionales basadas en respuestas medias poblacionales. A lo largo de la historia humana, la dieta ha afectado la expresión de los genes, resultando en fenotipos que son capaces de responder con éxito a los retos ambientales y que permiten un mejor aprovechamiento de los recursos alimenticios. Estas adaptaciones han sido claves para la evolución del ser humano. Actualmente, los avances tecnológicos nos permiten investigar el conjunto del genoma humano y de sus variaciones y explorar como estas definen nuestra salud y la respuesta a los estímulos ambientales, específicamente a la dieta. Estos avances en el conocimiento nos brindan la oportunidad de incorporar la individualidad biológica a las recomendaciones dietéticas con el potencial de una prevención y una terapia más eficaz que la obtenida con las tácticas actuales (5, 28, 29).

La importancia del genoma en la investigación de la nutrición es evidente cuando consideramos los múltiples procesos involucrados que requieren el trabajo coordinado de múltiples genes, cada uno de ellos conteniendo variantes que pueden alterar la respuesta a la dieta. Sin embargo, el progreso de la nutrigenética ha sido

obstaculizado por las limitaciones tecnológicas y de los diseños experimentales. En lo referente a las limitaciones tecnológicas, éstas han sido superadas gracias a las ómicas. Mientras que en lo referente a los diseños experimentales, uno de los problemas más importantes radica en el tamaño de los estudios que carecían de poder estadístico. La creación de grandes consorcios ha permitido también superar esa barrera y fomentar la colaboración interdisciplinaria. De esta manera podemos confrontar uno de los retos más importantes en el área de las interacciones gen-dieta, que es la replicación y validación de hallazgos significativos a través de diferentes poblaciones. Un ejemplo de ello está en la investigación del papel de una variante genética funcional, conocida como APOA2-265T > C, en la regulación de alimentos ingeridos y el peso corporal. Inicialmente investigamos tres poblaciones independientes en los Estados Unidos: el estudio de Framingham-Offspring (1454 blancos), el estudio GOLDN (1078 blancos) y el estudio de Portorriqueños en Boston (930 hispanos) (30). Los resultados de nuestro estudio muestran que aquellos sujetos homocigotos para la variante genética en el gen de la APOA2 asociada con obesidad, mostraban mayor peso y riesgo de obesidad solamente en presencia de una dieta alta en grasas saturadas. Esto era consistente en todas las poblaciones estudiadas lo cual representa un hito en el estudio de las interacciones gen-dieta relacionadas con la obesidad, especialmente cuando estudios adicionales extendieron la validación a poblaciones europeas y asiáticas (31). Estos resultados contribuyen a la identificación de individuos susceptibles a la obesidad inducida por dieta. Pero además permitirán la implementación de recomendaciones dietéticas adaptadas específicamente para compensar la predisposición a la obesidad o a las enfermedades cardiovasculares.

Otro de los ejemplos de interacciones gen-ambiente hallado por nuestro grupo ha sido entre el gen FTO y el nivel de estudios en población general mediterránea española (14). El gen FTO es el principal gen asociado a obesidad de manera que los portadores de la variante A de un polimorfismo en el intrón 1 (la base normal es la T), tienen mayor riesgo de obesidad. Sin embargo, pudimos constatar que el nivel de estudio de la persona influye en que se detecte o no esta asociación con la obesidad. En personas con estudios universitarios, los portadores del alelo de riesgo A, no tenían mayor peso que los TT, mientras que en personas no universitarias, se apreciaba significativamente la asociación. El nivel de estudios es una variable muy asociada al estilo de vida, y se relaciona con una alimentación más saludable, mayor ejercicio físico, etc. Concretamente con el ejercicio físico también hemos encontrado importantes interacciones entre los genes FTO y MC4R y el índice de masa corporal en el estudio PREDIMED. Un mayor sedentarismo potencia el efecto de estos genes en obesidad (13).

Sin embargo, aunque estos ejemplos con pocos genes sean relevantes, es necesario incluir en el estudio más variantes genéticas. Sólo recientemente hemos podido

abordar el estudio del genoma completo y de las interacciones de millones de variantes genéticas con patrones de dietas para definir el conjunto de los efectos sobre fenotipos de interés, como es el caso de la obesidad. Hasta el momento el avance del conocimiento se ha visto frenado por las limitaciones de las aproximaciones estadísticas necesarias para el tratamiento de esta cantidad masiva de datos. Además, hemos de tener en cuenta que futuros diseños y análisis deberán incorporar un abordaje más funcional integrando interacciones que incluyan, además de la información nutricional y genómica, la epigenética, la microbiota y factores de conducta, tales como la actividad física y el cronotipo. Hasta que alcancemos esa capacidad, debemos ser prudentes en las conclusiones y en la traducción del conocimiento a la clínica y al beneficio público.

## 5. METABOLÓMICA Y OTRAS ÓMICAS

Otra de las "ómicas" que está siendo investigada o utilizada en lo referente a la obesidad es la metabolómica. Las características y las concentraciones de las moléculas de bajo peso molecular que constituyen el metaboloma, ofrecen un potencial para la medición de los "flujos" a través de todas las vías biológicas importantes y así permitir un entendimiento detallado de los procesos metabólicos. Por otra parte, la metabolómica puede también utilizarse para identificar biomarcadores de ingesta de alimentos específicos (8, 32). En el estudio PREDIMED, a través de la medida de distintos metabolitos en orina hemos conseguido identificar patrones de consumo de dieta mediterránea o también consumo de alimentos concretos como cacao, pan, frutos secos, etc. (33, 34). La metabolómica está experimentando un gran auge y cobra cada vez mayor relevancia en nutrición. Pero no tenemos que olvidar que a su vez se ha visto que los polimorfismos genéticos influyen también en las concentraciones de algunos metabolitos (35), por lo que de nuevo es imprescindible realizar un estudio integrado de ómicas.

Idealmente, la metabolómica debe proporcionarnos una instantánea detallada de los procesos biológicos en un momento determinado. A la investigación nutricional, este enfoque le proporciona la oportunidad de 1) identificar cambios en las rutas metabólicas inducidas por alimentos u otros factores de estilo de vida, 2) explorar las relaciones entre factores ambientales, salud y enfermedad y descubrir nuevos biomarcadores. Sin embargo, aunque la metabolómica está ganando gran interés en la investigación nutricional, todavía hay algunos factores limitantes entre los que podemos destacar la cantidad de metabolitos todavía no identificados. Por lo tanto, hay una gran necesidad de bases de datos públicamente disponibles para la identificación de metabolitos. Además, las bases de datos metabolómicas suelen ser enormes y multidimensionales y requieren la integración con datos de transcriptómica y proteómica, lo que requiere un uso intenso de la bioinformática y de análisis multivariados.

La microbiota está adquiriendo una gran relevancia en relación con la obesidad y diabetes (36). El aparato

gastrointestinal humano se estima que hospeda unos  $10^{14}$  microorganismos, predominantemente bacterias, diez veces el número de células humanas en el organismo. Aunque los seres humanos pueden vivir con un intestino sin bacterias, estas son críticas para la salud humana. Por ejemplo, la microbiota intestinal metaboliza carbohidratos indigeribles; sintetiza ciertas vitaminas; y es esencial en la recirculación de los ácidos biliares. El desarrollo de la secuenciación de última generación ha permitido una mejor caracterización del metagenoma microbiano en los seres humanos y en cada individuo se estiman unos 536.000 genes de origen microbiano. Entre ellos se encuentran genes implicados en la biosíntesis de ácidos grasos de cadena corta, aminoácidos y ciertas vitaminas. Varios estudios han demostrado que la composición de la microbiota intestinal parece adaptarse a los cambios nutricionales, como por ejemplo durante el cambio de la leche materna al alimento sólido. En cuanto a la obesidad, ciertas bacterias, específicamente aumentan la capacidad de metabolizar el sustrato alimenticio, lo que puede resultar en aumento de peso. También, con la pérdida de peso, hay una disminución en la proporción entre Firmicutes y Bacteroidetes y hay una investigación muy activa para identificar intervenciones basadas en prebióticos y probióticos para inclinar la balanza de la microbiota intestinal hacia una mezcla menos obesogénica (37).

## 6. TODO ESTÁ CONECTADO: LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS

La obesidad y sus complicaciones la podemos ver como una falta de flexibilidad fenotípica que involucra a numerosos órganos, tipos de células y rutas metabólicas. Asimismo, tal como ha quedado manifiesto, la variación genética es una parte importante en la capacidad de responder adecuadamente a los estímulos externos. Por lo tanto, debemos implementar las herramientas de la biología computacional para descubrir las complejas interacciones entre los factores genéticos, epigenéticos y ambientales responsables de mantener el equilibrio entre salud y enfermedad. La investigación actual debe capitalizar en el uso de los datos generados utilizando técnicas ómicas (por ejemplo, genómica, epigenómica, transcriptómica y metabolómica) desde una perspectiva integrada y no solamente a través de estudios parciales que nos dan una visión limitada. Estos indicadores servirán además como predictores de la respuesta de un individuo a exposiciones ambientales con énfasis especial en la prevención y tratamiento de la obesidad, pero también para otras patologías relacionadas con la misma. Por tanto estamos ante un presente con mucho futuro en investigación y generación de conocimiento que nos permitirá aplicaciones interesantes a corto plazo si las generamos con estudios que nos permitan obtener un elevado nivel de evidencia científica.

## 7. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses que afecte al trabajo elaborado.

## 8. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Salud (Instituto de Salud Carlos III) y el Ministerio de Economía y Competitividad-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (proyectos CNIC-06/2007, RTIC G03/140, CIBER 06/03, PI06-1326, PI07-0954, PI11/02505, SAF2009-12304, AGL2010-22319-C03-03 y PRX14/00527), por la Universitat Jaume I (proyecto P1-1B2013-54), por los contratos de referencia 53-K06-5-10 y 58-1950-9-001 del *US Department of Agriculture Research Service, USA*, y por la Generalitat Valenciana (ACOMP2010-181, AP111/10, AP-042/11, ACOM2011/145, ACOMP/2012/190, ACOMP/2013/159 y ACOMP/213/165).

## 9. REFERENCIAS

- Gutiérrez-Fisac JL, León-Muñoz LM, Regidor E, Banegas J, Rodríguez-Artalejo F. Trends in obesity and abdominal obesity in the older adult population of Spain (2000-2010). *Obes Facts* 2013; 6: 1-8.
- Hoffmann R, Eikemo TA, Kulhánová I, Kulik MC, Looman C, Menvielle G, Deboosere P, Martikainen P, Regidor E, Mackenbach JP. Obesity and the potential reduction of social inequalities in mortality: evidence from 21 European populations. *Eur J Public Health* 2015; 25: 849-856.
- Barlow P, Reeves A, McKee M, Galea G, Stuckler D. Unhealthy diets, obesity and time discounting: a systematic literature review and network analysis. *Obes Rev* 2016; doi: 10.1111/obr.12431.
- Rouhani MH, Haghghatdoost F, Surkan PJ, Azadbakht L. Associations between dietary energy density and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition* 2016; pii: S0899-9007(16)30009-0.
- Corella D, Ordovás JM. Can genotype be used to tailor treatment of obesity? State of the art and guidelines for future studies and applications. *Minerva Endocrinol* 2013; 38: 219-235.
- Corella D, Ordovás JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circulation Cardiovascular genetics* 2009; 2: 637-651.
- Ordovás JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; 5: 71-118.
- Corella D, Ordovás JM. Biomarkers: background, classification and guidelines for applications in nutritional epidemiology. *Nutr Hosp* 2015; 31: 177-88.
- Marti A, Ordovás JM. Epigenetics lights up the obesity field. *Obesity Facts* 2011; 4: 187-90.
- Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 51-61.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR A common variant in the FTO gene is

- associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889-94.
12. Corella D, Arnett DK, Tucker KL, Kabagambe EK, Tsai M, Parnell LD, Lai CQ, Lee YC, Warodomwicht D, Hopkins PN, Ordovas JM. A high intake of saturated fatty acids strengthens the association between the fat mass and obesity-associated gene and BMI *J Nutr* 2011; 141: 2219-25.
  13. Corella D, Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Covas MI, Carrasco P, Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Lamuela-Raventos R, Gómez-Gracia E, Fiol M, Pintó X, Ros E, Martí A, Coltell O, Ordovas JM, Estruch R. Statistical and biological gene-lifestyle interactions of MC4R and FTO with diet and physical activity on obesity: new effects on alcohol consumption. *PLoS One* 2012; 7: e52344.
  14. Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, Coltell O, Ortega-Azorín C, Guillén M, González JI, Sáiz C, Estruch R, Ordovas JM. Education modulates the association of the FTO rs9939609 polymorphism with body mass index and obesity risk in the Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 2: 651-8.
  15. Corella D, Sorlí JV, González JI, Ortega C, Fitó M, Bulló M, Martínez-González MA, Ros E, Arós F, Lapetra J, Gómez-Gracia E, Serra-Majem L, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Coltell O, Vinyoles E, Pintó X, Martí A, Saiz C, Ordovas JM, Estruch R. Novel association of the obesity risk-allele near Fas Apoptotic Inhibitory Molecule 2 (FAIM2) gene with heart rate and study of its effects on myocardial infarction in diabetic participants of the PREDIMED trial. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 5.
  16. Albuquerque D, Stice E, Rodríguez-López R, Manco L, Nóbrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Mol Genet Genomics* 2015; 290: 1191-221.
  17. Cordero P, Li J, Oben JA. Epigenetics of obesity: beyond the genome sequence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 361-6.
  18. Deiuliis JA. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 88-101.
  19. Calkins K y Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Current problems in pediatric and adolescent health care* 2011; 41: 158-76.
  20. Masuyama H y Hiramatsu Y. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology* 2012; 153: 2823-30.
  21. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, Rodford J, Slater-Jefferies JL, Garratt E, Crozier SR, Emerald BS, Gale CR, Inskip HM, Cooper C, Hanson MA Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes* 2011; 60: 1528-34.
  22. de Rooij SR, Roseboom TJ, Painter RC. Famines in the last 100 years: implications for diabetes. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 536.
  23. Arner P, Sinha I, Thorell A, Rydén M, Dahlman-Wright K, Dahlman I. The epigenetic signature of subcutaneous fat cells is linked to altered expression of genes implicated in lipid metabolism in obese women. *Clin Epigenetics* 2015; 7: 93.
  24. Aslibekyan S, Demerath EW, Mendelson M, Zhi D, Guan W, Liang L, Sha J, Pankow JS, Liu C, Irvin MR, Fornage M, Hidalgo B, Lin LA, Thibault KS, Bressler J, Tsai MY, Grove ML, Hopkins PN, Boerwinkle E, Borecki IB, Ordovas JM, Levy D, Tiwari HK, Absher DM, A Epigenome-wide study identifies novel methylation loci associated with body mass index and waist circumference. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 1493-501.
  25. Muka T, Nano J, Voortman T, Braun KV, Ligthart S, Stranges S, Bramer WM, Troup J, Chowdhury R, Dehghan A, Franco OH. The role of global and regional DNA methylation and histone modifications in glycemic traits and type 2 diabetes: A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 553-66.
  26. McGregor RA, Choi MS. microRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity. *Curr Mol Med* 2011; 11: 304-16.
  27. Richardson K, Louie-Gao Q, Arnett DK, Parnell LD, Lai CQ, Davalos A, Fox CS, Demissie S, Cupples LA, Fernandez-Hernando C, Ordovas JM. The PLIN4 variant rs8887 modulates obesity related phenotypes in humans through creation of a novel miR-522 seed site. *PLoS one* 2011; 6: e17944.
  28. Norheim F, Gjelstad IM, Hjorth M, Vinknes KJ, Langlete TM, Holen T, Jensen J, Dalen KT, Karlsen AS, Kielland A, Rustan AC, Drevon CA. Molecular nutrition research: the modern way of performing nutritional science. *Nutrients* 2012; 4: 1898-944.
  29. Hedrick VE, Dietrich AM, Estabrooks PA, Savla J, Serrano E, Davy BM. Dietary biomarkers: advances, limitations and future directions. *Nutr J* 2012; 11: 109.
  30. Corella D, Peloso G, Arnett DK, Demissie S, Cupples LA, Tucker K, Lai CQ, Parnell LD, Coltell O, Lee YC, Ordovas JM. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Int Med* 2009; 169: 1897-1906.
  31. Corella D, Tai ES, Sorlí JV, Chew SK, Coltell O, Sotos-Prieto M, García-Rios A, Estruch R, Ordovas JM. Association between the APOA2 promoter polymorphism and body weight in Mediterranean and Asian populations: replication of a gene-saturated fat interaction. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35: 666-675.
  32. Zheng H, Clausen MR, Dalsgaard TK, Bertram HC. Metabolomics to Explore Impact of Dairy Intake. *Nutrients* 2015; 7: 4875-4896.
  33. Garcia-Aloy M, Llorach R, Urpi-Sarda M, Tulipani S, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Fitó

- M, Ros E, Salas-Salvadó J, Andres-Lacueva C. Novel multimetabolite prediction of walnut consumption by a urinary biomarker model in a free-living population: the PREDIMED study. *J Proteome Res* 2014; 13: 3476-3483.
34. Garcia-Aloy M, Llorach R, Urpi-Sarda M, Jáuregui O, Corella D, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, Fitó M, Ros E, Estruch R, Andres-Lacueva C. A metabolomics-driven approach to predict cocoa product consumption by designing a multimetabolite biomarker model in free-living subjects from the PREDIMED study. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59: 212-220.
  35. Draisma HH, Pool R, Kobl M, Jansen R, Petersen AK, Vaarhorst AA, Yet I, Haller T, Demirkan A, Esko T, Zhu G, Böhringer S, Beekman M, van Klinken JB, Römisch-Margl W, Prehn C, Adamski J, de Craen AJ, van Leeuwen EM, Amin N, Dharuri H, Westra HJ, Franke L, Genome-wide association study identifies novel genetic variants contributing to variation in blood metabolite levels. *Nat Commun* 2015; 6: 7208.
  36. Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Taking a metagenomic view of human nutrition. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2012; 15: 448-454.
  37. Chen J, He X, Huang J. Diet effects in gut microbiome and obesity. *J Food Sci* 2014; 79: R442-R451.



# Obesity, a disease of childhood and adolescence

**Title in Spanish:** *La obesidad, una enfermedad de la infancia y adolescencia*

Ascensión Marcos<sup>1,\*</sup>, Sonia Gómez-Martínez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Inmunonutrición. Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

**ABSTRACT:** Obesity, which started to be considered as a public health disorder at the end of the 20th century, is acquiring nowadays dimensions of epidemic. In most of the cases, this pathology results from an inadequate feeding, frequently turned into a large dietetic, psychological and social problem in developed countries; obesity in the adolescence leading to the most severe consequences in the adulthood. However, obesity has appeared not only in industrialized countries, but also in developing countries. Food behaviour must be conceived from a global perspective, like the result of the interactions of subjects' features (biological, psychological and cultural), together with the food and the environment around, especially those related to the social influence of their peers, marketing messages and lifestyle. These are the reasons why obesity must be individually treated from different aspects in an integral way. With the aim to get a favourable prognosis, not only weight and physical activity management must be pursued, but also changes in the general behaviour. For this purpose, an appropriate psychological therapy and follow-up is necessary.

**RESUMEN:** La obesidad, que empezó a plantearse como un problema de salud pública a finales del siglo XX, está adquiriendo dimensiones de epidemia en la actualidad. Esta patología es el resultado en la mayoría de los casos de una mala alimentación, convirtiéndose en un gran problema dietético, psicológico y social muy frecuente en los países civilizados, que llega a tener las consecuencias más graves de la obesidad del adolescente en la edad adulta. Sin embargo, no hay que olvidar el creciente aumento de su incidencia también en los países en vías de desarrollo. El comportamiento alimentario se debe concebir desde una perspectiva integral, producto de la interacción de las características del sujeto (biológicas, psicológicas, culturales), de los alimentos a que tiene acceso y del entorno que le rodea (especialmente la influencia social de su grupo etario y de la publicidad, así como su estilo de vida). Ante esto queda claro que el tratamiento de la obesidad debe ser individual e integral. Para conseguir un buen pronóstico, no solo se debe perseguir una disminución de peso a través de una restricción dietética y un aumento de actividad física, sino un cambio comportamental de hábitos generales para lo cual es necesario una terapia y seguimiento psicológico adecuados.

\*Corresponding Author: amarcos@ictan.csic.es

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 137-145

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

Language of Manuscript: Spanish

## 1. CONSECUENCIAS DE LA OBESIDAD

La obesidad es un problema de salud pública global que se asocia con un amplio panorama de desórdenes a nivel metabólico, social y mental. Si no se reacciona a tiempo ante esta epidemia mundial, se prevé que para 2050 la obesidad afecte al 60 % de los varones adultos, 50 % de las mujeres en la edad adulta y a un 25 % de los niños. La Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte que la obesidad infantil es uno de los retos más importantes en salud para el siglo XXI. Se estima que uno de cada 5 niños en Europa tiene sobrepeso y que cada año aparece casi medio millón más de niños que presentan un peso superior a lo debido para su edad y estatura. Aunque el perjuicio metabólico y de toda índole que conlleva el sobrepeso no aparece inmediatamente sino "a posteriori" en la edad adulta, en muchos casos, el daño provocado en los primeros años de vida debería ser tenido en cuenta, porque más adelante puede ser tarde para reaccionar. De ahí, la importancia de educar a la población en general para que

se adopten estrategias de educación nutricional y conseguir y mantener un peso adecuado durante toda la vida.

## 2. CARACTERÍSTICAS DE LA ADOLESCENCIA

Durante el periodo de la adolescencia se produce una serie de cambios, tanto fisiológicos como psicológicos que afectan al desarrollo del individuo. Los patrones de actividad física y los hábitos alimentarios se ven alterados directamente por dichos cambios (1). En cuanto a la composición física, también varía en función del desarrollo sexual y del crecimiento que tiene lugar durante este periodo etario (2). En consecuencia, si no se produce una buena adaptación entre las necesidades, como consecuencia de los cambios corporales correspondientes a la edad, y la ingesta, los adolescentes tienen una gran probabilidad de sufrir trastornos alimentarios que pueden desembocar en patologías psiquiátricas (anorexia nerviosa, bulimia) o en sobrepeso u obesidad (3) (**Figura 1**).

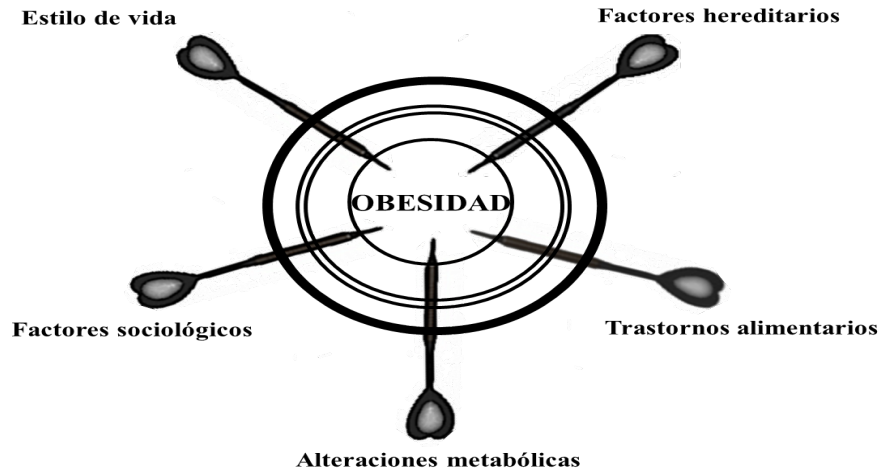


Figura 1. Factores importantes a tener en cuenta en el desarrollo de la obesidad.

Centrándonos en la obesidad, enfermedad crónica condicionada en la mayoría de los casos por una ingesta calórica elevada y un gasto energético deficiente, son muchos los estudios que se están realizando en la actualidad para evaluar cuales son los factores de hábitos de vida que influyen en el riesgo de padecer esta patología, no solo en el periodo de la adolescencia sino durante toda la vida. De hecho, está totalmente demostrado que disminuye el riesgo de manera importante cuando se realiza una actividad física o ejercicio de forma habitual y se mantiene una ingesta de alimentos ricos en fibra. Por otra parte, una educación nutricional adecuada, el disponer de un amplio abanico de alimentos y la lactancia materna son factores que influyen también de forma beneficiosa, siendo la ingesta de alimentos de bajo índice glucémico algo que se está evaluando por su posible efecto. Sin embargo, el consumo de alimentos de alta densidad energética y una vida sedentaria, es decir la ausencia de

actividad física, aumentan el riesgo de obesidad. Así, se ha indicado que el consumo de alimentos azucarados y la excesiva publicidad de *fast foods*, junto con un nivel socioeconómico bajo, están asociados en mayor medida con mayor porcentaje de masa grasa corporal. Hábitos como el comer fuera de casa de manera habitual o la alternancia entre patrones rígidos y otros permisivos en cuanto a la alimentación, tienen un efecto negativo sobre la composición corporal, siendo una de las razones que influyen en el mayor riesgo (Figura 2). De todos modos, hay que tener en cuenta que el incremento de la grasa corporal es multifactorial. De hecho, los factores individuales genéticos y metabólicos relacionados con el crecimiento, desarrollo y maduración, interaccionan con los factores ambientales, socioeconómicos y culturales que han determinado en las últimas décadas un cambio rápido en los hábitos alimentarios, así como en el estilo de vida y los patrones de actividad física (4).



Figura 2. Factores relacionados con el riesgo de obesidad o sobrepeso.



### 3. PREVALENCIA DE OBESIDAD

La prevalencia de obesidad en la adolescencia está experimentando un gran aumento en los últimos tiempos, llegándose a considerar según la OMS (5) como la epidemia del siglo XXI. Las consecuencias más graves de la obesidad en el adolescente aparecen en la edad adulta (de cada 3 niños obesos, uno seguirá siéndolo de adulto) debido a la grave comorbilidad asociada (diabetes, enfermedad cardiovascular, cáncer, etc.) (6).

La obesidad es el trastorno más frecuente en la población pediátrica, habiéndose triplicado su incidencia en los últimos 30 años (7,8). En España, el estudio PAIDOS realizado en 1984 mostró que existía un 4,9 % de obesidad en nuestro país (9). El estudio enkid llevado a cabo entre los años 1998 y 2000, puso en evidencia que el 13,9 % de la población española entre 2 y 24 años presentaba obesidad y el 12,4 % sobrepeso (10). Del proyecto multicéntrico AVENA realizado posteriormente (2000-2002) en la población adolescente española, se desprende que la prevalencia de sobrepeso+obesidad aumentaba al 25,69 % en varones y a un 19,13 % en mujeres (11-13).

Los datos del estudio AVENA también muestran que existen hábitos alimentarios inadecuados en un porcentaje considerable de la población estudiada (14) y una tendencia hacia el sedentarismo, en especial en la población femenina (15), observándose, además, marcadores de inflamación en adolescentes con sobrepeso y obesidad, lo que corrobora la idea del aumento del riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares a largo plazo (13).

Por otra parte, no se debe olvidar que la obesidad está también asociada con un aumento en el riesgo de problemas emocionales, tendiendo los adolescentes obesos a presentar una autoestima baja que puede ir acompañada de depresión, ansiedad y desorden obsesivo compulsivo (16). En este sentido, hemos demostrado en nuestro grupo que pacientes que sufren trastornos del comportamiento alimentario, patologías psicósomáticas que hoy en día siguen aumentando de manera alarmante, están asociadas con la obesidad en los adolescentes (17,18). Asimismo, hemos observado que la condición física, que como es sabido depende no solo de la carga genética sino de la realización de manera habitual de actividad física, parece ser un factor protector de este tipo de patologías. Por lo tanto, sugerimos que sería interesante considerar a la población obesa y con sobrepeso, como población de riesgo a padecer estos trastornos y debería ser vigilada para conseguir una intervención lo más temprana posible, utilizando la actividad física como un mecanismo de prevención (18).

### 4. ACCIONES CONTRA LA OBESIDAD

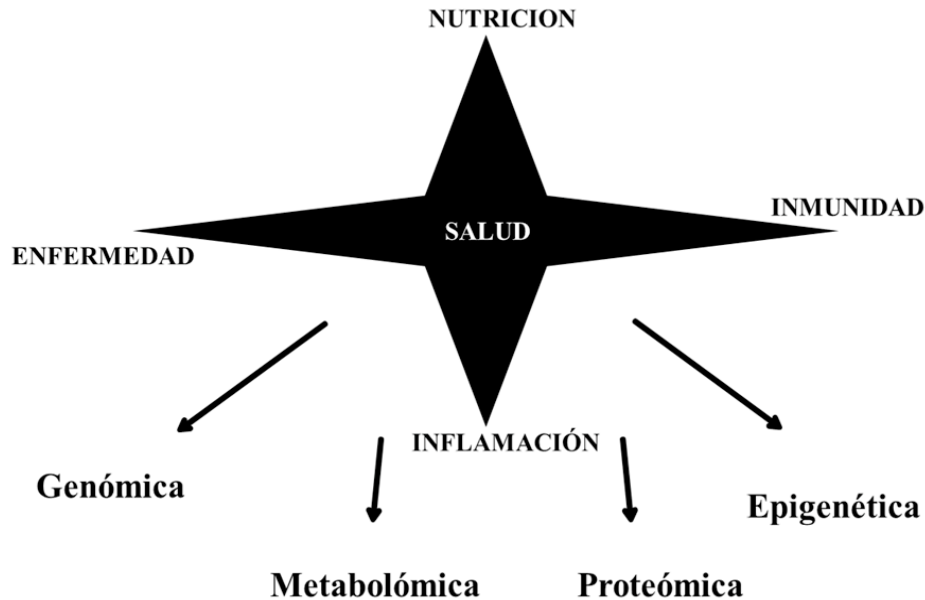
A pesar de que la obesidad no se había tenido en cuenta por sectores profesionales de la salud durante mucho tiempo, es curioso ver cómo en la actualidad está siendo

uno de los objetivos prioritarios sanitarios tanto para el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) de nuestro país como para toda la Comunidad Europea y Mundial. De hecho, con el objetivo de invertir la tendencia creciente de esta patología, el MSSSI desarrolló ya en 2005 la Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (NAOS) (19). La citada Estrategia trata de promover una alimentación saludable y la práctica de la actividad física, con el fin de invertir la tendencia de la prevalencia de la obesidad, mediante el desarrollo de acciones o intervenciones, en base a la evidencia científica en todos los ámbitos y con todos los sectores (públicos y privados) de la sociedad. En este sentido, la Comunidad Europea ha lanzado un plan de acción dirigido a la educación de los niños y adolescentes (0-18 años) que debe ser implantado antes de 2020 (EU Action Plan on Childhood Obesity 2014-2020) (20) y, por su parte, la Organización Mundial de la Salud ha publicado su acción global de actuación frente a la obesidad infantil (Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health) (21).

### 5. POSIBLES TRATAMIENTOS

Es necesario que el tratamiento de la obesidad en el niño y en el adolescente tenga un enfoque integral, ya que, si no, suele tener poco éxito, como se desprende de toda la bibliografía consultada. Por este motivo, se debe buscar como objetivo no sólo la pérdida de peso, sino alcanzar unos hábitos de vida saludables. En el tratamiento se debe involucrar directamente a la familia y sería deseable que tanto los amigos como los compañeros con los que convive el sujeto obeso sean miembros activos en el proceso. Es necesario elaborar tratamientos que aúnen el componente dietético-nutricional, psicológico, familiar, escolar y de actividad-condición física. Y, por supuesto, no se puede olvidar que todos los estamentos, tanto sociales como institucionales, se deben involucrar en este proceso (22,23).

Para pautar cualquier tratamiento es necesario descartar en un primer momento la existencia de un desorden biológico que produzca el aumento de peso (**Figura 3**). Además, es imprescindible que exista para el adolescente una motivación real y particular del individuo. Para ello, se debe contar en todo momento con un especialista en psicología que tenga en cuenta los problemas de autoestima y sociabilidad que se presentan a esta edad, ya que estos factores van a influir directamente en las conductas con respecto a la ingesta y la actividad física. "Un manejo desacertado en un trastorno psicológico puede dificultar el cambio hacia conductas saludables, contribuyendo al fracaso del tratamiento". Es interesante realizar talleres psicológicos para preparar al adolescente y a su familia, así como a su entorno tanto escolar como de amistades para conseguir el definitivo cambio de hábitos (24,25).



**Figura 3. Materias a estudiar en el campo de la Inmunonutrición, tanto en la salud como en la enfermedad.**

Una vez que se ha contado con el psicólogo se puede empezar a plantear el tratamiento desde otros puntos de vista, teniéndose en cuenta que se debe:

- comenzar un programa de control del peso;
- cambiar los hábitos alimentarios (comer despacio, desarrollar una rutina de horarios y comidas);
- planificar las comidas y hacer una mejor selección de los alimentos;
- controlar las porciones y consumir menos calorías;
- aumentar la actividad física (especialmente, caminar o subir y bajar escaleras) para conseguir un patrón de vida más activo;
- comer en compañía, evitando realizar a la vez otras actividades como ver TV, estar delante de un ordenador etc.;
- asistir a grupos de apoyo.

La intervención dietética en esta población debe ser tratada con mucho cuidado para no inducir el desarrollo de ningún trastorno del comportamiento alimentario (26). Asimismo, es necesario cuidar los posibles déficits de nutrientes relacionados con las alteraciones del crecimiento y del desarrollo, por lo que es necesario un equipo multidisciplinar para este tipo de tratamiento (27).

Es importante tener en mente que la adolescencia es un periodo único en la vida y que, precisamente, muchos de los hábitos que van a influir en la salud física y mental a lo largo de la vida en la edad adulta, se adquieren durante este periodo. Se ha propuesto que la educación para la salud dirigida a adolescentes debería capacitarles para entender aquello que es positivo en ellos mismos y no se debería forzar ningún modelo de comportamiento (28). Los adolescentes necesitan una cultura alimentaria basada

en alimentos que se deben COMER y no en alimentos que se deben EVITAR (29).

El fenómeno del sedentarismo es uno de los principales motivos de preocupación para la salud pública, ya que la inactividad física es un claro factor de riesgo para el desarrollo de obesidad y todas las enfermedades que se derivan a corto y largo plazo, como son: diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas e incluso algunos tumores, entre las patologías más habituales, además de presentar una mayor incidencia de infecciones y alergias. En particular, este riesgo será mayor si incide sobre un sustrato genético predisponente. Todo ello nos hace ser conscientes de la necesidad de desarrollar propuestas de intervención factibles para la modificación de las actitudes orientadas a la salud. El Colegio Americano de Medicina del Deporte (30) recomienda la combinación de ejercicio físico y alimentación saludable como medida eficaz para la pérdida y el mantenimiento del peso corporal en adultos. En adolescentes, los datos en la bibliografía en relación a esta problemática son todavía escasos y existe controversia al respecto. Además, se ha observado que la respuesta fisiológica y emocional ante el ejercicio de los adolescentes con sobrepeso u obesidad difiere de la de sus compañeros con normopeso (31). El sobrepeso/obesidad juvenil junto a los factores que lo desencadenan (sedentarismo e ingesta calórica excesiva), aparte del problema que en sí mismo representan, constituyen un claro factor de riesgo para el desarrollo en la vida adulta de diversas y frecuentes enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, hipertrigliceridemia) y cardiovasculares (hipertensión arterial, aterosclerosis, cardiopatía isquémica) (32).

De los resultados del estudio AVENA se desprendía un aumento en la prevalencia de obesidad de los adolescentes, un descenso de la actividad física, así como una asociación entre la actividad física y el grado de obesidad (33). Teniendo en cuenta además la controversia en torno a posibles tratamientos efectivos al cien por cien para poner freno a este gran problema, el grupo de investigación en Inmunonutrición del CSIC fue pionero coordinando otros diez grupos de investigación nacionales con carácter multidisciplinar para desarrollar y evaluar un programa educacional terapéutico que incluyera aspectos psicológicos, dietéticos y de actividad física, dirigido específicamente a adolescentes con sobrepeso y obesidad. El objetivo era demostrar la eficacia de dicho programa para poderlo aplicar al resto de ciudades españolas como estrategia nacional de intervención para este grupo poblacional. Nos referimos al programa EVASYON.

### 6. LA EXPERIENCIA EVASYON

Ante todo en el estudio EVASYON (Desarrollo, aplicación y Evaluación de la eficacia de un programa terapéutico para Adolescentes con Sobrepeso Y Obesidad: educación integral Nutricional y de actividad física) se

tuvo en cuenta que la población de estudio (adolescentes entre los 13 y 16 años) estaba en periodo de crecimiento, por lo que el tratamiento y el cuidado no podía ser igual que para adultos. Había que vigilar por ello que el adolescente con sobrepeso/obesidad pudiera disminuir su masa grasa, pero sin perjudicar su desarrollo y crecimiento, manteniendo su masa muscular o, mejor, incrementándola. Con este fin, los adolescentes fueron tratados en grupos de diez sujetos como máximo, cada grupo asistiendo a terapia durante trece meses, con un total de veinte visitas en dos fases: 1) Intensiva durante los primeros dos meses (visitas 1-9) y 2) Extensiva durante los siguientes once meses (visitas 10-20). Con el objetivo de evaluar la eficacia del programa de intervención, se llevaron a cabo nueve grupos de medición: 1) dieta, 2) actividad física y condición física, 3) comportamiento alimentario, 4) composición corporal, 5) perfil hematológico, 6) perfil metabólico, 7) vitaminas y minerales, 8) biomarcadores inmunológicos y de inflamación, y 9) polimorfismos genéticos (34). El diseño del estudio se presenta en la **Figura 4**.

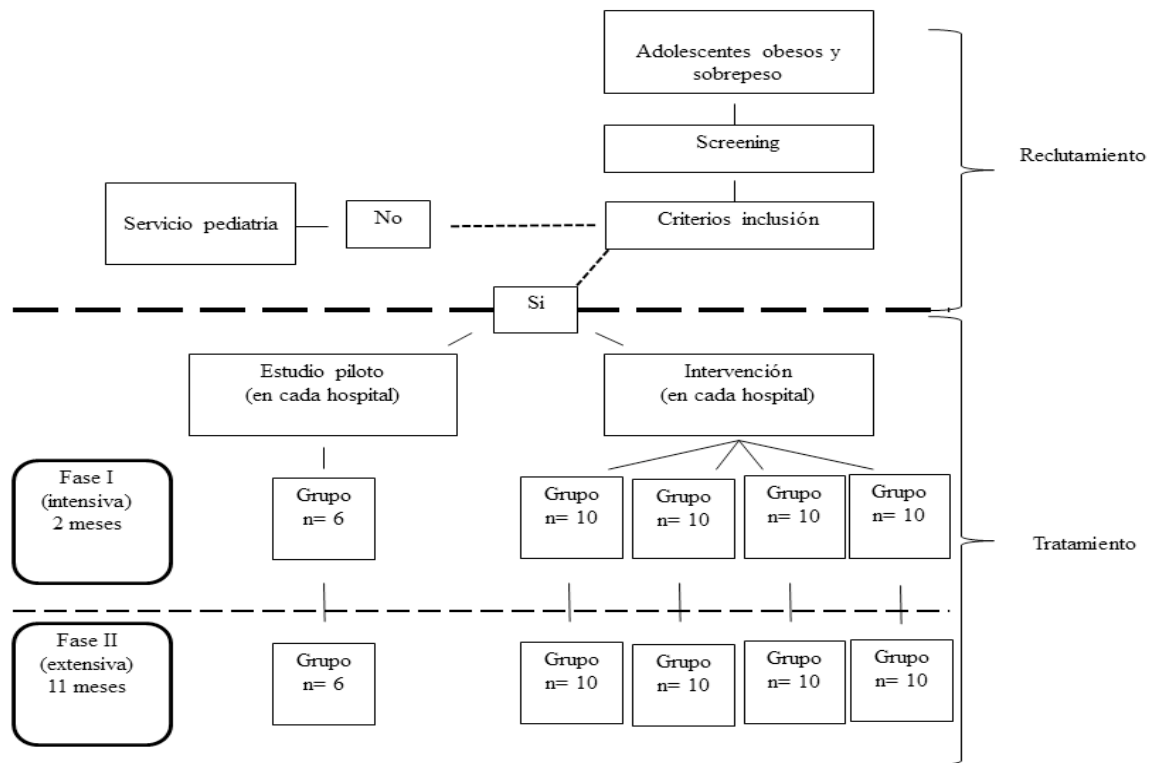


Figura 4. Diseño estudio EVASYON (34).

### 7. RESULTADOS DEL ESTUDIO EVASYON

Controlando por edad y estadio Tanner, el índice de masa corporal (IMC) explicaba el 76,5 % de cambios en la composición corporal en los chicos y el 90,1 % en las chicas, mientras que el índice de masa grasa, medido por los pliegues cutáneos, señalaba un 78,9 % de los cambios

en la composición corporal de los chicos y un 84,0 % en las chicas (35). Además, el índice de masa grasa se midió no solo por antropometría, sino también por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) y por pletismografía, observándose un descenso significativo en el índice de masa grasa conseguido en las dos fases del

estudio, tanto después de los dos como de los trece meses de intervención, mientras que el índice de masa grasa/masa libre de grasa se mantuvo al mismo nivel a corto y largo plazo (36).

Es interesante también observar cómo un marcador de envejecimiento, como es el acortamiento de los telómeros cambia ya a los dos meses de iniciar el programa de intervención, encontrándose un aumento significativo de su longitud, expresando además un mayor descenso del IMC en aquellos sujetos que presentaban una mayor longitud de telómeros al comienzo del estudio (37). De ahí la importancia de empezar los tratamientos lo más pronto posible, antes de que los marcadores hayan empezado a sufrir un deterioro por la obesidad. Asimismo, se ha observado a los dos meses que no todos los sujetos responden del mismo modo a la intervención, dependiendo específicamente de 5 regiones del DNA (genes AQP9, DUSP22, HIPK3, TNNT1 y TNNT3), que se metilan de diferente modo dependiendo de la respuesta al descenso ponderal (38). En efecto, en este sentido, se demostró que existía la contribución de 9 polimorfismos relacionados con la obesidad, así como un marcador de predisposición genética (GPS, *Genetic Predisposition Score*) que estaba asociado con los resultados obtenidos en las variables antropométricas y bioquímicas. De hecho, aquellos adolescentes que presentaban un menor valor de GPS tenían más facilidad para disminuir tanto su peso como su masa grasa (39).

Por su parte, los niveles de los marcadores de riesgo cardiometabólico aparecieron mejorados después del programa de intervención, observándose un descenso de la tensión diastólica y de los niveles de leptina, así como de algunas citoquinas (IL-8, IL-10 y TNF- $\alpha$ ), aunque no hubo modificaciones en el péptido YY ni en los niveles de insulina (40).

Como se viene indicando en los últimos estudios relacionados con la microbiota intestinal, su estudio es de gran interés para determinar cambios a nivel intestinal, relacionados frecuentemente con el sistema inmune y el metabolismo. Teniendo en cuenta que los humanos presentan un 90 % de bacterias en su organismo y solo un 10 % de células, no es sorprendente el gran papel que puede tener la composición de la microbiota, lo que estará en consonancia con los procesos infecciosos, alérgicos e inflamatorios que presente el individuo (41).

En el estudio EVASYON se estudiaron también las

consecuencias del tratamiento sobre grupos de bacterias intestinales a los dos meses de intervención. Se encontró un aumento de *Bacteroides fragilis* y *Lactobacillus* junto con un descenso de *Clostridium coccooides*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium adolescentis*. Además, en el grupo que perdió más peso, el recuento de *Bacteroides fragilis* y *Lactobacillus* fue mayor que en el grupo que perdió menos peso, al tiempo que el número de bacterias de los grupos *C. coccooides* y *B. longum* descendió (42). También hay que destacar el hecho de que hubo una asociación entre los cambios de los grupos bacterianos y las modificaciones en el peso tras la intervención (43). Estos resultados demuestran que el programa de intervención al que fueron sometidos estos adolescentes, consistente en una restricción calórica junto con la práctica de actividad física y terapia psicológica, tuvo un impacto sobre la composición de la microbiota intestinal relacionada con la pérdida de peso, que además parece estar influida por la microbiota del propio individuo (42,43).

## 8. CONCLUSIONES GENERALES

A la vista de todos los resultados encontrados, tanto en el estudio EVASYON que se ha presentado con más detalle, realizado por nuestro grupo, como en otros muchos que se pueden consultar en la bibliografía, se puede resumir que la obesidad debida al desequilibrio entre la ingesta y el gasto energéticos, provoca un incremento de la masa grasa corporal que lleva consigo un aumento de tejido adiposo, y que como es bien sabido, ejerce a su vez un efecto sobre otros sistemas del organismo, por lo que tiene un efecto directo sobre la salud y la calidad de vida de los individuos.

Como se puede apreciar en la **Figura 5**, la nutrición es la encargada de suministrar todos los nutrientes necesarios para un adecuado funcionamiento tanto del sistema nervioso como del sistema inmunológico, modulando según el tipo de alimentación, la microbiota intestinal e incluso influyendo en el fenotipo de los individuos. Cuando se produce un desequilibrio entre las necesidades y el gasto, todo este mecanismo tan bien orquestado se desestabiliza, por lo que no se puede hablar de la obesidad como una alteración solo a nivel estético, sino como un importante problema de salud pública, que incluso se ha llegado a denominar como epidemia.

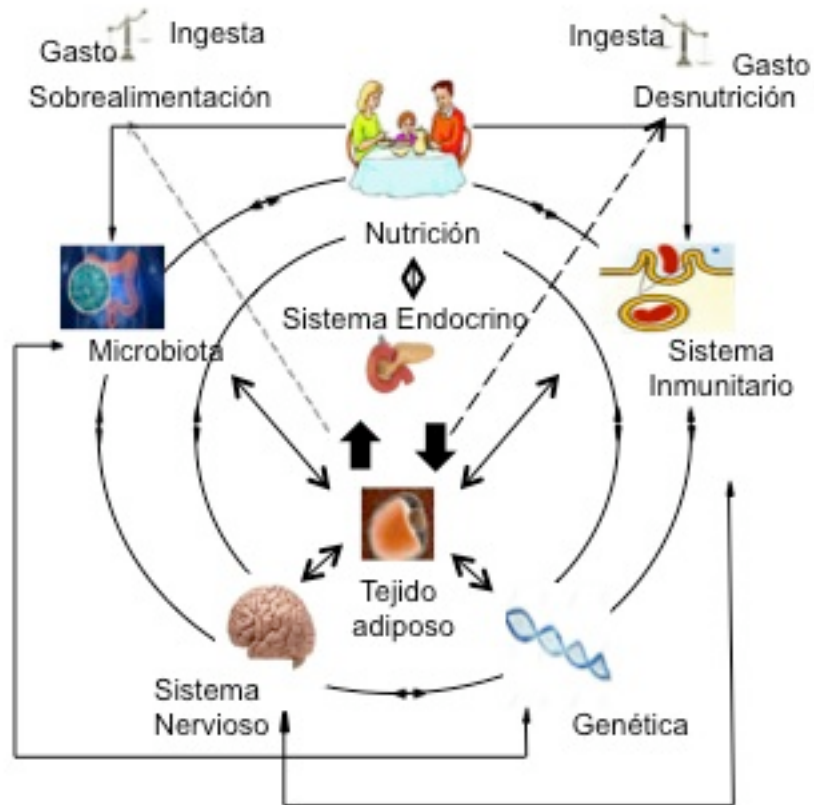


Figura 5. Relación entre los distintos sistemas, la nutrición, la obesidad y la microbiota.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Bueno M. Crecimiento y desarrollo humano y sus trastornos. 2ª ed. Madrid: Ergon, 1996.
- Tanner JM y Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child 1976; 51: 170-9.
- Marcos A, Montero A, López-Varela S et al. Eating disorders (obesity, anorexia and bulimia), immunity and infection. En: Kraissid Tontisirin & Robert Suskind (eds): Nutrition, Immunity and Infection Disease in Infants and Children. 45th Nestle Nutrition Workshop. Bangkok, Thailand. Vevey. Nestle Nutrition Services 2001; 45: 243-79.
- Krassas GE, Tzotzas T. Do obese children become obese adults?: Childhood predictors of adult disease. Pediatr Endocrinol Rev 2004; 3: 455-9.
- World Health Organization. European Childhood Obesity Surveillance Initiative, COSI, round 2010.
- González-Gross M, Castillo MJ, Moreno L, et al. Feeding and assessment of nutritional status of Spanish adolescents (AVENA study). Evaluation of risks and interventional proposal. I. Methodology. Nutr Hosp 2003; 18(1): 15-28.
- Thibault H, Rolland-Cachera MF. Prevention strategies of childhood obesity. Arch Pediatr 2003; 10: 1100-8.
- Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood obesity. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(9): 4211-8.
- Paidós 84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Proyecto Universitario, Madrid: Jomagar 1985.
- Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, et al. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). Med Clin (Barc) 2003; 121(19):725-32.
- Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, et al. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. Ann Nutr Metab 2005; 49(2): 71-6.
- Moreno LA, Tomas C, Gonzalez-Gross M, et al. Micro-environmental and socio-demographic determinants of childhood obesity. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28 suppl 3: S16-20.
- Wärnberg J, Moreno LA, Mesana MI, et al. Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescents. The AVENA Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28 suppl 3: S59-63.
- González-Gross M, Montero A, Samartín S et al. Hábitos de desayuno en la población adolescente española. Estudio piloto AVENA. Nutr Hosp 2002; 17(3): 120.
- Pérez-Prieto R, Amigo-Lanza MT, Fernández-Manzanares MD, et al. Aproximación al estudio descriptivo de los hábitos físico-deportivos de los adolescentes de Santander en su tiempo de ocio. IV

- Congreso Internacional sobre la enseñanza de la educación física y el deporte escolar. Santander 2001.
16. Wardle J, Cooke L. The impact of obesity on psychological well-being. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 421-40.
  17. Veses AM, Martínez-Gómez D, Gómez-Martínez S, et al. Association between excessive body fat and eating-disorder risk in adolescents: the AFINOS Study. *Med Clin (Barc)* 2011; 136(14): 620-2.
  18. Veses AM, Martínez-Gómez D, Gómez-Martínez S, et al.; AVENA; AFINOS Study Groups. Physical fitness, overweight and the risk of eating disorders in adolescents. The AVENA and AFINOS studies. *Pediatr Obes* 2014; 9(1): 1-9.
  19. NAOS. [http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/subhomes/nutricion/aecosan\\_nutricion.shtml](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/subhomes/nutricion/aecosan_nutricion.shtml)
  20. EU Action Plan on Childhood Obesity 2014-2020. [http://ec.europa.eu/health/nutrition\\_physical\\_activity/docs/childhoodobesity\\_actionplan\\_2014\\_2020\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/docs/childhoodobesity_actionplan_2014_2020_en.pdf)
  21. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health WHO | Why does childhood overweight and obesity matter? [http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood\\_consequences/en/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_consequences/en/)
  22. Doak CM, Visscher TL, Renders CM, et al. The prevention of overweight and obesity in children and adolescents: a review of interventions and programmes. 2006; 7(1): 111-36.
  23. Fernández Segura ME. Experiencias de tratamiento integral de la obesidad infantil en Pediatría de Atención Primaria. *Revista Pediatría de Atención Primaria VII* 2005; 1: 35-45
  24. Edwards C, Nicholls D, Croker H, et al. Family-based behavioural treatment of obesity: acceptability and effectiveness in the UK. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60(5): 587-92.
  25. Butryn ML, Wadden TA. Treatment of overweight in children and adolescents: does dieting increase the risk of eating disorders? *Int J Eat Disord* 2005; 37(4): 285-93.
  26. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics* 1998; 102(3): 29.
  27. Epstein LH, Valoski A, McCurley J. Effect of weight loss by obese children on long-term growth. *Am J Dis Child* 1993; 147: 1076-80.
  28. Joliot E, Deschamps JP. The measure of the quality of life of adolescents: a new evaluation tool of their health needs for a new educational approach? *Promot Educ* 1997; 4: 7-9.
  29. Nowak M. The weight-conscious adolescent: body image, food intake, and weight-related behavior. *J Adol Health* 1998; 23: 389-98.
  30. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, et al. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 2145-56
  31. Sothorn MS. Exercise as a modality in the treatment of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(4): 995-1015.
  32. Watts K, Naylor LH, Davis EA, et al. Do skinfolds accurately assess changes in body fat in obese children and adolescents? *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(3): 439-44.
  33. Wärnberg J, Ruiz JR, Ortega FB, et al. Estudio AVENA (alimentación y valoración del estado nutricional en adolescentes. Resultados obtenidos 2003-2006. *Pediatr Integral. Supl* (1). Pag. 50-55. Ed. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. Madrid 2006. ISSN: 1135-4542.
  34. Martínez-Gómez D, Gómez-Martínez S, Puertollano MA, et al. Design and evaluation of a treatment programme for Spanish adolescents with overweight and obesity. The EVASYON Study. *BMC Public Health* 2009 ;9: 414.
  35. De Miguel-Etayo P, Moreno LA, Santabárbara J, et al. Anthropometric indices to assess body-fat changes during a multidisciplinary obesity treatment in adolescents: EVASYON Study. *Clin Nutr* 2015; 34(3): 523-8.
  36. De Miguel-Etayo P, Moreno LA, Santabárbara J, et al. Body composition changes during a multidisciplinary treatment programme in overweight adolescents: the EVASYON study. *Nutr Hosp* 2015; 32(6): 2525-34.
  37. García-Calzón S, Moleres A, Marcos A, et al. Telomere length as a biomarker for adiposity changes after a multidisciplinary intervention in overweight/obese adolescents: the EVASYON study. *PLoS One* 2014; 9(2): e89828.
  38. Moleres A, Campión J, Milagro FI, et al. Differential DNA methylation patterns between high and low responders to a weight loss intervention in overweight or obese adolescents: the EVASYON study. *FASEB J* 2013; 27(6): 2504-12.
  39. Moleres A1, Rendo-Urteaga T, Zulet MA, et al. Obesity susceptibility loci on body mass index and weight loss in Spanish adolescents after a lifestyle intervention. *J Pediatr* 2012; 161(3): 466-470.e2.
  40. Romeo J, Martinez-Gomez D, Diaz LE, et al. Changes in cardiometabolic risk factors, appetite-controlling hormones and cytokines after a treatment program in overweight adolescents: preliminary findings from the EVASYON study. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(4 Pt 2): 372-80.
  41. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003; 361(9356): 512-9.
  42. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity* (Silver Spring)

Obesity, a disease of childhood and adolescence

2009; 17(10): 1906-15.

43. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33(7): 758-67.







## Physical activity is more than energy expenditure

**Title in Spanish:** *Actividad física: algo más que gasto energético*

Sergio Calonge Pascual<sup>1,2</sup>, Marcela González-Gross<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Grupo de investigación ImFINE. Departamento de Salud y Rendimiento Humano. Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte-INEF. Universidad Politécnica de Madrid. <sup>2</sup>Red de investigación en fisiopatología de la obesidad y nutrición. CIBERobn 12/03/300338, Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

**ABSTRACT:** Traditionally, energy balance has only been shown as result between energy intake and energy expenditure, associating positive results with increase of body mass index and with overweight and obesity in extreme cases. Recently, several environmental, metabolic and genetic factors have been identified, such as regulation of appetite, exercise intensity and sedentary lifestyle, all of them affecting energy balance and inducing a pandemic of chronic diseases, including obesity. There is scientific evidence that physical activity, better if systematically planned, at recommended levels, reduces body mass index and fat mass levels, improves physical fitness and has consequently physical, social, emotional and cognitive benefits.

**RESUMEN:** Tradicionalmente, se ha considerado el balance energético como la diferencia entre consumo y gasto calórico, asociando resultados positivos a un incremento del índice de masa corporal, que puede conducir hacia sobrepeso u obesidad en casos extremos. En la actualidad, se conocen diversos factores genéticos, metabólicos y ambientales (regulación del apetito, intensidad del ejercicio, sedentarismo), que afectan al balance energético y están induciendo hacia una pandemia de enfermedades crónicas, como la obesidad. El avance del conocimiento científico viene indicando que el ejercicio físico planificado que cumpla con las recomendaciones de actividad física, hace aumentar el nivel de condición física, reduce el sedentarismo y provoca una disminución del índice de masa corporal con un descenso asociado del porcentaje de masa grasa, factores que inducen sobre el bienestar físico, psicológico y socio-emocional.

\*Corresponding Author: marcela.gonzalez.gross@upm.es  
146-157

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

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

Language of Manuscript: Spanish

### 1. INTRODUCCIÓN

A pesar de que el ser humano sigue poseyendo una genética casi igual a la de sus antepasados (somos un 99,5 % igual al hombre del paleolítico), es evidente que tanto los hábitos en la alimentación como nuestros estilos de vida han cambiado en relación a las costumbres del hombre en la prehistoria. El metabolismo del ser humano no acaba de adaptarse a los hábitos de la vida moderna. Esto induce a una desregulación metabólica y a una proliferación epidemiológica de enfermedades crónicas. A pesar de los esfuerzos realizados desde varios ámbitos (salud pública, investigación, etc.), muchas de estas enfermedades van en aumento, y muy en especial, la obesidad. Hasta la fecha no se ha conseguido revertir la tendencia en el aumento que se ha producido en los últimos 30 años.

La obesidad ha alcanzado proporciones exageradas a nivel mundial, y según los datos que ofreció en 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año mueren, como mínimo, 2,8 millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso. Aunque anteriormente se

consideraba un problema atribuido únicamente a los países de altos ingresos económicos, en la actualidad también es prevalente en los países con un potencial económico medio o bajo, lo que supone una doble carga al convivir sobrepeso/obesidad y malnutrición. Al mismo tiempo que se encuentra presente en grupos socio-económicos de todos los niveles, está presente para cualquier rango de edad, en ambos sexos y sin excepción de condición étnica, aunque hay tendencias predominantes dentro de cada conjunto.

El número de personas con sobrepeso y obesidad en el mundo ha aumentado desmesuradamente en los últimos años. Así lo corroboran los datos obtenidos en varios estudios. Un ejemplo de ello es el análisis realizado en 188 países entre 1980 y 2013, que determinó que el incremento de obesidad a nivel global fue de un 47,1 % en niños y de un 27,5 % en adultos. Aunque también hay datos que demuestran que más del 50 % de los 671 millones de personas obesas en el mundo viven en sólo 10 países: Estados Unidos (más de 13 %), China y la India (15 % combinado), Rusia, Brasil, México, Egipto, Alemania,

Physical activity: anything more than energy expenditure

Pakistán e Indonesia (1). El aumento del Índice de Masa Corporal (IMC) y del porcentaje de grasa corporal, están estrechamente relacionados con el desarrollo de otras enfermedades metabólicas, cardiovasculares y respiratorias

(2, 3). Así como el que se da cuando disminuye el nivel de condición física (4), generalmente el problema suele ir asociado, aunque no en la totalidad de los casos.

## BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY DECEMBER 20 1958

### CORONARY HEART DISEASE AND PHYSICAL ACTIVITY OF WORK

EVIDENCE OF A NATIONAL NECROPSY SURVEY\*

BY

J. N. MORRIS, F.R.C.P., D.P.H.

AND

MARGARET D. CRAWFORD, M.D.

*Social Medicine Research Unit of the Medical Research Council, London Hospital*



It has previously been shown that the drivers of London's double-decker buses are more likely to die suddenly from "coronary thrombosis" than the conductors, and that Government clerks suffer more often from rapidly fatal cardiac infarction than do postmen.<sup>43</sup> On the basis of these and similar observations a hypothesis has been stated that *men in physically active jobs have a lower incidence of coronary (ischaemic) heart disease in middle-age than men in physically inactive jobs. More important, the disease is not so severe in physically active workers, tending to present in them in relatively benign forms.*

It is a principle of epidemiological research of this type to seek evidence from as many, as various, and as independent sources as possible.<sup>44</sup> The present report deals with the frequency, in relation to occupation, of ischaemic myocardial fibrosis in men dying from causes other than coronary heart disease itself. These myo-

charge of post-mortem examinations to co-operate in the inquiry, and the pathologists of 206 hospitals or hospital groups—between 85% and 90% of the "possibles"—very kindly agreed. We cannot be more precise about this fraction, because it is not known whether some of those who did not reply at all to our letters were in fact regularly responsible for appreciable numbers of necropsies.

Each pathologist was invited to provide particulars on a standard form of 25 consecutive unselected necropsies on men aged 45-70 years, no matter what the cause of death or how the case came to necropsy. 5,000 reports were sent to us: trial runs with records from 1944 to 1951 in the Pathological Institute of the London Hospital<sup>45</sup> had encouraged the hope that with such numbers stable group patterns would emerge. In all cases *macroscopic details* were requested of disease in the coronary arteries, its nature, amount, and distribu-

Vol. 314 No. 10

PHYSICAL ACTIVITY, MORTALITY, AND LONGEVITY — PAFFENBARGER ET AL.

605

### PHYSICAL ACTIVITY, ALL-CAUSE MORTALITY, AND LONGEVITY OF COLLEGE ALUMNI

RALPH S. PAFFENBARGER, JR., M.D., DR. P.H., ROBERT T. HYDE, M.A., ALVIN L. WING, M.B.A., AND CHUNG-CHENG HSIEH, Sc.D.

**Abstract** We examined the physical activity and other life-style characteristics of 16,936 Harvard alumni, aged 35 to 74, for relations to rates of mortality from all causes and for influences on length of life. A total of 1413 alumni died during 12 to 16 years of follow-up (1962 to 1978). Exercise reported as walking, stair climbing, and sports play related inversely to total mortality, primarily to death due to cardiovascular or respiratory causes. Death rates declined steadily as energy expended on such activity increased from less than 500 to 3500 kcal per week, beyond which rates increased slightly. Rates were one quarter to one third lower among alumni expending 2000 or more

kcal during exercise per week than among less active men. With or without consideration of hypertension, cigarette smoking, extremes or gains in body weight, or early parental death, alumni mortality rates were significantly lower among the physically active. Relative risks of death for individuals were highest among cigarette smokers and men with hypertension, and attributable risks in the community were highest among smokers and sedentary men. By the age of 80, the amount of additional life attributable to adequate exercise, as compared with sedentariness, was one to more than two years. (N Engl J Med 1986; 314: 605-13.)

Figura 1. Visión histórica investigación en actividad física (5, 59).

Es bien conocido que la obesidad es una enfermedad multifactorial. De entre los muchos factores que influyen en su desarrollo, sin duda uno es el de la inactividad física. En la actualidad, según la OMS, la inactividad física junto con el sobrepeso y obesidad son la cuarta y quinta causa, respectivamente, de toda causa de morbi-mortalidad a nivel mundial, por encima de las ocasionadas por malnutrición infantil, la ingesta de alcohol o las enfermedades de transmisión sexual. Según los datos que aporta el Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM), en el mundo, la inactividad física causa: 6 % del total de la carga de enfermedades de corazón, 7 % de enfermedades relacionadas con la diabetes tipo II y un 10 % de los casos de cáncer de mama y colon. De hecho, la

propia OMS indicó en 2014 que aproximadamente 3,2 millones de defunciones anuales pueden atribuirse por causas asociadas de actividad física insuficiente, y en la actualidad se calcula que hay personas que cumplen con los patrones de actividad física recomendados, pero que poseen estilos de vida sedentarios, que se consideran tan peligrosos para la salud como el de las personas físicamente inactivas. Aunque haya controversias entre los diferentes estudios y aún no esté claro el tipo de ejercicio y cada cuánto tiempo se recomienda romper los tiempos de inactividad física, parece ser que la ruptura del sedentarismo debería ser en rangos de tiempo no superiores a dos horas.

Los beneficios de la actividad física sobre la salud se

conocen desde las antiguas civilizaciones griegas y fue científicamente demostrado desde mediados del siglo XX, a través de los estudios pioneros de Morris y col., en 1953 (Figura 1), cuando se observó y comprobó la diferencia de incidencia de enfermedades cardiovasculares entre los conductores y los cobradores de los autobuses londinenses. Llegaron a la conclusión de que la diferencia en cuanto a un trabajo con mayor carga física, con desplazamientos constantes en sus jornadas de trabajo, era la causa principal del descenso de morbi-mortalidad entre ambos trabajadores (5). Resultados similares se encontraron al comparar a los trabajadores de correos con trabajo sedentario y los que repartían la correspondencia, o entre oficinistas y estibadores del puerto de San Francisco. En la actualidad, se considera que la actividad física regular reduce la mortalidad y el riesgo de sufrir cáncer de mama en aproximadamente un 50 %, disminuye el riesgo de padecer enfermedades como la demencia tipo Alzheimer, enfermedad cardiovascular y cualquier tipo específico de cáncer y enfermedades en general.

Además, es cada vez mayor la evidencia que demuestra que la actividad física regular permite incrementar el rendimiento académico en niños (6, 7) y adultos (8).

## 2. EL CONTROL DEL BALANCE ENERGÉTICO

Cuando se aborda la relación entre ejercicio físico y obesidad se deben diferenciar claramente dos aspectos: preventivo y rehabilitador (que incluye el tratamiento durante la enfermedad). En relación al primero, existe evidencia científica suficiente que demuestra que aumentar el gasto calórico, llevando a cabo una vida activa, realizando más actividad física en los principales espacios de tiempos, divididos en tiempo de ocio, de actividad laboral, en el desarrollo de las tareas domésticas así como a través de los desplazamientos diarios de forma físicamente activa, tiene un efecto positivo sobre la condición física cardiovascular, el cumplimiento de los patrones de actividad física recomendados, el control de los niveles de sedentarismo y su adecuada composición corporal, con mayores niveles de masa magra y reducción de los porcentajes de masa grasa. Además, existen datos que indican que el porcentaje de grasa corporal de personas mayores que han sido activas toda la vida es significativamente inferior al de aquellas de la misma edad que no lo han sido, así como el poseer una buena condición física en edades tempranas de la vida es un indicador de salud predecible en la edad adulta (9).

Por otro lado, cualquier acción física pone en marcha el sistema músculo-esquelético, que necesita energía en forma de ATP para realizar cualquier acción motriz. Este ATP a su vez se obtiene principalmente de la combustión de glucosa y ácidos grasos, transformando la energía química en energía mecánica. Especialmente los ejercicios aeróbicos ejecutados a intensidades en torno al 55-70 % del  $VO_{2max}$  son los que fomentan la oxidación de los ácidos grasos, movilizados desde el tejido adiposo (Figura 2). Esto provoca una disminución de la masa grasa y un posible incremento de la masa muscular, que hará

aumentar el gasto calórico total directo en la realización de la actividad e indirecto por un aumento del metabolismo basal asociado a sus cambios corporales (10).

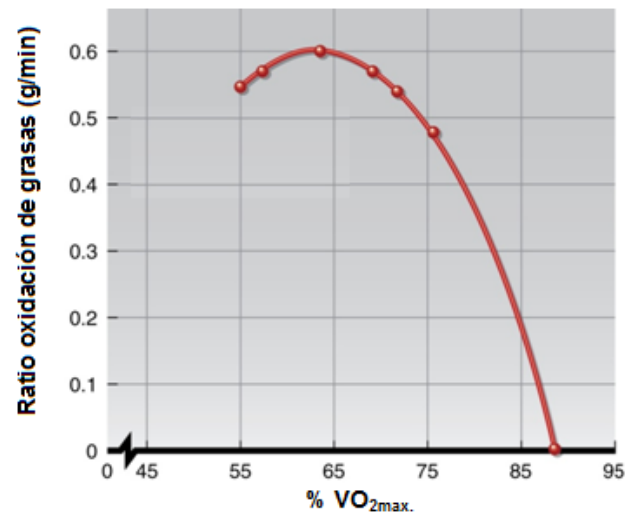


Figura 2. Porcentaje de intensidad ( $VO_{2max}$ ) al que se produce mayor oxidación de los ácidos grasos (g/min). Modificado de Achten et al. (17).

Dentro de las actividades diarias está ganando en importancia el denominado NEAT, del inglés "*non exercise activity thermogenesis*", término que indica el gasto calórico que se produce en nuestro organismo por la termogénesis de cualquier acción esporádica que llevamos a cabo en nuestro día a día. La acumulación del total, producido por el conjunto de tareas y sus reacciones exógenas, determina el efecto de este parámetro en nuestro organismo. Estudios fisiológicos han demostrado que esta medida se modula con cambios en el balance energético, incrementándose cuando hay un aumento de ingesta calórica y disminuyendo con una alimentación insuficiente. El gasto por NEAT es mayor cuando el grado de intensidad de las tareas que llevamos a cabo a lo largo del día es muy elevado. Por lo que el NEAT podría ser un componente clave en el mantenimiento del peso (grasa) corporal, que al disminuir pudiera llegar a provocar obesidad y que sería fácilmente aumentado con el desarrollo de una vida físicamente activa, asociada a una ingesta calórica mayor. El mecanismo que regula el NEAT no es del todo conocido; sin embargo, factores relacionados con el hipotálamo han sido identificados como los responsables del aumento de este parámetro en animales (11, 12).

La relación entre ejercicio físico y su repercusión en la regulación del apetito, no está del todo establecida, pues en estudios realizados con individuos metabólicamente sanos, las mismas dosis de ejercicio físico han provocado tanto aumento como reducción del mismo. En una revisión reciente realizada sobre el efecto agudo del ejercicio y la regulación del apetito, se observó un mayor número de estudios donde disminuían los niveles de ghrelina, aumentaban los niveles de polipéptido YY, de GLP-1 y de PP, tanto al correr, nadar, andar o hacer ejercicio aeróbico

(13). Según estos datos, el ejercicio regularía e incluso reduciría el apetito al disminuir la hormona que lo aumenta (la ghrelina) y aumentar las que lo inhiben. Otro estudio reciente concluye que no parece que tenga ningún efecto sobre las concentraciones de ghrelina, comprobando que el efecto de esta hormona entre las personas activas e inactivas no acarrea una supercompensación en el consumo calórico posterior (14).

Parece ser que el ejercicio físico reduce las concentraciones de leptina (la cual disminuye la sensación de apetito), aunque está sin definir si esta hormona tiene un papel regulador completo sobre el peso corporal. Autores como Blundell defienden que el balance energético y el control del apetito es posible gracias a ingestas calóricas altas, indicando que con ingestas hipocalóricas, el organismo es incapaz de alcanzar homeostasis y un balance energético neutro (15). Otros autores, en cambio, indican que en los sujetos en los que el ejercicio físico provoca reajustes hormonales distintos y un aumento del apetito (16) quizás éste no debería formar parte en el tratamiento de la obesidad. En cualquier caso, un aumento gradual de la actividad física no sólo es recomendable para controlar el balance energético sino también por los numerosos efectos beneficiosos que posee sobre otros aspectos de la salud.

En cuanto al papel del ejercicio físico como parte del tratamiento de la obesidad, existen datos controvertidos en cuanto al tipo y carga del ejercicio a realizar. Por una parte, como ya se ha indicado, el ejercicio más efectivo para reducir el peso y especialmente la grasa corporal es el que fomenta el consumo de grasas por vía aeróbica lipolítica. En este aspecto, el ejercicio aeróbico interválico a intensidades submáximas (entorno al 50 -70 % del  $VO_{2max}$ ) (17-19), con una combinación de ejercicio de fuerza resistencia, donde intervengan la mayor cantidad de grupos musculares (20, 21). Estudios científicos como PRONAF así lo han demostrado (22), siendo el tratamiento más efectivo el que combina estos planes de entrenamiento con una reducción en la ingesta calórica a través de una dieta hipocalórica (23). Existen controversias entre el porcentaje de las variables de consumo y gasto calórico, sobre cuál de ellas afecta con más firmeza sobre el IMC y el porcentaje de grasa corporal (24). Son muy pocos los estudios que analizan ambas variables, midiendo objetivamente el gasto calórico provocado por la actividad física, entre los sujetos sometidos a su análisis, y al mismo tiempo existe gran controversia en los datos científicos que aportan los pocos estudios que cuantifican el gasto calórico midiendo la actividad física de forma objetiva. En este contexto es importante indicar que en la mayoría de los estudios científicos y para las personas en general, resulta difícil poder cuantificar la intensidad de la actividad física y existen discrepancias en la forma de utilizar los aparatos y técnicas de medición (25, 26), lo cual supone gran dificultad para poder cuantificar el gasto y comparar resultados entre diferentes estudios.

Por otro lado, a medida que se envejece, se produce una disfunción en la fuerza, con un declive más acusado a

partir de los 30 años, que se ve acrecentada en las personas que no trabajan esta capacidad física (Figura 3). Como consecuencia de este declive de masa muscular se produce lo que se denomina como sarcopenia, que en muchas ocasiones suele ir aparejado de un aumento de grasa en el mismo tejido (obesidad sarcopénica). Se ha demostrado que existe una asociación entre el aumento de la misma debida a un mal grado de condición física y una reducción en la capacidad funcional junto con el aumento de cualquier causa de morbi-mortalidad. Hecho que no ocurre con las personas que no la poseen o que se encuentran con niveles más reducidos y acordes a una disfunción biológica asociada con su edad (27).

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

En niños/as de 10-12 años se ha comprobado cómo un cumplimiento de las recomendaciones de actividad física de moderada a vigorosa (AFMV), asociado a una reducción del periodo de sedentarismo, provoca beneficios sobre el peso corporal, siendo en los niños, más relevante el tiempo de AFMV que el tiempo de sedentarismo (28). En cambio, en una revisión sistemática llevada a cabo en 2015 referente a adolescentes, se ha comprobado que comportamientos sedentarios se asocian con un aumento del tejido adiposo, independientemente de la ingesta dietética (29). El tiempo de sedentarismo aumenta durante la época escolar de niños y adolescentes en 30 min/año, con un consecuente aumento de peso de 5,7 % y 5,8 % en niños y niñas, respectivamente (30). Pese a ello, en lugares como España, las horas de Educación Física se siguen reduciendo, cuando está más que demostrado el efecto beneficioso del ejercicio físico sobre la salud en general y la composición corporal en particular. Para niños y adolescentes la literatura científica no ofrece datos claros entre los cambios en los comportamientos sedentarios y los que acontecen en el tejido adiposo, por lo que queda evidente un espacio en este sentido para futuras líneas de investigación, aunque sí que se han demostrado los beneficios que un aumento de condición física suponen sobre la salud de los niños, adolescentes y personas de cualquier rango de edad (9, 31).

Sin embargo, en adultos sí parece existir una relación más directa entre comportamientos sedentarios y el aumento del tejido adiposo. Los patrones de comportamiento en los tiempos de sedentarismo también cogen cada día más fuerza, con una relación que indica que tiempos menos fragmentados de sedentarismo están asociados con elevados niveles de tejido adiposo corporal total y del relativo con sus extremidades inferiores, tanto en hombres como en mujeres (32). Por lo tanto, aquellas personas que rompen el sedentarismo con descansos en forma de paradas activas más frecuentes (aproximadamente cada 30 min) consiguen reducir la acumulación de grasa en comparación con aquellas otras que realizan periodos sedentarios más prolongados. Por lo

que se puede argumentar que en adultos, con mayor fuerza de lo que ocurre en los niños y adolescentes, es más importante el tiempo y tipo de sedentarismo, para reducir los niveles de obesidad y el acúmulo de masa grasa. La

reducción del sedentarismo se debe asociar al cumplimiento de las recomendaciones de actividad física, para conseguir un IMC y un porcentaje de grasa corporal adecuados.

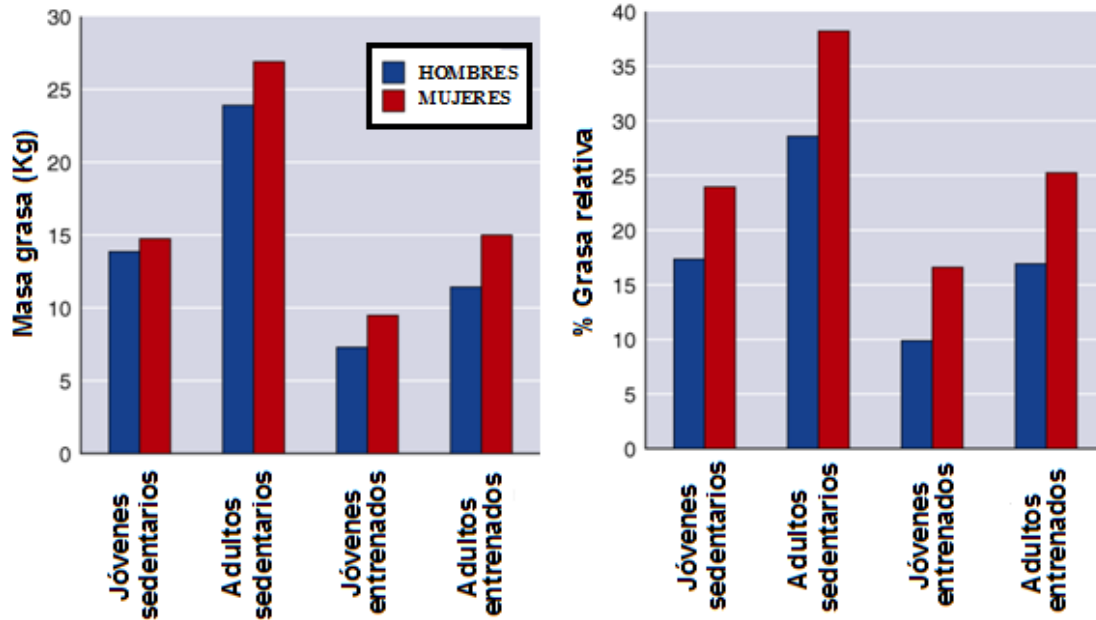
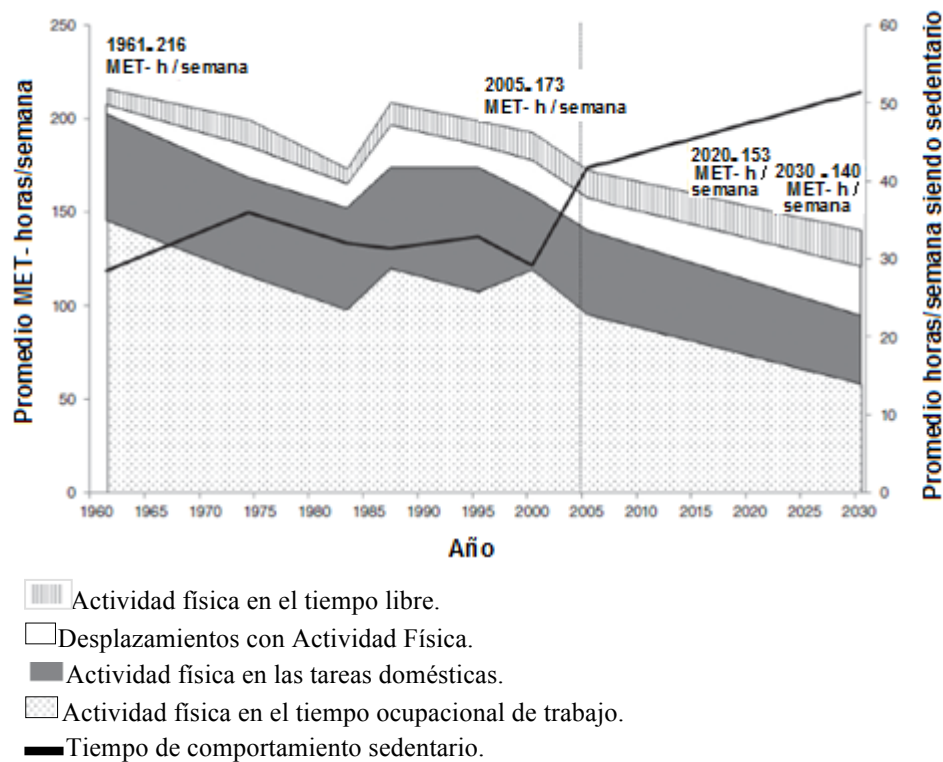


Figura 3: Incremento de la obesidad sarcopénica en las personas inactivas y de avanzada edad. Modificado de Jack et al. (60).

### 3. LA INACTIVIDAD FÍSICA

Los niveles de actividad física en los cuatro ámbitos (laboral, de ocio, de transporte y doméstico) han disminuido sustancialmente con el paso de los años, con previsiones de retroceso muy severas a nivel mundial. En 2010, el 81 % de adolescentes de entre 11 y 17 años (84 % niñas y 78 % niños) y alrededor del 23 % de los adultos de 18 o más años de edad aportaron datos de no ser suficientemente activos (20 % de hombres y 27 % mujeres). Porcentajes que se ven incrementados en los países de ingresos elevados, con un 26 % y 35 % de hombres y mujeres de población adulta, respectivamente, que poseen niveles más elevados que el 12 % de hombres y 24 % de mujeres de los países de bajos ingresos económicos, que no cumplen las recomendaciones mínimas de actividad física que promueve la OMS (33).

En EEUU se espera que para el 2030 la población adulta sólo realice una media actividad física de 126 MET horas/semana mientras se está despierto, en comparación a los 235 MET horas/semana que se realizaban en 1965. A esto se añade el paso de unas 25 horas/semanales de sedentarismo a 40 h/semana, entre las dos fechas (Figura 4). Estos datos son similares en UK, Brasil y China (34) y previsiblemente habrá una tendencia equivalente en el resto del mundo. En España carecemos de datos longitudinales en relación a la AF y el sedentarismo. Datos recientes del estudio ANIBES indican que el 27,0 % de la población adulta (18-75 años) y el 55,4 % de los niños y adolescentes (9-17 años) no cumplen las recomendaciones internacionales de AF (niños y adolescentes: <420 min/semana Actividad física moderada - vigorosa (AFMV) y adultos <150 min/semana Actividad Física Moderada (AFM) o <75 min/semana Actividad Física Vigorosa (AFV) (42).



**Figura 4. Horas a la semana de actividad física de los adultos de Gran Bretaña y horas a la semana de comportamiento sedentario medido en Equivalentes Metabólicos de Tareas (MET) desde 1961 a 2005 y pronosticado desde 2006 a 2030.** (Modificado de Ng & Popkin, 2012) (34).

Fuente: Estudios multinacionales del uso del tiempo (MTUS)v. 5.52 (1961, 1983, 1967) y v5.8 (1974,1995,2000, 2005). Aplicando el compendio de actividad física que mide los valores de intensidad en MET y reporta el tiempo de gasto físico a través de la codificación de 41 MTUS de actividades ocupacionales.

Actualmente, la OMS recomienda realizar en niños de 5-17 años al menos 60 min de AFMV todos los días. Para adultos de 18-64 años, al menos un mínimo de 150 minutos a la semana de AFM o 75 min/semana de AFV, en periodos de al menos 10 minutos y sabiendo que el doble de minutos de este tipo de trabajo aportaría beneficios extras, así como trabajar la fuerza muscular de los grandes grupos musculares, para acondicionar físicamente nuestro cuerpo con esta capacidad, en al menos dos sesiones semanales. Las personas mayores de 65 años deberían, además, cumplir las recomendaciones mínimas del grupo de edad anterior, incluir dos sesiones en las cuales trabajar

el equilibrio, para prevenir las caídas, principalmente en personas de movilidad reducida (35) (Tabla 1).

Las recomendaciones mínimas de actividad físicas pautadas por la OMS no se cumplen y los índices de inactividad física son cada vez más elevados para cualquier grupo de edad (36). A pesar de los conocidos beneficios que el cumplimiento de dichas recomendaciones pueden aportar sobre el control del peso corporal y de la salud en general (37).

**Tabla 1. Recomendaciones de actividad física, encomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2010 (35).**

Grupo de EDAD	RECOMENDACIÓN DE ACTIVIDAD FÍSICA	COMENTARIOS ADICIONALES
5 – 17 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los niños y jóvenes de 5 a 17 años deben acumular <b>al menos 60 minutos</b> de actividad física de <b>intensidad moderada a vigorosa diariamente</b>.</li> <li>- Cantidades de más de 60 minutos de actividad física proporcionan beneficios de salud adicionales.</li> <li>- La mayoría de la actividad física diaria debe ser aeróbica. Deberían incluirse actividades de intensidad vigorosa, incluyendo aquellas que fortalecen músculo y hueso, al menos 3 veces por semana.</li> </ul>	<p>Para este grupo de edad, las actividades de carga de hueso pueden realizarse como parte de jugar, correr, girar o saltar.</p> <p>Con el fin de mejorar la aptitud cardiorrespiratoria y muscular, salud ósea y biomarcadores de la salud cardiovascular y metabólico.</p>
18 – 64 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adultos deberían practicar al menos <b>150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada</b> durante toda la <b>semana</b> o hacer al menos <b>75 minutos de actividad física aeróbica vigorosa</b> a lo largo de la <b>semana</b> o una <b>combinación equivalente</b> de actividad de <b>intensidad moderada y vigorosa</b>.</li> <li>- Actividad aeróbica debe realizarse en <b>franjas</b> de al menos <b>10 minutos de duración</b>.</li> <li>- <u>Para beneficios de salud adicionales, deben incrementar su actividad física aeróbica de intensidad moderada a 300 minutos por semana, o participar en 150 minutos de actividad física aeróbica vigorosa por semana, o una combinación equivalente de actividad de intensidad moderada y vigorosa.</u></li> <li>- Actividades de <b>fortalecimiento muscular</b> deben hacerse implicando los principales grupos musculares en <b>2 ó más días</b> a la <b>semana</b>.</li> </ul>	<p>Para estos grupos de edad, la actividad física incluye la actividad física de tiempo libre (por ejemplo: caminar, bailar, jardinería, senderismo, natación), transporte (por ejemplo caminando o en bicicleta), laborales (si el individuo todavía trabaja), las tareas del hogar, juegos, deportes o ejercicio planeado, en el contexto de las actividades diarias, familia y comunidad.</p> <p>Con el fin de mejorar la aptitud cardiorrespiratoria y muscular, ósea y funcional de la salud, reducir el riesgo de las enfermedades no transmisibles, depresión y deterioro cognitivo.</p>
> 65 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ídem</b> grupo de <b>adultos</b> de <b>18 a 64 años</b>.</li> <li>- Trabajar el <b>equilibrio</b> y la <b>coordinación</b> para <b>evitar caídas</b>.</li> <li>- Cuando los adultos mayores no pueden hacer la cantidad recomendada de actividad física debido a las condiciones de salud, deberían estar físicamente activos en función de lo que permitan su condición.</li> </ul>	

### 3.1. Patrones de actividad física y sedentarismo diferenciados por sexo:

Por sexo existe una marcada diferencia entre los patrones de actividad física total y, en concreto, el porcentaje de tiempo de AFMV que realiza el sexo masculino con respecto al femenino a todas las edades, sufriendo ambos un descenso con la edad. Los niveles de sedentarismo son prácticamente iguales por sexo en la etapa preescolar, pero progresivamente va en aumento en ambos sexos con el paso de las etapas escolares, siendo mayor en las mujeres y ocurre una regresión en la etapa adulta, donde a mayor edad es más elevado el tiempo de sedentarismo del hombre con respecto al de la mujer (38).

### 3.2. Patrones del IMC relacionados con el nivel de educación y sexo:

Es también sabido, como el nivel académico de las personas, valorado mediante la clasificación internacional estándar ISCED (version1997: nivel ISCED 0–2, 3 y 4, 5 y 6) se correlaciona de forma inversamente proporcional con el índice de masa corporal (IMC), en todos los rangos de edad y prácticamente en la mayoría de países europeos, ofreciendo datos más significativos en las mujeres que en los hombres.

### 3.3. Diferencias de IMC entre los países del Norte y Sur de Europa:

También existe diferencia entre la prevalencia de obesidad y sobrepeso de los países del Norte y del Sur de Europa, siendo mucho más elevados los IMC en los países del Sur (39), tal y como muestran estudios realizados con adolescentes. Analizando los resultados obtenidos en el proyecto HELENA en Suecia, Austria, Bélgica, Alemania, Francia y Hungría, como países representativos del Norte, frente a los datos obtenidos de la representación de los países Europeos del Sur, a través de los países como España, Italia, Grecia (incluido Creta) e Italia y que a su vez se asocia con niveles inferiores en cuanto a la recomendación de los niveles mínimos de actividad física recomendados y por tantos llevando estilos de vida más sedentarios. (40).

### 3.4. Diferencias de la práctica de actividad física con respecto al lugar de residencia:

Por otro lado, parece ser que el tamaño del área de residencia condiciona el nivel de actividad física en algunas de las tareas diarias, con independencia del nivel económico de las personas. Así se ha determinado, a nivel europeo en el proyecto SPOTLIGHT que ofrece valores más elevados de comportamientos sedentarios en las personas que habitan áreas de residencia más extensas, al

Physical activity: anything more than energy expenditure

igual que a su vez emplean más tiempo al día en transporte activo las personas que viven en áreas urbanas, con respecto a las que lo hacen en el medio rural, con independencia del estatus económico (41, 42). Si analizamos el tipo de actividad física, en alguna región de España se ha comprobado cómo en adultos de más de 65 años la cantidad de actividad física de las personas que viven en zonas rurales es mayor que la de las personas que lo hacen en medios urbanos (43), y ocurre lo mismo a nivel nacional con los adolescentes (44), aportando también mejores niveles de condición física cardiorrespiratoria y muscular, así como IMC y pliegues subcutáneos de grasa más bajos los jóvenes que viven en el medio rural con respecto a los que viven en el medio urbano (45).

### *3.5. Razones manifestadas hacia el retroceso de actividad física:*

Aunque la mayoría de los jóvenes, adolescentes y adultos reconocen los beneficios que la práctica regular de actividad física, efectuada de forma apropiada, tiene sobre la salud, existen barreras y falta de adherencia para adquirirla como un hábito de vida (46). Las diferentes causas para incumplir las recomendaciones de actividad física que ofrece la OMS son diversas, desde la falta de recursos de las instituciones, no encontrar compañeros con quien realizar ejercicio, la ausencia de recursos económicos suficientes, etc. Pese a ello, hay un denominador común para todos los rangos de edad y que parece ir en aumento y ser la causa principal del declive en cuanto a la práctica de actividad física y es la ausencia o falta de tiempo, uno de los motivos principales que indican las personas para poder llevar a cabo una vida más activa (47, 48).

## **4. EJERCICIO FÍSICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

A nivel mundial, la primera causa de mortalidad viene dada por enfermedades relacionadas con el aparato circulatorio (49, 50). En nuestro país, según los datos del INE de 2013, las enfermedades cardiovasculares supusieron la principal causa de muerte con un 30,01 %/año, con un porcentaje más elevado en mujeres que en hombres y la cifra, en lugar de reducirse, parece ser, según los datos globales y la mayor esperanza de vida, va a continuar en aumento.

Por otro lado, podemos denominar como factor de riesgo, a todas aquellas variables o situaciones que aumentan la probabilidad de sufrir una determinada enfermedad. Los factores de riesgo cardiovascular se pueden dividir en dos bloques: modificables (tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes, estrés, obesidad y sedentarismo) y no modificables: (genética, edad y sexo).

El sedentarismo y la inactividad física se asocian a la obesidad y todas ellas están determinadas como una de las principales causas de riesgo cardiovascular, precisamente la enfermedad isquémica cardíaca y enfermedad cerebrovascular, que en su conjunto suponen un 60 % de

todas las muertes de este tipo, aunque todas ellas podríamos englobarlas bajo un denominador común: la arterioesclerosis y su principal complicación a través de la aterotrombosis. La Sociedad Americana del Corazón y otras entidades de reconocido prestigio como el ACSM reconocen que las recomendaciones de actividad física deberían darse en su conjunto, junto con la adquisición de un comportamiento que demuestre y ponga en práctica hábitos de vida saludables (buena alimentación, disminución del uso de bebidas alcohólicas y supresión del tabaquismo y control del estrés), algo que ya hizo nuestro grupo en 2008 (51).

El uso de la actividad física como método de rehabilitación cardíaca tiene su origen en los años 50. En 1951, Levine y Lown indicaron los beneficios del realizar cambios posturales y movilización precoz en pacientes con infarto de miocardio (52). En esos años Morris y col. observaban las fatales consecuencias que tenía la inactividad física en el trabajo (5) y lógicamente transferible a cualquier ámbito global de la vida. Aunque no fue hasta a partir de la década de 1970 cuando aparecieron las primeras unidades de cuidados del corazón, comenzando entonces lo que hoy se conoce como rehabilitación cardíaca. En la actualidad estos servicios mantienen el objetivo de facilitar la recuperación física, fisiológica y emocional, y posibilitar por tanto una salud integral a los pacientes que han sufrido una patología cerebrovascular o isquémica del corazón.

En España la atención primaria y secundaria no cuenta con una red global del tratamiento preventivo y rehabilitador de las enfermedades cardiovasculares, aunque estamos seguros de que las ideas que están emergiendo y el impulso de los colectivos médicos deportivos, de atención primaria, pediatras y demás personal dedicado al ámbito de la salud, terminarán implantando los mismos en el sistema sanitario. Hay varios centros hospitalarios que ya cuentan con programas rehabilitadores y constituyen un ejemplo de cómo deberemos promover y mejorar sus ideas para prevenir, tratar y rehabilitar a los pacientes que pueden encontrarse en riesgo evidente de sufrir, estén o hayan padecido alguna enfermedad cardiovascular. Buscando además de una mejora de la salud y calidad de vida de las personas, junto con un ahorro en el coste sanitario debido a la disminución de ingresos y tratamientos hospitalarios.

## **5. EJERCICIO FÍSICO Y FUNCIÓN COGNITIVA**

La investigación entre la relación de la práctica de ejercicio físico y su repercusión en la función cognitiva es relativamente reciente. Los estudios sobre el sedentarismo han tenido una visión reducida únicamente hacia el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, obesidad o diabetes. Aunque en la actualidad existe evidencia científica para demostrar el efecto que tiene el ejercicio físico o la ausencia del mismo, en enfermedades relacionadas directamente con la función cognitiva, al mismo tiempo que se conoce como cualquier factor estresante de la vida, puede ser reducido con la



práctica habitual de ejercicio físico.

El efecto que tiene la práctica de ejercicio físico sobre el aspecto cognitivo del ser humano, es un hecho que ha interesado desde hace ya muchos años, pero es en las últimas décadas cuando está adquiriendo dimensiones científicas emergentes más notorias. Esto probablemente se deba a dos cuestiones principales, ambas relacionadas entre sí, una de ellas el aumento desmesurado de enfermedades psicosociales y la otra el avance tecnológico, con nuevas técnicas para observar, medir y analizar los datos obtenidos en los diferentes casos de estudio. Son cada vez mayores las conclusiones que se obtienen tanto de los efectos agudos como crónicos que el ejercicio físico puede tener para regular y modificar la función cognitiva del ser humano a cualquier edad, tales como la inteligencia o capacidad de razonar de forma más rápida y abstracta, la concentración en las tareas, retención de conocimientos, rendimiento académico o laboral y el general en cualquier aspecto de la vida relacionado con la función cognitiva y socio-afectiva (6-8).

Está demostrado que el ejercicio ejerce un efecto inductor de la síntesis de neurotransmisores. En el caso concreto de la serotonina presenta un papel importante de la inhibición de los estados de ira y agresión, regulación de la temperatura corporal, el humor, el sueño, la sexualidad y el apetito, entre otros. Durante el ejercicio físico de intensidad submáxima y larga duración, cuando se produce la lipólisis y mayor liberación de los ácidos grasos al torrente sanguíneo, entrando en funcionamiento la vía lipolítica aeróbica, los ácidos grasos evitan la unión del triptófano a la albúmina plasmática, el triptófano queda libre y puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica y transformarse en serotonina.

Los neurotransmisores tienen un profundo impacto en los estados de ánimo, en el sueño y en nuestra función motora. El funcionamiento inadecuado de los mismos puede ocasionar desde pérdidas funcionales momentáneas, debido a la mala transmisión de nuestros impulsos nerviosos por vía aferente a nuestro cerebro como en la respuesta por la vía eferente para inervar las células motoras que ejecutan el movimiento, como otras patologías más a largo plazo, como la depresión, pérdida de memoria o hasta demencia tipo Alzheimer (53). La evidencia científica sugiere que la nutrición es un aspecto también muy importante para prevenir el deterioro cognitivo.

Muchas personas mayores pierden o tienen el apetito reducido debido a las bajas concentraciones plasmáticas y cerebrales del neuropéptido Y, así como de adrenalina neuronal, ambos compuestos son favorecedores de la estimulación del apetito.

Los problemas cognitivos y psicológicos representan un reto para las sociedades modernas. Estudios epidemiológicos han demostrado tasas de entre el 10-20 % de prevalencia en niños y adolescentes, con problemas psicológicos y conductuales y se viene estimando que en torno a un tercio de los mismos (4,7 % del total) necesitarían tratamiento psicológico (54) (55). La

depresión y la ansiedad son los trastornos más comunes, aunque también los trastornos de alimentación aparecen como una de las causas más comunes entre jóvenes, principalmente en el género femenino (56). En las escuelas de educación primaria el porcentaje de alumnos con desórdenes y trastornos de déficit de atención con hiperactividad es muy elevado. Existen datos que indican que el 11,32 % del total de los niños de entre 6 y 11 años lo padecen, distinguiendo un porcentaje mayor entre niños (66,7 %) comparado con el 33,3 % de las niñas (57).

El ejercicio físico regular se ha demostrado que tiene efectos muy positivos sobre los niños que poseen estos problemas de conducta, ya que incrementa notablemente el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), elemento esencial para el desarrollo normal del cerebro, que se asocia directamente con la conducta y promueve salud y calidad de vida, cuando sus valores se incrementan por la acción del ejercicio físico.

También existen multitud de estudios que demuestran que un mayor grado de participación en actividades físicas curriculares (Educación física) y extracurriculares poseen efectos beneficios sobre el funcionamiento cognitivo y el rendimiento académico en niños y adolescentes. Por otro lado y en contraposición con lo anterior, hay evidencias consistentes entre la asociación negativa entre la salud mental y el comportamiento sedentario (58) y asociaciones de comorbilidad con problemas mentales, provocados por estas conductas inactivas.

Asimismo, existen complejas relaciones entre envejecimiento, nutrición y ejercicio físico, que adquieren una mayor complejidad si además se correlacionan con la variable función cognitiva. En los últimos años se ha comprobado que las enfermedades neurodegenerativas cursan con una pérdida de células nerviosas que conducen a una pérdida de funcionalidad en la vida de las personas que la sufren. Al mismo tiempo se sabe que un mayor grado de condición física, principalmente muscular, provoca beneficios en el estado cognitivo y que en su globalidad nos aportará mayor grado de salud mental, física y emocional, con lo que se gana en salud y calidad de vida y aumenta la longevidad.

De todas las enfermedades relacionadas con el deterioro cognitivo asociadas con la edad, la demencia tipo Alzheimer es sin duda la más prevalente, trastorno neurodegenerativo, con varias fases que pueden llegar a durar de entre 10 a 12 años y en la que la acción del ejercicio puede ayudar a prevenir y paliar la evolución de la misma (53).

## 6. CONCLUSIONES

Es evidente que como perspectiva de futuro debemos intentar cambiar los conceptos como sedentarismo, inactividad física, mala alimentación, falta de horas de sueño y demás hábitos nocivos para nuestro organismo, por sus contrapuestos equivalentes. Porque cada vez hay más evidencia de que el declive funcional y el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles, como la obesidad, emana de la interacción de las mencionadas

causas. La ciencia farmacéutica y médica avanza para intentar principalmente poner un tratamiento contra la epidemia de enfermedades crónicas que nos invade progresivamente. Pero, según lo revisado en este artículo, el ejercicio físico puede considerarse como una medicina real y demostrada para prevenir y tratar estas enfermedades.

## 7. REFLEXIÓN PERSONAL

"Exercise is Medicine" es una iniciativa global respaldada por el ACSM que pretende entre sus objetivos promocionar e implantar tratamientos preventivos y terapéuticos de programas de ejercicio físico adaptados a cada persona, iniciada en los centros de atención primaria. Este ambicioso proyecto tiene el propósito de disminuir la prevalencia de sedentarismo y aumentar la práctica de actividad física reduciendo los riesgos de salud asociados a la inactividad física. Además de que el ejercicio físico constituya un pilar básico en el tratamiento de las enfermedades crónicas no transmisibles de mayor prevalencia en nuestro país, entre ellas la obesidad.

La red de investigación en actividad física y salud (EXERNET; [www.spanishexernet.com](http://www.spanishexernet.com)), que agrupa a la mayoría de grupos de investigación españoles en actividad física y salud, impulsora de la red nacional de ("Exercise is Medicine")(CURSIVA) en España, apoya la idea en la que se posicionó el ACSM, indicando que:

*"Aunque ninguna cantidad de actividad física puede frenar el proceso biológico de envejecimiento, hay suficientes evidencias de que el ejercicio físico regular puede minimizar los efectos fisiológicos de un estilo de vida sedentario y aumentar la esperanza de vida, limitando el desarrollo y progresión de las enfermedades crónicas y condiciones incapacitantes"*. El reciente lanzamiento de Exercise is Medicine Spain pretende dar impulso y promover y continuar este posicionamiento en España.

Además de los centros de salud y atención primaria, consideramos las escuelas como un lugar idóneo para promover la práctica de actividad física, ya que es un lugar donde acuden todos los niños de forma constante y a una edad temprana, adecuada para conseguir inculcar unos hábitos de estilo de vida saludables que se mantengan en el futuro en la edad adulta. Para ello, se considera al profesorado del área de educación física como el verdadero promotor e impulsor de la idea, y al resto de la comunidad educativa como su verdadero aliado que repercutirá en la salud de todas las personas en un futuro y su consecuente aumento de calidad de vida durante el transcurso de sus vidas.

## 8. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no poseen ningún conflicto de intereses.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. Epub 2014/06/02.
2. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(2):459-71. Epub 2009/01/08.
3. Kelishadi R, Mirmoghtadaee P, Najafi H, Keikha M. Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardio-metabolic risk factors. *J Res Med Sci: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2015;20(3):294-307. Epub 2015/06/26.
4. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjostrom M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(1):1-11. Epub 2007/11/29.
5. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953;265(6796):1111-20; concl. Epub 1953/11/28.
6. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):58-65. Epub 2007/12/21.
7. Chaddock L, Erickson KI, Prakash RS, Kim JS, Voss MW, Vanpatter M, et al. A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. *Brain Res*. 2010;1358:172-83. Epub 2010/08/26.
8. Bherer L, Erickson KI, Liu-Ambrose T. A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res*. 2013;2013:657508. Epub 2013/10/09.
9. Ruiz JR, Castro-Pinero J, Artero EG, Ortega FB, Sjostrom M, Suni J, et al. Predictive validity of health-related fitness in youth: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2009;43(12):909-23. Epub 2009/01/23.
10. Hankinson AL, Daviglius ML, Bouchard C, Carnethon M, Lewis CE, Schreiner PJ, et al. Maintaining a high physical activity level over 20 years and weight gain. *Jama*. 2010;304(23):2603-10. Epub 2010/12/16.
11. Levine JA. Non-exercise activity thermogenesis (NEAT). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16(4):679-702. Epub 2002/12/07.
12. Cheval B, Sarrazin P, Pelletier L. Impulsive approach tendencies towards physical activity and sedentary behaviors, but not reflective intentions, prospectively predict non-exercise activity thermogenesis. *Plos One*. 2014;9(12):e115238. Epub 2014/12/20.
13. Schubert MM, Sabapathy S, Leveritt M, Desbrow B. Acute exercise and hormones related to appetite regulation: a meta-analysis. *Sports Med*. 2014;44(3):387-403. Epub 2013/11/01.
14. Bailey DP, Broom DR, Christmas BC, Taylor L, Flynn

- E, Hough J. Breaking up prolonged sitting time with walking does not affect appetite or gut hormone concentrations but does induce an energy deficit and suppresses postprandial glycaemia in sedentary adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;1-8. Epub 2016/02/13.
15. Blundell JE, Gillett A. Control of food intake in the obese. *Obes Res.* 2001;9 Suppl 4:263S-70S. Epub 2001/11/15.
  16. Martin M, Slaby K, Radvansky J, Dankova M, Vetrovska R, Mikes O, et al. Modulation of energy intake and expenditure due to habitual physical exercise. *Curr Pharm Des.* 2016. Epub 2016/04/20.
  17. Achten J, Gleeson M, Jeukendrup AE. Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(1):92-7. Epub 2002/01/10.
  18. Egan B, Ashley DT, Kennedy E, O'Connor PL, O'Gorman DJ. Higher rate of fat oxidation during rowing compared with cycling ergometer exercise across a range of exercise intensities. *Scand J Med Sci Sports.* 2015. Epub 2015/06/11.
  19. Takagi S, Sakamoto S, Midorikawa T, Konishi M, Katsumura T. Determination of the exercise intensity that elicits maximal fat oxidation in short-time testing. *J Sports Sci.* 2014;32(2):175-82. Epub 2013/09/11.
  20. Izquierdo M, Ibanez J, K HA, Kraemer WJ, Larrion JL, Gorostiaga EM. Once weekly combined resistance and cardiovascular training in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(3):435-43. Epub 2004/04/13.
  21. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjonna AE, Stolen T, Loennechen JP, Hansen HEM, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci (Lond).* 2008;115(9):283-93.
  22. Rojo-Tirado MA, Benito PJ, Peinado AB, Zapico AG, Calderon FJ. Discriminant models to estimate the body weight loss after a six-month long diet and exercise-based intervention. *J Sports Med Phys Fitness.* 2016;56(1-2):79-84. Epub 2015/02/05.
  23. Benito PJ, Bermejo LM, Peinado AB, Lopez-Plaza B, Cupeiro R, Szendrei B, et al. Change in weight and body composition in obese subjects following a hypocaloric diet plus different training programs or physical activity recommendations. *J Appl Physiol (1985).* 2015;118(8):1006-13. Epub 2015/02/28.
  24. Blair SN, Archer E, Hand GA. Commentary: Luke and Cooper are wrong: physical activity has a crucial role in weight management and determinants of obesity. *Int J Epidemiol.* 2013;42(6):1836-8. Epub 2014/01/15.
  25. Aparicio-Ugarriza R, Mielgo-Ayuso J, Benito PJ, Pedrero-Chamizo R, Ara I, Gonzalez-Gross M. Physical activity assessment in the general population; instrumental methods and new technologies. *Nutr Hosp.* 2015;31 Suppl 3:219-26. Epub 2015/02/27.
  26. Ara I, Aparicio-Ugarriza R, Morales-Barco D, Nascimento de Souza W, Mata E, Gonzalez-Gross M. Physical activity assessment in the general population; validated self-report methods. *Nutr Hosp.* 2015;31 Suppl 3:211-8. Epub 2015/02/27.
  27. Pedrero-Chamizo R, Gomez-Cabello A, Melendez A, Vila-Maldonado S, Espino L, Gusi N, et al. Higher levels of physical fitness are associated with a reduced risk of suffering sarcopenic obesity and better perceived health among the elderly: the EXERNET multi-center study. *J Nutr Health Aging.* 2015;19(2):211-7. Epub 2015/02/05.
  28. De Bourdeaudhuij I, Verloigne M, Maes L, Van Lippevelde W, Chinapaw MJ, Te Velde SJ, et al. Associations of physical activity and sedentary time with weight and weight status among 10- to 12-year-old boys and girls in Europe: a cluster analysis within the ENERGY project. *Pediatr Obes.* 2013;8(5):367-75. Epub 2012/12/15.
  29. Fletcher E, Leech R, McNaughton SA, Dunstan DW, Lacy KE, Salmon J. Is the relationship between sedentary behaviour and cardiometabolic health in adolescents independent of dietary intake? A systematic review. *Obes Rev.* 2015;16(9):795-805. Epub 2015/06/23.
  30. Tanaka C, Reilly JJ, Huang WY. Longitudinal changes in objectively measured sedentary behaviour and their relationship with adiposity in children and adolescents: systematic review and evidence appraisal. *Obes Rev.* 2014;15(10):791-803. Epub 2014/06/06.
  31. Blair SN, Sallis RE, Hutber A, Archer E. Exercise therapy - the public health message. *Scand J Med Sci Sports.* 2012;22(4):e24-8. Epub 2012/03/21.
  32. Chastin SF, Ferriolli E, Stephens NA, Fearon KC, Greig C. Relationship between sedentary behaviour, physical activity, muscle quality and body composition in healthy older adults. *Age ageing.* 2012;41(1):111-4. Epub 2011/07/14.
  33. WHO. Physical activity: Levels of insufficient physical activity. 2015; Disponible en: (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/>)
  34. Ng SW, Popkin BM. Time use and physical activity: a shift away from movement across the globe. *Obes Rev.* 2012;13(8):659-80. Epub 2012/06/15.
  35. WHO. World Health Organization global recommendations on physical activity for health. WHO, 2010.
  36. Verloigne M, Van Lippevelde W, Maes L, Yildirim M, Chinapaw M, Manios Y, et al. Levels of physical activity and sedentary time among 10- to 12-year-old boys and girls across 5 European countries using accelerometers: an observational study within the ENERGY-project. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2012;9:34. Epub 2012/04/03.
  37. Van Dyck D, Cerin E, De Bourdeaudhuij I, Hinckson E, Reis RS, Davey R, et al. International study of objectively measured physical activity and sedentary time with body mass index and obesity: IPEN adult

- study. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(2):199-207. Epub 2014/07/06.
38. Spittaels H, Van Cauwenberghe E, Verbestel V, De Meester F, Van Dyck D, Verloigne M, et al. Objectively measured sedentary time and physical activity time across the lifespan: a cross-sectional study in four age groups. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2012;9:149. Epub 2012/12/20.
  39. Ortega FB, Ruiz JR, Labayen I, Martinez-Gomez D, Vicente-Rodriguez G, Cuenca-Garcia M, et al. Health inequalities in urban adolescents: role of physical activity, diet, and genetics. *Pediatrics*. 2014;133(4):e884-95. Epub 2014/03/19.
  40. Ruiz JR, Ortega FB, Martinez-Gomez D, Labayen I, Moreno LA, De Bourdeaudhuij I, et al. Objectively measured physical activity and sedentary time in European adolescents: the HELENA study. *Am J Epidemiol*. 2011;174(2):173-84. Epub 2011/04/07.
  41. Dyck DV, Cardon G, Deforche B, De Bourdeaudhuij I. Urban-rural differences in physical activity in Belgian adults and the importance of psychosocial factors. *J Urban Health*. 2011;88(1):154-67. Epub 2011/01/29.
  42. Compennolle S, Oppert JM, Mackenbach JD, Lakerveld J, Charreire H, Glonti K, et al. Mediating role of energy-balance related behaviors in the association of neighborhood socio-economic status and residential area density with BMI: The SPOTLIGHT study. *Prev Med*. 2016;86:84-91. Epub 2016/01/23.
  43. Cancela Carral JM, Ayan Perez C. Influencia de los factores sociodemograficos en la actividad fisica habitual de la tercera edad: un estudio piloto. *Aten Primaria*. 2008;40(5):264-5. Epub 2008/05/17.
  44. Mielgo-Ayuso J, Aparicio-Ugarriza R, Castillo A, Ruiz E, Avila JM, Aranceta-Batrina J, et al. Physical Activity Patterns of the Spanish Population Are Mostly Determined by Sex and Age: Findings in the ANIBES Study. *Plos One*. 2016;11(2):e0149969. Epub 2016/02/26.
  45. Chillon P, Ortega FB, Ferrando JA, Casajus JA. Physical fitness in rural and urban children and adolescents from Spain. *J Sci Med Sport*. 2011;14(5):417-23. Epub 2011/05/31.
  46. CSD. Los hábitos deportivos de la población escolar en España. 2011. Disponible en: (<http://www.csd.gob.es/csd/estaticos/dep-escolar/encuesta-de-habitos-deportivos-poblacion-escolar-en-espana.pdf>)
  47. Strazdins L, Broom DH, Banwell C, McDonald T, Skeat H. Time limits? Reflecting and responding to time barriers for healthy, active living in Australia. *Health Promot Int*. 2011;26(1):46-54. Epub 2010/10/19.
  48. Alsubaie AS, Omer EO. Physical Activity Behavior Predictors, Reasons and Barriers among Male Adolescents in Riyadh, Saudi Arabia: Evidence for Obesogenic Environment. *Int J Health Sci*. 2015;9(4):400-8. Epub 2015/12/31.
  49. OMS. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009. Disponible en: ([http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf))
  50. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60. Epub 2012/12/19.
  51. Gonzalez-Gross M, Gomez-Lorente JJ, Valtuena J, Ortiz JC, Melendez A. The "healthy lifestyle guide pyramid" for children and adolescents. *Nutr Hosp*. 2008;23(2):159-68. Epub 2008/05/30.
  52. Levine SA, Lown B. "Armchair" treatment of acute coronary thrombosis. *J Am Med Assoc*. 1952;148(16):1365-9. Epub 1952/04/19.
  53. Scherder E, Eggermont L, Sergeant J, Boersma F. Physical activity and cognition in Alzheimer's disease: relationship to vascular risk factors, executive functions and gait. *Rev Neurosci*. 2007;18(2):149-58. Epub 2007/06/28.
  54. Prior M. Childhood temperament. *J Child Psychol Psychiatry*. 1992;33(1):249-79. Epub 1992/01/01.
  55. Prior M, Smart D, Sanson A, Oberklaid F. Does shy-inhibited temperament in childhood lead to anxiety problems in adolescence?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(4):461-8. Epub 2000/04/13.
  56. Martin GC, Wertheim EH, Prior M, Smart D, Sanson A, Oberklaid F. A longitudinal study of the role of childhood temperament in the later development of eating concerns. *Int J Eat Disord*. 2000;27(2):150-62. Epub 2000/02/05.
  57. Venkata JA, Panicker AS. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in primary school children. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(4):338-42. Epub 2014/01/25.
  58. Tremblay MS, Leblanc AG, Janssen I, Kho ME, Hicks A, Murumets K, et al. Canadian sedentary behaviour guidelines for children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011;36(1):59-64; 5-71. Epub 2011/02/18.
  59. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med*. 1986;314(10):605-13. Epub 1986/03/06.
  60. Jack H, Wilmore JC, Costill DL. Fisiología del esfuerzo y del Deporte. Barcelona. 5ª Edición, S.L. Editorial Paidotribo, 2004.



## Early interventions to prevent childhood obesity: the case of Mexico

**Title in Spanish:** *Intervenciones tempranas para prevenir la obesidad infantil: el caso de México*

Javier Villanueva-Sánchez<sup>1,\*</sup>, Adrián Guillermo Quintero-Gutiérrez<sup>1</sup>, Guillermina González-Rosendo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición y Alimentos Funcionales. Centro de Desarrollo de Productos Bióticos. Instituto Politécnico Nacional. Yautepec, Morelos, México.

**ABSTRACT:** The traditional model of nutritional transition in Mexico has been topped. The nutritional deficiencies have not been solved and childhood obesity has grown to become a problem of alarming magnitude where more than 3 million children of school-age have overweight or obesity. In this paper some policies, strategies and programs that have emerged during the twenty-first century for the prevention and/or combat to obesity in schools from Mexico are reviewed. Under the perspective of socio ecological model is argued the obesogenic environment, some settings and stakeholders, as well as some approaches suggested in the design, development, supplement and improvement of achievements around the prevalent obesity among the younger population in the country. The description and analysis it develops into 5 sections: State policies, Institutions; Civil organizations, Families, Intervention models for the prevention and control of obesity and experiences of the research group. It is intended that the analyzed information here will support the objective and chronological assessment, the scientific interest and interactive work done by the state, specialized institutions, organized society and the immediate environment of Mexican children, which undoubtedly raises overcome challenges still pending.

**RESUMEN:** En la población de México el modelo tradicional de la transición nutricional ha sido rebasado. Los problemas de deficiencias nutrimentales no han sido resueltos y la obesidad infantil ha llegado a convertirse en un problema de magnitud alarmante donde existen más de 3 millones de niños y niñas, en edad escolar, con sobrepeso u obesidad. En este trabajo se revisan algunas políticas, estrategias y programas que han surgido durante esta primera época del siglo veintiuno, relativos a la prevención y/o combate de la obesidad escolar en México. Bajo la perspectiva de un modelo socio ecológico, se intenta argumentar el ambiente obesogénico, algunos escenarios y actores involucrados, así como algunos planteamientos sugeridos en el diseño, desarrollo, complemento y mejora de los logros en torno a la obesidad prevalente en la población más joven del país. La descripción y análisis se desarrolla en 4 secciones: Políticas de estado, Las Instituciones; Organizaciones Civiles, Familias y Modelos de intervención para la prevención y control de la obesidad. Se pretende que la información que aquí se analiza sirva de apoyo en la valoración objetiva y cronológica, del interés científico y el trabajo interactivo realizado por el Estado, las instituciones especializadas, la sociedad organizada y el ambiente inmediato de los niños de México, que sin duda, plantea retos aun pendientes por superar.

\*Corresponding Author: [jvillanuevas@ipn.mx](mailto:jvillanuevas@ipn.mx)

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 158-171

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

Language of Manuscript: Spanish

### 1. INTRODUCCIÓN

En la población de México se ha rebasado el modelo tradicional de la transición nutricional, pues sin estar resueltos los problemas de deficiencias nutrimentales que aparecen muy temprano en la vida, la obesidad se ha convertido en un problema de magnitud alarmante en la infancia. Datos de la Encuesta Nacional de Salud en Escolares de 2008, describió que existen en México 4.5 millones de estudiantes con sobrepeso y obesidad, más de 3 millones de estudiantes de nivel primaria y cerca de un millón 500 mil estudiantes de secundaria (1). Por su parte, las autoridades mexicanas identifican entre las principales causas del sobrepeso y la obesidad: una mayor ingesta energética, incremento en el poder adquisitivo, acceso a mayor número de alimentos procesados por avance tecnológico, patrones de consumo que se trasladan a los hijos, desarrollo industrial y tecnológico mundial que propicia que la actividad laboral se vuelva más sedentaria

(2). Las enfermedades no transmisibles causaron 75 % del total de las muertes y 68 % de los años de vida potencialmente perdidos. Las principales causas de muerte fueron enfermedad isquémica del corazón (EIC), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cerebrovascular y cirrosis hepática. El porcentaje de mortalidad atribuible a DM2 e Hipertensión Arterial (HTA), fue mayor a 17 % del total de las enfermedades no transmisibles en México durante 2006 (3), las cuales tienen una importante asociación con la obesidad (4). Este escenario múltiple y peligroso para cualquier estado de economía emergente, agota esperanzas de alcanzar el bienestar de todos sus habitantes y con ello retrasa sus anhelos de productividad y competencia internacional.

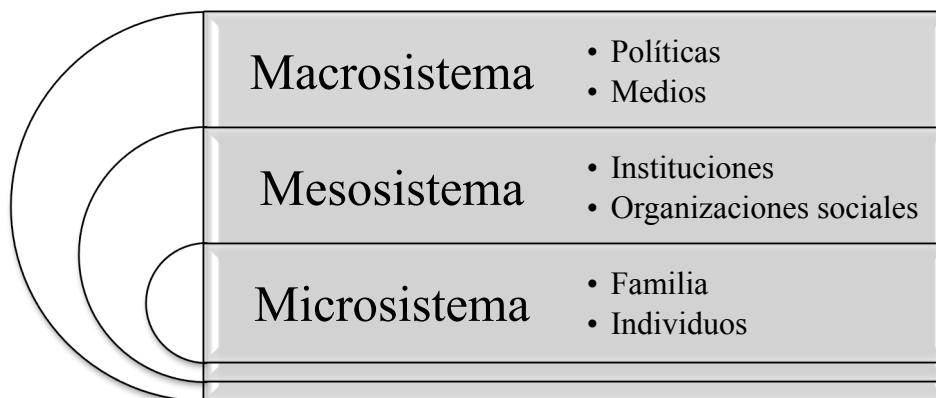
Las experiencias internacionales han mostrado que la obesidad es un problema multicausal y de escenarios diversos (5), tal que desde que fue descrito el aumento de la magnitud y trascendencia del sobrepeso y obesidad en

nuestro país, se han planteado medidas que, a pesar de ser bien intencionadas, han debido pasar por procesos de discusión y decisión difíciles de afrontar por las múltiples aristas y los distintos actores que con menor o mayor grado de interés influyen en el adecuado desarrollo, aplicación y éxito de las medidas. Las acciones propuestas en el país, coinciden en lo general y complementan las recomendaciones de la OMS, que delinea tres factores detonantes de la obesidad, sobre los que hay que actuar: a) el consumo elevado de productos de bajo valor nutricional y contenido elevado de azúcar, grasa y sal como los “snacks” y la comida rápida, b) la ingesta habitual de bebidas azucaradas y c) la actividad física insuficiente (6).

En concordancia con esto, expertos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos han analizado el impacto positivo de distintas intervenciones, entre ellas los programas de promoción de la salud en escuelas y en centros de trabajo, así como orientación individual de las personas en riesgo en atención básica. Esto último al considerar que los niños con al menos un padre obeso, o que no han sido suficientemente amamantados al seno materno, tienen más probabilidades de ser obesos (7). Revisiones sistemáticas de

intervenciones sobre la obesidad infantil sugieren que las intervenciones de corto plazo para prevenir la obesidad en los niños pueden ser eficaces si son cuidadosa y minuciosamente planeadas, implementadas, supervisadas y evaluadas periódicamente; y que las intervenciones individuales tienen menos probabilidades de tener éxito; por lo tanto, para hacer frente a la complejidad de la obesidad infantil, se requieren intervenciones que operen en múltiples niveles (8-10).

En este trabajo se hará una revisión de las políticas de estado; estrategias y programas institucionales y de las organizaciones civiles; el entorno familiar e individual y actividades concretas del grupo de investigación relativos a la prevención y/o combate de la obesidad en México, bajo la visión holística que proporciona el modelo socio ecológico, a fin de argumentar el ambiente obesogénico persistente (**Figura 1**), así como planteamientos existentes para complementar y mejorar los logros en torno al grave problema de obesidad en la población más joven del país. Se entenderá por ambiente obesogénico como aquel entorno físico, económico, social y cultural que tiene algún grado de influencia sobre el balance energético positivo de una población (11).



**Figura 1. Niveles de actuación para prevenir la obesidad en un ambiente obesogénico.** Adaptado de Swinburn *y col.* (11). Se describen los niveles de actuación, las acciones o actores involucrados en cada escenario como guía de reflexión para el diseño, aplicación y evaluación de intervenciones para prevenir o controlar la epidemia de obesidad.

## 2. POLÍTICAS DE ESTADO

Desde el inicio de esta década se han promovido y dirigido acciones concretas relacionadas con la prevención de la obesidad. En el año 2010 se creó, por decreto presidencial, el Consejo Nacional para la Prevención y Control de las Enfermedades Crónicas no Transmisibles (CONACRO), instancia federal para desarrollar, coordinar y evaluar intervenciones para la lucha contra la obesidad y las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), dicho consejo está conformado por el sector salud y seis secretarías federales: Educación, Agricultura, Trabajo, Hacienda, Economía y Desarrollo Social (12). Este consejo suscribió el Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria (ANSA), que demarcó las directrices generales (13) y, más tarde, con el cambio de administración, se originó la Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la

Diabetes (3) que concretó la implementación de impuestos a las bebidas azucaradas (14) y modificaciones a la reglamentación sobre publicidad de bebidas azucaradas, alimentos densamente energéticos y suplementos alimenticios (15, 16).

En el marco del ANSA se plantearon 10 objetivos prioritarios (**Tabla 1**), seis de ellos condicionados a la participación social y cuatro limitados a la responsabilidad individual de la ciudadanía (13). La Secretaría de Educación, en coordinación con la de Salud (SS), establecieron los lineamientos generales para el expendio o distribución de alimentos y bebidas en los establecimientos de consumo escolar de los planteles de educación básica (17) y para dar soporte a esta decisión, se generaron listas de alimentos y bebidas permitidos en escuelas primarias y secundarias, con casi 400 productos y agua simple, entre los cuales se encontraban: leche, 7 productos; yogurt y

lácteos fermentados, 9; jugos de frutas y verduras, 6; néctares, 12; botanas, 83; galletas, pastelillos, confites y postres, 185; alimentos líquidos de soya, ninguno; alimentos líquidos de soya con jugo, ninguno; oleaginosas y leguminosas secas, 17; y quesos para lunch, 2. Esta lista fue seleccionada a partir de un registro-solicitud de las

empresas ante una instancia de expertos de la Secretaría de Salud (18), hecho que seguramente dificultó la operatividad de la medida en las escuelas, al requerir capacitación de los directivos para distinguir entre las diferentes opciones (19).

**Tabla 1. Objetivos prioritarios establecidos en el ANSA**

1.	Fomentar la actividad física en los entornos escolar, laboral, comunitario y recreativo con la colaboración de los sectores público, privado y social.
2.	Aumentar la disponibilidad, accesibilidad y consumo de agua simple potable.
3.	Disminuir el consumo de azúcar y grasas en bebidas.
4.	Incrementar el consumo diario de frutas y verduras, leguminosas, cereales de granos enteros y fibra en la dieta, aumentando su disponibilidad, accesibilidad y promoviendo su consumo.
5.	Mejorar la capacidad de toma de decisiones informadas de la población sobre una dieta correcta a través de un etiquetado útil, de fácil comprensión y del fomento del alfabetismo en nutrición y salud.
6.	Promover y proteger la lactancia materna exclusiva hasta los seis meses de edad, y favorecer una alimentación complementaria adecuada a partir de los 6 meses de edad.
7.	Disminuir el consumo de azúcares y otros edulcorantes calóricos añadidos en los alimentos, entre otros, aumentando la disponibilidad y accesibilidad de alimentos reducidos o sin edulcorantes calóricos añadidos.
8.	Disminuir el consumo diario de grasas saturadas en la dieta y reducir al mínimo las grasas <i>trans</i> de origen industrial.
9.	Orientar a la población sobre el control de tamaños de porción recomendables en la preparación casera de alimentos, poniendo accesibles y a su disposición alimentos procesados que se lo permitan, e incluyendo en restaurantes y expendios de alimentos, tamaños de porciones reducidas.
10.	Disminuir el consumo diario de sodio, reduciendo la cantidad de sodio adicionado y aumentando la disponibilidad y accesibilidad de productos de bajo contenido o sin sodio.

ANSA. Acuerdo Nacional de Salud Alimentaria. Elaborado de los datos de Barquera y col. (13).

En las directrices generales para la operación de comedores incluidos en el Programa de Escuelas de Tiempo Completo (PETC) se enfatizó el consumo de diferentes verduras y frutas, preferentemente frescas, locales y de temporada; en lo posible crudas y con cáscara, atendiendo las condiciones de higiene descritas en el ANSA, en las normas oficiales mexicanas NOM-251-SSA1-2009 (20) y NOM-043-SSA2-2012 (21) y en las demás disposiciones jurídicas aplicables. Entre otras disposiciones se enmarcan, por su relevancia con la prevención de la obesidad: limitar la ingesta de grasas, reemplazar la mayoría de las grasas saturadas por grasas de origen vegetal y evitar ácidos grasos *trans*. Consumir cereales de grano entero y sus derivados integrales. Consumir leguminosas como lentejas, habas, garbanzos y otras disponibles en la región, en combinación con los cereales integrales. Servir preferentemente pescados y carnes con bajo contenido de grasas. Limitar el consumo de azúcar y sal, así como aderezos a base de grasa. Toda la sal que se utilice debe ser yodada. Promover el consumo de agua simple potable. Proporcionar bebidas a base de fruta natural sin azúcar añadido de forma esporádica, y no permitir el consumo de otra bebida. Dar preferencia en la preparación de alimentos a técnicas culinarias como asado, hervido, cocimiento a vapor o al horno para reducir la cantidad de grasa agregada (22). En un manual para el diseño de planes de alimentación, elaborado por expertos, se incluyeron dos cuestionarios de opinión dirigidos a escolares y el propio personal para evaluar los servicios de alimentación de las escuelas beneficiarias (23). En el informe de evaluación específica de desempeño 2014-2015

del PETC, publicado por el Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo, aunque solo se incluyen resultados de dotación de recursos e infraestructura de los comedores, se concluye que el programa podría tener una incidencia positiva en el logro de los alumnos de 3°, 4°, 5° y 6° de primaria, tanto en lectura como en matemáticas, notando que el efecto se incrementa de acuerdo al número de años de aplicación (24). Una revisión sistemática de las intervenciones sobre el estilo de vida (la dieta, la actividad física, el comportamiento sedentario y la terapia conductual) para mejorar el rendimiento escolar en niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad ha descrito resultados similares obtenidos en estudios bien dirigidos (25). En el mismo reporte del CONEVAL se comenta que una encuesta de opinión sobre el PETC detectó que el 91 % de los padres beneficiados y de los docentes y el 92 % de los directores, perciben que el programa mejora la educación de los alumnos.

En el año 2012, siguiendo esta misma línea, la SS documentó, a través del programa Escuela y Salud de la SEP, la estrategia “Los 5 pasos para la salud escolar” con los siguientes componentes: i) Actívate ii) Toma agua ii) Come verduras y frutas iv) Mídete y v) Comparte. Para cada componente se describieron metas a alcanzar; por ejemplo, en el primer caso se estableció realizar actividad física durante 30 minutos para adultos y 60 minutos para niñas/os y adolescentes. Para cada acción se establecieron recomendaciones a modo de metas a cumplir por la población escolar incluyendo los profesores, los estudiantes y sus familiares: Paso 1: realizar actividad

física por 30 minutos, y en el caso de niños y adolescentes hasta 60 minutos; Paso 2: beber de 6 a 8 vasos de agua simple potable al día; Paso 3: consumir al menos 5 frutas y verduras al día; Paso 4: moderar el sedentarismo, el consumo de alimentos, el consumo excesivo de bebidas azucaradas y otras conductas sociales con repercusiones en la salud; y Paso 4: compartir las recomendaciones y actividades con amigos, familiares y la comunidad. Se consideró indispensable la participación directa de la población, el apoyo del sector privado y fomentar la responsabilidad de la población sobre sus hábitos y empoderamiento para el cambio (26).

En la Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes impulsada por la Secretaría de Salud, se promovió una línea de acción en materia de comunicación educativa, así como intervenciones como la regulación, control y sensibilización para reducir el consumo de alimentos y bebidas con alta densidad energética y bajo valor nutricional. El blanco de la estrategia fue la población general, particularmente escolares y personas con sobrepeso y obesidad, así como las que padecen enfermedades no transmisibles, principalmente diabetes. El documento delinea tres grandes acciones: i) Establecimiento de un Observatorio Epidemiológico de la Salud relacionado con el sobrepeso, la obesidad y las enfermedades no transmisibles ii) Implantación de un modelo de atención integral con base en la detección temprana y adherencia terapéutica. iii) Información nutricional para el consumidor a través del etiquetado frontal y la publicidad de alimentos y bebidas dirigida al público infantil (3).

Por décadas, en varios países los impuestos aplicados a bebidas azucaradas fueron establecidos con el fin de generar recursos para el Estado. Pero durante los últimos años, el interés en utilizar impuestos para bebidas azucaradas con fines extra fiscales se ha incrementado significativamente. Por ejemplo, del año 1981 al 2012, países como Estados Unidos, Noruega, Samoa, Australia, Polinesia, Fiji, Nauru, Finlandia, Hungría y Francia, han implementado impuestos a los refrescos y las bebidas azucaradas, como medidas de salud pública (27). En el año 2013, como parte del presupuesto federal, la Cámara de Diputados de México aprobó el impuesto sobre bebidas azucaradas y un impuesto sobre las ventas de varios alimentos densamente energéticos que entró en vigor el 1 de enero de 2014. El impuesto especial en no lácteos y bebidas no alcohólicas con adición de azúcar, fue de 1 peso/L con valor equivalente a 6 centavos de dólar americano o 5 céntimos de euro. Dicho aumento representaba aproximadamente el 10 % sobre la base de los precios de 2013. También se generó un impuesto del 8 % sobre una lista definida de alimentos densamente energéticos no esenciales (que contenían más de 275 kcal (1151 kJ) por 100 g (14).

Posteriormente, se reformaron y adicionaron diversas disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad con el fin de proteger la salud de

la población infantil, tal que, en julio del 2014, entró en vigor la regulación de publicidad en televisión abierta y restringida, así como en salas de exhibición cinematográfica para alimentos y bebidas no alcohólicas que no cumplieran con los criterios nutrimentales establecidos en los lineamientos de dicho reglamento. Según lo señalado en los lineamientos, los alimentos y bebidas no alcohólicas que no se ajustaran a los criterios nutrimentales establecidos, sólo podrían publicitarse en televisión abierta y restringida, de lunes a viernes durante los horarios de 00:00 a las 14:30 horas y de las 19:30 a las 23:59 horas. Sábado y domingo de las 00:00 a las 7:00 horas y de las 19:30 a las 23:59 horas o durante la transmisión de telenovelas, deportes, noticieros y series cuya clasificación oficial o de origen, no se consideraba apta para menores de edad. Asimismo, quedaban prohibidos los anuncios de estos productos en salas cinematográficas que transmitían películas de clasificación A y AA (15).

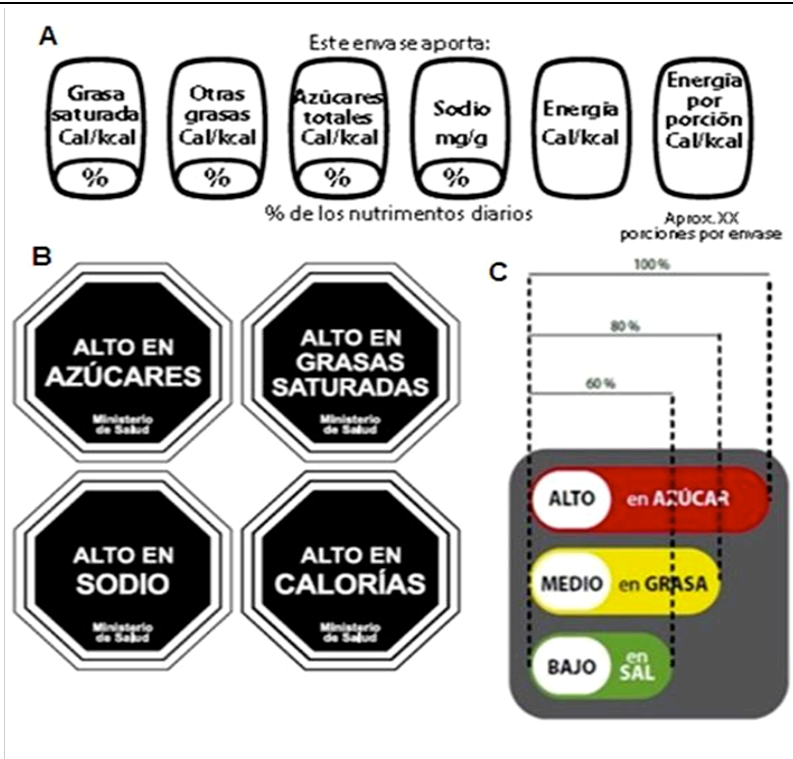
También fueron promovidas modificaciones a regulaciones de publicidad en materia de salud acerca de las disposiciones sobre suplementos alimenticios a través de los artículos 21, 22 y 174 de la Ley mencionada, que literalmente dicen: No podrá presentar a estos productos como estimulantes ni modificadores del estado físico o mental de las personas; no deberá inducir o promover hábitos de alimentación nocivos para la salud; no deberá afirmar que el producto llena por sí solo los requerimientos nutricionales del ser humano; no deberá atribuir a los alimentos industrializados un valor nutritivo superior o distinto al que tengan; no deberá realizar comparaciones en menoscabo de las propiedades de los alimentos naturales; no se deberá presentar información que confunda, exagere o engañe en cuanto a su composición, origen, efectos y otras propiedades del producto, ni ostentar indicaciones preventivas, rehabilitatorias o terapéuticas; y no deberán emplearse denominaciones, figuras y declaraciones relacionadas con enfermedades, síntomas, síndromes, datos anatómicos, fenómenos fisiológicos o leyendas que afirmen que el producto cubre por sí solo los requerimientos nutrimentales del individuo o que puede sustituir alguna comida (15). Interesa su descripción, por la ausencia de información sistematizada o reportes de investigación acerca de su empleo y posible impacto en la sobrealimentación de sujetos con obesidad, entre ellos niños y adolescentes.

Con el fin de cumplimentar los acuerdos previos, en el año 2014, la Secretaría de Economía modificó la normatividad mexicana acerca del etiquetado de alimentos y bebidas no alcohólicas pre envasados que se expenden en el territorio mexicano (NOM-051-SCFI/SSA1-2010), en ella se especifica la declaración nutrimental frontal obligatoria para el caso de las grasas saturadas, otras grasas, azúcares totales, sodio y energía. Se especifica la representación del porcentaje del aporte calórico de grasa saturada, otras grasas y azúcares totales en kilocalorías o calorías, debiendo usar la abreviatura “kcal” o “Cal” y el porcentaje con el signo porcentual “ %”. Los envases de



alimentos y bebidas no alcohólicas, considerados como individuales, deberán realizar la declaración de grasa saturada, otras grasas, azúcares totales, sodio y energía, por el contenido total del envase. Cuando se trate de un envase familiar, en el que el productor opte por declarar por porción: i) La declaración se hará por porción, pieza o medida casera. ii) Se añadirá un ícono en el que se declare la energía total, el cual se ubicará al final de los íconos ii)

Se deberá señalar el número de porciones contenidas en el envase, bajo el último de los íconos (**Figura 2A**). Cabe aclarar que los pre-ensados son alimentos y bebidas no alcohólicas, que son colocados en un envase de cualquier naturaleza, en ausencia del consumidor, y la cantidad de producto contenido en él no puede ser alterada, a menos que el envase sea abierto o modificado perceptiblemente (16).



**Figura 2. Formas de etiquetado de alimentos procesados.** A) Etiquetado de un envase familiar en México. Se especifica la declaración por porción, pieza o medida casera; se añade a los de grasas, azúcares, sodio y energía, un ícono con la energía total; y bajo este último, el número de porciones contenidas en el envase (*Secretaría de Economía* (16)). B) Etiquetado en Chile en forma de disco “pare-alto” que advierte el contenido nutrimental en forma sencilla y uniforme (*Ministerio de Salud*) (32). C) Etiquetado en Ecuador, en forma de semáforo, que advierte con diferenciación de colores y dimensiones en forma relativa sobre el contenido nutrimental (*Ministerio de Salud Pública*) (31).

El esquema de etiquetado establecido por el Estado-gobierno y adoptado por la industria ha generado controversia; por ejemplo, con base en los resultados de un estudio sobre las percepciones del etiquetado frontal, realizado con 122 estudiantes de nutrición (17 a 31 años de licenciatura en nutrición (28)). Se aplicó un cuestionario con 23 preguntas sobre aspectos sociodemográficos y comprensión del etiquetado nutrimental como: 1) identificación del número de porciones por envase o paquete; 2) comprensión de los porcentajes etiquetados; 3) valoración de la calidad nutrimental con base en el etiquetado y, por último, 4) tiempo utilizado en interpretar el etiquetado frontal sin uso de calculadora. Los resultados mostraron que del total de estudiantes encuestados, 67.9 % conocía el etiquetado frontal y, de estos, sólo el 12.5 % fue capaz de definirlo correctamente. El 56.3 % identificó que el número de porciones por envase era mayor a una y, de estos, solamente el 31.7 % fueron capaces de estimar correctamente el contenido energético total del producto.

El tiempo promedio que tardaron en contestar tres preguntas que evaluaban el contenido de energía, azúcares y el número de productos que podían consumir para cumplir con el máximo de azúcares recomendado en el etiquetado, fue de 3.34 minutos. Sólo 1.8 % respondió correctamente a estas preguntas utilizando 6 minutos. Basándose en la información del etiquetado, 59.8 % calificó a una rebanada de pan de caja blanco como saludable para el consumo. Por lo anterior, los autores concluyeron que el formato de etiquetado puede ser difícil de comprender, con información que puede ser engañosa y afectar la decisión acerca de su consumo para un público con pocas habilidades matemáticas y conocimientos limitados en nutrición.

Por su parte, la organización civil “Alianza por la Salud Alimentaria”, que agrupa diversas organizaciones de consumidores, pequeños productores, profesionistas, en nota de prensa en su sitio web, ha declarado recientemente que la SS debe reconsiderar los criterios nutrimentales

utilizados en las políticas regulatorias actuales, pues su lectura es de difícil interpretación (29), el cual contrasta con el modelo de la Organización Panamericana de la Salud (2016) que establece un etiquetado de advertencia, tipo semáforo o disco “pare, no siga”, que resulta más entendible por la población general, ya que indica si un producto contiene una cantidad excesiva de un nutrimento como el azúcar (30). En la Figura 2 se observan comparativamente los etiquetados reglamentados en México (A), Ecuador (B) con forma de semáforo (31) y Chile (C) con forma de alto-para (32), estas dos últimas con figuras, que podrían ser más claras y fáciles de interpretar.

### 3. LAS INSTITUCIONES ESPECIALIZADAS

Las regulaciones actuales en materia de publicidad fueron sustentadas por la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (COFEMER); que fue creada en el año 2000, como órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Economía del Gobierno Federal de México, institución que revisa el marco regulatorio nacional, diagnostica su aplicación y elabora propuestas legislativas y administrativas, así como programas de regulación. Al respecto, en el año 2012, publicó el documento “El problema de la obesidad en México: diagnóstico y acciones regulatorias para enfrentarlo”. En ese trabajo se desarrolla un modelo de análisis de base económica acerca de la regulación de la publicidad y sobre las externalidades que la obesidad induce en la productividad de la sociedad y las empresas, concluyendo lo siguiente: *“los padres generan una externalidad negativa a sus hijos al transmitirles sus patrones de consumo lo cual, sumado al hecho de que los infantes no asimilan la información disponible de manera que decidan una alimentación que favorezca su salud en el largo plazo, contribuye significativamente a generar fallas de mercado que ameritan alguna intervención tendiente a modificar las conductas individuales de consumo”* (2). Esto confirma cómo a través de instituciones especializadas, incluso distintas de la procuración de la salud, el Estado-gobierno legitima su papel en la evaluación de necesidades convergentes, establece medidas y regula las relaciones entre empresas y la población acerca del consumo de productos alimentarios.

La Secretaría de Salud en México, regula y proporciona servicios preventivos y de atención a la salud de la población en las vertientes clínica y poblacional. Bajo los ordenamientos de esta Secretaría existen los Institutos Nacionales de Salud; entre ellos, el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), que posee en su estructura orgánica el Centro de Investigación en Nutrición y Salud (CINyS) que en su sitio de internet declara su compromiso de mejorar el estado de nutrición de la población y optimizar los sistemas de salud a través de la investigación, la divulgación y la docencia (33). Cuenta

con un equipo altamente capacitado para realizar investigación en nutrición pública y epidemiología de la nutrición con 370 publicaciones: artículos científicos, capítulos de libros y libros referidos hasta el año 2010; además tiene vínculos con distintas instituciones de excelencia dedicadas a la investigación en nutrición pública.

Un estudio longitudinal acerca de las compras de bebidas gravadas en México realizado por investigadores de este Instituto; mediante visitas quincenales a una muestra de 6,500 hogares ubicados en 53 ciudades con más de 50,000 habitantes de 28 estados y la Ciudad de México; pudo demostrar que, a un año de su implementación, el impuesto a bebidas azucaradas logró una disminución promedio del 6 % en las compras de estos productos y alcanzó 12 % en diciembre de 2014. La reducción promedio en el año equivale a un descenso en el consumo de bebidas azucaradas de 4.2 litros por persona, con reducciones mayores en los sectores de ingresos más bajos. En contraste, el mismo estudio reveló que las compras de bebidas no gravadas aumentaron en promedio 4 %, debido principalmente a un aumento en las compras de agua embotellada. Sugiriendo con esto que los consumidores están sustituyendo bebidas azucaradas por bebidas saludables (34).

Los datos resultan promisorios, aunque aun hace falta corroborar si esta medida ha impactado en la disminución de las prevalencias de sobrepeso y obesidad en la población, pues otro estudio realizado por el mismo equipo de trabajo, reveló disparidades en los precios por región del país y tamaño del envase de las bebidas, encontrado precios más accesibles en bebidas de mayor volumen y paquetes, lo que hace especular que esto podría incentivar el sobreconsumo en lugar de reducirlo que es el objetivo del impuesto (35).

Más recientemente, el INSP ha declarado en su página web su postura ante la posibilidad de reducir en 50 % el impuesto especial sobre producción y servicios (IEPS) a las bebidas con hasta 5 g/100 ml de azúcares añadidos, recomendando. Ante la evidencia de sus estudios, sería deseable un incremento, en lugar de la disminución a dicho impuesto. Se argumenta que la medida generaría un mensaje confuso para la población, ya que 5 g/100 ml de azúcares sigue siendo un consumo no recomendado. Se ejemplifica que un envase de refresco de 600 ml con 5 g/100 ml de azúcar, aporta en total, 30 g de azúcar, cantidad que supera el máximo de consumo diario recomendado para el cuidado de la salud establecido por la OMS, que es de 25 g para adultos con una dieta de 2000 kcal. Y para el caso de los niños pequeños, los valores sobrepasan los recomendados por la OMS, que establece para niños preescolares, un límite superior de 16 g de azúcar (36).

**Tabla 2. Estrategias de mercadotecnia para mantener ventas.**

Tipo de promoción	Frecuencia	Características y puntos de venta
Reducción de precios por descuento directo	+++	Supermercados, tiendas de conveniencia, refrescos de cola. Mayor reducción azucaradas no carbonatadas
Reducción por compra de más de un producto	+++	Supermercados, tiendas de conveniencia. Refrescos de cola
Paquetes de bebidas	+++	Presentaciones familiares
Paquete con alimentos	++	Alimentos densamente energéticos
Regalos	++	Alimentos básicos, utensilios de cocina, otras marcas, y regalos para niños. En presentaciones familiares y compra de paquetes
Sorteos	+	Tiendas locales
Dinero indirecto	+	Descuento en próxima compra
Ligada a terceros	+	Combinaciones de productos bebida-pan = descuento. Tiendas locales

Elaborado con información de Velasco y col. (37).

Complementa esta línea de investigación, un estudio en el que se monitorearon las promociones aplicadas a 57 bebidas azucaradas y no azucaradas (incluyeron 7 tipos de bebidas: refrescos de cola, refrescos de sabores, bebidas azucaradas no carbonatadas, néctares, polvos, para preparar bebidas, agua natural y mineral, y bebidas sin azúcar) (37). Durante los años 2014-2015 se visitaron, cada quince días, 19 puntos de venta de la Ciudad de México: Tiendas de venta al por mayor, tiendas locales, tiendas de conveniencia y supermercados. En cada visita se registraron todas las promociones encontradas de la muestra de bebidas de diferentes clases y presentaciones. Como se muestra en la Tabla 2, se definieron y analizaron 8 tipos de promociones de venta: reducción de precios por descuento directo, reducción por compra de más de un producto, regalo, paquetes de bebidas, paquete con alimentos, sorteo, dinero indirecto, ligada a terceros. El descuento directo, la reducción de precio en la compra de más de un producto y paquete de bebidas fueron las principales promociones. La táctica de precios fue la más utilizada por la industria de bebidas. Los regalos ofrecidos incluyen: alimentos básicos (arroz, aceite, sopa de pasta, frijoles y leche), utensilios de cocina, otras bebidas de nuevos productos o de la misma compañía, y regalos dirigidos para niños. Los autores sugieren que los regalos resultan atractivos, ya que los usuarios recuperan parte del

costo de las bebidas azucaradas en productos básicos, lo que supera el impuesto que se aplica a estas bebidas, pues el ahorro representa más de \$1. Los regalos se ofrecían principalmente en la compra de presentaciones familiares y paquetes de bebidas. Los paquetes de bebidas se integraban con presentaciones familiares y eran productos de las mismas compañías. Por ejemplo “Fresca” y “Coca-Cola” de 2 L a un precio especial. Se incluían alimentos densamente energéticos, altos en azúcar y sodio para realizar los paquetes con alimentos. Los sorteos eran usualmente dirigidos a adolescentes y jóvenes, aunque también había algunos dirigidos a madres. Durante el periodo se identificaron diversas promociones ligadas a terceros, “Bimbo” y “Coca-Cola” ofrecían \$3.00 de descuento en productos “Bimbo” en la compra de un producto de 600 ml de “Coca-Cola” (*regular, life y light*). En las tiendas de venta al por mayor, la promoción más frecuente fue de paquetes de bebidas. Los paquetes de bebidas con alimentos se presentaban exclusivamente en tiendas de conveniencia y algunas veces en tiendas locales. En supermercados y tiendas de conveniencia las tácticas de precio eran las más utilizadas; sin embargo, la reducción de precio directo estuvo presente sólo en supermercados. En cuanto a las tiendas locales se encontraron principalmente promociones que ofrecían las empresas directamente como ligados a terceros y sorteos. Las

bebidas con mayor número de promociones de precio fueron refrescos de cola representando un 20.4 % y 21.4 % del total de promociones de reducción de precio y reducción de precio en la compra de más de uno, respectivamente. La categoría de bebidas que presentó mayor ahorro en la promoción de reducción de precio fue bebidas azucaradas no carbonatadas. En el caso de reducción de precio en la compra de más de un producto, la categoría de mayor ahorro fue néctares, con una media de -\$2.58. Los rangos de ahorro alcanzaban hasta \$11.00, con una media de \$1.50 para reducción de precio y \$1.70 para reducción de precio en compra de más de uno. Se encontró que durante los meses de primavera-verano se ofrecieron más promociones, para bebidas con impuesto y sin impuesto. La industria de azúcar y bebidas lanzaba campañas contrastantes para promover tanto la actividad física como el consumo de sus productos. Las campañas estaban dirigidas a sectores específicos, utilizaban vínculos emocionales y tenían mucha difusión a través de medios digitales, en los cuales no existe aún regulación en México. En resumen, a través de los resultados se pueden advertir diferentes estrategias que la industria de bebidas en México ha utilizado con el fin de mantener sus ventas y conservar la población consumidora, aun después de la implementación del impuesto a las bebidas azucaradas y de las regulaciones en materia de publicidad.

Como fue descrito en un apartado anterior, la SS emitió el programa de orientación “5 pasos para la salud escolar”. Tuvo como propósito la modificación de hábitos asociados a los factores de riesgo de la obesidad y las ECNT, sin la pretensión de descalificar o generar enfrentamiento con los padres, preparadores de alimentos en las escuelas y la industria alimentaria. La campaña se generalizó a la población y tuvo difusión en medios como radio y televisión y en la actualidad, el mismo contenido, bajo un lema semejante es soportado por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), que ya cuentan con sitios y redes sociales en internet (38)(39). Estas dos instituciones de servicios de salud realizan básicamente acciones de vigilancia, detección de enfermedades y promoción de la salud entre los derechohabientes. Por ejemplo, el programa PREVENIMSS, acrónimo que fusiona el concepto prevención con las siglas del Instituto, realiza mediciones de peso, talla y cintura, pruebas de detección de la Hipertensión, Diabetes, Hipercolesterolemia y entrega a los usuarios guías para el autocuidado de la salud. (40)

La estrategia 5 pasos para la salud escolar tuvo su base en la metodología EPODE de Francia, las siglas se refieren a la expresión ‘Ensemble Prévenons l’Obésité Des Enfants’ - “Vamos juntos a prevenir la obesidad infantil” (41). Esta metodología será comentada con mayor detalle entre los modelos de intervención que se describen más adelante.

Otras estrategias que merecen mención por pretender incidir en la política nutricional para prevenir la obesidad se refieren a las Guías Alimentarias y de Actividad Física a

manera de posicionamiento frente al problema, donde se describen con base en una batería de preguntas y respuestas sustentadas en evidencia científica, recomendaciones para orientar en la materia a población de diferentes rangos de edad y situaciones fisiológicas especiales (42). La publicación está disponible en internet, aunque la limitación principal se encuentra en el acceso, pues lo podrían obtener aquellos sujetos que poseen un dispositivo con acceso a la red y con un nivel de educación suficiente para la completa comprensión del contenido. Se requerirá en todo caso de acompañamiento y evaluación de diseño, accesibilidad y eficacia de estas guías en la prevención y control del problema.

#### 4. ORGANIZACIONES CIVILES

Existen dos tipos de posturas de las organizaciones civiles frente a la regulación de medios o publicidad de alimentos poco nutritivos. Unas a favor de la autorregulación de los medios para publicitar y de la responsabilidad de la sociedad, para consumir productos dirigidos a los niños. En contraparte, existen otras que argumentan la intervención del Estado-gobierno para regular las actividades económicas y sociales alrededor de la alimentación y nutrición, reivindicando derechos de los niños, a la salud, al acceso al agua y la alimentación. Se ha explicado que la diferencia entre legislación y autorregulación radica en que esta última trata de cubrir la distancia entre el derecho y el ideal ético exigible en una actividad social en continuo cambio, como es la publicidad, propiciando que cada quien asuma su parte de responsabilidad (43).

La Fundación Chespirito, institución de asistencia privada (IAP), convergente con la idea de la autorregulación, ofreció estímulos económicos a proyectos de investigación e intervención bajo el programa “Chavos más Sanos: Razones de Peso para Sumar Esfuerzos®”, cuyo objetivo, declara, en su sitio de internet, es “*conocer, evaluar y difundir programas de las organizaciones de la sociedad civil destinados a la prevención, atención y/o investigación de obesidad y diabetes en niños, disminuir la tasa de crecimiento de diagnósticos de niños con diabetes tipo 2 en el país, crear conciencia e incentivar hábitos más sanos en la niñez, así como incidir en las decisiones gubernamentales para el control de calidad alimentaria de los niños, la prevención de la obesidad y las enfermedades que derivan de este padecimiento y la atención médica completa a los niños con diabetes*” (44).

Este planteamiento tiene sus raíces en un proceso anterior dirigido por empresarios mexicanos, pues en el año de 2009 entró en vigor el Código de Autorregulación de Alimentos y Bebidas para el Público Infantil (PABI), elaborado por el Consejo de Autorregulación de Ética Publicitaria (CONAR) y ratificado por 34 de las principales empresas anunciantes de alimentos y bebidas para el público infantil. En este código se establecieron directrices voluntarias en materia de nutrición, fomento de hábitos saludables y promoción de la actividad física (45). Instando al anunciante a una promoción de estilos de vida saludable que no debía limitarse al etiquetado, sino a

incluir también el fomento de la actividad física y la higiene; no incitar al sobreconsumo del producto; evitar expresiones imperativas para persuadir la ingesta, por ejemplo “Ve a la tiendita de la esquina y prueba su delicioso sabor”; y abstenerse de indicar efectos saludables engañosos.

En contraparte, expertos del INSP han descrito algunas limitaciones de dicho código, ya que: no establece criterios nutricionales para la restricción publicitaria; permite el uso de estrategias llamativas para los niños (ofertas, promociones, regalos, concursos); se enfoca en la televisión; y a diferencia de las recomendaciones internacionales definidas por la OMS/OPS, sólo considera a los niños menores de 12 años como sujetos de atención (46).

Aun más, la organización Alianza por la salud alimentaria, la cual agrupa 29 organizaciones civiles, en su sitio en la red describe su “*Compromiso de demandar al Poder Ejecutivo y Legislativo el reconocimiento efectivo de los derechos de la infancia y a la alimentación, el agua y la salud, mediante el desarrollo e implementación urgente de una política integral de combate a la epidemia de obesidad y a la desnutrición.*” En el sitio de internet, plantean un manifiesto de 8 puntos, los cuales parafrasean las evidencias acotadas por instituciones científicas dentro y fuera del país, así como las necesidades percibidas por grupos sociales organizados: 1 Acceso a agua potable. 2 Alimentación saludable en escuelas. 3 Prohibición de publicidad dirigida a la infancia. 4 Etiquetado obligatorio en alimentos y bebidas procesados. 5 Promoción de la dieta tradicional. 6 Seguridad alimentaria. 7 Impuestos a refrescos y alimentos chatarra. 8 Lactancia materna. Además, el sitio divulga información accesible para la población interesada en temas de alimentación, nutrición y obesidad a través de notas periodísticas y videos (47). Por último, es conveniente comentar que esta organización realizó un foro en el año 2015 en el que se compartieron reflexiones alrededor del pequeño productor, políticas agrícolas, la dieta tradicional mexicana, la comercialización, el uso de transgénicos y agrotóxicos, entre las cuales se muestra la idea de que la carencia alimentaria puede tener su origen en la baja disponibilidad e inaccesibilidad de alimentos nutritivos, en tanto que la obesidad se origina por la existencia excesiva de alimentos chatarra (48).

## 5. FAMILIAS

Con base en evidencias de estudios realizados en población de países desarrollados como Estados Unidos (41,49), se han documentado y oficializado estrategias de intervención, que quizá algunos grupos de investigación estén vislumbrando como futuros escenarios de actuación y que en su defecto serían una tarea pendiente en México para completar las intervenciones nutricionales; por ejemplo, la obesidad infantil se ha asociado positivamente con el tiempo dedicado a ver televisión (50, 51). Un estudio derivado de los resultados de una encuesta de representatividad nacional en México, concluyó que niños y adolescentes (10-18 años) pasaban en promedio tres

horas diarias frente a una pantalla. Dos tercios de los participantes excedían las 2 horas establecidas por las recomendaciones internacionales (52). En cuanto a soluciones posibles, un trabajo de revisión publicado recientemente identificó intervenciones conductuales para reducir el tiempo recreacional sedentario frente a la televisión (TV) mediante habilidades de autocontrol para iniciar y mantener el cambio de comportamiento, entre ellas: la educación áulica, el seguimiento y monitoreo, sesiones de entrenamiento o asesoramiento, acompañamiento de base familiar y apoyo social. La evidencia sugiere incluir uno o más componentes adicionales, por ejemplo: el uso de un dispositivo de control electrónico para limitar el tiempo frente a la TV; establecer desafíos para apagar la TV durante varios días; condicionar el tiempo de ver TV al desarrollo de actividad física; uso de pequeños medios de comunicación, por ej.: boletines de asesoramiento para los padres acerca de los riesgos y oportunidades de cambio de conducta (53).

Para ilustrar los esfuerzos que se han hecho en México para diseñar estrategias que incluyan actores clave para prevenir y atender la obesidad escolar es pertinente describir que en el programa de acción en el contexto escolar derivado de la Estrategia Nacional contra la Obesidad y Sobrepeso se estableció, en uno de sus objetivos específicos, desarrollar competencias en los alumnos, padres, maestros y directores para la modificación de las causas que inciden en la salud de los estudiantes, con énfasis en un estado nutricional saludable. En el programa se plantearon entre otros ejes de acción: el enriquecimiento de contenidos y materiales curriculares; ofrecer apoyos diversos para la implementación de acciones de promoción y cuidado de la salud; el desarrollo de competencias de la comunidad educativa para el cuidado de la salud y generación de entornos escolares saludables, el fortalecimiento de la participación de consejos escolares de participación social, directivos, docentes y padres de familia para generar condiciones básicas que favorezcan entornos saludables; y la coordinación interinstitucional e intersectorial entre dependencias gubernamentales, de salud y educación, otras instancias del sector privado, así como organizaciones de la sociedad civil (54). En una revisión sistemática de estudios de intervención para prevenir la obesidad infantil en países de altos ingresos, mostró que las intervenciones de base escolar mediante dieta y ejercicio, en las que se incluían el hogar y la comunidad mostraban una alta efectividad en contraste con experiencias en las que se incluían escenarios y componentes más simples (55). Estos resultados resaltan pues la importancia de la interacción entre diferentes actores del entorno inmediato a los niños y niñas para revertir el problema de obesidad escolar.

## 6. MODELOS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA OBESIDAD

Previo a una intervención es importante esclarecer los diferentes escenarios y actores involucrados. Para el estudio de entornos obesigénicos y con el fin de examinar

la importancia relativa de la transición en nutrición sobre la producción de la obesidad se ha planteado el uso de la modelación por consenso cultural, en el que se involucren diferentes actores a través de tres etapas de análisis: (1) la identificación, por consenso del grupo en estudio, sobre cuestiones importantes relacionadas con el problema de salud; (2) la determinación de los valores atribuidos a esos problemas por ellos mismos; y (3) la identificación de los individuos y los valores que muestran consenso dentro del grupo. El modelo supone que la importancia relativa de las fuerzas locales y globales varía de un lugar a otro y puede ser un factor importante para comparar diferentes escenarios, establecer el diseño de intervención, dirigir su aplicación y prever resultados (56).

Con base en las experiencias adquiridas de un estudio realizado entre 1992 y 2004 en dos localidades del norte de Francia, el programa Ensemble Prévenons l'Obésité des Enfants EPODE (Vamos juntos a prevenir la obesidad infantil), ha permitido coordinar la respuesta social a este problema en ese país. El programa tiene un enfoque de fomento de la capacidad coordinada destinado a reducir la obesidad infantil a través de un proceso social en el que los ambientes locales, escenarios juveniles y las normas familiares son dirigidos y animados a facilitar la adopción de estilos de vida saludables en los niños (es decir, el disfrute de una alimentación sana, el juego activo y la recreación). La filosofía EPODE se basa en múltiples componentes, incluyendo un enfoque positivo para abordar la obesidad, sin estigmatización cultural o social; el aprendizaje gradual y una experiencia de hábitos de vida saludables, hechos a las necesidades de los diferentes grupos socioeconómicos (41).

En la intervención de referencia se impartió educación sobre nutrición en escuelas durante un período de cinco años y se combinó con medidas que afectaron al estilo de vida con el apoyo de profesionales sanitarios y otras figuras locales. Se midió el impacto sobre los conocimientos de alimentación de los niños de las localidades intervenidas en comparación con niños de localidades control. Se descubrió que los niños del programa tenían mejores conocimientos nutricionales que los niños control. Entre los niños de cinco y 12 años, la prevalencia de obesidad permaneció estable (9 %) entre 1992 y 2004 y se duplicó en las localidades de control (18 %). Además, se demostró que los jóvenes pudieron actuar como vehículo eficaz para transmitir información nutricional positiva a los adultos de la comunidad: las recomendaciones científicas dieron como resultado un cambio en el comportamiento nutricional en familias completas. Se observó que, entre las madres de los niños pequeños de las localidades intervenidas, las mediciones de índice de masa corporal aumentaron menos que entre las madres de las localidades control. El programa demostró ser eficaz a todos los niveles socioeconómicos. Las poblaciones más desfavorecidas se vieron tan beneficiadas como las familias más ricas.

En el escenario clínico o de atención individualizada de los problemas de salud, se ha acuñado el término

"Intervención breve" que se refiere a una variedad de encuentros con un paciente que requieren de poco tiempo. Las intervenciones breves surgieron de la investigación del tratamiento de las adicciones que encontró que las intervenciones para los problemas con el alcohol consistentes de 1 a 3 sesiones de aproximadamente 5-30 minutos, fueron tan eficaces como las intervenciones más intensivas y más eficaces que no intervenir (57).

Aunque no ha sido referida como tal, es posible que en México exista ya este tipo de experiencias en la práctica clínica con adultos y podría ser trasladada también a la atención comunitaria de niños obesos. Se ha documentado que las intervenciones breves centradas en la dieta y la actividad física, pueden dar lugar a cambios de corto plazo en el comportamiento y el peso corporal (58). Para lograr esto, tienen que ser dirigidas por personal empático utilizando estrategias de entrevistas motivacionales, con establecimiento de objetivos y autocontrol adaptados a las circunstancias de cada sujeto. La entrevista motivacional es una forma de colaboración, centrada en la persona que es guiada, para elucidar y reforzar la motivación para el cambio. La entrevista motivacional a menudo tiende a programarse por periodos largos de tiempo y toma más tiempo que dar consejos directos. Aunque hay pruebas de que un total de al menos 60 minutos es óptimo, ha demostrado ser eficaz en encuentros breves de solamente 15 minutos. Se sugiere también que los individuos deben ser alentados a buscar apoyo social, como los amigos y los familiares.

Por su naturaleza, este tipo de práctica podría ser implementada como de primer contacto en programas de intervención en población escolar y servir de puente con las dependencias especializadas en casos de obesidad extrema ya con alteraciones metabólicas secundarias detectadas en los niños.

## **7. EXPERIENCIA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN**

Ante la evidencia de que la obesidad infantil en México es de las más altas a nivel mundial y que la mala alimentación y la falta de actividad física están vinculadas con el aumento de peso y los riesgos metabólicos en niños en edad escolar, es necesario incorporar acciones que incidan en el problema en entornos concretos. Estudios realizados por el grupo de investigación del Departamento de Nutrición y Alimentos Funcionales del Centro de Desarrollo de Productos Bióticos, han detectado prevalencias de sobrepeso y obesidad que alcanzan a afectar al 35 % de escolares de escuelas públicas del Estado de Morelos (59). Dicha prevalencia ha sido asociada con hábitos alimentarios que pueden estar incidiendo en el riesgo futuro de enfermedad cardiovascular de los escolares (60). Por lo anterior y ante la oportunidad de desarrollar acciones para aminorar este problema en un entorno escolar, que incluyan la vinculación e interacción de autoridades, especialistas, mentores, niños, padres y expendedores de alimentos, bajo un esquema flexible y armonizador como lo sugieren experiencias internacionales (41, 55, 58, 61, 62), se realizó

una intervención nutricional que tuvo como objetivo determinar si la promoción de una alimentación saludable y de la realización de actividad física mejoran el estado nutricional y otros factores metabólicos de niños obesos. El estudio fue financiado por el Instituto Politécnico Nacional y se realizó en 6 municipios de la región Oriente de Morelos, México.

Los niños participantes mostraron cambios significativos a los 9 meses de iniciada la intervención; se redujo la prevalencia de obesidad extrema (IMC>p97) en 5.7 %, p<0.05. Las prevalencias de glucosa >100mg/dL, se redujeron 22.0 %; de triglicéridos >150mg/dL, 17.7 % y de colesterol total >200mg/dL 16.7 %, todas p=0.01.

Estos resultados permitieron concluir que proporcionar asesoría nutricional en el entorno familiar, escolar y social de los escolares participantes, fue eficaz para mantener una ingesta dietética saludable, así como para lograr la disminución del IMC y las prevalencias de factores relacionados con el síndrome metabólico (obesidad, glucosa y triglicéridos). Se necesitan más estudios para dilucidar si las intervenciones flexibles y armonizadas entre diferentes actores sociales tienen un efecto positivo en la salud futura, lo que podría resultar en una mejora de la expectativa de vida en esta población.

De lo anterior se puede concluir que la solución de la epidemia de Obesidad en México, requiere de la participación multinivel integrada y de una planeación efectiva de acciones de corto, mediano y largo plazos para revertir el proceso social que conlleva. Se pretende que la información que aquí se analiza sirva de apoyo en la valoración objetiva y cronológica, del interés científico y el trabajo interactivo realizado por el estado, las instituciones especializadas, la sociedad organizada y el ambiente inmediato de los niños de México, que sin duda, plantea retos aun pendientes por superar.

## 8. AGRADECIMIENTOS

Los autores desean reconocer a los miembros del Departamento de Nutrición y Alimentos Funcionales por su interés y apoyo en el trabajo de colección de datos durante la intervención en escolares de Morelos que se describe. El proyecto fue financiado con recursos proporcionados por la Dirección de Investigación y Posgrado del Instituto Politécnico Nacional de México (SIP-20150878). El trabajo de revisión fue realizado en el marco del proyecto SIP-20160655.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Shamah-Levy T, Ed. Encuesta Nacional de Salud en Escolares 2008. Cuernavaca (México): Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México 2010.
2. Comisión Federal de Mejora Regulatoria y Fundación Chespirito IAP. El problema de la obesidad en México: diagnóstico y acciones regulatorias para enfrentarlo. Documentos de Investigación en Regulación No. 2012-02. México 2012. Disponible en: (www.cofemer.gob.mx).

3. Secretaría de Salud. Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes. Primera edición, México DF 2013.
4. Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N, *et al.* Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the expert panel on population and prevention science). *Circulation* 2008; 118(4): 428-64.
5. World Health Organization. Population-based prevention strategies for childhood obesity: report of a WHO forum and technical meeting, 2009. Geneva, Switzerland 2010.
6. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Plan de acción para la prevención de la obesidad en la niñez y la adolescencia Washington, DC, USA 2014.
7. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Obesity and the economics of prevention: fit not fat. Paris: OECD Publishing 2010.
8. Young T, Wiysonge C, Schoonees A, *et al.* Interventions for preventing obesity in Children. *Int J Epidemiol* 2014; 43(3): 675-8.
9. Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center. Childhood obesity prevention programs: Comparative effectiveness review and meta-analysis. Comparative effectiveness. Review No.115, 2013.
10. Rausch C, Kovalskys I. Childhood obesity. A review of school-based preventive interventions. *Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios* 2015; 6: 143-51.
11. Swinburn BA, Egger G, Raza F. Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Prev Med* 1999; 29: 563-70.
12. Presidencia de la República. Acuerdo por el que se crea el Consejo Nacional para la Prevención y Control de las Enfermedades Crónicas no Transmisibles, *Diario Oficial de la Federación*, México DF, 2010: 1-4.
13. Barquera S, Rivera J, Campos I, *et al.* Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria. Estrategia contra el sobrepeso y la obesidad. Secretaría de Salud. Primera edición, D.F. México, 2010.
14. Cámara de Diputados del Congreso de la Unión Ley de Impuesto Especial Sobre Producción y Servicios. [Ley del impuesto especial sobre producción y servicios] 2013. Disponible en: (www.diputados.gob.mx).
15. Presidencia de la República. Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en materia

- de Publicidad, Diario Oficial de la Federación, D.F. México 2014: 1-2
16. Secretaría de Economía. Modificación de la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010, Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados - Información comercial y sanitaria, publicada el 5 de abril de 2010. Diario oficial de la Federación, D.F. México 2014: 1-15.
  17. Secretaría de Educación Pública-Secretaría de Salud. Acuerdo mediante el cual se establecen los lineamientos generales para el expendio o distribución de alimentos y bebidas en los establecimientos de consumo escolar de los planteles de educación básica. Diario Oficial de la Federación, D.F. México 2010: 1-23.
  18. Secretaría de Salud-Secretaría de Educación Pública. Guía de alimentos y bebidas en: Lineamientos generales para el expendio y distribución de alimentos y bebidas preparados y procesados en las escuelas del Sistema Educativo Nacional 2014. Disponible en: ([http://alimentosescolares.insp.mx/alimentos\\_permitidos/](http://alimentosescolares.insp.mx/alimentos_permitidos/))
  19. El Poder del Consumidor A.C. El fin del Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria, y la necesidad de una Ley y política integral para el combate a la obesidad, 2012. Disponible en: ([www.elpoderdelconsumidor.org](http://www.elpoderdelconsumidor.org))
  20. Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-251-SSA1-2009, Prácticas de higiene para el proceso de alimentos, bebidas o suplementos alimenticios. 1 de marzo de 2010. Diario Oficial de la Federación, D.F. México 2010: 33-60.
  21. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. 28 de mayo de 2012. Diario Oficial de la Federación, D.F. México 2012: 24-48.
  22. Secretaría de Educación Pública- Secretaría de Salud. Orientaciones para la regulación del expendio de alimentos y bebidas en las escuelas de educación básica. Guía para directivos y docentes. Dirección General de Desarrollo de la Gestión e Innovación Educativa de la Subsecretaría de Educación Básica. Programa Escuela y Salud. Secretaría de Educación Pública, D.F. México, 2010.
  23. Secretaría de Educación Pública. Alimentación recomendable. Diseño de planes de alimentación para el escolar y buenas prácticas de higiene (Manual). Programa Escuelas de Tiempo Completo. Secretaría de Educación Pública. Primera Ed. D.F. México 2009.
  24. CONEVAL. Informe de la evaluación específica de desempeño ejercicio 2014-2015. Valoración de la información de desempeño aportada por el programa. Escuelas de Tiempo Completo. (monografía en línea) Secretaría de Educación Pública 2015. Disponible en: [www.coneval.org.mx/Evaluacion](http://www.coneval.org.mx/Evaluacion)
  25. Martin A, Saunders DH, Shenkin SD, Sproule J. Lifestyle intervention for improving school achievement in overweight or obese children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 14; 3: CD009728.
  26. Córdova JA, Barriguete JA, Radilla CC, *et al.* Estrategia 5 Pasos para la salud escolar. Programa Escuela y Salud. Secretaría de Educación Pública. Dirección General de Desarrollo de la Gestión e Innovación Educativa, D.F. México 2012. Disponible en: ([sep.gob.mx/work/appsite/basica/tca\\_5\\_pasos.pdf](http://sep.gob.mx/work/appsite/basica/tca_5_pasos.pdf))
  27. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Los Impuestos a los Refrescos y a las Bebidas Azucaradas como Medida de Salud Pública. Representación en México. México, D.F 2013. Disponible en: (<http://www.paho.org/mex/>).
  28. Stern D, Tolentino L, Barquera S. Revisión del etiquetado frontal: análisis de las Guías Diarias de Alimentación (GDA) y su comprensión por estudiantes de nutrición en México. Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México, 2011.
  29. Alianza por la Salud Alimentaria (página de inicio en internet). Alianza por la Salud Alimentaria demanda al presidente Peña Nieto derogar regulaciones de etiquetado y publicidad en alimentos y bebidas, por atentar contra salud de niños mexicanos. Nota de prensa. Cd. de México, México, 2014. Disponible en: (<http://alianzasalud.org.mx>).
  30. Organización Panamericana de la Salud. Modelo de perfil de nutrientes de la Organización Panamericana de la Salud. Washington, DC. 2016. Disponible en: (<http://iris.paho.org/>).
  31. Ministerio de Salud Pública. Reglamento Sanitario de Alimentos Procesados para el Consumo Humano. Acuerdo 00004522, Ediciones Legales, Quito, Ecuador 2013. Disponible en: ([www.controlsanitario.gob.ec](http://www.controlsanitario.gob.ec)).
  32. Ministerio de Salud. Reglamento Sanitario de los Alimentos. Decreto 13. Última Versión diferida: 27-06-2016. Disponible en: ([www.leychile.cl](http://www.leychile.cl))
  33. Centro de Investigación en Nutrición y Salud (página de inicio en internet) Instituto Nacional de Salud Pública; Cuernavaca, México. Disponible en: (<http://www.insp.mx/centros/nutricion-y-salud.html>).
  34. Colchero MA, Popkin BM, Rivera JA, Ng SW. Beverage purchases from stores in Mexico under the excise tax on sugar sweetened beverages: observational study. *BMJ* 2016; 352: h6704.
  35. Colchero MA, Salgado JC, Unar-Munguía M, Molina M, Ng S, Rivera-Dommarco JA. Changes in prices after an excise tax to sweetened sugar beverages was implemented in Mexico: Evidence from urban areas. *PLoS ONE* 2015; 10(12): e0144408.
  36. Instituto Nacional de Salud Pública (página de inicio en internet). Posicionamiento del INSP sobre la



- propuesta de reducción del IEPS a las bebidas azucaradas que tengan hasta 5 g de azúcares añadidas por 100 ml. Disponible en: (<http://www.insp.mx/epppo/blog/3838-posicionamiento-insp-propuesta.html>).
37. Velasco A, Hernández P, Aguilar P. Estrategias de mercadotecnia de la industria de bebidas azucaradas. Estudio de monitoreo de promociones de venta y otras estrategias (Monografía). Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México 2015. Disponible en: (<http://www.insp.mx>)
  38. IMSS. Checate, Midete Muevete. Más vale prevenir (página de inicio en internet) disponible en (<http://checatemitetemuevete.gob.mx/>). Última actualización: 2015.
  39. ISSSTE. PrevenISSSTE Cerca de Ti (Página de inicio en internet). Disponible en: (<http://www.prevenissste.gob.mx/#>) Última actualización: 2015
  40. Chavez C. Programas Integrados de Salud (PREVENIMSS). Ensayo. Revista del Hospital General "La Quebrada" 2003; 2, 1, 44-5.
  41. Borys JM, Le Bodo Y, Jebb SA, *et al.* EPODE approach for childhood obesity prevention: methods, progress and international development. *Obes Rev* 2012; 13(4): 299-315.
  42. Bonvecchio A, Fernández-Gaxiola AC, Plazas M, *et al.* Ed. Guías alimentarias y de actividad física en contexto de sobrepeso y obesidad en la población mexicana. Documento de postura. Academia Nacional de Medicina (ANM). Intersistemas, México 2015.
  43. González C. Autorregulación en la publicidad de alimentos para niños a través de PAOS: Un estudio internacional. *Cuadernos Info* 2013; 32: 59-66.
  44. Fundación Chespirito IAP. (Página de inicio en internet). Disponible en: (<http://fundacionchespirito.org/>).
  45. Código de Autorregulación de Alimentos y Bebidas para el público infantil (PABI) (2009). Disponible en: ([www.aba.com.br/noticias/Bimbo.pdf](http://www.aba.com.br/noticias/Bimbo.pdf)).
  46. Instituto Nacional de Salud Pública (página de inicio en internet). Regulación de la Publicidad de Alimentos y bebidas no alcohólicas en México: El Código PABI vs. Regulaciones Internacionales. Disponible en: ([www.insp.mx](http://www.insp.mx))
  47. Alianza por la Salud Alimentaria (página de inicio en internet). Manifiesto por la Salud Alimentaria. Documento. Cd. de México, México, 2014. Disponible en: ([www.actuaporlasalud.org](http://www.actuaporlasalud.org)).
  48. Alianza por la Salud Alimentaria. Foro "Del pequeño productor al consumidor: diversidad y nutrición" Cd. México, México 2015, Disponible en: ([alianzasalud.org.mx](http://alianzasalud.org.mx)).
  49. Community Preventive Services Task Force. Reducing Children's Recreational Sedentary Screen Time: Recommendation of the Community Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2016; 50(3): 416-8.
  50. Hernández B, Gortmaker SL, Colditz GA, *et al.* Association of obesity with physical activity, television programs and other forms of video viewing among children in Mexico city. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(8): 845-54.
  51. Tremblay MS, LeBlanc AG, Kho ME, *et al.* Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011; 8: 98.
  52. Janssen I, Medina C, Pedroza A, Barquera S. Tiempo frente a pantalla en niños y adolescentes mexicanos: resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. *Salud Publica Mex* 2013; 55: 484-91.
  53. Ramsey L, Rooks-Peck CR, Finnie RK, *et al.* Community Preventive Services Task Force. Reducing Recreational Sedentary Screen Time: A Community Guide Systematic Review. *Am J Prev Med* 2016; 50(3): 402-16.
  54. Secretaría de Educación Pública- Secretaría de Salud. Programa de Acción en el Contexto Escolar. Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria. Estrategia contra el Sobrepeso y la Obesidad. Secretaría de Educación Pública, Primera Ed. México DF 2010.
  55. Wang Y, Wu Y, Wilson RF, *et al.* Childhood Obesity Prevention Programs: Comparative Effectiveness Review and Meta-Analysis. Comparative Effectiveness Review No. 115. AHRQ Publication. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality 2013. Disponible en: ([www.effectivehealthcare.ahrq.gov](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov))
  56. Ulijaszek SJ. Frameworks of population obesity and the use of cultural consensus modeling in the study of environments contributing to obesity. *Econ Hum Biol* 2007; 5(3): 443-57.
  57. Kaner EF, Beyer F, Dickinson HO, *et al.* Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18;(2): CD004148.
  58. Cavill N, Hillsdon M, Anstiss T. Brief interventions for weight management. Oxford: National Obesity Observatory 2011.
  59. González G, Villanueva J, Alcantar VE, *et al.* Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes de escuelas de tiempo completo de Morelos, México. *Nutr Hosp* 2015; 32: 2588-93.
  60. Quintero AG, González G, Rodríguez NA, *et al.* Omisión del desayuno, estado nutricional y hábitos alimentarios de niños y adolescentes de escuelas públicas de Morelos, México, CyTA - *J Food* 2014; 12(3): 256-62.
  61. Instituto Nacional de Salud Pública. Prevención de la obesidad en niños y adolescentes de origen mexicano: Taller de colaboración Estados Unidos-México. Primera edición, Cuernavaca, México 2007.

Early interventions to prevent childhood obesity: the case of Mexico

62. Lake A, Townshend T. Obesogenic environments: exploring the built and food environments. *J R Soc Promot Health* 2006; 126(6): 262-7.



## Diet and risk of cardio-vascular diseases in Spain. The DRECE Project

**Title in Spanish:** *Dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en España. El Proyecto DRECE*

José Antonio Gutiérrez Fuentes<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Especialista en Medicina Interna, Endocrinología y Nutrición, y Aparato Digestivo. Presidente del Instituto DRECE de Estudios Biomédicos.

**ABSTRACT:** The global current situation of the obesity as great public health problem and its implications all over the world is reviewed. The project DRECE (Diet and Risk of Cardiovascular Diseases in Spain) and some of its contributions to the knowledge of obesity and its complications in Spain are presented. Finally, an approximation is made to the actual knowledge of obesity's pathophysiology.

**RESUMEN:** Se repasa la situación global actual de la obesidad como gran problema de salud pública y sus implicaciones en todo el mundo. Se presenta el proyecto DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España) y algunas de sus aportaciones al conocimiento de la obesidad y sus complicaciones en España. Finalmente se hace una aproximación al conocimiento fisiopatológico de la obesidad.

\*Corresponding Author: jagutierrezfuentes@gmail.com  
172-181

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

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

Language of Manuscript: Spanish

### 1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema serio, frecuente y creciente. Se estima que en la actualidad más de 1.600 millones de personas se encuentran por encima de su peso ideal, de los que más de 500 millones son obesos. Sorprende la alta prevalencia en regiones históricamente consideradas infra-nutridas. Ello incluye no solo a diferentes países iberoamericanos, sino particularmente a los de Oriente Medio y Oceanía, China, Australasia, Vietnam y las Islas del Pacífico, comenzando a observarse prevalencias notables en África y Asia. En general, la obesidad es más prevalente entre las mujeres, y en Europa lo es más en los países mediterráneos. En los EEUU, más de dos tercios de la población presentan sobrepeso u obesidad, siendo factor corresponsable de más de 300.000 fallecimientos cada año, con unos costes estimados enormes para la sanidad.

Ante la creciente sensibilidad por esta situación, la OMS admitió en 2001 que nos encontramos ante una pandemia que aceptó llamar "globesity" en un intento de atraer la atención sobre el problema global, y, lo que es más preocupante en términos de salud pública, su continua expansión y crecimiento, especialmente entre los niños y adolescentes. Esta situación podría poner en peligro los años de expectativa de vida ganados en el último siglo.

No es nueva la preocupación por la obesidad, y notables esfuerzos han sido planteados para su tratamiento desde hace siglos. Sin embargo, hasta recientemente, no había tenido consideración de enfermedad, en el sentido de identificarla como un objetivo específico de tratamiento médico. Ello, ha supuesto notables avances en su

conocimiento y en el desarrollo de investigaciones, aplicaciones industriales, tratamientos de diferente índole, ya dietéticos, ya orientados al ejercicio físico o a la búsqueda de medicamentos útiles. De nuevo, datos de los EEUU muestran un gasto anual en medicamentos o técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad que supera los 4.000 millones de dólares, en tanto el mercado de remedios OTC para la pérdida de peso supera anualmente los 50.000 millones.

Ahora bien, conceptualmente hablando, el tratamiento de la obesidad no debería suponer un grave problema. Conocemos desde hace muchos años la manera de afrontarlo: tan simple como procurar un adecuado balance energético, en el sentido de ingresos vs gastos. Esta simplificación ha llevado a considerar la obesidad como un problema personal fundamentado en la falta de voluntad de cada uno para mantenerse en su peso ideal. Sin embargo, hoy, este concepto está cambiando dramáticamente y alejando del individuo la exclusiva "culpabilidad".

En los EEUU el comité asesor del 2010 *Dietary Guidelines for Americans*, señala a la obesidad como "la mayor amenaza para la salud pública", y pone de relieve que "las recomendaciones dietéticas básicas no han variado sustancialmente en los últimos 30 años...", pero añade que "cada vez se ha hecho más difícil comer bien..." Y continúa, "mientras no se cambie el entorno alimentario, a las personas les resultará muy difícil seguir las guías o recomendaciones dietéticas..." En el Reino Unido, el *UK Foresight Report* envía un mensaje similar: "la obesidad es una de las cargas del mundo moderno, en el que los alimentos de alto valor o densidad calórica resultan

abundantes y las tecnologías que ahorran trabajo (físico) proliferan...” En este entorno, “el exceso ponderal perjudicial para la salud se hace frecuente en relación con la elección individual de la dieta, el ejercicio dejado de practicar y el llamado estilo de vida”. Nos enfrentamos, por tanto, a una red compleja de factores sociales y biológicos que nos hacen vulnerables a la ganancia de peso, y ello hace que el objetivo deba orientarse a limitar el ambiente “obesogénico” en que vivimos inmersos y al que estamos expuestos.

La obesidad, por su gran prevalencia y trascendencia sanitaria y social, interesa tanto a investigadores y especialistas -sobre todo internistas, endocrinólogos y cardiólogos- como a aquellos médicos e investigadores que desean profundizar en su conocimiento.

Es materia cada vez mejor conocida que en esta enfermedad multifactorial juegan otros factores como los condicionantes genéticos, y que las consecuencias deletéreas de la obesidad obedecen a complejas interacciones con otras enfermedades y a mecanismos asimismo complejos que explican el deterioro del paciente y la aparición de complicaciones.

Junto con la obesidad, la diabetes supone una verdadera pandemia del siglo XXI que acarrea un riesgo cierto de padecer otras enfermedades como las cardiovasculares, o incluso el cáncer.

## **2. EL ESTUDIO DRECE: DIETA Y RIESGO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN ESPAÑA**

La arteriosclerosis y las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen, junto con el cáncer, la primera causa de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados. Las ECV son aquellas que afectan al corazón o a los vasos sanguíneos (arterias y venas). Mientras que técnicamente el término se refiere a cualquier patología que interese al sistema cardiovascular (MeSH C14) (1), habitualmente se usa para referirse a aquellas relacionadas con la arteriosclerosis. Estas enfermedades comparten causas, mecanismos y tratamientos similares. En general, el uso del término ECV en la literatura médica se centra primordialmente, por su frecuencia y gravedad, en dos entidades: la enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las ECV causan 17,5 millones de muertes en el mundo cada año y representan la mitad de todos los fallecimientos en los países ricos, además de ir en aumento en muchos países en vías de desarrollo. En conjunto, son la primera causa de muerte en nuestro entorno, aunque tendiendo a igualarse con el cáncer (2, 3).

En la actualidad se producen anualmente en España más de 125.000 muertes y más de 5 millones de estancias hospitalarias por ECV, y estas son la primera causa de muerte y hospitalización en la población española. Hay un gran número de personas asintomáticas que están en grave riesgo de presentar un evento cardiovascular por ser portadoras de dos o más factores de riesgo. En más del 60

% de los casos no se controlan adecuadamente estos factores de riesgo y las mejoras en este campo siguen siendo escasas. Más de un tercio de los pacientes con infarto agudo de miocardio muere antes de llegar al hospital sin recibir tratamiento eficaz. Como consecuencia de esta situación, la incidencia y la mortalidad coronarias no han mejorado de forma apreciable en las últimas décadas en España. La mejor forma de afrontar esta situación es potenciar la prevención primaria de la ECV (4-7).

Existe un conjunto de factores de riesgo relacionados con las ECV. Se han señalado como tales, además de la edad, el sexo masculino y la historia familiar, la hipertensión arterial, la obesidad, el hábito tabáquico, la diabetes, la inactividad física y las dislipemias (colesterol elevado, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad -HDL- disminuido). Un condicionante primordial de riesgo de las ECV se encuentra en la composición de la dieta. En este sentido, el primer estudio prospectivo que analizó la relación entre dieta y enfermedades cardiovasculares en 16 cohortes de varones procedentes de 7 países diferentes fue publicado en 1970 por Keys (8). El estudio se llevó a cabo en Yugoslavia, Italia, Grecia, Finlandia, Holanda, EE.UU. y Canadá, y mostró que las poblaciones del área mediterránea y Japón tenían menor mortalidad cardiovascular que las de los países del norte de Europa y EE.UU. Los resultados de este estudio pusieron de manifiesto la relación entre la ingesta de grasas saturadas, el colesterol y la enfermedad coronaria.

Veinticinco años más tarde, la mortalidad por enfermedad coronaria en estas mismas cohortes presentaba una relación lineal con los niveles de colesterol, con un incremento relativo de las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria al aumentar la concentración de colesterol. Se observaban, sin embargo, importantes diferencias en las tasas absolutas de mortalidad por enfermedad coronaria correspondientes con un determinado nivel de colesterol, lo que indicaba que otros factores, presentes en países con bajo riesgo de ECV - Japón-, como la dieta, debían tenerse en cuenta con miras a la prevención primaria (9).

El análisis de la dieta en estas poblaciones demostró que la mortalidad por enfermedad coronaria se correlacionaba directamente con el consumo de alimentos de origen animal, mientras que la correlación era inversa respecto al consumo de vegetales y alcohol (10).

España no ha sido ajena a los cambios globales en el patrón alimentario, aunque de manera significativa en mucha menor medida que en otros países de nuestro entorno. En 20-25 años, se ha pasado de una alimentación basada en el consumo de cereales, legumbres, patatas, frutas, hortalizas, aceite de oliva y en menor cantidad leche y productos cárnicos a un patrón caracterizado por un menor consumo de alimentos hidrocarbonados (cereales, patatas, legumbres) y un incremento en el de carnes y productos lácteos. Aunque ha aumentado el consumo de frutas y pescado, se observa una disminución en el de

aceite de oliva (aunque sigue siendo el mayoritario) y vino tinto (11).

Este contexto de posible modificación de los hábitos alimentarios, una prevalencia destacada de factores de riesgo cardiovascular paradójicamente unida a unas bajas tasas de mortalidad relacionadas con las ECV, en contraposición a lo observado en poblaciones de otros países occidentales de referencia, despertó el interés de un grupo de investigadores españoles por analizar científicamente la situación. Así, a finales de la década de los ochenta se procedió al diseño del proyecto DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España), un conjunto de estudios científicos, clínicos, epidemiológicos y metabólicos cuya finalidad viene siendo desde entonces la de conocer los hábitos alimentarios de la población española, monitorizar su evolución y la de los factores de riesgo cardiovascular desde aquel momento, y su relación con la mortalidad y el comportamiento histórico y potencial de todos ellos.

### 2.1. Hábitos alimentarios en la población DRECE

El proyecto DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España) fue diseñado en 1991 para conocer la situación real de la población española ante el riesgo de presentar ECV, en función de la prevalencia de factores de riesgo y de su relación con los hábitos alimenticios. Transcurridos casi 20 años desde el inicio de DRECE I, en el año 2008 el Instituto DRECE de Estudios Biomédicos formuló una nueva estrategia de avance y emprendió el estudio DRECE IV. Para ello se reclutó una nueva cohorte de 5.000 individuos, de diseño igual a la de DRECE I, que reemplazó a la original. Respetando la

distribución inicial del DRECE I en 8 regiones geográficas, según el estudio de consumo alimentario de la Dirección General de Política Alimentaria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, se seleccionó la muestra en las mismas localizaciones geográficas (mismos códigos postales) que el estudio original de 1991. La única diferencia estribaba en los segmentos de edad considerados de 20 a 74 años (5 a 59 en DRECE I).

El objetivo principal de este nuevo estudio DRECE fue describir los hábitos alimentarios y dietéticos más recientes de la población española (2008). Secundariamente, se analizó la relación de dichos hábitos alimentarios con la prevalencia de factores de riesgo para las ECV y la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

Resultan de particular interés los datos que de los hábitos alimentarios aporta el estudio DRECE IV:

#### *Distribución por sexo*

La Tabla 1, describe el consumo de macronutrientes y de los distintos grupos de alimentos, distribuidos en función del sexo. Se constata que no existen grandes diferencias entre ambos sexos. Respecto a DRECE I, el consumo de hidratos de carbono sigue estando por debajo del 50 % recomendado, mientras que el consumo de grasas totales y el de proteínas sigue siendo alto.

El consumo de lácteos es aproximadamente el mismo en varones que en mujeres, aunque las mujeres consumen más lácteos desnatados que los varones. Además, las mujeres consumen menos carne, más verduras y más frutas que los varones. Por último, el consumo de bebidas con alcohol es claramente mayor en el grupo de los varones.

**Tabla 1: Consumo porcentual de macronutrientes en función del sexo**

	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
Energía (kcal)	2.605	2.506
Hidratos de carbono	42,6 %	41,6 %
Proteínas	17,3 %	18,0 %
Grasas totales	40,0 %	40,3 %
Grasas saturadas	12,1 %	11,8 %
Grasas monoinsaturadas	17,7 %	18,1 %
Grasas poliinsaturadas	6,7 %	6,7 %

#### *Distribución por grupos de edad*

Estratificada la población en tres grupos de edad, los individuos más jóvenes, de 20 a 34 años, consumen más bebidas sin alcohol, bollería, cereales, lácteos enteros y carnes que los de mayor edad. Se observa además que, a medida que envejece la población, esta adopta hábitos dietéticos más cardiosaludables (es notable el aumento en la ingesta de frutas y verduras en el estrato de edad de 50 a 74 años). La edad media de los que consumen más alcohol se sitúa entre los 35 y los 49 años.

#### *Distribución por regiones*

El consumo de lácteos desnatados es mayor que el de

lácteos enteros en todas las regiones españolas, pero es en la Comunidad Canaria donde el consumo de lácteos enteros sobresale respecto al del resto de las comunidades. Una posible explicación a este hallazgo radicaría en el alto consumo de quesos y derivados lácteos en esta comunidad. Castilla y León es la zona donde más carne se consume. Canarias es también la región con un menor consumo de frutas, verduras, carne y pescado, pero es, en cambio, la que consume más azúcares. Las regiones donde más patatas se consumen son el Noroeste de la península y Canarias. El consumo de las bebidas sin alcohol es superior al consumo de bebidas con alcohol en todas las regiones de España (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de grupos de alimentos por regiones

	<b>Noreste n = 871</b>	<b>Norte n = 382</b>	<b>Noroeste n = 580</b>	<b>Castilla y León n = 389</b>	<b>Centro-Sur n = 1.081</b>	<b>Levante n = 579</b>	<b>Andalucía n = 961</b>	<b>Canarias n = 195</b>
	<b>g/pc/d</b>	<b>g/pc/d</b>	<b>g/pc/d</b>	<b>g/pc/d</b>	<b>g/pc/d</b>	<b>g/pc/d</b>	<b>g/pc/d</b>	<b>g/pc/d</b>
<b>Lácteos enteros</b>	179 ± 256	193 ± 235	192 ± 268	184 ± 244	198 ± 240	150 ± 216	209 ± 250	285 ± 362
<b>Lácteos desnatad</b>	289 ± 269	303 ± 275	382 ± 324	349 ± 293	314 ± 282	310 ± 252	289 ± 279	330 ± 298
<b>Huevos</b>	32 ± 40	36 ± 46	39 ± 49	38 ± 47	39 ± 62	39 ± 55	38 ± 51	35 ± 68
<b>Carne</b>	125 ± 90	114 ± 77	112 ± 96	133 ± 114	122 ± 95	117 ± 90	112 ± 85	104 ± 96
<b>Pescado</b>	92 ± 88	87 ± 62	91 ± 72	98 ± 105	91 ± 74	87 ± 71	98 ± 89	80 ± 57
<b>Verduras y hortalizas</b>	196 ± 102	192 ± 110	172 ± 115	187 ± 105	193 ± 114	195 ± 119	170 ± 103	157 ± 103
<b>Patatas</b>	65 ± 72	55 ± 50	73 ± 70	54 ± 56	59 ± 60	60 ± 55	54 ± 53	83 ± 95
<b>Legumbre</b>	50 ± 56	58 ± 47	52 ± 83	56 ± 35	59 ± 57	56 ± 57	63 ± 83	63 ± 50
<b>Frutas</b>	246 ± 170	252 ± 200	248 ± 174	264 ± 182	242 ± 174	259 ± 177	231 ± 166	221 ± 178
<b>Frutos Secos</b>	23 ± 33	20 ± 24	18 ± 27	22 ± 32	20 ± 28	23 ± 26	25 ± 40	22 ± 32
<b>Cereales</b>	145 ± 106	138 ± 118	143 ± 90	136 ± 77	138 ± 80	148 ± 123	140 ± 89	152 ± 102
<b>Aceites</b>	36 ± 14	35 ± 13	35 ± 14	37 ± 18	36 ± 15	36 ± 16	34 ± 15	31 ± 14
<b>Bollería y snacks</b>	64 ± 81	63 ± 126	56 ± 65	71 ± 79	66 ± 67	71 ± 83	68 ± 82	61 ± 72
<b>Grasas (no aceites)</b>	5 ± 7	4 ± 6	5 ± 9	5 ± 8	6 ± 8	5 ± 8	8 ± 12	6 ± 13
<b>Azúcar</b>	24 ± 25	24 ± 22	25 ± 25	25 ± 24	23 ± 22	23 ± 27	22 ± 23	30 ± 31
<b>Bebidas (sin alcohol)</b>	366 ± 362	330 ± 280	276 ± 333	365 ± 376	436 ± 447	352 ± 310	433 ± 372	455 ± 376
<b>Bebidas (con alcohol)</b>	117 ± 201	142 ± 200	139 ± 239	150 ± 243	151 ± 283	147 ± 237	166 ± 299	94 ± 215

g/pc/d: gramos/per cápita/día (± desviación estándar).

#### Consumo de frutas y verduras

El consumo de frutas y verduras es de gran importancia en una alimentación equilibrada en cualquier etapa de la vida. Los expertos recomiendan consumir al menos cinco raciones al día. Hemos analizado si en nuestra cohorte se cumplen dichas recomendaciones.

Los datos del DRECE IV indican que las mujeres consumen más cantidad de frutas y verduras que los varones (Tabla 3). Por otro lado, el consumo de estos alimentos aumenta a medida que se incrementa la edad,

siendo los mayores de 50 años los que más raciones de fruta y verduras consumen.

Los individuos con un menor IMC -individuos de bajo peso- son los que menos raciones de alimentos frescos consumen al día, seguidos de los individuos obesos (Tabla 4).

Como resumen, la Tabla 5 muestra la evolución observada de la composición de la dieta en la cohorte DRECE en los sucesivos estudios DRECE I (1991), III (2003) y IV (2008).

**Tabla 3.** Consumo diario de raciones de frutas y verduras en varones y mujeres (%).

	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>
< 1 ración	9,8	4,1
1-2 raciones	32,0	21,1
3-4 raciones	36,7	40,1
≥ 5 raciones	21,5	34,6

**Tabla 4.** Consumo de raciones de frutas y verduras e índice de masa corporal (%)

	Bajo peso	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad
< 1 ración	4,44	53,23	28,63	13,71
1-2 raciones	3,15	53,26	32,56	11,03
3-4 raciones	2,19	51,43	34,46	11,92
≥ 5 raciones	1,79	48,90	34,81	14,51

**Tabla 5.** Composición de la dieta en población adulta en DRECE I, DRECE III y DRECE IV.

	DRECE I	DRECE III	DRECE IV
<b>Año del estudio</b>	1991	2003	2008
<b>Tamaño de la muestra</b>	3.243	769	4.200
<b>Edad media</b>	38,74	40,99	39,13
<b>% hombres</b>	51,26	52,62	53,21
<b>% mujeres</b>	48,74	47,38	46,78
<b>Energía y macronutrientes (%)</b>			
<b>Energía (kcal sin alcohol)</b>	2.798	2.744	2.542
<b>Hidratos de carbono</b>	41,0 %	40,2 %	42,21 %
<b>Proteínas</b>	16,5 %	18,2 %	17,55 %
<b>Grasas totales</b>	42,5 %	41,6 %	40,14 %
<b>Grasas saturadas</b>	13,4 %	11,9 %	12 %
<b>Grasas monoinsaturadas</b>	19,6 %	18,1 %	17,7 %
<b>Grasas poliinsaturadas</b>	6,7 %	7,2 %	6,7 %

(Los resultados que se muestran en la tabla se establecen utilizando el rango de edad 20-60 años en los 3 estudios para homogenizar la composición de la población).

A juzgar por los resultados preliminares obtenidos en los estudios DRECE, la población española está aún lejos de alcanzar las recomendaciones dietéticas que nos aconsejan los expertos, pero este distanciamiento no ha variado mucho con respecto a los datos de hace 20 años. El consumo de hidratos de carbono sigue estando por debajo del 50 % recomendado, y el de grasas totales y de proteínas sigue siendo elevado.

En cuanto al índice de calidad de la grasa, en España perduran los hábitos alimentarios propios de la dieta mediterránea y el consumo de aceites sigue siendo el tradicional, con un consumo mayoritario de aceite de oliva.

Los cambios en el patrón alimentario de corte mediterráneo clásico previo a la década de los setenta han evolucionado de manera paralela a las mejores condiciones socioeconómicas del país, de tal manera que la accesibilidad a un mayor consumo de proteínas (y, por tanto, grasa saturada y colesterol) ha sido la nota predominante en los últimos 30 años. No es de extrañar, por tanto, que comparando los resultados del DRECE IV y del DRECE I, y transcurridos cerca de 20 años, apenas se hayan observado modificaciones sustanciales en los hábitos alimentarios, centrados en un discreto aumento de la ingesta de hidratos de carbono (41,0 a 42,2 % de la energía) a expensas de una disminución del consumo total de grasas (42,5 a 40,1 %) y un incremento del de proteínas (16,5 a 17,5 %) (Tabla 6). Aunque no se presentan los datos desglosados, lo que sí parece que ha cambiado es la

calidad de la grasa nutricional, ya que, junto a un incremento notable del consumo de lácteos desnatados, ha existido una transferencia del consumo de carnes grasas y derivados (embutidos, por ejemplo) hacia el de cárnicos bajos en grasa y con más riqueza en proteínas, como jamón, pavo, carnes magras (pollo, ternera), tal y como se confirma igualmente por el Panel de Consumo Alimentario del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Pese a ello, aún se mantiene elevado el consumo de quesos, bollería y aperitivos con elevado aporte energético, de grasas saturadas y ácidos grasos *trans*, poco deseables desde el punto de vista de la salud cardiovascular.

Un aspecto positivo es el aumento notable en el consumo de pescado, alimento rico en proteínas, con menor cantidad de grasas y mayor aporte de ácidos grasos  $\omega$ -3. En cuanto al resto de alimentos, se observa una tendencia a la disminución en el consumo de hortalizas y legumbres y un ligero ascenso en el consumo de frutos secos. El consumo de frutas se ha mantenido prácticamente igual en estos 20 años. El de cereales (pan, arroz, pastas, etc.), como fuente principal de hidratos de carbono, ha disminuido sensiblemente; su lugar ha sido ocupado por hidratos de carbono simples procedentes, entre otros, del consumo de refrescos y zumos. Por el contrario, el consumo de grasas de tipo margarinas y mantequillas ha aumentado. Las bebidas sin alcohol (típicamente las bebidas refrescantes y zumos) representan una fuente importante de calorías y azúcares simples que

han experimentado una tendencia al alza, en contraposición al consumo de las bebidas alcohólicas, que ha disminuido. Esta nueva modalidad de alto consumo de bebidas azucaradas, que puede pasar desapercibida, es motivo de preocupación por su clara asociación con la obesidad y el síndrome metabólico.

En España, la asociación entre los cambios culturales y de estilo de vida se relaciona también con una reducción en la ingesta de antioxidantes y vitaminas. Según el estudio KIDMED, son los niños y los adolescentes los que se alejan más de la dieta mediterránea (12). Nuestros datos no son tan alarmantes, pero nuestras cohortes DRECE no son tan jóvenes, y en ellas la dieta mediterránea se encuentra más arraigada.

Aunque el panorama sobre los hábitos alimentarios de la población española no es el mejor posible, a juzgar por nuestros resultados no es tampoco desalentador. Nos encontramos aún alejados de las recomendaciones dietéticas, pero si bien es cierto que en las dos últimas décadas no hemos mejorado, lo es también que no hemos empeorado en nuestra forma de alimentarnos. Esta reflexión nos anima a continuar con este tipo de estudios observacionales y a alertar a la población de la importancia de mantener unos hábitos de vida saludables y una dieta como la que históricamente nos ha caracterizado.

A pesar de ello, la mortalidad por ECV en España ha disminuido en estos años (13), si bien al analizar esta tendencia comprobamos que el mayor descenso se debe a la disminución de las enfermedades cerebrovasculares (V: 164,28 y M: 139,5 en 1975, frente a V: 45,30 y M: 38,91 en 2006 por cada 100.000 habitantes/año), mientras que el descenso de la mortalidad por isquemia coronaria ha sido sustancialmente menor (V: 126,21 y M: 60,09 en 1975, frente a V: 73,35 y M: 33,27 en 2006 por cada 100.000 habitantes/año) (14).

### 3. PREVALENCIA DE OBESIDAD EN DRECE

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través del Índice de Masa Corporal (IMC), que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), define como sobrepeso un IMC mayor o igual a 25, y como obesidad cuando el IMC es mayor o igual a 30.

Con estas premisas, se estimaron las prevalencias de sobrepeso y de obesidad en 3.161 individuos (1.563 mujeres y 1.500 varones) con edades  $\geq 20$  años. El sobrepeso afectaba al 37,6 % de la población estudiada y era mayor en varones (45,9 %) que en mujeres (29,7 %), mientras que las tasas de obesidad se situaban globalmente en el 17,4 %, y eran mayores en mujeres, en particular en el estrato de 50-59 años, periodo coincidente con la menopausia.

Por regiones, llama la atención que las tasas de obesidad ( $\text{IMC} \geq 30$ ) en Andalucía-Extremadura (25,5 %) y Canarias (22,2 %) duplican las de Castilla y León (12,04 %) y Norte (10,3 %).

Atendiendo a los grados de obesidad, las prevalencias globales respectivas fueron las siguientes:

- Obesidad grado I ( $\text{IMC} 30\text{-}34,9$ ): 14,4 %
- Obesidad grado II ( $\text{IMC} 35\text{-}39,9$ ): 2,8 %
- Obesidad grado III ( $\text{IMC} \geq 40$ ): 0,9 %

Atribuyendo el concepto de obesidad grave a los sujetos con  $\text{IMC} \geq 35$ , la tasa de sujetos afectados sería del 3,7 %, con mayor afectación en mujeres a partir de la década de los 40 años.

Además, debemos destacar la relación del exceso de peso con las tasas de prediabetes y diabetes. En este sentido, analizada la relación entre las tasas de exceso de peso y la prediabetes (glucemias entre 101-125 mg/dL, sin medicación antidiabética) o la diabetes (diabetes conocida y/o glucemia  $\geq 126$  mg/dL), se observó que la prevalencia global de diabetes fue del 6,54 %, mientras que la de prediabetes se situaba en el 18,1 %, tasas que se triplicaban y duplicaban, respectivamente, a medida que se incrementaba el IMC.

En el análisis pormenorizado por regiones, se puede apreciar cómo la Comunidad Autónoma de Canarias destacaba por su elevada prevalencia de diabetes y prediabetes, seguida por Levante y Andalucía-Extremadura.

### 4. ÍNDICE DE MASA CORPORAL, CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD Y SEXO

En el estudio DRECE IV se relacionaron los hábitos alimentarios de la población española con la percepción de la calidad de vida. Operativamente, para tal fin relacionamos un indicador indirecto como el IMC y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en la población del DRECE IV.

La CVRS fue medida a través de la segunda versión española del cuestionario SF-12, que consta de 12 ítems provenientes de las 8 dimensiones del SF-36: función física; función social; rol físico; rol emocional; salud mental; vitalidad; dolor corporal, y salud general. (15,16). Esta versión permite obtener además dos puntuaciones resumen: medida sintética física (PCS en su sigla inglesa) y medida sintética mental (MCS en su sigla inglesa). Cada dimensión se puntúa sobre una escala de 0 a 100, de forma que, a mayor puntuación, mejor es el estado de salud. El IMC, definido como el peso en kilogramos dividido por la talla en metros cuadrados, se calculó a partir de la talla y el peso notificados por el entrevistado. La Organización Mundial de la Salud establece los siguientes puntos de corte en la población adulta:  $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$  (bajo peso);  $\text{IMC} = 18,5\text{-}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  (normopeso);  $\text{IMC} = 25\text{-}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  (sobrepeso) y  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  (obesidad).

La variable IMC se recategorizó en tres niveles: peso bajo y normopeso (utilizados conjuntamente como grupo de referencia), sobrepeso y obeso. Al relacionar el IMC con la CVRS se observó cómo, al aumentar aquel, la percepción de calidad de vida disminuía, tanto en varones como en mujeres, en todas las dimensiones del cuestionario (Tabla 6), especialmente en las que valoraban la calidad de vida relacionada con el estado físico.

En cuanto a la relación entre la percepción de la CVRS



y el sexo, se analizaron las diferencias en el IMC y en la CVRS entre varones y mujeres y se estudió la influencia del IMC ajustado por sexo sobre cada una de las dimensiones del SF-12, mediante regresión lineal. Las puntuaciones medias de los varones, en todas las dimensiones del cuestionario, fueron superiores a las de las mujeres.

La percepción de la CVRS es mejor en los varones que

en las mujeres, independientemente de su IMC, como resulta habitual encontrarlo descrito en la literatura, sobre todo en las dimensiones relacionadas con la salud emocional o mental. La CVRS se correlacionó de manera inversa con el sexo femenino y un mayor IMC. (Diferencias entre sexos y entre IMC categorías estadísticamente significativas. Datos no mostrados).

**Tabla 6:** Relación entre índice de masa corporal y calidad de vida relacionada con la salud

Puntuaciones medias según IMC y sexo \*

	Sobrepeso		Obeso	
	Media± DE Hombres	Media±DE Mujeres	Media±DE Hombres	Media±DE Mujeres
<b>Función física</b>	90±22	81±28	80±30	65±34
<b>Rol físico</b>	87±22	79±25	81±26	64±33
<b>Dolor corporal</b>	88±24	80±28	83±28	66±36
<b>Salud general</b>	59±21	53±23	50±24	38±23
<b>Vitalidad</b>	70±24	63±26	68±27	57±30
<b>Función social</b>	90±20	83±26	86±24	76±33
<b>Rol emocional</b>	90±17	82±23	85±22	75±28
<b>Salud mental</b>	76±19	68±22	72±22	61±24
<b>PCS_US</b>	50±80	48±90	47±10	41±12
<b>MCS_US</b>	53±80	49±10	52±90	47±11

Media ± desviación estándar

\* Grupo de referencia: bajo peso + normopeso.

PCS\_US: Media sintética física (población USA)

MCS\_US: Media sintética mental (población USA)

(Valores estandarizados que, aunque pertenecen a la población USA, se utilizan mundialmente y de rutina).

## 5. DISCUSIÓN

La alimentación actual en los países europeos del Mediterráneo ha experimentado una evolución que la acerca a la de otros países occidentales, en los que las ECV son más frecuentes. El estudio DRECE ha demostrado una tendencia similar en España.

Los resultados señalan una excesiva contribución de las grasas al aporte calórico total en todas las edades, lo que llama especialmente la atención en la población infantil. Sabemos que el consumo de grasa saturada y colesterol de la dieta es el principal determinante de los valores de colesterol total (17). En el estudio DRECE se observó una correlación positiva entre el porcentaje de grasa saturada, colesterol e ICGS y las cifras de CT en las diferentes regiones españolas. Al medir el cLDL se encontró la misma tendencia, si bien solo se alcanza significación estadística con en el consumo de colesterol.

Cabe destacar que no encontramos un patrón “Norte-Sur” similar al de otros países, ya que en España las regiones del Sur y del Este son las que mostraban una mayor ingesta de nutrientes aterógenos, que se correspondía con mayores concentraciones de cLDL. Así, los datos nutricionales de este estudio señalaron que la

ingesta combinada de grasas saturadas y colesterol y los niveles de cLDL eran más elevados en Canarias, la Comunidad Valenciana, Murcia y Andalucía, áreas donde la mortalidad por causas cardiovasculares era más elevada (18). Por otro lado, observamos, en general, unas concentraciones elevadas de cHDL, lo que podría ser interpretado como contrapeso a los efectos aterógenos del cLDL.

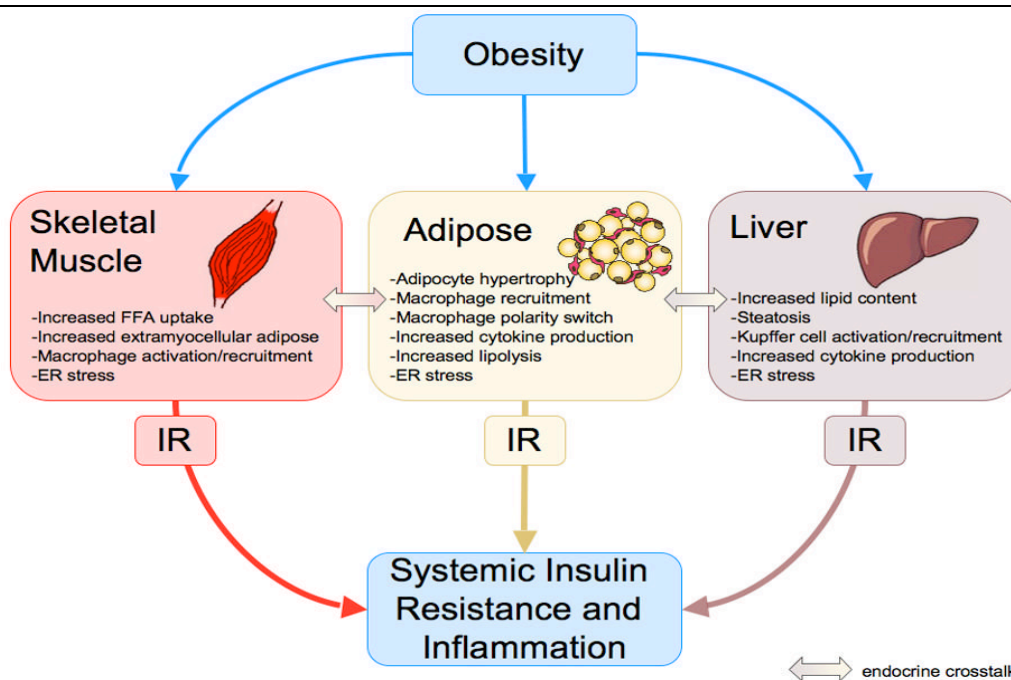
Las tasas de sobrepeso, obesidad y obesidad grave concuerdan con las presentadas por la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO). En el estudio DORICA, la prevalencia de la obesidad en la población española de 25 a 64 años es del 15,5 % (17,5 % en mujeres y 13,2 % en varones) y del 0,7 % en el caso de la obesidad mórbida (13). Esta prevalencia está basada en una agrupación de datos que aglutina estudios epidemiológicos realizados entre 1990 y 2000 en nueve comunidades autónomas (Andalucía, Baleares, Canarias, Cataluña, Galicia, Madrid, Murcia, País Vasco y Comunidad Valenciana) con protocolos homogéneos de recopilación de información. Estas tasas sitúan a España entre los países con prevalencias de obesidad más elevadas de Europa occidental, junto con el Reino Unido (19).

En relación con la prevalencia de diabetes tipo 2, nuestros datos son superponibles a la media española de otros estudios, que se sitúa en un 6,2 % para los grupos de edad de 30-65 años (20). Los datos más llamativos, referidos a la Comunidad Canaria, que ya habían sido descritos con anterioridad, reflejan la heterogeneidad de la población y que en esa comunidad la incidencia y la prevalencia de diabetes son de las más elevadas de Europa. Así, en el estudio Guía (Gran Canaria) (21), la prevalencia de diabetes tipo 2 fue del 15,9 % y la de prediabetes del 25,9 %, unas cifras muy similares a las obtenidas en el estudio DRECE.

En nuestro estudio, las tasas de Síndrome Metabólico (SM) fueron del 19 %, porcentaje similar al del estudio de la provincia de Segovia, que era del 17 % (22), lejos del 24 % registrado en el estudio de la Comunidad Canaria basado en la Encuesta Nutricional de Canarias (ENCA) (23). Las variaciones entre poblaciones guardan relación básicamente con la edad de los participantes y el grado de obesidad, como también hemos apreciado en el análisis de regresión logística. Canarias era, sin duda, la región española con las tasas más elevadas de obesidad, SM y diabetes tipo 2, como también se refleja en todos los datos procedentes del estudio DRECE I.

La tasa de SM en una población como la de EE.UU., procedente del estudio NHANES-III, era del 22,7 % y mostraba un incremento relacionado con el IMC semejante al registrado en nuestro estudio, a saber, del 4,6, el 22,4 y el 59,6 % para los estratos de normopeso, sobrepeso y obesidad, respectivamente (24). El conjunto de nuestros datos y los de otros estudios realizados en nuestro país permite afirmar que las tasas de SM son similares a las de un país de elevada prevalencia de obesidad, como es EE.UU.

Finalmente, como se describe en otros artículos de esta monografía, la ingesta excesiva de alimentos conduce no solo a la obesidad, sino también a la inflamación del tejido adiposo y al estrés de la célula-β a través de señales proinflamatorias procedentes de las «células grasas obesas» que atraen y activan macrófagos y otras células inmunitarias que debilitan la defensa de las células-β contra mediadores inmunitarios tóxicos; además de los efectos de las concentraciones altas de glucosa y de ácidos grasos. En el contexto de la obesidad, el daño de la célula-β determinado por mecanismos génicos y epigénicos también influye negativamente en su capacidad para enfrentarse a los trastornos metabólicos y el estrés inflamatorio presente. (Figura 1) (25).



**Figura 1. Obesidad y desarrollo de inflamación y resistencia insulínica-** Cambios inducidos por la obesidad en el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado ocasionan inflamación y RI a través de señales autocrinas y paracrinas. La interacción mediada por vía endocrina entre la insulina y los tejidos diana contribuye a la RI en tejidos lejanos. Los resultados netos de estos cambios son la RI y la inflamación sistémica. Tomado de De Luca y Olefsky (25).

En este sentido, son cuestiones pendientes: ¿por qué y cómo comienza el estado proinflamatorio en el paciente obeso y en la diabetes mellitus tipo 2?; ¿por qué la inflamación causa resistencia insulínica y diabetes mellitus tipo 2?; ¿refleja la inflamación un fracaso condicionado genéticamente de algunos mecanismos intrínsecos (inmunitarios) reguladores antiinflamatorios?; ¿será útil

identificar nuevos fármacos terapéuticos antiinflamatorios en la prevención de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2?

No disponemos ahora de respuestas concluyentes a estas cuestiones, y un desafío emocionante es la investigación en profundidad de la repercusión relativa de

los factores genéticos y ambientales (p. ej., genes, nutrición excesiva, estilo de vida, actividad física y conducta sedentaria) en la patogenia de este estado proinflamatorio particular que caracteriza a la obesidad-diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia insulínica.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- USA National Institutes of Health. National Library of Medicine. Medical Subject Headings. [http://www.nlm.nih.gov/mesh/2011/mesh\\_trees/C14.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/2011/mesh_trees/C14.html)
- Organización Mundial de la Salud [sede web]. 2008. Las 10 principales causas de defunción. Nota descriptiva n.º 310. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index.html>
- World Health Organization. World Health Statistics Annual 1990. Ginebra: WHO; 1991.
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi-cardiovasculares.jsp>
- Instituto Nacional de Estadística [sede web]. Defunciones según la causa de muerte. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?L=0&type=pcaxis&ath=%2Ft15/p417&file=inebase>
- García Gil C, Cortés M. Comparación de las tendencias de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón y otras cardiovasculares entre España y otros países desarrollados 1970-1980. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 790-8.
- Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6 Supl G: 3-12.
- Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*. 1970; Supl 41: 1-211.
- Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA* 1995; 274: 131-6.
- Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. The Seven Countries Study Research Group. *Eur J Epidemiol*. 1999; 15: 507-15.
- Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Graciani MA, Hernández Vecino R, Rey Calero J. Food and nutrient consumption in Spain in the period 1940-1988. Analysis of its consistency with the Mediterranean diet. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 161-8.
- Mariscal-Arcas M, Rivas A, Velasco J, Ortega M, Caballero AM, Olea-Serrano F. Evaluation of the Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED) in children and adolescents in Southern Spain. *Public Health Nutr*. 2009; 12:1408-12.
- Villar Álvarez F, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Del Rey Calero J. Cardiovascular mortality in Spain and its autonomous communities (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321-7.
- Centro Nacional de Epidemiología [sede web]. EpiBase. Disponible en: <http://193.146.50.130/index.php>
- Vilagut G, Ferrer M, Rajmil M, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005; 19:135-50.
- Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Crossvalidation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51:1171-8
- Connor SL, Gustafson JR, Artaud-Wild SM, Flavell DP, Classick-Kohn CJ, Hatcher LF, et al. The cholesterol/saturated-fat index: an indication of the hypercholesterolaemic and atherogenic potential of food. *Lancet* 1986; 1: 1229-32.
- Gómez Gerique JA, Gutiérrez Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A, et al. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y riesgo de enfermedad cardiovascular en España). *Med Clin (Barc)*. 1999; 113:730-5.
- Aranceta Bartrina J, Serra Majem LL, Foz-Sala M, Moreno Estaban B y grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125: 460-6.
- Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 657-70.
- De Pablos Velasco PL, Martínez Martín FJ, Rodríguez Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in Canarian Caucasian population-comparison of the ADA and the 1985 WHO criteria. The Guia Study. *Diabet Med*. 2001; 18: 235-41.
- Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Reviriego J, et al. Prevalencia del síndrome metabólico (criterios ATP-III). Estudio de base poblacional en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 481-6.
- Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 172-4.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon M, Heymsfield SB. The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the third National Health a

Diet and risk of cardio-vascular diseases in Spain. The DRECE Project

Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med. 2003; 163: 427-36.

25. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. FEBS Lett 2008; 582(1): 97-105.



# The obesity pandemic. The pathophysiological links: endocrine adipose cell dysfunction, inflammation and insulin resistance

**Title in Spanish:** *La pandemia de obesidad. Los vínculos fisiopatológicos: disfunción endócrina de la célula adiposa, inflamación y resistencia a la insulina*

Manuel Serrano Ríos<sup>1,\*</sup>, María Cascales Angosto<sup>2</sup>, María Teresa Martínez Larrad<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC-HCSC), España. Hospital Clínico Universitario San Carlos, C/Profesor Martín Lagos s/n, 28040 Madrid. <sup>2</sup>Académica de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

**ABSTRACT:** Obesity is defined as an excessive of adipose tissue mass as a result of an energy imbalance. During the last decades have favoured the energy imbalance causing the energy intake exceeds energy expenditure. The worldwide obesity epidemic has become a major health concern, because it contributes to higher mortality due to an increased risk for diseases including cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, muscle skeletal disorders and some cancers. The lack of a complete understanding of the precise regulatory networks that control adipogenesis, energy expenditure, and inflammation is a fundamental problem in metabolic research. In our paper we discussed the already established systemic, cellular and molecular mechanisms following the expandability of the white adipose tissue exporting high levels concentrations of free fatty acids causing *lipotoxicity* in specific organs (e.g.: striated muscle, liver). Insulin resistance is, likely, the main physiopathological consequence and mediator of all features defining the “lipotoxic” state. Also many other cellular alterations including the excessive generation of free radical and hence oxidation of key proteins as well as mitochondrial dysfunction are major alterations. Similarly *expandability of the obese white adipose tissue* stimulate early in this process. Stimulate the activity of inflammation through the enhanced activity of macrophages from inside the adipose cell and from other sources hence excessive liberation to the blood (plasma / serum) of multiple species of pro-inflammatory cytokines (e.g.: TNF $\alpha$ , IL6). Overall it ends up by establishing a chronic non-clinically overt inflammation (or para-inflammation) at the cores of obesity pathogenesis. These new avenues of research still demand more research including then possibility of discovering new pharmacological approaches for the treatment of the obese patients.

**RESUMEN:** La obesidad se define como un exceso de masa de tejido adiposo blanco como resultado de un desequilibrio energético. Las últimas décadas han favorecido tal desequilibrio energético debido a que la ingesta de energía excede al gasto de energía. La epidemia mundial de obesidad se ha convertido en un importante problema de salud, que contribuye a una mayor mortalidad debido a un mayor riesgo de enfermedades: cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, y algunos tipos de cáncer. En nuestro trabajo hemos discutido los mecanismos ya establecidos a nivel sistémico, celular y molecular después de que la “expansión” del tejido adiposo blanco exporte concentraciones elevadas de ácidos grasos libres causantes de *lipotoxicidad* a órganos específicos (p.ej.: músculo estriado, hígado). La resistencia a la insulina es la principal consecuencia fisiopatológica y mediadora de las características del estado lipotóxico. Otras alteraciones celulares incluyen la generación excesiva de radicales libres de oxígeno y por tanto la oxidación de las proteínas clave, así como la disfunción mitocondrial. La *expansión del tejido adiposo blanco obeso* estimula pronto el desarrollo de inflamación a través de una mayor actividad de los macrófagos situados en la célula adiposa y de otras fuentes, con liberación excesiva a la sangre (plasma / suero) de múltiples citocinas pro-inflamatorias (p.ej.: TNF, IL-6). Así se establece un estado de inflamación crónico y subclínico en la patogénesis de la obesidad. Estas nuevas vías de investigación todavía exigen más investigación, incluyendo la posibilidad de descubrir nuevos fármacos para el tratamiento de los pacientes obesos y el diseño de estrategias más eficaces de prevención de Obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 y otras de sus comorbilidades.

\*Corresponding Author: manuel.serrano@salud.madrid.org An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 182-194

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

Language of Manuscript: Spanish

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Definición de obesidad

Según Flier y Maratos-Flier (1) «la obesidad es una situación de exceso de la masa corporal de tejido adiposo y aunque se considera equivalente a un aumento del peso corporal, esto no es necesariamente así pues individuos muy musculados pueden exceder su peso teórico en términos numéricos sin incremento real en adiposidad». En todo caso, «el contenido de grasa del organismo refleja el equilibrio entre la ingesta de energía y el gasto energético» como definen con concisión Gambert y Ricquier (2). La obesidad, en esencia, es el resultado de una pérdida de ese equilibrio con un predominio de la ingesta sobre el gasto. En otras palabras, el fiel de la balanza se inclina hacia el exceso de oferta de la energía contenida en los alimentos ingeridos.

La clasificación general de la obesidad como exceso de masa grasa así como de sus patrones de distribución (central, abdominal o visceral; de distribución subcutánea o mixtos) y los métodos antropométricos más usuales y adecuados, ya han sido discutidos en este Suplemento de Anales de la RANF, por lo que no se incidirá en este aspecto.

En las últimas dos décadas la obesidad representa un grave problema de Salud Pública e individual, por su creciente e imparable incidencia/prevalencia, tanto en los países desarrollados como en aquellos entre los más desfavorecidos social y económicamente del Tercer mundo. En el siglo XXI la obesidad es una auténtica pandemia con graves consecuencias metabólicas tales como la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), el Síndrome Metabólico (SM), la enfermedad cardiovascular (CV), e incluso ciertos tipos de cáncer: colon, mama, útero y próstata, entre otros (3, 4).

Numerosos estudios epidemiológicos, clínicos y de carácter básico han establecido el concepto de que tales riesgos de la obesidad están determinados por ese carácter cuantitativo, pero más aun por el depósito preferente del tejido adiposo, ya que la grasa acumulada en el compartimiento subcutáneo y visceral (intraabdominal, omental, intraperitoneal, epicárdica) tienen características morfo-funcionales distintas y por tanto su impacto en la génesis de anomalías fisiopatológicas típicas de la obesidad (p.ej.: Resistencia a la insulina, lipotoxicidad) es muy diferente. Así, la obesidad abdominal o visceral es considerada como la más potente fuerza motriz de la incidencia de DM2 (5, 6) y del Síndrome Metabólico (SM).

Recientemente la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) ha ofrecido una revisión exhaustiva de este problema y propuesto su propio esquema de clasificación de la obesidad. En general, puede considerarse, con mínimos matices que un peso normal o saludable corresponde a un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 kg/m<sup>2</sup> y 24,9 kg/m<sup>2</sup> mientras que los márgenes de 25 a 29 kg/m<sup>2</sup> y de 30 kg/m<sup>2</sup> o más definen el sobrepeso y la obesidad, respectivamente (3).

## 2. FISIOPATOLOGÍA. A) TEJIDO ADIPOSO: BREVE RECUERDO MORFOLÓGICO Y FUNCIONAL

El tejido adiposo es un órgano heterogéneo, formado por células adiposas y otras células como fibroblastos, células endoteliales, y células del estroma vascular. En el estroma vascular las especies celulares más abundantes y características son: células troncales mesenquimales (*Stem cells*), preadipocitos (derivados del mesénquima), células endoteliales, pericitos, macrófagos, monocitos y otras células inmunocompetentes.

Las células endoteliales y los pericitos, a través de la producción de factores proangiogénicos (p.ej.: el factor vascular endotelial o *growth factor o VEGF, vascular endothelial growth factor* en el término original inglés), son esenciales para mantener una angiogénesis eficaz que garantice el desarrollo y crecimiento del tejido adiposo de modo permanente; y acomodado a las demandas fisiológicas o fisiopatológicas a este tejido (3).

Por otro lado, células «claves» en la respuesta inmune innata como monocitos y macrófagos, aparte de su función defensiva (p. e. eliminación de células adiposas en necrosis o senescentes), establecen una intercomunicación o «charla» intercelular con los adipocitos con el que intercambian numerosas señales (p. ej.: liberación del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; o TNF $\alpha$ , del inglés Tumor Necrosis factor  $\alpha$ ), en ciertas condiciones de respuesta inflamatoria como sucede en el tejido adiposo «expandido» de la obesidad.

### 2.1.a. Tejido adiposo

El órgano adiposo está formado por dos tejidos fundamentales, el tejido adiposo blanco (TAB) (*WAT, White Adipose Tissue*, acrónimo inglés), y el tejido adiposo marrón (BAT, en el acrónimo inglés: *Brown Adipose Tissue o TAM*). Este último es típico de animales hibernantes. En humanos el TAM, está presente en el nacimiento, y va desapareciendo en el período postnatal, localizado solamente en el timo y es vestigial en la edad adulta.

### 2.1.b. Funciones del tejido adiposo

Dos aspectos diferenciales del metabolismo acontecen en el TAB: a) el almacenamiento de energía en forma de triglicéridos o triacilgliceroles cuando existe un exceso de energía ofrecida desde la circulación (período postprandial) y b) la movilización de ese depósito, con liberación de ácidos grasos a la circulación, si otros tejidos (p.ej.: músculo esquelético) la demandan en el ayuno o en situaciones de gasto energético aumentado. Ambos procesos están íntimamente relacionados y regulados instantáneamente: si el depósito graso conviene, la lipólisis se suprime y a la inversa (3).

### 2.1.c. El tejido adiposo y la resistencia a la insulina

#### i) La insulina. Acciones y mecanismos a nivel molecular

La insulina posee de múltiples funciones (pleiotrópicas) que abarca desde el transporte de nutrientes (glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres) al interior de

la célula, a la regulación de la homeostasis de la energía contenida en esos sustratos como hidratos de carbono, grasas y proteínas (4-7). Estas acciones incluyen otras fundamentales como la regulación de expresión genes y de actividades enzimáticas claves; o tiene un impacto a nivel del SNC en núcleos hipotalámicos importantes para la regulación de la ingesta (7-10).

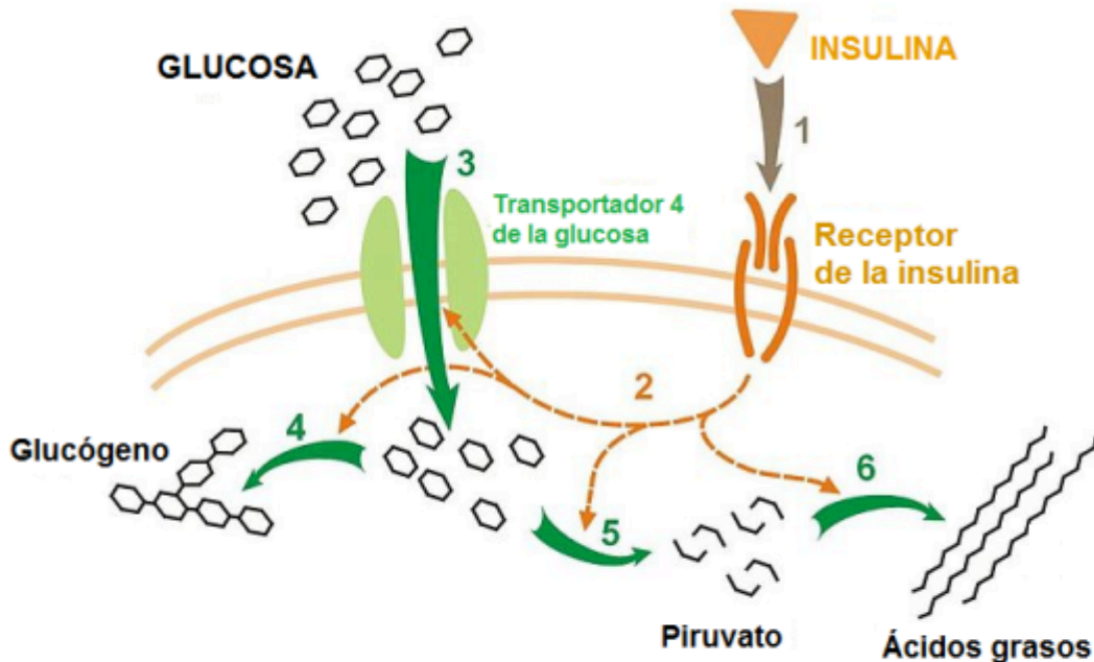
En síntesis, la insulina, exclusivamente producida en la célula beta, es una hormona polipeptídica anabólica y anticatabólica que ocupa un papel central en la regulación de la homeostasis de la glucosa y del metabolismo intermediario. Como también regula el crecimiento y proliferación celulares. La insulina promueve acciones anabólicas esenciales durante los períodos de afluencia de sustratos post-ingesta mediante el depósito de glucosa, cuyo transporte al interior de las células facilita en forma de glucógeno en el hígado y en el músculo estriado; a la vez que inhibe la glucogenolisis y la neoglucogénesis. Promueve además, la oxidación de la glucosa a través de la glucólisis. Acciones todas ellas mediadas por la actuación/inhibición de las enzimas responsables de las

rutas metabólicas afectadas.

**Acciones de la insulina en el hígado.** La insulina induce la síntesis proteica y el depósito de ácidos grasos no esterificados en forma de triglicéridos. En contraste, durante el ayuno (períodos interprandiales, ayuno nocturno) la insulina frena los procesos catabólicos a nivel del hígado: glucogenolisis, cetogénesis, neoglucogénesis.

*2.1.d.Mecanismos de acción de la insulina*

Las distintas acciones metabólicas (anabólicas-anticatabólicas) y sobre el crecimiento y proliferación celular de esta hormona se ejercen en sus tejido/órganos diana» específicos a través de una red de señales [químicas] compleja y exquisitamente integrada que controla diversos procesos (**Figura 1**). Esta compleja red incluye una [verdadera] cascada intracelular [«cuesta abajo»] de señales químicas en respuesta al suceso inicial de la interacción de la hormona insulina con receptores específicos de membrana presentes en las células de sus tejidos dianas (7).



**Figura 1. Funciones de la insulina.** 1.- La insulina se une a su receptor. 2.- Activación del transportador de la glucosa (GLUT4). 3.- Entrada de glucosa en la célula. 4.- Síntesis de glucógeno. 5.- Conversión de glucosa en piruvato. 6.- lipogénesis de novo. Tomado de Benito (6).

En el tejido adiposo la insulina es capital para depositar energía en forma de triglicéridos que es la estrategia más eficiente para el almacenamiento de la energía contenida en las grasas de la dieta. Los mecanismos básicos de estas acciones lipogénicas de la insulina en el tejido adiposo son:

1) Inducir la enzima lipoproteín-lipasa, unida a las células endoteliales y al estroma vascular del órgano adiposo. La lipoproteín-lipasa es la mediadora de la hidrólisis de los triglicéridos circulantes vehiculados por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) con el

resultado de la liberación de ácidos grasos no esterificados que son ofertados a la célula adiposa.

2) La insulina, en el tejido adiposo, facilita la captación de la glucosa desde la sangre y su transporte al interior de la célula adiposa. La hormona estimula la glucólisis de este sustrato en el interior del adipocito con lo que se genera el sustrato 3 $\alpha$ -glicerol fosfato indispensable en la lipogénesis por ser utilizado para la re-esterificación con ácidos grasos libres y la formación de triglicéridos.

3) Frente a esa acción favorecedora de la adipogénesis, la insulina es paradójicamente antilipolítica a través de la

inhibición selectiva de la enzima lipasa intracelular « sensible a hormonas». Esta acción antilipolítica frena el flujo excesivo de ácidos grasos libres hacia el hígado que en situaciones de ayuno contribuye a la neoglucogénesis y cetogénesis.

**Acción de la insulina en el músculo estriado.**

La insulina activa y promueve la captación y transporte de glucosa y de amino ácidos para la síntesis de glucógeno y de proteínas, respectivamente, en el músculo estriado particularmente en el músculo esquelético.

Respecto a la glucogenogénesis, la insulina tiene una característica acción dual de signo inverso, de activación sobre la glucógeno sintetasa y de inhibición sobre la glucógeno fosforilasa. La facilitación del transporte de glucosa al interior de las células en tejidos «diana» (músculo, tejido adiposo, cerebro) es una de las funciones más trascendentes en términos biológicos de la insulina.

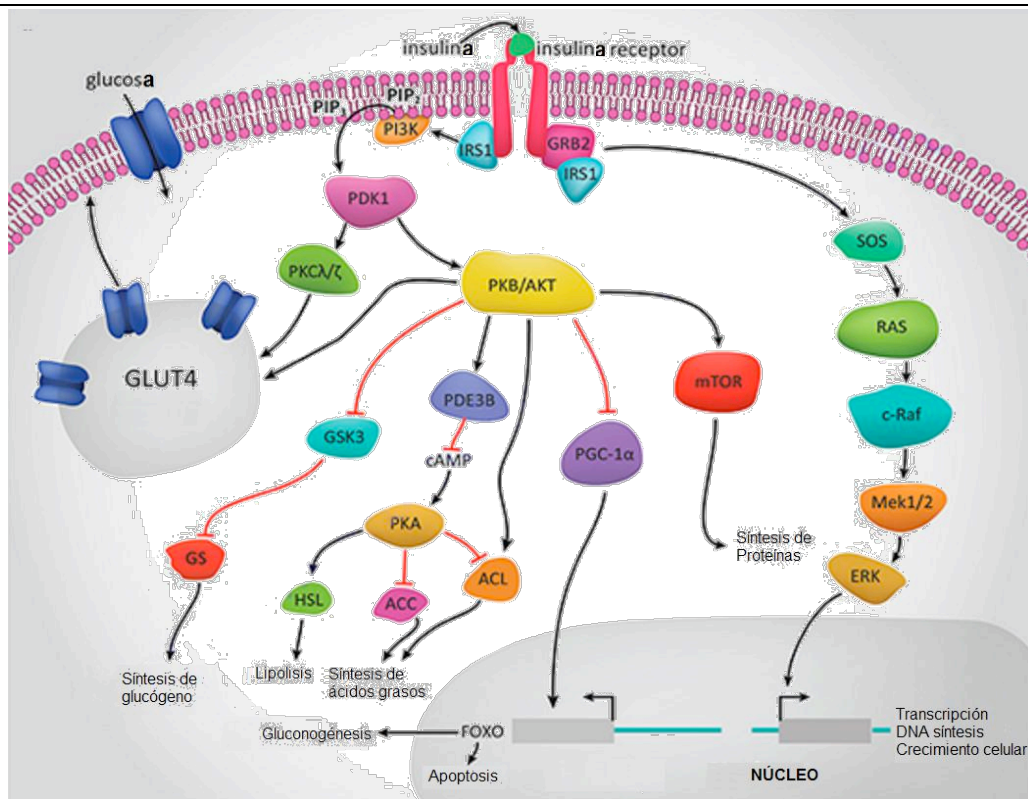
La glucosa, en efecto, es un sustrato cuya oxidación y la energía derivada de ésta es imprescindible para todos los tejidos y crítica para algunos como el cerebro. Ese

transporte de una molécula tan hidrofílica como la glucosa solo puede superar la membrana celular, tan lipofílica, mediante sistemas de transporte muy eficientes: *los glucotransportadores* de los que se han caracterizados hasta 8 especies tejido específicas.

**2.1.e. Vías de señalización de la insulina**

**Nodos y Vías.** En la **Figura 2** se presenta un esquema que resume las múltiples vías de señalización promovidas por la acción de la insulina al interactuar con su receptor.

El primer paso de autofosforilación de la/s subunidad/es beta del receptor de la insulina da lugar a la fosforilación, en residuos tirosinas, de una familia de proteínas (con actividad tirosina-cinasa) de 6 miembros bien caracterizados denominados *insulin receptor substrate protein* (IRS): IRS-1-2-3-4-5-6. (En español: Proteínas sustratos del receptor de Insulina: 1, 2, 3, 4, 5 y 6). Las más estudiadas, son la IRS 1 a 4; y a la que nos referiremos más explícitamente, es a la IRS-1 (Figura 2).



**Figura 2. Múltiples funciones de la insulina. Vías de señalización.** Cuando la insulina se une a su receptor desencadena la autofosforilación del receptor que genera sitios de atracción para las proteínas sustrato del receptor de insulina (IRS-1-IRS4). Las proteínas IRS, a su vez desencadenan la activación de una amplia gama de proteínas transductoras de señales. Las flechas negras representan acciones positivas y líneas rojas en T representan las acciones inhibitoras. JNK, JunN-terminal quinasa; PKC, proteína quinasa C; IKKβ, inhibidor del factor nuclear kappa beta; ROS, especies reactivas de oxígeno; PI3K, fosfatidilinositol-3 quinasa; DAG, diacilglicerido; TAG, triacilglicéridos; LCA-CoA, acil de cadena larga-CoA; NFκB, factor nuclear kappa B. Akt también conocida como proteína quinasa B (PKB). Fuente: themedicalbiochemistrypage.org. 2014.

A partir de la fosforilación de IRS, se inicia la cascada de transmisión de señales de curso descendente en el interior de la célula («pendiente o cuesta abajo») con una primera ramificación en dos rutas principales: A) La vía de la fosfoinositol-3-cinasa (PI3K)-PKB/AKT (Protein kinase

B o PKB, y en español: proteína cinasa B o PCB), la cual es finalmente, responsable de las acciones metabólicas de la insulina: i-anabólicas como transporte de glucosa, síntesis de glucógeno, de proteínas y de los ii-efectos anticatabólicos: (anti) lipólisis/neoglucogénesis y otros ya



conocidos. B) La vía de la RAS-Mitogen-activated protein kinase (RAS/MAPK pathway. En español: vía RAS-activada por mitógeno con actividad de proteína cinasa), la cual es la mediadora de la expresión de genes relevantes a los efectos finales de proliferación y diferenciación celular («acciones mitogénicas no metabólicas de la insulina»). Esta vía RAS/MAPK también interacciona con la de PI3K-AKT para el control de crecimiento y proliferación celular (11).

Pero esta simplificación, suficiente para tener una perspectiva de la transmisión del mensaje de la insulina, encubre una realidad muy compleja. Por esta razón, Taniguchi y cols. (7) han propuesto sistematizar la acción de la insulina a través de sus vías de señalización en la identificación de Nodos de comunicación estrechamente relacionados entre sí y finamente regulados. Los argumentos subyacentes a los conceptos de *Nodos* derivan de la existencia en cada una de las vías antes descritas de familias de proteínas con una función biológica única en cada *estación* de la cascada de señales, y en que cada *Nodo* está sometido a un elevado grado de regulación tanto en sentido positivo como negativo. Por tanto, el mismo concepto de *Nodo* (o estación, en nuestra interpretación) indica su función potencial, de «interventor» del funcionamiento de otros miembros de las vías de señalización intracelular abiertas tras el mensaje desencadenado por la unión insulina-receptor.

#### 2.1.f. Regulación de las vías de señalización

Las vías de señalización de la insulina son reguladas positivamente y negativamente por otros factores muy numerosos desde nutrientes a biomarcadores de inflamación o radicales libres (7, 9, 12). Cualquiera que sea la situación externa a la célula, el mecanismo mejor caracterizado de interferencia con la señalización de la insulina es la fosforilación de determinados residuos serinas en las moléculas IRS (típicamente IRS-1), que según sea la especie molecular de la familia IRS ocupan localizaciones distintas. Esta fosforilación de serinas en IRS-1 impide la asociación de esa molécula con el receptor de insulina y, por tanto, dificulta o detiene la propagación de señales «cuesta abajo» a través de las dos rutas principales ya mencionadas.

Los mecanismos precisos por los que la fosforilación en residuos serina de IRS-1 es inhibitoria, son mal comprendidos. Sin embargo, numerosos datos indican que varias familias de serinas cinasas como las de las familias IKK- $\beta$  (IKK), Janus NK1, mTOR (*mammalian target of rapamycin* ende sus siglas en inglés) y PCK- $\theta$  parecen jugar un papel importante (13). Dos de estas familias de cinasas, la IKK y la JNK son componentes integrales de las dos rutas proinflamatorias más importantes (14-18). JNK e IKK son específicamente activadas en el brazo aferente de la respuesta inmune innata por receptores Toll-similares (TLR) bajo estímulos diversos: toxinas, liposacáridos de *E. Coli* e infecciones entre otros factores (17).

### 3. OTROS FACTORES FISIOPATOLÓGICOS

#### 3.1.a. La expansión o expansibilidad del tejido adiposo en la obesidad

El crecimiento HIPERPLÁSICO del tejido adiposo disminuye gradualmente al llegar a la edad adulta y más con el avance en edad. Una hipótesis de gran originalidad es la propuesta por el investigador español Vidal Puig y su grupo (18) la de la expansión del tejido adiposo y su relación con el riesgo de desarrollar desordenes metabólicos. Según estos autores, la expansión está no tanto relacionada con la cantidad de grasa que tiene un individuo, sino como cuanto puede expandirse para acomodar el exceso calórico (19).

1) Una visión sintética de estos posibles mecanismos ha sido expuesta con lucidez por Shoelson y cols. (20) en una revisión reciente. También, según estos autores «La acumulación de lípidos en el tejido adiposo y la expansión de la masa grasa inician el proceso inflamatorio, a través de la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas tales como: TNF $\alpha$ , IL-6, leptina, la resistina, MCP-1 y PAI-1».

2) Esta visión complementa la hipótesis de Gray y Vidal-Puig (18) de que la expansión de la masa adiposa, permite el acúmulo de una mayor cantidad de grasa para mantener al individuo metabólicamente sano; pero llegado un límite, el adipocito cambia de cara y expresa de modo creciente un extraordinario número de quimiocinas proinflamatorias, parcialmente producidas por abundante infiltración de macrófagos; unos residentes en el tejido adiposo y otros reclutados desde otros territorios. Esta transición desde el *adipocito no obeso* al *adipocito obeso* está, por tanto, marcada por el progresivo desarrollo de un estado (pro)-inflamatorio crónico cuyas consecuencias sistémicas expresan el desbordamiento de la capacidad de expansión hiperplásica/hipertrófica del tejido adiposo.

Esta hipótesis o modelo sugiere que en presencia de exceso calórico en el tejido adiposo, el desarrollo de complicaciones metabólicas (p.ej.: DM2, SM) es precedido por un período de metabolismo normal durante el cual el tejido adiposo es capaz de expandirse; y el perfil de producción de adipocitoquinas y de lípidos es favorable, hasta cuando falla en la capacidad de expansión, deteriorada a lo largo del tiempo (**Figura 3**).

La *expansión extrema* del adipocito origina un flujo incontrolado y creciente de ácidos grasos libres hacia otros tejidos, mientras persista el desequilibrio energético con *depósito ectópico de grasa y lipotoxicidad*. Esta lipotoxicidad tisular extra-adipocitaria perpetúa y aumenta la situación de resistencia sistémica a la insulina. Estas alteraciones metabólicas son tiempo-dependientes, en la obesidad tanto a nivel celular como molecular. Así que el exceso absoluto de ingesta de nutrientes no solo altera funciones del adipocito sino en la de casi todos los tejidos entre los que destacan: el endotelio vascular (p.ej.: disminuida producción de óxido nítrico); hepatocitos (esteatohepatitis no alcohólica), miocitos (músculo esquelético y cardíaco) y células del sistema inmune innato (macrófagos, monocitos) y células de Langerhans entre

otros. De este modo, se establece en la obesidad una situación inflamatoria (o parainflamatoria) de intensidad moderada, crónica y subclínica (21).

Esa «tormenta» de alteraciones en la obesidad, si no se detiene, mediante la restauración del balance ingesta-gasto, o por la pérdida de peso, es de consecuencias conocidas (y

justificadamente temidas) como DM2, SM, enfermedad cardiovascular (HTA, dislipidemia, Ictus); cáncer (mama, endometrio; colon, próstata); trastornos gastrointestinales (litiasis biliar, esteatohepatitis, cirrosis, otros) y quizá la propia enfermedad de Alzheimer. Esta última considerada ya como asociada a resistencia a la insulina y a la DM2

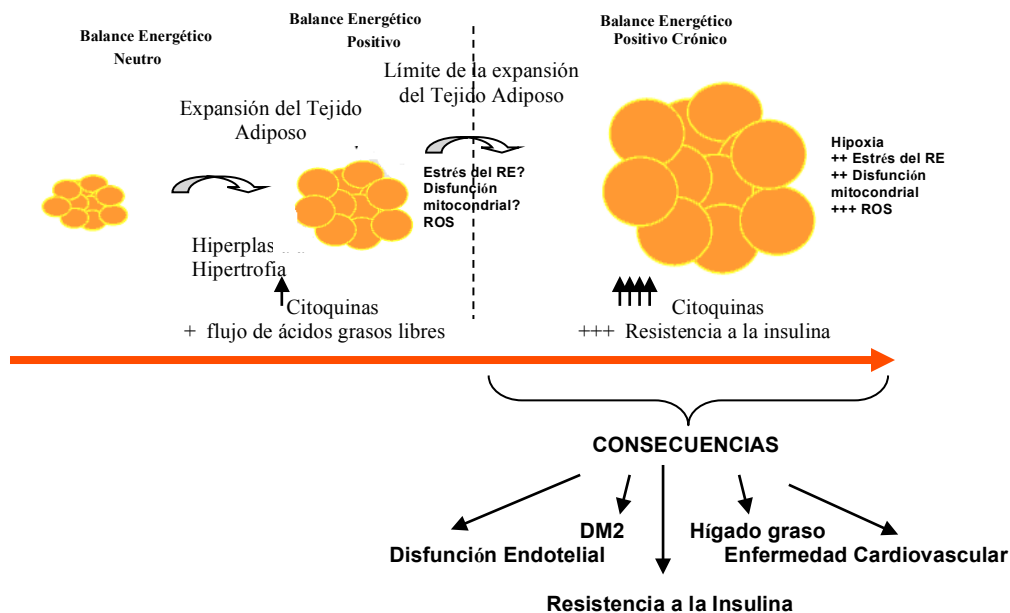


Figura 3. Expansión del tejido adiposo. Fuente: varias. Elaboración propia.

### 3.1.b. Mecanismos específicos

i. Ácidos grasos libres y sensibilidad a la insulina. Las teorías del «exceso de flujo» de ácidos grasos libres. La lipotoxicidad

El incremento del excesivo flujo de ácidos grasos libres circulantes es de conocimiento convencional soportado por innumerables datos experimentales y clínicos.

Del mismo modo se sabe desde los clásicos experimentos de Randle y col. (22) que la excesiva circulación de ácidos grasos libres interfiere con la acción de la insulina a nivel del músculo esquelético y cardíaco.

Las interacciones entre el metabolismo de los ácidos grasos libres y las acciones de la insulina en tejidos típicos como músculo esquelético e hígado se fraguan en las dos rutas diferentes ya comentadas: 1. El depósito como almacén de energía en forma de triglicéridos. 2. La oxidación en las mitocondrias para liberar esa energía calórica. En la **Figura 4**, modificada de Schenk y col. (14), se resumen ambas vías y su relación con la promoción potencial de resistencia a la insulina. El camino hacia una u otra ruta de los ácidos grasos libres que fluyen a la membrana celular del hígado y del músculo esquelético requiere su activación para unirse al coenzima A y formar *acil-CoA*. La ruta hacia la síntesis de triglicéridos comprende una serie de reacciones químicas, cuyo primer paso está catalizado por la glicerol 3-fosfato-transferasa teniendo al 3-glicerolfosfato como sustrato para sintetizar *ácido lisofosfatídico*. En estadios

posteriores a partir de este ácido lisofosfatídico se originan: Ácido fosfatídico (mediado por la acilglicerol-3 transferasa), y diacilglicerol (mediado por la fosforilasa). Tras la fusión de éste con una molécula de ácido graso en forma activada (Acil CoA) mediante la acción de la enzima acil-transferasa se llega al final de esta ruta, a la síntesis triglicéridos.

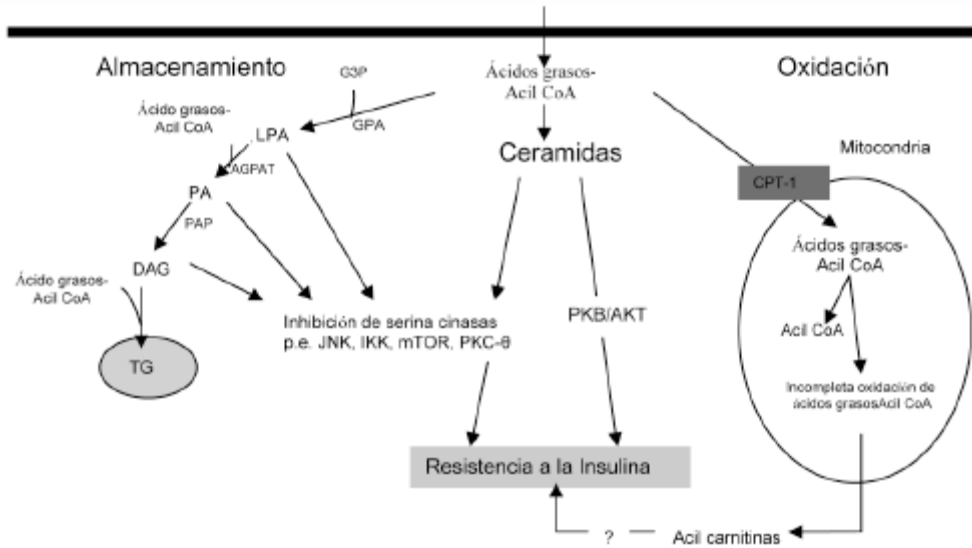
En presencia de un aporte excesivo de ácidos grasos saturados, sobre todo los de cadena larga (C14-C16), la capacidad de la maquinaria enzimática que dirige esta secuencia de etapas intermedias hasta la síntesis final de triglicéridos puede quedar sobrepasada, con acumulación a distintos niveles de varios de aquellos productos intermedios como diacilglicerol, ácido lisofosfatídico, fosfatídico y ceramidas, que son reguladores negativos de la acción de la insulina en el hígado y en el músculo esquelético. En el caso de las ceramidas, estas interactúan e inhiben la ruta de señalización insulínica, PKB/AKT (Figura 4), o pueden ejercer impacto negativo sobre otras familias de cinasas inhibitoras de la señalización intracelular de la Insulina como JNK, IKK u otras «sensoras» de nutrientes como mTOR o PKC θ (Figura 4).

La acumulación intracelular de esos productos termina por ser tóxica para la estructura y funcionalidad tisular. Esta hipótesis de la *lipotoxicidad* de elevadas concentraciones de triglicéridos es particularmente clara en el músculo esquelético y representa un factor promotor

importante de resistencia a la insulina en ese órgano.

Datos experimentales en modelos murinos demuestran que la eliminación de la actividad de las vías proinflamatorias citadas (IKK/NFκB; JNK; mTOR, u otras) por manipulación genética o farmacológica, evita la aparición de resistencia a la insulina por lipotoxicidad,

tanto en la obesidad experimental inducida por dieta como en ciertos estudios en humanos (14). Sin embargo, existe la paradoja de que en los atletas muy bien entrenados, el depósito graso intramiocelular no inhibe sino que aumenta la sensibilidad a la insulina (23).



**Figura 4. Potencial promoción de resistencia a la insulina.** TG, Triglicéridos; G3P, Glicerol 3-fosfato; GPA, Glicerol-fosfato transferasa; LPA, Ácido lisofosfatídico; AGPAT, Acil-glicerol 3-transferasa; PA, Ácido fosfatídico; DAG, Diacilglicerol; CPT-1: Carnitil-Palmitoil-Transferasa-1. Fuente: Schenk y col. (14).

El otro destino de los ácidos grasos libres en el músculo esquelético y en el hígado es su β-oxidación en el interior de las mitocondrias. La capacidad del músculo para oxidar los ácidos grasos como modulador clave de la acción de la insulina» (14) se sustenta entre otras razones, por el hallazgo confirmado de que en individuos insulino-resistentes existe una actividad reducida de CPT-1 (Carnitil palmitoil transferasa 1) y/o de capacidad oxidativa de ácidos grasos en la mitocondria (14, 24). Esa capacidad puede ser, por tanto, desbordada por el exceso de flujo de ácidos grasos libres y la β-oxidación intramitocondrial interferida.

ii. *La obesidad como estado parainflamatorio o inflamatorio subcrónico. Una perspectiva general*

**a) Los argumentos**

La obesidad es un desorden inflamatorio potencialmente letal, cuya patogénesis no ha sido explicada en su totalidad (25). Las preguntas capitales son: ¿Cuáles son los mecanismos que disparan el inicio y perpetuación de una inflamación tan característica en la obesidad experimental y humana? ¿Qué factores endógenos (o genéticos) y externos (nutrientes, infecciones, otros) desencadenan aquellos cambios en el tejido adiposo? y ¿Por qué la intensidad y peculiaridades humorales de la inflamación tienen un cierto pero innegable, carácter específico del depósito graso: de localización subcutánea o abdominal?

En primer lugar, la relación entre obesidad e inflamación es un avance conceptual revolucionario. La demostración inequívoca de esta conexión entre adiposidad y estado proinflamatorio se origina con el trabajo pionero de Hotamisligil y cols. (26) quienes probaron, no sin incredulidad inicial por su parte, que el tejido adiposo de ratones ob/ob expresaba TNFα, que es un marcador típico de inflamación. Éste nuevo concepto creó un gran escepticismo inicial en la comunidad científica, ya que en palabras de Hotamisligil «*me invitaban entonces, como conferenciante a modo de entretenimiento*». Sin embargo, numerosos estudios posteriores han establecido firmemente que la obesidad tiene como substrato fisiopatológico básico: un estado inflamatorio crónico o para-inflamatorio. Los datos más importantes que han contribuido a establecer ese concepto son:

1) El hallazgo de que el tejido adiposo en modelos murinos de obesidad, en niños y adultos obesos aparece infiltrado de macrófagos (27, 28).

2) La constatación experimental en ratones obesos, pero no en sus congéneres delgados, de que esta infiltración de macrófagos (adipositis) está asociada con cambios acusados en la microcirculación local con aumento de permeabilidad vascular, adherencia marcada de leucocitos y plaquetas al endotelio vascular y muy selectivamente en el compartimiento abdominal del tejido adiposo (29).

3) Esta inflamación local característica del *tejido adiposo obeso* es, de algún modo, exportable a otros tejidos y órganos distantes. Es decir de inflamación local se convierte en sistémica. Ejemplos notorios y precoces de este impacto sistémico de la *adipositis* es la disfunción endotelial y la hipertensión arterial que (pronto) progresan a diabetes y aterosclerosis, pero también predispone al asma y al cáncer (25).

### 3.1c. Las consecuencias de la inflamación en la obesidad. La Resistencia a la Insulina general y órgano-específica (ver también páginas anteriores)

Una de las más inmediatas y visibles respuestas de esta situación en la obesidad experimental y humana es el desarrollo de insulino-resistencia en órganos diana fundamentales: hígado, músculo esquelético, endotelio vascular (29). En este último las respuestas visibles son muy precoces, traducidas en una exagerada expresión de moléculas de adhesión, las que en concertada acción con las citadas quimioquinas cierran el círculo de un mayor reclutamiento de monocitos-células inmunes en el tejido adiposo.

Shoelson y cols. (20) señalan que en *este contexto los adipocitos, las células inmuno-competentes y las señales emitidas por el endotelio son el trío básico para que se origine un medio ambiente local promotor de la resistencia a la insulina*. La resistencia local a la insulina se transmite a la periferia con lo que endotelio, músculo esquelético, cardíaco e hígado son intoxicados y funcionalmente afectados por el flujo excesivo y no contenido de citocinas proinflamatorias. La continuidad circular de esos efectos perpetúa la resistencia a la insulina como vínculo entre tejido adiposo y esos tejidos. La secuencia de sucesos fisiopatológicos, según Schenk y cols. (14), podría esquematizarse así: El exceso de nutrientes estimula la expansión de la masa adiposa y el número de adipocitos en un intento de acomodar tanta oferta de energía en forma de depósito de triglicéridos. Esta «expansión» local, pero considerable, tiene entre otras, dos consecuencias inmediatas dentro del órgano adiposo: una que origina hipoxia local, más o menos moderada según el estadio de la expansión adiposa debida a la relativa insuficiencia del sistema microvascular y otra producida por la sobrecarga de nutrientes sobre el retículo endoplásmico que promueve en este orgánulo una situación de sobrecarga de trabajo o estrés (30). La hipoxia local induce un gen particular cuyo producto es denominado: factor inducido por la hipoxia, HIF-1 (*Hypoxia induced factor 1*). El estrés del retículo endoplásmico y la activación del gen HIF desencadenan expresiones de otros genes que confluyen en el desarrollo de un estado inflamatorio de bajo grado (11, 31). La iniciación y progreso hacia la inflamación reside en la exagerada liberación de adipoquimioquinas (resistina, retinol binding protein 4 o RBP4) y citocinas proinflamatorias por el *adipocito expandido* (obeso) y la infiltración local en el tejido adiposo de macrófagos residentes localmente y otros reclutados de la médula ósea (TNF $\alpha$ , IL-6, otros). También se ha sugerido que el

reclutamiento de macrófagos dentro del tejido adiposo, refleja una relación de remodelación en el tejido adiposo, eliminando también los adipocitos muertos y sus restos, así como su contenido lipídico residual potencialmente tóxico. La interacción entre macrófagos y célula adiposa es crucial y resulta en la liberación continuada de citocinas inflamatorias que a través de la estimulación de las vías JNK e IKK en las células vecinas (acción paracrina), exportan o hacen sistémica esa misma situación (acción endocrina) en muchos tejidos fuera del órgano adiposo (Figura 2).

En favor de esta hipótesis se dispone de datos que demuestran una marcada activación de las vías JNK y/o IKK (14) en estados de resistencia a la insulina (p.ej.: obesidad, DM2). A la inversa, la inactivación o inhibición de una, otra, o ambas vías mejora netamente la sensibilidad a la insulina en modelos experimentales de resistencia a la insulina (16, 32, 33). Esta interesante conexión entre estas vías proinflamatorias establece un vínculo entre ambas en la fisiopatología de la obesidad. En esa interacción, seguramente, se imbrican otros factores que también inhiben la señalización de la insulina a través de la fosforilación de residuos serina en IRS-1: el flujo es excesivo de ácidos grasos libres y de ciertos aminoácidos. También la glucosa puede incluirse en la lista de «culpables» imprevistos según la hipótesis propuesta por Nathan (25) que sugiere que los productos avanzados de glicosilación (consecutivos a la hiperglucemia crónica) a través de sus receptores en macrófagos generarían un marcado estrés oxidativo y activación del NF-kB (33) Una circunstancia muy particular es la demostración de que los ácidos grasos actúan como ligando en las células estrelladas y de Kupfer en el hígado a través de receptores del primer escalón, p.ej.: el G20 de la respuesta inmune innata representada en la ruta de receptores TOLL (TaR2/TaR4). La masiva presencia de triglicéridos y citocinas proinflamatorias en el músculo esquelético, así como la sobrecarga de triglicéridos en el hígado perpetúan el ciclo vicioso de la resistencia a la insulina.

#### i. Daños subcelulares. Retículo endoplásmico y mitocondrias

Las *dianas* víctima del *adipocito obeso* son principalmente los siguientes orgánulos celulares: el retículo endoplásmico y la mitocondria. Ambas disfunciones están muy integradas y realimentadas recíprocamente en un peculiar círculo vicioso (35).

##### a) Retículo endoplásmico

El retículo endoplásmico es el órgano especializado que ha resultado ser una «diana» hasta ahora no contemplada en la fisiopatología de la obesidad (28, 36).

##### La respuesta del retículo endoplásmico al estrés

Ante la hipoxia y/o la sobre-oferta de nutrientes (p.ej.: ácidos grasos), las funciones del RE quedan dañadas y evocan en ese orgánulo citoplasmático una serie de respuestas a las proteínas mal plegadas llamadas UPR (del inglés *The unfolded protein response*).

En primer lugar en presencia del exceso de lípidos se

puede sobrepasar la capacidad del retículo endoplásmico para conformar correctamente las proteínas emergentes tras su traslación desde el correspondiente ARN mensajero. Esta incapacidad origina una creciente acumulación de proteínas mal conformadas en el citosol que interfieren con el funcionamiento normal de la célula. Frente a esta situación el retículo endoplásmico desarrolla una estrategia adaptativa/defensiva frente a UPR que involucra una complicada red de factores de transcripción inductora de numerosos genes cuyos productos intervienen en la ordenación estructural (asociación, plegamiento, modificaciones post-traslacionales) y en la degradación de URP y así a atenuar la sobrecarga funcional o estrés del retículo endoplásmico. La respuesta a UPR tiene entre otras consecuencias: la activación de las rutas JNK/IKK así como la fosforilación de residuos serina (ser 307) en IRS-1, lo que contribuye a empeorar la resistencia insulínica. La inactivación de las chaperonas, que en el retículo endoplásmico realizan la función de plegamiento de la estructura de proteínas, genera más estrés en el retículo endoplásmico.

Si bien disponemos de datos que sostienen la hipótesis del estrés en el retículo endoplásmico en el tejido adiposo y en el hígado en respuesta a UPR; no existen hasta la fecha pruebas inequívocas de que ese fenómeno se origine en el músculo esquelético insulina resistente (14).

El retículo endoplásmico es *sensible* también a la glucosa y a aminoácidos a través de una vía especial de señalización (mTOR) que en ese orgánulo activa la síntesis de proteínas y quizás la regulación de la traducción y plegamiento de proteínas (37). Si la situación de estrés persiste en el retículo endoplásmico, se estimula la fosforilación del residuo serina del IRS y quizá la propia degradación de la molécula IRS1 (38, 39). Efecto sobreañadido ese debe a que el JNK activado a nivel del núcleo, fosforila el PPAR $\gamma$ 2 e inhibe su actividad con la consiguiente disminución de la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, músculo esquelético y otros tejidos (40, 41).

La conexión entre el estrés en el retículo endoplásmico y la inflamación es de especial relevancia, pero Hotamisligil, pionero en proponer la hipótesis del estrés del RE, advierte junto a Gregor que «Los mecanismos moleculares del estrés del retículo endoplásmico y sus efectos en el adipocito están por conocerse en mayor profundidad y detalle» (42). Entre el estrés del retículo endoplásmico y el estado inflamatorio se establece, finalmente, un círculo reverberante: Más estrés-mayor inflamación-mayor estrés del retículo endoplásmico. Esta hipótesis está basada en que estrés retículo endoplásmico-resistencia a la insulina-inflamación se entrelazan por compartir vías de señalizaciones comunes (p.ej.: JNK, NKGK).

Finalmente, el estrés del retículo endoplásmico resulta en: a) Aumento en la concentración de lactato, producción de proteínas homólogas de C/EBP (en el ratón); b) disminución en la producción de adiponectina; c) aumento del estrés oxidativo; y d) finalmente apoptosis.

Además la UPR, si es continuada, induce resistencia a la insulina, lo que genera un círculo vicioso de aumento de la concentración de glucosa (hiperglucemia), lípidos, aumento del estrés del retículo endoplásmico para recomenzar el círculo vicioso.

#### b) Mitocondria

La mitocondria tiene una morfología muy plástica, se pueden deformar, dividir y fusionar. El número de mitocondrias en las células depende de las necesidades energéticas de las mismas y están presentes en todas las células eucariotas. Las mitocondrias están encargadas de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular. Actúan como centrales energéticas de la célula y su principal función es la oxidación de metabolitos ( $\beta$ -oxidación de ácidos grasos) con la obtención de ATP mediante fosforilación oxidativa, dependiente de la cadena transportadora de electrones. La molécula del ATP producido en las mitocondrias contribuye en un porcentaje muy alto al total de ATP sintetizado por la célula.

La hipótesis de que en la obesidad y DM2, en humanos, existe una función mitocondrial deficiente por fracaso en la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético, está documentada en gran número de estudios clínicos, pero no siempre confirmado en otros estudios *in vivo* o *in vitro* (14). Parte de estas discrepancias tienen una base étnico-genética ya que algún estudio ha revelado, el dato sorprendente de que individuos de origen indoasiáticos no diabéticos exhibían comprobada resistencia a la insulina, en comparación con sujetos de origen no europeos, pero con una mayor capacidad de fosforilación oxidativa en el músculo esquelético (incluso si se hacían hiperglucémicos) (43).

Si bien puede aceptarse que la excesiva oferta de ácidos grasos a la mitocondria en la obesidad y DM2 puede reducir la capacidad oxidativa de las mitocondrias, se requieren más estudios para definir si la disfunción mitocondrial es una causa primaria de resistencia a la insulina, o es una consecuencia secundaria de obesidad/resistencia a la insulina y/o de la reducida actividad física (14). Por otra parte y dado que la hipótesis de que una reducción en la densidad mitocondrial en roedores y humanos con resistencia a la insulina, es controvertida, se han propuesto otras hipótesis alternativas. Una de ellas, apoyada en sólidos datos experimentales (44) propone que la oxidación de ácidos grasos reducida en el músculo esquelético en el estado de resistencia a la insulina, está asociada a sobrecarga mitocondrial; y que cuando la capacidad de la  $\beta$ -oxidación supera la propia de la mitocondria se acumulan moléculas de ácidos grasos de cadenas más cortas que disminuyen la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético (14). En ese sentido, son coherentes las alteraciones demostrables en ratas Zucker diabéticas con resistencia a la insulina en las que se acumulan, en el músculo esquelético, productos como acilcarnitinas parcialmente oxidadas. De forma coherente, en los ratones *knock-out* para malonil-carboxilasa, la sensibilidad a la insulina mejora en paralelo con el menor

nivel de acil-carnitinas en el músculo esquelético. Por último el predominio de fibras musculares tipo 1, con mayor capacidad oxidativa, es típico en la situación de sensibilidad a la insulina normal o aumentada, como ocurre en los sujetos no obesos bien entrenados con ejercicio aeróbico regular. En cambio, el predominio de fibras musculares tipo 2 con menor capacidad oxidativa caracteriza en Indios Pima la situación de resistencia a la insulina.

#### *Estrés oxidativo*

La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno o radicales libres (ROS), interviene, de modo negativo, si no es neutralizada, en el funcionamiento celular, como relajación del tono vascular, el control de la concentración y tensión de oxígeno y la mejoría de la traducción de señales de varios receptores de membrana. En condiciones fisiológicas se mantiene un delicado equilibrio entre agentes pro-oxidantes y antioxidantes.

Éste equilibrio entre estos productos y los agentes antioxidantes, actúan tanto enzimas mitocondriales como citoplasmáticas: superóxido dismutasa (SOD), NADH, NADPH, FADH. El equilibrio puede romperse, sea por un exceso de producción de los radicales libres o por la disminución de los agentes antioxidantes.

El estrés oxidativo juega un papel importante en la obesidad-DM2-SM en cuya situación la biogénesis mitocondrial está alterada como apoyan numerosos estudios *in vivo* e *in vitro*. Así la expresión de los factores de transcripción del coactivador de PPAR $\gamma$ , PGC1-a y PGC1-b, implicados en la función (fosforilación oxidativa) mitocondrial esta disminuida en sujetos prediabéticos y diabéticos (45).

El resultado de la acumulación de ROS lesiona la integridad de proteínas, lípidos, ADN, así como a la regulación de la expresión génica; y la *orquestración* de señalización de las reacciones inflamatorias. Numerosas alteraciones presentes en la situación de resistencia a la insulina contribuyen a la hiperglucemia que es un fuerte precipitante del exceso de producción del estrés oxidativo, por mecanismos diversos mal esclarecidos. Las ceramidas, productos derivados de los ácidos grasos no esterificados, que modulan los complejos I y III de la cadena respiratoria, aumentan la producción de ROS y causan daños en el ADN mitocondrial, cuya capacidad de auto-reparación es muy baja. Asimismo, los ROS contribuyen a la peroxidación de los lípidos de membranas celulares y a la oxidación de lipoproteínas, verdaderos marcadores plasmáticos del estrés oxidativo. Este último efecto de acumulación de lipoproteínas oxidadas, es frecuente en sujetos con obesidad abdominal (46), y en especial de LDL oxidadas, predictor de aterogénesis y de enfermedad cardiovascular severa.

#### *3.2. Papel de la genética en la obesidad inflamatoria*

Las causas del incremento en la frecuencia y severidad de la obesidad son múltiples y se asocian a la interacción entre factores genéticos, conductuales y ambientales. Según Bouchard (47) la obesidad es una enfermedad

heterogénea y multifactorial desde el punto de vista evolutivo; las épocas en la que aquellos humanos primitivos estuvieran sometidos a períodos más o menos prolongados de escasez de alimentos desarrollaron un *genotipo ahorrador* de energía cuya inevitable persistencia en el hombre moderno inmerso en una sociedad de abundancia en nutrientes y de vida sedentaria, tendría consecuencias como la obesidad, la resistencia a la insulina, DM2 y/o SM. Es indudable, que existe una predisposición genética a la obesidad común desenmascarada por la exposición duradera, en mayor o menor grado a los componentes citados del «ambiente moderno» (48). Así, ha resurgido la interpretación antigua de que dicha hipotética predisposición genética sería el resultado de un proceso evolutivo complejo. Esta hipótesis fue originalmente propuesta por Neel (49) en 1962 con el concepto del *Genotipo ahorrador* según el cual Diabetes y Obesidad, habrían emergido desde nuestros antecesores a través de un largo proceso de selección natural, que inicialmente les permitiría una capacidad muy eficiente de preservar y almacenar energía fundamentalmente procedente de la grasa en la alimentación durante las épocas en la que aquellos humanos primitivos estuvieran sometidos a períodos más o menos prolongados de escasez de alimentos, y así sobrevivir. Pero por ventajosa como hubiera podido ser la posesión de tal *genotipo ahorrador*, su inevitable persistencia evolutiva en el hombre moderno, a menudo inmerso en una sociedad de abundancia en nutrientes y en estilos de vida sedentaria, tendría consecuencias deletéreas tales como la obesidad, la resistencia a la insulina, DM2 y SM. Esta hipótesis tan sugestiva y elaborada desde Neel hasta años recientes, es en la era post-genómica difícilmente sostenible como ha discutido con lucidez Speakman (48). Este autor, entre otras razones esgrimidas insiste en que la hipótesis del *Genotipo ahorrador* difícilmente puede explicar la heterogeneidad fenotípica de la obesidad (50) en la que su forma común poli u oligogénica se imbrica con la expresión clínica de numerosos síndromes «pleiotrópicos», monogénicos con obesidad, retraso mental y otras alteraciones endocrino metabólicas.

El genotipo desempeña un papel importante en el desarrollo de la obesidad (48) y estudios recientes del genoma han identificado la relación de múltiples *loci* asociados con el IMC (51, 52) y la distribución de la grasa (53). Específicamente, se han identificado 97 *loci*, de los cuales los genes más fuertemente asociados a la obesidad fueron el FTO, (54) el receptor de la melanocortina 4 (MC4R) (55) y el 18 transmembrana de proteínas (TMEM18).

#### **4. LA OBESIDAD COMO ENFERMEDAD INFLAMATORIA. RESUMEN GLOBAL**

La inflamación en el adipocito «obeso» durante la expansión de tejido adiposo, se inicia por mediadores extracelulares de los que los más importantes son: citocinas, nutrientes (lípidos, glucosa) e intracelulares, como el estrés del retículo endoplásmico, generación excesiva en ROS (por disfunción mitocondrial). Tal como

se ha discutido antes todos esos iniciadores (expansión, lipotoxicidad, citosinas, etc.) extra e intracelulares convergen sobre rutas de señalización pro-inflamatorias incluídas las JNK y IKK. La activación de esas vías promueve la producción y liberación de otras señales propagadoras y aumentadoras de inflamación (mediadores de inflamación) que impactan negativamente inhibiendo las vías de señalización post-receptor de la insulina a través de sus efectos reguladores de factores de transcripción así como por la inhibición directa por algunos de aquellos mediadores (p.ej.: IL-10, TNF  $\alpha$ ) de la fosforilación de IRS-1. Otras vías que contribuyen a la inducción de resistencia a la insulina son las mediadas por SOCS-3 e iNOS en el mismo contexto de la inflamación. Asimismo, moléculas como los FABPs (*Fatty acid binding proteins*) secuestran ligandos de factores de transcripción típicamente anti-inflamatorios (familias PPAR $\gamma$  y Receptor X Retinoico) que estimulan la captación y metabolización de nutrientes (ácidos grasos, glucosa) y aumentan así la sensibilidad a la insulina.

Finalmente, existe una compleja serie de sucesos que en el adipocito «obeso» promueven el desarrollo de un estado inflamatorio crónico y propagan el reclutamiento de especies de macrófagos con un fenotipo particular (M1) cuyas características difieren de otros (M2), de acciones anti-inflamatorias. Los primeros M1 son los que, típicamente, infiltran el tejido adiposo en la obesidad, son activados por ácidos grasos y liposacáridos, y expresan marcadores distintos (F4/80; CD11b; CD11c) incluídos receptores de la respuesta inmune innata (TLR2/TLR4). Estas propiedades fenotípicas (M1) identifican a estos macrófagos como los más implicados en la promoción de resistencia a la insulina en el tejido adiposo en la obesidad. Además de los mecanismos antes citados conviene destacar que entre los factores intracelulares (aparte del estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial), indicadores de la inflamación, juegan un papel importante el estrés oxidativo por especies reactivas de oxígeno e intermediarios de nitrógeno que se generan durante el proceso inflamatorio así como en la respuesta inmune frente a agentes externos: Bacterias y otros agentes biológicos. Numerosos datos experimentales confirman que la excesiva oferta de glucosa (hiperglucémica) al tejido adiposo o a las células endoteliales también provoca una generación excesiva de ROS en la mitocondria con el consiguiente daño oxidativo y activación inflamatoria en esas células (adipocito, células endoteliales). Es de interés recordar aquí que en los modelos murinos de inflamación inducida por la hiperglucemia y resistencia a la insulina son reversibles por el tratamiento anti-oxidante (56).

En este fascinante campo quedan, sin embargo, preguntas de difícil o, todavía, imposible contestación: ¿Por qué es la obesidad un estado inflamatorio? ¿Por qué la inflamación es causa de DM2? (57).

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Flier JF; Maratos-Flier E. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Fauci AS, Braunwald E, Eds. Vol 1. 17<sup>th</sup> Edition, Mc Graw Hill, 2008; pp. 462-8.
2. Gambert S, Ricquier D. Mitochondrial thermogenesis and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(6): 664-70.
3. Serrano Ríos M. La Pandemia de obesidad y sus consecuencias metabólicas. Los vínculos fisiopatológicos: disfunción endócrina de la célula adiposa, inflamación y resistencia a la insulina. Discurso para la recepción pública del Académico electo. Madrid, Febrero 10, 2009.
4. Ponce-García I, Simarro-Rueda M, Carballo-Herencia JA et al. Prognostic value of obesity on both overall mortality and cardiovascular disease in the general population. *PLoS ONE* 2015; 10:e0127369.
5. Benito M. Resistencia a la Insulina. Diabetes tipo II. In: Mayor F, Cascales M. Eds. Enfermedades Metabólicas. Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid 2006; pp. 37-56.
6. Benito M. Patologías asociadas a la obesidad. Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. In: Cascales M, Sánchez Muniz FJ, Ribas B, Eds. Primer curso Avanzado sobre Obesidad (eds ). Monografía XXXVIII de la RANF. Madrid 2014, pp 128-48.
7. Taniguchi CM, Kondo T, Sajan M, Luo J, Bronson R, et al. Divergent regulation of hepatic glucose and lipid metabolism by phosphoinositide 3-kinase via Akt and PKC $\lambda$ /zeta. *Cell Metab* 2006; 3: 343-53.
8. Thirone AC, Huang C, Klip A. Tissue-specific roles of IRS proteins in insulin signalling and glucose transport. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 72-8.
9. Zorzano A. Intracellular signalling mechanisms involved in insulin action. In: Serrano-Ríos M, Caro FC, Carraro R, Gutierrez Fuentes JA, Eds. The metabolic syndrome at the beginning of the XXI<sup>st</sup> Century. Elsevier, Amsterdam 2005; pp. 15-42.
10. Lorenzo C, Serrano Ríos M. Epidemiology of the metabolic syndrome. In: Serrano-Ríos M, Caro FC, Carraro R, Gutierrez Fuentes JA, Eds. The metabolic syndrome at the beginning of the XXI<sup>st</sup> Century. Elsevier, Amsterdam, 2005; pp. 109-29.
11. De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters* 2008; 582: 97-105.
12. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 1998; 333:471-90.
13. Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Positive and negative regulation of insulin signalling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie* 2005; 87: 99-109.
14. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008; 118: 2992-3002.
15. Karin M, Takahashi T, Kapahi P, et al. Oxidative stress and gene expression: the AP-1 and NF-kappaB connections. *Biofactors* . 2001; 15(2-4): 87-9.
16. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, et al. IKK-beta link inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med* 2005; 11: 191-8.

17. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1(2):135-45.
18. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev* 2007; 65: S7-12.
19. Slawik M, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability and the metabolic syndrome. *Genes Nutr* 2007; 2(1): 41- 5.
20. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007; 132: 2169-80.
21. Blüher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci (Lond)* 2016; 130(18): 1603-14.
22. Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB. Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J* 1964; 93: 652-65.
23. Goodpaster BH, He J, Watkins S, et al. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5755-61.
24. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 2006; 55 Suppl 2: S9-15.
25. Nathan C. Epidemic inflammation: pondering obesity. *Mol Med* 2008; 14: 485-92.
26. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance». *Science* 1993; 259: 87-91.
27. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
28. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue. *J Clin Invest* 2008; 118: 710-21.
29. Blüher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity related insulin resistance? *Clin Sci* 2016; 130 (18): 1603-14.
30. Hotamisligil GS. Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. *Diabetes* 2005; 54 Suppl 2: S73-8.
31. Wang P, Mariman E, Renes J, Keijer J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *J Cell Physiol* 2008; 216: 3-13.
32. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 120: 333-6.
33. Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK $\beta$  and NF- $\kappa$ B. *Nat Med* 2005; 11:183-90.
34. Yan SD, Schmidt AM, Anderson G. Action of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994; 269: 9889-97.
35. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7.
36. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Novartis Found Symp* 2007; 286: 86-94.
37. Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signalling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124: 471-84.
38. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002; 120: 333-6.
39. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem* 2000; 275: 9047-54.
40. Adams MI, Reginato MJ, Shao D, Lazar MA, Chatterjee VK. Transcriptional activation by peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  is inhibited by phosphorylation at a consensus mitogen-activated protein kinase site. *J Biol Chem*. 1997; 272: 5128-32.
41. Camp HS, Tafuri SR, Leff T. c-Jun N-terminal kinase phosphorylates peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  and negatively regulates its transcriptional activity. *Endocrinology* 1999; 140: 392-7.
42. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007; 48: 1905-14.
43. Nair KS, Bigelow ML, Asmann YW, et al. Asian Indians have enhanced skeletal muscle mitochondrial capacity to produce ATP in association with severe insulin resistance. *Diabetes* 2008; 57: 1166-75.
44. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab* 2008; 7: 45-56.
45. Nisoli E, Moncada S. Nitric Oxide and cell metabolism Dysfunction in the metabolic Syndrome. In: Serrano-Ríos M, Caro FC, Carraro R, Gutierrez Fuentes JA, Eds. *The Metabolic Syndrome at the Beginning of The XXIst Century*, chapter 18, Elsevier, Amsterdam, 2005; pp. 306-15.
46. Couillard C, Ruel G, Archer WR, et al. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6454-459.



47. Bouchard C, Genetic Aspects of human Obesity. In: Björntorp P, Brodoff BN, Eds. Obesity. Chapter 28 J. B. Lippincott, C.O. Philadelphia, NY, London, 1992; pp. 343-51.
48. Speakman JR. Genetics of Obesity: Five fundamental problems with the famine hypothesis In: Fotowa- N J, Ed. Adipose tissue and the adipokines in health and disease. Health Press, 2007, Cap. 17, pp. 221-36.
49. Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
50. Willyard C. Heritability: The family roots of obesity. *Nature* 2014; 508: S58-60.
51. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015; 518: 197-206.
52. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010; 42: 937-48.
53. Lindgren CM, Heid IM, Randall JC, et al. Genome-Wide association scan meta-analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000508.
54. Yeo GSH. The role of the FTO (Fat Mass and Obesity Related) locus in regulating body size and composition. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 397: 34-41.
55. Loos RJF, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008;40: 768-75.
56. Lin Y, Berg AH, Iyengar P, Lam TK, et al., The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005; 280: 4617-26.
57. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science* 2005; 21; 307: 373-5.





# Fad diets for obesity treatment: a critical review

**Title in Spanish:** *Revisión crítica de las dietas de moda en el tratamiento de la obesidad*

Irene Bretón Lesmes<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

**ABSTRACT:** Obesity is a chronic metabolic disease whose treatment requires favorable changes in diet and lifestyle, that have to be maintained over time. The high prevalence of this disease and the difficulty of treatment contributes to the proliferation of “fad diets” and other procedures, mostly unproven, that promise quick weight loss without making any effort. In this article we will make a critical review of these heterodox treatments for obesity.

**RESUMEN:** La obesidad es una enfermedad metabólica crónica cuyo tratamiento requiere unos cambios favorables en la alimentación y en el estilo de vida, mantenidos en el tiempo. La elevada prevalencia de esta enfermedad y la dificultad que entraña su tratamiento contribuye a la proliferación de dietas “mágicas” y otros procedimientos, de eficacia no comprobada, que prometen una pérdida de peso rápida y sin esfuerzo. En este artículo haremos una revisión crítica de estos tratamientos heterodoxos para la obesidad.

\*Corresponding Author: [breton@salud.madrid.org](mailto:breton@salud.madrid.org)

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 195-205

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

Language of Manuscript: Spanish

## 1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, que tiene un tratamiento difícil y requiere unos cambios en la alimentación y en el estilo de vida mantenidos en el tiempo. Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de la obesidad y la dificultad en el tratamiento, no es de extrañar que proliferen tratamientos heterodoxos que prometen una pérdida de peso de forma rápida y sin esfuerzo. Muchos pacientes buscan y siguen estos procedimientos, ilusionados por la información y los testimonios, en ocasiones, de personas famosas. Las consecuencias adversas para la salud de este tipo de dietas son obvias y diversos organismos oficiales, como AECOSAN, han llamado la atención sobre este hecho, que constituye realmente un problema de salud pública. Por otro lado, estos “tratamientos” heterodoxos suelen llevar asociados importantes intereses comerciales y, en ocasiones, cuentan con el apoyo de los algunos medios de comunicación. Por estos motivos, podríamos pensar que, a pesar de los esfuerzos de los investigadores, los clínicos, las sociedades científicas y la administración, es posible que las llamadas “dietas de moda” puedan estar de moda siempre.

A lo largo de las siguientes líneas describiremos las principales características y recomendaciones del tratamiento dietético de la obesidad, así como algunas de estas dietas “de moda” y sus riesgos para la salud.

## 2. EL TRATAMIENTO DIETÉTICO DE LA OBESIDAD. LAS DIETAS DE MODA

La pauta de alimentación para el tratamiento de la

obesidad debe tener las siguientes características (1):

- Hipocalórica.
- Equilibrada.
- Adecuada para el paciente.

En primer lugar, debe aportar, como es obvio, una cantidad inferior a las calorías que consume la persona. Este déficit calórico es el responsable último de la pérdida de peso. En general, se aconseja un aporte entre 500-1000 kcal inferior al consumo energético.

El término “equilibrada” se refiere a que debe aportar los nutrientes esenciales y debe mantener un equilibrio entre los distintos macronutrientes que se asocie con una mejoría de la salud en general. En la Tabla 1 se expresan los rangos adecuados de distribución de macronutrientes. Debemos tener en cuenta que a medida que el déficit calórico es mayor, es necesario aumentar el porcentaje de aporte proteico.

Por último, la pauta de alimentación se debe adaptar a las características y al tipo de vida de cada persona. Solo así se podrá seguir de manera continuada, requisito indispensable para que el tratamiento de la obesidad sea duradero.

El consenso FESNAD-SEEDO repasa los principales aspectos de la dieta en la prevención y el tratamiento de la obesidad (2).

Desde un punto de vista quizás algo artificial, pero práctico, podemos clasificar las dietas alternativas en el tratamiento de la obesidad en dietas pintorescas y mágicas, heterodoxas y dietas pseudocientíficas (3). Las “dietas

pintorescas” serían aquellas que no pretenden seguir ninguna teoría científica, sin sencillamente intentan convencer de la facilidad para llevarlas a cabo y su eficacia. Serían, por ejemplo, la dieta de la sopa, la de la alcachofa, la del limón, etc. Podríamos denominar “dietas heterodoxas” aquellas que se apartan de las recomendaciones habituales y establecidas para el tratamiento dietético de la obesidad pero que, en

determinadas circunstancias y con una indicación y un control del tratamiento por un médico especialista, se pueden emplear en pacientes concretos. A modo de ejemplo, las dietas de muy bajo contenido calórico. Por último, podríamos denominar “dietas pseudocientíficas” a aquellas que pretenden basarse en fundamentos científicos, pero que no está comprobada su eficacia o seguridad. Por ejemplo, la dieta Dukan o la dieta disociada.

**Tabla 1. Recomendaciones de distribución de macronutrientes en el tratamiento de la obesidad.**

- Hidratos de carbono 45-55 %
- Proteínas 15-25 %
- Grasas totales 25-35 %
  - AGS < 7 %
  - AGM 15-20 %
  - AGP < 7 %
  - AGT < 2 %
- Fibra 20-40 g

AGM: ácidos grasos monoinsaturados; AGP: ácidos grasos poliinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados; AGT: ácidos grasos *trans*.

La mayor parte de las personas que siguen estas dietas pierden peso al inicio, pero luego lo recuperan en poco tiempo. Por otro lado, en general son dietas monótonas que pueden ser deficitarias en nutrientes esenciales. Y, por supuesto, no están exentas de otros riesgos, como deshidratación, estreñimiento, hiperuricemia, etc.

No es tan difícil diseñar una pauta de este tipo. Podemos, a modo de ejemplo, inventar una: “la dieta del orden alfabético”. Le diríamos al paciente: hoy debe comer los alimentos que comiencen por la letra “a”: agua, aguacate, albaricoque, anchoa, aceite, etc. Mañana lo que comience por la “b”: bonito, boniato, y así sucesivamente. Las personas que pudieran seguir esta dieta perderán peso, casi con toda seguridad. Es más, es probable que, si pierden peso, obtengan un beneficio metabólico, descenso de la glucemia, de los triglicéridos, etc. Pero esto no significa que sea beneficiosa para la salud. Este ejemplo, basado en un absurdo, nos sirve para entender la facilidad con la que estas dietas alcanzan popularidad en nuestro medio.

A continuación describimos las características de algunas de las propuestas dietéticas más empleadas en los últimos años en el tratamiento de la obesidad.

### 2.1. Dieta de muy bajo contenido calórico VLCD

Las dietas de muy bajo contenido calórico (VLCD o DMBC) son una modalidad de tratamiento dietético de la obesidad que aporta menos de 800 o entre 450-800 kcal/día. Esta definición es realmente arbitraria, ya que el déficit calórico que origina su utilización depende de los requerimientos energéticos de cada paciente, que son individuales y dependen de múltiples factores. Por este motivo, otros autores proponen que se definan como aquellas que aportan menos del 50 % del gasto energético del paciente o bien menos de 12 kcal por kg de peso ideal.

Este tipo de dietas se utilizan con frecuencia, especialmente en algunos países como EEUU. En general se utilizan como parte de un tratamiento estructurado de la obesidad, que suele constar de varias fases: una primera fase de unas 12 semanas de duración de dieta de muy bajo

contenido calórico seguida de una fase de dieta hipocalórica progresiva de reintroducción de alimentos naturales y educación alimentaria, de unas 12-24 meses de duración.

Las VLCD que se utilizan con mayor frecuencia están constituidas por preparados comerciales en polvo, que se reconstruyen con agua o con leche. Este tipo de preparados aportan 50-100 gr de proteínas al día, una cantidad variable de hidratos de carbono. A lo largo de los últimos 30 años se han publicado numerosos estudios sobre la eficacia, a corto a largo plazo, y seguridad de las VLCD. En el año 2015 la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria publicó unas guías en las que se define claramente las características y la composición de estas dietas (5).

El aporte proteico de estas dietas oscila entre 70-100 g al día (0,8-1,5 g/kg/día), constituyen entre el 25-50 % del aporte calórico total. A diferencia de las primeras dietas de este tipo que se utilizaron en los años 60-70 del siglo pasado, los preparados que se utilizan en la actualidad contienen proteínas de alto valor biológico. Es necesario tener en cuenta los requerimientos proteicos se incrementan en situación de balance energético negativo, debido a que parte de estas proteínas serán utilizadas por los tejidos (especialmente el músculo y el hígado) para obtener energía.

El aporte de carbohidratos es variable, y en general se desarrolla una leve cetosis que teóricamente contribuye a disminuir la sensación de hambre. Los carbohidratos ejercen un efecto “ahorrador” de proteínas, que se hace especialmente evidente con aportes superiores a 100 g/día. La EFSA (2015) recomienda que el aporte de hidratos de carbono sea igual o superior a 30 g al día. Algunas modalidades de VLCD restringen de manera importante el aporte de carbohidratos para inducir cetosis, con la finalidad producir una anorexia que facilite el cumplimiento terapéutico. Este es el principio que sigue una conocida línea de tratamiento de la obesidad en España, denominada Pronokal (5).

En cuanto a los ácidos grasos esenciales, EFSA

recomienda al menos 11 g de ácido linoleico y de 1,4 g de  $\alpha$ -linolénico al día. Hay que tener en cuenta que la lipólisis en el tejido adiposo que ocurre durante el adelgazamiento constituye una fuente de ácidos grasos para otros tejidos. La incorporación de ácidos grasos de cadena media puede aumentar el gasto energético y la oxidación grasa, y pueden favorecer la pérdida de peso. La mayor parte de las dietas contienen fibra (en torno a 10 g al día), con la finalidad prevenir el estreñimiento, que es muy frecuente con este tipo de dietas. No existen recomendaciones concretas sobre el aporte de fibra.

Los preparados comerciales contienen el 100 % de las recomendaciones de ingesta de micronutrientes. Se recomienda una ingesta de agua superior a 2 litros al día.

Aunque se utilizan menos en la práctica clínica, es posible diseñar una dieta de muy bajo contenido calórico basada en alimentos convencionales. Este abordaje requiere la suplementación con electrolitos (incluyendo 2-3 g de potasio al día), minerales y oligoelementos.

Algunos estudios han observado que este tipo de dietas origina una pérdida de peso comparable a la dieta de fórmula

Las VLCD de debe utilizar únicamente con obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), que presenten una patología asociada que requiera una pérdida de peso más rápida que la que se consigue con un abordaje convencional (6). Deben estar indicadas y controladas por un médico especialista. No se aconseja que se utilicen durante más de 16 semanas. Como se ha comentado anteriormente, de manera ideal, deben formar parte de un programa estructurado que facilite el mantenimiento del peso perdido. En algunos programas se utilizan de manera intermitente.

Este tipo de dietas están contraindicadas en niños y adolescentes, ancianos y mujeres embarazadas o lactantes. También en pacientes con insuficiencia hepática o renal, enfermedad neoplásica, trastorno de la conducta alimentaria, enfermedad psiquiátrica, alcoholismo, infarto de miocardio o ictus reciente, entre otras (Tabla 2).

**Tabla 2. Dietas de muy bajo contenido calórico. Contraindicaciones.**

- Enfermedad sistémica que pueda condicionar malnutrición proteica
- Enfermedad cardíaca:
  - Angor inestable, IAM reciente (< 3 meses), arritmias, síncope cardiogénico, QTc prolongado
- Enfermedad cerebrovascular reciente
- Enfermedad renal
- Enfermedad hepática
- Patología psiquiátrica: alcoholismo, psicosis, TCA grave
- Diabetes tipo 1

Los pacientes que se siguen este tipo de tratamiento dietético consiguen en general una pérdida de peso de 1.5–2.5 kg a la semana, superior a la pérdida de 0.4–0.5 kg semanales que se consigue con las dietas bajas en calorías (> 1200 kcal/día). La pérdida media de peso en un periodo de 12-16 semanas es del 5-15 % del peso inicial, o unos 20 kg.

Durante las dos primeras semanas, la mayor parte del peso perdido corresponde a agua y glucógeno. Diversos estudios han observado que la composición del peso perdido tras VLCD corresponde en un 25 % a FFM y en un 75 % a masa grasa.

No se ha observado diferencia en cuanto a la pérdida de peso al comparar dietas con un aporte calórico de 400 y 800 kcal al día.

Los efectos a largo plazo de este tipo de dietas son dispares y la mayor parte de los pacientes no es capaz de mantener la pérdida de peso conseguida. Esta recuperación ponderal es superior a la que presentan los pacientes que han perdido peso siguiendo una dieta hipocalórica convencional. En ausencia de un seguimiento específico, que incluya un programa intensivo de modificación de la conducta y de cambios en el sistema de vida, la mayor parte de los pacientes recuperan el 40-50 % del peso perdido en un plazo de 1-2 años. Aproximadamente el 30-50 % de los pacientes abandona el tratamiento entre los 3-6 meses.

En el año 2006 se publicó un metanálisis (7) que evaluó los estudios publicados sobre este tipo de dietas a

largo plazo. Después de revisar unos 1000 trabajos, seleccionan seis RCT en que se comparan con dietas hipocalóricas convencionales (LCD), con un seguimiento superior a un año. La mayor parte de los estudios incluyen pacientes con IMC entre 35-40 kg/m<sup>2</sup> e utilizan las VLCD durante un periodo de 12-16 semanas. Dos de ellos estudian únicamente a mujeres; en otros dos se evalúa el efecto de estas dietas en pacientes con diabetes tipo 2. Cinco de los seis estudios reportaron los resultados de los pacientes que completaron el estudio y uno lo hizo por “intención de tratamiento”, utilizando el último peso disponible. La tasa global de abandono fue de un 22,3 % para VLCD y 22,9 % para LCD. La pérdida de peso a corto plazo fue de 16,1  $\pm$  1,6 % y del 9,6  $\pm$  2,4 % del peso inicial, para VLCD y LCD respectivamente. La diferencia de pérdida ponderal entre ambos tratamientos a corto plazo fue de 6,4  $\pm$  2,7 % (P<0,0001).

En el seguimiento a largo plazo, que osciló entre 1-5 años (media 1,9+-1,6) la pérdida de peso media fue de 6,3  $\pm$  3,2 kg o de 5,0  $\pm$  4,0 %, en relación con el peso inicial, sin que se observaran diferencias significativas entre estos dos tipos de tratamiento. Los pacientes recuperaron el 62 y el 41 % del peso perdido para VLCD y LCD respectivamente.

En cuanto a la mejoría de la patología asociada a la obesidad, existen varios trabajos que muestran una mejoría significativa en relación con la pérdida ponderal, hecho que es especialmente relevante en el caso de la diabetes (7, 8).

Las dietas de muy bajo contenido calórico se utilizan habitualmente como parte de programas estructurados de tratamiento de la obesidad, que incluyen además ejercicio, modificación de la consulta y, en ocasiones, tratamiento farmacológico. Todos estos factores influyen en la tasa de mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo. En general, los pacientes que se adhieren mejor y durante más tiempo al tratamiento, aquellos que siguen revisiones con entrevistas personales o terapia de grupo o que se incorporan a una pauta de ejercicio obtienen mejores resultados a largo plazo.

Los efectos adversos de las VLCD incluyen síntomas generales (astenia, debilidad, mareos), síntomas digestivos (estreñimiento, náusea) sequedad de piel, caída de cabello, irregularidades menstruales, intolerancia al frío, etc. Son bastante frecuentes, pero no suelen ser graves. La pérdida de peso rápida puede producir gota.

Se ha descrito un mayor riesgo de aparición de colelitiasis (9), debido a aumento de la concentración de colesterol en la bilis y a un descenso de la contracción de la vesícula biliar secundario a la baja ingesta de grasa. El tratamiento con ursodesoxicólico puede prevenir esta complicación (10).

A modo de resumen, podemos señalar que las dietas de muy bajo contenido pueden ser una opción terapéutica en pacientes con obesidad que precisan, por su condición médica, una pérdida de peso más rápida de la que se puede conseguir con una dieta hipocalórica convencional (11). Sin embargo, no están exentas de efectos secundarios. Deben, en todo caso, formar parte de un tratamiento estructurado para la obesidad que incluya pautas de ejercicio físico y modificación de conducta, así como una transición a una pauta de dieta equilibrada que el paciente pueda mantener en el tiempo (Tabla 3).

**Tabla 3. Dietas de muy bajo contenido calórico: recomendaciones del consenso FESNAD-SEEDO.**

Evidencia		Nivel de evidencia
	A corto plazo (inferior a 3 meses), las DMBC (400-800 kcal/día) originan una mayor pérdida de peso que las dietas de bajo contenido calórico (> 800 kcal/día)	1+
	A largo plazo (superior a un año) estas dietas no originan una mayor pérdida ponderal que las dietas de bajo contenido calórico	1+
	En el preoperatorio de la cirugía bariátrica en los pacientes con esteatosis hepática y aumento del riesgo quirúrgico, la utilización de una DMBC previa a la cirugía permite disminuir el riesgo quirúrgico	1+
	No hay datos suficientes en el momento actual que nos permitan establecer si las DMBC con productos comerciales, en el postoperatorio inmediato de la cirugía bariátrica, contribuyen a que el paciente alcance un aporte proteico adecuado.	1+
	Las DMBC presentan un mayor riesgo de efectos adversos que las dietas de bajo contenido calórico.	1-
	En el momento actual las evidencias de las que disponemos no permiten afirmar que las DMBC se asocien a una mayor pérdida de masa magra, en relación con la masa grasa, en comparación con las dietas hipocalóricas menos restrictivas.	
Recomendaciones		Grado de recomendación
	Las DMBC se podrán utilizar en el tratamiento del paciente con obesidad, atendiendo a una indicación clínica concreta y con un seguimiento médico estrecho	D
	Las DMBC no se deben utilizar en los pacientes que no cumplan las indicaciones y los requisitos establecidos	A
	La utilización de DMBC puede justificarse en el preoperatorio de la cirugía bariátrica en pacientes con esteatosis hepática y aumento del riesgo quirúrgico, bajo control médico y considerando los posibles efectos adversos que pueden observarse	B
	La utilización de DMBC con productos comerciales podría justificarse en el postoperatorio inmediato de la cirugía bariátrica, para contribuir a que el paciente alcance un aporte proteico adecuado	D

DMBC, dietas de muy bajo contenido calórico.

### 2.2. Dietas bajas en carbohidratos: dieta cetogénica

La primera dieta basada en la disminución drástica de la ingesta de hidratos de carbono fue la Dieta Atkins. En esta dieta, que consta de varias fases, se limita el aporte a unos 20-30 g al día, y se permite la ingesta de todo tipo de grasas, y alimentos ricos en proteínas. Desde el punto de

vista práctico, la dieta favorece la ingesta de carne, pescado, huevos, grasas, etc., y limita los cereales, legumbres, tubérculos, frutas, etc.

Tomando estas recomendaciones en consideración, podríamos denominarla, sin temor a equivocarnos, “dieta antimediterránea”.

No existe un acuerdo unánime sobre la clasificación de estas dietas. En principio, podríamos denominar “dieta baja en carbohidratos” a aquella que no alcanza las recomendaciones del porcentaje apropiado de este macronutriente, es decir, que aporta menos del 40 % (o 45 %) de las calorías totales en forma de hidratos de carbono. Cuando el aporte es muy limitado, inferior a 50 g, se denominan dietas muy bajas en carbohidratos o dietas cetogénicas.

Diversos estudios han puesto en evidencia que las dietas bajas en carbohidratos producen una mayor y más significativa pérdida de

peso que las DBG durante los primeros 6 meses, pero que esta diferencia se pierde a partir de los 12 meses (12-14).

En cualquier caso, a igualdad de aporte calórico, la pérdida de peso se relaciona especialmente con la adherencia al tratamiento y no a la diferente distribución de los principios inmediatos (15).

Desde el punto de vista metabólico, este tipo de dietas dan lugar a una mejoría más evidente de los niveles de triglicéridos y aumento de HDL que las dietas hipocalóricas convencionales (16).

Este tipo de dietas pobres en carbohidratos no están exentas de efectos secundarios (Tabla 4).

**Tabla 4. Dietas muy bajas en carbohidratos: efectos secundarios.**

- A corto plazo
- Cetosis, deshidratación, calambres
- Se desconoce la seguridad a largo plazo
- Cetosis: ¿acidosis metabólica, deterioro cognitivo, arritmias?
- Disminución de la tolerancia al ejercicio
- Déficit de micronutrientes
- Déficit de ingesta de fibra: estreñimiento y otros problemas
- ¿Riesgo de enfermedad cardiovascular?
- ¿Riesgo de tumores?

En cuanto al contenido nutricional, algunos estudios han observado que son deficitarias en vitaminas A, B<sub>6</sub>, C y E, tiamina, folato, calcio, magnesio, hierro, potasio y fibra en la dieta baja en hidratos de carbono, hasta el punto que se recomienda la toma de suplementos multivitamínicos,

fibra y, en la mujer, de calcio.

A modo de resumen, si bien es cierto que la dieta baja en hidratos de carbono se asocia con una pérdida ponderal inicial superior a la dieta convencional, no conocemos su seguridad a largo plazo (Tabla 5).

**Tabla 5. Dietas muy bajas en hidratos de carbono. Recomendaciones del consenso FESNAD-SEEDO.**

Evidencia		Nivel de evidencia
	En comparación con una DBG, una DBHC consigue una mayor pérdida de peso a corto plazo (6 meses).	1++
	A largo plazo (1 año o más) una DBHC comporta una pérdida de peso similar a la que se alcanza con una DBG.	1+
	A largo plazo (1 año o más) una DBHC produce un mayor aumento de HDL y disminución de triglicéridos que una dieta baja en grasas saturadas.	1+
	A largo plazo (1 año o más) una dieta baja en grasas saturadas produce una mayor disminución de colesterol LDL que una DBHC.	2+
	Las DBHC ocasionan más efectos adversos que las DBG.	2 ++
	La mortalidad a muy largo plazo de las DBHC puede estar incrementada si las grasas son de origen animal.	3
Recomendaciones		Grado de recomendación
	Para potenciar el efecto de la dieta en la pérdida de peso no es útil disminuir la proporción de hidratos de carbono e incrementar la de grasas.	A
	Para el control del colesterol LDL del paciente con obesidad es eficaz la realización de una DBG, mientras que los niveles de colesterol HDL y triglicéridos se controlan mejor realizando una DBHC.	B
	Las DBHC no deben contener un elevado porcentaje de grasas de origen animal.	D

DBG, dieta baja en grasa; DBHC, dieta baja en hidratos de carbono.

### 2.3. Dieta Dukan

Esta tipo de dieta ha sido muy utilizada en los últimos años. Propone una alimentación basada básicamente en alimentos ricos en proteínas y muy pobres en grasas. Merece la pena leer el libro de Dukan para entender cómo ha podido convencer a tanta gente. Seguro que todos

conocemos a personas de nuestra confianza que la han seguido en algún momento.

Propone cuatro fases:

1. Fase de ataque de proteínas puras. Esta fase dura entre 3-10 días Solo se permite la ingesta de carne, pescado, mariscos y lácteos 0 % de materia grasa. Incluye

una especie de “galleta” rica en fibra para paliar el estreñimiento, uno de los efectos secundarios más frecuentes.

2. Fase alternativa. En esta fase se añaden verduras pobres en hidratos de carbono a la fase anterior de manera progresiva. Estas dos fases (de ataque y alternativa) se van alternando para conseguir la pérdida de peso deseada.

3. Fase de consolidación. Esta fase de debe seguir un mínimo de 10 días por cada kg perdido. Incluye cantidades pequeñas de hidratos de carbono de absorción lenta, que deben integrarse poco a poco.

4. Fase de estabilización. Propone seguir durante un día a la semana una alimentación basada exclusivamente en proteínas (jueves proteico).

Como ya es conocido, este tipo de dietas no tienen ningún fundamento científico. De hecho, el colegio de médicos francés expulsó a su promotor, Pierre Dukan.

Desde el punto de vista metabólico, estas dietas inducen una rápida pérdida de peso, condicionada especialmente por la restricción tanto de hidratos de carbono como de grasas, asociado al importante efecto saciante de las proteínas.

Se han descrito diversas complicaciones secundarias a la utilización de este tipo de dietas, como un mayor riesgo de urolitiasis o cetoacidosis grave (17,18).

#### 2.4. Dieta disociada

Esta dieta, que se difundió especialmente en los años 80 y 90, propone que en la pauta de alimentación no se deben tomar en una misma comida alimentos ricos en hidratos de carbono y en proteínas. Transcribimos una de las frases que emplean sus defensores:

*“La dieta funciona debido a que estos alimentos requieren un pH diferente en el estómago para su digestión, de modo que si se ingieren en el mismo momento el organismo no consigue digerirlos correctamente, y por ello, tampoco asimilar adecuadamente sus nutrientes”.*

*“En términos energéticos, este tipo de digestión resulta muy costoso, lo que obliga al organismo a utilizar sus reservas grasas y, por tanto, se consigue adelgazar”*

Otro de los argumentos que esgrimen sus defensores se basa en el efecto de la insulina. Los hidratos de carbono estimulan la secreción de insulina, de manera que se favorecerá el anabolismo y la “acumulación de las calorías” que aportan el resto de los nutrientes consumidos en esa misma comida.

De manera similar al ejemplo con el que iniciamos esta revisión (la “dieta del orden alfabético”) los pacientes que siguen esta dieta en último término toman menos calorías. El resultado final suele ser una restricción de la ingesta de hidratos de carbono a favor de las proteínas. Como hemos comentado previamente, la ingesta de una cantidad excesiva de proteínas de origen animal se asocia con un aumento de la mortalidad global (19). Los estudios clínicos no han demostrado que este tipo de dietas sea más beneficioso en el tratamiento de la obesidad (20).

#### 2.5. Dietas relacionadas con la sensibilización a alimentos

En los últimos años ha ganado popularidad los denominados test de intolerancia a alimentos. El más conocido en el Alcat test, Este método evalúa la respuesta o la lisis celular cuando las células sanguíneas se exponen a determinadas sustancias *in vitro*. Sus promotores señalan la utilidad de esta modalidad diagnóstica en diferentes situaciones clínicas.

Las patologías que, de nuevo según sus promotores pueden mejorar con la dieta de exclusión son las siguientes:

- Migraña, Cefalea, Insomnio, Enuresis
- Hiperactividad/déficit de atención, Autismo, Pérdida de memoria
- Depresión, Ansiedad
- Asma, Sinusitis
- Síndrome Metabólico, Obesidad
- Síndrome de colon irritable, Enfermedad inflamatoria intestinal
- Psoriasis, Urticaria, Candidiasis, Acné, Fibromialgia, Síndrome de fatiga crónica
- Otras enfermedades autoinmunes

Como podemos observar, se trata de enfermedades de patogenia muy variada; la mayor parte de ellas son patologías crónicas, de tratamiento en ocasiones ineficaz. Entre ellas se encuentra la obesidad.

Para poder entender mejor los fundamentos en los que se basa este método, añadimos la información que consta en su página web:

“Nuestro organismo es intolerante a un alimento, colorante o conservante, cuando éste produce una reacción adversa que no está mediada por el sistema inmunológico, un fenómeno completamente distinto al de la alergia.

Las células sanguíneas humanas son susceptibles de reaccionar frente a ciertos alimentos. Al reaccionar de forma intolerante frente a un alimento, las células sanguíneas liberan sustancias nocivas, agresivas para nuestro organismo”

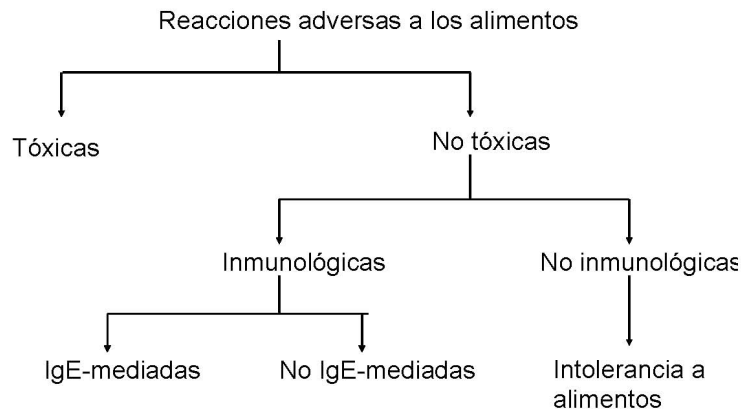
“Nuestro organismo es intolerante a un alimento, colorante o conservante, cuando éste produce una reacción adversa que no está mediada por el sistema inmunológico, un fenómeno completamente distinto al de la alergia.

Las células sanguíneas humanas son susceptibles de reaccionar frente a ciertos alimentos. Al reaccionar de forma intolerante frente a un alimento, las células sanguíneas liberan sustancias nocivas, agresivas para nuestro organismo”

Esta estrategia terapéutica cuenta con muchos adeptos en la población. Sin embargo, no posee un soporte científico suficiente.

Llamamos reacción a adversa a los alimentos a cualquier respuesta aberrante debida a la ingestión de un alimento (21), que pueden ser debidas a los nutrientes, sustancias no nutritivas, aditivos o microorganismos (Figura 1).





**Figura 1. Reacciones adversas a los alimentos.**

Es indudable que algunos alimentos pueden dar lugar a intolerancias, que pueden participar en la patogenia de ciertas enfermedades crónicas. A modo de ejemplo, se conoce el papel de la microbiota en la génesis de muchas enfermedades, algunas de ellas con una base inmunológica, como enfermedades alérgicas, eccema crónico. También se han relacionado los cambios en la microbiota con la obesidad y el síndrome metabólico (22). La denominada “dieta occidental” se asocia con cambios en la microbiota que favorecen el desarrollo de enfermedades crónicas.

Sin embargo, los métodos que proponen, tanto el Alcat Test como otras técnicas (IgG frente a determinados antígenos de alimentos) no parecen ser los métodos más adecuados para diagnosticar estos problemas. Las sociedades científicas más relevantes en este campo se han manifestado en contra de estos métodos (23).

En el caso concreto del tratamiento de la obesidad, la dieta que proponen se basa en la eliminación de la ingesta de los alimentos a los que supuestamente cada persona es “intolerante”. En general, se suelen evitar algunos alimentos ricos en hidratos de carbono, como el trigo. No se han publicado estudios que hayan evaluado la eficacia y seguridad de esta propuesta terapéutica en comparación con una dieta hipocalórica equilibrada. En cualquier caso, el cumplimiento de estas pautas basadas en la intolerancia a los alimentos suele ser estricto, por lo cual no es de extrañar que muchos pacientes puedan perder peso. Sin embargo, la dieta puede resultar desequilibrada, dependiendo de los alimentos que se aconseje evitar. No es frecuente un efecto rebote de recuperación ponderal cuando se abandona la dieta, como ocurre en otros tratamientos con dietas heterodoxas.

#### 2.6. Dieta basada en el grupo sanguíneo

Esta dieta fue propuesta por James D’Adamo. Se basa en la clasificación tradicional de los grupos sanguíneos, A, B AB y O, sin tener en cuenta el factor Rh.

Según una supuesta “base científica y antropológica”, las personas deberían seguir una alimentación de acuerdo con estos grupos:

- Tipo O. “Cazador”:

A las personas que portan este grupo sanguíneo “le engordan” alimentos como el trigo, maíz, coles, judías, lentejas y coliflor y “le adelgazan” las algas marinas, el pescado, carnes rojas, hígado, espinacas y brócoli

- Tipo A “Agricultor”

A las personas con este grupo sanguíneo “le engordan” la carne, los lácteos, habas y trigo y le adelgazan los vegetales, piña, aceites vegetales y derivados de la soja.

- Tipo B “Nómada”.

En este caso, los alimentos que engordan son el maíz, lentejas, cacahuete, sésamo trigo y adelgazan las verduras de hoja verde, la carne, huevos lácteos e hígado

- Tipo AB “Enigma”

En este caso, engordan las carnes rojas, alubias, sésamo, judías, trigo y adelgazan las algas, pescado, verduras de hoja verde, lácteos y piña

#### 2.7. Dietas basadas en un solo alimento

Este tipo de dietas aparecen con mucha frecuencia en los medios de comunicación poco rigurosos. Describimos algunas de las más pintorescas:

##### 2.7.a. Dieta de la alcachofa

Este es un ejemplo de menú:

- Desayuno: A base de frutas (si abusar del plátano o similares) con leche desnatada. Un Café con leche desnatada.
- Almuerzo: Recetas con alcachofas a elección. ej. arroz con alcachofas.
- Cena: Recetas ligeras a base de alcachofas a elección que sean ligeras y suaves: Alcachofas a la plancha, alcachofas hervidas con limón y aceite.
- Complementos a distribuir: un yogurt y queso fresco en cantidades pequeñas; un poco de pan integral

##### 2.7.b. Dieta del limón

Esta dieta se basa en unas supuestas propiedades del limón para depurar el organismo y promete una pérdida de peso de hasta 7 kg en un plazo de 5 días, a base de tomar

hasta 8 vasos al día de zumo de limón a temperatura ambiente, nunca fría.

### 2.7.c. Dieta de la sopa

En esta dieta, se aconseja que preparar un caldo vegetal con proporciones definidas, que será la base de la alimentación durante varios días. A continuación describimos los ingredientes para preparar este caldo.

- 2 cebollas grandes picadas.
- 1 lata de tomates pelados (puedes pelarlos en casa si deseas).
- 2 pimentones verdes.
- 4 tallos de apio.
- Caldo de res o pollo, suficiente para preparar una olla grande de sopa.
- Pimienta negra.
- Hierbas frescas picaditas.
- 6 zanahorias rebanadas.
- ½ taza de vinagre balsámico.

En este caso concreto, la idea mágica de la dieta se potencia al tener que utilizar unas cantidades concretas de alimentos.

### 2.8. Dieta "detox"

La pauta de alimentación "detox" se puede seguir de diferentes pautas y maneras. En un sentido amplio, se define el "estilo de vida detox", que incluye evitar posible agentes tóxicos ambientales, seguir una pauta de alimentación y de hidratación adecuada, dando prioridad a los alimentos de origen vegetal, disminuyendo por ejemplo, las carnes procesadas, realizar ejercicio regular, disminuir el estrés y tener una pauta de sueño adecuada. Este tipo de pauta se basa en que existen tóxicos en los alimentos y en el ambiente, que precisan de diversos mecanismos de detoxificación, fundamentalmente en el hígado. Algunos nutrientes pueden favorecer el funcionamiento de estos mecanismos (24).

La pauta de dieta "detox" consiste en una intervención de duración variable en la que la alimentación se basa fundamentalmente en preparados de frutas y verduras y se suele suplementar con productos comerciales que aportan diversos nutrientes (antioxidantes y otros), con la supuesta finalidad de favorecer la "detoxificación" de estas sustancias por el organismo, al tiempo que se restringen algunos alimentos, como las carnes lácteos huevos y pescados, entre otros.

Estas pautas aportan muy pocas calorías, por lo que se han utilizado también para favorecer la pérdida de peso.

Es indudable que hacer una dieta equilibrada, rica en alimentos de origen vegetal, resulta beneficios para la salud. Sin embargo, el efecto beneficioso de las pautas "detox" no ha sido comprobado. Hay muy pocos estudios que hayan evaluado en humanos la eficacia de estas pautas y, en general, la calidad metodológica no es la adecuada. La mayor parte de los estudios han sido realizados en animales, con pautas y dosis muy variadas, por lo que estos resultados no se pueden extrapolar a los humanos. Una revisión sistemática recientemente publicada en la

revista de la Asociación Británica de Dietética concluye que no hay evidencia científica que apoye la utilización de las dietas detox para favorecer la eliminación de toxinas o el mantenimiento del peso (25).

Este tipo de dietas no están exentas de efectos secundarios. Las dietas "detox" siguen pautas muy variadas, pero en general resultan pobres en proteínas. Una dieta hipocalórica debe aportar una cantidad suficiente de proteínas para prevenir la pérdida de masa muscular y otros problemas. Además de las proteínas, pueden ser deficitarias en otros nutrientes, como zinc y calcio, entre otros.

Las personas mayores, en edad de crecimiento o con alguna patología pueden ser especialmente sensibles a estas deficiencias. Por otro lado, existe una regulación insuficiente de estas dietas y los productos que utilizan.

Por último, la pregunta a la que debemos dar respuesta es si realmente nuestro organismo precisa de una desintoxicación. Estamos expuestos a multitud de sustancias químicas y moléculas, contenidas en la naturaleza o producidas de manera industrial. Muchas sustancias químicas utilizadas en el pasado, como, por ejemplo, insecticidas (DDT) resultaron perjudiciales para la salud y hoy en día no están permitidas. La regulación de la Unión Europea requiere un registro de cualquier sustancia química que se utilice en un producto y que se evalúen los posibles riesgos para la salud. En el momento actual, no hay datos que apoyen un efecto tóxico o perjudicial para la salud de sustancias presentes en el ambiente o en los alimentos.

### 2.9. Nutrición enteral domiciliar con dieta hipocalórica e hiperproteica

Este tipo de tratamiento dietético consiste en la utilización de nutrición enteral de manera exclusiva por sonda nasogástrica y promete una pérdida de peso de hasta 15 kg en 15-20 días. En España, este tratamiento se propone en una conocida clínica de medicina estética. Se administra una fórmula de nutrición enteral de aproximadamente 800 kcal, hiperproteica, con un porcentaje muy bajo de hidratos de carbono con la finalidad de inducir cetosis y disminuir el apetito. No se han publicado estudios a largo plazo sobre su eficacia y seguridad. Un estudio realizado en 360 pacientes durante 15 días, mostró una pérdida de peso en torno al 5 % del peso basal. En más de 10 % fue necesario retirar la sonda por complicaciones o mala tolerancia (26).

Es indudable que si se coloca una sonda nasogástrica a una persona con obesidad y se administra una fórmula hipocalórica, sin permitirle que tome ningún otro alimento, se producirá una pérdida de peso. Sin embargo, este tipo de aproximación dista mucho de los principios en los que se basa el tratamiento global de la obesidad. La colocación de una sonda enteral es un procedimiento no exento de complicaciones, como son: lesiones por decúbito en cavidad nasal esófago o en la unión esófago-gástrica, aspiración de la fórmula y neumonía o neumonitis, especialmente si existe reflujo gastroesofágico, diarrea,

vómitos, etc.

### 3. DIETAS Y PROCEDIMIENTOS “MILAGRO”. OPINIÓN DE AECOSAN

La Agencia Española de Consumo y Seguridad Alimentaria, organismo dependiente del Ministerio de Sanidad, ha mostrado desde hace tiempo su preocupación por el efecto sobre la población de estos procedimientos y dietas “milagro”.

En estas líneas resumimos los criterios de indica AECOSAN para que una propuesta pueda ser clasificada como “dieta milagro”:

- La promesa de pérdida de peso rápida: más de 5 kg por mes.

- Se puede llevar sin esfuerzo.

- Anunciar que son completamente seguras, sin riesgos para la salud

- Dietas muy restrictivas, muy bajas en calorías, que, aunque consiguen que el peso disminuya a corto plazo, constituyen un riesgo inaceptable para la salud ya que pueden:

- Provocar deficiencias de proteínas, vitaminas y minerales por la falta de consumo con los alimentos.

- Producir efectos psicológicos negativos, empeorados en este caso por la dificultad para la oralidad.

- Se ha asociado al desarrollo de trastornos del comportamiento alimentario (anorexia y bulimia), a veces de mayor gravedad que el exceso de peso que se pretendía corregir.

-Favorecer el efecto “rebote” o “yo-yo”.

-Al abandonar estas dietas, las personas que las siguen no han aprendido a comer saludablemente y vuelven a las costumbres que les hicieron engordar.

### 4. DISPOSITIVOS VARIOS Y OTROS PROCEDIMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

A modo de epílogo y, aunque no se trata de dietas, describimos estos procedimientos pintorescos, que se están “poniendo de moda” con alternativas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad. Como se puede comprobar, la base científica es inexistente o muy escasa, y no están exentos de riesgos para la salud.

#### 4.1. Láser metabólico

Se trata de una propuesta terapéutica reciente para el tratamiento de la obesidad. Se le atribuye un efecto deletéreo sobre la grasa subcutánea. En teoría, el láser metabólico da lugar a una mejoría de la microcirculación sanguínea y linfática que facilitaría la lipólisis adipocitaria (27).

#### 4.2. Malla lingual

En los últimos meses ha saltado a los medios de comunicación una pintoresca y peligrosa propuesta para tratar la obesidad. Consiste en la colocación de una malla lingual o supralingual, con la finalidad de que impida la ingesta de alimentos sólidos, de forma que solo se puedan

tomar líquidos. Se recomienda su uso durante un mes. No necesita cirugía, sólo anestesia local para los puntos de sutura. Al parecer, el habla no se ve afectada.

Este procedimiento se anuncia en varias páginas web en internet.

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición SEEN, a través del grupo de Obesidad y el Área de Nutrición, ha hecho públicas unas advertencias en contra de este procedimiento, que están accesibles en esta dirección: <http://www.seen.es/docs/apartados/1186/recomendaciones.pdf>

Además de cumplir al pie de la letra las características de las dietas y procedimientos “milagro” (promesa de pérdida rápida de peso sin esfuerzo, recuperación posterior del peso perdido, etc.) se describen unos riesgos específicos de este procedimiento:

- Mal aliento continuo, por el efecto de dificultar la higiene oral. Se quedan restos de alimentos por debajo de ella. También provoca cambios en el PH bucal que pueden repercutir en la aparición de caries.

- Atrofia de las papilas gustativas: al retirar la malla hay dificultad para percibir los sabores de la misma manera. Y a la vez puedes tener alteraciones irreversibles del gusto.

- Atrofia de los músculos de la lengua, pierden tono por que no tiene el movimiento que debería tener de forma adecuada, con la masticación por ejemplo.

- Riesgo de asfixia: se corre el peligro de que la malla se suelte y se produzca una obstrucción del conducto respiratorio, sobretodo cuando se está durmiendo.

Esta técnica carece de estudios científicos que la avalen.

#### 4.3. *Aspire Assist*

Traemos este último procedimiento para su revisión crítica en este procedimiento, del que podríamos hacer una reflexión profunda, desde el punto de vista incluso antropológico. Se trata de colocar una gastrostomía endoscópica acoplada a un dispositivo que es capaz de aspirar parte de la comida que se ha tomado directamente del estómago. El procedimiento es capaz de extraer aproximadamente el 30 % del contenido gástrico. Aconsejan que la aspiración se lleve a cabo unos 20 minutos después de haber comido.

Se han publicado recientemente resultados a 6 meses de este procedimiento aplicado a 25 pacientes. Dos de ellos requirieron hospitalización por complicaciones (Forssell H, 2015).

Pensamos que no merece la pena hacer ningún comentario adicional.

### 5. CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica que se asocia a un riesgo evidente para la salud. Su tratamiento no es sencillo, ya que requiere una modificación mantenida en el tiempo de la pauta de alimentación y del estilo de vida (28, 29). Durante los últimos años han proliferado una serie de propuestas de tratamiento dietético

para la obesidad y otros procedimientos, de eficacia no comprobada. La recuperación ponderal y el fenómeno de “rebote” son frecuentes y no están exentos de riesgos. A pesar de los esfuerzos de investigadores, sociedades científicas y organismos oficiales, este tipo de dietas y procedimientos se siguen utilizando por muchas personas como “método de adelgazamiento” y llegan a constituir un auténtico problema de salud pública.

Fomentar la educación en alimentación y hábitos de vida saludable en la población es una responsabilidad de todos.

## 6. REFERENCIAS

- Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbani M, Moreno B. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 184-96
- Gargallo M, Basurto J, Breton I, Quiles X, Formiguera X, Salas J. Recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (consenso FESNAD SEEDO) *Rev Esp Obe* 2011; 10: supl 1.
- Jiménez Millán AI, Zugasti Murillo A, Bretón Lesmes I. “Tratamientos alternativos de la obesidad”. En “Sobrepeso y Obesidad”. Ed. D. Bellido. SEEDO. 2015. Madrid.
- EFSA. Scientific Opinion on the essential composition of total diet replacements for weight control EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *EFSA J* 2015; 13: 3957.
- Martínez-Riquelme A, Sajoux I, Fondevila J Resultados del estudio PROMESA I; eficacia y seguridad de la aplicación de una dieta de muy bajo aporte calórico y reeducación alimentaria posterior mediante el método PronoKal® en el tratamiento del exceso de peso. *Nutr Hosp* 2014; 29: 282-91.
- Vilchez López FJ, Campos Martín C, Amaya García MJ, Sánchez Vera P, Pereira Cunill JL. Las dietas de muy bajo valor calórico (DMBVC) en el manejo clínico de la obesidad mórbida *Nutr Hosp*. 2013; 28: 275-85.
- Tsai AG, Wadden TA. The Evolution of Very-Low-Calorie Diets: An Update and Meta-analysis. *Obesity* 2006; 14: 1283-93.
- Steven S, Taylor R. Restoring normoglycaemia by use of a very low calorie diet in long- and short-duration Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2015; 32: 1149-55.
- Johansson K, Sundström J, Marcus C, Hemmingsson E, Neovius M. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38: 279-84.
- Stokes CS, Gluud LL, Casper M, Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12: 1090-1100. e2; quiz e61.
- Gudzune KA, Doshi RS, Mehta AK, Chaudhry ZW, Jacobs DK, Vakil RM, Lee CJ, Bleich SN, Clark JM. Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2015; 162(7): 501-12.
- Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1617-23.
- Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2074-81.
- Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams M, Gracely EJ, Samaha FF. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 778-85.
- Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS Jr, Kelly TN, He J, Bazzano LA. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2012; 176 Suppl 7: S44-54.
- Naude CE, Schoonees A, Senekal M, Young T, Garner P, Volmink J. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e100652.
- Nouvenne A, Ticinesi A, Morelli I, Guida L, Borghi L, Meschi T. Fad diets and their effect on urinary stone formation. *Transl Androl Urol* 2014; 3: 303-12.
- Freeman TF, Willis B, Krywko DM. Acute intractable vomiting and severe ketoacidosis secondary to the Dukan Diet®. *J Emerg Med*. 2014; 47: e109-12.
- Lagiou P1, Sandin S, Weiderpass E, Lagiou A, Mucci L, Trichopoulos D, Adami HO. Low carbohydrate-high protein diet and mortality in a cohort of Swedish women *J Intern Med* 2007; 261: 366-74.
- Foreyt JP, Salas-Salvado J, Caballero B, Bulló M, Gifford KD, Bautista I, Serra-Majem L. Weight-reducing diets: are there any differences? *Nutr Rev*. 2009; 67 Suppl 1: S99-101.
- Zugasti A. Intolerancia alimentaria. *Endocrinol Nutr* 2009 ;56: 241-50.
- John K DiBaise JK, Frank DN, Mathur R Impact of the Gut Microbiota on the Development of Obesity: Current Concepts. *Am J Gastroenterol Suppl* 2012; 1: 22-27.
- Wüthrich B. Unproven techniques in allergy diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 86-90.

24. Cline JC. Nutritional aspects of detoxification in clinical practice. *Altern Ther Health Med* 2015; 21: 54-62.
25. Klein AV, Kiat H. Detox diets for toxin elimination and weight management: a critical review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 2015; 28: 675-86.
26. Castaldo G, Monaco L, Castaldo L, Sorrentino P. A 2-week course of enteral treatment with a very low-calorie protein-based formula for the management of severe obesity. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 723-35.
27. El-Mekawy HS, ElDeeb AM, Ghareib HO. Effect of laser acupuncture combined with a diet-exercise intervention on metabolic syndrome in post-menopausal women. *J Adv Res* 2015; 6: 757-63.
27. Forssell H, Norén E. A novel endoscopic weight loss therapy using gastric aspiration: results after 6 months. *Endoscopy* 2015; 47: 68-71.
28. Montesi L, El Ghoch M, Brodosi L, Calugi S, Marchesini G, Dalle Grave R. Long-term weight loss maintenance for obesity: a multidisciplinary approach. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016; 9: 37-46.
29. Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *J Acad Nutr Diet* 2016; 116: 129-47





## Role of obesogens in adipogenicity and obesity

**Title in Spanish:** *Importancia de los obesógenos en la adipogénesis y obesidad*

Antonio Luis Doadrio Villarejo<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia.

**ABSTRACT:** Overweight and obesity incidence and prevalence have increased during the last decades. Although the energy intake/expenditure balance is a key factor in the obesity induction and development, other factors seem clearly implicated. In fact the *environmental obesogens hypothesis* has gain importance in the last years, as different chemical agents have been found to adipogenics and obesogenics in animal models and humans. In this review we study the role of environmental chemical polluting as endocrine disruptors and their relationship with obesity. Major obesogen types, e.g. diethylstilbestrol, bisphenol A, tin-organic derived compounds, genistein and ftalates are described. Their differential characteristics and action mechanisms are defined. The review ends with some considerations on the need to get knowledge on such abundant compounds.

**RESUMEN:** La incidencia y prevalencia de sobrepeso y obesidad ha experimentado un gran incremento en las últimas décadas. Aunque el balance entre ingreso y gasto energético es clave en la inducción y establecimiento de la obesidad, otros factores parecen estar netamente implicados. A este respecto la *hipótesis de los obesógenos ambientales*, ha ganado credibilidad en los años recientes, al identificarse agentes químicos que promueven la adipogénesis y obesidad en animales y humanos. En esta revisión, se hace un estudio de los disruptores endocrinos que son sustancias químicas contaminantes del medio ambiente y su relación con la obesidad. Se revisan los principales tipos de obesógenos, p.ej. dietilestilbestrol, bisfenol A, los compuestos orgánicos derivados del estaño, la genisteína y los ftalatos y sus características diferenciales y mecanismos de acción. Se ultima con unas reflexiones sobre la necesidad de profundizar en el conocimiento de estos compuestos tan abundantes hoy en día.

\*Corresponding Author: antonio@ranf.com

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 206-214

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

Language of Manuscript: Spanish

### 1. INTRODUCCIÓN

La incidencia y prevalencia de sobrepeso y obesidad ha experimentado un gran incremento en las últimas tres décadas y afecta a casi todos los países del Planeta. Este fenómeno no se explica fácilmente por los cambios del estilo de vida en las distintas poblaciones con hábitos de partida muy distintos. Además de los cambios del estilo de vida, empieza a considerarse la existencia de otros factores, los llamados disruptores endocrinos y, más concretamente, los obesógenos. Son muchas las sustancias químicas que contaminan el ambiente que potencialmente puedan ser obesógenos en humanos: el dietilestilbestrol (DE), la genisteína, el bisfenol-A, los derivados orgánicos de estaño y los ftalatos (1). Los tres primeros actúan principalmente sobre los receptores estrogénicos y los derivados orgánicos del estaño y los ftalatos activando los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ). Existen evidencias del efecto obesógeno de estas sustancias en animales de experimentación, tanto *in vitro* como *in vivo*. Recientes investigaciones se dirigen al continuo incremento de obesógenos en el medio ambiente y en cadenas de alimentación sobre todo de disruptores

endocrinos, agentes químicos que interfieren con muchos mecanismos homeostáticos (2-6). Considerando los datos ya existentes de los efectos de los obesógenos y los múltiples objetivos potenciales que pueden interferir cada día, parece probable que la exposición a estos agentes ejerza un importante papel en la obesidad.

### 2. CONCEPTO DE DISRUPCIÓN ENDOCRINA

En 1996, Colbron et al. (4) definieron el término *disrupción endocrina* para aquellos agentes tóxicos que contaminan el medio ambiente y aquellas sustancias contenidas en la dieta que modulan inadecuadamente el sistema neuroendocrino. A partir de ese momento surgieron algunos interrogantes, como qué agentes podrían causar efectos detectables a nivel de exposición habitual en animales y/o en humanos y la cuantificación del riesgo de exposición a un disruptor, catastrófico, insignificante o no probado. Posteriormente se aconsejó que el término *disrupción endocrina* se reservase para los agentes químicos que afectan dicho sistema vía interacción con un receptor, sobre la síntesis o la eliminación de la hormona.

Numerosos estudios *in vitro*, sobre animales de

laboratorio y en humanos realizados en la pasada década, han evidenciado que numerosos xenobióticos presentes en el medio ambiente o en la dieta pueden interferir con el complejo mecanismo de señalización neuroendocrina produciendo efectos adversos (7-9). La preocupación inicial la creo la exposición a agentes químicos con efectos estrogénicos que de alguna manera podrían alterar la función del sistema reproductor. Posteriormente se vio que los xenobióticos tenían otros mecanismos de acción, surgiendo interés por los agentes químicos que interfieren en la acción normal de prácticamente todas las hormonas, incluyendo estrógenos, andrógenos, progestágenos, hormonas tiroideas y hormonas hipotalámicas e hipofisarias (10).

### 3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS DISRUPTORES ENDOCRINOS

Los disruptores endocrinos actúan uniéndose a cualquier tipo de receptores, bien sean nucleares, de membrana, neurotransmisores (receptor para la serotonina, dopamina y noradrenalina) e, incluso, receptores huérfanos (receptor del aril hidrocarburo). También actúan sobre rutas metabólicas de los esteroides en el sistema reproductor: como el dicloro-difenil-tricloro-etano (DDT), bifenilos-policlorados (PCB), bifenilos-polibromados (PBB) y algunos estrógenos vegetales, que actúan sobre los receptores estrogénicos, alterando las conductas sexuales y reproductivas. Algunos, como el dietilestilbestrol (DE) actúan como antagonistas de hormonas, por ejemplo el vinclozolin y el dicloro-difenil-dicloro-etileno (DDE), metabolito del DDT, contienen sustituciones de grupos halógenos, cloro y bromo, por radicales fenólicos, simulando las hormonas esteroideas nativas e interactúan con los receptores como agonistas o antagonistas. Los disruptores endocrinos también pueden actuar modificando la síntesis y catabolismo de las hormonas naturales, elevando o disminuyendo sus concentraciones, como los fitoestrógenos (flavonas, isoflavonas, cumestanos, lignanos) y micoestrógenos (zeranol) que favorecen la aparición de la glándula mamaria en machos.

Un reto en el campo de los disruptores endocrinos es la diversidad de sustancias que incluso pueden no tener similitud estructural con los reguladores fisiológicos, excepto por su bajo peso molecular. Son factores importantes en la disrupción endocrina:

- La edad de la exposición, siendo más vulnerable a sus efectos la etapa de desarrollo intrauterino;
- El tiempo de latencia desde la exposición, las consecuencias de la exposición en las etapas tempranas de desarrollo pueden manifestarse en la edad adulta o incluso en la senectud;
- La importancia de la contaminación múltiple. es raro que los agentes polucionantes ambientales contaminen aisladamente, pudiendo presentarse efectos adictivos o sinérgicos;

- La dinámica dosis-respuesta no es tradicional, ya que dosis bajas de un contaminante pueden tener más efecto que las dosis altas;

- Su efecto transgeneracional y epigenético. Los disruptores endocrinos pueden no solo afectar a un individuo sino también a su descendencia e incluso a generaciones posteriores, y

- La diversidad y complejidad de los mecanismos de acción. Los disruptores endocrinos a menudo actúan sobre varios mecanismos, y los productos de su degradación metabólica pueden ejercer efectos diferentes a los de la sustancia química inicial.

Con respecto a los efectos moleculares de los disruptores endocrinos, se considera que estos simulan o bloquean la transcripción inducida por los esteroides naturales sobre sus receptores nucleares. Entre otros se ha demostrado que inhiben la acción de la histona-desacetilasa, alteran la metilación del ADN, activan la fosforilación de coactivadores y reducen la degradación del complejo disruptor-receptor aumentando su efecto.

### 4. MECANISMOS EPIGENÉTICOS Y OBESIDAD

Los mecanismos epigenéticos están emergiendo como mediadores que conectan la exposición ambiental y nutricional durante el embarazo con cambios programados en la expresión génica que alteran el crecimiento y desarrollo del feto. Existen indiscutibles evidencias conseguidas de estudios en animales y humanos, que la exposición a determinados nutrientes y agentes ambientales durante el embarazo, pueden afectar al desarrollo del feto y del neonato y promover la obesidad y las enfermedades asociadas a la obesidad (11,12). Este concepto de “programación gestacional” se asocia con alteraciones del epigenoma. Las alteraciones epigenéticas observadas, inducidas por factores endocrinos o nutrición subóptima incluyen la metilación del ADN, la modificación de histonas, la remodelación de la cromatina o el efecto regulador de los micro ARN. Estas alteraciones tienen la capacidad de modular la expresión génica y promover el fenotipo del síndrome metabólico. Recientes estudios han demostrado la existencia de patrones del transcriptoma específicos de los tejidos y fenotipos no solo en los individuos expuestos sino también en su progenie. La transmisión de los efectos de la programación gestacional hacia posteriores generaciones ocurre en ausencia de exposiciones continuadas adversas, propagándose así el ciclo de obesidad y síndrome metabólico. Este fenómeno se atribuye a un proceso extrínseco resultante del fenotipo materno y las alteraciones nutricionales asociadas en cada embarazo. Además la herencia epigenética puede ocurrir a través de las células somáticas o a través de las células germinales implicando a linajes maternos y paternos (13). Como las modificaciones epigenéticas de los genes pueden ser reversibles, el conocer cómo los mecanismos epigenéticos contribuyen a la transmisión transgeneracional de la obesidad y a la disfunción metabólica, es importante para el desarrollo de nuevas estrategias para la detección



temprana y la prevención del síndrome metabólico programado.

## 5. CONTAMINACIÓN Y OBESIDAD

La primera cuestión a plantear es la relación que hay entre contaminación y obesidad. El Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn) que agrupa a 24 grupos españoles de investigación, líderes en obesidad, ha puesto de manifiesto que “determinados compuestos químicos sintéticos muy presentes en el medio ambiente y la vida cotidiana, asociados a pesticidas e insecticidas, pero también a perfumes, plásticos o cosméticos, predisponen a la obesidad”. Estos compuestos químicos, dado su efecto sobre el incremento de grasa y la obesidad, han recibido el nombre de *obesógenos*.

Mientras el interés estaba centrado en relacionar la contaminación con las principales causas de mortalidad en las sociedades desarrolladas, procesos oncológicos y cardiovasculares, apenas se había prestado atención a la vinculación de los contaminantes con el sobrepeso. Pero al ser ya la obesidad una epidemia, que ha pasado de un 12 % de prevalencia en España a valores del 23 al 28 %, se está abriendo un debate científico para entender cuál es el papel de estos agentes contaminantes, tanto en este problema como en las comorbilidades asociadas.

En primer lugar, los niños que nacen de madres que han fumado durante el embarazo, muestran menor peso al nacer y tienen un elevado riesgo de obesidad y síndrome metabólico más tarde en la vida.

En segundo lugar, los niños que recibieron nutrición no adecuada *in utero* desarrollarán cuando lleguen a adultos propensión a enfermedades cardiovasculares.

El modelo de orígenes del desarrollo de salud y enfermedad DOHaD (*Developmental Origins of Health and Disease*), sostiene que el desarrollo de enfermedades crónicas o su carencia está influenciado por factores ambientales (cantidad y calidad de la dieta, exposición a agentes químicos, estrés materno, etc.), que actuando en momentos tempranos de la vida pueden generar diferencias genéticas y factores asociados con el estilo de vida del adulto.

Pero, entre la contaminación y obesidad existe una relación bidireccional. No solo son los contaminantes los que ejercen un efecto adverso en los organismos promoviéndoles en muchos casos a la obesidad y a las enfermedades asociadas, sino que también el sobrepeso y la obesidad actúan de manera perniciosa sobre la conservación y sostenibilidad del medio natural.

## 6. OBESÓGENOS

Los obesógenos, son agentes químicos que pueden promover la obesidad al incrementar el número de células grasas y la acumulación de grasa en éstas, al modificar la cantidad de calorías consumidas, alterar el equilibrio energético en favor del almacenamiento de calorías y al modificar los mecanismos mediante los cuales el organismo regula el apetito y la saciedad.

La *hipótesis de los obesógenos ambientales*, propone que un subgrupo de disruptores endocrinos (EDC) pueden promover el desarrollo de la obesidad. Aunque inicialmente controvertida, la *hipótesis obesógeno* ha ganado adeptos en los años recientes, al identificarse agentes químicos que promueven la adipogénesis y obesidad en animales y humanos.

Quizás lo más importante sea la observación de que algunas clases de fármacos se han asociado con la ganancia de peso y la obesidad en humanos. Entre éstos, están las tiazolidinadionas, fármacos antidiabéticos selectivos de los inhibidores de la reincorporación de la serotonina, y los fármacos anti-psicóticos como la olanzapina. Considerando que la exposición a estos fármacos se ha asociado con la obesidad en humanos, es razonable suponer que la exposición a los EDC que se dirigen a las mismas vías han de producir resultados similares.

Entre los obesógenos que pueden afectar al sobrepeso, se encuentran también los llamados compuestos orgánicos persistentes (COP), sustancias químicas con elevada resistencia a la degradación, que se acumulan en la cadena alimenticia y que al ser liposolubles, se concentran en las grasas. Entre estos agentes, cabe destacar, los pesticidas organoclorados, como el DDT que todavía se detecta en el 88 % de la población a pesar de que se prohibió su uso en 1975. A ellos, se suman los compuestos denominados seudopersistentes, que aunque no tienen la misma capacidad de fijarse en el organismo, la exposición a estas sustancias es tan continua que también actúan como disruptores endocrinos a diario.

Además, también hay que considerar a los ftalatos, a las benzofenonas, presentes en los filtros ultravioletas de las cremas solares, y a los parabenes, que se usan para extender la caducidad de productos cosméticos como los champús, o al bisfenol A (BPA) presente en plásticos (policarbonato y resinas epoxi). Por otra parte, los PPAR (peroxisoma proliferador activado del receptor) son una familia de receptores nucleares de hormonas que responden a ácidos grasos y ligandos relacionados.

### 6.1. Receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR)

Existen tres formas de PPAR: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$ , que forman heterodímeros con los receptores X de retinoides (RXR) para regular la expresión de genes objetivo a nivel transcripcional. PPAR $\gamma$  se considera que es el regulador maestro de la adipogénesis y juega un papel clave en casi todos los aspectos de la biología del adipocito (14).

Las tiazolidinedionas, son potentes activadores del PPAR $\gamma$ , y la estimulación de la transcripción regulada por PPAR $\gamma$  es obesogénica *per se*. Por tanto, PPAR $\gamma$  está considerado el foco de muchos estudios recientes sobre la obesidad, y los agentes químicos que activan al PPAR $\gamma$  ejercerán el mismo efecto.

Se han identificado estannanos (compuestos de estaño con hidrocarburos) de tributilina (TBT), como

xenobióticos obesógenos (9). La TBT y la trifeniltina (TPT), agentes químicos relacionados, son ligandos nanomolares para el PPAR $\gamma$  y su pareja heterodimérica, el receptor del retinoide X (RXR), y se ha demostrado que inducen la adipogénesis en líneas celulares preadipocíticas tales como células 3T3-L1. Estos estannanos son muy frecuentes en la industria, ya que son utilizados como fungicidas, preservativos de la madera y estabilizadores del calor en plásticos poliolefinicos. Se han encontrado también, vestigios de estas sustancias en el polvo doméstico, lo que demuestra la amplia exposición a ellas en otras fuentes distintas a los alimentos. Aunque la TBT hace tiempo que fue retirada del uso agrícola, la TPT permanece como fungicida e insecticida. Estos compuestos de estaño son lipofílicos y se ha demostrado que se acumulan en bacterias, algas e invertebrados acuáticos.

Aunque la TBT es más famosa por sus efectos de alteración del sexo de gasterópodos, moluscos y peces, se ha encontrado que renacuajos de *Xenopus laevis* expuestos a bajas concentraciones de TBT mostraban producción ectópica de células grasas. En ratones, la exposición prenatal de TBT originó una prematura acumulación de grasa en tejidos adiposos al momento del nacimiento e incrementos en el depósito de grasa a las 10 semanas de edad. La conclusión principal sacada de estos estudios, ha sido que la tendencia a almacenar un exceso de grasa fue programada antes del nacimiento y fue debida a la exposición de TBT. Posteriores experimentos, se han dirigido a profundizar en los mecanismos implicados en los efectos de la exposición prenatal de TBT y han revelado que un simple tratamiento con TBT o con el fármaco obesógeno rosiglitazona (ROSI), alteró el destino de las células madre multipotentes estromales (MSC).

Las MSC normalmente son origen de varios tipos de tejidos *in vivo*, hueso, cartílago y adiposo. En recién nacidos de ratas preñadas tratadas con una sola dosis de TBT o ROSI, las MSC derivadas del tejido adiposo blanco adquirieron la predisposición de convertirse en adipocitos. Las MSC derivadas de estos animales tratados con obesógenos se diferenciaron en adipocitos unas dos veces más que las correspondientes controles, y esta frecuencia se incrementó aún más por posterior tratamiento *in vitro* con TBT o ROSI. La capacidad de estas células tratadas con TBT o ROSI, para diferenciarse en células del hueso estuvo inhibida. La capacidad de TBT o ROSI de inducir la adipogénesis en células MSC o preadipocitos 3T3-L1 fue totalmente dependiente de la activación del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ), sugiriéndose que los efectos *in vivo* de estos compuestos han de depender de igual manera del PPAR $\gamma$ .

De esta manera, los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR) son objetivos de los obesógenos.

El mecanismo implicado en la adipogénesis promovida por TBT está apoyado por la evidencia de que la TBT es un agonista para PPAR $\gamma$  y RXR. Ensayos de enlace competitivo han mostrado que la TBT tiene afinidad comparable a los agonistas RXR sintéticos por el RXR.

Por tanto, se ha propuesto que TBT actúa a través del RXR para promover la adipogénesis y la obesidad. A partir de estos estudios, se puede concluir que la estimulación de la adipogénesis en MSC y líneas celulares por ROSI o TBT requiere la activación de

### 6.2. Ftalatos y Bisfenoles

Otros EDC importantes son los ftalatos, agentes químicos ubicuos, con los que se fabrican plásticos, tales como el muy utilizado cloruro de polivinilo (PVC), y que se incorporan fácilmente a las cadenas tróficas, además de estar presentes en el medioambiente laboral. Algunos ftalatos son también agonistas del PPAR $\gamma$  y estimulan la proliferación de los adipocitos y pueden considerarse obesogénicos. Es por tanto, importante identificar nuevos obesógenos que actúen sobre el PPAR $\gamma$  y otros objetivos biológicos.

Estos compuestos no solo producen un incremento en la grasa acumulada en el organismo, sino que también son tóxicos y se vinculan con dos trastornos muy relacionados con la diabetes: el síndrome metabólico (conjunto de factores de riesgo como obesidad abdominal, glucemia y presión arterial elevada, que padece el 31 % de la población adulta española), y la resistencia a la insulina.

En trabajos realizados con ratas, se demuestra que dosis relativamente bajas de bisfenol A, equivalentes a niveles de exposición cotidianos y frecuentes en buena parte de la población, actúan de forma parecida al estradiol, la forma más potente de estrógeno que, entre otros aspectos, influye en la distribución de la grasa corporal en las mujeres. La exposición a estos compuestos a niveles inadecuados y en determinados momentos del desarrollo, especialmente en la etapa fetal y la infancia, ejercen una importante influencia tanto en la obesidad como en la diabetes (15-19).

### 6.3. Especies reactivas de oxígeno

Hay también otros contaminantes ambientales, tales como los aniones oxidantes peróxido, superóxido y radicales libres de oxígeno, que producen estrés oxidativo, que si no son neutralizados por los agentes antioxidantes, pueden conducir a la obesidad. Hay estudios que correlacionan una baja ingesta de antioxidantes con la obesidad. Así, en el estudio ATTICA llevado a cabo en 3.000 sujetos sanos de la provincia de Attica (Grecia) (20) se demostró la existencia una correlación negativa entre la adherencia a la dieta mediterránea, que por su composición contiene un elevado nivel de antioxidantes, y el riesgo de padecer obesidad.

Los antioxidantes se ha demostrado que desempeñan un papel crucial en la prevención de la aparición de las enfermedades y pueden marcar diferencias en la infancia al determinar la intolerancia a la aparición de obesidad. Según un nuevo estudio realizado en el Hospital Infantil de Philadelphia, las mujeres que consumían altos niveles de antioxidantes antes y durante el embarazo podrían estar protegiendo a sus hijos frente a la diabetes y la obesidad.

#### 6.4. Compuestos orgánicos persistentes (COP)

Los compuestos orgánicos persistentes (COP), son sustancias químicas tóxicas y duraderas que contaminan el medio ambiente en todas las regiones del mundo. La definición plena de un COP, es más compleja de lo que la sigla significa, porque, además de ser *persistente*, es decir, que no se descompone rápidamente, es *orgánico*, porque su estructura molecular está basada en el carbono, y es *contaminante*, en el sentido de ser muy tóxico. Los COP deben de tener otras dos propiedades: ser *solubles en grasas* y por consiguiente se acumulan en los tejidos de reserva grasa y poder *viajar a grandes distancias*.

Por tanto, se definen las siguientes propiedades común de los COP:

- Son compuestos orgánicos.
- Son persistentes, porque resisten la degradación física, química y biológica. Por lo tanto, una vez que un COP ingresa al medio ambiente, permanece allí durante un largo tiempo.
- Son bioacumulativos fundamentalmente por ser contaminantes químicos liposolubles. Se acumulan en los tejidos grasos de los organismos a concentraciones mucho más altas que las del medio ambiente circundante.
- Pueden ser transportados a larga distancia en el medio ambiente y causar una contaminación peligrosa en lugares muy lejanos de aquellos en donde la sustancia química entró originalmente. El transporte a larga distancia se verifica por las corrientes de aire, por las corrientes de agua o por las especies migratorias.
- Tienen la capacidad de causar efectos negativos, ya que son contaminantes químicos con el potencial suficiente para causar daños a la salud humana y/o a los ecosistemas.

Estas cinco propiedades en conjunto, hacen a los COP muy peligrosos. Algunos de estos COP son plaguicidas, otros son sustancias químicas industriales y otros son subproductos no intencionales de ciertos procesos de combustión y de la industria química.

Los COP están muy difundidos en el medioambiente de todas las regiones del mundo. Todas las personas llevan una carga corporal de COP, principalmente en sus tejidos grasos. La mayoría de los peces, aves, mamíferos y otras formas de fauna silvestre también está contaminada con COP. Los COP que existen en el medio ambiente contaminan los alimentos cotidianos, especialmente el pescado, la carne, la mantequilla y el queso.

Cuando las personas ingieren alimentos contaminados con COP, estos contaminantes se acumulan en sus tejidos grasos. Las madres pasan los COP desde sus organismos a sus crías. En los seres humanos y otros mamíferos, los COP entran y contaminan al feto mientras aún se halla en el vientre materno. Dado que la leche materna también contiene COP, los lactantes siguen expuestos a los COP durante el amamantamiento. En los animales no mamíferos, los COP pasan de la madre a las crías a través de los huevos.

Los COP tienen el potencial para causar daño a los

seres humanos y a otros organismos, incluso a concentraciones como las que se encuentran habitualmente en los alimentos corrientes. Existe evidencia médica suficiente para vincular a las siguientes enfermedades y discapacidades humanas con uno o más COP:

- Cánceres y tumores, incluyendo el sarcoma de los tejidos blandos, el linfoma no Hodgkin, el cáncer de mama, el cáncer del páncreas y la aparición de la leucemia en la edad adulta.
- Alteraciones neurológicas, incluyendo déficit atencional, problemas conductuales tales como agresividad y delincuencia, problemas de aprendizaje y deterioro de la memoria.
- Supresión inmunológica.
- Alteraciones reproductivas que incluyen esperma anormal, abortos espontáneos, partos prematuros, bajo peso al nacer, alteración de la proporción del sexo de las crías, acortamiento del período de lactancia en las madres que amamantan, y alteraciones menstruales.
- Otras enfermedades, incluyendo una mayor incidencia de diabetes tipo II, endometriosis, hepatitis y cirrosis.

Los COP más conocidos son el DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano), los PCB (bifenilos policlorados) y las dioxinas. En su libro “Primavera silenciosa”, Rachel Carson documentó la forma en que el plaguicida DDT destruyó las poblaciones de aves, alteró los ecosistemas y causó cánceres y otras enfermedades humanas. En 1964, un investigador sueco, Sören Jensen, que intentaba estudiar los niveles de DDT en la sangre humana, encontró en sus muestras un grupo misterioso de sustancias químicas que estaba interfiriendo con sus análisis. Tras nuevos exámenes, esas sustancias químicas resultaron ser los PCB, por entonces muy utilizados industrialmente en los sistemas de transmisión eléctrica y en otras aplicaciones.

A medida de que otros científicos continuaron investigando, se pudo observar la presencia muy difundida del DDT y los PCB en los tejidos corporales de la fauna silvestre y de los seres humanos. Ambos productos fueron relacionados con numerosas enfermedades y déficits de salud. Los científicos, las ONG y el público en general comenzaron a expresar su preocupación, y a raíz de ello muchos países –especialmente los países altamente industrializados– prohibieron la producción y venta de DDT y PCB en las décadas de 1970 y 1980.

En la década de 1970, las dioxinas, otras sustancias químicas con propiedades similares (pero aún más tóxicas), también comenzaron a despertar la atención y la preocupación. Las dioxinas son sustancias químicas que nunca han sido producidas intencionalmente para uso alguno (salvo cantidades muy pequeñas producidas como estándares de referencia de laboratorio). Sin embargo, durante la guerra de Vietnam, la exposición humana a las dioxinas estuvo asociada con formas raras de cáncer y con tasas inesperadamente altas de otras enfermedades, entre los pilotos estadounidenses y los civiles vietnamitas. A pesar de la negativa inicial de las autoridades militares de Estados Unidos, estas afecciones estuvieron relacionadas

finalmente con los 77 millones de litros de “Agente Naranja” (mezcla de 2 herbicidas: 2,4-D y 2,4, 5-T) y otros herbicidas empleados como defoliantes sobre Vietnam por la Fuerza Aérea estadounidense entre 1962 y 1971.

Se comprobó que el Agente Naranja y algunos de los otros herbicidas usados contenían dioxinas como contaminante no intencional. Estas dioxinas fueron identificadas como las probables causantes de las enfermedades. Si bien, lo que suscitó la mayor atención inicial fue el daño causado a los pilotos estadounidenses, los millones de vietnamitas que vivían en las áreas fumigadas sufrieron un daño mucho mayor. Según las estimaciones proporcionadas por el gobierno de Vietnam, los defoliantes mataron o lisiaron a 400.000 personas; fueron responsables de que 500.000 niños nacieran con defectos congénitos, desde retraso mental hasta espina bífida, y otros dos millones de personas han sufrido cáncer u otras enfermedades.

Cuando un organismo vivo ingiere alimentos que han sido contaminados con COP, el contaminante no se excreta, ni se metaboliza o descompone con facilidad, sino que más bien se acumula en los tejidos corporales del organismo. Este proceso se denomina bioacumulación. Por ejemplo, una vaca puede comer 100 kilos de pasto diarios. Junto con el pasto, la vaca ingiere los COP que cayeron al pasto desde el aire. Estos COP se acumulan luego en el tejido graso de la vaca. En las vacas que se crían para producción láctea, los COP se transfieren a la leche. En las vacas criadas para consumo cárnico, los COP se acumulan en la porción grasa de la carne. Por esta razón, cuando los investigadores de la Unión Europea evaluaron los datos sobre exposición humana a las dioxinas en Europa del Norte, consideraron que la vía principal de exposición es la que ellos denominan la ruta “aire-pasto-vaca-ser humano”.

Cuando un ecosistema se contamina por los COP, las personas que viven en ese ecosistema también se contaminarán. Debido a que muchos pueblos indígenas de los fríos climas del norte viven en regiones altamente contaminadas con COP, y debido también a que muchos de ellos dependen del pescado y la fauna silvestre para su alimentación, con frecuencia son esos pueblos los que reciben el mayor impacto negativo de los COP. De acuerdo a un estudio realizado por el Programa de Vigilancia y Evaluación del Ártico (AMAP) y otras instituciones, los pueblos indígenas del Ártico pueden ser que los que tengan los más altos niveles de exposición a los COP de todas las personas que habitan la Tierra. Por otra parte, la contaminación con COP también causa una exposición significativa en individuos que viven en climas más cálidos, especialmente en quienes consumen productos lácteos, pescado o carne.

Los biólogos especializados en la fauna silvestre fueron los primeros investigadores que se percataron de la extensión de los daños causados por los COP. Varios de ellos, y muy especialmente Theo Colborn, fundador de The Endocrine Disruption Exchange (TEDX), empezó a darse cuenta de que los impactos sanitarios que estaban observando en los peces y la fauna silvestre también

estaban ocurriendo en los seres humanos.

Hasta ese momento, gran parte de la investigación médica sobre los efectos de los productos químicos orgánicos sintéticos en la salud estaba orientada casi exclusivamente al cáncer. Se prestaba mucha menos atención a la relación entre productos químicos orgánicos persistentes en el medio ambiente y otras enfermedades y alteraciones de la salud humana. Los estudios y hallazgos de Colborn le llevaron a concluir que los seres humanos y la fauna silvestre estaban igualmente amenazados por los COP ambientales. Sus estudios se enfocaron hacia otros impactos distintos del cáncer, y desarrolló una nueva comprensión acerca de la forma en que los contaminantes químicos pueden causar daño a través de un mecanismo que llamó alteración del sistema endocrino.

Colborn (4) notó una similitud entre muchos de los síntomas que observó en los peces y fauna silvestre expuestos a los COP y lo que se observaba en un organismo cuyo sistema endocrino estaba funcionando mal. Así, sugirió que los productos químicos sintéticos presentes en el medio ambiente causaban alteraciones del sistema endocrino. Algunos de estos productos químicos hacen que las células del organismo, detecten la presencia de una hormona natural, cuando en realidad no es así, y de este modo realizan una respuesta inadecuada.

A partir de las investigaciones de Colborn y otros científicos, la comunidad médica y la comunidad científica han comenzado a conocer hasta qué grado la exposición del medio ambiente humano a los COP y a otros contaminantes químicos, representa una importante amenaza para la salud humana.

Las personas obesas suelen tener concentraciones más altas de PCB, y a su vez la obesidad aumenta por sí misma el riesgo de diabetes. No es pues erróneo realizar un ajuste estadístico relativo a la obesidad, para obtener el riesgo debido al PCB. En este sentido, el riesgo de diabetes atribuible estadísticamente a concentraciones altas del PCB 153 (uno de los que con más frecuencia hallamos en la sangre, la grasa y diversos órganos del ser humano), aunque es sólo de 3,8 (según los estudios del epidemiólogo Matthew Longnecker), es de todos modos, una cifra elevada.

Por otra parte, está sobradamente demostrado que los alimentos más ricos en grasas de origen animal tienen más contaminantes organoclorados; y así, no es de extrañar que las dietas más ricas en grasa sean la gran vía de entrada en el organismo de contaminantes persistentes. Si las grasas son la principal fuente de contaminantes organoclorados, y si una ingesta elevada de grasas es la principal razón de la obesidad se podría ajustar estadísticamente por éste parámetro.

Porque además -y esto también es fundamental desde una perspectiva social- una cosa es el riesgo individual de tener diabetes debido específicamente al PCB 153 y otra lo que ocurre en una población real de personas. En este segundo caso, la pregunta más relevante es: ¿Cuántas veces es más frecuente la diabetes en los grupos con concentraciones altas del PCB que en los grupos con

menos? En la realidad encontramos que la frecuencia de diabetes en los grupos con concentraciones altas de éste y otros contaminantes parecidos es –según las poblaciones– seis, ocho o más veces superior a la frecuencia de diabetes en los grupos con las concentraciones más bajas del PCB.

Esta cifra se debe en parte al PCB, pero en parte también a los factores que "van juntos" o "mezclados" con los PCB (las grasas, el sedentarismo, la obesidad), y quizá también a otros factores relacionados pero cuya influencia real no está todavía clara. Por ejemplo, tras demostrarse que algunos contaminantes ambientales son disruptores endocrinos, diversos investigadores han planteado la hipótesis de que tales sustancias favorecen la acumulación de grasas en nuestro cuerpo (técnicamente, que son adipogénicos).

De confirmarse esas hipótesis, las grasas animales no sólo serían el vehículo en el que los contaminantes entran disueltos en el organismo (de esto no hay duda), sino que a su vez algunos de estos contaminantes favorecerían una mayor acumulación de grasa. Un círculo en verdad vicioso con repercusiones individuales y sociales de gran calado. Tanto una consecuencia de la ingesta de grasas (entrada de PCB) como la otra (aumento de la obesidad) contribuirían a causar diabetes y parte de los otros efectos perniciosos, que las grasas y sus viajeros o *cómplices* ocultos tienen sobre enfermedades cardiovasculares, neurológicas y cánceres.

Pero, hay otra pregunta inquietante: ¿Qué sucede en el organismo si un obeso adelgaza? Pues sucede que al movilizarse la grasa, éstos –y otros tóxicos– se liberan de forma masiva –sobre todo si el adelgazamiento es rápido– y pueden realizar sus acciones toxicológicas citadas anteriormente. Además, al metabolizarse en el hígado, pueden alterar el funcionamiento de éste. Así de simple, pero también puede ser así de dramático.

#### 6.5. Compuestos orgánicos volátiles (COV)

Según la web del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente, los compuestos orgánicos volátiles (COV) son todos aquellos hidrocarburos que se presentan en estado gaseoso a la temperatura ambiente normal o que son muy volátiles a dicha temperatura.

Según la Directiva 2002/3/CE, los COV son todos los compuestos orgánicos procedentes de fuentes antropogénicas (actividad humana) y biogénicas (naturales), distintos del metano, que puedan producir oxidantes fotoquímicos por reacción con óxidos de nitrógeno en presencia de la luz solar. Y según la Directiva 2004/42/CE es cualquier compuesto orgánico que tenga un punto de ebullición inicial menor o igual a 250 °C a una presión estándar de 101,3 kPa.

Suelen presentar una cadena con un número de carbonos inferior a doce y contienen otros elementos como oxígeno, flúor, cloro, bromo, azufre o nitrógeno. Su número supera el millar.

Para la OMS, los más importantes en su guía sobre la calidad del aire en Europa son: acrilonitrilo, benceno,

butadieno, disulfuro de carbono, 1,2-dicloroetano, diclorometano, formaldehído, bifenilos policlorados, dibenzodioxinas y dibenzofuranos policlorados, estireno, tetracloroetileno, tolueno y cloruro de vinilo.

Los efectos de los compuestos orgánicos volátiles para la salud humana son muy variables, según la naturaleza del compuesto y del grado y del período de exposición al mismo. Según el 10° informe del Departamento de la Salud de los Estados Unidos (<http://sis.nlm.nih.gov>) sobre carcinógenos, el benceno es un carcinógeno para el ser humano y se presume razonablemente que el formaldehído y el percloroetileno lo son también. Las personas con mayor riesgo a largo plazo son los trabajadores industriales que tienen una exposición ocupacional prolongada a esos compuestos, los fumadores y las personas expuestas por períodos prolongados a las emisiones del tráfico rodado pesado.

La exposición a largo plazo a los compuestos orgánicos volátiles puede causar lesiones del hígado, los riñones y el sistema nervioso central. La exposición a corto plazo puede causar irritación de los ojos y las vías respiratorias, dolor de cabeza, mareo, trastornos visuales, fatiga, pérdida de coordinación, reacciones alérgicas de la piel, náusea y trastornos de la memoria.

Las fuentes antropogénicas de los compuestos orgánicos volátiles son principalmente industriales: pinturas y barnices, madera, farmacéutica, cosmética, calzado y siderúrgica. También lo son, la evaporación de disolventes orgánicos, lavado en seco, los automóviles e incluso el humo del tabaco. El uso en el hogar de los productos de limpieza, higiene personal, cosméticos, pinturas y barnices y plásticos, entre otros, son fuentes de contaminación de COV.

La liberación de los diferentes COV en la atmósfera se mide habitualmente por su capacidad de formar ozono comparada con el etileno. Este índice se denomina factor de producción de ozono troposférico (POCP), siendo el mayor para los alquenos y el menor para los alcoholes, tal como se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1. Factor de producción de ozono troposférico de los COV.**

Compuesto	POCP
Alquenos	84
Aromáticos	76
Aldehídos	44
Alcanos	42
Cetonas	41
Esteres	22
Alcoholes	20

Con este factor, se puede determinar la cantidad de emisiones de COV lanzados a la atmósfera. Por ejemplo, en 2003 fue de 2,21 millones de kg equivalentes (etileno).

Al igual que los COP, los COV se acumulan también en el tejido graso, donde se bioconcentran y actúan como disruptores endocrinos y también al realizar una dieta de adelgazamiento rápido, se liberan y realizan sus efectos

tóxicos (21).

#### 6.6. Óxidos de nitrógeno (NOx)

Los óxidos de nitrógeno de fórmulas NO y NO<sub>2</sub>, denominados monóxido y dióxido de nitrógeno respectivamente, y que en la química ambiental se designan conjuntamente como NOx, son los contaminantes atmosféricos más importantes de la química del nitrógeno. Los NOx son originados principalmente por el transporte y por la utilización de combustibles en la industria y en la generación de energía y componen, junto con los hidrocarburos (especialmente con los compuestos orgánicos volátiles ó COV), la llamada contaminación fotoquímica, cuyo principal integrante por reacciones secundarias, es el ozono. Además, interaccionan en los ciclos de destrucción del ozono estratosférico, son precursores de las lluvias ácidas (junto a los óxidos de azufre) y son gases de efecto invernadero, por lo que pueden contribuir en algún momento al calentamiento global.

La aportación por fuentes naturales a la emisión de los NOx es importante; la mayor de las cuales es la contribución realizada por la descomposición bacteriana de compuestos nitrogenados. Sin embargo, no se puede atribuir a estas fuentes las elevadas concentraciones de ozono que se miden en las ciudades. En este caso, la aportación de los NOx a este efecto es cardinalmente antropogénica, sobre todo por combustión a altas temperaturas del N<sub>2</sub>, lo que sucede en motores y calderas.

El sistema CALIOPE (<http://www.bsc.es/calioppe/es>) hace una estimación diaria de las concentraciones previstas en el medio ambiente de NOx y de otros contaminantes, a través de un modelo matemático (HERMES) para Europa y España.

Hace poco, que se ha estudiado la relación del NO con la sensibilidad a la sal y con la obesidad. Los resultados obtenidos, han permitido establecer que:

a) La ingesta elevada de sodio inhibe la producción del óxido nítrico; este efecto se revierte con la reducción de la ingestión de sal.

b) En sujetos obesos, la reducción de adiposidad central y la corrección de alteraciones metabólicas asociadas es capaz de corregir la sensibilidad a la sal y por lo tanto, de disminuir la hipertensión arterial en los individuos sal sensibles. También restablece la bioactividad normal del óxido nítrico.

Estos hallazgos, permiten afirmar que los factores de riesgo adquiridos juegan un papel importante en la patogénesis de la sensibilidad a la sal asociada a la obesidad, y que la corrección de la adiposidad abdominal mejora las anomalías metabólicas asociadas, reduce la reactividad de la presión arterial al sodio y mejora la producción de óxido nítrico.

Existe un número importante de estudios que indican que la hipertensión arterial y la obesidad se encuentran asociadas; sin embargo, la razón de esta asociación no está del todo clara y es probablemente multifactorial. Una mayor sensibilidad a la sal puede ser una de las razones

por la cual los individuos obesos tienen una prevalencia aumentada de hipertensión arterial. La adiposidad hace a la persona más sensible a la sal y esto podría ser revertido con la reducción de dicha adiposidad. Se ha postulado que la obesidad y sus alteraciones metabólicas asociadas pueden, entre otras cosas, producir daño del endotelio renal con alteraciones de la bioactividad del NO, lo cual se traduciría en retención alterada de sodio y sensibilidad a la sal.

La metformina, o el preparado comercial clorhidrato de metformina, es un fármaco antidiabético de aplicación oral del tipo biguanida, que se utiliza comúnmente en el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso. Se sabe que los cambios en el estilo de vida y el uso de metformina reducen la adiposidad central, la presión arterial (PA) y la actividad simpática, mejorando también la sensibilidad a la insulina y la función endotelial; corrige la sensibilidad a la sal y mejora la producción de NO (22).

## 7. CONCLUSIONES

La ingesta de alimentos no saludables consumidos en exceso, unida a una insuficiente actividad física, se encuentran sin duda, asociadas a la obesidad. Si estas son las causas principales y próximas de la obesidad, como comúnmente se cree, o si existen otras causas significativas que producen la obesidad, está aún por demostrar.

Además, se sabe aún muy poco de hasta grado la exposición a agentes químicos contaminantes interacciona con los excesos de la dieta y los factores del estilo de vida, afecta el desarrollo de la obesidad.

Es indiscutible que siguiendo las guías nutricionales generalmente adoptadas, bajo consumo de grasas y elevado consumo de carbohidratos, no se consigue una población más delgada. Más bien ocurre lo contrario; ahora tenemos una obesidad epidémica en niños, en adolescentes y en adultos. Esto sugiere que la obesidad está siendo programada en estados prenatales o en la temprana infancia.

Existen evidencias que apoyan la propuesta de que los disruptores endocrinos ambientales unidos a las dietas modernas densas en calorías pueden contribuir a la programación de la obesidad en etapas tempranas de la vida. La exposición prenatal a obesógenos es probable que sea un contribuyente subestimado en la epidemia de la obesidad.

Además una variedad de agentes contaminantes persistentes orgánicos se han asociado con la obesidad en humanos. Será importante en el futuro, determinar cuáles de estos agentes químicos se asocian con la adipogénesis y obesidad, mediante la utilización de modelos animales apropiados. La exposición prenatal a TBT, un agente químico cuyo mecanismo de acción se desconoce, predispone a los individuos expuestos a producir más células grasas y acumula depósitos incrementados de masa adiposa. Esto sugiere que el modelo DOHaD es aplicable a los efectos de exposición química.

La determinación de las bases epigenéticas de cómo la exposición temprana a los EDC puede modular el programa de la salud y enfermedad futuras, ha de proporcionar respuestas a los interrogantes mecanísticos respecto al modo de actuación de los obesógenos alterando el sistema endocrino.

Entre los xenobióticos considerados como posibles compuestos obesogénicos en humanos se han estudiado principalmente el dietilestilbestrol, el bisfenol A, los compuestos orgánicos derivados del estaño, la genisteína y los ftalatos. De estos las evidencias proceden de estudios realizados en tejidos y en animales de experimentación, pero existen muy pocos datos de estudios en humanos que permitan establecer definitivamente su papel como obesógenos. Son necesarios estudios epidemiológicos que demuestren la relación causal entre la concentración de los distintos obesógenos en los fluidos biológicos humanos y el desarrollo de la obesidad. Es mucho lo que aún hay que aprender de sobre la posible acción de los ED en la reprogramación del destino de las células madre que favorece la obesidad y la diabetes y hasta qué punto estos efectos pueden reducirse o ser eliminados por intervenciones alimentarias, conductuales o farmacológicas.

## 8. REFERENCIAS

- De Cook, van der Bor M. *Obesogenic effects of ENDOCRINE DISRUPTORS, what do we know from animal and human studies?* Environ Int. 2014; 70: 15-24.
- Brtko J, Dvorak Z. *Triorganotin compounds-ligands for "retinoid" inducible transcription factors: Biological effects.* [Toxicol Lett. 2015](#); 234: 50-8.
- Casals-Casas C, Desvergne B. *Endocrine disruptors: From endocrine to metabolic disruption.* Annu Rev Physiol. 2011; 73:135-62.
- Colborn T, Vom Saal FS, Soto AM. *Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans.* Environ Health Perspect. 1993; 101: 378-84.
- DESAI M JELLYMAN JK, ROSS MG. *EPIGENOMICS, GESTATIONAL PROGRAMMING AND RISK OF METABOLIC SYNDROME.* INT J OBES. 2015; 39: 633-41.
- García-Mayor RV, Larrañaga Vidal A, Docet Caamaño MF, Lafuente Giménez A. *Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos.* Endocrinol Nutr. 2011; 261-7.
- Grün F, Blumberg B. *Endocrine disrupters as obesogens.* Mol Cell Endocrinol. 2009; 304: 19-29.
- Grün F. *Obesogens.* Curr Opin Endocrinol. Diabetes Obes. 2010; 17: 453-9.
- Grün F. *The obesongen tributyltin.* Vitam. Horm. 2014; 94: 277-325.
- Diamanti-Kandarakis E, Palioura E, Kandarakis SA, Koutsilieris M. *The impact of endocrine disruptors on endocrine targets.* Horm. Metab. Res. 2010; 42: 543-52.
- Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS, Raubenheimer D. *Fetal and neonatal pathways to obesity.* Front Horm Res. 2008; 36: 61-72.
- Early Life Origins of Human Health and Disease.* Newnham JP, Ross MG. Ed. Google Books. 2009.
- Janesick A, Blumberg B. *Obesogens, Stem Cells and the Developmental Programming of Obesit.* Int J Androl 2012; 35: 437-48.
- Desvergne B, Feige JN, Casals-Casas C. *PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic?* Mol Cell Endocrinol. 2009; 304: 43-8.
- Cardoso N, Pandolfi M, Ponzio O, Carbone S, Peralta R, Dicugno M, Scacchi, Reynoso R. *Efectos de la administración de bisfenol A en etapas clave de la maduración sexual.* SAEGRE. 2010; 17: 47-55.
- Carwile L, Michels KB. *Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003-2006.* Environ. Res. 2011; 111: 825-30.
- Kannan K. *Bisphenol A and cardiometabolic risk factors in obese children.* Sci Total Environ 2014; 1: 470-1
- Tang-Péronard JL, Andersen HR, Jensen TK, Heitmann BL. *Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: a review.* Obes Rev 2011; 12: 622-36.
- vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. *The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A, (BPA) and obesity.* Mol Cell Endocrinol 2012; 354: 74-84.
- Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. *Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study.* Nutrition 2006; 22: 449-56.
- Kesselmeier J, Staudt M. *Biogenic volatile organic compounds (VOC): an overview on emission, physiology and ecology.* Journal of Atmospheric Chemistry 199; 33: 23-88.
- Hoffmann IS, Alfieri AB, Cubeddu LX. *Effects of lifestyle changes and metformin on salt sensitivity and nitric oxide metabolism in obese salt-sensitive Hispanics.* J Hum Hypertens. 2007; 21: 571-8.







## Pharmacological approaches in obesity treatment

**Title in Spanish:** *Tratamiento farmacológico de la obesidad*

Juan Tamargo<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Académico Numerario de la RANF.

**ABSTRACT:** Obesity is the most prevalent metabolic disease and a risk factor for cardiovascular diseases and, therefore, it should be treated. Drug treatment should be understood as an adjunctive measure of changes in lifestyle that are the first step of treatment, being indicated only in obese patients and in overweight patients with associated cardiovascular diseases (eg, hypertension, type 2 diabetes or dyslipidemia) when diet and exercise during the previous 2-3 months have been found ineffective. We must remember that drugs do not cure obesity, its long-term effect is modest, they can produce adverse reactions (sometimes severe) and discontinuation of treatment leads to a rapid gain in body weight. This chapter discusses the pharmacological treatment of obesity, analyzes the main objectives of drug therapy, the barriers that hinder the treatment and the evidence supporting the drugs at the present time accepted by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency.

**RESUMEN:** La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente y un factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares razón por la que debe ser tratada. El tratamiento farmacológico debe entenderse como una medida coadyuvante de los cambios en el estilo de vida que constituyen el primer escalón del tratamiento, estando indicado tan sólo en pacientes obesos y en pacientes con sobrepeso que presentan patologías asociadas (p.ej., hipertensión arterial, diabetes tipo 2 o dislipemias) en los que la dieta y el ejercicio durante los 2-3 meses anteriores han sido inefectivas. Debemos tener presente que los fármacos no curan la obesidad, su efecto a largo plazo es modesto, pueden producir reacciones adversas (a veces graves) y que la interrupción del tratamiento conduce a un rápido aumento del peso corporal. En este capítulo analizaremos el tratamiento farmacológico de la obesidad, analizando los objetivos del mismo, las barreras que lo dificultan y la evidencia que avala los fármacos que actualmente han sido aceptados tanto por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos y la European Medicines Agency.

\*Corresponding Author: jtamargo@med.ucm.es

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 215-224

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

Language of Manuscript: Spanish

### 1. INTRODUCCIÓN

La obesidad, definida por un índice de masa corporal [IMC]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, se ha convertido en la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados y en uno de los mayores problemas socio-sanitarios de nuestro tiempo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, <http://www.who.int/en/>) en 2015 existían 2.5 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones de obesos. Sólo en los EEUU se calcula que en 2014 un 36 % de la población adulta (entre 20 y 74 años) era obesa (1) y en Europa la prevalencia de obesidad se ha triplicado en los últimos 20 años. Datos recientes indican que en España un 30 % de la población es obesa (hombres, 36 %; mujeres, 21 %) y un 70 % presenta sobrepeso ( $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>).

Hoy sabemos que la obesidad es un factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, dislipidemia, arterioesclerosis, accidentes cerebrovasculares, diabetes tipo 2), depresión, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, cáncer (mama,

esófago, útero y colon) y hepatopatía grasa. Además, se relaciona con otras patologías, tales como la enfermedad de reflujo gastroesofágico, gota, cefaleas, celulitis, insuficiencia renal crónica, hipogonadismo, migraña o litiasis biliar. Además, la obesidad disminuye la calidad de vida y representa una estigmatización social para el individuo (2-4). Por el contrario, una pérdida de peso corporal  $\geq 5$  % reduce los factores de riesgo cardiovasculares previene o retrasa el desarrollo de la diabetes tipo 2, y mejora otras consecuencias negativas para la salud relacionadas con la obesidad (5-8). Todo ello justifica el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso.

En este capítulo analizaremos el tratamiento farmacológico de la obesidad, analizando los objetivos del mismo, las barreras que lo dificultan y, finalmente, revisaremos la evidencia que avala los fármacos que actualmente han sido aceptados tanto por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos como por la European Medicines Agency (EMA) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad

- 
- 1. Tratamiento a corto plazo**
    - Fentermina, Dietilpropion, Fendimetrazina, Benzfetamina
  - 2. Tratamiento a largo plazo**
    - Orlistat
    - Agonistas del GLP-1: liraglutida
    - Naltrexona/bupropion-SR
- 

## 2. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

La obesidad es una enfermedad crónica que debe ser tratada. El objetivo del tratamiento farmacológico de la obesidad es mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir/tratar las complicaciones, cardiovasculares o no, que la obesidad conlleva (9-10). La Preventive Services Task Force de los Estados Unidos indica que el médico deben hacer hincapié a sus pacientes obesos de la importancia de los cambios en el estilo de vida (dieta sana, abandono del tabaco, aumentar la actividad física) (11, 12). Estos cambios son los pilares del tratamiento de la obesidad, pero requieren mucha disciplina y son difíciles de mantener. De hecho, tanto la FDA como la EMA indican claramente que el tratamiento farmacológico antiobesidad solo está indicado en: a) pacientes obesos y b) pacientes con sobrepeso que presentan patologías asociadas (p.ej., hipertensión arterial, diabetes tipo 2 o dislipemias) en los que la dieta y el ejercicio durante los 2-3 meses anteriores han sido inefectivas. Es decir, que el tratamiento farmacológico debe entenderse como una medida coadyuvante de los cambios en el estilo de vida que debe adoptar el paciente. A ello debemos añadir que los fármacos no curan la obesidad, su efecto a largo plazo es modesto, pueden producir reacciones adversas (a veces graves) y que la interrupción del tratamiento conduce a una rápida ganancia del peso corporal (8, 13).

Por ello, antes de iniciar el tratamiento farmacológico de la obesidad es muy importante establecer metas realistas e indicarle al paciente que si no sigue de forma estricta la dieta y los cambios en el estilo de vida, no será posible alcanzar sus expectativas. El paciente obeso quiere perder un 25-35 % de su peso inicial en su primer año de tratamiento (11, 12) y, sin embargo, la mayoría sólo va a perder un 5-15 % del peso inicial (14). Incluso en ensayos clínicos en los que se aconseja de forma individual a los pacientes para que adopten hábitos de vida saludable, la mayoría de obesos pierde, en muchos casos, un 7-10 % del peso inicial al cabo de 1 año de tratamiento (8). Más aún, estos resultados no se alcanzan en atención primaria; de hecho, en muchos casos, en este medio no se observa una reducción significativa del peso corporal (15,16). Además, independientemente del éxito inicial del tratamiento, lo difícil es mantener el peso corporal a largo plazo, ya que el tratamiento en el mejor de los casos permite mantener la pérdida de peso, pero no normaliza el peso corporal (17). Por tanto, y para evitar futuras frustraciones, debemos explicar con claridad al paciente cuales van a ser los resultados del tratamiento. Un objetivo bastante realista es perder un 5-10 % del peso corporal al cabo de 6-12 meses y conseguir mantener esta reducción de peso a largo plazo.

Las directrices del NIH indican que la pérdida de peso a las 12 semanas de tratamiento predice la pérdida de peso al cabo de  $\geq 1$  año (18-20). Para que el tratamiento se considere eficaz la pérdida de peso debe ser  $> 2$  kg durante el primer mes de tratamiento y  $> 5$  % al cabo de 3-6 meses, y mantener el peso a este nivel (15, 16). Si tras comprobar la adherencia al tratamiento e incrementar la dosis el paciente no pierde  $\geq 5$  % del peso inicial al cabo 12 semanas de tratamiento, el beneficio a largo plazo será limitado y el fármaco debe ser discontinuado. Y la realidad es que un 30-60 % de los pacientes tratados no logran esta reducción de peso (20, 21).

También es necesario explicar al paciente que el objetivo más importante del tratamiento es mejorar los factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos, a fin de reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la obesidad. Es muy importante que comprenda que una pérdida modesta de peso (p.ej., un 5 % al cabo de 1 año de tratamiento) mejora de forma significativa las cifras de presión arterial y las concentraciones plasmáticas de glucosa y de lípidos y aumenta la sensibilidad a la insulina (11, 13, 22, 23). Es decir, que los pacientes hipertensos o con diabetes tipo 2 van a obtener importantes beneficios (24). Por último, llegamos a la elección del fármaco que será siempre individualizada y siempre bajo estricta supervisión médica, teniendo presentes las posibles reacciones adversas que su uso conlleva.

## 3. BARRERAS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

A pesar de la evidencia del que la obesidad es una enfermedad y un importante factor de riesgo cardiovascular y para múltiples patologías, un número importante de médicos no identifican la obesidad como una enfermedad que requiere tratamiento médico y, por tanto, no hacen suficiente hincapié en la necesidad de controlar la obesidad en sus pacientes (25). A esta postura ayuda que actualmente disponemos de muy pocas opciones terapéuticas, los fármacos antiobesidad presentan una eficacia limitada y pueden producir en ocasiones importantes reacciones adversas y, por último, que ningún tratamiento antiobesidad ha demostrado una reducción de la morbilidad cardiovascular.

## 4. LOS MÚLTIPLES FRACASOS EN EL TRATAMIENTO ANTI OBESIDAD

En los últimos 20 años diversos fármacos antiobesidad han tenido que ser retirados por problemas de seguridad. El primer fármaco utilizado en el tratamiento de la obesidad fue la anfetamina, un simpaticomimético de acción mixta que ejerce una acción estimulante sobre las vías noradrenérgicas y dopaminérgicas centrales (facilita la

liberación de ambos neurotransmisores e inhibe su recaptación neuronal) y potentes efectos anorexígenos y termogénicos. Sin embargo, las anfetaminas producen numerosas reacciones adversas cardiovasculares y dependencia psíquica y física, por lo que su uso como anorexígeno está actualmente prohibido. En 1997 se retiró la combinación de fenfluramina y fentermina tras demostrarse que producían alteraciones valvulares cardíacas e hipertensión pulmonar (26). En la actualidad los preparados que contienen anorexígenos de acción central han sido aceptados por la Food and Drug Administration (FDA) pero solo en tratamientos cortos (< 12 semanas de duración).

Desde el año 2000, se han retirado:

1) La fenilpropanolamina, un agonista de los receptores alfa- y beta-adrenérgicos y agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D1, por aumentar el riesgo de ictus hemorrágico en mujeres jóvenes (27).

2) En 2009 el rimonabant y la sibutramina. Rimonabant era el primer antagonista selectivo de receptor cannabinoide tipo 1 (CB1), retirado tras haberse detectado un aumento significativo de casos notificados de trastornos psiquiátricos severos, depresión, e incremento en casos de pensamientos suicidas y suicidio consumados (28). La sibutramina es un inhibidor de la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina que potenciaba los efectos de la serotonina (sobre los receptores HT2A/2C) y de la noradrenalina (sobre el receptor  $\beta 1$ ) a nivel central, tras comprobarse que aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (29).

4) En 2013 se retiraron en Europa la lorcaserina (aprobada en junio de 2012) y la combinación fentermina-topiramato (aprobada en julio de 2012) debido a un aumento del riesgo cardiovascular. Lorcaserina es un agonista selectivo de los receptores 2C de la serotonina (5-HT2C) de las neuronas POMC anorexígenas del hipotálamo que promueve la sensación de saciedad y reduce la ingesta de alimentos (30). Presenta una selectividad 7.5-15 veces mayor por los receptores 5-HT2C que por los 5-HT2A y 15-100 veces mayor por los 5-HT2C que por los 5-HT2B (31, 32). Ello se pensaba que permitiría reducir las posibles reacciones adversas neuropsiquiátricas y cardíacas mediadas a través de la estimulación de receptores 5-HT2A y 5-HT2C, respectivamente. Sin embargo, lorcaserina puede producir regurgitación valvular cardíaca, hipoglucemia, alteraciones siquiátricas (depresión) y síndrome serotoninérgico y en modelos animales produce distintos tipos de tumores (EMA/CHMP/15137/2013). La formulación de fentermina/topiramato de liberación prolongada que combinaba dosis baja (25-50 % de las habituales) de estos fármacos (3,75/23 mg; 7,5/46 mg; 11,25/69 mg y 15/92 mg) era una de las estrategias antiobesidad más potentes (33). El problema es que fentermina/topiramato aumenta la frecuencia cardíaca en reposo, particularmente a la dosis más alta (hasta 10 latidos/minuto), lo que plantea serias dudas acerca de su seguridad cardiovascular a largo plazo (34, EMA/109958/2013).

La pregunta lógica es ¿por qué se han comercializado fármacos que producen reacciones adversas tan graves? Y la respuesta es que la incidencia de algunas reacciones adversas es muy baja y que en la mayoría de los ensayos clínicos el seguimiento es de unos pocos meses (hasta 1 año), lo que impide conocer la incidencia "real" de las reacciones adversas hasta que no se utiliza en la población general. Es por ello, que el *Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee* de la FDA exige que todos los nuevos fármacos antiobesidad deben demostrar que no aumentan la mortalidad del paciente (34).

## 5. FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

### 5.1. Fármacos anorexígenos de acción central aprobados para el tratamiento a corto plazo

Cuatro fármacos noradrenérgicos de acción central (fentermina, dietilpropión, fendimetrazina, benzafetamine) han sido aprobados por la FDA para el tratamiento a "corto plazo" (8-12 semanas) de pacientes con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> para acelerar la pérdida de peso en personas con sobrepeso que hacen ejercicio e ingieren una dieta baja en calorías. Todos ellos pertenecen a la familia de las anfetaminas y reducen el apetito a través de la activación de receptores adrenérgicos y dopaminérgicos (35). Sin embargo, estos fármacos fueron aprobados antes de que se establecieran los criterios actuales que se exigen a los fármacos antiobesidad: a) que produzcan una pérdida de peso  $\geq 5$  % frente a placebo o que la proporción de sujetos tratados con el fármaco que pierden  $\geq 5$  % del peso inicial sea  $\geq 35$  % y aproximadamente el doble de la proporción que pierde  $\geq 5$  % en el grupo placebo (18, 19); b) Que no produzcan reacciones adversas cardiovasculares. A este respecto, todos estos fármacos aumentan la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

La fentermina es una amina simpaticomimética que aumenta la liberación de noradrenalina y dopamina. Se prescribe con frecuencia fuera de indicación (*off-label*) por periodos largos de tiempo (6-12 meses), siendo el fármaco más recetado en los EE.UU. (36, 37). Se administra a la dosis de 37,5 mg por la mañana (antes o 1-2 horas después del desayuno, pero no a última hora de la tarde). Disponemos de pocos ensayos clínicos controlados en monoterapia con una duración  $\geq 6$  meses y los que describen sus efectos a largo plazo sobre los factores de peso cardiovascular incluyen muy pocos pacientes. En un ensayo doble ciego de 36 semanas de duración, la fentermina producía una pérdida de peso de 12,2 kg (4,8 kg el placebo) (38) y en un meta-análisis de 6 estudios de entre 2 y 24 semanas de duración, la fentermina (15-30 mg/día) producía una pérdida de peso adicional en relación a placebo de 3,6 kg, siendo la pérdida media del peso total de 6,3 kg (39). En otro ensayo controlado con placebo realizado en mujeres obesas tratadas con 30 mg de fentermina diariamente o de forma intermitente (en meses alternos) durante 36 semanas, la reducción del peso era similar con ambas pautas de tratamiento (12,2 y 13,0 kg, respectivamente, vs 4,8 kg con placebo). Sin embargo, el

51 % de los pacientes abandonaron el tratamiento (8 % en el grupo placebo) debido a reacciones adversas centrales (cefaleas, insomnio, irritabilidad, ansiedad), boca seca, disgeusia, mareos y, ansiedad (40). Además, fentermina produce taquicardia y aumenta la presión arterial, estando contraindicado su uso en pacientes con enfermedades cardiovasculares o con glaucoma.

Dietilpropión (25 mg tres veces al día; 75 mg al día de una formulación de liberación controlada) presenta una eficacia y seguridad similar a la de la fentermina (36). En obesos que recibían una dieta hipocalórica, la administración de dietilpropión durante 6 meses producía una reducción del peso corporal del 9,8 % y del 10,6 % y al cabo de 6 y 12 meses de tratamiento, respectivamente (3,2 % el grupo placebo). Además, en los pacientes tratados con placebo durante 6 meses la administración de dietilpropión durante los 6 meses siguientes reducía un el peso corporal inicial (40). En un meta-análisis de 9 estudios con un reducido número de pacientes y un seguimiento de entre 6 y 52 semanas, dietilpropión (75 mg/día) producía una pérdida media de peso de 6,5 kg (3 kg con placebo) (39). Fentermina y dietilpropión también producen una reducción de peso significativa cuando se utilizan de forma intermitente (en meses alternos) (40).

La seguridad y eficacia de la benzafetamina (25 y 50 mg 1-3 veces al día) es mal conocida, aunque en dos estudios de 12 semanas de duración producía una pérdida de peso similar al de la fentermina (41,2). Benzafetamina se biotransforma en el organismo en anfetamina y metanfetamina, por lo que presenta el riesgo de abuso (perteneció al grupo III del *U.S. Controlled Substance Act*). La fendimetrazina (35 mg 2-3 veces al día; 105 mg por la mañana de una formulación de liberación retardada) presenta una eficacia y seguridad similares a las de fentermina. Al igual que la benzafetamina pertenece al grupo III del *U.S. Controlled Substance Act* y ambos fármacos están contraindicados durante el embarazo

### 5.2. Asociación de naltrexona/bupropion-SR

Bupropion es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina aprobado como antidepresivo y para dejar de fumar que disminuye el peso corporal en pacientes deprimidos con sobrepeso u obesidad (43, 44). Sin embargo, el uso de bupropion en pacientes obesos no ha sido aprobado por la FDA. Sí fue aprobada en 2014 una combinación de naltrexona/bupropión-SR (16 o 32 mg/360 mg) como complemento a una dieta hipocalórica y al aumento de la actividad física para el control de peso a largo plazo en adultos obesos o con sobrepeso. Las neuronas talámicas productoras de pro-opiomelanocortina (POMC) liberan la hormona estimulante de los melanocitos  $\alpha$  (MSH $\alpha$ ) que es responsable del efecto anorexígeno de la POMC y la  $\beta$ -endorfina inactiva este efecto (45). Bupropión estimula neuronas productoras de POMC y la naltrexona, un antagonista del receptores opioides, bloquea la autoinhibición de la POMC producida por la  $\beta$ -endorfina. Tres ensayos controlados (*Contrave Obesity Research trials*: COR-I, n = 1.742; COR-II, n = 1.496; y COR-BMOD, n = 793) han demostrado que el

tratamiento durante 1 año con naltrexona/bupropión-SR reduce el peso ~4-5 kg frente a placebo (45-48). Al final de los estudios el 48-66 % (16-42 % con el placebo) perdían  $\geq 5$  % del peso corporal inicial y el 25-42 % (20.6 % con el placebo) perdían  $\geq 10$  % del peso corporal, siendo el efecto más evidente en los que recibían 32 mg de naltrexona. En otro estudio de 56 semanas de duración realizado en pacientes diabéticos obesos naltrexona/bupropión-SR reducía el peso corporal (5 vs 1.8 kg en el grupo placebo) y aumentaba el número de pacientes con una pérdida  $\geq 5$  % (44,5 % vs 19 %). Además, reduce la hemoglobina glicosilada (HbA1C) y mejora los niveles plasmáticos de triglicéridos y HDL-C (48). La combinación produce náuseas, cefaleas, estreñimiento, mareos y vómitos (45, 47). Sin embargo, la incidencia real de reacciones adversas centrales y cardiovasculares aún es desconocida. Por ello, la EMA ha solicitado un estricto plan de gestión de riesgos y recomienda suspender el tratamiento con naltrexona/bupropión-SR si tras 16 semanas de tratamiento el paciente no ha perdido, al menos, un 5 % de su peso corporal inicial (EMA/805547/2015)

### 5.3. Inhibición de las lipasas gastrointestinales

Orlistat es un derivado de lipstatina, producido por el *Streptomyces toxytricini* que actúa como potente inhibidor de las lipasas gastrointestinales. El fármaco no se absorbe por vía oral y que cuando se administra durante o 1 hora después de las comidas, reduce en ~30 % la absorción de la grasa ingerida, aunque no interfiere en la absorción de hidratos de carbono, proteínas y fosfolípidos (49, 50). Sin embargo, puede reducir la absorción intestinal de vitaminas liposolubles (A, D, E, K; la vitamina D es la más afectada) y beta-caroteno, así como la absorción de otros fármacos (51).

En tres ensayos aleatorizados y comparativos frente a placebo realizados en pacientes con una dieta baja en calorías (600 kcal/día por debajo de sus necesidades metabólicas) orlistat (120 mg tres veces) reducía el peso corporal 2,5 kg más que en el grupo placebo al cabo de 52 semanas (49, 52). El porcentaje de pacientes en los que se producía una pérdida de peso  $\geq 5$  % al cabo de 1 año era del 35-73 % y el de los que perdían  $\geq 10$  % de un 14-41 %, porcentajes significativamente superiores a los observados en el grupo placebo. Al final del segundo año de tratamiento los tratados con orlistat perdían ~2,5-3,3 % del peso inicial más que el placebo (49, 52-55). Orlistat también disminuía los niveles plasmáticos de colesterol total- y LDL (4-11 %), la glucemia en ayunas y la PAS/PAD (1,8/1,6 mm Hg) al cabo de 1 año de tratamiento (53, 56-58). El estudio XENDOS (*XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*) estudió 3.305 pacientes tratados con orlistat durante 4 años, de los que un 21 % presentaban intolerancia a la glucosa (59). La pérdida de peso al cabo de 1 año era  $>11$  % con orlistat y 6 % en el grupo placebo y al final del estudio orlistat reducía el peso corporal 2,7 kg más que el placebo. En un meta-análisis de 22 ensayos que incluyeron pacientes, con y sin diabetes, seguidos durante 12 meses, orlistat producía

una pérdida de peso de 3.5 kg más que el placebo (60). En pacientes con diabetes tipo 2 orlistat también reducía de forma significativa los niveles de HbA<sub>1c</sub> y mejoraba la sensibilidad a la insulina al cabo de 1 año de tratamiento con respecto al placebo (51, 61, 62). En pacientes hipertensos obesos y con hiperlipidemia, orlistat (120 mg 3 veces al día durante 1 año) también reducía los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-C y Hb<sub>1c</sub>, así como la glucemia en ayunas (63).

Dado que orlistat aumenta los triglicéridos en heces sin digerir, puede producir flatulencia, aumento de las deposiciones, esteatorrea e incontinencia fecal, lo que explica por qué muchos pacientes discontinúan el tratamiento al cabo de 1 año (36, 51, 64). Estas reacciones adversas pueden reducirse administrando suplementos de fibra en la dieta y reduciendo la ingesta de dietas ricas en grasas (65,66). Orlistat está contraindicado en pacientes con malabsorción digestiva, tras una colecistectomía y durante el embarazo o la lactancia.

**Cetilistat** es un inhibidor de la lipasa pancreática que facilita la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos absorbibles por la mucosa intestinal. Pacientes obesos con diabetes tipo 2 tratados con metformina, cetilistat (80 or 120 mg 3 veces al día) era tan eficaz como orlistat (120 mg tres veces al día) al cabo de 12 semanas de tratamiento, produciendo una reducción del peso corporal de 3.85 kg frente a placebo (67). Ambos fármacos reducían también la HbA<sub>1c</sub>. La incidencia de reacciones adversas y de abandonos era inferior con cetilistat que con orlistat. Al igual que orlistat, cetilistat produce flatulencia, esteatorrea e incontinencia fecal.

#### 5.4. Agonistas del receptor GLP-1: *exenatida* y *liraglutida*

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona secretada por las células L en el íleon terminal en respuesta a la ingesta de alimentos que disminuye la glucemia por estimular la secreción de insulina por las células beta-pancreáticas y disminuir la de glucagón por las células alfa pancreáticas. GLP-1 también retrasa el vaciado gástrico, promueve la saciedad y reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal en pacientes con sobrepeso y en obesos con o sin diabetes tipo 2 (68).

La *exenatida* es un agonista del receptor GLP-1 con el que presenta una homología del 53 % que es resistente a la degradación por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Cuando se administra en pacientes con diabetes tipo 2 por vía subcutánea (5 ó 10 mcg dos veces al día, inmediatamente antes de las dos comidas principales) reduce el peso (1,6-2 kg al cabo de hasta 82 semanas de tratamiento), los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas y postprandiales y la HbA<sub>1c</sub>, retrasa el vaciado gástrico, y disminuye la ingesta de alimentos (19 %) (69-71). En obesos niveles elevados de glucosa en ayunas (IFG) e intolerancia a la glucosa (IGT) el tratamiento con *exenatida* durante 24 semanas reduce el peso corporal (5,1 kg vs 1,6 kg con el placebo) y normaliza la IGT y la IFG en el 77 % de los pacientes (56 % en el grupo placebo) (72). El estudio DURATION-1 (*Effects of exenatide long-*

*acting release on glucose control and safety in subjects with type 2 diabetes mellitus*) demostró que *exenatida* (2 mg una vez a la semana) produce al cabo de 52 semanas de tratamiento una pérdida de peso de 4,1-4,5 kg, reduce la HbA<sub>1c</sub> y mejora la glucemia en ayunas (73). Los efectos secundarios más comunes son los gastrointestinales, en particular, las náuseas, vómitos y diarrea, cuya intensidad y duración disminuyen con el tratamiento (74). Se han descrito casos de pancreatitis hemorrágica o necrotizante, por lo que la FDA recomienda un control estricto de la función pancreática en los pacientes tratados con *exenatide*.

La *Liraglutida* es otro análogo de GLP-1 de acción prolongada que presenta una analogía estructural del 97 % con el GLP-1 humano. Está indicado en pacientes obesos y con sobrepeso si éstos presentan diabetes, hiperlipidemia, hipertensión o apnea obstructiva del sueño. Cuando se administra por vía s.c. (0,6-3 mg) produce una reducción dosis-dependiente del peso corporal de 3,5-5,8 kg que es superior a la producida por orlistat (68, 71, 75, 76). Los estudios LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) realizados en más de 4000 pacientes demostraron que *liraglutida* combinada con metformina reducía el peso corporal en pacientes diabéticos (1.8-2.8 kg), mientras que el peso aumentaba 1 kg cuando la metformina se asociaba con glimepirida (77). Resultados similares fueron observados cuando *liraglutida* se asociaba al tratamiento previo con metformina, glimepirida, metformina+glimepirida o metformina+rosiglitazona (71). Además, *liraglutida* reducía la PAS/PAD y la incidencia de síndrome metabólico y prediabetes. Recientemente, el estudio SCALE (*Effect of liraglutide on body weight in non-diabetic obese subjects or overweight subjects with co-morbidities: Scale™ obesity and pre-diabetes*) ha demostrado que a la *liraglutida* (3 mg día durante 526 semanas) reduce el peso corporal 8,4 kg (2,8 kg con el placebo) y que el 63,2 % y el 33 % de los pacientes alcanzaban una reducción de peso  $\geq 5$  % o del 10 %, respectivamente (27 % y 10 % en el grupo placebo) (78). Náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, estreñimiento, boca seca y distensión abdominal son las reacciones adversas más frecuentes, particularmente en las primeras cuatro semanas de tratamiento. También produce mareos, insomnio, astenia y fatiga.

#### 5.5. *Neuropéptidos* y *neurotransmisores*

Diversos neurotransmisores y hormonas están implicados en la regulación del equilibrio entre la ingesta y el gasto calórico, por lo que se ha pensado que podrían representar posibles dianas antiobesidad. Algunos presentan propiedades anorexigénicas y facilitan la pérdida de peso: amilina, bombesina, CRH, CART, calcitonina, colecistoquinina, glucagón, enterostatina, GLP-1, insulina, leptina, MSH $\alpha$ , neuromedina, neurotensina, oxitocina, péptido YY<sub>3-36</sub> (PYY), serotonina, urocortina y vasopresina. Por el contrario, otros péptidos estimulan el apetito e incrementan de peso: galanina, grelina, hipocretina 1 y 2, hormona concentradora de melanina (MCH), neuropéptido Y (NPY), opioides endógenos,

orexinas A y B o la proteína relacionada con agouti (AGRP).

La leptina es una proteína de 167 aminoácidos sintetizada en los adipocitos que regula la adiposidad y modula la conducta ingestiva (79). La leptina actúa sobre receptores hipotalámicos y produce una inhibición del apetito de tres vías: contrarrestando los efectos orexígenos de AGRP, NPY y la anandamida y estimula a nivel hipotalámico (núcleo arcuato) la vía POMC (MSH $\alpha$ /CART, péptido regulador de la transcripción de anfetamina y cocaína). La administración de leptina en pacientes con deficiencia de leptina disminuye la ingesta de alimentos y produce una pérdida de peso (80). En pacientes obesos que recibían una dieta hipocalórica (reducción de 500 kcal/día) la administración s.c. de leptina recombinante (0,01-0,3 mg/kg) producía al cabo de 24 semanas una disminución dosis-dependiente del peso corporal (1,3-7,1 kg vs 0,4 kg en el grupo placebo) que se acompañaban de reacciones adversas locales en el punto de inyección (81).

El PYY<sub>3-36</sub> es una hormona intestinal de 36 aminoácidos que se sintetiza y se secreta con GLP-1 por las células L en el intestino delgado. Tras una ingesta, los niveles plasmáticos de PYY<sub>3-36</sub> aumentan al cabo de 15 minutos, alcanzan su pico a los 90 minutos y permanecen elevados hasta 6 horas. NYY se une al receptor Y2, acoplado a proteínas G, en el núcleo arcuato (donde más del 80 % de las neuronas del neuropéptido Y coexpresan el RNAm del receptor Y2), preóptico, y dorsomedial del hipotálamo y suprime el apetito y disminuye la ingesta calórica de 24 horas en un 30 % (82). Los obesos presentan más bajos niveles de PYY en ayunas que se correlacionan inversamente con el IMC. Sin embargo, en un ensayo de 12 semanas realizado en pacientes obesos la administración intranasal de PYY (200 o 600 mcg tres veces al día antes de las comidas) producía una reducción del peso corporal de 1,4 y 3,7 kg frente a 1,4 kg en el grupo placebo), pero el 59 % de los pacientes tratados con la dosis alta abandonaron el estudio por náuseas y los vómitos (83).

## 6. FÁRMACOS ANTIPOBESIDAD ABANDONADOS

Además de los fármacos que ya hemos mencionado que han sido retirados del mercado, diversos fármacos que parecían ser efectivos han sido abandonados por: 1) producir reacciones adversas: anfetamina, bupropion, combinación fentermina-topiramato, fenilpropanolamina, fluoxetina, lorcaserina, rimonabant, sibutramina, hormonas tiroideas (hipertiroidismo, descalcificación ósea, aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares), dinitrofenos (cataratas, neuropatía), fenfluramina (valvulopatías cardíacas, hipertensión arterial pulmonar), efedrina (hipertensión, taquicardia, nerviosismo), cafeína (palpitaciones, taquiarritmias e hipertensión), tesofensina

[aumenta la presión arterial sistólica y diastólica (6,8/5,8 mmHg) y la frecuencia cardíaca (7,4 latidos/min)] y topiramato (cefaleas, fatiga, pérdida de memoria, confusión, somnolencia, insomnio, dificultad para concentrarse, parestesia, vértigo, anorexia, y disgeusia, litiasis renales); 2) Falta de efectividad: gonadotropina coriónica humana (HCG), fragmento ACTH 4-10 de la melanocortina, goma de guar, quitosano, axokine, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), psyllium (*Plantago psyllium*), ácido linoleico conjugado, ginseng (*Panax ginseng*).

## 7. USO RACIONAL DE FÁRMACOS

En el momento actual están aprobados un número reducido de fármacos, unos para el tratamiento de corta duración (hasta 12 semanas) y otros para el tratamiento a largo plazo (orlistat, liraglutida, naltrexona/bupropion-SR). En monoterapia, ninguno de los fármacos antiobesidad produce una pérdida >10 % del peso corporal basal. Pero la pérdida media de peso varía en función de los cambios en los estilos de vida, las comorbilidades del paciente y el tratamiento que estas conllevan. En la Tabla 2, se presentan una serie de aspectos a considerar a la hora de prescribir y/o seguir tratamiento farmacológico antiobesidad. Deben evitarse especialmente aquellos fármacos que aún no hayan sido definitivamente aprobados o aquellos que por medidas de seguridad hayan sido retirados del mercado. Se revisará periódicamente el tratamiento farmacológico no debiendo olvidarse que la obesidad requiere tratamientos prolongados y de por vida. Debido a las recientes retiradas del mercado de diversos fármacos antiobesidad, la FDA y la EMA recomiendan: a) un estricto control de la seguridad cardiovascular y central de los fármacos en desarrollo; b) realizar un estricto plan de gestión de riesgos, y c) suspender el tratamiento al cabo de un determinado tiempo cuando el paciente no ha perdido, al menos, un 5 % de su peso corporal basal.

Es importante recordar que muchos pacientes obesos presentan importantes comorbilidades que obligan a tratamientos que, en ocasiones, pueden aumentar el peso corporal y contrarrestar los efectos de los fármacos antiobesidad. Este es el caso de las sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2. Por ello, es necesario evaluar si es posible sustituir estos fármacos por otros con un efecto neutro o potencial de pérdida de peso cuando sea médicamente apropiado. Este es el caso de la metformina, el fármaco de elección en pacientes diabéticos, que produce pequeñas pérdidas de peso mantenidas (~3 kg frente a placebo), por lo que en monoterapia se convierte en el fármaco de elección en pacientes diabéticos obesos (84). Igualmente, la liraglutida será un fármaco de elección en los diabéticos obesos tratados con metformina o en los que no toleran este fármaco.

**Tabla 2.** Características generales del tratamiento de la obesidad.

1.	La obesidad la enfermedad metabólica más prevalente y un factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares, razón por la que debe ser tratada
2.	El conocimiento de los mecanismos fisiológicos que regulan la ingesta de alimentos es la base para el desarrollo racional de nuevos fármacos.
3.	La base del tratamiento son los cambios en el estilo de vida (dieta sana, abandono del tabaco, aumentar la actividad física)
4.	El tratamiento farmacológico antiobesidad solo está indicado en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes obesos</li> <li>• Pacientes con sobrepeso que presentan patologías asociadas (p.ej., hipertensión arterial, diabetes tipo 2 o dislipemias) en los que la dieta y el ejercicio durante los 2-3 meses anteriores han sido inefectivas</li> </ul>
5.	El tratamiento será siempre individualizado, teniendo presente las comorbilidades del paciente
6.	El objetivo del tratamiento farmacológico de la obesidad es mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir/tratar las complicaciones, cardiovasculares o no, que la obesidad conlleva
7.	Las combinaciones de fármacos representan un nuevo abordaje de la obesidad
8.	Los fármacos antiobesidad producen con frecuencia reacciones adversas graves, que explican la retirada del mercado de fármacos previamente aprobados
9.	Debido al estigma social que el sobrepeso conlleva, es frecuente el mal uso de los fármacos antiobesidad (ej. con fines cosméticos, fuera de indicación, a dosis inadecuadas o en combinaciones no aprobadas), algo que es estimulado por algunos medios de comunicación
10.	El tratamiento antiobesidad está plagado de numerosos fraudes (productos “milagro”) que son promocionados desde los medios de comunicación y que se venden a través de internet, en herbolarios y grandes superficies comerciales
11.	Debe evitarse la utilización de fármacos que no han sido aprobados y de los que desconocemos su eficacia y, sobre todo su seguridad, ya que muchos pueden producir reacciones adversas graves.
12.	El tratamiento antiobesidad es una tarea ardua que debe ser en todo momento supervisada por un médico experto que monitorizará la respuesta del paciente, debiendo suspender o cambiar el tratamiento si el paciente no responde o presenta reacciones adversas importantes.

Puesto que la obesidad es una enfermedad crónica, una nueva estrategia terapéutica es la asociación de fármacos, algo que habitualmente se hace, por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión arterial o de la diabetes, donde habitualmente se necesitan hasta 3 fármacos para alcanzar el objetivo terapéutico. La terapia de combinación permitiría la prescripción de dosis más bajas de cada medicamento y reducir la incidencia de efectos adversos (85). Sin embargo, son necesarios nuevos estudios que confirmen la seguridad y eficacia de esta estrategia terapéutica, ya que en algunos estudios no se ha podido confirmar una mayor efectividad de la combinación de orlistat (120 mg tres veces al día) y sibutramina (10 mg/día) (86).

Finalmente, debemos recordar dos hechos: 1) la obesidad representa un estigma social conlleva al mal uso de los fármacos (p.ej. fuera de ficha técnica, a dosis o en combinaciones inadecuadas); 2) El tratamiento antiobesidad está plagado de numerosos fraudes que son promocionados desde los medios de comunicación que anuncian y promocionan el consumo de productos “milagro” para bajar de peso de composición desconocida que se venden a través de internet, en herbolarios y grandes superficies comerciales. Debemos de recordar que su uso no está avalado por ensayos clínicos controlados en los que se haya demostrado su eficacia y, sobre todo, su seguridad, por lo que los pacientes se someten a un tratamiento cuyo beneficio se supone pero que, a buen seguro, producirá reacciones adversas. Por tanto, vuelvo a repetir que el tratamiento antiobesidad es una tarea ardua que debe ser en todo momento supervisada por un médico experto que monitorizará la respuesta del paciente, debiendo suspender o cambiar el tratamiento si el paciente

no responde o presenta reacciones adversas importantes.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 447-54.
2. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Health-related quality of life in obese outpatients losing weight with very-low-energy diet and behaviour modification: a 2-y follow-up study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1072-80.
3. Hassan MK, Joshi AV, Madhavan SS, Amonkar MM. Obesity and health-related quality of life: a cross-sectional analysis of the US population. *Int J Obesity* 2003; 27: 1227-32.
4. Jia H, Lubetkin EI. The impact of obesity on health-related quality-of-life in the general adult US population. *J Public Health (Oxf)* 2005; 27: 156-64.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
6. Ryan DH, Bray GA. Pharmacologic treatment options for obesity: what is old is new again. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 182-9.
7. Moyer VA. Screening for and management of obesity in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 157: 373-8.

8. Carvajal R, Wadden TA, Tsai AG, Peck K, Moran CH. Managing obesity in primary care practice: a narrative review. *Ann New York Acad Sci* 2013; 1281: 191-206.
9. Garvey WT. New tools for weight loss therapy enable a more robust medical model for obesity treatment: rationale for a complications-centric approach. *Endocr Pract* 2013; 19: 864-74.
10. Kahan S, Ferguson C, David S, Divine L. Obesity drug outcome measures: Results of a multi-stakeholder critical dialogue. *Current Obesity Reports* 2013; 2: 128-33.
11. Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2616–21.
12. Yanovski SZ, Bain RP, Williamson DF. Report of a National Institutes of Health-centers for disease control and prevention workshop on the feasibility of conducting a randomized clinical trial to estimate the long-term health effects of intentional weight loss in obese persons. *Am J Clin Nutrition* 1999; 69: 366-72.
13. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report, NIH Publication No. 98-4083, NIH Publication, Bethesda, Md, USA 2000. Disponible en [http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd\\_c.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf)
14. Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psych* 1997; 65: 79-85.
15. Wadden TA, Womble LG, Sarwer DB, Berkowitz RI, Clark VL, Foster GD. Great expectations: I'm losing 25 % of my weight no matter what you say. *J Consult Clin Psych* 2003; 71: 1084-9.
16. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LF, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353: 2111-20.
17. Middleton KM, Patidar SM, Perri MG. Impact of extended care on the long-term maintenance of weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012; 13: 509-17.
18. Colman E, Golden J, Roberts M, Egan A, Weaver J, Rosebraugh C. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med* 2012; 367: 1577-9.
19. Colman E. Food and Drug Administration's Obesity Drug Guidance Document: a short history. *Circulation* 2012; 125: 2156-64.
20. Rissanen A, Lean M, Rossner S, Segal KR, Sjostrom L. Predictive value of early weight loss in obesity management with orlistat: an evidence-based assessment of prescribing guidelines. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 103-9.
21. Golden J. US Food and Drug Administration Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Clinical Briefing Document May 10, Arena Pharmaceuticals, Inc; New Drug Application 022529: Lorcaserin hydrochloride tablets 10mg. 2012. Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM303198.pdf>. [Accessed 10/5/2013].
22. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obs Res* 1995; 3 (Suppl. 2): 211s-6.
23. Kanders BS, Blackburn GL, Lavin P, Norton D. Weight loss outcome and health benefits associated with the Optifast program in the treatment of obesity. *Int J Obesity* 1989; 13 (Suppl.): 131-4.
24. Follick MJ, Abrams DB, Smith TW. Contrasting short- and long-term effects of weight loss on lipoprotein levels. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1571-4.
25. Galuska DA, Will JC, Serdula MK. Are health care professionals advising obese patients to lose weight? *JAMA-J Am Med Assoc* 1999; 282: 1576-8.
26. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581-8.
27. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826-32.
28. Lee HK, Choi EB, Park CS. The current status and future perspectives of studies of cannabinoid receptor 1 antagonists as anti-obesity agents. *Curr Top Med Chem* 2009; 9: 482-503.
29. James WPT, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (Suppl.): 2119-25.
30. Bickerdike MJ. 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonists as potential drugs for the treatment of obesity. *Curr Top Med Chem* 2003; 3: 885-97.
31. Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, Morgan ME, Anderson CM, Shanahan WR. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT<sub>2C</sub> agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity* 2009; 17: 494-503.
32. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363: 245-56.
33. Vivus Inc. [Accessed June 28, 2013]; Qsymia (phentermine and topiramate extended-release) capsules, for oral use. 4/16/2013; [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/022580s004lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022580s004lbl.pdf).
34. Tran PT, Thomas A. Summary Minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting March 28–29, 2012. Disponible en



- <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM303352pdf>. [Accessed July 3, 2013];
35. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs* 2005; 65: 1391-1418.
  36. Hampp C, Kang EM, Borders-Hemphill V. Use of prescription antiobesity drugs in the United States. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1299-1307.
  37. Hendricks EJ, Greenway FL, Westman EC, Gupta AK. Blood pressure and heart rate effects, weight loss and maintenance during long-term phentermine pharmacotherapy for obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 2351-60.
  38. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (London)* 2009; 33: 857-65.
  39. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 262-73.
  40. Munro JF, MacCuish AC, Wilson EM, Duncan LJ. Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *Br Med J* 1968; 1: 352-4.
  41. Runyan JW. Observations on the use of phendimetrazine, a new anorexigenic agent, in obese diabetics. *Curr Ther Res Clin Exp* 1962; 4: 270-5.
  42. Hadler AJ. Sustained-action phendimetrazine in obesity. *J Clin Pharmacol J New Drugs* 1968; 8: 113-7.
  43. Settle EC, Stahl SM, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin Ther* 1999; 21: 454-63.
  44. Croft H, Houser T, Jamerson B. Lack of weight gain in patients taking bupropion SR: a 1-year placebo-controlled study in patients with major depression. *Obes Res* 2000; 9: 47S.
  45. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 595-605.
  46. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 110-20.
  47. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 935-43.
  48. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al; COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 4022-9.
  49. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000; 9: 160-7.
  50. Swinburn BA, Carey D, Hills AP, et al. Effect of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 254-62.
  51. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-94.
  52. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res* 2000; 8: 49-61.
  53. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 235-42.
  54. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Fogari E, Maffioli P. Effects of 1-year orlistat treatment compared to placebo on insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 187-95.
  55. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *European Multicentre Orlistat Study Group. Lancet* 1998; 352: 167-72.
  56. Tonstad S, Pometta D, Erkelens DW, et al. The effect of the gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 405-10.
  57. Zhou YH, Ma XQ, Wu C, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012; 7: e39062.
  58. Johansson K, Sundstrom J, Neovius K, Rossner S, Neovius M. Long-term changes in blood pressure following orlistat and sibutramine treatment: a meta-analysis. *Obes Res* 2010; 11: 777-91.
  59. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-61.
  60. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 532-46.

61. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 1033-41.
62. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002; 25: 1123-8.
63. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000; 248: 245-54.
64. Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etmnan M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes (London)* 2007; 31: 1567-70.
65. Cavaliere H, Floriano I, Medeiros-Neto G. Gastrointestinal side effects of orlistat may be prevented by concomitant prescription of natural fibers (psyllium mucilloid) *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1095-9.
66. XENICAL - orlistat capsule. 2016. Disponible en [http://www.gene.com/download/pdf/xenical\\_prescribing.pdf](http://www.gene.com/download/pdf/xenical_prescribing.pdf). Acceso el 3 de marzo de 2016.
67. Kopelman P, de Groot HG, Rissanen A, et al. Weight loss, HbA1c reduction, and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics: comparison with orlistat (Xenical). *Obesity* 2010; 18: 108-15.
68. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36: 843-54.
69. Linnebjerg H, Kothare PA, Skrivaneck Z, et al. Exenatide: effect of injection time on postprandial glucose in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Med* 2006; 23: 240-5.
70. Amori RE1, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
71. Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(Suppl. 3): 26-34.
72. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, et al. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without prediabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1173-5.
73. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care* 2010; 33: 1255-61.
74. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-1100.
75. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 1443-51.
76. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WHM. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, nondiabetic adults. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38: 784-93.
77. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473-81.
78. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11-22.
79. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
80. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 4531-6.
81. Heymsfield SB1, Greenberg AS, Fujioka K et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568-75.
82. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003; 124: 1325-36.
83. Gantz I, Erondur N, Mallick M, et al. Efficacy and safety of intranasal peptide YY<sub>3-36</sub> for weight reduction in obese adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1754-7.
84. Fontbonne A, Diouf I, Baccara-Dinet M, Eschwege E, Charles MA. Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies: a post-hoc analysis of the BIGPRO1 trial. *Diabetes Metab* 2009; 35: 385-91.
85. Gadde KM, Allison DB. Combination pharmaceutical therapies for obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 921-5.
86. Kaya A, Aydin N, Topsever P, et al. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 582-7.



## Surgical treatment of obesity: pros and cons

**Title in Spanish:** *Tratamiento quirúrgico de la obesidad: pros y contras*

Rafael Moncada<sup>1</sup>, Manuel F. Landecho<sup>1</sup>, Víctor Valentí<sup>1</sup>, Gema Frühbeck<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Clinica Universidad de Navarra, Pamplona; Instituto de Investigación Sanitario de Navarra (IdiSNA), Pamplona; CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III.

**ABSTRACT:** Obesity is a first magnitude public health problem. Because of its multifactorial pathogenesis, treatment of obesity is complex and requires a multidisciplinary approach. The first step is an adjustment and re-education of eating habits and healthy lifestyle. Diet and physical activity are pillars so that, once achieved weight loss, it remains within the normal range. As alternatives for severe cases there are pharmacological, endoscopic and surgical treatments that can achieve significant weight reductions and maintained over time. In this sense, the surgery has proven, in combination with changes in lifestyle and dietary adjustments, the best available treatment for morbid obesity, achieving significant improvement in health status and quality of life of these patients for their great general health benefits. However, it should be borne in mind the possibility of negative effects arising such as global nutritional deficiencies, as well as specific vitamin and mineral deficiencies, and even an increased risk of alterations in bone mineral density and alcoholism. Both a weight re-gain as an increased risk of suicide after some time of surgery have been described and should be considered. In women of childbearing age necessary to add the possible problems arising from an increased prevalence of preterm birth and low birth weight.

**RESUMEN:** La obesidad representa un problema de salud pública de primera magnitud. Debido a su patología multifactorial, el tratamiento de la obesidad es complejo y requiere un abordaje multidisciplinar. El primer paso consiste en un ajuste y re-educación de los hábitos dietéticos y estilo de vida saludable. La dieta y la actividad física son pilares para que, una vez conseguida la pérdida de peso, ésta se mantenga dentro de la normalidad. Como alternativas para los casos graves existen tratamientos farmacológicos, endoscópicos y quirúrgicos que permiten conseguir reducciones de peso más importantes y mantenidas en el tiempo. En este sentido, la cirugía ha demostrado ser, en combinación con los cambios de estilo de vida y ajustes dietéticos, el mejor tratamiento disponible para la obesidad mórbida, logrando alcanzar mejoría importante en el estado de salud y en la calidad de vida de estos pacientes por sus grandes beneficios en todo el organismo. Sin embargo, debe tenerse presente la posibilidad de que surjan efectos negativos tales como carencias nutricionales globales, así como déficits minerales y vitamínicos específicos e, inclusive un mayor riesgo de alteraciones en la densidad mineral ósea y de alcoholismo. Tanto una reganancia ponderal como un aumento del riesgo de suicidio transcurrido algún tiempo de la cirugía han sido descritos y deben ser tenidos en cuenta. En mujeres en edad fértil resulta necesario añadir los posibles problemas derivados de una mayor prevalencia de parto prematuro y bajo peso al nacer.

\*Corresponding Author: gfruhbeck@unav.es

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

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 225-233

Language of Manuscript: Spanish

### 1. INTRODUCCIÓN

La obesidad supone un importante problema de salud pública en la mayoría de los países industrializados (1). Su patogenia es multifactorial y, aunque exista una influencia genética individual (existen más de 450 genes relacionados con la obesidad) (2), el máximo responsable de su desarrollo consiste en un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético. La obesidad y sus comorbilidades constituyen un elevado coste económico para los sistemas de salud. Debido a todas estas razones, la obesidad y sus consecuencias hacen de esta enfermedad uno de los mayores retos de salud pública del siglo XXI.

Por tanto, urge intervenir de manera prioritaria para combatir la tendencia creciente y frenar su evolución.

### 2. TRATAMIENTOS DISPONIBLES

El tratamiento de la obesidad es complejo y requiere de múltiples especialistas en distintos campos (3, 4). El primer paso consiste en un ajuste y re-educación de los hábitos dietéticos y estilo de vida saludable. La dieta y la actividad física son pilares para que, una vez conseguida la pérdida de peso, ésta se mantenga dentro de la normalidad. Como alternativas para los casos graves existen tratamientos farmacológicos, endoscópicos y quirúrgicos que permiten conseguir reducciones de peso más

importantes y mantenidas en el tiempo (5, 6). En este sentido, la cirugía ha demostrado ser, en combinación con los cambios de estilo de vida y ajustes dietéticos, el mejor tratamiento disponible para la obesidad mórbida (OM), logrando alcanzar mejoría importante en el estado de salud y en la calidad de vida de estos pacientes por sus grandes beneficios en todo el organismo (4, 7-15).

La obesidad lleva consigo una morbi-mortalidad asociada importante debido a su afectación multisistémica, haciendo que la práctica totalidad de los órganos y sistemas vitales se vean comprometidos (16, 17). Por este motivo, cualquier tratamiento encaminado a la disminución de peso debe buscar como objetivo prioritario la mejoría o resolución de las patologías asociadas. En este sentido, la cirugía bariátrica ha demostrado en las últimas décadas resultados significativos, con importantes disminuciones de peso a largo plazo y mejoría de las comorbilidades asociadas (18, 19). A la par de los cambios anatómicos que produce la cirugía, se ven modificadas múltiples señales neuroendocrinas y mecanismos hormonales complejos, que actúan en el sistema nervioso central, así como en los tejidos periféricos que conllevan grandes beneficios no asociados directamente a la pérdida de peso *per se*.

Los efectos positivos de la cirugía, especialmente con respecto a la mejoría en la diabetes mellitus tipo 2, han hecho que se hayan ampliado los criterios de elegibilidad en los últimos años a pacientes con IMC más bajos. Sin embargo, las limitaciones del IMC tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, hacen que deban tenerse en cuenta otros factores como pueden ser la adiposidad real y la distribución de grasa (15). La correcta identificación de todos estos factores lleva consigo profundas implicaciones clínicas que deberían dar lugar a modificaciones en los criterios de elegibilidad, indicación quirúrgica y seguimiento de los pacientes.

La cirugía bariátrica supone un conjunto de procedimientos quirúrgicos en el tubo digestivo diseñados originalmente a inducir la reducción de peso en pacientes con obesidad severa. Sin embargo, los beneficios de la cirugía bariátrica se extienden mucho más allá de la pérdida de peso e incluyen la mejora dramática de la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, las alteraciones respiratorias, hepáticas, renales, músculo-esqueléticas, ginecológicas y psicosociales, entre otras (15). Esto se traduce en una notable reducción de la morbi-mortalidad general, ya que, en condiciones normales, la obesidad conlleva una morbi-mortalidad asociada importante debido a su afectación multisistémica, haciendo que la práctica totalidad de los órganos y sistemas vitales se vean comprometidos. Los estudios disponibles tanto en roedores como en pacientes han demostrado cómo los efectos post-quirúrgicos observados pueden adscribirse a una variedad de modificaciones en los mecanismos neuroendocrinos y metabólicos (20-22). Por este motivo, cualquier tratamiento encaminado a la disminución de peso debe buscar como objetivo prioritario la mejoría o resolución de las patologías asociadas. En este sentido, la

cirugía bariátrica ha demostrado en las últimas décadas resultados significativos, con importantes disminuciones de peso a largo plazo y mejoría de las comorbilidades asociadas. A la par de los cambios anatómicos que produce la cirugía, se ven modificadas múltiples señales neuroendocrinas y mecanismos de retroalimentación complejos, que actúan tanto en el sistema nervioso central, como en los tejidos periféricos que conllevan grandes beneficios. Entre los principales cabe destacar la elevación de hormonas anorexigénicas de origen gastrointestinal, tales como PYY y GLP-1, junto a la simultánea disminución de las concentraciones circulantes de ghrelina, hormona de conocido efecto orexigénico. A esto hay que añadir beneficiosos cambios en señales endocrinas sintetizadas y liberadas, principalmente, por el tejido adiposo y conocidas colectivamente como adipocinas (23). Entre ellas resulta necesario mencionar la disminución en leptina, interleuquina 6, TNF-alfa y osteopontina, que se acompaña de una elevación de adiponectina. En conjunto, estos cambios se asocian con una mejoría del control glucémico y lipídico, acompañada de una disminución de la inflamación crónica de bajo grado, así como del estado pro-trombótico y el perfil aterogénico característicos de la obesidad (24-31). Estos positivos cambios se traducen en una significativa mejoría del perfil de riesgo cardio-metabólico, lo cual incide favorablemente en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (tanto macro como microvasculares) (32-35). Dentro de los efectos multifactoriales inducidos por la cirugía bariátrica cabe mencionar también cambios en la microbiota y en los ácidos biliares que se han asociado con favorables modificaciones del gasto energético total (22). Otros efectos importantes ligados al éxito de la cirugía bariátrica se circunscriben a la mejoría de la esteatosis hepática o esteatohepatitis no alcohólica, así como del síndrome de apneas obstructivas del sueño e inclusive el cáncer (10, 13, 35-39).

### 3. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD PARA CIRUGÍA BARIÁTRICA

En 1991 en la *National Institute of Health* (NIH) *Consensus Conference* se aceptó que la cirugía era el tratamiento más efectivo para la obesidad mórbida. Se estableció que son candidatos a cirugía bariátrica aquellos pacientes con un índice de masa corporal o IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ó  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> con una o varias comorbilidades mayores asociadas. La Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO), siguiendo la *NHI Consensus Conference*, ha resumido los criterios de selección de pacientes candidatos a cirugía bariátrica, atendiendo a los criterios de IMC, anteriormente indicados con comorbilidades mayores asociadas susceptibles de mejorar con la pérdida de peso, en pacientes con una edad entre 18 y 60 años. Asimismo, la obesidad mórbida del paciente ha de tener una duración superior a 5 años y han debido fracasar previamente los tratamientos convencionales debidamente supervisados. De igual modo, según estos criterios, los pacientes deben cumplir la ausencia de contraindicaciones como son la historia de abuso de

alcohol o drogodependencia, y la existencia de patología psiquiátrica grave. Además de estas contraindicaciones generales, debe descartarse en el candidato a cirugía la existencia de úlcera péptica activa y el contexto de enfermedad grave o en fase terminal.

El reconocimiento de que los beneficios de la cirugía bariátrica no se limitan únicamente a la reducción de peso, ha cimentado la aparición de la cirugía metabólica (40-42). Esta cirugía implica el desarrollo de un nuevo modelo de atención quirúrgica distinta a la cirugía bariátrica tradicional al tener como objetivo principal la mejoría de las alteraciones metabólicas en vez del peso corporal. En este contexto, se contempla la cirugía metabólica en un rango de índice de masa corporal no necesariamente ligado a la obesidad mórbida, es decir con un IMC  $< 35 \text{ kg/m}^2$ . Sin embargo, las limitaciones del IMC tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, hacen que deban tenerse en cuenta otros factores como pueden ser la adiposidad real y la distribución de grasa. La correcta identificación de todos estos factores lleva consigo profundas implicaciones clínicas que deberían dar lugar a modificaciones en los criterios de elegibilidad, indicación quirúrgica y seguimiento de los pacientes (43).

### 3.1. Tipos de intervenciones quirúrgicas

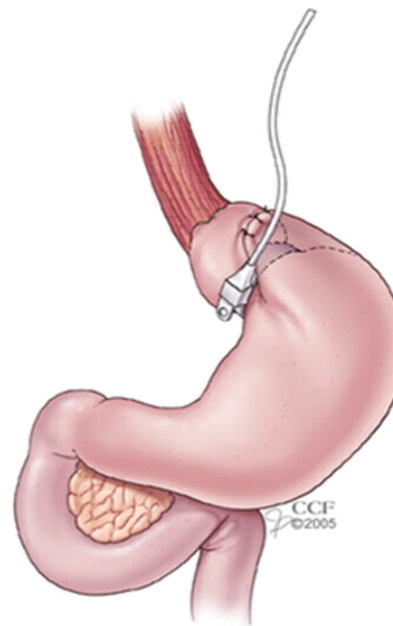
El tratamiento quirúrgico de la obesidad se ha dividido clásicamente en tres grupos: las técnicas simples (restrictivas o malabsortivas), las complejas o mixtas (con componente restrictivo y malabsortivo) y las malabsortivas puras (actualmente en desuso) (44-47). Las características específicas de cada paciente, su hábito de alimentación, así como la motivación, influyen en la recomendación de una técnica u otra. A continuación, se describen someramente los diversos procedimientos empleados con mayor frecuencia.

#### 3.1.1 Técnicas simples (restrictivas o malabsortivas)

Las técnicas restrictivas se conocen como “gastroplastias” y fueron introducidas en la década de los 70. A continuación, se describen las más comunes.

##### 3.1.1.1. Banda gástrica ajustable

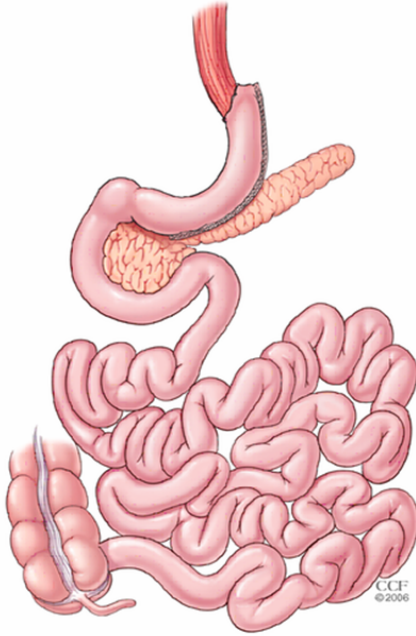
La banda gástrica ajustable consiste en la colocación de una anilla alrededor de la entrada del estómago (**Figura 1**). Esta anilla dispone de un calibre ajustable. El objetivo es limitar la ingesta, por lo que se considera un procedimiento restrictivo. En la década de los 90 se popularizó esta técnica por su sencillez, siendo en la actualidad abandonada por la mayoría de los grupos por sus resultados inferiores tanto en pérdida de peso como en resolución de comorbilidades con respecto a otras técnicas.



**Figura 1.** Banda gástrica ajustable (tomada de *Cleveland Clinic Foundation*) (55).

#### 3.1.1.2. Gastrectomía vertical o gastroplastia tubular

La gastroplastia tubular es una técnica en la que se realiza una gastrectomía longitudinal sobre la curvatura mayor del estómago, configurando una gastroplastia tubular con una capacidad residual de entre 60 y 150 ml (**Figura 2**). Inicialmente se indicaba en pacientes con IMC elevado ( $50\text{-}60 \text{ kg/m}^2$ ) como una técnica previa a la cirugía mixta. Su objetivo consistía en disminuir significativamente el peso preoperatorio o en pacientes con elevado riesgo para cirugías más complejas. En la actualidad se utiliza como técnica definitiva, siendo la técnica más frecuentemente indicada en Estados Unidos y superando ya al bypass gástrico por sus resultados de menor morbilidad y menor agresión sobre el tubo digestivo. Sin embargo, aún son limitados los trabajos comparativos con resultados a largo plazo (más de 5 años).



**Figura 2.** Gastrectomía vertical o gastroplastia tubular (tomada de *Cleveland Clinic Foundation*) (55).

### 3.1.1.3. Gastroplastia tubular plicada

La gastroplastia tubular plicada consiste en una reducción en la capacidad del estómago mediante pliegues internos (invaginaciones) de la propia pared gástrica. Se dispone de pocos resultados, siendo el índice de fracasos alto y las indicaciones muy limitadas.

### 3.1.2. Técnicas complejas o mixtas

Las técnicas mixtas son aquellas en las que se reduce el volumen gástrico mediante sección del mismo y se añade un efecto malabsortivo al comunicar el estómago remanente con el intestino. De entre ellas destaca por su frecuencia y eficacia el bypass gástrico en Y de Roux (BPGYR) con sus variantes posteriores, la derivación bilio-pancreática y el cruce duodenal.

#### 3.1.2.1. Bypass gástrico en Y de Roux (BPGYR)

El BPGYR fue descrito inicialmente por Mason *et al.*, representando en la actualidad el procedimiento de cirugía bariátrica más realizado en Europa, y estimándose que es una de las técnicas más frecuentes a nivel mundial. Desde la Conferencia de Consenso Norteamericana de 1991 se considera una de las dos técnicas de referencia en el tratamiento quirúrgico de la obesidad. El BPGYR se basa en la creación de un pequeño reservorio a expensas de la curvatura menor, aislado del resto del estómago, y realizando una reconstrucción del tránsito intestinal mediante una gastroyeyunostomía en Y de Roux con asas de longitudes variables (**Figura 3**). Se trata de una técnica mixta que pretende, además de reducir la capacidad gástrica, aislar un segmento de intestino de los jugos biliopancreáticos, creando así un efecto malabsortivo más o menos intenso en función de la longitud del intestino

puenteado. Aunque globalmente el BPGYR se caracteriza por ser una técnica muy definida y aplicada con buenos resultados, en los últimos años están surgiendo otros procedimientos quirúrgicos en los que se procura simplificar esta técnica, por lo general realizando una sola anastomosis (SADIS, *mini-gastric bypass* o BAGUA).



**Figura 3.** Bypass gástrico en Y de Roux (tomada de *Cleveland Clinic Foundation*) (55).

#### 3.1.2.2. Derivación bilio-pancreática

La derivación bilio-pancreática y el cruce duodenal, aunque en frecuencia baja, siguen siendo ocasionalmente propuestas por algunos autores como la primera técnica en pacientes super-obesos. La realización de derivación biliopancreática consiste en la reducción de la capacidad gástrica aproximadamente a la mitad y en realizar un cruce en el intestino delgado, de manera que se utiliza sólo aproximadamente el 40 % para la absorción y digestión de alimentos. Se trata de una técnica mixta, ya que añade un componente malabsortivo al excluir un importante tramo del intestino delgado del paso de los alimentos ingeridos.

#### 3.1.2.3. Cruce duodenal

El cruce duodenal tiene dos componentes. El primero consiste en la realización de una gastrectomía vertical. En el segundo se produce un cruce en el intestino delgado a la altura del duodeno para que se aproveche aproximadamente el 50 % del mismo para la digestión y absorción de alimentos.

#### 3.1.3. Técnicas malabsortivas puras

Entre las técnicas malabsortivas puras descritas se encuentran las derivaciones distales, tales como, yeyuno-cólica y yeyuno-ileal. No obstante, debido a las deficiencias nutricionales que producen, se encuentran actualmente en desuso.

## 4. POSIBLES EFECTOS NEGATIVOS ASOCIADOS A LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Si bien la cirugía bariátrica/metabólica se asocia a

numerosos beneficios y resolución o mejora de comorbilidades, resulta imprescindible resaltar que también puede derivar en efectos deletéreos, quedando recogidos los principales en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Posibles efectos detrimentales de la cirugía bariátrica.

Mortalidad (< 1,0 %)
Morbilidad (< 10 %)
Carencias nutricionales
Déficits minerales y vitamínicos
Cambios en el sentido del gusto
Alteraciones densidad ósea
Reganancia ponderal
Mayor riesgo de alcoholismo
Aumento del riesgo de suicidio
Mayor prevalencia de parto prematuro y bajo peso

Las alteraciones anatómicas y funcionales del tracto gastrointestinal tras la cirugía bariátrica/metabólica conllevan notables modificaciones en las pautas alimentarias que deben adaptarse a las nuevas circunstancias anatómo-fisiológicas, tanto en lo referido al volumen de las ingestas de alimento como a las características de los macro y micronutrientes.

Dentro de los problemas de adaptación a los cambios de tamaño y configuración del estómago, cabe señalar que los pacientes pueden experimentar las siguientes alteraciones:

#### 4.1. Alteraciones anatómicas y funcionales

4.1.1. *Dolor abdominal*, ante cuya presencia habrá que descartar de inicio cualquier proceso intra-abdominal agudo. Tras eliminar esta posibilidad, se puede plantear que el dolor pueda estar ligado a la alimentación por comer demasiado rápido o en cantidad excesiva, no efectuar una adecuada masticación, consumir alimentos flatulentos, bebidas gaseosas o presencia de reflujo gastroesofágico, entre otros. En estos casos, insistir en seguir puntualmente las recomendaciones de la dietista, así como instaurar una dieta líquida durante 24-48 h puede mejorar la situación.

4.1.2. *Náuseas y vómitos* provocados por comer demasiado rápido, no masticar lo suficiente los alimentos, mezclar líquidos con sólidos o ingerir una cantidad de alimento que supere la capacidad del reservorio gástrico. En ocasiones, se pueden desencadenar, asimismo, tras la introducción de un nuevo alimento. La adecuada re-educación nutricional por una dietista experta puede evitar o minimizar estos problemas.

4.1.3. *Diarreas* asociadas en particular a las técnicas con mayor componente malabsortivo como la derivación biliopancreática. En algunos de estos procedimientos resulta habitual que se realicen de 2 a 5 deposiciones diarias tras la cirugía, cuya frecuencia disminuye con el paso del tiempo. La presencia de esta alteración está íntimamente ligada al contenido graso de la dieta. El mal olor de las deposiciones, producto de la maldigestión y malabsorción de alimentos, puede aliviarse mediante la administración de sales de bismuto o suplementos de cinc.

4.1.4. *Estreñimiento* ocasionado con el bajo consumo de alimentos ricos en fibra y en grasa. Con frecuencia puede

ser necesaria la utilización de laxantes suaves, si bien hay que asegurarse previamente de que el paciente está correctamente hidratado. El empleo de fibra insoluble puede resultar problemático en relación a su capacidad para fijar cationes divalentes, dificultando aún más el manejo de deficiencias nutricionales comunes tras la cirugía.

4.1.5. *Síndrome de dumping* caracterizado por sudoración, frialdad, sensación de hambre, malestar general, náuseas y/o vómitos, que mejoran tras la ingesta de hidratos de carbono complejos. Este cuadro puede observarse tras la ingestión de bebidas o alimentos azucarados o alimentos con alta osmolaridad.

4.1.6. *Intolerancias alimentarias y/o disgeusia* con determinados alimentos y particularmente evidentes con carnes rojas, verduras crudas, pescado, arroz y pan blanco, entre otros.

4.1.7. *Deshidratación* debida a vómitos y diarreas persistentes, a los que se une la escasa ingesta de líquidos, especialmente en casos de cirugías restrictivas. Se aconseja la ingesta de líquidos tolerados, insistiendo en que deben tomarse en pequeñas cantidades, asegurándose una ingesta líquida diaria de 2 litros como mínimo.

#### 4.2. Alteraciones por Deficiencias nutricionales

De igual modo, la cirugía bariátrica puede derivar en deficiencias nutricionales, principalmente en relación a hierro, calcio, vitamina B<sub>12</sub>, tiamina, ácido fólico y proteínas. Las causas de estas deficiencias nutricionales residen en la ausencia o disminución de su ingesta, así como en la falta de acidez gástrica, a lo que se suma la malabsorción secundaria a los cambios anatómico-funcionales que induce la cirugía bariátrica/metabólica. Cabe destacar, no obstante, que estas deficiencias son tanto predecibles, como prevenibles y tratables mediante una adecuada suplementación instaurada desde el principio mismo del post-operatorio.

4.2.1. *Hierro*. La deficiencia de hierro resulta una de las más frecuentes en la mayoría de las cirugías, en especial si se practican en pacientes en edad fértil. En este caso, las causas que favorecen la deficiencia de hierro incluyen la reducida ingesta de alimentos ricos en hierro hemo (como carnes rojas, por ejemplo), la disminución de las secreciones ácidas del estómago, que ejercen un papel fundamental en la absorción de hierro no hemo, la exclusión del duodeno y primeras asas del intestino delgado, así como la pérdida de hierro a través de la menstruación, que se ve potenciada porque la obesidad origina hiperplasia endometrial, que genera importantes metrorragias. Se deben pautar suplementos de hierro de forma rutinaria a todos los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica, siendo preferibles los preparados comerciales de administración oral, que aportan hierro elemental en forma de lactato, gluconato o sulfato.

4.2.2. *Vitamina B<sub>12</sub>*. Otra deficiencia relativamente común en pacientes sometidos a cirugía bariátrica/metabólica es la de vitamina B<sub>12</sub>, debida a baja ingesta de carne, falta de ácido gástrico y ausencia o menor síntesis de factor

intrínseco. Esta deficiencia puede presentarse de forma subclínica o bien con síntomas tales como anemia megaloblástica o alteraciones neurológicas inespecíficas. La primera aproximación terapéutica es la administración de altas dosis de vitamina B<sub>12</sub> por vía oral, si bien en ocasiones también puede recurrirse a la vía parenteral.

**4.2.3. Deficiencia de calcio y vitamina D.** La absorción de calcio mediante transporte activo mediado por la vitamina D tiene lugar fundamentalmente en duodeno y yeyuno proximal. Consecuentemente, cualquier técnica quirúrgica que afecte a estas zonas intestinales interfiere en la absorción de este mineral, generando su deficiencia. Sin embargo, la absorción de este mineral también tiene lugar por difusión pasiva a través de todo el intestino delgado. En los casos de derivación biliopancreática, la malabsorción de vitamina D favorece el compromiso de la homeostasis del calcio y del metabolismo mineral óseo. La suplementación resulta necesaria, no siendo siempre posible evitar una elevación postquirúrgica transitoria de la PTH en pacientes que han sido sometidos a cirugía bariátrica.

**4.2.4. Desnutrición proteico-calórica.** Si bien en la práctica clínica la desnutrición proteico-calórica no resulta muy común, su aparición se asocia con situaciones graves, que requieren la revisión de la técnica quirúrgica empleada e, inclusive, una reversión de la intervención en algunos casos. El origen de la desnutrición proteico-calórica reside en la escasa tolerancia a algunos alimentos ricos en proteínas de alto valor biológico como las carnes rojas tras la cirugía bariátrica. A esto se suma que durante los primeros meses post-quirúrgicos resulta necesario garantizar una ingesta proteica mínima mediante suplementación en polvo de fácil asimilación a fin de cubrir los requerimientos diarios y evitar que la desnutrición se instaure con facilidad. En este contexto, la desnutrición se caracteriza clínicamente por la presencia de hipoproteïnemia, hipalbuminemia, hipotensión arterial, edemas, ascitis, atrofia muscular y mayor susceptibilidad a infecciones.

**4.2.5. Ingesta alcohólica.** El alcohol está desaconsejado en estos pacientes al aportar calorías vacías, dificultar la pérdida ponderal al evitar la oxidación de las grasas, acelerar la pérdida de masa ósea, asociarse a determinadas patologías en caso de consumo excesivo (como pancreatitis y hepatopatías, entre otras), así como favorecer el desarrollo de deficiencias vitamínicas y minerales. Asimismo, se ha puesto de manifiesto que los pacientes sometidos a cirugía bariátrica tienen mayor tendencia a sufrir una intoxicación aguda o a desarrollar una adicción alcohólica. Por todo ello, el consumo de alcohol en estos pacientes debe realizarse con extrema cautela.

**4.2.6. Nutrición durante el embarazo. Embarazo, parto prematuro y bajo peso gestacional.** La frecuencia con la que mujeres en edad fértil se someten a cirugía bariátrica condiciona la existencia de una población cada vez más numerosa de pacientes que quedan embarazadas tras la cirugía. El riesgo inicial inherente a la notable restricción

calórica ha condicionado el desarrollo de recomendaciones y estrategias de control de esos embarazos durante al menos el primer año post-quirúrgico, con recomendaciones nutricionales y vigilancia estricta de la madre y el feto, por equipos multidisciplinares durante la gestación. Si bien se observa una tendencia a la disminución de desórdenes hipertensivos, diabetes gestacional y macrosomía fetal, cabe resaltar el aumento de la incidencia de partos prematuros, así como de recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional.

## 5. TRATAMIENTO INTEGRAL

El tratamiento de la obesidad es complejo y requiere de múltiples especialistas en distintos campos (48-54). En este sentido, la cirugía ha demostrado ser, en combinación con los cambios de estilo de vida y ajustes dietéticos, el mejor tratamiento disponible para la obesidad mórbida, logrando alcanzar mejoría importante en el estado de salud y en la calidad de vida de los pacientes adecuadamente seleccionados por sus grandes beneficios en todo el organismo. El tratamiento quirúrgico debe ir indefectiblemente unido a medidas higiénico-dietéticas y cambios en el estilo de vida ajustados a las circunstancias particulares de cada paciente. El primer paso consiste en un ajuste y re-educación de los hábitos dietéticos y estilo de vida saludable. En este sentido, resulta imprescindible resaltar la importancia de seguir las indicaciones de dietistas especializadas en nutrición post-cirugía bariátrica de cara a evitar deficiencias nutricionales, tanto de macro- como de micro-nutrientes. La dieta y la actividad física son pilares fundamentales para que, una vez conseguida la pérdida de peso, ésta se mantenga dentro de la normalidad.

### 5.1. Medidas higiénico-dietéticas

La sobreingesta y/o desequilibrio en el balance energético es el principal causante del aumento de la masa grasa. Con el tratamiento dietético se pretende conseguir un balance energético negativo, con objeto de que el organismo obtenga energía para su funcionamiento de los depósitos grasos, que representan la mayor reserva energética corporal. Un primer paso fundamental consiste en realizar una correcta evaluación de la dieta habitual del paciente mediante una encuesta alimentaria minuciosa y detallada. También resulta útil conocer el gasto energético del paciente. En este contexto, resulta muy importante valorar otros aspectos fundamentales como la edad del paciente, enfermedades asociadas y, sobre todo, la motivación, ya que la dieta prescrita debe poder ser mantenida a largo plazo.

Existen diferentes grados de evidencia que avalan la inclusión del aumento de la actividad física y la realización de ejercicio físico programado como parte del tratamiento de la obesidad. Los beneficios derivados del ejercicio físico en la pérdida ponderal y en el mantenimiento de la misma se obtienen siempre y cuando la actividad sea regular (3-5 veces por semana), relativamente prolongada (30-90 min.) y de intensidad moderada (60-80 % de la frecuencia cardíaca máxima). No obstante, también resulta útil el aumento de la actividad cotidiana que se desarrolla a



intensidad leve. La gran limitación del ejercicio físico reside en que el grado de adhesión del paciente a medio-largo plazo resulta muy bajo, con porcentajes de abandono del 50-70 %.

Actualmente existe un amplio acuerdo a la hora de considerar la obesidad como un problema complejo y multifactorial, con la intervención de factores genéticos, metabólicos, nutricionales, psicológicos y sociales. A esta complejidad contribuyen, por un lado, las consecuencias psicológicas que generan la obesidad en los pacientes y, por otro lado, el hecho de asociarse con otros trastornos psicopatológicos como ansiedad, depresión, trastornos de personalidad y trastornos alimentarios. En el tratamiento psicológico de la obesidad deben considerarse una serie de aspectos específicos, entre los que se distinguen el establecimiento de objetivos realistas, la intervención sobre cambios en la conducta alimentaria, así como motivación y refuerzos positivos mantenidos en el tiempo, entre otros.

Como alternativas para los casos severos o refractarios con re-ganancia ponderal importante se puede contemplar asociar tratamientos farmacológicos y/o endoscópicos a los quirúrgicos, que permiten conseguir mejores reducciones de peso o la posibilidad de su mantenimiento en el tiempo.

La farmacoterapia debe utilizarse siempre en combinación con los cambios en el estilo de vida. Entre los fármacos actualmente disponibles en España para el tratamiento de la obesidad se encuentran dos, Orlistat y Liraglutida, que se diferencian en su mecanismo de acción. Orlistat es un potente inhibidor de la mayoría de las lipasas, que actúa impidiendo la hidrólisis de los triglicéridos provenientes de la dieta en ácidos grasos libres y monoglicéridos. La dosis es de 120 mg tres veces al día en relación con las principales comidas, si bien existe también una presentación de menor cantidad (60 mg) que no requiere prescripción por parte de un médico. Como efecto adverso presenta incontinencia fecal y malabsorción de vitaminas liposolubles. Liraglutida ha sido recientemente aprobado en Europa como tratamiento anti-obesidad; se trata de un agonista del receptor del péptido análogo al glucagón-1 (GLP-1). Para el tratamiento de la obesidad se emplean dosis mayores (3 mg/día) que para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los datos han demostrado que liraglutida puede conseguir pérdidas de peso del 5 % o más y del 10 % o más partiendo del peso inicial; su efecto es dosis dependiente reduciendo el apetito y disminuyendo la ingesta calórica. Como efecto secundario importante, presenta náuseas y su administración es subcutánea. Ambos fármacos se han asociado a mejoría de variables glicémicas y reducciones en los factores de riesgo cardiometabólicos, como la presión arterial, marcadores inflamatorios y disminución de circunferencia de la cintura con mejorías modestas en el perfil lipídico.

En los Estados Unidos la FDA ha aprobado cinco fármacos, orlistat, lorcaserin, fentermina-topiramato, naltrexona-bupropion y liraglutida. En Europa están aprobados orlistat, naltrexona-bupropion y liraglutida. Los

estudios publicados aportan evidencias científicas que permiten concluir que son fármacos eficaces en conseguir una pérdida ponderal mantenida y mejorar factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no están exentos de efectos secundarios, su precio es caro y las pérdidas de peso que ofrecen son insuficientes en algunos pacientes. En la obesidad severa pueden tener un papel como puente a la cirugía, o en pacientes que han experimentado una recuperación parcial del peso perdido tras la cirugía bariátrica.

Un numerosísimo grupo de terapias endoscópicas están abriéndose camino entre el tratamiento conservador y la cirugía. Estos tratamientos en fases iniciales en muchos casos, tienen la capacidad potencial de ser terapias coadyuvantes a la cirugía o de contribuir a la resolución de eventuales posibles complicaciones quirúrgicas. A continuación se describen brevemente algunos de los procedimientos más conocidos.

La cirugía de la obesidad mórbida o cirugía bariátrica representa tradicionalmente el último recurso para aquellos pacientes en quienes habían fracasado otros tipos de tratamientos conservadores. En la actualidad se considera que el tratamiento quirúrgico es la terapia más efectiva a largo plazo de la obesidad mórbida en pacientes adecuadamente seleccionados, experimentando un notable crecimiento durante las últimas décadas.

## 6. CONCLUSIONES

El tratamiento de la obesidad es complejo y requiere de múltiples especialistas con experiencia en su manejo trabajando en equipo de forma coordinada. En pacientes adecuadamente seleccionados la cirugía bariátrica ha demostrado ser el tratamiento más eficaz a largo plazo en lo que a la pérdida ponderal y mejoría de comorbilidades se refiere. A su vez, conviene ser consciente y realista en relación a la aparición de importantes efectos deletéreos que pueden surgir, en particular en aquellos pacientes que no se someten a un seguimiento post-quirúrgico supervisado de por vida.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Seidell JC, Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab* 2015;66 Suppl 2:7-12.
- 2 Farooqi IS. Genetic, molecular and physiological insights into human obesity. *Eur J Clin Invest* 2011;41:451-5.
- 3 Kushner RF. Clinical assessment and management of adult obesity. *Circulation* 2012;126:2870-7.
- 4 Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Halford JC, Yumuk V. Need for a paradigm shift in adult overweight and obesity management - an EASO position statement on a pressing public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts* 2014;7:408-16.
- 5 Ahima RS. Digging deeper into obesity. *J Clin Invest* 2011;121:2076-9.
- 6 Bray G, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH.

- Management of obesity. *Lancet* 2016;387(10031):1947-56.
- 7 Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
  - 8 Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
  - 9 Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
  - 10 Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32 Suppl 7:S93-7.
  - 11 Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* 2009;10:653-62.
  - 12 Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56-65.
  - 13 Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273:219-34.
  - 14 Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden A et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311:2297-304.
  - 15 Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:465-77.
  - 16 Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:71-82.
  - 17 Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM. Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts* 2013;6:117-20.
  - 18 Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD003641.
  - 19 Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* 2014;149:275-87.
  - 20 Lutz TA, Bueter M. Physiological mechanisms behind Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Dig Surg* 2014;31:13-24.
  - 21 Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:152-64.
  - 22 Arble DM, Sandoval DA, Seeley RJ. Mechanisms underlying weight loss and metabolic improvements in rodent models of bariatric surgery. *Diabetologia* 2015;58:211-20.
  - 23 Auguet T, Terra X, Hernandez M, Sabench F, Porrás JA, Orellana-Gavaldà JM et al. Clinical and adipocytokine changes after bariatric surgery in morbidly obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:188-94.
  - 24 Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 2007;56:1010-3.
  - 25 Evans J, Goedecke JH, Soderstrom I, Buren J, Alvehus M, Blomquist C et al. Depot- and ethnic-specific differences in the relationship between adipose tissue inflammation and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol* 2011;74:51-9.
  - 26 Chabot K, Rabasa-Lhoret R, Gauthier MS. Evaluation of the relationship between adipose tissue inflammation and the development of systemic insulin resistance in obese humans before and after bariatric surgery. *Can J Diabetes* 2013;37:59.
  - 27 Cheng V, Kashyap SR, Schauer PR, Kirwan JP, McCrae KR. Restoration of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery is associated with reduction in microparticles. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:207-12.
  - 28 Dalbeth N, Pool B, Yip S, Cornish J, Murphy R. Effect of bariatric surgery on the inflammatory response to monosodium urate crystals: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1583-4.
  - 29 Felipo V, Urios A, Garcia-Torres ML, El Mlili N, del Olmo JA, Civera M et al. Alterations in adipocytokines and cGMP homeostasis in morbid obesity patients reverse after bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:229-37.
  - 30 Fenske WK, Dubb S, Bueter M, Seyfried F, Patel K, Tam FW et al. Effect of bariatric surgery-induced weight loss on renal and systemic inflammation and blood pressure: a 12-month prospective study. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:559-68.
  - 31 de Jonge C, Rensen SS, D'Agnolo HM, Bouvy ND, Buurman WA, Greve JW. Six months of treatment with the endoscopic duodenal-jejunal bypass liner does not lead to decreased systemic inflammation in obese patients with type 2 diabetes. *Obes Surg* 2014;24:337-41.
  - 32 Johnson BL, Blackhurst DW, Latham BB, Cull DL, Bour ES, Oliver TL et al. Bariatric surgery is associated with a reduction in major macrovascular

- and microvascular complications in moderately to severely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Surg* 2013;216:545-56; discussion 56-8.
- 33 Francisco Martin-Rodriguez J, Cervera-Barajas A, Madrazo-Atutxa A, Pablo Garcia-Luna P, Luis Pereira J, Castro-Luque J et al. Effect of bariatric surgery on microvascular dysfunction associated to metabolic syndrome: a 12-month prospective study. *Int J Obes (Lond)* 2014.
- 34 Jackson S, le Roux CW, Docherty NG. Bariatric surgery and microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:453.
- 35 Ashrafian H, Ahmed K, Rowland SP, Patel VM, Gooderham NJ, Holmes E et al. Metabolic surgery and cancer: protective effects of bariatric procedures. *Cancer* 2011;117:1788-99.
- 36 Ashrafian H, le Roux CW, Rowland SP, Ali M, Cummin AR, Darzi A et al. Metabolic surgery and obstructive sleep apnoea: the protective effects of bariatric procedures. *Thorax* 2012;67:442-9.
- 37 Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *J Obes* 2013;2013:839275.
- 38 Pontiroli AE, Benetti A, Folini L, Merlotti C, Frige F. Other aspects of bariatric surgery: liver steatosis, ferritin and cholesterol metabolism. *Nutr Hosp* 2013;28 Suppl 2:104-8.
- 39 Maestro A, Rigla M, Caixas A. Does bariatric surgery reduce cancer risk? A review of the literature. *Endocrinol Nutr* 2015;62:138-43.
- 40 Rubino F, Cummings DE. Surgery: The coming of age of metabolic surgery. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:702-4.
- 41 Rubino F, Shukla A, Pomp A, Moreira M, Ahn SM, Dakin G. Bariatric, metabolic, and diabetes surgery: what's in a name? *Ann Surg* 2014;259:117-22.
- 42 Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016;39:861-77.
- 43 Cefalu WT, Rubino F, Cummings DE. Metabolic surgery for type 2 diabetes: changing the landscape of diabetes care. *Diabetes Care* 2016;39:857-60.
- 44 vBuchwald H, Buchwald JN. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. *Obes Surg* 2002;12:705-17.
- 45 Ashrafian H, Bueter M, Ahmed K, Suliman A, Bloom SR, Darzi A et al. Metabolic surgery: an evolution through bariatric animal models. *Obes Rev* 2010;11:907-20.
- 46 Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. *Annu Rev Med* 2010;61:393-411.
- 47 Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg* 2014;24:42-55.
- 48 Bonomi AG, Westerterp KR. Advances in physical activity monitoring and lifestyle interventions in obesity: a review. *Int J Obes* 2011;36:167-77.
- 49 Miller CT, Fraser SF, Levinger I, Straznicky NE, Dixon JB, Reynolds J et al. The effects of exercise training in addition to energy restriction on functional capacities and body composition in obese adults during weight loss: a systematic review. *PLoS ONE* 2013;8:e81692.
- 50 Jensen MD, Ryan DH. New obesity guidelines: promise and potential. *JAMA* 2014;311:23-4.
- 51 Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985-3023.
- 52 Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:342-62.
- 53 Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell* 2015;161:106-18.
- 54 Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet* 2016.
- 55 Cleveland Clinic. Bariatric weight loss surgery. Weight loss options. [clevelandclinic.org/services/bariatric-and-metabolic-institute](http://clevelandclinic.org/services/bariatric-and-metabolic-institute)





## Role of gut microbiota in obesity

**Title in Spanish:** *Papel en la obesidad de la microbiota intestinal*

U. Etxeberria<sup>1,2</sup>, Fermín I. Milagro<sup>1,2</sup>, Carlos J. González-Navarro<sup>1</sup>, J. Alfredo Martínez<sup>1,2,3,\*</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Nutrición, Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología, Universidad de Navarra, Pamplona, España. <sup>3</sup>CIBERObn. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Madrid.

**ABSTRACT:** The contribution of the gut microbiota to the development of many diseases, including obesity, is being thoroughly explored. Although mechanisms are not fully understood, perturbations on gut microbiota composition seem to be related to overweight. Indeed, subjects with excessive body weight, show impairment in intestinal levels of *Bacteroidetes* and *Firmicutes* as compared to lean individuals. Therefore, modulation of gut bacterial community with approaches that could enhance the growth of "healthy" bacteria and reduce harmful bacteria might be an effective therapeutic tool against obesity. Bi-directional interactions between natural compounds and the gut microbiota taking place at intestinal level, has been hypothesized to be partly responsible for the health beneficial outcomes. The consumption of high-fat high-sucrose diets strongly impacts gut microbiota composition impairing the bacterial balance towards an obesity-associated gut microbial pattern, which may be the basis for a precision management of obesity. Remarkably, the administration of bioactive compounds could counteract the disturbance of gut microbiota related to diet-induced obesity, promoting the growth of some beneficial bacteria while reducing some pathogenic and obesity-associated microbes. Biological outcomes exerted by dietary interventions and polyphenol administration on global host metabolome might be distinguished through a faecal non-targeted metabolomic analysis, where individuals might be also stratified in different groups based on the dietary intervention for personalized treatments. Therefore, this overview aimed to provide a snapshot of this complex system consisting of gut microbiota, diet and polyphenols, host metabolism and obesity taking advantage of advanced technologies namely next-generation sequencing and untargeted metabolomics.

**RESUMEN:** La contribución de la microbiota intestinal al desarrollo de diversas enfermedades, incluyendo la obesidad, se está estudiando minuciosamente. Aunque los mecanismos no están completamente definidos, las perturbaciones en la composición de la microbiota intestinal parecen estar relacionadas con el sobrepeso, revelando alteraciones en los niveles de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* en comparación con individuos delgados. La modulación de la comunidad bacteriana intestinal orientada a favorecer el crecimiento de bacterias "saludables" y reducir las dañinas podría ser una eficaz herramienta terapéutica contra la obesidad. El consumo de dietas con alto contenido en grasa y azúcares afecta notablemente a la composición de la microbiota, alterando su equilibrio hacia patrones asociados a obesidad, siendo un punto de partida para un tratamiento de precisión de esta enfermedad. La interacción entre componentes de la dieta y la microbiota intestinal podría ser, en parte, responsable de sus beneficios para la salud, por lo que la administración de compuestos bioactivos podría promover el crecimiento de bacterias beneficiosas en detrimento de otras patógenas o asociadas a la obesidad. El impacto sobre el metaboloma de las intervenciones dietéticas y la administración de polifenoles se podría identificar mediante metabolómica no dirigida de las heces, permitiendo estratificar los individuos en función de la intervención dietética con el fin de aplicar tratamientos personalizados. Esta revisión pretende proporcionar una instantánea de este sistema complejo que comprende microbiota intestinal, dieta, polifenoles, metabolismo del individuo y obesidad, y cuyo conocimiento se beneficia de tecnologías avanzadas como la secuenciación de última generación y la metabolómica no dirigida.

\*Corresponding Author: jalfmtz@unav.es

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 234-259

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

Language of Manuscript: Spanish

### 1. LA NUTRICIÓN EN LA SALUD Y LA OBESIDAD

El papel de la nutrición en la salud ha sido reconocido por todas las civilizaciones dada la relación entre los hábitos alimentarios y el bienestar humano. De hecho, el médico griego Hipócrates, hace aproximadamente 2.500 años, declaró: "Que la comida sea tu medicina y la medicina sea tu alimento", sin ser posiblemente consciente de que su alegación seguiría vigente en el siglo XXI. Sin embargo, muchas de las afirmaciones provenientes de la Antigüedad no estaban fundadas en evidencias basadas en

el método científico, sino que eran resultado de observaciones empíricas sobre la relación entre la dieta y la salud, que probablemente fueron transmitiéndose desde tiempos inmemoriales (1). Con los años, nuestra comprensión sobre el papel de los nutrientes en el metabolismo y la influencia de la ingesta dietética en la salud ha ido continuamente progresando, ya que los científicos y nutricionistas actuales son capaces de ir más allá de las simples asociaciones estadísticas, llegando a proponer mecanismos y procesos metabólicos a través de

tecnologías emergentes como las “ómicas” (2).

En realidad, la nutrición moderna ha evolucionado desde la perspectiva tradicional de que los alimentos se requieren principalmente para la supervivencia de un organismo, hacia el concepto de que los alimentos son esenciales para prevenir y tratar enfermedades, así como para mejorar la calidad de vida del individuo. Por lo tanto, una alimentación equilibrada es esencial para asegurar el crecimiento de los individuos, el mantenimiento de la salud y su prescripción con fines profilácticos y terapéuticos (3). Las deficiencias nutricionales, especialmente aquellas generadas como consecuencia de la carencia de micronutrientes y vitaminas, siguen siendo un desafío importante en muchos países, junto con el problema del hambre y la desnutrición proteico-calórica. Sin embargo, el foco actual de las investigaciones en nutrición se está trasladando al problema de la sobrenutrición y el exceso de peso (4), de modo que la experimentación científica está demostrando los resultados positivos para la salud derivados de la adhesión a las pautas dietéticas específicas, tales como la dieta mediterránea, o siguiendo otros enfoques nutricionales prudentes (5). Además, las recomendaciones nutricionales e ingestas de referencia basadas en la evidencia para una alimentación saludable están siendo publicadas en diversos países (6), lo que se asocia también con un aumento del interés de los consumidores en el papel de los alimentos y sus componentes en su capacidad para promover el bienestar y la salud (3). Sin embargo, las sociedades modernas siguen sufriendo una ola de enfermedades crónicas relacionadas con el estilo de vida, donde la dieta es un elemento esencial. Por lo tanto, la investigación actual necesita dirigir los esfuerzos para comprender los mecanismos que rodean la interacción entre la dieta y el metabolismo humano, con el fin de prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas relacionadas con la dieta y aplicar una nutrición de precisión, buscando nuevos conceptos e hipótesis.

En este contexto, la relación de la obesidad con la salud ha cambiado a lo largo de la historia humana en función de la escasez o la abundancia de alimentos (7), ya que prehistóricamente, la supervivencia de la población humana dependía de la capacidad del individuo para disponer de energía a partir de la ingesta de alimentos (8). Esta hipótesis fue apoyada por la "teoría del gen ahorrador", la cual propone que la especie humana es resultado de una selección genética de individuos con eficiencia energética y capacidad para acumular la grasa para sobrevivir en períodos críticos de hambruna (9).

Las declaraciones de los peligros de la obesidad fueron indicadas por los antiguos griegos (10). Sin embargo, no fue hasta el siglo XVII que el término "obesidad" se utiliza en el idioma inglés en referencia a la gordura o la corpulencia excesiva y sólo a mediados del siglo XIX la obesidad se reconoció como un agente dañino para la salud

(11).

Hoy en día, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la obesidad como un factor prevenible de riesgo de enfermedades no transmisibles que se caracterizan por una acumulación anormal o excesiva de grasa (12). En la actualidad, el índice de masa corporal (IMC) se utiliza comúnmente en la práctica clínica para categorizar el estado nutricional del individuo respecto al sobrepeso y la obesidad. Este ratio se calcula como el peso de una persona en kilogramos dividido por la altura al cuadrado (IMC en  $\text{kg}/\text{m}^2$ ). La OMS define el valor límite para la obesidad como  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  y para el sobrepeso como  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  (13).

La prevalencia de la obesidad y el sobrepeso se ha incrementado sustancialmente en un breve período de tiempo (14). En 2014, más del 39 % de los adultos ( $\geq 18$  años) tenían sobrepeso y 13 % obesidad en todo el mundo (12). Por lo tanto, la obesidad se considera hoy en día una pandemia mundial que requiere un plan de acción global (15,16).

Aunque la etiopatogenia de la obesidad todavía no está suficientemente clara, puede ser clasificada como una enfermedad de origen multifactorial (**Figura 1**) que es producto de un desequilibrio positivo crónico entre la ingesta y el gasto de energía, dando lugar a un almacenamiento del exceso en forma de grasa en el tejido adiposo (17). Además, se ha observado que esta ecuación está condicionada por factores genéticos y ambientales (18). En relación con la heredabilidad genética, se han descrito como obesidad monogénica a aquellas formas raras de la enfermedad causadas por mutaciones en un solo gen (19). En este contexto, se han identificado mutaciones en los genes que codifican leptina (LEP), receptor de leptina (LEPR), receptor de melanocortina 4 (MC4R), proopiomelanocortina (POMC), prohormona convertasa 1 (PCSK1), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), SIM1 y NTRK2 en relación a la obesidad monogénica (20,21). En contraste, la obesidad poligénica hace referencia a la presencia de variantes alélicas en el ADN de varios genes, cuya influencia acumulativa sobre la adiposidad confiere diferentes niveles de susceptibilidad (22,23). Sin embargo, la susceptibilidad genética a la obesidad no puede explicar la pandemia de obesidad contemporánea, de modo que los factores ambientales que interactúan con el genoma deben jugar un importante papel en las diferencias individuales que se observan (24). En general, aunque la propensión hereditaria para el desarrollo de la obesidad se estima entre 40 % y 70 % (25), esta heredabilidad está influenciada notablemente por la interacción de diversos factores medioambientales (estilo de vida, la nutrición perinatal...) y endógenos (edad, epigenética, iatrogenesis inducida por medicamentos, alteraciones neuroendocrinas, trastornos del sueño...).

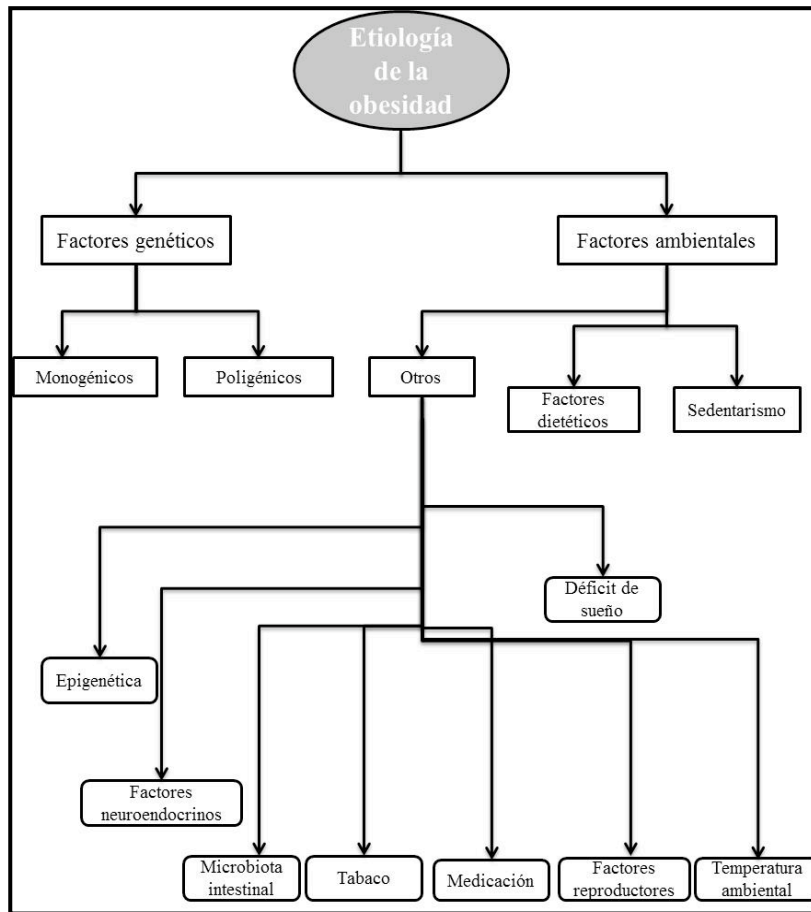


Figura 1. Factores que pueden promover el desarrollo de la obesidad.

Entre los principales vectores de la epidemia de obesidad se encuentran la creciente accesibilidad global de los alimentos, incrementando la disponibilidad de alimentos ultra-procesados y ricos en hidratos de carbono y/o en grasas, a lo que hay que añadir la progresiva mecanización, motorización e informatización de la población, que ha disminuido drásticamente la actividad física (26,27). Sin embargo, otros factores, entre los que cada vez cobra más fuerza el papel de la microbiota intestinal, también pueden contribuir al desarrollo de la obesidad, como se discutirá en la sección 2.

De hecho, la obesidad se ha convertido en un serio problema de salud pública, cuyos costes sanitarios y sociales derivados son muy significativos (28,29), ya que la morbilidad y la mortalidad prematuras debidas a las patologías asociadas suponen una carga económica, que puede llegar a desequilibrar los presupuestos sanitarios de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo (30,31).

Según algunos estudios, los costes directos asociados a la obesidad suponen entre 0,7 % y 2,8 % de los gastos sanitarios totales de un país (y hasta 9,1 % cuando se incluyen en el modelo los costes asociados al sobrepeso,  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ). Además, se ha encontrado que los individuos obesos ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) pueden tener unos costes médicos aproximadamente un 30 % mayores que los de sus equivalentes normopesos (32). Así, un estudio

publicado en relación a este tema (33) estimó que, en EE.UU., el impacto de la obesidad sobre los costes médicos totales (en dólares equivalentes al año 2005) es de 2.741 \$ por persona y año, con un incremento de 149 \$ por cada unidad de IMC adicional. Al ajustar por sexo, este incremento, que no era significativo en el caso de los varones, se incrementaba aún más en el caso de las mujeres, llegando a los 3.613 \$ por persona y año, con un diferencial de 173 \$ por unidad de IMC).

Por otra parte, diversos estudios experimentales han mostrado la existencia de una fuerte correlación entre la adiposidad y el desarrollo de comorbilidades asociadas a la obesidad (34) tales como resistencia a la insulina, hipertensión o dislipemias, así como la contribución del tejido adiposo a la producción de distintas citoquinas pro-inflamatorias (35). Así, en un meta-análisis integral publicado por Guh y cols. en 2009 (36) se revisaron 20 comorbilidades que se asociaban a estados de sobrepeso y obesidad, incluyendo diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cáncer y enfermedades cardiovasculares (ECV), consideradas como las principales causas de mortalidad en personas obesas (37).

Todas estas manifestaciones adversas asociadas a la obesidad muestran una característica común, una situación inflamatoria crónica de bajo grado en la que podrían estar involucrados los microorganismos intestinales.

## 2. MICROBIOTA INTESTINAL: UN NUEVO FACTOR IMPLICADO EN EL DESARROLLO DE LA OBESIDAD

La microbiota intestinal se define como el conjunto de microorganismos que habita el intestino y que incluye bacterias, arqueas, virus y algunas eucariotas unicelulares, representando una comunidad microbiana increíblemente compleja, diversa y vasta (38-40). El tracto digestivo puede albergar  $10^{23}$ - $10^{24}$  células bacterianas (41) pertenecientes a entre 1000 y 1500 especies, encontrándose en un solo individuo alrededor de 160 especies diferentes (42). De hecho, el número de células microbianas es más de 10 veces el número de células somáticas del cuerpo humano, representando una biomasa de ~ 1,5 kg en nuestro organismo (43). El término microbioma fue sugerido por el premio Nobel Joshua Lederberg para designar el genoma colectivo de la microbiota (44), que puede contener  $\geq 100$  veces más genes que el genoma humano, y contribuye a regular la fisiología y metabolismo de las personas (42). Este genoma microbiano se conoce como el "metagenoma" y, por lo general, se considera nuestro segundo genoma (45). En vista de ello, la microbiota intestinal podría contemplarse como un superorganismo dentro del cuerpo humano constituido de diversos linajes de células que tienen la capacidad de comunicarse entre sí y codificar funciones bioquímicas y fisiológicas muy variadas con influencia sobre el metabolismo del huésped (46).

En las últimas décadas, la comunidad científica se ha esforzado en comprender el papel de la microbiota en el mantenimiento de la salud humana por lo que se han puesto en marcha varios proyectos en todo el mundo (47).

Uno de los primeros estudios, el denominado Proyecto del microbioma humano (*Human Microbiome Project*, HMP), fue iniciado en 2008 por el Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (NIH). El HMP que duró 5 años, fue financiado con 150 millones de dólares con el objetivo de caracterizar el microbioma humano de individuos sanos y analizar las modificaciones de este ecosistema dependiendo de la población, el genotipo, la presencia de enfermedades, la edad, la nutrición, la medicación y el medio ambiente (48). Posteriormente se han lanzado otros proyectos y, de hecho, en 2008 se constituyó el Consorcio Internacional del Microbioma Humano, que coordina las actividades y políticas de los distintos grupos internacionales que estudian el microbioma humano (49). Los resultados de estos estudios están permitiendo demostrar la gran cantidad de funciones biológicas (50) en las que participa la microbiota residente (**Tabla 1**).

El establecimiento y la evolución de la microbiota intestinal es un proceso complejo determinado por la interacción de muchos factores como, por ejemplo, el tipo de parto, el tipo de alimentación, la exposición a antibióticos y factores ambientales como la dieta y el estilo de vida (**Figura 2**).

Por otra parte, el conocimiento de la plasticidad de la microbiota intestinal a través de la vida es fundamental para explicar las implicaciones en la salud y la enfermedad (51). En este sentido, el desarrollo de la microbiota intestinal durante la infancia ha despertado gran interés debido a su relevancia para un correcto desarrollo del sistema inmune (52). Sin embargo, los cambios filogenéticos y funcionales que se producen con la edad, y el impacto de estas modificaciones en la salud y la longevidad son también materia de estudio (53).

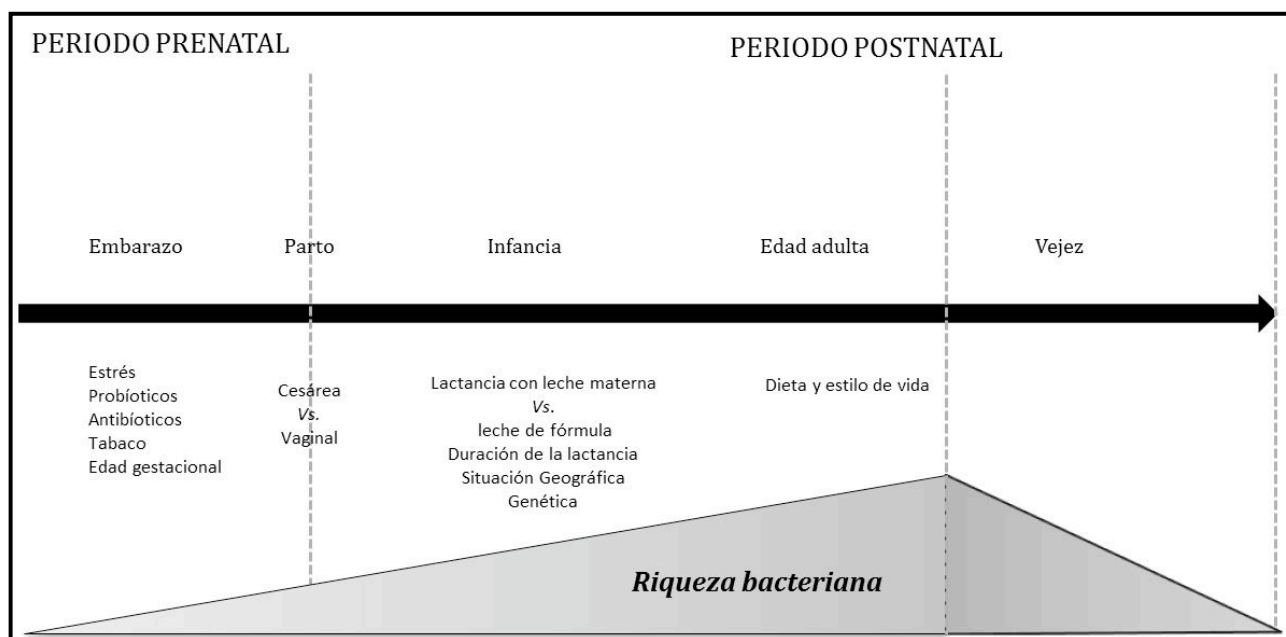


Figura 2. Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota intestinal.



Tabla 1. Consorcios y proyectos relacionados con el microbioma humano.

Programa	Duración	Financiación	Interés
<b>NIH</b>	2007-2008	NIH, USA	Generar 200 secuencias completas del genoma bacteriano y realizar análisis de composición en varias regiones del cuerpo.
<b>HMP</b>	2007	NIH, USA	Caracterizar los microorganismos del cuerpo humano y correlacionar los cambios en las poblaciones bacterianas con la salud humana.
<b>DACC</b>	2008-2013	HMP, USA	Ayudar en la estandarización de protocolos (almacenamiento, análisis y visualización de datos) y proporcionar acceso a los datos.
<b>MetaHIT, Metagenoma del tracto gastrointestinal humano</b>	2008-2011	Comisión Europea (FP7)	Describir el papel de la microbiota en la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) y la obesidad, y generar un catálogo de referencia para los genes de los microorganismos intestinales
<b>Iniciativa Canadiense del metagenoma humano</b>	2009	CIHR	Múltiples proyectos relacionados con las interacciones de los microorganismos y su relación con la salud.
<b>Proyecto Australiano del Microbioma Humano</b>	2009	CSIRO	Secuenciación de especies bacterianas y la aplicación de técnicas metagenómicas para investigar la interacción de microbios.
<b>MicroObes</b>	2008-2010	ANR	Identificar los indicadores metagenómicos que caracterizan la relación entre la microbiota intestinal y el estado metabólico y nutricional del huésped.
<b>Proyecto coreano de la diversidad microbiana en gemelos</b>	2010-2015	Fundación coreana para la investigación	Definir el microbioma en diferentes zonas del cuerpo humano. Investigar la relación entre el microbioma humano y las enfermedades. Establecer un centro coreano dedicado al análisis del microbioma.
<b>HMGJ</b>	2005	MEXT, JST y JSPS, Japón	Desarrollar y establecer métodos para el análisis metagenómico del microbioma humano.
<b>Proyecto ELDERMET</b>	2007-2013	National Development Food Research Health Initiative and Science Foundation Ireland	Caracterizar la microbiota fecal asociada a la edad y correlacionar diversidad, composición y el potencial metabólico del microbioma fecal con la salud y el estilo de vida.
<b>IHMS</b>	2011-2015	Comisión Europea (FP7)	Optimizar los métodos para la determinación de los efectos del microbioma intestinal en la salud humana a través de la estandarización de procedimientos y protocolos.
<b>MetaGenoPolis</b>	2012-2019	Iniciativa francesa "Investissements d'Avenir"	Demostrar el impacto de la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad, y trasladar las tecnologías metagenómicas a la comunidad médica, académica e industrial.
<b>MyNewGut</b>	2013-2018	Comisión Europea (FP7)	Analizar cómo la microbiota intestinal de los humanos y su genoma, influyen sobre la obesidad y viceversa. Además, busca identificar estrategias dietéticas para mejorar la salud de la población.
<b>Human Food Project</b>	2012	Crowdfunding y colaboraciones	Comprender las enfermedades actuales en relación a los ancestros, su microbiota y la evolución
<b>American gut</b>	2013	Crowdfunding	Proyecto abierto que permite a los participantes descubrir la composición de su microbiota intestinal y contribuir a la obtención de conocimiento sobre el efecto de las diferentes dietas y estilos de vida en la salud en relación a la microbiota.
<b>British gut</b>	2013	Crowd funding	Proyecto abierto que permite a los participantes descubrir la composición de su microbiota intestinal con el fin entender la diversidad bacteriana de los británicos.

NIH, Instituto Nacional de Salud; HMP, Proyecto del Microbioma Humano; DACC, Análisis de Datos y Centro de Coordinación; CIHR, Instituto Canadiense de Investigación en Salud; CSIRO, Organización para la Investigación Industrial y la Riqueza Científica; ANR, Agencia Nacional de Investigación; HMGJ, Consorcio Japonés del Metagenoma Humano; IHMS, Estándares Internacionales del Microbioma Humano; MEXT, Ministerio de Educación, Cultura, Deportes, Ciencia y Tecnología de Japón; JST, Agencia de Ciencia y Tecnología de Japón; JSP, Sociedad Japonesa para la Promoción de la Ciencia.

### 3. COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL RELACIONADA CON LA EDAD

La etapa del ciclo de vida influye notablemente en la microbiota intestinal, ya que en los primeros estadios, la microbiota materna y la nutrición perinatal son agentes que influyen de forma importante sobre ella, mientras que en el transcurso de la vida, además de la alimentación, pueden intervenir factores como el estilo de vida, la situación profesional y familiar, el fenotipo y la situación fisiopatológica, junto con aspectos culturales, preferencias y aversiones culinarias.

#### 3.1. *Microbiota intestinal fetal*

Hasta hace poco, se consideraba que el feto crecía estéril en el útero y que la colonización microbiana comenzaba en el momento del parto (54). Sin embargo, si se confirman los hallazgos recientes, esta teoría podría no ser correcta, ya que varios estudios han corroborado la presencia de bacterias en la placenta de un embarazo normal (55,56). El perfil del microbioma placentario se parecería al microbioma oral humano previo al embarazo, sugiriendo que las bacterias orales de la madre podrían colonizar de alguna forma el feto (56) y, aunque los mecanismos no se comprenden bien todavía, se ha sugerido que una posible vía de su transmisión a la placenta sea a través del torrente circulatorio (57).

#### 3.2. *Microbiota intestinal en los recién nacidos*

Durante el primer año tras el nacimiento, la madre ejerce una influencia importante sobre la microbiota del bebé. De hecho, la microbiota intestinal del niño es tanto funcionalmente como filogenéticamente similar a la de la madre, en particular durante el primer mes de vida (58). No obstante, al año de edad, y a pesar de que las similitudes se mantienen a nivel funcional, comienzan a darse determinadas modificaciones filogenéticas (59). De esta manera, hay diversos factores intrínsecos y extrínsecos que pueden inducir patrones microbianos altamente variables en el recién nacido y que, en última instancia, pueden afectar a la salud del bebé (60).

El tipo de parto es un factor con gran influencia sobre el proceso de colonización (58) y, de hecho, la microbiota intestinal de los recién nacidos por vía vaginal se asemeja a la microbiota vaginal de la madre (61). En contraste, la microbiota intestinal de los niños nacidos por cesárea se caracteriza por la presencia de microbios asociados al ambiente del hospital y también, por su similitud a la microbiota que se encuentra sobre la piel (62). Estas alteraciones poblacionales debidas al parto pueden perdurar durante semanas, meses e incluso años (63-65). Aunque no se conoce la relevancia clínica de estas modificaciones, diversos estudios científicos avalan la importancia del proceso inicial de colonización intestinal en la evolución postnatal del sistema inmunitario (66).

Otro factor modulador significativo es el tipo de alimentación y, en este sentido, la se recomienda lactancia materna frente a la alimentación con fórmula como la mejor opción nutricional debido a los efectos protectores que ejerce sobre la salud a corto y largo plazo. La

composición química de la leche materna podría, directamente, promover o evitar el crecimiento de bacterias específicas, o indirectamente, inducir efectos fisiológicos de protección a nivel intestinal que pudieran tener un impacto en la microbiota del aparato digestivo (67). Es más, se ha propuesto la existencia de una vía entero-mamaria como una posible explicación para la transferencia de las bacterias intestinales de la madre al niño (68). Por otro lado, el resto de la familia (p.ej. hermanos) así como la diversidad biológica presente en los hogares (p. ej. mascotas) también pueden ejercer una influencia sobre la microbiota intestinal (69). Además, estudios recientes, que han comparado la microbiota intestinal en niños y adultos de países occidentalizados y no occidentalizados, han puesto de manifiesto que las diferencias geográficas también pueden influir de forma pronunciada en los perfiles de la microbiota intestinal (70). Finalmente, la exposición a los antibióticos durante la vida temprana se ha asociado con resultados perjudiciales para la salud ya que la capacidad de restauración de la microbiota intestinal después de un tratamiento con antibióticos es baja, con lo que las modificaciones podrían permanecer durante un largo periodo de tiempo y afectar negativamente la salud del huésped (71-73).

#### 3.3. *Microbiota intestinal en adultos*

La composición de la microbiota de los lactantes evoluciona en paralelo al cese de la lactancia materna y la introducción de los alimentos complementarios, adquiriendo las características propias de la de un adulto estable, especialmente entre los 9 y 18 meses tras el nacimiento (74). Por lo tanto, los hábitos alimentarios se consideran un factor mucho más importante que otros factores ambientales y fisiológicos en la composición de la microbiota intestinal a largo plazo, que, a su vez, influye en la predisposición del individuo a desarrollar enfermedades (75). En cualquier caso, la estabilidad de la microbiota intestinal no se alcanza antes de los 3 años de edad (74).

Aproximadamente el 70 % de las cepas bacterianas presentes en un adulto se mantiene inalterada en el tiempo (76). En este sentido, se han realizado esfuerzos con el fin de establecer una microbiota primaria, que reflejaría un estado de salud "normal" (47). La caracterización de esta microbiota "normal" sería una herramienta muy útil ya que las variaciones sobre la misma podrían ser utilizadas como biomarcadores de una alteración en la salud del individuo señalando su papel causal en el desarrollo de la enfermedad, o ser el resultado de la misma (75). De hecho, la clasificación de los individuos en función del perfil de la microbiota intestinal se ha contemplado como una posibilidad para predecir riesgos para la salud a largo plazo. En este contexto, Arumugan y cols. (77) identificaron tres "enterotipos" o variantes independientes de la nacionalidad, el sexo, la edad o el IMC caracterizados por la abundancia de un género de bacterias específico, tales como *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*. En otro estudio, el análisis de la microbiota fecal de 98 adultos sanos expuestos a dos dietas diferentes,

alta en grasa/baja en fibra y baja en grasa/alta en fibra, reveló que la composición de la microbiota intestinal se dividía en dos enterotipos en función del patrón de dieta (78). Así, el grupo *Bacteroides* se asoció al consumo de una dieta occidentalizada, rica en proteínas animales y grasas, mientras el clúster *Prevotella* se relacionó con una ingesta baja en carbohidratos. Los autores también observaron que, mientras que el perfil de la microbiota intestinal se modificó notablemente en el plazo de 24 horas, los enterotipos únicamente respondían a los patrones dietéticos a largo plazo. Sin embargo, la falta de coherencia en los métodos hace que los resultados no sean del todo comparables, por lo que la existencia de un "enterotipo" o "fecotipo" no está tan clara (79,80). En resumen, la microbiota intestinal humana es susceptible a variaciones debido a las enfermedades, el estrés, antibióticos, así como a modificaciones debidas a la dieta y el estilo de vida (81). En cualquier caso, en ausencia de factores relevantes que puedan inducir una pérdida de equilibrio en la microbiota intestinal, ésta aparecerá con el proceso de envejecimiento (82).

#### 3.4. Microbiota intestinal en personas de edad avanzada

En contraste con los períodos de infancia y de la edad adulta, no se han publicado muchos estudios en relación a los cambios filogenéticos y funcionales de la microbiota intestinal durante el proceso de envejecimiento, y la influencia de estas variaciones sobre la salud y la longevidad de las personas (83). No obstante, las personas mayores presentan innumerables cambios clínicos asociados a enfermedades crónicas, lo que conlleva la administración continua de diversos medicamentos, entre ellos antibióticos (84). Por otro lado, las alteraciones que se producen a nivel gastrointestinal y su impacto sobre la absorción y/o el metabolismo de los nutrientes (calcio, hierro y vitamina B12 especialmente) dependen también de los cambios en los hábitos dietéticos debidos a la edad (53), de tal forma que todos ellos podrían afectar a la composición de la microbiota intestinal. Además, se ha observado que las personas de edad avanzada presentan una variabilidad interindividual notable en el perfil de la microbiota intestinal comparada con la variabilidad que se pueda observar entre los adultos más jóvenes (85). Por otra parte, la remodelación de la microbiota intestinal no sigue una relación lineal con la edad y los adultos de 30 años parecen compartir una diversidad y composición de la microbiota similar a la que presentan las personas mayores de 70 años mientras que el ecosistema intestinal de las personas centenarias difiere notablemente. Estas alteraciones se caracterizan principalmente por una proliferación de comensales patógenos (para los que se ha propuesto el término "patobiontes" [86]) a expensas de los simbioses, como por ejemplo *Faecalibacterium prausnitzii* y bacterias del género *Clostridium*, favoreciendo la aparición de enfermedades inflamatorias crónicas (87,88).

#### 4. LA COMUNIDAD MICROBIANA EN EL ORGANISMO Y ESPECÍFICAMENTE EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

La colonización de la microbiota se produce en todas las superficies del cuerpo expuestas a un entorno externo (89). La composición de la microbiota difiere dependiendo de la zona anatómica del cuerpo, ya que parece que la es un gran ecosistema con diferentes hábitats (90). De hecho, la ubicación en el cuerpo se describe como el principal factor que determina la composición de la microbiota intestinal. Además, el perfil microbiano no es homogéneo y puede variar no sólo longitudinalmente a lo largo del tracto GI, sino también radialmente, desde el lumen a la mucosa (91) con lo que las variaciones en el número y la composición de la microbiota a través de la longitud del tracto GI son notables (Figura 3).

El tracto GI es la zona de mayor densidad de microorganismos en los seres humanos (38). Cada región tiene su propio entorno químico y, por lo tanto, los microbios que habitan en cada zona pueden ser extremadamente diferentes (Figura 4).

Con una extensión de hasta 200 m<sup>2</sup> de superficie, el tracto GI es un órgano dinámico y complejo, en el que se producen interacciones entre sus diferentes componentes (células de la mucosa intestinal, moléculas de defensa, el sistema inmunológico, los nutrientes y la microbiota) con diversa influencia. En el estómago habitan del orden de 10<sup>3</sup> UFC/mL, en el intestino delgado, 10<sup>2</sup>-10<sup>9</sup> UFC/mL y en el intestino grueso 10<sup>4</sup>-10<sup>12</sup> UFC/mL (92). La mayor parte de la microbiota intestinal se compone de bacterias anaerobias estrictas, mientras que las anaerobias facultativas y las aerobias se encuentran en menor cantidad. La microbiota intestinal se compone de más de 30 *fila* bacterianos, de los cuales 7 contienen la mayor cantidad de especies bacterianas detectadas: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacterias, Cianobacterias, Fusobacterias, Proteobacterias y Verrucomicrobia. De éstos, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria son los más representativos en las biopsias de mucosa intestinal, en el contenido luminal y en las heces humanas (93). Firmicutes y Bacteroidetes son los grupos predominantes, representando 98 % de la microbiota intestinal, y se clasifican en tres grupos de anaerobios estrictos extremófilos: *Bacteroides*, *Clostridium* clúster XIVa (también denominado grupo *Clostridium coccoides*) y *Clostridium* grupo IV (o el grupo de *Clostridium leptum*) (41,94,95). El *fillo* Firmicutes incluye principalmente bacterias Gram-positivas, como especies de los géneros *Lactobacillus* y *Clostridium* y presenta la mayor diversidad a lo largo del tracto GI. El *fillo* Proteobacteria no es tan dominante, pero incluye el conocido patógeno *Escherichia coli*. Finalmente, dentro del *fillo* Actinobacteria, el grupo más característico es el del género las *Bifidobacterium* (96).

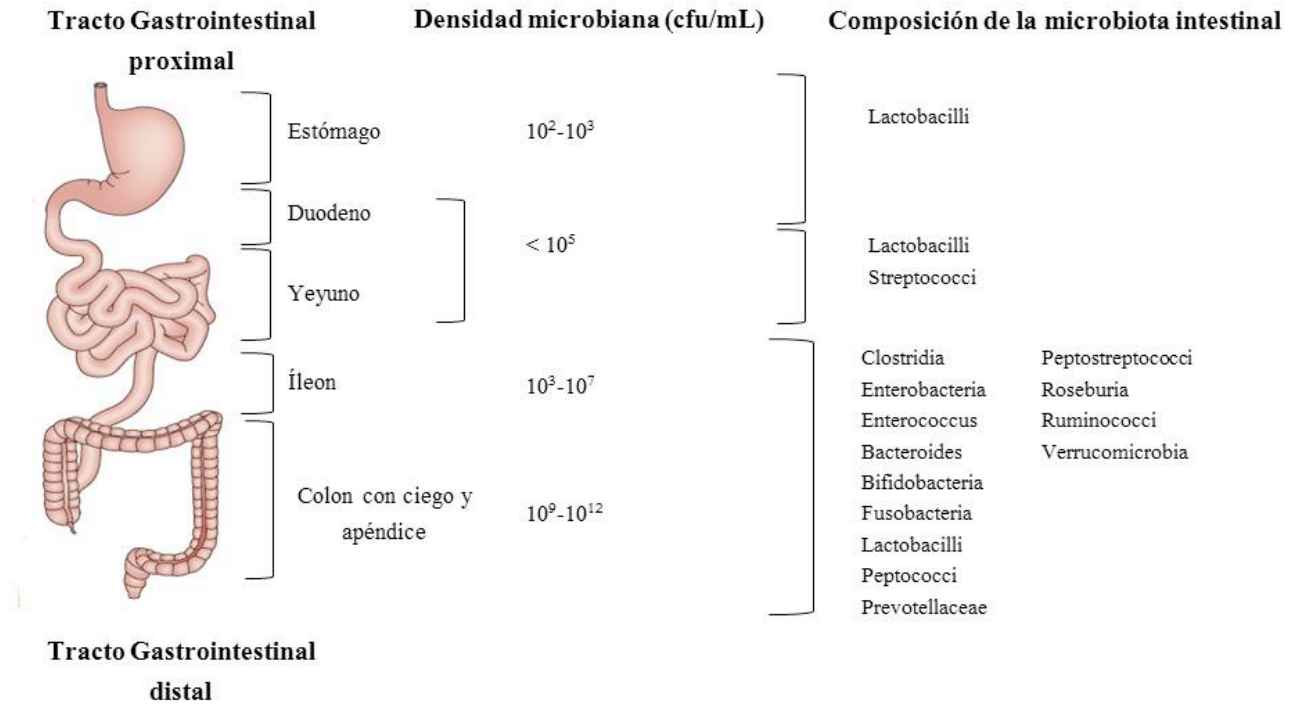


Figura 3. Variaciones en número y la composición microbiana a lo largo del tracto gastrointestinal.

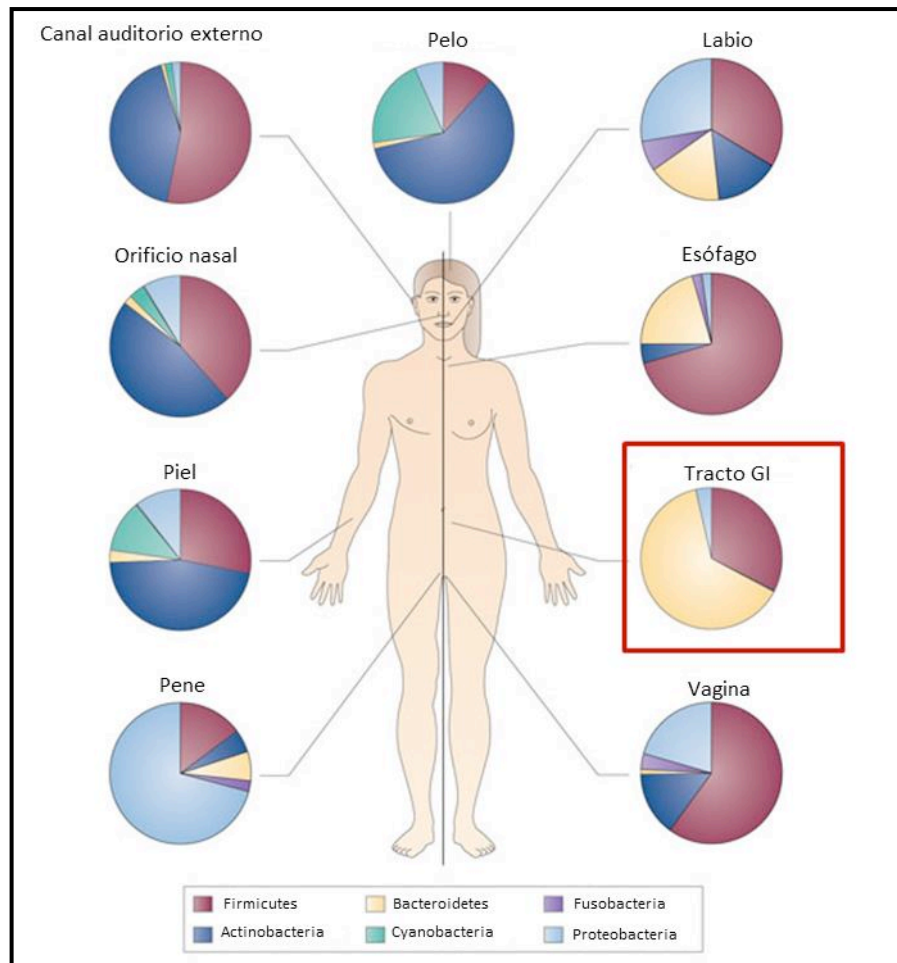


Figura 4. Abundancia relativa de las seis filas bacterianas dominantes en cada uno de las diferentes regiones del cuerpo.

Cabe destacar, sin embargo, que el tipo de muestra utilizada y la manera en la que ésta se recoge para su posterior análisis podría explicar las diferencias entre los diversos estudios (97). Hasta ahora, el análisis de la microbiota intestinal se ha realizado principalmente a partir de la mucosa obtenida mediante biopsias o a partir de muestras fecales. No obstante, y a pesar de que las muestras fecales son fáciles de aislar, no representan correctamente toda la diversidad microbiana del intestino grueso proximal ya que durante el movimiento del bolo alimentario a través del colon se producen cambios en los sustratos, el pH y el contenido de agua que harán que la composición de la microbiota pueda variar (98). Por otro lado, las biopsias de colon tampoco son representativas de la verdadera composición de la microbiota intestinal, dado que, durante la limpieza del colon previa al muestreo, se elimina una parte de la mucosa exterior y con ella, la microbiota asociada a la misma (99). En consecuencia, las discrepancias observadas entre la composición de la comunidad bacteriana de diferentes tipos de muestras y la de las diversas zonas del cuerpo debería solventarse. No obstante, y en tanto se desarrollan las tecnologías adecuadas, las muestras fecales y las biopsias se consideran representativas de la microbiota intestinal (100).

## 5. MICROBIOTA INTESTINAL: INDICADOR DEL ESTADO METABÓLICO

En general, las bacterias intestinales y el huésped comparten una relación mutualista en la que las primeras contribuyen al desarrollo del huésped y a su bienestar desarrollando funciones metabólicas e inmunológicas que garantizan la homeostasis (101). Las técnicas moleculares, no supeditadas a procesos previos de cultivo bacteriano, han permitido que actualmente se pueda definir el estado normal de la microbiota intestinal, conocido como "eubiosis" o "normobiosis". Sobre este concepto se sustenta la posible identificación de desviaciones que conducen a perturbaciones de la homeostasis huésped-microbio ("disbiosis") y que podrían ser causa, o al menos un factor, de enfermedades metabólicas, inmunitarias o degenerativas (102,103). En este sentido, se han encontrado asociaciones entre diversas enfermedades y disbiosis, tales como los trastornos relacionados con el tracto GI, ciertas enfermedades sistémicas o trastornos relacionados con el sistema nervioso central (SNC) (104).

• Trastornos relacionados con el tracto gastrointestinal: la enfermedad inflamatoria intestinal y sus formas prevalentes, como la enfermedad de Crohn (CD) y la colitis ulcerosa (UC), se caracterizan por una inflamación intestinal recurrente. En ambas patologías se han descrito cambios aberrantes en la composición de la microbiota

intestinal, aunque con diferencias entre ambos trastornos (105). Además, también se habrían relacionado con el síndrome del intestino irritable (IBS), la enfermedad celíaca y el cáncer colorrectal, aunque todavía no se han identificado patrones consistentes en las alteraciones de la microbiota asociadas a estas enfermedades (104). En la actualidad, no se puede concluir si la disbiosis de la microbiota intestinal es una causa directa de estos trastornos o, por el contrario, es una consecuencia de un ecosistema alterado en el tracto GI debida a estas enfermedades (105).

• Trastornos relacionados con el SNC: las investigaciones más recientes han encontrado asociaciones entre diversas patologías, como la ansiedad, el comportamiento de tipo depresivo (106), trastornos del espectro autista (107), la esquizofrenia y los desórdenes bipolares (108) con alteraciones de la microbiota intestinal, que pueden en parte explicarse debido a la participación del "eje-cerebro-intestinal" (109).

• Enfermedades sistémicas: diversas alteraciones metabólicas, como la diabetes tipo 2 (110), la hipertensión (111) y las enfermedades cardiovasculares (112), la obesidad, y más específicamente la homeostasis de la energía y el almacenamiento de grasa (113), se han asociado con cambios en la microbiota intestinal mediante estudios realizados con animales libres de gérmenes (GF) (Tabla 2). Así, Bäckhed y cols. demostraron que los ratones GF que adquirieron la microbiota intestinal de animales criados de forma convencional incrementaron sus depósitos de grasa, demostrando la interacción de la microbiota intestinal con el balance energético de los mamíferos y la obesidad (114). En el año 2009, Turnbaugh y cols. mostraron que los animales GF que recibían microbiota intestinal de animales obesos mostraban mayor peso corporal y adiposidad que los animales colonizados con la de animales delgados (115). De hecho, la microbiota intestinal asociada a la obesidad se caracteriza por niveles aumentados del filo Firmicutes y, por otra parte, el análisis metagenómico confirmó que estas modificaciones del perfil de bacterias influían sobre el potencial metabólico de la microbiota intestinal. Aunque también hay datos contradictorios que parecen atribuibles a las diferentes cepas de ratones utilizados (116), el papel de la microbiota intestinal en la reducción de la adiposidad ha sido recientemente demostrado mediante experimentos en los se trasplantó a ratones GF una suspensión fecal de pacientes sometidos años antes a cirugía bariátrica, observándose una menor acumulación de grasa comparados con aquéllos a los que se les trasplantó desde pacientes obesos.

**Tabla 2. Principales estudios realizados en modelos animales libres de gérmenes que avalan el papel causal de la microbiota intestinal en la obesidad y la transmisibilidad del fenotipo obeso.**

Modelo animal	Procedimiento experimental	Conclusiones	Reference
<b>GF, ratones CONV-R y ratones CONV-D - C57BL/6J</b>	Ratones GF colonizados con contenido del ciego de animales criados de forma convencional.	Incremento del 60 % en tejido adiposo e insulinoresistencia tras el proceso de convencionalización. La microbiota promovió la absorción de monosacáridos y la supresión de Fiaf.	(114)
<b>Ratones GF C57BL/6J, ratones obesos (ob/ob) y ratones delgados (+/+).</b>	Ratones GF son colonizados con el contenido del ciego de ratones obesos y delgados.	El microbioma de los ratones obesos presenta una mayor capacidad para almacenar energía. Colonización de los animales GF con la microbiota de los donantes obesos induce a un incremento del tejido adiposo total, en comparación a los colonizados con la microbiota de los animales delgados.	(238)
<b>Ratones GF y ratones CONV-R C57BL/6J</b>	Animales alimentados con dieta HF durante 11 semanas	Ratones GF eran resistentes a la obesidad inducida por la dieta Ratones GF mostraron una menor ingesta y mayor excreción de lípidos en heces.	(239)
<b>Ratones GF C57BL/6J y gemelos mono- y dicigóticos discordantes para la obesidad</b>	Muestras de heces de los gemelos obesos y delgados trasplantados a animales GF y estos cohabitan	Transmisión de la composición corporal de los donantes a los animales GF. Ratones con la microbiota de los donantes delgados cohabitan con los que han recibido la microbiota de los obesos. Las especies bacterianas presentes en los delgados se transfieren a los obesos, pero no viceversa.	(240)
<b>Ratones GF C57BL/6J</b>	Animales GF son convencionalizados con microbiota fecal de animales resistentes (OR) y susceptibles (OP) a la obesidad	Ratones OP y OR difieren en la composición de la microbiota y en las características fenotípicas. Características fenotípicas de los OP y OR son transferidos a los animales GF. Ratones GF inoculados con microbiota de los OP muestran el fenotipo obeso y se asocia a diferencias metabólicas y alteraciones neuronales.	(241)
<b>Ratones GF</b>	Ratones GF fueron colonizados con contenido fecal de pacientes obesos y pacientes que sufrieron un RYGM y una VBG.	Animales GF que fueron colonizados con las heces de pacientes con RYGB y VBG acumularon menos tejido adiposo. Ratones colonizados con la microbiota de pacientes con RYGB presentaron un menor RQ (menor utilización de CHO y mayor uso de grasa).	(117)

GF, animales libres de gérmenes; CONV-R, animales criados convencionalmente; CONV-D, animales convencionalizados; Fiaf, factor adiposo inducida por el ayuno; HFD, dieta alta en grasa; Ob, gemelos obesos; Ln, gemelo delgado; OP, propenso a la obesidad; OR, resistente a la obesidad; DGYR, bypass gástrico; VBG, gastroplastia; OBS, obesos; RQ, cociente respiratorio; CHO, hidratos de carbono.

Una nueva evidencia del desequilibrio de la comunidad bacteriana intestinal en la obesidad se obtuvo de ratones obesos (*ob/ob*), deficientes en el gen que codifica la leptina, una hormona que promueve la saciedad, cuya la microbiota intestinal difería de la de animales normales o heterocigóticos para dicho gen (*+/+* y *ob/+*), encontrándose sobre todo un aumento del grupo Firmicutes y una disminución similar del grupo Bacteroidetes (41). Éste ha sido aparentemente el primer estudio que ha mostrado que una sola mutación puede llegar a afectar la composición de la microbiota intestinal. Estos resultados además se confirmaron en otro modelo de obesidad genética que refleja mejor la obesidad inducida por la dieta típica de la sociedad actual, ratas Zucker (*fa/fa*) resistentes a la leptina (118). Por otro lado, los datos obtenidos de estudios realizados con modelos de obesidad inducida por la dieta,

han descrito la compleja interacción existente entre los hábitos dietéticos, la microbiota intestinal y el metabolismo energético, pudiendo predisponer al desarrollo de diferentes enfermedades metabólicas como la obesidad (119). En este sentido, varias investigaciones han evidenciado el impacto de la nutrición sobre la composición de la microbiota intestinal, independientemente de la presencia de obesidad, observando que una dieta con alto contenido en azúcar y grasa conducía a un aumento en el filo Firmicutes (especialmente la clase Mollicutes) y una disminución del grupo Bacteroidetes (120,121). Los datos obtenidos a partir de estudios en humanos obesos también han demostrado la presencia de una disbiosis en la microbiota intestinal, en comparación con la de los individuos delgados (115,122), aunque no todos los estudios han

obtenido resultados similares. Por ejemplo, algunos ensayos en humanos contradicen la afirmación de que la microbiota de los obesos se caracteriza por un alto ratio Firmicutes/Bacteroidetes, aunque las elevadas concentraciones fecales de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en dichos sujetos concuerdan con los datos obtenidos en los ratones *ob/ob* (123). Por lo tanto, a pesar de que los resultados actuales no son capaces de establecer la composición específica de la microbiota intestinal en los sujetos obesos en comparación con la de los sujetos delgados, existe evidencia suficiente que avala la existencia de una comunidad bacteriana distinta entre las dichas personas. Queda por responder si esta disbiosis puede considerarse una causa directa de las enfermedades metabólicas o si estas alteraciones en la composición de la microbiota intestinal son una adaptación a los cambios producidos en ciertas condiciones ambientales tales como la dieta. En este contexto, se deben tener en cuenta dos aspectos. Por un lado, el hecho de que la transferencia de la microbiota de donantes delgados a individuos con síndrome metabólico mejora la sensibilidad a la insulina y los síntomas generales de esta enfermedad metabólica (124), y, por otro lado, el hecho de que las intervenciones dietéticas han demostrado producir, rápidamente y de una manera reversible, cambios en los grupos bacterianos predominantes (125). De todos modos, la caracterización de este estado de "disbiosis" en diferentes enfermedades es un paso esencial para ser capaces de diseñar estrategias que puedan restaurar la "eubiosis" y el estado homeostático del huésped (103). En este sentido, y a pesar de que la composición taxonómica microbiana entre individuos puede ser muy variable, el estudio más profundo a nivel de cepas ha demostrado que, al menos, la composición funcional de los genes de las bacterias es universal para todos los individuos por lo que se ha sugerido que existe un microbioma basal (115,126,127). La identificación de variaciones en la composición de los genes funcionales que puede estar limitada a determinadas especies o cepas bacterianas podría ayudar a detectar factores clínicamente relevantes que sirvieran como estrategias terapéuticas (128).

## 6. INTERACCIONES ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL HUÉSPED

Tradicionalmente las bacterias intestinales han sido consideradas organismos patógenos, es decir, capaces de causar enfermedades. Sin embargo, en los últimos años, un creciente número de estudios científicos han estudiado el papel de estas las bacterias en el intestino de los mamíferos (89), de tal forma que el concepto de la microbiota como una potencial amenaza ha cambiado por completo y, hoy en día, se ha demostrado que cumplen funciones específicas (estructurales, de protección, metabólicas e inmunitarias) importantes para la fisiología y la salud del huésped (129). La comunidad microbiana del tracto GI juega un papel fundamental en cuatro procesos metabólicos importantes para el huésped: la síntesis de vitaminas esenciales, fermentación de polisacáridos no digeribles, la producción de AGCC, y el control de la

homeostasis y el almacenamiento de energía.

### 6.1. Síntesis de vitaminas

Una contribución clara de la microbiota intestinal para el huésped es la síntesis de vitaminas, micronutrientes esenciales que normalmente actúan, entre otras funciones, como cofactores enzimáticos en diversos procesos bioquímicos (130). Los seres humanos no son capaces de producir algunas de las vitaminas que necesitan en cantidad suficiente, por lo que deben obtenerlas a través de los alimentos (131). Sin embargo, la microbiota intestinal puede proporcionar vitaminas hidrosolubles del grupo B (biotina, cobalamina, ácido fólico, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, riboflavina y tiamina), así como la vitamina K (132). En este sentido, la secuenciación del genoma microbiano está permitiendo obtener una mejor visión genética de las bacterias entéricas, lo que ayudará a comprender su contribución a la fisiología humana (133).

### 6.2. La fermentación de polisacáridos no digeribles

Otra importante función que requiere la acción de la microbiota intestinal es el procesamiento de ciertos componentes de los alimentos (134), ya que los mamíferos no disponen de todas las enzimas necesarias para degradar ciertos polisacáridos de origen vegetal. Las bacterias intestinales son capaces de degradar los enlaces glucosídicos de estos hidratos de carbono complejos, estimándose que entre 20 y 60 g evitan la hidrólisis enzimática y llegan al colon cada día, donde son fermentados (135,136). En general, los principales carbohidratos no digeribles incluyen:

- Almidón resistente (RS): definido como la "cantidad total de almidón, y los productos de degradación del almidón que resisten la digestión en el intestino delgado de las personas sanas" (137). La proporción no fermentable de almidón variará en función de la composición de la dieta, la ingesta, los métodos de cocción y las diferencias individuales. De hecho, la evidencia científica existente sugiere que los efectos beneficiosos derivados de la fermentación del RS sobre la salud están en parte mediados por la estimulación del crecimiento de la microbiota intestinal (138).

- Polisacáridos de la pared celular de la planta: principalmente celulosa, hemicelulosa y pectina, que se encuentran en cereales, verduras y frutas y representan una de las fracciones más importantes dentro de las fibras dietéticas (139). La ingesta diaria de los europeos es de entre 10 y 25 g y supone alrededor de 30 % de la ingesta total de fibra dietética (140). A pesar de que se conoce que la digestión microbiana de estos compuestos provoca efectos beneficiosos sobre la salud, hay pocos estudios que hayan analizado el catabolismo de estos compuestos. No obstante, ya se han identificado organismos microbianos que degradan la celulosa, como el género *Ruminococcus*, perteneciente al filo Firmicutes y que representa 5-15 % de la población bacteriana total del colon (141), o *Enterococcus sp.*, *Roseburia sp.* y *Bacteroides sp.* (139). Sorprendentemente, y a pesar de que las bacterias que degradan celulosa pueden estar presentes en todos los

individuos, su estructura y actividad parecen depender de la condición metanogénica de la persona (1396). Ciertos estudios corroboraron que *Rumonicoccus sp.* era la predominante en aquellas personas que excretaban mayor cantidad de metano, mientras que *Bacteroides sp.* era la más abundante en aquellos que no eran productores de metano.

• **Inulina, oligosacáridos y prebióticos:** actualmente se define como prebióticos a los componentes alimentarios o compuestos (oligosacáridos) que no son digeridos en la parte superior del tracto gastrointestinal y pasan al intestino grueso, donde estimulan el crecimiento y/o actividad de bacterias promotoras de la salud (142). Entre estos compuestos se incluyen xilo-oligosacáridos (XOS), galacto-oligosacáridos (GOS) y fructanos -que engloban la inulina y los fructo-oligosacáridos (FOS)- lactulosa, lactosacarosa, isomalto-oligosacáridos (IMOS), gluco-oligosacáridos, u oligosacáridos de soja (SO), así como nuevos compuestos que se encuentran en fase de estudio, como los pecto-oligosacáridos (POS), la polidextrosa (PDX), los exopolisacáridos bacterianos (EPS) o los polisacáridos de algas marinas. Diversos estudios sugieren que los prebióticos pueden inducir efectos fisiológicos beneficiosos debido a su capacidad para modular la microbiota intestinal. En este sentido, se han obtenido resultados positivos no sólo a nivel sistémico sino también a nivel local, en el colon, y se ha propuesto que pueden contribuir a reducir el riesgo de desarrollar enfermedades intestinales y/o crónicas como la obesidad y la diabetes (143).

### 6.3. Producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

Los principales productos finales de la fermentación de hidratos de carbono son los AGCC y ciertos gases, entre los que se encuentran  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2$  y  $\text{CH}_4$  (144). En este proceso se forman otras sustancias como el amoníaco, aminas, fenoles, tioles e indoles, que podrían ejercer efectos fisiológicos específicos y, además, se obtienen aminoácidos específicos (glicina, treonina, glutamato, lisina, ornitina y aspartato) a partir del metabolismo anaeróbico de péptidos y proteínas, que pueden ser una fuente adicional de AGCC (145). Los AGCC son cadenas lineales o ramificadas de 1 a 6 átomos de carbono (135,146). Estos compuestos reducen el pH intestinal y presentan propiedades antimicrobianas frente a grupos bacterianos específicos dañinos (p.ej. *Escherichia coli*), aunque también podrían afectar al crecimiento de ciertas bacterias comensales, sensibles a variaciones del pH, como *Bacteroides spp* (147). La utilización de la fibra dietética produce 400-600 mmol AGCC/día (148), 95 % de los cuales se absorben rápidamente en el colon y contribuyen a aproximadamente 5-10 % de los requerimientos de energía en los humanos (149). Los AGCC más comunes son los ácidos fórmico, propiónico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico y caproico (148).

#### 6.3.1. El control de la homeostasis energética a través de los AGCC

El butirato es particularmente relevante en relación al

metabolismo energético ya que es el principal combustible para las células del epitelio del colon. Sin embargo, la importancia del butirato no se debe sólo a su papel energético, dado que también participa en la prevención de la carcinogénesis colónica, ejerce efectos protectores contra la inflamación y el estrés oxidativo, y contribuye a mantener la barrera intestinal regulando la permeabilidad intestinal y la protección de la mucosa (150). Por el contrario, el propionato es absorbido por el hígado y utilizado para la gluconeogénesis, mientras que el acetato entra en la circulación periférica para llegar a los tejidos periféricos, donde se utilizará como sustrato para la lipogénesis (151). El uso del propionato como precursor gluconeogénico inhibe la utilización del acetato para la posterior formación de lípidos y la síntesis de colesterol, reduciendo la lipogénesis hepática y las concentraciones de colesterol y triglicéridos en suero tras el consumo de hidratos de carbono fermentables (152).

Los AGCC actúan como fuente de energía para diferentes órganos tales como la mucosa del colon, el hígado y, en parte, para el músculo esquelético y el tejido adiposo (153). Un aumento de los niveles de estos ácidos grasos induce lipogénesis en el hígado e incrementa la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que son responsables del transporte de triglicéridos desde el hígado a otros tejidos (114,154). De hecho, en se ha demostrado en ratones GF que, 14 días después de recibir la microbiota de los ratones convencionales, los metabolitos producidos por la microbiota podían regular la expresión génica en el huésped mediante la activación de dos factores de transcripción, el elemento de respuesta a esteroides de la proteína de unión-1c (SREBP-1c) y la proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono (ChREBP) (114). Además, existe un enriquecimiento de la capacidad funcional de los genes asociados a la fermentación de polisacáridos de la dieta en ratones *ob/ob*, que presentan una mayor cantidad de AGCC en el ciego, pero menor contenido de energía en sus heces que los ratones delgados (238). Los estudios en obesos también han demostrado, aunque indirectamente, que estas personas presentan niveles más altos de etanol en aliento, así como cantidades más altas de AGCC fecales, indicando que la fermentación puede estar alterada en estos individuos, posiblemente como consecuencia de una mayor obtención de energía a partir de la microbiota intestinal (123,155). Sin embargo, los trasplantes fecales de microbiota de gemelos discordantes para la obesidad realizados a ratones libres de gérmenes demostraron que los delgados presentaban mayores niveles de propionato y butirato fecales, sugiriendo que la mayor ganancia de peso en los animales obesos no era consecuencia del incremento de la captación de energía mediado por la microbiota, sino que, por el contrario, que los AGCC impedían la acumulación de grasa (156). Además, existen evidencias que sugieren que los AGCC incrementan el gasto energético aumentando el consumo de oxígeno, mejorando tanto la termogénesis adaptativa como la oxidación de grasas, y mejorando la función mitocondrial en los



roedores (152).

Los AGCC podrían, por otro lado, actuar como moléculas de señalización y regular la homeostasis energética (157). Este efecto ha sido relacionado con la activación de receptores acoplados a la proteína G (GPCRs), que se expresan no sólo en el epitelio intestinal, sino también en el tejido adiposo, las células inmunes, el músculo esquelético y en el sistema nervioso periférico. Así, PR41 (también conocido como receptor de ácido graso libre o FFR3) y GPR43 (también conocido como FFAR2) se activan a concentraciones fisiológicas de AGCC, aunque con diferente afinidad por los diversos ácidos grasos (FFAR2 para acetato y FFAR3 para propionato y butirato, respectivamente) (158).

### 6.3.2. La regulación de las hormonas intestinales a través de los AGCC

Diversos estudios sugieren que los AGCC producidos tras el consumo de fibra fermentable podrían actuar regulando la ingesta de energía, ya que niveles elevados de AGCC se han asociado con una mayor sensación de saciedad y reducción de la ingesta de alimentos, en parte a través de la secreción de hormonas intestinales mediante la activación de FFAR2 (113,158). Los receptores FFAR2 y FFAR3 se expresan en las células enteroendocrinas (L), que secretan GLP-1 y PYY, que son importantes hormonas intestinales que reducen el apetito y la ingesta (159,160).

### 6.3.3. La regulación de la inflamación y la inmunidad mediante los AGCC

Los AGCC parecen inhibir el proceso inflamatorio actuando sobre los leucocitos, las células endoteliales y algunas funciones de las células intestinales (161). Los datos disponibles muestran que la administración de butirato a ratas alimentadas con dietas altas en grasa conduce a reducciones significativas en la expresión hepática del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y la interleucina 6 (IL-6), mejorando la esteatosis y la inflamación (162). En monocitos humanos estimulados con *Staphylococcus aureus*, la presencia de butirato inhibió fuertemente la producción de interleucina-12 (IL-12) y mejoró la secreción de interleucina-10 (IL-10) (163). Por otra parte, el propionato y el butirato pueden reducir la capacidad reguladora de las citoquinas pro-inflamatorias en el tejido adiposo (164). Los mecanismos moleculares de sus efectos anti-inflamatorios se han relacionado con la activación de FFAR2 y FFAR3, aunque también se ha descrito la inhibición del butirato sobre la enzima desacetilasa de las histonas (HDAC) que, junto con las acetiltransferasas de histonas (HAT), modula el grado de acetilación de las proteínas y la expresión génica (161). El conocimiento de estos procesos es crucial al interpretar la capacidad del butirato para regular la expresión de genes implicados en la homeostasis del tejido del colon (165). De hecho, este mecanismo parece implicado en la inhibición por parte del butirato de NF- $\kappa$ B, un regulador de genes relacionados con la inmunidad (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-8, IL-12), la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), COX-2, la molécula de

adhesión intercelular-1 (ICAM-1), la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1) y el receptor- $\alpha$  de linfocitos T (TCR- $\alpha$ ), por lo que, esta inhibición podría ser la base de sus efectos anti-inflamatorios (150). Asimismo, el mecanismo dependiente de HDAC es el responsable de la formación de las células T periféricas que favorecen la tolerancia inmunológica (166).

### 6.4. Control del equilibrio energético y almacenamiento a través de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal participa en el control de los componentes de la ecuación de energía (ingesta y gasto), ya que, por un lado, la microbiota intestinal podría influir en el almacenamiento de energía mediante su capacidad para extraerla de los alimentos y, por otro, afectar a la expresión de genes del huésped implicados en la regulación de su uso y almacenamiento (167).

En este sentido, la microbiota intestinal puede reducir la expresión intestinal del factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF) o de la proteína 4 de tipo angiopoyetina (ANGPTL-4). El primer factor es un inhibidor de la enzima lipoproteína lipasa (LPL), responsable de la hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos libres (168). En estudios realizados con ratones GF, se produjo un aumento de 122 % en la actividad LPL tras un trasplante de microbiota y consecuentemente, la adiposidad corporal aumentó en estos animales, lo que se asoció a una expresión reducida de ANGPTL-4 en el íleon. Los datos obtenidos en ratones GF así como en ratones GF deficientes en FIAF mostraron que la resistencia a la obesidad inducida por la dieta en los ratones GF podría estar asociada al hecho de que estos animales presentan una actividad LPL inferior o, al menos en parte, al hecho de que los ratones GF presentan una mayor actividad AMPK y una mayor oxidación de ácidos grasos en los tejidos periféricos. Estos resultados sugieren que la microbiota intestinal puede actuar a través de una vía metabólica, implicando la fosforilación de AMPK. Por el contrario, estas investigaciones mostraron que los ratones GF deficientes en FIAF perdían dicha resistencia a la obesidad inducida por una dieta rica en sacarosa y con alto contenido en grasa (HFS), reduciendo la expresión de PGC-1 $\alpha$ , así como de algunas enzimas que participan en la oxidación de grasa, sin presentar diferencias en los niveles de AMPK fosforilado (167).

### 6.5. Funciones estructurales y de protección de la microbiota intestinal

Una función importante de la microbiota intestinal es promover la integridad de la barrera epitelial (169). La mucosa intestinal se organiza como un sistema multicapa en el que existen dos partes diferenciadas: una barrera física externa, que limita la adhesión bacteriana y regula la difusión paracelular de las bacterias a los tejidos subyacentes, y una barrera inmunológica funcional interna, que tiene la capacidad de distinguir las bacterias comensales de las patógenas (170). Los alimentos permiten la entrada por vía oral de microorganismos exógenos al tracto GI por lo que nutrientes y

microorganismos están en estrecho contacto con la mucosa intestinal (169). La superficie luminal del tracto GI desde el estómago hasta el recto está cubierta por una monocapa de células epiteliales que, inicialmente se consideró sólo como una barrera física. Sin embargo, la mucosa intestinal subyacente contiene diferentes tipos de células, que pertenecen tanto al sistema inmunitario innato como al adaptativo, incluyendo macrófagos, células dendríticas, células T y células B. De hecho, se ha descrito que las células epiteliales intestinales pueden modificar su fenotipo, producir mediadores proinflamatorios (171), expresar receptores para una amplia gama de citoquinas y quimioquinas y producir péptidos antimicrobianos en función de la dieta y la microbiota intestinal (172).

Las bacterias comensales están implicadas en el control de la ratio de remplazo de los enterocitos, importante para la regulación de la permeabilidad intestinal y una característica que ha sido asociada con un gran número de enfermedades humanas, tales como la EII, la enfermedad celíaca y el IBS (173). Asimismo, se ha demostrado la capacidad de la microbiota para modular la permeabilidad intestinal tanto *in vitro* como en modelos *in vivo*.

A partir de estudios realizados en animales libres de gérmenes, gnotobióticos (animales con una microbiota conocida obtenidos a partir de animales GF) y animales convencionales, se ha atribuido un importante papel a las bacterias comensales, como por ejemplo su capacidad para modular la proliferación, la apoptosis y la diferenciación celular (174,175), así como su participación en la restauración de lesiones del tracto GI, donde la señalización redox podría ser un mecanismo clave en los procesos de homeostasis y la restitución intestinal. No obstante, se han publicado resultados contradictorios que propondrían que las bacterias comensales pueden, en algunos casos, inducir inflamación intestinal crónica (176).

#### 6.6. Funciones inmunitarias y anti-inflamatorias de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal juega un papel central en el desarrollo y funcionalidad del sistema inmunitario y la tolerancia inmunológica (177), donde una parte sustancial de la capacidad defensiva del sistema inmunitario se presenta en la mucosa intestinal. De hecho, se considera que ésta comprende casi 70 % de las células inmunitarias, expuestas continuamente a la microbiota comensal y a patobiontes (178). Por lo tanto, la microbiota intestinal representa la mayoría de los antígenos, que son presentados a las células inmunitarias del huésped. Los estudios realizados en ratones GF revelaron la importancia de la microbiota en el correcto desarrollo del sistema inmunitario, ya que, mientras que estos animales mostraban un sistema inmunitario deficiente, la reconstitución de la microbiota intestinal reparó los defectos inmunes en la mucosa intestinal (179). En este sentido, el sistema inmunitario de la mucosa intestinal desempeña dos funciones principales: el control del nivel de tolerancia, con el fin de evitar una respuesta inmunitaria sistémica excesiva y perjudicial, y el control del excesivo crecimiento de bacterias, así como su translocación a

lugares sistémicos (89). La microbiota comensal tiene la capacidad de estimular el sistema inmunitario innato, encargado de detectar la presencia de una infección, proporcionar la primera línea de defensa y de regular el sistema inmunitario adaptativo, cuya respuesta normalmente se retrasa entre 4 y 7 días (180).

### 7. MODULACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Hace ya un siglo que se propuso la idea de modificar la composición de la microbiota intestinal con el fin de mejorar la salud (181). Actualmente, se reconoce que la disbiosis es un importante mecanismo de etiopatogenia, por lo que es necesario encontrar herramientas terapéuticas que restauren la composición microbiana intestinal y su actividad metabólica, como intervenciones dietéticas, el uso de prebióticos, probióticos, simbióticos y compuestos bioactivos o el trasplante de la microbiota fecal (182).

#### 7.1. Intervenciones nutricionales

La microbiota intestinal es metabólicamente adaptable y la dieta es un importante factor que influye en su composición (183). Los resultados obtenidos en el estudio de gemelos idénticos, que mostraron variaciones significativas en la ecología microbiana intestinal debidas a la nutrición, ha hecho que se considere que la influencia de la alimentación sobre la microbiota intestinal puede ser un incluso más importante que los genéticos (115). De hecho, los alimentos pueden afectar a la salud no sólo directamente, sino también indirectamente, a través de la activación receptores nucleares o de la superficie celular en tejidos diana (184). Como consecuencia, las recomendaciones dietéticas representan una opción atractiva en los casos en los que se establece un vínculo entre la microbiota intestinal y el riesgo a desarrollar una enfermedad, o incluso como posible tratamiento cuando el diagnóstico ha sido confirmado (185).

La dieta influye notablemente en la composición de la microbiota intestinal a nivel de filo, pero particularmente en los niveles taxonómicos más bajos (186) y estudios recientes han demostrado claras diferencias en los perfiles microbianos del intestino entre poblaciones con diferentes patrones dietéticos. Por ejemplo, niños de Burkina Faso, que se caracterizan por el consumo de dietas de origen vegetal muy ricas en fibra, muestran niveles fecales de *Prevotella* y *Xylanobacter* significativamente más altos, mayores cantidades de AGCC y menores niveles de enterobacterias que niños italianos (187). Por otra parte, las dietas ricas en proteínas animales y grasas, propios de un patrón de dieta occidental, favorecen un perfil de microbiota en el que predominan el grupo *Bacteroides* (188). De hecho, y como consecuencia de los diferentes patrones dietéticos, la microbiota intestinal de los africanos se ha vinculado al grupo *Prevotella* (189) mientras que la de individuos afroamericanos, genéticamente similares, era más cercana al enterotipo *Bacteroides*, presentando niveles más altos de ácidos biliares secundarios, con propiedades cancerígenas (190). Por otro lado, la microbiota de las tribus de cazadores-recolectores de Tanzania, con un estilo

de vida cercanos a los de nuestros antepasados, es drásticamente diferente, detectándose una mayor diversidad microbiana, con gran presencia de taxones aún no identificados (191). Además de la clara influencia de los patrones dietéticos a largo plazo, los cambios alimentarios a corto plazo, basados en dietas que sólo contienen productos de origen animal o vegetal, parecen ejercer una intensa modulación de la composición y actividad de la microbiota, siendo estas modificaciones más importantes que las posibles diferencias interpersonales (192).

Por otra parte, además de las alteraciones dependientes de la nutrición sobre los perfiles microbianos, existen diferencias en la riqueza de especies bacterianas entre los sujetos con sobrepeso u obesos con patrones de dieta dispares (193). Así, un estudio detectó una asociación entre la reducción de la riqueza microbiana (40 %) y los marcadores inflamatorios y, de hecho, una baja diversidad de la microbiota se ha relacionado con situaciones de hipercolesterolemia, inflamación de bajo grado y resistencia a la insulina, que podría mejorarse a través de intervenciones dietéticas. La respuesta a la intervención dietética en términos de pérdida de peso y mejora de los marcadores metabólicos e inflamatorios es mejor en aquellos individuos -obesos o con sobrepeso-, que presentan mayor diversidad microbiana, por lo que esta característica podría ser un posible factor predictivo de la eficacia de la intervención (194). Del mismo modo, la diversidad microbiana se ha asociado de forma inversa con la capacidad de respuesta a la dieta, concluyendo que los individuos se pueden categorizar en buenos o malos respondedores en función de su población microbiana basal (195). El potencial de la microbiota intestinal para establecer recomendaciones nutricionales de forma personalizada ha sido confirmado en un estudio llevado a cabo en tres cohortes diferentes de individuos obesos (Bélgica, Finlandia y Gran Bretaña), donde la predicción de la respuesta de los individuos a las intervenciones dietéticas se basó en la composición de la microbiota basal (196). En este estudio, el valor de la microbiota intestinal como biomarcador predictivo de la respuesta metabólica del huésped a una intervención dietética, se demostró en tres tipos de intervenciones dietéticas: inclusión de un prebiótico, modificación del tipo de cereal en la dieta, y alteración de la distribución de macronutrientes en la dieta. Los resultados mostraron variaciones en el perfil de la microbiota intestinal de manera que algunas especies dentro del grupo *Clostridium* fueron indicadores de la adaptabilidad de la microbiota intestinal a las intervenciones dietéticas y podrían ser considerados como predictores del metabolismo lipídico del huésped. A pesar de los datos obtenidos en estos estudios pioneros, todavía existe una falta de conocimiento con respecto a la composición ideal de la dieta y el tipo de macronutrientes que favorecerían un perfil de microbiota "saludable" y evitando la disbiosis, aunque los descubrimientos en este campo probablemente permitirán sustituir el concepto de "somos lo que comemos" al de "somos lo que es nuestro

microbioma intestinal" (197). Por tanto, los avances en el conocimiento de la microbiota intestinal del individuo pueden ser claves en el futuro para establecer una terapia nutricional personalizada para la obesidad y las comorbilidades metabólicas asociadas.

### 7.2. Efecto de la ingesta de carbohidratos no digeribles, proteínas y grasas

Las bacterias intestinales generalmente compiten por la mayoría de los carbohidratos no digeribles que llegan al intestino grueso, que son considerados como los principales reguladores de la composición de la microbiota intestinal (198) y, de hecho, el estudio del genoma de las bacterias comensales ha demostrado que son dependientes de estos componentes de la dieta para su crecimiento (199). Por ejemplo, las especies *Bacteroides thetaiotaomicron* y *Bifidobacterium longum* dedican al menos 8 % de su genoma al metabolismo de los hidratos de carbono, lo que indica que el contenido en hidratos de carbono no digeribles de la dieta afecta a ciertos grupos bacterianos. De hecho, y a pesar de que no se conoce totalmente el papel de la celulosa y la lignina, se ha observado que el arabinosilano estimula el crecimiento de *Bacteroides sp.* y *Roseburia sp.*, el almidón resistente el de bifidobacterias, *Bacteroides sp.*, *Ruminococcus bromii*, *Eubacterium rectale* y *Roseburia sp.*, los  $\beta$ -glucanos el de bifidobacterias y los fructanos el de *Bacteroides sp.*, lactobacilos y otras especies productoras de butirato (200). Asimismo, se ha investigado extensamente sobre la relación de la microbiota intestinal con los efectos beneficiosos de la fibra y de los azúcares de bajo índice glucémico, tales como sus propiedades anti-obesidad (201).

Por otro lado, las dietas ricas en proteínas generan una gran cantidad de compuestos, como los derivados de aminoácidos, ácidos grasos de cadena ramificada, ácido fenilacético, fenoles, indoles, p-cresol y compuestos N-nitrosos, algunos de los cuáles son nocivos para el huésped puesto que pueden promover efectos carcinogénicos (199). Además, se ha demostrado que el perfil de bacterias intestinales tras consumir una dieta rica en carne de vacuno es muy diferente al perfil de microbiota obtenida tras el consumo de dietas sin productos cárnicos, dando lugar a altos niveles de sulfuro debido a la inducción de un grupo específico de bacterias conocidas como las bacterias reductoras de sulfato, lo que puede acarrear efectos dañinos en el epitelio del colon (200). Un estudio de intervención llevado a cabo en varones obesos mostró que, tras el consumo de una dieta baja en proteínas y alta en hidratos de carbono, se producía una reducción en los grupos *Roseburia/Eubacterium*, lo que se relacionó con una disminución en la producción de butirato. Además, ciertas dietas de adelgazamiento con alto contenido proteico disminuyen la formación de metabolitos protectores frente al cáncer, mientras que inducen el aumento de metabolitos dañinos para el epitelio del colon (202).

Hasta el momento se han realizado pocos estudios de intervención para investigar el resultado del consumo de

grasas sobre la microbiota intestinal. Sin embargo, una investigación reveló una inhibición sobre el crecimiento del grupo *Bifidobacterium* en obesos que consumían una dieta rica en grasas y con bajo contenido en hidratos de carbono (203). En relación al tipo de grasas, se han observado diferentes efectos para dietas ricas en ácidos grasos saturados, monoinsaturados o poliinsaturados, pero coinciden en influir sobre la riqueza bacteriana, bifidobacterias y lactobacilos (200). En todo caso, el consumo de dietas ricas en grasa conduce a un aumento en los ácidos biliares y lípidos que alcanzan el colon y, por lo tanto, están sujetos al metabolismo de la microbiota intestinal para producir otros compuestos como los ácidos biliares secundarios absorbibles (204). Como consecuencia de ello, el consumo de dietas que estén equilibradas en su contenido en grasa será crítico para la microbiota intestinal y, por lo tanto, para la salud del individuo (200).

### 7.3. Efecto de la ingesta de polifenoles

La microbiota intestinal está influenciada por la ingesta de fitoquímicos y metabolitos derivados de los mismos. Numerosas investigaciones han analizado las actividades antimicrobianas o bacteriostáticas de los polifenoles o sustancias fenólicas, así como la de sus metabolitos, frente a bacterias patógenas como *Salmonella sp.*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (200). Por otra parte, ciertos polifenoles podrían presentar efecto prebiótico, como ha sido demostrado en estudios de intervención nutricional, donde se ha evaluado la capacidad de los polifenoles del vino tinto para promover el crecimiento de miembros de los géneros *Enterococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Egerthella* y la familia *Lachnospiraceae*, mientras que una bebida de cacao con alto contenido en flavanoles incrementó el número de bifidobacterias y lactobacilos y redujo el contenido en *Clostridium* (200). Asimismo, la ingesta de elagitaninos, comúnmente presentes en fresas, frambuesas y moras, se ha asociado con cambios en las familias *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*.

Por otro lado, el consumo por parte de adultos sanos de extracto de semillas de uva rico en proantocianidinas, dio lugar a un aumento significativo en las bifidobacterias, grupo que también se incrementó como consecuencia del consumo de bebidas preparadas con arándano silvestre. Se han propuesto diversos mecanismos para este efecto modulador de los polifenoles sobre la microbiota intestinal y se considera que el crecimiento bacteriano y su metabolismo se ven afectados por la estructura química de los polifenoles, la dosis administrada y la proporción inicial de las especies y cepas microbianas (205).

### 7.4. El uso de prebióticos, probióticos y simbióticos

El concepto de prebiótico, definido en la década de 1990, fue pionero al considerar a la microbiota intestinal como un factor que influye sobre la nutrición humana (206) y todavía se encuentra en evolución. Una definición de estos compuestos, propuesta por Gibson y cols. (207) es "ingredientes selectivamente fermentados y dan lugar a

cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, lo que confiere beneficio(s) sobre la salud del huésped", aunque posteriormente se ha propuesto una revisión que los definiría como "compuestos no digeribles que, a través de su metabolización por los microorganismos del intestino, modulan la composición y/o la actividad de la microbiota intestinal, lo que confiere un efecto fisiológico beneficioso al huésped" (142).

Por otro lado, los probióticos se han definido como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped" (208). La mayoría de probióticos pertenecen a dos géneros principales de bacterias Gram-positivas, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (97), aunque también es conocido el efecto probiótico de especies de otros géneros (*Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*) e incluso de cepas no patógenas de *Escherichia coli* (*E. coli* Nissle 1917) y levaduras (*Saccharomyces boulardii*), entre otras (209), existiendo creciente evidencia científica sobre los efectos beneficiosos sobre la salud que ejercen los probióticos (210). En este sentido, los mecanismos de acción de los probióticos se han clasificado en tres niveles principales: i) efecto en el tracto GI, modificando la composición de la microbiota intestinal, manteniendo su estabilidad, influyendo en su actividad enzimática o impidiendo el crecimiento de patógenos; ii) capacidad para interactuar con el epitelio intestinal y la mucosa, aumentando la producción mucosa, la reparación y el mantenimiento de uniones celulares a fin de reducir la permeabilidad del intestinal; iii) efecto anti-inflamatorio y acción inmunorreguladora (93,211). Cada probiótico puede ejercer diferentes beneficios sobre la salud y, por lo tanto, los efectos fisiológicos atribuidos a un probiótico particular no pueden extrapolarse a otra cepa (212). Además, no todas las especies bacterianas intestinales afectadas por los probióticos son funcionalmente importantes para dar lugar a efectos metabólicos positivos (210). Aunque los estudios de la eficacia de la administración de los probióticos en diferentes estadios de la enfermedad han demostrado resultados clínicos favorables en IBD, IBS, estreñimiento, diarrea, cáncer de colon, ECV, enfermedad alérgica, obesidad y síndrome metabólico, todavía no se pueden sacar conclusiones sobre los cambios generales en la composición de la microbiota derivados de la ingesta de probióticos (93).

Por último, los simbióticos son productos que combinan probióticos con prebióticos con el fin de favorecer la supervivencia y la actividad de los primeros *in vivo* y de promover el crecimiento de determinadas bacterias anaerobias (209). Los efectos sinérgicos entre ambos ingredientes parecen promover beneficios para la salud y, por ejemplo, la ingesta de un simbiótico (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y fructo-oligosacáridos) en personas mayores incrementó los niveles de colesterol HDL y disminuyó la glucemia (213). También se han visto efectos positivos en el tratamiento de la encefalopatía hepática de la administración de una combinación de *Bifidobacterium* y FOS (214).

## 8. TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD: PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La obesidad requiere una intervención a largo plazo, principalmente no farmacológica, (215) que consiste en realizar modificaciones del estilo de vida, como nutrición controlada, incremento de la actividad física y terapia conductual (216). Sin embargo, a pesar de que estos cambios en el estilo de vida son los primeros pasos, los pacientes que no alcanzan los objetivos del tratamiento relacionados con el peso pueden ser seleccionados para farmacoterapia (217). Los individuos con un IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> o  $\geq 27$  Kg/m<sup>2</sup> que presentan factores de riesgo o enfermedades que se consideran lo suficientemente graves como para un tratamiento farmacológico (como hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, hígado graso o apnea obstructiva del sueño) podrían utilizar este tipo de terapias complementarias. De manera adicional, la cirugía bariátrica también se considera una alternativa en pacientes con obesidad y BMI  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup> o aquellos con BM  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup> y comorbilidades que están dispuestos a perder peso, pero no han respondido al tratamiento conductual con o sin tratamiento farmacológico (218).

Aunque se han desarrollado diversos fármacos contra la obesidad que actúan mediante diferentes mecanismos como, por ejemplo, la supresión del apetito, el aumento del gasto energético o la disminución de la absorción de nutrientes en el tracto GI (219,220), la terapia farmacológica se ha caracterizado por su limitada tasa de éxito y reiterados efectos secundarios (221).

En este contexto, el uso de productos naturales como un tratamiento eficaz y seguro para luchar contra la obesidad y los trastornos relacionados a ella, puede ser una terapia alternativa que está siendo ampliamente estudiada. Así, se ha utilizado una amplia gama de productos de origen vegetal para inducir una pérdida de peso y proteger frente a la obesidad (222,223). También, algunos compuestos naturales puros (fitoquímicos) están atrayendo atención gracias a su capacidad de modular la respuesta inflamatoria en distintas enfermedades crónicas (224). Dentro de la amplia gama de fitoquímicos naturales destacan los polifenoles, metabolitos secundarios de las plantas que, en función de su estructura química, se clasifican en diversos grupos (225) y entre los que se pueden destacar la quercetina y el resveratrol, propuestos como compuestos anti-obesidad debido a sus acciones sobre el metabolismo lipídico, sus propiedades antioxidantes y su influencia sobre la microbiota intestinal (226,227). En este sentido, la influencia de los polifenoles sobre la microbiota intestinal puede tener implicaciones no sólo a nivel local, sino también a nivel sistémico.

Los polifenoles, la fibra dietética y, en particular, los polisacáridos complejos afectan a la fermentación colónica a través de la producción de AGCC, cambios en el pH, inhibición de *Bacteroides sp.* y aumento de la presencia de bacterias Gram-positivas productoras de butirato. Este escenario puede contribuir al diseño de nuevas estrategias terapéuticas para manipular la microbiota intestinal con

objeto de tratar la obesidad y las enfermedades cardiovasculares (228).

### 8.1. El trasplante fecal y la metagenómica como aproximaciones para tratar la obesidad

Los trasplantes fecales de microbiota (FMT), también conocidos como bacterioterapia fecal, constituyen una nueva estrategia para restaurar la diversidad microbiana intestinal mediante la transferencia de la microbiota intestinal de donantes sanos a pacientes (229). Esta técnica ha sido ya aplicada para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*, con tasas de curación superiores a 90 % (230), y algunos autores consideran este tratamiento como un tipo especial de trasplante de órganos no susceptible a rechazo por lo que no requiere de terapia inmunosupresora (231). Considerando que las enfermedades metabólicas, como la obesidad, pueden deberse en parte a perturbaciones asociadas a la microbiota, se ha intensificado el interés por investigar el impacto de este tipo de terapia en varios trastornos extra-intestinales (232). Como resultado, se ha demostrado que la transferencia de la microbiota intestinal de donantes delgados a sujetos con síndrome metabólico puede mejorar la sensibilidad a la insulina (124). Sin embargo, y a pesar de que esta cuestión ha despertado un gran interés científico, requiere ser investigada más profundamente para evaluar, entre otras cosas, los posibles riesgos para el receptor, incluyendo los inmunitarios a largo plazo (233).

Por otra parte, la metagenómica se refiere al estudio del conjunto de genomas de un determinado entorno o ambiente (234). El desarrollo de técnicas independientes del cultivo ha ampliado el conocimiento existente sobre la diversidad de las comunidades microbianas en el tracto GI y, en la actualidad, existen dos métodos principales que permiten la caracterización del microbioma sin necesidad de cultivos bacterianos (235). El primero es la secuenciación de regiones hipervariables del ARN ribosomal (rRNA), generalmente de los genes 16S (para bacterias y arqueas) y 18S (para eucariotas) como marcadores filogenéticos estables. El segundo es la secuenciación metagenómica completa (236), que está permitiendo no sólo caracterizar las diversas comunidades microbianas presentes en los diferentes compartimentos del cuerpo, sino también el conocimiento del repertorio genético funcional completo de la microbiota o el microbioma (237).

## 9. RESUMEN Y CONCLUSIONES

La influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de enfermedades tales como la obesidad está siendo ampliamente estudiada y, a pesar de que los mecanismos específicos que contribuyen a este proceso son aún desconocidos, las alteraciones producidas en el perfil bacteriano intestinal a través de la dieta pueden representar un factor etiológico relevante. De hecho, las personas con exceso de peso presentan diferencias en la microbiota, particularmente en Bacteroidetes y Firmicutes, en relación a personas delgadas. En consecuencia, la manipulación dietética de la microbiota a través de

estrategias que favorezcan el crecimiento de las bacterias “beneficiosas” frente a las descritas como “patógenas” o “patobiontes” se considera una alternativa potencial a la hora de tratar o prevenir el desarrollo de diversas patologías como la obesidad.

El consumo de una dieta alta en grasa y azúcar influye notablemente en la composición de la microbiota intestinal, produciendo modificaciones en el equilibrio bacteriano del intestino e induciendo un perfil bacteriano asociado a la obesidad. La suplementación con polifenoles puede llegar a contrarrestar algunos cambios en dicha microbiota asociados a la obesidad inducida por la dieta.

Las interacciones entre las bacterias intestinales, la dieta, la ingesta de compuestos bioactivos (ej. polifenoles), el metabolismo del huésped y la obesidad están siendo desentrañadas gracias al rápido desarrollo de tecnologías “ómicas”. Así, el análisis de las heces a través de técnicas de metabolómica no dirigida podría detectar y cuantificar el impacto biológico de la dieta sobre el metabolismo y permitir discriminar a los individuos desde un punto de vista nutricional dando lugar potenciales aplicaciones terapéuticas.

#### 10. CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

#### 11. AGRADECIMIENTOS

Los autores desean mostrar su agradecimiento a la Universidad de Navarra (Centro de Investigación en Nutrición), a la red CIBER y al MINECO (proyecto NUTRIGENIO).

#### 12. REFERENCIAS

1. Kleisiaris CF, Sfakianakis C, Papatheanasiou IV. Health care practices in ancient Greece: The Hippocratic ideal. *J Med Ethics Hist Med* 2014; 7: 6.
2. Mitroi N, Mota M. Nutrigenomics/Nutrigenetics. *Rom J Intern Med* 2008; 46: 295-304.
3. Pang G, Xie J, Chen Q, Hu Z. How functional foods play critical roles in human health. *Food Science and Human Wellness* 2012; 1: 26-60.
4. Morgan PJ. Back to the future: the changing frontiers of nutrition research and its relationship to policy. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 190-7.
5. Gotsis E, Anagnostis P, Mariolis A, Vlachou A. *et al.* Health benefits of the Mediterranean Diet: an update of research over the last 5 years. *Angiology* 2015; 66: 304-18.
6. Gargallo Fernandez M, Quiles Izquierdo J, Basulto Marset J, Breton Lesmes I. *et al.* Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). The role of diet in obesity prevention (II/III). *Nutr Hosp* 2012; 27: 800-32.
7. Barja-Fernandez S, Leis R, Casanueva FF, Seoane LM. Drug development strategies for the treatment of obesity: how to ensure efficacy, safety, and sustainable weight loss. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 2391-400.
8. Wells JC. The evolution of human adiposity and obesity: where did it all go wrong? *Dis Model Mech* 2012; 5: 595-607.
9. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell* 2015; 161: 119-32.
10. Haslam D. Obesity: a medical history. *Obes Rev* 8 Suppl 2007; 1: 31-6.
11. Eknayan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 421-7.
12. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet N° 311. 2015. Disponible en: (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>).
13. WHO. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee, Geneva. World Health Organization technical report series 1995; 854: 1-452.
14. Ng M., Fleming T., Robinson M, Thomson B *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766-81.
15. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K. *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378: 804-14.
16. WHO. Development of a WHO global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020. 2013. Disponible en: ([http://www.who.int/nmh/events/2012/draft\\_action\\_plan/en/](http://www.who.int/nmh/events/2012/draft_action_plan/en/) [04 October 2015]).
17. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, Klein S. *et al.* Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 989-94.
18. Speakman JR, O'Rahilly S. Fat: an evolving issue. *Dis Model Mech* 2012; 5: 569-73.
19. Levian C, Ruiz E, Yang X. The pathogenesis of obesity from a genomic and systems biology perspective. *Yale J Biol Med* 2014; 87: 113-26.
20. Waalen J. The genetics of human obesity. *Transl Res* 2014; 164: 293-301.
21. Apalasy YD, Mohamed Z. Obesity and genomics: role of technology in unraveling the complex genetic architecture of obesity. *Hum Genet* 2015; 134: 361-74.
22. Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 297-310.
23. Albuquerque D, Stice E, Rodriguez-Lopez R, Manco L, Nobrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Mol Genet Genomics*. 2015.

24. Marti A, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 1-8.
25. Xia Q, Grant SFA. The genetics of human obesity. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281: 178-90.
26. Stefanie Vandevijvere *et al.* Food energy supply and global obesity. *Bull World Health Organ* 2015; 93: 446-56.
27. Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D, Carter R. *et al.* Changing the future of obesity: science, policy, and action. *Lancet* 2011; 378: 838-47.
28. Anselmino, M, Bammer, T, Fernandez Cebrian, JM, Daoud, F, Romagnoli, G. and Torres, A. Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type 2 diabetes in three European countries(II). *Obes Surg*, 2009; 19: 1542-9.
29. Thompson, DL. The costs of obesity: what occupational health nurses need to know. *Aaohn J*, 2007; 55: 265-70.
30. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 415-28.
31. Zimmata P, Alberti K. G, Serrano Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 371-6.
32. Withrow, D. and Alter, D. A. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obesity Reviews*, 2011; 12: 131-41.
33. Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J Health Econ*. 2012; 31: 19-30.
34. Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Mol Cel Endocrinol* 2010; 316: 104-8.
35. Lee DE, Kehlenbrink S, Lee H, Hawkins M, Yudkin JS. Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E1210-29.
36. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z. *et al.* The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9: 88.
37. Pi-Sunyer FX. The Medical Risks of Obesity. *Obesity Surgery* 2002; 12: S6-S11.
38. Harris K., Kassis A., Major G., Chou C.J. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *J Obes* 2012: 879151.
39. Mar Rodriguez M, Perez D, Javier Chaves F, Esteve E. *et al.* Obesity changes the human gut mycobiome. *Sci Rep* 2015; 5: 14600.
40. Ogilvie LA, Jones BV. The human gut virome: a multifaceted majority. *Front Microbiol* 2015; 6: 918.
41. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA. *et al.* Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 11070-5.
42. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M. *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.
43. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-20.
44. Hooper LV, Gordon JI. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science* 2001; 292: 1115-8.
45. Aagaard K, Petrosino J, Keitel W, Watson M. *et al.* The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters. *FASEB J* 2013; 27: 1012-22.
46. Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, Gibbs RA, Versalovic J. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem* 2009; 55: 856-66.
47. Huse SM, Ye Y, Zhou Y, Fodor AA. A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PLoS One* 2012; 7: e34242.
48. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P. *et al.* The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009; 19: 2317-23.
49. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S. *et al.* A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut* 2013; 62: 146-58.
50. Jeffery IB, O'Toole PW. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients* 2013; 5: 234-52.
51. Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J. Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 374-9.
52. Francino MP. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens* 2014; 3: 769-90.
53. Biagi E, Candela M, Fairweather-Tait S, Franceschi C, Brigidi P. Aging of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age (Dordr)* 2012; 34: 247-67.
54. Tissier H.. Recherches sur la flore intestinale des nourrissons : état normal et pathologique, en G. Carré et C. Naud, Paris 1900.
55. Stout MJ, Conlon B, Landeau M, Lee I. *et al.* Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 226 e221-7.
56. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R. *et al.* The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6: 237-65.
57. Han YW, Redline RW, Li M, Yin L, Hill GB, McCormick TS. *Fusobacterium nucleatum* Induces Premature and Term Stillbirths in Pregnant Mice: Implication of Oral Bacteria in Preterm Birth . *Infection and Immunity*. 2004; 72: 2272-9.
58. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol* 2013; 21: 167-73.
59. Vaishampayan PA, Kuehl JV, Froula JL, Morgan JL. *et al.* Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant. *Genome Biol Evol* 2010; 2: 53-66.

60. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol* 2013; 11: e1001631.
61. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M. *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 11971-5.
62. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr* 2008; 138: 1796S-1800S.
63. Kozyrskyj AL, Bahreinian S, Azad MB. Early life exposures: impact on asthma and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 400-6.
64. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 19-25.
65. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K. *et al.* Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63: 559-6.
66. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol* 2011; 38: 321-31.
67. Le Huerou-Luron I, Blat S, Boudry G, Breast-v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 23-36.
68. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Rochat F, Chassard C. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol* 2014; 16: 2891-904.
69. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF. *et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-21.
70. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I. *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222-7.
71. Hussey S, Wall R, Gruffman E, O'Sullivan L. *et al.* Parenteral antibiotics reduce bifidobacteria colonization and diversity in neonates. *Int J Microbiol* 2011. Article ID 130574, 6 pages, 2011.
72. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 310-8.
73. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 Suppl 2011; 1: 4554-61.
74. Bergstrom A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM. *et al.* Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol* 2014; 80: 2889-900.
75. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol* 2014; 5: 494.
76. Faith JJ, Guruge JL, Charbonneau M, Subramanian S. *et al.* The long-term stability of the human gut microbiota. *Science* 2013; 341: 1237439.
77. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Lone Paslier D. *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-80.
78. Wu Z, Zhao J, Xu H, Lyv Y. *et al.* Maternal quercetin administration during gestation and lactation decrease endoplasmic reticulum stress and related inflammation in the adult offspring of obese female rats. *Eur J Nutr* 2014; 53: 1669-83.
79. Koren O, Knights D, Gonzalez A, Waldron L. *et al.* A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol* 2013; 9: e1002863.
80. Knights D, Ward TL, McKinlay CE, Miller H. *et al.* Rethinking "enterotypes". *Cell Host Microbe* 2014; 16: 433-7.
81. Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T. *et al.* Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 7493-519.
82. Salazar N, Arbolea S, Valdes L, Stanton C. *et al.* The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet* 2014; 5: 406.
83. Biagi E, Candela M, Turrone S, Garagnani P. *et al.* Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol Res* 2013; 69: 11-20.
84. Zapata HJ, Quagliarello VJ. The Microbiota and Microbiome in Aging: Potential Implications in Health and Age-Related Diseases. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63:776-81.
85. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R. *et al.* Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 Suppl 2011; 1: 4586-91.
86. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9: 313-23.
87. Chow J, Tang H, Mazmanian SK. Pathobionts of the Gastrointestinal Microbiota and Inflammatory Disease. *Current opinion in immunology.* 2011; 23:473-80.
88. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R. *et al.* Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010; 5: e10667.
89. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 859-904.
90. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 279-90.



91. Frank DN, Pace NR. Gastrointestinal microbiology enters the metagenomics era. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 4-10.
92. Lopetuso LR, Scaldaferrì F, Franceschi F, Gasbarrini A. The gastrointestinal microbiome - functional interference between stomach and intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 995-1002.
93. Sankar SA, Lagier J-C, Pontarotti P, Raoult D, Fournier P.-E. The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Syst Appl Microbiol* 2015; 38: 276-86.
94. Hold GL, Pryde SE, Russell VJ, Furrì E, Flint HJ. Assessment of microbial diversity in human colonic samples by 16S rDNA sequence analysis. *FEMS Microbiol Ecol* 2002; 39: 33-9.
95. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E. *et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-1638.
96. Lin C.-Y, Lin Y.-J, Chen H.-A. Gut Microbiota: Physiology and Relationship with Inflammatory Bowel Disease. *OJEMD*. 2013; 3, 283-92.
97. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr* 2011; 6: 209-40.
98. Mai V, Ukhanova M, Baer DJ. Understanding the extent and sources of variation in gut microbiota studies; a prerequisite for establishing associations with disease. *Diversity* 2010; 2: 1085-96.
99. Croucher LJ, Bury JP, Williams EA, Riley SA, Corfe BM. Commonly used bowel preparations have significant and different effects upon cell proliferation in the colon: a pilot study. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 54.
100. Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP. *et al.* The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26050.
101. Spasova DS, Surh CD. Blowing on embers: commensal microbiota and our immune system. *Front Immunol* 2014; 5: 318.
102. Doré J, Leclerc M., Juste C., Lepage P. *et al.* 2010. The human intestinal microbiota: from phylogenetics to functional metagenomics. En: *Intestinal Microbiomics: Novel Indicators of Health and Disease* Herborn. Old Herborn University Foundation: 15-22.
103. Doré J, Corthier G. The human intestinal microbiota: *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 34, Supplement 2010; 1: S7-S15.
104. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen L. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 26191-<http://dxdoiorg/10.3402/mehdv26.26191>.
105. Cammarota G, Ianiro G, Cianci R, Bibbo S. *et al.* The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther* 2015; 149: 191-212.
106. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y. *et al.* Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3047-52.
107. Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 6459-65.
108. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A. *et al.* The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris)* 2015; 63: 35-42.
109. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306-14.
110. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014; 63: 1513-21.
111. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E. *et al.* Gut Dysbiosis Is Linked to Hypertension. *Hypertension*. 2015; 65:1331-40.
112. Serino M, Blasco-Baque V, Nicolas S, Burcelin R. Far from the eyes, close to the heart: dysbiosis of gut microbiota and cardiovascular consequences. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 540.
113. Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes Nutr* 2011; 6: 241-60.
114. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV. *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 15718-23.
115. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL. *et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-4.
116. Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, Loh G. *et al.* Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr* 2010; 104: 919-29.
117. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Stahlman M. *et al.* Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. *Cell Metab* 2015; 22: 228-38.
118. Waldram A, Holmes E, Wang Y, Rantalainen M. *et al.* Top-down systems biology modeling of host metabolite-microbiome associations in obese rodents. *J Proteome Res* 2009; 8: 2361-75.
119. Xu Z., Knight R. 2015. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr* 113 Suppl: S1-5.
120. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA. *et al.* High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity. *Gastroenterology* 2009; 137: 1716-24.
121. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 213-23.
122. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE. *et al.* The effect of diet on the human gut microbiome: a

- metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009; 1: 6ra14.
123. Schwartz A, Taras D, Schafer K, Beijer S. *et al.* Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 190-95.
  124. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J. *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-16 e917.
  125. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM. *et al.* Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME* 2011; 5: 220-30.
  126. Greenblum S, Carr R, Borenstein E. Extensive strain-level copy-number variation across human gut microbiome species. *Cell* 2015; 160: 583-94.
  127. Consortium T. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486: 207-14.
  128. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-230.
  129. Villanueva-Millan MJ, Perez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem.* 2015; 71: 509-25.
  130. Degan PH, Taga ME, Goodman AL. Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metab* 2014; 20: 769-78.
  131. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F. *et al.* Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 2013; 24: 160-8.
  132. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev* 6 Suppl 1997; 1: S43-5.
  133. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB. *et al.* Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-9.
  134. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242-9.
  135. Cummings JH, Macfarlane GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J Appl Bacteriol* 1991; 70: 443-59.
  136. Silvester KR, Englyst HN, Cummings JH. Ileal recovery of starch from whole diets containing resistant starch measured in vitro and fermentation of ileal effluent. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 403-11.
  137. Asp NG. Resistant starch--an update on its physiological effects. *Adv Exp Med Biol* 1997; 427: 201-10.
  138. Keenan MJ, Zhou J, Hegsted M, Pelkman C. *et al.* Role of resistant starch in improving gut health, adiposity, and insulin resistance. *Adv Nutr* 2015; 6: 198-205.
  139. Chassard C, Delmas E, Robert C, Bernalier-Donadille A. The cellulose-degrading microbial community of the human gut varies according to the presence or absence of methanogens. *FEMS Microbiol Ecol* 2010; 74: 205-13.
  140. Lairon D, Bertrais S, Vincent S, Arnault N. *et al.* Dietary fibre intake and clinical indices in the French Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SU. IMAX) adult cohort. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 11-5.
  141. Chassard C, Delmas E, Robert C, Lawson PA, Bernalier-Donadille A. *Ruminococcus champanellensis* sp. nov, a cellulose-degrading bacterium from human gut microbiota. *Int J Syst Evol Microbiol* 2012; 62: 138-43.
  142. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 12: 303-10.
  143. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA. *et al.* [Prebiotics: concept, properties and beneficial effects]. *Nutr Hosp* 31 Suppl 2015; 1: 99-118.
  144. Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 67-72.
  145. Neis EP, Dejong CH, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients* 2015; 7: 2930-46.
  146. Miller TL, Wolin M. Fermentations by saccharolytic intestinal bacteria. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 164-72.
  147. Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol* 2009; 11: 2112-22.
  148. Bergman EN. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol Rev* 1990; 70: 567-90.
  149. McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 338-42.
  150. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M. *et al.* Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1519-28.
  151. Puddu A., Sanguineti R., Montecucco F., Viviani G.L. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm*: 2014; 162021.
  152. Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes* 2015; 39: 1331-8.
  153. Wolever TM, Brighenti F, Royall D, Jenkins AL, Jenkins DJ. Effect of rectal infusion of short chain fatty acids in human subjects. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1027-33.
  154. Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS, Gopalacharyulu P. *et al.* The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res* 2010; 51: 1101-12.
  155. Nair S, Cope K, Risby TH, Diehl AM. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration: potential implications for the pathogenesis of

- nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1200-4.
156. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J. *et al.* Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241-1244.
  157. Kimura, I, Inoue, D, Hirano, K, & Tsujimoto, G. The SCFA Receptor GPR43 and Energy Metabolism. *Frontiers in Endocrinology*. 2014; 5: 85. <http://doi.org/10.3389/fendo.2014.00085>.
  158. Chambers E.S., Morrison D.J., Frost G.. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? *Proc Nutr Soc*. 2014; 1-9.
  159. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE. *et al.* Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein-Coupled Receptor FFAR2. *Diabetes* 2012; 61: 364-71.
  160. Delzenne N, Blundell J, Brouns F, Cunningham K. *et al.* Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. *Obes Rev* 2010; 11: 234-50.
  161. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients* 2011; 3: 858-76.
  162. Mattace Raso G, Simeoli R, Russo R, Iacono A. *et al.* Effects of sodium butyrate and its synthetic amide derivative on liver inflammation and glucose tolerance in an animal model of steatosis induced by high fat diet. *PLoS One* 2013; 8: e68626.
  163. Saemann MD, Bohmig GA, Osterreicher CH, Burtscher H. *et al.* Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB J* 2000; 14: 23802.
  164. Roelofsen H, Priebe MG, Vonk RJ. The interaction of short-chain fatty acids with adipose tissue: relevance for prevention of type 2 diabetes. *Benef Microbes* 2010; 1: 433-7.
  165. Daly K, Shirazi-Beechey SP. Microarray analysis of butyrate regulated genes in colonic epithelial cells. *DNA Cell Biol* 2006; 25: 49-62.
  166. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Endo TA. *et al.* Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446-50.
  167. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 979-84.
  168. Sukonina V, Lookene A, Olivecrona T, Olivecrona G. Angiopoietin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 17450-5.
  169. Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012; 3: 27-43.
  170. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Gerardi V, Lopetuso L, Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 Suppl: S12-17.
  171. Jung HC, Eckmann L, Yang SK, Panja A. *et al.* A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. *J Clin Invest* 1995; 95: 55-65.
  172. Kagnoff MF. The intestinal epithelium is an integral component of a communications network. *J Clin Invest* 2014; 124: 2841-3.
  173. Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Greenwood-Van Meerveld B, Verne GN. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 503-12.
  174. Pull SL, Doherty JM, Mills JC, Gordon JI, Stappenbeck TS. Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 99-104.
  175. Shirkey TW, Siggers RH, Goldade BG, Marshall JK. *et al.* Effects of commensal bacteria on intestinal morphology and expression of proinflammatory cytokines in the gnotobiotic pig. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 1333-45.
  176. Strober W, Fuss IJ, Blumberg RS. The immunology of mucosal models of inflammation. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 495-549.
  177. Mason KL, Huffnagle GB, Noverr MC, Kao JY. Overview of gut immunology. *Adv Exp Med Biol* 2008; 635: 1-14.
  178. de Kivit S, Tobin MC, Forsyth CB, Keshavarzian A, Landay AL. Regulation of Intestinal Immune Responses through TLR Activation: Implications for Pro- and Prebiotics. *Front Immunol* 2014; 5: 60.
  179. Chung H, Pamp SJ, Hill JA, Surana NK. *et al.* Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell* 2012; 149: 1578-93.
  180. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 135-145.
  181. Metchnikoff II. *The prolongation of life: optimistic studies.* Springer Publishing Company 2004
  182. Zatorski H, Fichna J. What is the Future of the Gut Microbiota-Related Treatment? Toward Modulation of Microbiota in Preventive and Therapeutic Medicine. *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 19.
  183. Conlon, MA, Bird AR. The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients* 2015; 7: 17-44. <http://doi.org/10.3390/nu7010017>
  184. yan KK, Seeley RJ. Food as a Hormone. *Science* 2013; 339: 918-9.
  185. Dore J, Blottiere H. The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health. *Curr Opin Biotechnol* 2015; 32: 195-9.
  186. Janssen AW, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health. *FASEB J*. 2015; 29: 3111-23.
  187. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M. *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and

- rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14691-6.
188. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K. *et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-8.
  189. Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP. *et al.* Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 111-20.
  190. Bernstein C, Holubec H, Bhattacharyya AK, Nguyen H. *et al.* Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Arch Toxicol* 2011; 85: 863-71.
  191. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M. *et al.* Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun* 2014; 5: 3654.
  192. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB. *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-63.
  193. Kong LC, Holmes BA, Cotillard A, Habi-Rachedi F. *et al.* Dietary patterns differently associate with inflammation and gut microbiota in overweight and obese subjects. *PLoS One* 2014; 9: e109434.
  194. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E. *et al.* Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013; 500: 585-8.
  195. Salonen A, Lahti L, Salojarvi J, Holtrop G. *et al.* Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. *ISME* 2014; J 8: 2218-30.
  196. Korpela K, Flint HJ, Johnstone AM, Lappi J. *et al.* Gut microbiota signatures predict host and microbiota responses to dietary interventions in obese individuals. *PLoS One* 2014; 9: e90702.
  197. Nagpal R, Yadav H, Marotta F. Gut microbiota: the next-gen frontier in preventive and therapeutic medicine? *Front Med (Lausanne)* 2014; 1: 15.
  198. Lopez-Legarrea P, Fuller NR, Zulet MA, Martinez JA, Caterson ID. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014; 23: 360-8.
  199. Louis P, Scott KP, Duncan SH, Flint HJ. Understanding the effects of diet on bacterial metabolism in the large intestine. *J Appl Microbiol* 2007; 102: 1197-208.
  200. Maukonen J, Saarela M. Human gut microbiota: does diet matter? *Proc Nutr Soc* 2015; 74: 23-36.
  201. Hobden MR, Guerin-Deremaux L, Rowland I, Gibson GR, Kennedy OB. Potential anti-obesogenic properties of non-digestible carbohydrates: specific focus on resistant dextrin. *Proc Nutr Soc* 2015; 74: 258-67.
  202. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G. *et al.* High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1062-72.
  203. Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM, Bird AR. Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *Br J Nutr* 2009; 101: 1493-502.
  204. Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR. *et al.* The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 216-23.
  205. Cardona F, Andres-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuno MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem* 2013; 24: 1415-22.
  206. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125: 1401-12.
  207. Gibson G.R., Scott K.P., Rastall R.A., Tuohy K.M. *et al.* Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods*: 2010; 7: 1-19.
  208. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR. *et al.* Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-514.
  209. Miniello VL, Colasanto A, Cristofori F, Diaferio L. *et al.* Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta*. 2015; 451(Pt A): 88-96.
  210. Wang J, Tang H, Zhang C, Zhao Y. *et al.* Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME* 2015; J9: 1-15.
  211. Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Munoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Anna Nutr Metab* 2012; 61: 160-74.
  212. Lopez P, Gueimonde M, Margolles A, Suarez A. Distinct Bifidobacterium strains drive different immune responses in vitro. *Int J Food Microbiol* 2010; 138: 157-65.
  213. Moroti C, Souza Magri LF, de Rezende Costa M, Cavallini DC, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 29.
  214. Malaguarnera M, Gargante MP, Malaguarnera G, Salmeri M. *et al.* Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 199-206.
  215. Orio F., Tafuri D., Ascione A., Marciano F. *et al.* 2014. Lifestyle changes in the management of adulthood and childhood obesity. *Minerva Endocrinol* 2014 Dec 17. [Epub ahead of print]
  216. Aronne LJ. Evolving directions in obesity management. *J Fam Pract* 2014; 63: S27-33.
  217. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD. *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the

- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2985-3023.
218. Fitch A, Everling L, Fox C, Goldberg J. *et al.* Prevention and management of obesity for adults. 2013. Disponible en: ([https://www.wicisi.org/guidelines\\_more/catalog\\_guidelines\\_and\\_more/catalog\\_guidelines/catalog\\_endocrine\\_guidelines/obesity\\_adults/](https://www.wicisi.org/guidelines_more/catalog_guidelines_and_more/catalog_guidelines/catalog_endocrine_guidelines/obesity_adults/))
219. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56: 465-72.
220. Solas M, Milagro FI, Martínez-Urbistondo D, Ramirez MJ, Martínez JA. Precision Obesity Treatments Including Pharmacogenetic and Nutrigenetic Approaches. *Trends Pharmacol Sci*. 2016; [Epub ahead of print].
221. Di Dalmazi G, Vicennati V, Pasquali R, Pagotto U. The unrelenting fall of the pharmacological treatment of obesity. *Endocrine* 2013; 44: 598-609.
222. Vasudeva N, Yadav N, Sharma SK. Natural products: a safest approach for obesity. *Chin J Integr Med* 2012; 18: 473-80.
223. Mohamed GA, Ibrahim SRM, Elkhayat ES, El Dine RS. Natural anti-obesity agents. *B-FOPCU*, 2014; 52: 269-84.
224. Pan MH, Lai CS, Ho CT. Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food Funct* 2010; 1: 15-31.
225. Andrés-Lacueva C., Medina-Remón A., Llorach R., Urpi-Sarda M. *et al.* Phenolic Compounds: Chemistry and Occurrence in Fruits and Vegetables. En: *Fruit and Vegetable Phytochemicals*. Wiley-Blackwell 2009; pp. 53-88.
226. Nabavi SF, Russo GL, Daglia M, Nabavi SM. Role of quercetin as an alternative for obesity treatment: you are what you eat!. *Food Chem* 2015; 179: 305-310.
227. Gambini J., Ingles M., Olaso G., Lopez-Grueso R. *et al.* Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 837042.
228. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA. *et al.* Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2015; 28: 42-66.
229. Van den Abbeele P, Verstraete W, El Aidy S, Geirnaert A, Van de Wiele T. Prebiotics, faecal transplants and microbial network units to stimulate biodiversity of the human gut microbiome. *Microb Biotechnol* 2013; 6: 335-40.
230. Borgia G, Maraolo AE, Foggia M, Buonomo AR, Gentile I. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: back to the future. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1001-14.
231. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 88-96.
232. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S. *et al.* Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 102-11.
233. Singh R, Nieuwdorp M, ten Berge IJ, Bemelman FJ, Geerlings SE. The potential beneficial role of faecal microbiota transplantation in diseases other than *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1119-1125.
234. Thomas T, Gilbert J, Meyer F. Metagenomics - a guide from sampling to data analysis. *Microb Inform Exp* 2012; 2: 3.
235. Hamady M, Knight R. Microbial community profiling for human microbiome projects: Tools, techniques, and challenges. *Genome Res* 2009; 19: 1141-52.
236. Rondon MR, August PR, Bettermann AD, Brady SF. *et al.* Cloning the soil metagenome: a strategy for accessing the genetic and functional diversity of uncultured microorganisms. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 2541-7.
237. Preidis GA, Hotez PJ. The newest "omics"-metagenomics and metabolomics-enter the battle against the neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0003382.
238. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V. *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-31.
239. Rabot S, Membrez M, Bruneau A, Gerard P. *et al.* Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J* 2010; 24: 4948-4959.
240. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J. *et al.* Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214.
241. Duca FA, Sakar Y, Lepage P, Devime F. *et al.* Replication of obesity and associated signaling pathways through transfer of microbiota from obese-prone rats. *Diabetes* 2014; 63: 1624-36.

#### Lista de abreviaturas

AGCC, Ácidos grasos de cadena corta; AMPK, Proteína quinasa activada por AMP; ANGPTL-4, Proteína similar a angiopoyetina 4; BDNF, Factor neurotrófico derivado del cerebro; BMI, Índice de masa corporal; ChREBP, Proteína de unión al elemento de respuesta a hidratos de carbono; COX2, Ciclooxygenasa-2; DM2, Diabetes Mellitus tipo 2; ECV, Enfermedad/es cardiovascular/es; EPS, Exopolisacáridos; FFR, Receptor de ácido graso libre; FIAF, Factor adiposo inducido por el ayuno; FMT, Trasplante fecal de microbiota; GF, *Germ-free*; GI, Gastrointestinal; GLP-1, Péptido similar al glucagón tipo 1; HAT, Acetiltransferasa de histonas; HDAC, Desacetilasa de histonas; HMP, *Human Microbiome Project*; IBD, Enfermedad inflamatoria intestinal; IBS, Síndrome de colon irritable; IL, Interleucina; IMOS, Isomalto-oligosacáridos; iNOS, Óxido nítrico sintasa

inducible; LDL, Lipoproteína de baja densidad; LEP, Leptina; LEPR, Receptor de leptina; LPL, Lipoproteína lipasa; MC4R, Receptor de melanocortina 4; NF- $\kappa$ B, Factor nuclear Kappa  $\beta$ ; NIH, *National Institute of Health*; NTRK2, Receptor tipo 2 de tirosín quinasa neurotrófica; PDX, Polidextrosa; PGC-1 $\alpha$ , Coactivador 1 $\alpha$  del receptor activado por proliferadores peroxisómicos; POMC, Proopiomelanocortina; POS, Pecto-oligosacáridos; PRR, Receptor de reconocimiento de patrones; PYY, Péptido tirosina-tirosina; rRNA, ARN ribosomal; RS, Almidón resistente; SIM1, homólogo *single-minded* 1; SO, Oligosacáridos de soja; SREBP-1c, Elemento de respuesta a esteroides de la proteína de unión 1c; TCR- $\alpha$ , Receptor- $\alpha$  de linfocitos T; TNF- $\alpha$ , Factor de necrosis tumoral alfa; UFC, Unidades formadoras de colonias; VCAM-1, Molécula de adhesión vascular-1; VLDL, Lipoproteína de muy baja densidad; WHO, *World Health Organization*; XOS, Xilo-oligosacáridos.



## Functional foods: interest and current situation

**Title in Spanish:** *Alimentos funcionales y obesidad. Interés y realidad*

Esperanza Torija Isasa<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Dpto. de Nutrición y Bromatología II. Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

**ABSTRACT:** Overweight and obesity are current health problems linked to life-style changes, and more specifically to feeding. Trying to reduce health related problems, several products have appeared although their properties have not been assessed. On the other hand, due to science progression foods for special regimes and food that can help overweight or obesity people are available, without forgetting the importance of consuming conventional foods, within a specific and balanced diet design for losing weight. In the 80's the so called functional foods emerged in Japan, widely spread in the world, meaning a potential aid for people with overweight/obesity. In the present paper we will speak about ingredients and functional foods that could warrant health benefits for people needing to lose weight.

**RESUMEN:** El sobrepeso y la obesidad son problemas de la sociedad actual que pueden llegar a ser muy graves y que derivan de los cambios en la forma de vida y, concretamente, de la alimentación. En el intento de dar solución a estos problemas de salud, surgen productos cuyas propiedades no están avaladas por investigaciones serias. Pero, por otra parte, la ciencia avanza y van apareciendo alimentos para regímenes especiales, alimentos que pueden ayudar a las personas con sobrepeso u obesidad, sin olvidar la importancia de los alimentos convencionales, dentro de una dieta equilibrada y específica para la pérdida de peso. En la década de los ochenta del siglo pasado surgieron en Japón los denominados alimentos funcionales, ampliamente extendidos en el mundo y muchos de los cuales pueden ser una importante ayuda en el caso que nos ocupa. A lo largo de este trabajo intentaremos aclarar conceptos y conocer componentes y alimentos funcionales cuyas propiedades puedan ser beneficiosas para la salud de las personas con problemas de exceso de peso.

\* **Corresponding Author:** metorija@ucm.es

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 260-276

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

**Language of Manuscript:** Spanish

### 1. INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad son problemas de la sociedad actual y de ellos derivan otros trastornos de salud, que pueden llegar a ser muy graves. La preocupación de los consumidores y de los profesionales sanitarios por mantener o reducir el peso corporal hace que los profesionales traten de aconsejar a los primeros sobre la mejor forma de hacerlo.

Los cambios en la conducta alimentaria se deben a que la sociedad actual está inmersa en una serie de variaciones en todos los ámbitos de la vida, que repercuten en la alimentación; estos cambios son: modificación del tiempo de trabajo, aumento del nivel de vida, una tecnología alimentaria muy avanzada que permite un mayor número de los más variados alimentos al alcance de la mano, la publicidad etc. Estos factores, junto a las nuevas tendencias en el tiempo de ocio y a una disminución del ejercicio físico, explican el aumento de la prevalencia de obesidad y de enfermedades crónicas no transmisibles, que acompañan los procesos de mejora económica y de aumento de las expectativas de vida de la población (1).

La dieta ha cambiado de forma sustancial a lo largo del siglo XX; se ha generalizado una alimentación de alto valor calórico, con un elevado aporte de azúcares sencillos

y grasa. En general, en los países industrializados, ha aumentado el consumo de alimentos ricos en proteínas animales, abandonando el de alimentos tradicionales y dándose una sustitución por dietas hipergrasas, hiperproteicas, ricas en sal, azúcar y pobres en fibra.

A la hora de reducir el peso corporal, debemos preguntarnos cómo y a qué recurren aquellas personas que quieren adelgazar. Sabemos que en muchas ocasiones se acude a productos cuyo uso se difunde por medio de una propaganda poco seria. En otras ocasiones se utilizan productos para regímenes especiales y, finalmente, hay que considerar la importancia de los alimentos convencionales, dentro de una dieta equilibrada y específica para la pérdida de peso.

Desde la década de los ochenta del siglo pasado fueron surgiendo alimentos destinados a personas con determinados problemas de salud: alimentos sin gluten, ligeros o *light*, con menos sal, que proporcionen menos energía, etc. En Japón surgen los alimentos funcionales, como un nuevo concepto de alimentos, que se desarrollaron específicamente para mejorar la salud y reducir el riesgo de contraer enfermedades (2). En Europa y en Estados Unidos se estudiaron nuevos productos alimenticios considerando la posibilidad de incluir en el

etiquetado o en la publicidad recomendaciones sobre la utilidad de los alimentos para la salud. En la década de los noventa, la FDA estableció la posibilidad de incluir declaraciones de propiedades saludables tales como la relación entre calcio y osteoporosis, sodio e hipertensión, grasa saturada, colesterol y enfermedad coronaria, folato y defectos del tubo neural, azúcar y caries dental, entre otras en el etiquetado y en educación nutricional (2-4).

Poco a poco, a nivel internacional, fue surgiendo la necesidad de regular los diferentes productos alimenticios, lo que se inició con fuerza a finales del siglo XX. Por otra parte, los consumidores necesitan tener la certeza de que las afirmaciones sobre las propiedades beneficiosas de los alimentos y las indicaciones que les acompañen son reales, por lo que tiene que existir un marco legal que controle dichas indicaciones, lo que se tiene que basar, en todos los casos, en pruebas científicas.

Entre los distintos alimentos destinados de forma especial a su consumo por parte de las personas con sobrepeso u obesidad tenemos que pensar en aquellos específicos para una alimentación dirigida a paliar este problema, o bien a alimentos y/o ingredientes de los mismos que facilitan su resolución. Nos referimos a los preparados alimenticios para regímenes dietéticos y/o especiales, productos alimenticios destinados a ser utilizados en dietas de bajo valor energético para reducción de peso, complementos alimenticios, alimentos funcionales, etc.

En primer lugar vamos a considerar cuáles son los tipos de alimentos preparados de forma específica para la alimentación de personas de exceso de peso y cuál es la normativa que los regula, para referirnos después a algunos de los alimentos y/o ingredientes de los mismos que se utilizan de forma generalizada y que pueden servir de ayuda en estos casos. Hay que destacar que dichos alimentos o ingredientes se autorizan de forma oficial cuando las investigaciones demuestran su acción, lo que permitirá que, tras su estudio por los organismos oficiales, se permita su uso y las recomendaciones sobre su utilidad, para que se incluyan entre los recomendables.

## **2. TIPO DE PRODUCTOS Y NORMATIVAS QUE LOS REGULAN**

Es importante conocer, al menos brevemente, cuáles son los tipos de productos sometidos a disposiciones legales, comunitarias y nacionales, y que son útiles en regímenes de pérdida de peso. Existen normas europeas que se trasponen a nuestra legislación y, a continuación, haremos referencia a las más importantes y básicas en relación al tema que nos ocupa; la legislación es algo dinámico y una vez sentadas las bases de la normativa relacionada con distintos productos, van apareciendo nuevos documentos que no citamos porque harían demasiado extenso este documento. Vamos a referirnos a los preparados alimenticios para regímenes dietéticos, los complementos alimenticios, alimentos ligeros o light, comentando algunas de las normas de mayor interés, para adentrarnos finalmente en los alimentos e ingredientes

funcionales.

### *2.1. Preparados alimenticios para regímenes dietéticos y/o especiales*

Este tipo de productos se incluyó en el RD 2685/1976, de 16 de octubre, que recoge la Reglamentación-Técnico Sanitaria para Preparados alimenticios para Regímenes Dietéticos y/o Especiales. Tras diferentes modificaciones, la última actualización es de agosto de 2014. En este RD se indica que se trata de alimentos elaborados, según fórmulas autorizadas por la Dirección General de Sanidad, de composición y/o características especiales y que satisfacen necesidades fisiológicas, bien de las personas sanas o de aquellas otras cuyos procesos de asimilación o metabolismo se encuentran alterados (5).

Considera tipos de preparados alimenticios para regímenes dietéticos y/o especiales tales como: alimentos que satisfacen las exigencias fisiológicas especiales de nutrición de las personas sanas: alimentos para niños lactantes, poslactantes y de corta edad; alimentos complementarios o para situaciones de esfuerzo y desgaste. Alimentos para regímenes nutricionales específicos: sin gluten; de reducido contenido en ciertos aminoácidos o sin ellos; con reducido contenido en calorías; ricos en calorías; con variaciones cuali-cuantitativas en grasas, carbohidratos, proteínas, sales o iones; alimentos hipoalergénicos y para diabéticos. Alimentos especiales considerados tradicionalmente como específicos para regímenes dietéticos: levaduras; germen de trigo; polen, jalea real; alimentos no refinados (cereales y harinas integrales, azúcar moreno, etc.; aceites y grasas con alto contenido en ácidos grasos esenciales. Alimentos especiales administrados por medio de sonda. Alimentos para regímenes dietéticos y/o especiales enriquecidos.

En el RD 1809/1991, de 13 de diciembre, se modificó la Reglamentación Técnico-Sanitaria para la elaboración, circulación y comercio de preparados alimenticios para regímenes dietéticos y/o especiales, aprobada por el Real Decreto 2685/1976, de 16 de octubre. Los define la Directiva 89/398/CEE, del siguiente modo: "*Los productos alimenticios destinados a una alimentación especial son aquellos que, por su composición peculiar o por el particular proceso de su fabricación, se distinguen claramente de los productos alimenticios de consumo corriente, son apropiados para el objetivo nutritivo señalado y se comercializan indicando que responden a dicho objetivo*". En su único anexo establece la relación de productos alimenticios que deberán ser objeto de legislación específica mediante reglamentaciones técnico-sanitarias. En dicha relación figuran, entre otros, los productos alimenticios de escaso o reducido valor energético destinados al control de peso, dada su posible incidencia en la salud pública. La última actualización, fue publicada el 25/12/1991, con entada en vigor a partir del 14/01/1992. En este RD 1809/1991 se consideran equivalentes los términos "Preparado alimenticio para regímenes dietéticos y/o especiales" y "Producto alimenticio destinado a una alimentación especial" (6).



Se incluyen, entre otros, los productos alimenticios de escaso o reducido valor energético, destinados al control de peso.

En el RD 1430/1997, de 15 de septiembre, se aprueba la Reglamentación Técnico Sanitaria específica de los Productos destinados a ser utilizados en Dietas de Bajo Valor Energético para reducción de peso (7) y RD 868/2008, de 23 de mayo (8), por el que se modifica el Real Decreto 1430/1997, texto consolidado en 2008, en que se hace alusión al Reglamento (CE) N° 1924/2006 sobre propiedades / alegaciones de salud (11).

En esta Reglamentación dichos productos se definen del siguiente modo: “*Los productos alimenticios que se emplean en dietas de bajo valor energético para reducción de peso son aquellos de formulación especial que, utilizados de acuerdo con las instrucciones del fabricante, sustituyen total o parcialmente la dieta diaria*”.

Estos productos alimenticios se dividen en dos

**Tabla 1. Preparados alimenticios para regímenes dietéticos y/o especiales.**

	<b>SUSTITUCIÓN DIETA COMPLETA</b>	<b>SUSTITUCIÓN UNA O VARIAS COMIDAS</b>
<b>ENERGÍA (kcal)</b>	<b>Ración diaria 800 – 1200</b>	<b>Por comida 200 – 400</b>
<b>PROTEÍNA (g)</b>	<b>25 – 50 % de la E del producto ≤ 125 g</b>	<b>25 – 50 % de la E del producto</b>
<b>GRASA (g)</b>	<b>≤ 30% de la E del producto &gt; 4,5 g de ácido linoleico</b>	<b>≤ 30% de la E del producto &gt; 1 g de ácido linoleico</b>
<b>FIBRA ALIMENTARIA (g)</b>	<b>10 – 30</b>	<b>10 – 30</b>
<b>VITAMINAS Y MINERALES</b>	<b>≥ 100 % de cantidades reseñadas Cuadro I</b>	<b>≥ 100 % de cantidades reseñadas Cuadro II</b>

Tomado del Real Decreto 1430/1997 (7).

En el artículo 1 de la Directiva 2007/29/CE de la Comisión de 30 de mayo de 2007 por la que se modifica la Directiva 96/8/CE relativa a los alimentos destinados a ser utilizados en dietas de bajo valor energético para reducción de peso, se dice: “El etiquetado, la publicidad y la presentación de los productos en cuestión no contendrá ninguna referencia al ritmo o a la magnitud de la pérdida de peso a que puede llevar su consumo» (9).

En el año 2011, FESNAD-SEEDO (10) elaboró un documento de consenso sobre “Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos”. En

categorías: productos destinados a sustituir íntegramente la dieta diaria completa y productos destinados a sustituir una o varias comidas; en ambos casos deberán aportar una cantidad mínima de vitaminas y minerales que se especifican en el propio RD (**Tabla 1**) (7). El etiquetado de estos productos debe contener obligatoriamente la siguiente información: Valor energético disponible, expresado en kcal y kJ; contenido de proteínas, hidratos de carbono y grasas, en gramos; contenido de vitaminas y minerales en mg o µg por ración. Contenido de otros nutrientes. Además, es aconsejable la inclusión de otras especificaciones, como: instrucciones para su correcta utilización, indicando la importancia de seguir dichas recomendaciones, la importancia de ingerir un volumen adecuado de líquidos, así como la advertencia de un posible efecto laxante. No deben hacer referencia al ritmo de pérdida de peso.

él, al hablar de dietas de sustitución de comidas se hace referencia a la posibilidad de sustitución del total de la dieta, sustitución total de una o varias comidas o bien sustitución parcial de comidas o de refrigerios (snacks). Se indica que estos productos presentan una composición conocida y constante que puede facilitar el cumplimiento terapéutico, al tiempo que disminuye el riesgo de deficiencia de nutrientes esenciales. Este tipo de tratamiento dietético se suele utilizar en el contexto de una pauta estructurada que incluye además ejercicio y cambios en la conducta en el estilo de vida.

La composición de los productos es muy variable, así como su presentación: batidos, barras, galletas y otros.

Algunos de ellos están destinados a la sustitución de una comida principal, la comida o la cena. En este caso, suelen aportar menos de 250 kcal, y 15-18 g de proteínas por ración, unos 18-25 g de hidratos de carbono y una cantidad menor de grasa, en torno a los 5-8 g por ración. Los productos están enriquecidos con vitaminas y minerales. Muchos de ellos incorporan fibra con la finalidad de inducir un efecto saciante potencial que facilite el cumplimiento con la pauta de alimentación, además de prevenir el estreñimiento.

Otros preparados están diseñados para que puedan sustituir parte de una comida o bien constituyen un tentempié. En este caso el aporte calórico suele oscilar entre 80 y 150 kcal. por ración; aportan asimismo una cantidad importante de proteínas (más del 30 % por ración).

De gran interés es el Reglamento (CE) N° 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos, que entró en vigor el 1 de julio de 2007, que va a determinar la forma de proceder en lo que se refiere a numerosas declaraciones en relación a los distintos alimento (11). Este Reglamento se aplicará a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables efectuadas en las comunicaciones comerciales, ya sea en el etiquetado, en la presentación o la publicidad de los alimentos que se suministren como tales al consumidor final, incluidos los alimentos comercializados sin envase o suministrados a granel. En el artículo 2, sobre definiciones dice: “*Se entenderá por ‘declaración nutricional’ cualquier declaración que*

*afirme, sugiera o dé a entender que un alimento posee propiedades nutricionales benéficas específicas, y se entenderá por ‘declaración de propiedades saludables’ cualquier declaración que afirme, sugiera o dé a entender que existe una relación entre una categoría de alimentos, un alimento o uno de sus constituyentes, y la salud”*. En el artículo 12 se incluyen las restricciones en el uso de determinadas propiedades saludables y se dice: “*No se autorizarán las siguientes declaraciones de propiedades saludables: a) las declaraciones que sugieran que la salud podría verse afectada si no se consume el alimento de que se trate; b) las declaraciones que hagan referencia al ritmo o la magnitud de la pérdida de peso”* (11).

Las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables deberán basarse y fundamentarse en pruebas científicas generalmente aceptadas.

También es preciso tener en cuenta el Reglamento (UE) N° 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 trata sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) no 1924/2006 y (CE) no 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan otras directivas (12).

En el Reglamento (UE) N° 432/2012 de la Comisión de 16 de mayo de 2012 por el que se establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños (13). A continuación se recogen algunos ejemplos referentes a sustitutos de comidas para el control de peso y de sustitutos de azúcar (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Declaración de propiedades de sustitutos de comidas.**

Nutriente, sustancia, alimento o categoría de alimentos.	Declaración.	Condiciones de uso de la declaración.
Sustitutivos de comida para el control del peso.	La sustitución de una comida al día por un sustitutivo de la comida en una dieta baja en calorías contribuye a mantener el peso después de haber adelgazado.	Para que un producto pueda llevar esta declaración, el alimento ha de cumplir los requisitos establecidos en la Directiva 96/8/CE en relación con los productos alimenticios contemplados en el artículo 1, apartado 2, letra b), de dicha Directiva. Para lograr el efecto declarado, debe reemplazarse una comida al día con el sustitutivo de la comida.
Nutriente, sustancia, alimento o categoría de alimentos.	Declaración.	Condiciones de uso de la declaración.
Sustitutivos de comida para el control del peso.	La sustitución de dos comidas al día por sustitutivos de la comida en una dieta baja en calorías ayuda a adelgazar.	Para que un producto pueda llevar esta declaración, el alimento debe cumplir los requisitos establecidos en la Directiva 96/8/CE en relación con los productos alimenticios contemplados en el artículo 1, apartado 2, letra b), de dicha Directiva. Para lograr el efecto declarado, deben reemplazarse dos comidas al día con los sustitutivos de la comidas.

Tomado del Reglamento (UE) 432/2012 (13).

Aunque lo citeamos al final, la base de muchas de las consideraciones actuales sobre nuevos alimentos parte del Reglamento (CE) N° 258/97 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de enero de 1997 sobre nuevos alimentos y nuevos ingredientes alimentarios (14). A partir de él se van aprobando y tomando decisiones sobre nuevos alimentos y nuevos ingredientes alimentarios que aparecen publicadas para su uso, de las cuales veremos algún ejemplo.

Más adelante haremos referencia a casos concretos descritos en estos Reglamentos. Todos ellos y sus modificaciones se pueden consultar en la página web de AECOSAN <http://aesan.msssi.gob.es/>.

## 2.2. Complementos alimenticios

En el caso de dietas en que la reducción de la ingesta sea muy elevada, siempre bajo la orientación y el consejo médico, y en que se pueda producir un bajo aporte de vitaminas y minerales, puede recurrirse al aporte de los mismos a través de suplementos o complementos alimenticios. Bello (15) recoge el concepto de suplementos alimenticios, que fueron definidos como tal por la FDA en 1994. Son *“Sustancias incorporadas a un alimento para incrementar la ingesta diaria de vitaminas, minerales, aminoácidos, etc., y prevista para ser tomado bajo la forma de píldoras, cápsulas, pastillas o líquido, pero nunca como un alimento convencional o como un único producto alimenticio dentro de una comida”*. Se comercializan como “barritas”, formas líquidas o píldoras, que suelen ser fuentes concentradas de algún componente puro, como vitaminas o fitonutrientes. No obstante, a veces, un consumo excesivo de estos suplementos puros puede implicar alteraciones en su absorción intestinal o provocar interferencias con la absorción de otros nutrientes.

La Directiva básica sobre complementos alimenticios es la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002 Relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios (16).

El Real Decreto 1275/2003, de 10 de octubre, relativo a los complementos alimenticios, incorporó al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002, ya mencionada (17). Posteriormente se derogó este RD y se redactó uno nuevo plenamente ajustado a las prescripciones de la Directiva 2002/46/CE (16).

Relativo a los complementos alimenticios, en el RD 1487/2009, de 26 de septiembre, se indica que el objetivo del mismo sigue siendo regular aquellos productos alimenticios consistentes en fuentes concentradas de nutrientes y que se presentan con la finalidad de complementar la ingesta de tales nutrientes en la dieta normal, ya que aunque en circunstancias normales, una dieta adecuada y equilibrada proporciona todos los nutrientes necesarios para el normal desarrollo y mantenimiento de un organismo sano, las investigaciones realizadas demuestran que esta situación ideal no se da en la práctica para todos los nutrientes, ni para todos los grupos de población (18).

La definición de Complementos alimenticios es la siguiente: *“Los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias”*.

Se indica asimismo: *“El etiquetado, la presentación y la publicidad de los complementos alimenticios no incluirán ninguna afirmación que declare o sugiera que una dieta equilibrada y variada no aporta las cantidades adecuadas de nutrientes en general”*.

## 2.3. Productos ligeros o light

Una alternativa más, de productos alimenticios de utilidad en regímenes de pérdida de peso, sería la que constituyen los alimentos “ligeros” o “light”, que son alimentos manufacturados, similares a los tradicionales, en los cuales el contenido energético es más bajo debido a la reducción en la proporción de algunos de sus ingredientes o componentes característicos.

Están contemplados en el Reglamento (CE) N° 1924/2006 (11). En dicho Reglamento se incluyen alimentos de bajo valor energético, valor energético reducido, sin aporte energético, de bajo contenido de grasa, sin grasa, bajo contenido de grasas saturadas, sin grasas saturadas, bajo contenido de azúcares, sin azúcares, sin azúcares añadidos (**Tabla 3**).

Tabla 3. Declaraciones sobre alimentos.

	Especificaciones básicas	Otras especificaciones
<b>Bajo valor energético</b>	< 40 kcal (170 kJ)/100 g Sólidos < 20 kcal (80 kJ)/100 mL Líquidos	<b>Edulcorantes</b> < 4 kcal (17 kJ) por porción (equivalentes a 6 g de sacarosa)
<b>Valor energético reducido</b>	Como mínimo, reducción del 30 %	<b>Indicación de la característica o características que provocan la reducción del valor energético total del alimento</b>
<b>Sin aporte energético</b>	< 4 kcal/100 mL	<b>Edulcorantes</b> < 0,4 kcal (1,7 kJ) por porción (equivalentes a 6 g de sacarosa)
<b>Bajo contenido de azúcares</b>	< 5 g/100 g Sólidos < 2,5 g/100 mL Líquidos	
<b>Sin azúcares</b>	< 0,5 g por 100 g o 100 mL	
<b>Sin azúcares añadidos</b>	No se han añadido monosacáridos, disacáridos, ni alimentos con propiedades edulcorantes	<b>Si existen azúcares en los alimentos, en el etiquetado deberá figurar asimismo la siguiente indicación: «CONTIENE AZÚCARES NATURALMENTE PRESENTES»</b>

Tomado del Reglamento (CE) N° 1924/2006 (11).

Para ser considerados como tales alimentos ligeros y refiriéndonos en concreto a aquellos productos en los que la energía está disminuida, la reducción del valor energético debe ser como mínimo de un 30 % respecto al producto de referencia. En ningún caso deberá aparecer publicidad engañosa ni emplear el calificativo de adelgazante o de régimen. No obstante el interés de los alimentos ligeros, debido a que están perfectamente logrados, quienes los consumen pueden llegar a hacerlo de forma excesiva, consiguiendo el efecto contrario al que buscan, esto es, llegando a ingerir un exceso de calorías.

En la preparación industrial de estos alimentos se van incorporando productos tales como los sustitutos grasos y nuevos edulcorantes.

Las materias grasas aportan palatabilidad, color, textura y apariencia, a muchos de nuestros alimentos habituales, por lo que un alimento sin grasas, o al cual se le ha extraído la grasa, no tiene el mismo sabor y la apariencia que el mismo producto con su materia grasa. En este caso tienen importancia los sustitutos grasos que, además, de la ventaja tecnológica proporcionan menos las calorías cuando se consumen. Estos productos son motivo de numerosos trabajos de investigación (19-22).

Los sustitutos de grasas son productos que, estructuralmente, tienen similitud con las grasas en sus propiedades físicas, químicas, y organolépticas, pero que por razones también derivadas de su estructura no constituyen sustrato para las lipasas, o solo son parcialmente digeridos por estas enzimas. Se trata de productos derivados de triacilglicéridos o de otras materias primas como proteínas hidratadas de carbono, y cuyo aporte calórico es cero o muy bajo.

Otros compuestos diferentes son los productos que imitan a las grasas y que se utilizan para reemplazar a estas; simulan a las grasas sin poseer ninguno de sus componentes ni características nutricionales, aunque también aportan kcal, pero en menor magnitud. Los sustitutos pueden utilizarse un reemplazo total de las grasas, en cambio los productos que imitan a las grasas, solo pueden reemplazar una fracción de estas sin alterar notoriamente el comportamiento y las características organolépticas del producto al que se han incorporado (20).

Los elaborados a base de carbohidratos funcionan de varias maneras para simular la textura y la sensación en boca de la grasa y para retener la humedad en los alimentos. Los almidones modificados, las maltodextrinas y las dextrinas absorben agua y forman geles que imitan la textura y la sensación en boca de la grasa. El valor calórico de los ingredientes para la reducción de grasas en base a carbohidratos es de entre 0 y 4 kcal por gramo, en comparación con las 9 calorías por gramo de las grasas tradicionales (21).

Los ingredientes a base de proteínas simulan la sensación en boca de la grasa y también pueden ayudar a estabilizar las emulsiones en salsas, pastas untables y aderezos para ensaladas. Aportan entre 1 y 4 kcal por gramo, dependiendo de su grado de hidratación.

Los ingredientes a base de grasas se fabrican en realidad usando grasas, y por lo tanto tienen las mismas propiedades físicas que la grasa, incluido su sabor, textura y sensación en boca. Algunos ingredientes para reducción de grasas, en base a grasas, pueden afectar la absorción de las vitaminas liposolubles A, D, E y K. Si es necesario, los

fabricantes compensan las posibles pérdidas agregando cantidades específicas de estas vitaminas a los productos (21).

En la **Tabla 4** se recogen algunos de estos productos y en qué alimentos se utilizan.

Tabla 4. Sustitutos grasos y su utilidad.

Base	Ingredientes	Alimentos
Carbohidratos	Carragenina, celulosa, gelatina, goma guar, maltodextrinas, polidextrosa, almidones, fibra dietética modificada	Productos horneados, quesos, postres congelados, salsas, mayonesas, derivados cárnicos, aderezos para ensaladas, yogur
Proteínas	Concentrado de proteína de suero de leche, clara de huevo en micropartículas, proteína de leche en micropartículas	Productos horneados, manteca, mantequilla, queso, ostres lácteos, congelados, mayonesa, crema agria
Grasas	Caprenina, Salatrim, monoglicéridos y diglicéridos, Olestra	Productos horneados, queso, chocolate, confitura con chocolate, margarina, refrigerios salados, pasta untables

Adaptado de Tarka (21).

Dentro de los llamados sustitutos grasos, Olestra y Salatrim son productos comerciales de relativo éxito. Salatrim tiene una amplia potencialidad de aplicaciones, ya que se trata de una mezcla de triacilglicéridos, que mantiene todas las propiedades de estos. Sin embargo, al

ser metabolizable, también tiene un efecto calórico, que aunque menor que el de una grasa convencional, es superior al de carbohidratos y proteínas. Por esta razón, no se puede esperar resultados espectaculares de reducción de la ingesta de grasa cuando se consume este producto (20).

**PRODUCTOS AUTORIZADOS MEDIANTE DECISIÓN COMUNITARIA**

**DECISIÓN 2003/867/CE SALATRIM**  
EMPRESA SOLICITANTE: DANISCO A/S

Salatrim es el acrónimo de moléculas acilglicéridas de cadena corta y larga. Se prepara por medio de interesterificación no enzimática de triacetina, tripropionina, tributirina o sus mezclas con colza, granos de soja, granos de algodón o aceite de girasol hidrogenados

Usado como grasa alternativa de bajo poder calórico. Autorizado para productos de panadería y confitería. Buena textura

Denominación: lípido de contenido energético reducido (salatrim). Advertencia de que su consumo excesivo puede producir perturbaciones gastrointestinales y otra que informe de que el producto no está destinado a ser consumido por niños

Ver especificaciones del producto en la Decisión

**ETIQUETADO NUTRICIONAL**

En el etiquetado nutricional debe tenerse en cuenta que el valor energético declarado de un producto con salatrim tiene el siguiente factor de conversión: salatrim 6 Kcal/g 25 Kj/g.



Figura 1. Decisión sobre SALATRIM. Tomado de Díaz (23).

Respecto a Salatrim existe una Decisión Comunitaria sobre su uso como ingrediente alimentario (**Figura 1**) (23). En el Reglamento (UE) N° 1169/2011, Anexo XIV se recogen los factores de conversión para calcular el valor calórico y especifica que a Salatrim le corresponde 6 kcal/g (12).

En relación al uso de edulcorantes de origen natural menos habituales, como polialcoholes, estevióside, glicirricina, etc., con el fin de reducir la ingesta calórica, se

les suman algunos hidratos de carbono utilizados con el mismo fin (por ej. la polidextrosa o el xilitol) que se han propuesto como ingredientes de alimentos funcionales y de los que volveremos a hablar más adelante.

En la **Tabla 5** se recogen algunas de las menciones en relación a edulcorantes según el Reglamento (UE) N° 1169/2011 (12), Anexo III y en la **Tabla 6** un ejemplo de declaración de propiedades de sustitutos de azúcar según el Reglamento (UE) 432/2012 (13).

**Tabla 5. Menciones en el etiquetado en relación a edulcorantes. Alimentos en cuyo etiquetado deben figurar una o más menciones adicionales.**

TIPO O CATEGORÍA DE ALIMENTO	MENCIONES
2.1. Alimentos que contengan uno o más edulcorantes autorizados en virtud del Reglamento (CE) nº 1333/2008.	«con edulcorante(s)»; esta declaración acompañará a la denominación del alimento.
2.2. Alimentos que contengan tanto un azúcar o azúcares añadidos como un edulcorante o edulcorantes autorizados en virtud del Reglamento (CE) nº 1333/2008.	«con azúcar(es) y edulcorante(s)»; esta declaración acompañará a la denominación del alimento.
2.3. Alimentos que contengan aspartamo o sal de aspartamo-acesulfamo, autorizado en virtud del Reglamento (CE) nº 1333/2008.	La mención «contiene aspartamo (una fuente de fenilalanina)» figurará en la etiqueta en los casos en que el aspartamo o sal de aspartamo-acesulfamo estén designados en la lista de ingredientes solo con la referencia a un número E.  La mención «contiene una fuente de fenilalanina» figurará en la etiqueta en los casos en que el aspartamo o sal de aspartamo-acesulfamo estén designados en la lista de ingredientes con su denominación específica.
2.4. Alimentos que contengan más de un 10 % de polialcoholes añadidos, autorizados en virtud del Reglamento (CE) nº 1333/2008.	«un consumo excesivo puede producir efectos laxantes».

Tomado del Reglamento UE 1169/2011 (12).

**Tabla 6. Declaración de propiedades de sustitutos de azúcar.**

Nutriente, sustancia, alimento o categoría de alimentos.	Declaración.	Condiciones de uso de la declaración.
Sustitutos del azúcar, es decir, edulcorantes intensos; xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, lactitol, isomaltosa, eritritol, sucralosa y polidextrosa; D-tagatosa e isomaltulosa.	El consumo de alimentos o bebidas que contengan <nombre del sustituto del azúcar> en lugar de azúcar (*) provoca un menor aumento de la glucosa en sangre después de su ingestión en comparación con los alimentos o bebidas que llevan azúcar.	Para que un producto pueda llevar esta declaración, deben reemplazarse los azúcares de alimentos o bebidas con sustitutos del azúcar, es decir, edulcorantes intensos; xilitol, sorbitol, manitol, maltitol, lactitol, isomaltosa, eritritol, sucralosa y polidextrosa; o bien una combinación de los mismos, de manera que los alimentos o las bebidas contengan cantidades reducidas de azúcares, que se ajusten como mínimo a la proporción indicada en la declaración CONTENIDO REDUCIDO DE [NOMBRE DEL NUTRIENTE] que figura en el anexo del Reglamento (CE) nº 1924/2006.  En el caso de la D-tagatosa y la isomaltulosa, deben sustituir a cantidades equivalentes de otros azúcares en la proporción indicada en la declaración CONTENIDO REDUCIDO DE [NOMBRE DEL NUTRIENTE] que figura en el anexo del Reglamento (CE) nº 24/2006.

Tomado de Reglamento 8UE) 432/2012 (13).

### 3. ALIMENTOS FUNCIONALES

Los alimentos funcionales han proliferado en las últimas décadas. Fue en Japón, como ya dijimos antes, donde a mediados de los ochenta se definieron por primera vez los Alimentos Funcionales de la siguiente manera: *“cualquier alimento o ingrediente alimentario que proporciona un efecto fisiológico beneficioso en la salud, en el funcionamiento del organismo o en el bienestar, mayor que el proporcionado por los nutrientes sencillos que contiene”*. Desde 1991 Japón dispone de una Legislación específica que permite la comercialización y el etiquetado de los que denomina FOSHU (Foods for Specified Health Use) (2); estos alimentos hacen referencia a productos procesados que contienen ingredientes que ayudan a funciones corporales específicas, además de ser nutritivos.

Hasta el momento no existe una definición universalmente aceptada de alimentos funcionales. Ante la dificultad de consensuar la terminología, a finales de la década de los noventa, la Unión Europea planteó un Acción Concertada de la Comisión Europea (FUFOSÉ) que evaluó críticamente durante tres años, con más de cien expertos, la situación de los alimentos funcionales, elaborando un marco global para la identificación y desarrollo de los alimentos funcionales (24 - 26). De esta forma, aunque no existe una definición concreta sobre los que son los alimentos funcionales, en Europa hay consenso en cuanto a considerar que: *“un alimento puede ser considerado funcional si se ha demostrado de manera satisfactoria que posee un efecto beneficioso sobre una o varias funciones específicas en el organismo, más allá de los efectos nutricionales habituales, siendo esto relevante para la mejoría de la salud y el bienestar y/o la reducción del riesgo de enfermar”*.

En Estados Unidos, los alimentos funcionales gozan de una gran popularidad y la Food and Drug Administration (FDA) es la encargada de su control y de establecer un marco legal que verifique la seguridad alimentaria de estos productos. Un hecho importante es que en Europa, a diferencia de Estados Unidos y Japón los alimentos crudos, sin tratamiento tecnológico, se pueden considerar alimentos funcionales (3, 27).

Los alimentos funcionales deben responder a las características de un alimento propiamente dicho; se deben consumir dentro de la dieta habitual, ejercer una función específica en el organismo, que permita la mejora de algún proceso corporal concreto, o que evite el riesgo o agravamiento de ciertas enfermedades. Están constituidos por ingredientes naturales, presentes o no en el alimento original, o en concentración superior; la biodisponibilidad de uno o más de sus componentes se ha podido modificar; sus efectos beneficiosos deben demostrarse científicamente y deben ir más allá de los propios derivados de valor nutritivo.

La utilidad de los alimentos funcionales, como ya hemos dicho, se puede enfocar a mejorar de la salud y/o a la prevención de ciertas patologías. Los principales ámbitos de aplicación son: reforzar el sistema inmunitario;

disminuir el riesgo de padecer determinados tipos de cáncer; disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares; regular procesos metabólicos; ayudar en el control de la obesidad; disminuir velocidad de envejecimiento; modular el comportamiento.

En este momento nos interesa hablar de ellos ya que su importancia se debe a los compuestos que pueden tener un papel de gran importancia en la salud de las personas que quieren perder peso.

Una vez revisadas las normativas que hemos comentado más arriba, vamos a referirnos ahora a algunos alimentos y/o componentes funcionales que se recogen en trabajos de investigación y en algunas de las normas citadas. En dichos trabajos se trata de explicar las ventajas de los alimentos y/o sus componentes, lo que, en definitiva, es útil para su aprobación con el fin de regular los alimentos que los contienen. Se estudian principalmente componentes bioactivos, que se llaman *fitoquímicos* cuando se encuentran en los vegetales, y cuya presencia es responsable de que se considere a los alimentos que los contienen como alimentos funcionales.

Entre los tipos de alimentos funcionales, algunos contienen microorganismos probióticos; otros, sustancias prebióticas, o ambos a la vez, dando origen a simbióticos, o contener los ya citados compuestos bioactivos, considerados ingredientes o compuestos funcionales.

Los probióticos, según FAO (28), son *“microorganismos vivos que proporcionan un beneficio a la salud del hospedador cuando son ingeridos en las cantidades adecuadas”*. Las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son las más utilizadas como probióticos. Las características de las bacterias con capacidad probiótica son la de ser microorganismos normales del intestino; producir compuestos antimicrobianos; las cepas deben mantener la viabilidad desde la producción hasta su consumo, esto es, durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal, resistiendo el pH gástrico y la presencia de sales biliares en el duodeno (29).

Un compuesto prebiótico, según Gibson y Roberfroid (30), es un *“Ingrediente no digerible que afecta beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una o un número limitado de bacterias del colon, mejorando la salud del huésped”*. Se trata, por tanto, de ingredientes susceptibles de ser fermentados selectivamente y que originan cambios específicos tanto en la composición como en la actividad de la microflora gastrointestinal, que confieren beneficios para la salud y bienestar del huésped. Según Gibson et al. (31) los criterios para la clasificación de una sustancia como prebiótico son: resistencia a los procesos digestivos (acidez, enzimas) y a la absorción en el tracto digestivo superior; fermentación por la microbiota intestinal; estimulación selectiva de crecimiento y/o actividad de un número limitado de bacterias de la microbiota asociadas con beneficios para la salud y bienestar del huésped.

En cuanto a la fibra, Heaton (32) la considera como: *“La fibra no es una sustancia, sino un concepto. Más aun, una serie de conceptos diferentes en la mente del botánico,*

*fisiólogo, nutricionista o gastroenterólogo*". El Codex Alimentarius (33) dice lo siguiente. Se entenderá por fibra dietética los polímeros de hidratos de carbono, con tres o más unidades monoméricas, que no son hidrolizados por las enzimas endógenas del intestino delgado humano y que pertenecen a las categorías siguientes. Polímeros de carbohidratos comestibles que se encuentran naturalmente en los alimentos en la forma en que se consumen. Polímeros de carbohidratos obtenidos de materia prima alimentaria por diferentes métodos y para los que se haya demostrado que tienen un efecto fisiológico beneficioso para la salud mediante pruebas científicas. Polímeros de carbohidratos sintéticos, para los que también es preciso que se haya demostrado que tienen un efecto fisiológico beneficioso para la salud mediante pruebas científicas.

### 3.1. Componentes de los alimentos – Ingredientes funcionales

Los alimentos convencionales que contienen compuestos bioactivos y/o los alimentos funcionales de distinta naturaleza son de enorme interés en los regímenes de adelgazamiento. A los compuestos bioactivos/funcionales de los alimentos se les está prestando una gran atención en medicina y salud pública ya que, según diferentes publicaciones científicas, desempeñan funciones importantes en la prevención y mejora de determinadas enfermedades. Se ha comprobado que muchos componentes de los alimentos, carentes de valor nutritivo, especialmente los de algunas frutas, hortalizas, cereales, legumbres, especias y yerbas aromáticas son bioactivos y participan en determinadas actividades metabólicas humanas (34).

Diversos autores (19, 35, 36) recogen las principales estrategias que sirven de base para el diseño de alimentos funcionales para el control del peso corporal.

En líneas generales, se pueden concretar en las siguientes:

- Inhibición/control de la ingesta, bloqueando señales orexigénicas o potenciando señales anorexigénicas, o limitando la biodisponibilidad de nutrientes. Se pueden utilizar alimentos para controlar la ingesta energética y/o alimentos con elevado poder saciante.
- Regulación metabólica del apetito.
- Descenso del contenido calórico de los alimentos, sustituyendo azúcares o grasas por sustancias con un menor contenido calórico o menos digeribles, lo que ya hemos comentado, dado que están sometidos a regulación específica.
- Alimentos para incrementar el gasto energético: alimentos termogénicos.
- Procesos relacionados con el almacenamiento de grasas, como la lipogénesis, la adipogénesis, y el reparto o distribución de nutrientes entre los tejidos.
- Regulación de la distribución de nutrientes entre tejidos, desfavoreciendo la deposición de grasa.

Como ya dijimos, en unas ocasiones resultan útiles alimentos completos y en otras componentes de los

mismos que tienen carácter de ingredientes funcionales, y a continuación veremos algunos ejemplos, dando mayor importancia a algunos de ellos sobre los que están permitidas declaraciones/alegaciones de salud o que han sido aprobadas mediante decisiones comunitarias.

### 3.2. Microbiota intestinal, prebióticos y probióticos

Existen numerosos trabajos sobre alimentos funcionales y obesidad, bastantes de ellos dedicados al posible rol de la microbiota intestinal como un factor que podría estar implicado en la regulación del peso corporal y las enfermedades asociadas a la obesidad; muchos de los investigadores coinciden en que se observan diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal de quienes padecen obesidad frente a los individuos de peso normal; en general, las diferencias observadas se asocian a una menor diversidad microbológica intestinal en individuos obesos (36-42) y algunos referentes a la utilidad de pro y prebióticos (41-43), alimentos funcionales que hemos definido más arriba.

Farías et al. (38) recogen los resultados de otros trabajos encaminados a establecer la asociación entre composición de la flora intestinal y el desarrollo de obesidad se inició con estudios en ratones cuyo intestino es estéril *versus* ratones normales. Animales y seres humanos obesos tienen alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en comparación con sus homólogos delgados (42). En seres humanos, se ha constatado que el metabolismo bacteriano contribuye a optimizar la extracción calórica de los alimentos hasta en un 10 % (44). Esta hipótesis nace de la observación de que pacientes obesos presentan una microbiota intestinal distinta a la de individuos con un peso normal (45).

En relación al metabolismo energético, Farías et al. (38) comentan que la composición de la flora intestinal en un individuo puede determinar una mayor o menor eficacia en la extracción de la energía de la dieta así como una mayor o menor tendencia a depositar el exceso de energía como tejido adiposo. Requena et al. (40) y Nicholson et al. (46) por su parte, la microbiota colónica participa en la homeostasis del individuo, al proporcionarle una serie de funciones clave, como degradación de polisacáridos no digeribles de la dieta y regulación del almacenamiento de la energía obtenida, entre otras acciones.

Requena et al. (40), entre otros autores, indican que el consumo de dietas ricas en grasas y proteínas y baja en fibra se ha asociado con una pérdida de la integridad de la barrera intestinal. En este sentido, la alimentación con determinados prebióticos y probióticos, que puedan contribuir con modificaciones de la funcionalidad intestinal a través de la modulación de la microbiota, el metabolismo y la respuesta inmune, se considera una posibilidad de actuación beneficiosa frente a la obesidad.

Picó et al. (19), indican que hay que tener presentes una serie de factores que pueden ser claves a la hora de interpretar los resultados de los estudios sobre probióticos en seres humanos y llegar a conclusiones válidas, como son: la cepa o conjunto de cepas de probióticos, la cantidad



administrada; el tiempo durante el que se administra el/los probiótico/s; las características físicas de los sujetos a los que se les realiza la administración (edad, género, genética, etc.), las condiciones nutricionales de los sujetos que lo reciban (incluyendo IMC, composición corporal, actividad física, patologías); el número de sujetos (quizá el factor más controvertido hasta el momento).

Algunos autores como Arias y Mach (39) refieren que hay estudios con resultados dispares, pero las más diversas investigaciones y las evidencias derivadas de ellas, permiten conocer que se ha llegado a importantes conclusiones; por todo ello tenemos que insistir en que es importante seguir trabajando sobre los efectos de la posible modificación de la microbiota intestinal mediante el uso de alimentos funcionales, en el sentido de resolver o evitar problemas de sobrepeso u obesidad.

### 3.3. Alimentos/ingredientes funcionales/compuestos bioactivos

Martínez-Álvarez et al. (35) especifican que en el ámbito del desarrollo e investigación de nuevos productos, una opción es que ciertos ingredientes pudieran añadirse para que actúen de la siguiente forma:

- Inhibiendo la acumulación de energía (grasa), bien disminuyendo la absorción o formación de grasa, bien estimulando la movilización de la grasa con una lipólisis aumentada o bien mejorando sus tasas de oxidación lipídica.

- Con el objetivo de contrarrestar la disminución del metabolismo basal que se produce al seguir dietas hipocalóricas. Lógicamente, la estimulación del gasto energético puede usarse como una estrategia para mejorar la pérdida de peso o prevenir la recuperación del peso perdido.

Entre los alimentos estudiados por su poder termogénico se encuentran estimulantes como café o té se han Picó et al. (19), comentan que los extractos de té verde estimulan la termogénesis en el tejido adiposo marrón, debido principalmente a la interacción entre su elevado contenido en catequinas y cafeína con la noradrenalina liberada por el sistema nervioso simpático. Rumpler et al. (47) y Komatsu et al. (48), por su parte, hacen estudios sobre el té; Rumpler et al. (47) constataron que el consumo prolongado de té estimula el gasto energético y la oxidación de grasa en hombres con normopeso y Komatsu et al. (48) demostraron, en un grupo de mujeres con normopeso, que el gasto energético se incrementa después de beber té rojo y té verde. En relación a estos ensayos, Picó et al. (19) comentan que este efecto es moderado y a corto plazo y los autores también advierten que su efecto

sobre el mantenimiento del peso corporal se consigue sólo si los efectos son duraderos, y si no hay una compensación dietética para contrarrestar el leve desequilibrio energético. Son necesarios más estudios para saber si estos efectos son persistentes, y para determinar el potencial real del té como apoyo en el mantenimiento del peso corporal o en los programas de pérdida de peso.

Martínez-Álvarez et al. (35) y Vázquez y Calañas (49) hacen mención a los estudios sobre una de las sustancias con efecto sobre la termogénesis, el ácido linoleico conjugado (CLA, diferentes isómeros); se trata de estudios realizados en animales de experimentación, en animales de producción y en seres humanos, que han puesto de manifiesto la capacidad del ácido linoleico conjugado de reducir la cantidad de grasa corporal, tanto al incluirlo en dietas con un contenido normal de lípidos como en dietas hiperlipídicas. El mecanismo de acción del CLA parece estar basado en la inhibición de la actividad de la lipoproteína lipasa, reduciendo la entrada de lípidos en el adipocito, y también afecta la diferenciación de los preadipocitos, a pesar de haber un número limitado de estudios experimentales en humanos sobre el efecto de los CLAs en la lipólisis de los adipocitos.

Para la regulación metabólica del apetito se puede utilizar productos saciantes, ricos en fibra. Por otro lado, se está investigando la posibilidad de activar los mecanismos de la saciedad y de la selección de alimentos utilizando sustancias capaces de influir sobre la liberación de neurotransmisores como ocurre con ciertos aminoácidos y péptidos (35). Existen estudios al respecto de los péptidos, como el de Bernardino et al. (50), sobre péptidos bioactivos de origen vegetal o el de Herrera et al. (51), entre otros.

Al tener en cuenta la fibra el glucomanano es una fibra de interés; se obtiene de los tubérculos de *Amorphophallus konjac*, planta originaria del este asiático, cuya estructura química incluye D-manosa y D-glucosa (en una proporción 8:5, respectivamente), unidas por enlace  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4), dando moléculas de muy elevado peso molecular. Se caracteriza porque posee una excepcional capacidad de captar agua, formando soluciones muy viscosas. Se ha demostrado que es eficaz en la obesidad, por la sensación de saciedad que produce y en el estreñimiento debido a que aumenta el volumen fecal. No obstante plantea algunos inconvenientes como la producción de flatulencia o molestias abdominales (52).

El glucomanano aparece en el Reglamento 432/2012 (13), en el que la declaración indica que ayuda a adelgazar cuando se sigue una dieta baja en calorías (**Tabla 7**).

**Tabla 7. Declaración de propiedades de glucomanano.**

Nutriente, sustancia, alimento o categoría de alimentos	Declaración	Condiciones de uso de la declaración	Condiciones o restricciones de uso del alimento o bien declaración o advertencia complementaria
Glucomanano de Konjac	El glucomanano ayuda a adelgazar cuando se sigue una dieta baja en calorías.	Esta declaración solo puede utilizarse con alimentos que contengan 1 g de glucomanano por porción cuantificada. Para que un producto pueda llevar esta declaración, se informará al consumidor de que el efecto beneficioso se obtiene con una ingesta diaria de 3 g de glucomanano en tres dosis de 1 g, junto con uno o dos vasos de agua, antes de las comidas, cuando se sigue una dieta baja en calorías.	Debe incluirse una advertencia de peligro de asfixia para personas con problemas de deglución o que tomen el glucomanano con una ingesta de líquido inadecuada — debe recomendarse tomar el producto con mucha agua para asegurarse de que la sustancia llega al estómago—.

Tomado del Reglamento (UE) 432/2012 (13).

Otros alimentos o componentes importantes para distintas finalidades son ácidos grasos omega-3 y lignanos, que según Martínez-Álvarez et al. (35) podrían ser efectivos en la prevención de la obesidad al modificarse la expresión de los genes hepáticos relacionados con el metabolismo de las grasas. Figuerola et al. (53) mencionan las semillas de lino que contienen ácido  $\alpha$ -linolénico, lignanos y fibra dietética.

Algunos compuestos bioactivos presentes en determinados alimentos dan origen a ingredientes funcionales aprobados por Decisiones comunitarias. A modo de ejemplo podemos hablar de la capsaicina que se

ha estudiado con gran interés, ya que se considera que las especias picantes pueden tener efectos sobre la oxidación de las grasas y en la termogénesis. La capsaicina es responsable del sabor picante de alimentos del género *Capsicum*, esto es diferentes tipos de pimientos, guindillas, etc. Parece actuar estimulando la secreción de catecolaminas por la médula adrenal, principalmente a través de la activación simpática del sistema nervioso central (35).

Un producto derivado de la capsaicina es el dihidrocapsiato, del que existe una Decisión de 2012 según se observa en la **Figura 2**.

## PRODUCTOS AUTORIZADOS MEDIANTE DECISIÓN COMUNITARIA

### DECISIÓN 2012/726/UE

### DIHIDROCAPSIATO

EMPRESA SOLICITANTE: AJINOMOTO CO. INC.

Líquido incoloro o amarillento, obtenido por esterificación del ácido vanilílico y del 8-metilnonanoico, catalizada por enzimas y separación posterior con n-hexano.

CCCCCCCCC(=O)OC1=CC=C(C=C1)C(=O)OC2=CC=CC=C2C

Aparece de forma natural en los chiles. Es similar en estructura a la capsaicina de estos pimientos, que da el sabor picante, pero en este caso tiene el mismo efecto de favorecer el gasto energético pero sin producir la sensación de picor. Se autoriza como nuevo ingrediente en los usos de la tabla de al lado, sin perjuicio de lo dispuesto en la Directiva 2009/39/CE, Reglamento (CE) 1925/2006 y Directiva 2009/54/CE

Etiquetado: la denominación "dihidrocapsiato"

Ver especificaciones en la decisión

Categoría de alimentos	Niveles máximos de uso
Barritas de cereales	9 mg/100 g
Galletas dulces y saladas	9 mg/100 g
Aperitivos a base de arroz	12 mg/100 g
Bebidas gaseosas, bebidas para diluir y bebidas a base de zumo de frutas	1,5 mg/100 ml
Bebidas vegetales	2 mg/100 ml
Bebidas a base de café y bebidas a base de té	1,5 mg/100 ml
Aguas aromatizadas – sin gas	1 mg/100 ml
Copos de avena procesados	2,5 mg/100 g
Otros cereales	4,5 mg/100 g
Helados, postres a base de leche	4 mg/100 g
Cremas para postres (listas para su consumo)	3 mg/100 g
Productos a base de yogur	2 mg/100 g
Productos de chocolate	7,5 mg/100 g
Caramelos duros	27 mg/100 g
Chicle sin azúcar	115 mg/100 g
Sucedáneos de leche/crema para café	40 mg/100 g
Edulcorantes	200 mg/100 g
Sopas (listas para su consumo)	1,1 mg/100 g
Alifios para ensaladas	16 mg/100 g
Proteínas vegetales	5 mg/100 g
Comidas listas para su consumo	3 mg/comida
Sustitutivos de comidas	3 mg/comida
Bebidas sustitutivas de comidas	1 mg/100 ml

**Figura 2. Decisión sobre dihidrocapsiato.** Tomado de Díaz (23).

Tabla 8. Menciones en el etiquetado en relación al ácido glicirricico.

ALIMENTOS EN CUYO ETIQUETADO DEBEN FIGURAR UNA O MÁS MENCIONES ADICIONALES	
TIPO O CATEGORÍA DE ALIMENTO	MENCIONES
<b>Alimentos que contengan ácido glicirricico o su sal de amonio</b>	
Dulces o bebidas que contengan ácido glicirricico o su sal de amonio por adición de la sustancia o las sustancias como tales o de la planta del regaliz, <i>Glycyrrhiza glabra</i> , con una concentración igual o superior a 100 mg/kg o a 10 mg/l.	«contiene regaliz» se añadirá inmediatamente después de la lista de ingredientes, a menos que la palabra «regaliz» ya conste en la lista de ingredientes o en la denominación del alimento. A falta de lista de ingredientes, la declaración acompañará a la denominación del alimento.
Dulces que contengan ácido glicirricico o su sal de amonio por adición de la sustancia o las sustancias como tales o de la planta del regaliz, <i>Glycyrrhiza glabra</i> , con una concentración igual o superior a 4 g/kg.	«contiene regaliz: las personas que padezcan hipertensión deben evitar un consumo excesivo» se añadirá inmediatamente después de la lista de ingredientes. A falta de lista de ingredientes, la declaración acompañará a la denominación del alimento.
Bebidas que contengan ácido glicirricico o su sal de amonio por adición de la sustancia o las sustancias como tales o de la planta del regaliz, <i>Glycyrrhiza glabra</i> , con una concentración igual o superior a 50 mg/l, o igual o superior a 300 mg/l en el caso de las bebidas que contengan más de un 1,2 % en volumen de alcohol <sup>(1)</sup> .	«contiene regaliz: las personas que padezcan hipertensión deben evitar un consumo excesivo» se añadirá inmediatamente después de la lista de ingredientes. A falta de lista de ingredientes, la declaración acompañará a la denominación del alimento.

Tomado del Reglamento UE 1169/2011 (12).

Existen otros muchos productos considerados, como ya hemos dicho, ingredientes funcionales que son útiles porque pueden formar parte de alguno de los productos citados más arriba. Este es el caso del aceite refinado de *Echium* que está permitido para productos alimenticios para regímenes hipocalóricos destinados a pérdida de peso, o el extracto de micelio de *Lentinula edodes* o quitina-glucano de *Aspergillus niger* que se pueden usar en complementos alimenticios. Otro producto de interés es el regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) del que se utiliza el ácido glicirricico, sometido a normativa según el Reglamento

UE 1169/2011 (12) (Tabla 8). De esta misma planta se obtienen flavonoides que dan origen a un producto útil en el control de peso y sometido a Decisión Comunitaria en 2011 (23) (Figura 3).

Los diferentes nuevos alimentos e ingredientes alimentarios autorizados en la Unión Europea, están recogidos en un documento actualizado el 22/12/2014, según publica AECOSAN, en cuya página web se pueden consultar (<http://aesan.msssi.gob.es/>) (54) (Figura 4).

**PRODUCTOS AUTORIZADOS MEDIANTE DECISIÓN COMUNITARIA**


**DECISIÓN 2011/761/UE FLAVONOIDES DE  
GLYCYRRHIZA GLABRA. L.**


EMPRESA SOLICITANTE: KANEKA PHARMA EUROPE NV.

Se comercializa con el nombre de "Glavonoid" y es un extracto de las raíces o rizoma del regaliz, que da lugar a un líquido marrón oscuro con un 2,5-3,4% de glabridina.

El producto tiene uso en el control de peso y reducción de grasa visceral..

Etiquetado: La denominación será "Flavonoides de *Glycyrrhiza glabra*, L." Se indicará que no debe consumirse por embarazadas, mujeres lactantes, niños ni adolescentes; que quien tome medicamentos bajo prescripción debe consumirlo bajo supervisión médica; y que la cantidad a ingerir debe limitarse a un máximo de 120 mg al día. La cantidad de Glavonoid debe indicarse en el etiquetado y las bebidas deben venderse en porciones individuales. **EL GLAVONOID NO SE VENDE AL CONSUMIDOR FINAL.**

Ver especificaciones en la Decisión 




USOS PERMITIDOS DETALLADOS	
Producto	Nivel máximo de Glavonoid
Bebidas a base de yogur, leche, frutas u hortalizas	120 mg por porción diaria
Complementos alimenticios	120 mg por porción de consumo diario

Figura 3. Decisión sobre flavonoides de *Glycyrrhiza glabra* L. Tomado de Díaz (23).

**LOS NUEVOS ALIMENTOS / INGREDIENTES ALIMENTARIOS AUTORIZADOS EN LA UE CON ARREGLO AL R (CE) 258/1997**  
Resumen de la AESAN  
**actualizado a fecha 21.04.2016 <no recoge los OGMs autorizados por el R (CE) 258/1997**

LOS ALIMENTOS QUE SE PUEDEN COLOCAR EN EL MERCADO DE LA UE EN VIRTUD DEL ARTÍCULO 4.2, PRIMER GUÍÓN DEL REGLAMENTO (CE) N ° 258/97:

País Evaluador	Producto autorizado/ destinatario decisión	Usos autorizados	Descripción	Especificaciones	Condiciones específicas del etiquetado (Sin perjuicio de otros requisitos de la legislación comunitaria)
Food Standards Agency Reino Unido. FSA (UK) ref 535 15-12-2005	<b>Tagatosa</b> Bioresco Ltd en nombre de Arla Food Ingredients (Dinamarca)	Nuevo ingrediente alimentario	D-Tagatosa (sinónimo D- <i>lixo</i> -hexulosa) es una cetohehexosa, un epímero de la D-fructosa invertida en C-4, de sabor dulce. Se obtiene a partir de la D-galactosa mediante isomerización en condiciones alcalinas en presencia de calcio.	Nombre químico D-Tagatosa Número CAS 87-81-0 Fórmula química C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> Fórmula desarrollada Peso molecular 180,16 Análisis No inferior al 98 % en peso seco Descripción Casi inodoro, cristales blancos o casi blancos Pérdida por desecación No más del 0,5 % (102 °C, 2 horas) Plomo No más de 1 mg/kg <i>Determinar mediante una técnica de absorción atómica adecuada para el nivel especificado. La selección del tamaño de la muestra y del método de preparación de la misma podrá basarse en los principios del método descrito en FNP 5.</i> «Métodos instrumentales»1. Rotación específica [α] <sub>D</sub> 20 D: -4 a -5,6° (en solución acuosa al 1%) Intervalo de fusión 133 - 137 °C1	En el etiquetado del producto como tal o en la lista de ingredientes de alimentos que lo contengan figurará la denominación <b>D-Tagatosa</b> .  En el etiquetado de cualquier producto en el que los niveles de D-Tagatosa superen los 15 g por porción y en todas las bebidas que contengan más del 1 % de D-Tagatosa (tal como se consumen) figurará de forma clara y destacada como nota señalada por un asterisco (*) la mención «un consumo excesivo puede producir efectos laxantes». Las palabras estarán escritas en un tipo de letra como mínimo del mismo tamaño que la propia lista de ingredientes
Ministerio de Sanidad, Bienestar y Deporte- Países Bajos. Ministry of Health, Welfare and Sport (NL) ref VGP/VC 2997088 30-03-2010	<b>Sucromalt</b> Cargill Research and Development Centre Europe	Nuevo ingrediente alimentario.  Sucromalt puede utilizarse como sustituto de la sacarosa en una amplia gama de productos alimenticios.	Sucromalt es una compleja mezcla de sacáridos, producida a partir de sacarosa y almidón hidrolizado mediante una reacción enzimática. En este proceso, las unidades de glucosa se unen a los sacáridos del almidón hidrolizado a través de una enzima producida por la bacteria <i>Leuconostoc citreum</i> , o a través de una cepa recombinante del	Sólidos totales 75-80 % Humedad 20-25 % Sulfatasa máx. 0,05 % Ph 3,5-6,0 Conductividad < 200 (30 %) Nitrógeno < 10 ppm Fructosa 35-45 % materia seca Leucrosa 7-15 % materia seca Otros disacáridos máx. 3 % Sacáridos más elevados 40-60 % materia seca	En el etiquetado del producto se indicará que Sucromalt es una fuente de glucosa y de fructosa.

Figura 4. Nuevos alimentos e Ingredientes alimentarios autorizados en la Unión Europea. Datos recogidos por AESAN (54).

#### 4. CONCLUSIONES

Hemos comentado el interés de alimentos específicos destinados a dietas de bajo valor energético para reducción de peso, complementos alimenticios, alimentos ligeros, todos ellos sometidos a normativas concretas y de los que se permiten hacer declaraciones nutricionales y de propiedades saludables. Pero no hay que olvidar la importancia de los alimentos que forman parte de la dieta común; se trata de alimentos/ingredientes funcionales cuya utilidad se desarrolla en diferentes campos; algunos tienen importancia en relación a la flora intestinal, otros son interesantes porque contienen compuestos bioactivos beneficiosos para la salud, en una alimentación habitual o bien en casos de control de sobrepeso u obesidad. Aunque algunos de estos alimentos funcionales son comunes para nosotros, en otros casos llevan añadidos ingredientes aprobados en la Unión Europea con una finalidad específica, como es el caso de la pérdida o control de peso. Todos ellos también están sometidos a Reglamentaciones Comunitarias destinadas a proteger la salud de los consumidores y a mantener y aumentar la seguridad alimentaria

#### 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Torija Isasa E. Una llamada de atención sobre los productos utilizados para adelgazar. En: Recomendaciones Nutricionales y Hábitos de Vida Saludable desde la Oficina de Farmacia. Madrid. Instituto Tomás Pascual. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. Real Academia Nacional de Farmacia. Ed. IM&C. 2010; pp. 223-42.
2. Durán CR, Valenzuela BA. La experiencia japonesa con los alimentos FOSHU ¿los verdaderos alimentos funcionales? Rev Chil Nutr 2010; 37 (2): 224-33.
3. Cámara Hurtado, M. Nuevos conceptos en relación al binomio alimentación y salud. En: <http://www.poscosecha.com/>. 2012.
4. Torija Isasa M<sup>ª</sup>E. Alimentos funcionales y nutraceuticos. XXX Congreso Internacional de la Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino. Roma. 2012.
5. RD 2685/1976 de 16 de octubre. Reglamentación Técnico-Sanitaria para la Elaboración, Circulación y Comercio de Preparados Alimenticios para Regímenes Dietéticos y/o Especiales. Publicado en: «BOE» núm. 284, de 26/11/1976.
6. RD 1809/1991, de 13 de diciembre, por el se modifica la Reglamentación Técnico-Sanitaria para la elaboración, circulación y comercio de preparados alimenticios para regímenes dietéticos y/o especiales, aprobada por el Real Decreto 2685/1976, de 16 de octubre.
7. RD 1430/1997, de 15 de septiembre, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-sanitaria específica de los Productos Alimenticios destinados a ser utilizados en Dietas de Bajo Valor Energético para reducción de peso.
8. RD 868/2008, de 23 de mayo, por el que se modifica el Real Decreto 1430/1997, de 15 de septiembre, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria específica de los productos destinados a ser utilizados en dietas de bajo valor energético para reducción de peso.
9. Directiva 2007/29/CE DE LA COMISIÓN de 30 de mayo de 2007 por la que se modifica la Directiva 96/8/CE relativa a los alimentos destinados a ser utilizados en dietas de bajo valor energético para reducción de peso.
10. FESNAD-SEEDO. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. (Consenso FESNAD-SEEDO) La dieta en el tratamiento de la obesidad. Rev Esp Obes 2011; 9 Supl 1: 35-55.
11. Reglamento (CE) N° 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos.
12. Reglamento (UE) No 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor.
13. Reglamento (UE) N° 432/2012 de la Comisión de 16 de mayo de 2012 por el que se establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños.
14. Reglamento (CE) N° 258/97 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de enero de 1997 sobre nuevos alimentos y nuevos ingredientes alimentarios.
15. Bello, J. Alimentos con beneficios saludables. En: Astiasarán Anchía I, Lasheras Aldaz B, Ariño Plana AH, Martínez Hernández JA (Eds), Alimentos y Nutrición en la Práctica Sanitaria. Ed. Díaz de Santos. Madrid. 2003; pp. 35-59.
16. Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002 Relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios.
17. RD 1275/2003, de 10 de octubre, relativo a los complementos alimenticios. BOE núm. 246 Martes 14 octubre 2003.
18. RD 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. BOE de 9 de octubre de 2009.
19. Picó C, Oliver P, Priego T, Sánchez J, Palou A. Alimentos funcionales y obesidad: estrategias, eficacia y seguridad. Rev Esp Obes 2006; 4 (3): 156-74.
20. Valenzuela BA, Sanhuesa C. Estructuración de lípidos y sustitutos de grasas, ¿Lípidos del futuro? Rev Chil Nutr 2008; 35 (4): 394-405.
21. Tarka, M. 2010. Preguntas y respuestas acerca de los sustitutos de la grasa. Food Insight Your Nutrition and

- Food Safety Resource. En: <http://www.foodinsight.org/>. 2014.
22. Wiedeman MA, Ochoa OE, Maury SE, Gotteland M. Utilización de suplementos nutricionales para el manejo del sobrepeso y obesidad: una revisión de la evidencia. *Rev Chil Nutr* 2011; 38 (2): 234-42.
  23. Díaz Salvador S. (autor), Íñigo Núñez S (coordinador), Sánchez Pérez E (revisor). Guía de nuevos alimentos e ingredientes alimentarios. Documentos Técnicos de Higiene y Seguridad Alimentaria nº 5. Ed. Dirección General de Ordenación e Inspección Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. 5ª ed. 2014.
  24. ILSI Europe. Functional Food Science in Europe *Brit J Nutr* 1998; 80: 1. S1 – S193.
  25. ILSI Europe. Scientific Concepts of Functional Food in Europe. Consensus Document. 1999; 81 (1). S1–S27.
  26. ILSI Europe. Scientific Criteria for evaluating health effects of food components. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002; 42 (S): 651–76.
  27. Torija Isasa, E. Los alimentos de la huerta y sus características funcionales. XIII Jornadas del Grupo de Horticultura y I Jornadas del Grupo de Alimentación y Salud. Logroño. 2014.
  28. FAO. Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization Expert Consultation (WHO). Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. En: FAO Food Nutr Paper 85, ISBN 92-5-105513-0. Disponible en: <ftp://ftp.fao.org/>.2006,
  29. World Gastroenterology Organisation. Guías prácticas de la OMGE Probióticos y prebióticos I. 2008.
  30. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125 (6): 1401-12.
  31. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2004; 17 (2): 259-75.
  32. Heaton KW. Disturbi intestinali. In Collaborazione con British Medical Association. Alpha Test Milano. 2006.
  33. Codex Alimentarius. Directrices sobre Etiquetado Nutricional. CAC/GL 2-1985. Revisión 1993. Enmiendas 2003, 2006, 2009 y 2010. 2010.
  34. Sanz, B. El variado mundo de los alimentos funcionales, nutracéuticos y suplementos dietéticos. En Cascales Mª, Espinós D, García Barreno P. Eds. Bioquímica y Fisiopatología de la Nutrición. Instituto de España. Madrid. 2005.
  35. Martínez-Álvarez JR, Gómez-Candela C, Villarino-Marín AL. Obesidad y alimentos funcionales: ¿son eficaces los nuevos ingredientes y productos? *Rev Med Univ Navarra* 2006; 50 (4): 31-8.
  36. Sánchez-Muniz F, Sanz Pérez B. Importancia de la dieta en la prevención y tratamiento de la obesidad. Monografía XXXVIII. Primer curso avanzado sobre obesidad. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia 2014. pp. 266– 305. <http://www.analesranf.com/>.
  37. Ruiz Álvarez V, Puig Peña Y, Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Rev Cubana Invest Biomed* 2010; 29 (3): 364–97.
  38. Farías NM<sup>M</sup>, Silva BC, Rozowski NJ. Microbiota intestinal: rol en obesidad. *Rev Chil Nutr* 2011; 38: 228-33.
  39. Arias, A; Mach, N. Efecto de los probióticos en el control de la obesidad en humanos: hipótesis no demostradas. *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2012; 16 (3): 100-7.
  40. Requena T, Barroso E, García-Cayuela T, Bustos I, Martínez-Cuesta MC, Peláez C. Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana. Empleo de prebióticos y probióticos. *Alim Nutr Salud* 2013; 20 (2): 25-30.
  41. Rodríguez JM, Sobrino OJ, Marcos A, Collado MC, Pérez-Martínez G, Martínez-Cuesta MC, Peláez C, Requena T. ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal, el consumo de probióticos y la modulación del peso corporal? *Nutr Hosp* 2013; 28 (supl 1): 3-12.
  42. Prados-Bo A. Gómez-Martínez S. Nova S. Marcos A. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. *Nut Hosp* 2015; 31(supl 1): 10-8
  43. Morales P, Brignardello J, Gotteland M. La microbiota intestinal: Un nuevo actor en el desarrollo de la obesidad. *Rev Méd Chile* 2010; 138: 1020-27.
  44. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006; 444: 1022–3.
  45. Tilg H. Obesity, metabolic syndrome, and microbiota: multiple interactions. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44S1: S16–8.
  46. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions *Scienc* 2012; 336(6086): 1262-7.
  47. Rumpler W, Seale J, Clevidence B, Judd J, Wiley E, Yamamoto S, et al. Oolong tea increases metabolic rate and fat oxidation in men. *J Nutr* 2001; 131: 2848-52.
  48. Komatsu T, Nakamori M, Komatsu K, Hosoda K, Okamura M, Toyama K, et al. Oolong tea increases energy metabolism in Japanese females. *J Med Invest* 2003; 50: 170-5.
  49. Vázquez Martínez C, Calañas Continente AJ. Grasa alimentaria y su papel en la regulación del peso corporal. *Supl Rev Esp Obes* 2004; 1: 5-28.
  50. Bernardino Nicanor A, Pérez Pérez C, Vivr Vera MªA, Montañez Soto JL, González Cruz L. Péptidos bioactivos de fuentes vegetales y animales. En: Aguilera Ortiz M, Reynoso Camacho R, Gómez Aldapa CA, Uresti Marín RM, Ramírez de León JA, Los Alimentos en México y su relación con la salud.

- 1ª ed. Cap. 25, Plaza y Valdés Ed., México 2014, pp.455-468.
51. Herrera Chalé F, Betancur Ancona D, Segura Campos MR. Compuestos bioactivos de la dieta con potencial en la prevención de patologías relacionadas con sobrepeso y obesidad; péptidos biológicamente activos. *Nutr Hosp* 2014; 29 (1): 10-20.
  52. González Canga A, Fernández Martínez N, Sahagún AM<sup>a</sup>, García Vieitez JJ, Díez Liébana MJ, Calle Pardo ÁP; Castro Robles, LJ; Sierra Vega, M. Glucomanano: propiedades y aplicaciones terapéuticas. *Nutr Hosp* 2004; 19 (1): 45-50.
  53. Figuerola F, Muñoz O, Estévez AM. La linaza como fuente de compuestos bioactivos para la elaboración de alimentos. *AGRO SUR* 2008; 36 (2): 49-58.
  54. AESAN (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición). Fundación Triptolemos. La Seguridad Alimentaria en la Unión Europea: bases para la confianza. 2010.







## Does obesity have any solution? Some reflections and considerations

**Title in Spanish:** *¿Tiene solución la obesidad? Algunas reflexiones y consideraciones*

Francisco José Sánchez Muniz<sup>1</sup>

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

---

“Cuando era niño, tenía pasión por los mapas. Miraba horas y horas Suramérica, África, Australia y me hundía en ensoñaciones sobre las glorias de la exploración. En aquellos tiempos había muchos espacios en blanco en la Tierra, y cuando daba con uno, lo encontraba particularmente atractivo. Ponía el dedo en el lugar y decía: cuando crezca iré allí...”

Joseph Conrad. En el corazón de las tinieblas. Tomado de Reverte (1).

He querido empezar este epílogo con unas palabras de Joseph Conrad que recoge el prólogo de un libro magnífico (1) que incita, desde la primera línea, a la aventura, a la euforia de explorar. El mismo Reverte (1) nos dice que *la pasión es la primera de todas las razones para explorar*.

Este Número Extraordinario de Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia llega como fruto de una exploración que se ha hecho con pasión por un grupo de profesionales que llevan años inmersos en el tema de la obesidad. Para su confección se ha necesitado ilusión y pasión. Ilusión contagiada de andaduras y cursos previos realizados en esta misma Academia sobre obesidad (2, 3). Pasión definiendo lo que estos profesionales saben, lo que pensaban encontrar y aportando en sus capítulos ideas, planteamientos y pautas futuras. Es este amplio Número Extraordinario de Anales de la RANF el quehacer de la aventura de los autores y ponentes que han participado en el III Curso Avanzado sobre Obesidad, que como exploradores han ido descubriendo, descubriéndonos algunos de los espacios en blanco del mapa de la obesidad.

En esta exploración hemos diseñado excursiones a “nuevos territorios” de la obesidad y avistado posibles peligros y arbitrado algunas soluciones potenciales”. En ese curso y, por tanto, en este Número Extraordinario hemos definido, en casi todos los capítulos, lo que se entiende por obesidad y cómo diagnosticarla. También hemos conocido sus factores etiológicos, las relaciones con otras patologías y las pautas para prevenirla y tratarla desde la visión de la nutrición, la actividad física, la biología molecular, la genética, la patología, la terapéutica, etc. En todos los capítulos encontramos luces de esperanza, pero en todos hay sombras incontestables de realidad.

La prevalencia de obesidad en el momento actual crece de forma imparable en todo el mundo (4), y existen multitud de proyectos en muchos países y también en España, como la estrategia NAOS (5) o el Proyecto Perseo (6), que intentan atajar desde la niñez algunos de los componentes más importantes que atañen a la obesidad aportando soluciones que restan poder al fenómeno patológico creciente.

Desde este foro, creo que tenemos que ser firmes y decir: **SÍ, LA OBESIDAD TIENE SOLUCIÓN.**

Pero esa solución pasa entre otras cosas por el regreso a un mundo de disciplina, de respeto a nuestras costumbres, particularmente de respeto a la dieta Mediterránea y a la forma de comer y vivir; donde se huya del despilfarro y el exceso; donde se respete el medio ambiente; donde prevenir esté antes que curar; donde, como nos decía el Profesor Grande Covián, *comer de todo en plato de postre*, debe ser un objetivo prioritario junto a una vida activa.

No debemos olvidar que las trampas en el campo de la obesidad son muchas, como muchos son los tratamientos fraudulentos que pululan y prometen soluciones. Por ello debe huirse de mensajes no sin garantías científicas “aunque funcionen”. Iguales consideraciones deben hacerse para la farmacoterapia aplicada a la obesidad, donde se huirá de tratamientos novedosos que no estén confirmados científicamente y de fármacos que por falta de seguridad o resultados hayan sido retirados del mercado.

Debemos recordar que la obesidad y sus comorbilidades asociadas se inician desde etapas muy tempranas de la vida, incluso desde antes del nacimiento. Debemos integrar que nos movemos en una continua interacción del ambiente con nuestra propia herencia cultural y genómica. Este aspecto es central, y debe quedarnos claro que un ambiente estresante

intenso y continuo conduce a adaptaciones, pero termina inevitablemente por ser patológico, afectando lesivamente a nuestras células corporales y, por ende, a nuestras células germinales y, por relaciones transgeneracionales (7), a las de nuestra descendencia.

Por ello es patente que la intensidad de exploración en el campo ignorado de la obesidad debe crecer, pero especialmente en relación la búsqueda de soluciones que están ahí, que son sencillas y que, epigenéticamente hablando, “silencian” el mal diálogo de nuestras células y su dotación génica con el mal ambiente creciente que nos rodea.

Invito desde estas líneas a sumarnos a la aventura de este III Curso y Número Extraordinario y a programar el próximo, a evitar ideas preconcebidas, mensajes erróneos, y a bañarnos en el mundo de la incertidumbre para seguir en la aventura luchando contra la pandemia. La aventura, es según Paul-Émile Victor, la única manera de robarle tiempo a la muerte.

**Agradecimientos.** Mi reconocimiento más sincero a aquellos que hicieron posible el III Curso Avanzado sobre Obesidad, en particular a alumnos y personal de la RANF. A Carlos Fernández González por su especial dedicación en la maquetación de este Número Extraordinario de Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Reverte J. Prólogo. En: Reverte J, Puig-Samper MJ, Moreno Martín JM, Vallespín F. (eds.). Expedición Malaespina. Un viaje científico-político alrededor del mundo 1789-1794. Ministerio de Defensa de España, TURNER, 2010, pp. 17-18.
2. Cascales Angosto M, (Directora), Sánchez-Muniz FJ, Ribas Ozonas B (Coordinadores), Doadrio Villarejo A. (Ed). I Curso Avanzado sobre Obesidad. Real Academia Nacional de Farmacia e Instituto de España, Madrid 2014.
3. Cascales Angosto M, Calvo Monfil C (Directores), Sánchez-Muniz FJ, Ribas Ozonas B (Coordinadores), Doadrio Villarejo A. (Ed). II Curso Avanzado sobre Obesidad. Real Academia Nacional de Farmacia e Instituto de España Madrid 2015.
4. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional and global trends in body mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377: 557-67.
5. Ballesteros Arribas JM, Dal-Re Saavedra M, Pérez-Farinós N, Villar Villalba C. The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity (NAOS Strategy). *Rev Esp Salud Publica* 2007; 1(5): 43-9.
6. Aranceta J. El programa PERSEO como modelo de prevención en la edad escolar. *Nutr Hosp* 2008; S1: 50-5.
7. Stewart KR, Veselovska L, Kelsey G. Establishment and functions of DNA methylation in the germline. *Epigenomics*. 2016 8(10):1399-1413.



PUBLICACIONES ELECTRÓNICAS DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA