



**Academia de Ciencias Matemáticas,  
Físico-Químicas y Naturales de Granada**

**OBESIDAD  
UNA MIRADA A LA PANDEMIA DEL SIGLO XXI  
CON NUEVOS OJOS**

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN  
COMO ACADÉMICO NUMERARIO POR EL

**ILMO. SR. D. ÁNGEL GIL HERNÁNDEZ**

Granada, 2017



*Come poco y cena más poco, que la salud de todo el  
cuerpo se fragua en la oficina del estómago*

**El Quijote, Capítulo XLIII, De los consejos segundos  
que dio don Quijote a Sancho Panza**

**Miguel de Cervantes Saavedra (1547-1616)**





**Academia de Ciencias Matemáticas,  
Físico-Químicas y Naturales de Granada**

**OBESIDAD  
UNA MIRADA A LA PANDEMIA DEL SIGLO XXI  
CON NUEVOS OJOS**

**DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN  
COMO ACADÉMICO NUMERARIO POR EL**

**ILMO. SR. D. ÁNGEL GIL HERNÁNDEZ**

Granada, 2017



## **OBESIDAD**

### **UNA MIRADA A LA PANDEMIA DEL SIGLO XXI**

#### **CON NUEVOS OJOS**

**ÁNGEL GIL HERNÁNDEZ**

**Excma. Sra. Rectora Magnífica de la Universidad de Granada,  
Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Ciencias Matemáticas, Físico-  
Químicas y Naturales de Granada,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos,  
Compañeros y Amigos,  
Señoras y Señores,**

Ante todo, quiero expresar mi profundo y sincero agradecimiento a la Academia de Ciencias Matemáticas, Físico-Químicas y Naturales de Granada, y en especial a su Sección de Ciencias Naturales, por haber propuesto mi candidatura para ingresar como miembro académico correspondiente, y a todos los académicos por su unánime acogida en esta docta institución, lo que es para mí un gran honor. Muchas gracias también a mi amigo el Prof. Alberto Ramos Cormenzana por haber tenido la generosidad de ser mi padrino y pronunciar el discurso de contestación.

Nunca soñé que pudiese llegar un día como este en el que fuese aceptado como un miembro más de la Academia entre tantos sabios amigos y maestros. Desde este momento me pongo a disposición de la institución para todo aquello que como académico me encomendéis. Muchas gracias a todos por vuestra acogida.

Deseo hacer constar mi agradecimiento a las personas que más directamente han tenido que ver con que hoy yo pueda estar en este acto. En primer lugar, mis padres que, teniendo una formación muy básica, supieron inculcarme desde muy temprana edad la importancia vital del estudio y del trabajo. Mi madre, hoy aquí presente, en particular, fue en muchas ocasiones la maestra que día a día guió mis primeros pasos. A mis hermanos Rafael, Luis y Fernando les debo todo su cariño, comprensión y ayuda en todo momento.

Si mis padres me dieron toda la educación, mi esposa Mercedes, a quien conocí en los primeros años en la Universidad, ha sido la que ha dado sentido a mi vida y la que con su saber estar en todo momento y su paciencia, ha facilitado mi carrera profesional y académica. A mis hijas Mercedes y María, el mejor fruto de nuestra relación, junto a sus esposos y mis seis nietos les agradezco su comprensión por tantas horas hurtadas a la convivencia familiar en aras de mi trabajo como investigador y docente.

Mi amor por las Ciencias Naturales se remonta a la época de la edad escolar. En numerosas ocasiones, contraviniendo las recomendaciones de mi madre, desde el alto Albayzin donde vivía, corría al camino de la fuente del Avellano, a la ladera que sube hasta la silla del Moro y, con frecuencia bajaba al río Darro, donde los últimos buscadores de oro cernían las arenas en sus entonces aguas cristalinas. Allí me emocionaba ver todas las plantas y observaba con regocijo la metamorfosis de los renacuajos, el vuelo anárquico de las libélulas, el ir y venir de las hormigas, y los insectos zapateros deslizándose sobre el agua apoyándose en su larguísimo segundo par de patas y sus almohadillas flotantes. Más tarde, durante mis estudios



de Bachillerato en el Instituto “Padre Suárez”, centro del que conservo excelentes amigos, varios profesores entre los que cabe destacar D<sup>a</sup> Adelaida Ontañón García, D. Fernando Mascaró Carrillo y D. Amadeo Sañudo Palazuelos me enseñaron a amar la Biología. En esa época, D. Manuel López Guadalupe, que más tarde sería profesor de Botánica de la Universidad de Granada, abrió una Farmacia en la calle S. Juan de los Reyes a la que me gustaba ir para aprender y ayudar a hacer fórmulas magistrales, y entender las razones del uso de los medicamentos. Él fue quien presentó a mi familia a D. Luis Gómez Fernández, Canónigo del Colegio del Sacromonte, investigador del entonces denominado Instituto Nacional de Parasitología y Profesor de Ciencias Naturales de la Universidad de Granada. D. Luis, mientras mi padre ponía en marcha sus variados inventos, me mostraba los paramecios y las vorticelas en una gota de agua al microscopio y en largos paseos por el camino del Sacromonte me hablaba sobre los reinos de los seres vivos. De ambos me siento muy agradecido.

En 1967, cuando yo estudiaba el curso preuniversitario, comenzó a impartirse en nuestra Universidad la carrera de Ciencias Biológicas y en ese mismo año se celebró en Granada la IV Reunión de Bioquímicos Españoles Presidida por D. Federico Mayor Zaragoza a la que asistieron tres Premios Nobel, Sir Hans Krebs, Luis Federico Leloir y Severo Ochoa, además de otros ilustres profesores como D. Santiago Grisolia, D. Alberto Sols, D. Vicente Callao Fábregat, el Prof. Fermín Sánchez de Medina Contreras, mi querido y admirado maestro, y el Prof. Enrique Montoya Gómez, que fue luego mi profesor de Microbiología e Inmunología, de quien tanto aprendí. Esa reunión, que yo conocí por la prensa, hizo que al año siguiente me matriculase en Biología y que un año más tarde con tan sólo 19 años, entrase a formar parte del Departamento de Bioquímica como alumno interno con una beca colaboración. Durante 4 años, rodeado de excelentes profesionales como el propio Prof. Fermín Sánchez de Medina y el Prof. Eduardo García Peregrín, y de toda una serie de doctorandos, que luego serían todos ellos

ilustres catedráticos de Bioquímica, como los Prof. José María Medina, Alberto Machado, Ignacio Núñez de Castro, Fernando Valdivieso y María Dolores Suárez, mientras terminaba mi carrera, aprendí a ser bioquímico. No puedo sino agradecerles a todos ellos y, muy especialmente, a Fermín Sánchez de Medina, todas las enseñanzas y consejos recibidos.

En el año 1973, sin dejar nunca mi relación con el Departamento de Bioquímica, entré a formar parte del recién creado Departamento de Investigación y Desarrollo de la empresa Puleva, del que pronto fui su director, puesto que desempeñé hasta 1994. En ese periodo tengo que agradecer a D. Luis Valverde Hurtado, Director General Técnico de Puleva, toda su ayuda, ya que me facilitó la formación en Ciencia y Tecnología de los Alimentos en diferentes centros extranjeros y me alimentó con su propio saber, que tanto ha influido en mi vida profesional y académica. En esa época, tengo que agradecer también al Profesor de Fisiología D. Salvador Zamora Navarro, sus enseñanzas en el campo de la nutrición y su empeño en que entrase a formar parte como profesor de la Escuela de Nutrición, apoyo que seguí recibiendo posteriormente del añorado Prof. José Mataix Verdú.

Derivado de mi nueva actividad en la empresa, mi Tesis Doctoral, que leí en 1978, versó sobre la investigación de los nucleótidos de la leche humana, y los descubrimientos en esa área hicieron que pronto contactara con excelentes pediatras tanto nacionales como internacionales para tratar de determinar sus funciones biológicas en los lactantes, lo que influyó decisivamente en mi carrera. De esa época quiero agradecer a los Profesores de Pediatría Juan Antonio Molina Font, Antonio Martínez Valverde y Rafael Tojo Sierra sus consejos, su colaboración y ayuda. También, quiero agradecer muy especialmente al Prof. Ángel Ballabriga Aguado todas sus enseñanzas y reflexiones en el campo de la investigación en nutrición pediátrica y a los Dres. Fernando Monckeberg y Ricardo

Uauy, por facilitar mi formación en diversas áreas de nutrición y salud pública y por apoyar mi nombramiento como Profesor Visitante de la Universidad de Chile.

Quiero expresar mi agradecimiento de forma muy especial a mis compañeros del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y a todos los miembros de mi grupo de investigación, así como a mis discípulos, por permitirme compartir con ellos tantos años de ilusiones, trabajo, nuevos desafíos y descubrimientos.

Finalmente, al Prof. Ramón Cañete Estrada le agradezco su amistad y el estímulo para iniciar una nueva etapa de investigación en obesidad infantil, de la que me siento orgulloso por sus frutos. Precisamente el objeto de mi discurso es tratar de ofrecerles una visión de lo que representa la obesidad en el mundo actual, sus causas y sus consecuencias.

## **1. Obesidad: Una acumulación excesiva de grasa de proporciones epidémicas**

La obesidad es un estado patológico que se caracteriza por un aumento desproporcionado del peso corporal en relación a la estatura por acumulación excesiva de la grasa corporal. La obesidad es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup> y otras organizaciones internacionales<sup>2</sup> una de las epidemias del siglo XXI por las dimensiones que ha adquirido en los últimos años, su impacto sobre la calidad de vida y las repercusiones sobre los costes sanitarios.

Etimológicamente, el término obesidad deriva del verbo latino *obedere*, que significa devorar, comer completamente. Los romanos ya llevaron a cabo campañas contra la obesidad, como queda reflejado en el conocido proverbio latino: «*Edere ad vivendum, et non vivere ad edendum*», que significa «comer para vivir, y no vivir para comer».

La obesidad se asocia con el desarrollo enfermedades crónicas tan importantes como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, la enfermedad cerebrovascular, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, las osteoartropatías y algunos tipos de cáncer<sup>3,4</sup>. Algunas de estas comorbilidades se consideran derivadas del denominado síndrome metabólico, un conglomerado de alteraciones clínicas y bioquímicas que tienen su origen en la resistencia tisular periférica a la insulina<sup>5</sup>. Además, la obesidad aumenta el riesgo quirúrgico y anestésico, y tiene importantes repercusiones psicológicas, sociales y económicas. De hecho, la obesidad constituye uno de los principales problemas de salud pública en los países desarrollados<sup>4</sup>.

Desde un punto de vista simplista, basado en la primera ley de la termodinámica, la deposición excesiva de grasa se produce como consecuencia de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. De acuerdo con esta visión, la obesidad es el resultado del consumo excesivo de alimentos con elevada densidad energética, superior a las necesidades del individuo, de la escasa actividad física y de una vida sedentaria. Sin embargo, la etiología de la obesidad es mucho más compleja<sup>6</sup>. En realidad, circunstancias tales como el nivel socioeconómico, el ambiente y el comportamiento personal, así como las interacciones genotipo-fenotipo tienen que tenerse en cuenta para comprender el desarrollo de la obesidad, ya que todos esos factores afectan a la ingesta de alimentos, los procesos de termogénesis, la utilización de los lípidos con fines de depósito o como sustratos para la producción de energía, y, en fin, los propios depósitos en el tejido adiposo y en otros tejidos y órganos<sup>7</sup>.

El control del peso y de la composición corporal tiene que considerar la ingesta energética, el gasto energético y los depósitos de grasa que están interconectados y regulados mediante un sistema neuroendocrino complejo donde participan numerosas hormonas y neuropéptidos<sup>8</sup>. Algunos agentes modifican estos procesos reguladores. Así, determinados factores ambientales como el sueño

o la temperatura ambiental, la calidad de la dieta, la cantidad y calidad de la actividad física y del ejercicio, la exposición a disruptores endocrinos presentes en los alimentos, -hormonas, antibióticos, pesticidas u otros residuos tóxicos-, el medio ambiente polucionado, factores reproductivos, por ejemplo el apareamiento de fenotipos similares, y el uso de medicamentos, así como otros efectos que ocurren en el periodo perinatal, y diversos efectos epigenéticos intergeneracionales, modifican profundamente el control del peso y la composición corporal<sup>9</sup>. En definitiva, en la etiología de la obesidad participan numerosos factores de tipo genético, epigenético, metabólico y hormonal, así como de estilos de vida social y cultural.

Una característica de la obesidad, que dificulta también su estudio, es la marcada heterogeneidad de los individuos que la padecen. Así, hay sujetos que acumulan grasa principalmente en el tejido adiposo subcutáneo, mientras que otros lo hacen preferentemente en el abdomen o en las caderas y en la región glúteo-femoral. La obesidad abdominal o visceral es mucho más frecuente en los hombres y se asocia particularmente con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>10</sup>.

El diagnóstico de obesidad se establece por la relación entre el peso y la talla, mediante el índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso (en kg) por el cuadrado de la talla (en metros) y permite definir los grados de la obesidad, que tienen implicaciones en el pronóstico del sujeto. Los criterios de la OMS para la clasificación del peso corporal en adultos según el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) son: <18,5 peso bajo; entre 18,5 y 24,9 normopeso; entre 25 y 29,9 sobrepeso; entre 30 y 34,9 obesidad de grado I, entre 35 y 39,9 obesidad de grado II; y  $\geq 40$  obesidad de grado III u obesidad mórbida<sup>10</sup>.

La OMS ha concluido que el IMC también ofrece una estimación razonable de la adiposidad en niños y adolescentes<sup>11</sup>, aunque no exento de críticas, porque no distingue, en el exceso de peso, entre la grasa corporal y la masa muscular. El IMC

en el niño, a diferencia del adulto, varía con la edad y el sexo. Por ello, para definir el sobrepeso y la obesidad en la población infantil y juvenil se utilizan como criterios específicos los percentiles 85 y 97 del IMC, respectivamente, expresados como puntuación de la variable tipificada  $z$  de desviación estándar, ajustados por edad y sexo. El IMC se incrementa de forma fisiológica en 0,5 puntos por año desde los 8 años hasta la adolescencia y se ha sugerido que un incremento anual de al menos 2 puntos identifica un rápido incremento en la grasa corporal en niños y adolescentes<sup>12</sup>.

El IMC no permite estimar el porcentaje de grasa ni su distribución. Este motivo ha llevado al desarrollo de otras herramientas de valoración clínica y de la composición corporal<sup>13</sup>. La circunferencia de la cintura es, junto con el IMC, el parámetro más utilizado en la valoración clínica de los obesos, y permite estimar la grasa visceral, que se relaciona con mayor riesgo metabólico. Sobre la base de esta medición se han consensuado puntos de corte a partir de los cuales se incrementaría el riesgo cardiovascular, que son de 102 cm en los varones y de 88 cm en las mujeres<sup>5</sup>. Por otra parte, la medición de la *longitud sagital* muestra muy buena correlación con la acumulación adiposa perivisceral medida por tomografía computarizada o resonancia magnética<sup>14</sup>. La medición del *grosor de los pliegues subcutáneos* es un buen reflejo de la cantidad total de grasa del organismo. Sin embargo, este método tiene baja reproducibilidad y precisión, ya que depende de numerosos factores, como las diferencias en la colocación del lipocalibrador, la cantidad del tejido pinzado y el grado de presión realizada al medir. Las *técnicas de composición corporal* permiten valorar los distintos compartimentos corporales, así como los cambios que se producen con el tratamiento<sup>13,14</sup>. En general, se considera que un varón es obeso cuando su proporción de masa grasa supera el 25-30 %, y en el caso de la mujer, cuando supera el 30-35 % del peso total. La *impedancia bioeléctrica* utiliza las propiedades eléctricas del cuerpo para valorar la composición corporal por medio de un modelo bicompartimental, que permite

estimar la masa grasa y la masa libre de grasa. La *impedancia multifrecuencia* permite estimar, además, el agua intracelular y extracelular. No obstante, esta técnica subestima la masa grasa y sobrevalora la masa libre de grasa. La *absorciometría de doble energía de rayos X* (DEXA) valora la atenuación de los rayos X al atravesar el cuerpo y permite estimar la masa ósea, el tejido graso y la masa magra en distintas localizaciones. Asimismo, la *tomografía computarizada* realizada en el abdomen, al nivel de la vértebra L5, permite evaluar la grasa intraabdominal<sup>14, 15</sup>.

A pesar de todas estas posibilidades de medida de la composición corporal, por razones prácticas y de comparación simple entre diferentes poblaciones, el IMC es el parámetro que más se utiliza en todo el mundo como indicador de adiposidad.

Existen distintos *tipos de obesidad* que pueden clasificarse, atendiendo a su etiología, en *exógena, simple o esencial*, que es la forma más frecuente y de origen desconocido, y *endógena, secundaria o sindrómica*, que representa menos del 2 % de los casos, se asocia con otras enfermedades y suele ser de etiología monogénica<sup>10, 12</sup>.

La obesidad exógena responde a una etiología multifactorial, en particular a una nutrición inadecuada, así como a la disminución de la actividad física. Estos factores ambientales actúan sobre una base poligénica y determinan el desarrollo del fenotipo obeso.

En la obesidad monogénica se conocen, en la actualidad, al menos 20 enfermedades cuyo fenotipo supone la instauración de obesidad de comienzo muy temprano, por mutaciones en diversos genes. También se puede observar obesidad secundaria a agresiones del sistema nervioso central (tumores, traumatismos, secuelas infecciosas) que afectan a la región hipotalámica, o a un grado moderado de hipertensión intracraneal crónica compensada (p, ej., en portadores de válvulas

de derivación en casos de hidrocefalia). Menos del 1 % de los casos son secundarios a afecciones endocrinas, como el síndrome de Cushing, el hipotiroidismo, el pseudohipoparatiroidismo, el síndrome de Laron o el déficit de hormona del crecimiento, entre otras. También algunos fármacos antipsicóticos y antiepilépticos pueden producir obesidad<sup>12</sup>.

Además, se puede distinguir entre *obesidad hiperplásica*, en la que se observa un aumento del número de adipocitos, que se desarrolla desde la infancia, y la *obesidad hipertrófica*, con aumento del tamaño de los adipocitos. Ambas, obesidad hiperplásica e hipertrófica coexisten en el individuo adulto<sup>10, 12</sup>.

Por otra parte, la clasificación morfológica de la obesidad, distingue entre *obesidad androide y ginoide*, por ser características del varón o de la mujer, aunque ambas pueden manifestarse en ambos sexos. En la obesidad abdominal, central o superior, o androide la masa grasa se acumula principalmente en la región cervical, la facies, el tronco y el abdomen superior y se conoce vulgarmente como “obesidad tipo manzana”. En la obesidad glúteo-femoral, periférica o ginoide, el tejido adiposo se acumula principalmente en la parte inferior del cuerpo: caderas, región glútea y muslos y se denomina habitualmente “obesidad tipo pera”. En cualquier caso, existe una obesidad de distribución homogénea en la que el exceso de grasa no predomina en ninguna zona del cuerpo en concreto. De hecho, en los niños en edad prepúber suele predominar la obesidad de tipo mixta, aunque en la obesidad infantil también se aprecia mayor acumulación de grasa en la región abdominal<sup>12</sup>.

A pesar de los esfuerzos realizados en las últimas décadas por conocer las causas de la obesidad y sus efectos nocivos sobre la salud, así como por tratar de reducir su prevalencia mediante tratamientos dietéticos y de aumento de la actividad física, actualmente, el 39% de la población mundial tiene sobrepeso u obesidad<sup>11</sup>, lo que se traduce en un costo de 2,8% del producto doméstico bruto, equivalente a 2 billones de dólares<sup>16</sup>.



Para parar esta epidemia de proporciones enormes se necesitan estrategias de tratamiento individualizadas que incluyan el conocimiento de los genotipos y de la susceptibilidad genética de los individuos para padecer sobrepeso u obesidad, así como modificación de los estilos de vida, complementados con estrategias poblacionales que incluyan procesos bien diseñados de prevención. En este sentido, el diseño e implementación de campañas de salud pública para disminuir el consumo de azúcares simples y de grasa, reducir el tamaño de las porciones de los alimentos y disminuir el consumo de alimentos ultraprocesados con densidad energética elevada, así como aumentar la actividad física y disminuir el sedentarismo, son absolutamente necesarios. Por otra parte, el conocimiento de los determinantes genéticos y epigenéticos de la obesidad y de las interacciones del medio ambiente con el genoma y con el microbioma humanos deben dar lugar al establecimiento de programas de nutrición de precisión personalizada que conduzcan a la prevención y al tratamiento individualizados<sup>17, 18</sup>.

## **2. ¿Es la obesidad una enfermedad?**

En 2013 la Asociación Médica Americana (AMA) decidió reconocer a la obesidad como una enfermedad<sup>19</sup>. Con esta resolución, dicha Academia se oponía frontalmente a la consideración del Consejo para la Ciencia y la Salud Pública de Estados Unidos (CSAPH) quien había concluido ese mismo año todo lo contrario<sup>20</sup>. La argumentación de este último organismo se basa en la existencia de limitaciones del IMC para diagnosticar la obesidad en la práctica clínica y que la categorización como enfermedad vaya a mejorar el estado de salud. Así, la declaración de la obesidad como una enfermedad tendría un impacto enorme tanto humanitario como económico, al requerir obligatoriamente servicios médicos, así como una mayor inversión en investigación y en educación, como ocurre con otras enfermedades crónicas no transmisibles<sup>19</sup>. La Sociedad de Obesidad, se muestra también a favor de considerar la obesidad como una enfermedad ya que esta clasificación aumentaría el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y

tratamiento, así como el acceso de las personas obesas a los sistemas de salud de los diferentes países<sup>20</sup>. Igualmente, la Sociedad Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO) ha propuesto que la obesidad infantil debe ser declarada una enfermedad porque ello debe conducir a mejores programas de prevención y tratamiento<sup>21</sup>.

Todos estos argumentos calificados como “utilitarios” han sido contestados, especialmente por diversos grupos de investigadores en el campo de la salud pública europea quienes enfatizan que los argumentos en favor de la obesidad como una enfermedad no son suficientemente fuertes para sobrepasar el hecho de que muchos de los calificados como obesos, juzgados por los estándares normales, realmente no sufren ninguna enfermedad y que sería preferible, al menos en estados como los europeos, con sistemas de salud accesibles para la mayor parte de la población, considerar a la obesidad no como enfermedad sino como un factor de riesgo para sufrir otras enfermedades crónicas tales como hipertensión, enfermedad cardiovascular o diabetes<sup>22</sup>.

Como el aire que respiramos, nuestra capacidad de almacenar grasa es parte de nuestra propia fisiología. Hemos evolucionado para almacenar grasa en épocas de bonanza y de fácil acceso a los alimentos, para poder defendernos luego en épocas de escasez e incluso de hambruna, una estrategia fundamental para la supervivencia. El problema es que en el S. XXI, en los países desarrollados y en muchos en vías de desarrollo, el acceso a alimentos de elevada densidad energética es prácticamente continuo y el gasto energético como consecuencia del sedentarismo ha disminuido sensiblemente y, en consecuencia, el hombre está desarrollando un fenotipo obeso, aunque no necesariamente enfermo. Nuestros cuerpos, nuestra fisiología y nuestros genes no han cambiado sensiblemente desde hace algunos miles de años. Lo que ha cambiado, mientras la obesidad ha ido creciendo desde ser una condición rara hasta convertirse en una pandemia, no está en nosotros mismos sino en el ambiente que nos rodea<sup>23</sup>.

En cualquier caso, en la población obesa hoy podemos distinguir sujetos metabólicamente sanos y metabólicamente enfermos<sup>24</sup>. En estos últimos se puede observar una menor capacidad de control frente a los desafíos de ingestas energéticas elevadas y al menos una, y usualmente varias, de las siguientes alteraciones: hipertensión arterial, dislipidemia, hiperglucemia, hiperuricemia e hiperinsulinemia con resistencia tisular periférica a la insulina<sup>25</sup>.

Nuestro grupo de investigación ha investigado recientemente, en una cohorte de población infantil española, la proporción de niños en edad prepuberal con sobrepeso y obesos metabólicamente sanos y enfermos. Dependiendo de las definiciones y los puntos de corte para los diferentes parámetros utilizados en la definición, la proporción de niños obesos metabólicamente enfermos está en un rango del 30-60%. Además, a pesar de su corta edad (5-11 años), estos niños muestran alteraciones importantes en algunos biomarcadores de riesgo cardiovascular como una actividad elevada de la enzima mieloperoxidasa (MPO) y del factor inhibidor del activador del plasminógeno- 1 (tPAI-1). Asimismo, un porcentaje elevado de estos niños obesos, alrededor del 50%, son hipertensos, alrededor de un 30% presentan elevación plasmática de los triacilglicéridos y un 15% tiene disminuida la fracción del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c). Además, un porcentaje superior al 10% presenta una clara resistencia periférica a la insulina. Tomado en su conjunto del 12 al 25% de los niños obesos tienen síndrome metabólico, una condición de riesgo demostrado para sufrir enfermedad cardiovascular y diabetes de tipo 2<sup>26</sup>.

En definitiva, puede que la obesidad no sea una enfermedad *sensu stricto*, pero un porcentaje elevado de los obesos muestran comorbilidades y signos de enfermedad manifiestos que urgen a tomar decisiones urgentes para el desarrollo de sistemas adecuados de prevención y tratamiento.

### 3. Epidemiología de la obesidad

De una población mundial de más de 7,000 millones de personas, alrededor de 2,100 millones de adultos en el mundo padece sobrepeso u obesidad; de ellos 1,500 millones tienen sobrepeso y 640 millones son francamente obesos; es decir, el 39 % de la población adulta tiene sobrepeso, y el 13 %, obesidad. Además, alrededor de 110 millones son niños y adolescentes obesos <sup>1, 2, 11,27</sup>.

En 2014 la prevalencia de obesidad estandarizada por la edad, una técnica epidemiológica que permite la comparar poblaciones con diferentes edades, era de 10,8% en los adultos varones y 14,9% en las mujeres, y alcanzaba el 5% en la edad pediátrica <sup>1,28</sup>. Es decir, las mujeres tienen un mayor riesgo de ser obesas mientras que los varones tienen más riesgo de tener sobrepeso. Por otra parte, aunque la prevalencia de obesidad infantil es menor que la de los adultos, el aumento en los últimos 25 años ha sido mucho mayor. Así, las cifras de la prevalencia global de sobrepeso y obesidad juntos entre 1980 y 2015 han aumentado el 27.5% en los adultos y 47.1% en los niños<sup>4</sup> y las estimaciones de previsión para 2030 indican que el 57,8% de los adultos, alrededor de 3,300 millones de personas adultas tendrán sobrepeso y obesidad<sup>27,29</sup>.

Existe una gran heterogeneidad en la prevalencia de obesidad a nivel mundial. Los países con cifras más elevada (superiores al 30 %), son Estados Unidos (aproximadamente el 34 %), México y Arabia Saudí. En Europa, las más elevadas corresponden a Reino Unido, Alemania, Bulgaria y España y otros países mediterráneos <sup>1,11</sup>.

La prevalencia de obesidad en España es superior a la media de los países de la OCDE. Se ha estimado que dos de cada tres hombres adultos presentan sobrepeso, y uno de cada seis, obesidad. Según el informe de la Encuesta Nacional de Salud (ENS), el 17 % de la población española presenta obesidad (el 18 % de los hombres y el 16 % de las mujeres), y el 37 % sobrepeso (el 45 % de los hombres

y el 28 % de las mujeres). De forma general, los datos epidemiológicos indican que, conforme aumenta la edad, también lo hace la prevalencia de obesidad. Los datos más recientes de prevalencia de sobrepeso y obesidad proceden de la Encuesta Nutricional de la Población Española (ENPE), en los que se ha estimado que el 39,3 % de la población entre los 25 y los 64 años de edad presenta sobrepeso y el 21 %, obesidad, y las cifras más elevadas se encuentran en las comunidades autónomas de Asturias, Galicia y Andalucía. En todas ellas se observa una relación inversa entre el nivel cultural y la prevalencia de obesidad, más elevada en el subgrupo poblacional con menor nivel de instrucción. Estos datos hablan por sí solos y señalan la importancia de la prevención, en particular en los grupos más vulnerables<sup>10,30</sup>.

La progresión de la epidemia ha disminuido en las últimas décadas en países como Inglaterra, Italia, Hungría, Suiza o Corea; en otros, como España o Francia, se han producido incrementos del 2-3 % y aumentos mayores en Irlanda, Canadá o Estados Unidos. Especialmente en Estados Unidos, la prevalencia de obesidad en los adultos ha aumentado desde 1970, aunque en los últimos años esta tendencia se ha atenuado, excepto para el grupo de mujeres de más de 60 años<sup>1, 11</sup>.

La prevalencia de obesidad en la edad pediátrica varía considerablemente entre las diferentes regiones y países, desde <5 % en África y algunas partes de Asia a >20 % en Europa y >30 % en Norteamérica y algunos países de Oriente Medio<sup>2</sup>. En Europa se han comparado los datos disponibles en distintos países, y se ha observado que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes oscila entre el 9 % en Bulgaria y el 39 % en Creta<sup>31</sup>. En España, la prevalencia alcanza 27 %. Los niños de 6-12 años de países europeos muestran una prevalencia elevada en países como Grecia, Malta y España, mientras que es mínima en Lituania y Bélgica. Con respecto a los niños y adolescentes de 12-18 años, la prevalencia más alta se observa en Gran Bretaña (36,1 %), seguida de Grecia, Portugal, Alemania, España e Irlanda<sup>30,31</sup>.

En Europa, en general, la prevalencia de sobrepeso en la edad pediátrica es también mayor en las mujeres (21,1 %) en comparación con los varones (18,6 %), y muestra un gradiente negativo con el estatus socioeconómico<sup>30, 31</sup>. Así, los grupos de población con bajos ingresos y/o los niveles de educación inferiores muestran la mayor prevalencia de obesidad. Estos datos confirman la necesidad de desarrollar y reforzar las políticas de salud pública para prevenir en los niños europeos la aparición temprana de la obesidad, y reducir estas desigualdades en salud individuales y entre países.

En España se ha observado un aumento progresivo de la prevalencia del sobrepeso y de la obesidad en los niños y adolescentes desde el año 1984 (estudio PAIDOS), con valores del 2,5-6,7 % en varones y del 1,9-7,7 % en mujeres, en función de la localización geográfica, hasta valores del 11-20,9 % en los niños y del 11,2-15,5 % en las niñas<sup>30</sup>.

#### **4. La obesidad es un factor de mortalidad y de morbilidad**

La obesidad es un factor de riesgo de mortalidad importante situándose entre la segunda y la sexta causa en diferentes países<sup>32, 33</sup>. En un estudio realizado en España en 2014, se estimó que la mortalidad atribuible al exceso de peso era de un 15,8 % del total de las muertes en varones y un 14,8 % en mujeres, pero si se consideran otras enfermedades en las que el exceso de peso es un factor de riesgo, las cifras se elevan hasta el 31,6 % en varones y el 28 % en mujeres. Así, la obesidad se ha convertido en la segunda causa de mortalidad prevenible, tras el consumo de tabaco<sup>34</sup>.

Otras enfermedades asociadas con la obesidad, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño o la hipertensión pulmonar, también pueden ocasionar una muerte precoz<sup>3,4</sup>. Además, la obesidad se ha relacionado con diferentes neoplasias malignas (cáncer colorrectal, de endometrio, cáncer gástrico, etc.) que pueden limitar la esperanza de vida<sup>35</sup>.

La obesidad es también un factor de riesgo para numerosas enfermedades<sup>3,4</sup>. Así, la obesidad es el factor de riesgo más importante para la aparición de *diabetes mellitus tipo 2*. De hecho, el 80 % de los pacientes diabéticos presentan sobrepeso u obesidad, y el 60 % de los obesos muestran intolerancia a los hidratos de carbono. Además, está demostrado que es posible reducir considerablemente la prevalencia de diabetes y las comorbilidades asociadas con la implantación de medidas preventivas adecuadas que conduzcan a la reducción del peso corporal.

El riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 aumenta progresivamente con el aumento del IMC, y es 40 veces mayor para las personas con IMC  $>35$  kg/m<sup>2</sup> que para aquellas con un IMC  $<23$  kg/m<sup>2</sup>. Además, la obesidad actúa sinérgicamente con otros factores diabetógenos, en particular con los antecedentes familiares. Asimismo, numerosos estudios han demostrado que pérdidas ponderales moderadas, de 5-10 kg, mejoran el control glucémico y reducen las necesidades de fármacos hipoglucemiantes. Con pérdidas de hasta 20 kg de peso en individuos con obesidad importante, remite a veces incluso la enfermedad<sup>10</sup>.

Aun sin tener en cuenta el grado de obesidad, la distribución abdominal de la adiposidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Un perímetro de cintura superior a 102 cm en varones multiplica por 3 la incidencia de esta enfermedad metabólica<sup>36</sup>. Esto se debe a que el factor etiológico más importante para el desarrollo de hiperinsulinismo es el aumento de la grasa corporal visceral. El tejido adiposo de la cavidad abdominal, alrededor del mesenterio intestinal, ofrece menor captación de ácidos grasos libres circulantes y mayor actividad lipolítica que el tejido graso subcutáneo. Esto explicaría los altos niveles de ácidos grasos libres presentes en el lecho vascular del tejido adiposo de las personas obesas, con importantes implicaciones en la fisiopatología del hiperinsulinismo<sup>37, 38</sup>.

En caso de resistencia a la insulina, las células  $\beta$  pancreáticas aumentan la producción de insulina, lo que inicialmente produce hiperinsulinismo con normoglucemia, pero a la larga se acompaña de glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa y, finalmente, diabetes mellitus tipo 2, cuando las células  $\beta$  no responden a la demanda de insulina requerida<sup>38</sup>.

El defecto de captación de glucosa por el músculo es insuficiente, por sí solo, para justificar la aparición de hiperglucemia basal, la cual se acompaña siempre del incremento en la producción hepática de glucosa, por el aumento de la glucogenólisis y gluconeogénesis. Por otra parte, cuando la concentración de insulina descende, no puede impedir que el adipocito libere glicerol y ácidos grasos no esterificados<sup>38</sup>. Todo esto conduce a la aparición del *síndrome metabólico*, en el cual coexisten la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia y el descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), además de hipertensión arterial y obesidad<sup>5</sup>.

El síndrome metabólico no sólo afecta a los adultos obesos, sino que también a los niños en edad prepuberal y a los adolescentes. La Federación Internacional de Diabetes ha publicado una definición del síndrome metabólico en niños y adolescentes en un intento de unificar el diagnóstico para la práctica clínica, pero sugiere que no debe diagnosticarse en niños menores de 10 años a menos que tengan antecedentes familiares de síndrome metabólico<sup>5</sup>. Sin embargo, nuestro grupo de investigación ha publicado que alrededor del 15-25% de los niños obesos prepúberes y más del 30% en edad puberal presentan este síndrome<sup>39</sup>. Además, la presencia de factores clínicos y bioquímicos alterados asociados a la obesidad se relaciona con un aumento de factores de riesgo cardiovascular y biomarcadores de daño endotelial, así como de alteración del sistema de coagulación, tales como el aumento de la actividad de MPO, incremento de la selectina endotelial, del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y del tPAI-1<sup>40</sup>, lo que enfatiza la



importancia de la prevención terciaria en la edad pediátrica dirigida a disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular en etapas posteriores de la vida<sup>41</sup>.

Numerosos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que la prevalencia de *hipertensión arterial* en los individuos obesos puede llegar al 25-50 %, y el riesgo de padecerla se correlaciona con el exceso de peso, hasta tal punto que es reversible, a medida que se produce pérdida ponderal. Además, está demostrado que la correlación entre hipertensión arterial y obesidad es más fuerte en individuos con obesidad androide, debido a su mayor resistencia a la insulina<sup>10</sup>.

Un elevado porcentaje de pacientes con obesidad presenta también *dislipidemia*, que mejora con la reducción ponderal. El perfil lipídico más encontrado en la obesidad se caracteriza fundamentalmente por el aumento de triacilgliceroles y una disminución del HDL-C. En la obesidad también puede apreciarse un aumento en las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Además, el poder aterogénico de estas partículas está incrementado, debido a la frecuente alteración en su composición; las VLDL se enriquecen en apoproteína B, y las LDL en ésteres de colesterol, lo que las hace más pequeñas y densas<sup>38</sup>.

En la obesidad también se observa mayor riesgo de *arteriosclerosis*, *arteriopatía coronaria* y muerte prematura<sup>42</sup>. La presencia de distribución perivisceral de la grasa, diabetes mellitus, trastornos lipídicos, hipertensión arterial y miocardiopatía aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en los individuos obesos. Son cada vez más los estudios que reconocen el exceso de peso como un factor de riesgo independiente de sufrir enfermedad cardiovascular. Así, en un estudio de seguimiento de 26 años de individuos obesos que participan en la cohorte de Framingham en EEUU, se ha demostrado que el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular es proporcional a la ganancia de peso y quienes pierden más de un 10 % de su peso muestran una moderada disminución del riesgo. En todo caso, los pacientes obesos sometidos a grandes y continuas

fluctuaciones de peso tienen un riesgo mayor de sufrir episodios de cardiopatía isquémica, mortalidad por enfermedad cardiovascular y mortalidad total<sup>10</sup>.

Por otra parte, se ha observado que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo independientes para el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos. Una adecuada intervención a edad temprana, con disminución del peso y monitorización de la presión arterial de forma ambulatoria durante 24 horas podría facilitar su remisión en estos pacientes.

La obesidad también se asocia a alteraciones hepáticas. La acumulación de grasa en el parénquima hepático, conocida como *esteatohepatitis no alcohólica*, es la causa más frecuente de cirrosis, tras el consumo de alcohol y las infecciones víricas. La obesidad es el principal factor asociado a la esteatohepatitis no alcohólica, hasta 6 veces más frecuente que en los sujetos con peso normal y la diabetes mellitus también se relaciona con la esteatosis hepática, por lo que es probable que la resistencia a la insulina sea una de las causas y que, por ello, pueda revertirse con una pérdida ponderal importante<sup>43</sup>.

Entre los numerosos estudios epidemiológicos que correlacionan la obesidad y el *cáncer* destaca el de la Sociedad Americana del Cáncer (ACS), realizado en 750.000 personas, que calculó un riesgo relativo de morir de cáncer de 1,33 en obesos varones y de 1,55 en mujeres obesas<sup>44</sup>. Asimismo, en un estudio llevado a cabo con aproximadamente 282.000 individuos se ha demostrado que un IMC elevado conlleva un riesgo mayor de presentar distintos tipos de cáncer<sup>35</sup>. En los varones, un incremento del IMC de 5 kg/m<sup>2</sup> aumenta el riesgo de desarrollar tumores, principalmente de esófago, tiroides, colon y riñón y en las mujeres, este mismo incremento implica un aumento en el desarrollo de diversas neoplasias. Asimismo, el aumento de la incidencia de los tumores dependientes de hormonas, de mama o de endometrio, se relaciona con el incremento del cociente estrógenos/andrógenos en la obesidad. Además, la aparición de cáncer colorrectal

muestra una correlación positiva con el IMC, probablemente porque la dieta rica en grasas y pobre en fibra es muy habitual en los individuos obesos<sup>35,42</sup>.

En relación a las *alteraciones respiratorias* asociadas a la obesidad el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es el principal problema respiratorio del obeso, con una incidencia del 40 %, y por cada incremento de 6 kg/m<sup>2</sup> del IMC, 10 kg de peso o 13-15 cm de cintura, se multiplica por 4 el riesgo de presentar SAOS. Este cese intermitente de la respiración durante el sueño se debe al cierre de la vía faríngea por las características anatómicas específicas del paciente obeso, y centra su importancia en que, sumado a su alta prevalencia, comporta consecuencias clínicas graves, ya que además del compromiso respiratorio, pueden aparecer arritmias y bloqueos cardíacos. Otro síndrome característico de estos pacientes es el de Pickwick o *síndrome obesidad-hipoventilación* (SOH), definido como la suma de IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, PaCO<sub>2</sub> >45 mm Hg y PaO<sub>2</sub> < 70 mm Hg en vigilia, acompañada de alteraciones en la respiración durante el sueño en ausencia de causa conocida de hipoventilación. Es más frecuente en mujeres y también cursa con somnolencia diurna, que acaba apareciendo hasta en plena actividad, incluso en bipedestación. También es más frecuente en el paciente obeso el asma bronquial, sobre todo de predominio alérgico, de forma que el riesgo de desarrollarla se incrementa en un 50 % en caso de obesidad, sin diferencias entre los sexos<sup>10</sup>.

Por lo que se refiere a las *complicaciones digestivas*, la litiasis biliar es más frecuente en el paciente obeso y más prevalente cuanto mayor es el grado de obesidad y la edad, así como en el sexo femenino. Durante la pérdida de peso, el riesgo de padecerla aumenta por el incremento de las cifras de mucina y calcio biliar, que favorecen la formación de cálculos, sobre todo cuando las pérdidas son rápidas. También es más frecuente en el paciente obeso la hernia de hiato y el reflujo gastroesofágico, en parte debido a la primera y por el aumento de la presión intraabdominal, y llega a ser hasta 3 veces más frecuente. Otra afección prevalente

en estos pacientes es la pancreatitis aguda, más grave y con mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria que en los pacientes con normopeso<sup>10</sup>.

Las *complicaciones osteoarticulares* se asocian a la obesidad. En los obesos es más elevada la presencia de osteoartrosis y osteoartritis, a menudo en las piernas (rodillas o tobillos), ya que tienen que soportar una gran carga, aunque su presencia en las manos sugiere otras alteraciones metabólicas asociadas, como la deficiencia de vitamina D o el patrón inflamatorio que acompaña al paciente obeso, y que pueden contribuir a una mayor limitación funcional. Por otro lado, la hiperuricemia secundaria a la resistencia a la insulina del paciente obeso, por la disminución de la excreción renal de ácido úrico, puede precipitar una artritis gotosa<sup>10</sup>.

Las mujeres obesas presentan un mayor riesgo de infertilidad, y es el síndrome del ovario poliquístico la causa más frecuente de disfunción ovulatoria<sup>12</sup>. En este caso, el hiperinsulinismo ocasiona un aumento de andrógenos que, a su vez, provoca anovulación, a la que pueden contribuir los niveles elevados de leptina presentes en estas pacientes.

La gestación asociada con obesidad comporta un incremento del riesgo de complicaciones para la propia madre, como aparición de diabetes o hipertensión arterial, SAOS, tromboembolia o infecciones urinarias. El riesgo de aborto es mayor, probablemente por la resistencia a la insulina asociada, así como por la presencia de embarazo múltiple, anomalías placentarias, prematuridad y menor posibilidad de parto vaginal tras cesárea en una gestación posterior. La obesidad también puede ocasionar alteraciones en el feto, que puede ser macrosómico, con mayor riesgo de traumatismo obstétrico materno y fetal, y presentar malformaciones o mayor riesgo de muerte perinatal<sup>10</sup>.

Además, la obesidad, a menudo tiene *consecuencias psicológicas* y altera la calidad de vida<sup>45</sup>. Así, el sobrepeso es un factor de riesgo para el desarrollo de síntomas emocionales, tanto de ansiedad como de depresión, por sentimientos de

vergüenza y culpa de no cumplir con el fenotipo bien visto por la sociedad, con reducción de la autoestima. Esto puede desencadenar una disminución de las relaciones interpersonales e incluso agorafobia, lo que puede acentuar tanto la obesidad, por sedentarismo y mayor acceso a la comida, como la depresión. La obsesión por la imagen corporal puede comportar trastornos del comportamiento alimentario en forma de anorexia o bulimia nerviosa, o un trastorno de atracones. Todas estas alteraciones emocionales ocasionan una disminución en la calidad de vida del obeso y dificultan el acceso laboral, que se suman a los impedimentos propios del físico de estos pacientes para el desempeño de determinados trabajos.

La obesidad condiciona una fuerte predisposición a sufrir otras numerosas enfermedades, entre ellas, insuficiencia venosa periférica, reducción de los niveles de testosterona sérica en varones, seudotumor cerebral o hipertensión intracraneal benigna o síndromes de atrapamientos nerviosos, como el síndrome del túnel carpiano. Además, el individuo con obesidad muestra un riesgo quirúrgico superior debido a la mayor frecuencia de insuficiencia respiratoria, tromboembolia, infecciones y otras complicaciones postoperatorias <sup>10, 12, 30</sup>.

## **5. La obesidad es una patología inflamatoria**

El tejido adiposo es, además de un reservorio energético, un auténtico órgano endocrino cuyas células producen hormonas y otras moléculas que, mediante una acción local y sobre otros órganos, regulan funciones relacionadas con el metabolismo energético, el sistema circulatorio y excretor y la función reproductora. Por tanto, es lógico pensar que en situaciones de sobrepeso y obesidad existan alteraciones estructurales y funcionales que comprometan la homeostasis corporal.

Desde el punto de vista histológico, fisiológico y funcional se diferencian dos tipos de tejido adiposo: el blanco y el marrón o pardo<sup>46</sup>.

El *tejido adiposo blanco*, de localización perivisceral y subcutánea, es el principal reservorio de energía metabólica del organismo. Está constituido por adipocitos, con un contenido en triacilgliceroles del 85 %. La fisiología y la regulación hormonal del tejido adiposo se caracterizan por la interdependencia del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos. En el adipocito se crea un equilibrio dinámico constante entre la lipogénesis y la lipólisis, en función de la disponibilidad y de las necesidades energéticas. Entre las principales hormonas que regulan este equilibrio se encuentran: la insulina, que favorece la lipogénesis y bloquea la lipólisis, por inhibición de la lipasa sensible a las hormonas; las catecolaminas, que activan la lipólisis por interacción con los receptores  $\beta$ -adrenérgicos del tejido adiposo; y la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la tiroxina, que tienen también acción lipolítica. Pero el tejido adiposo blanco interviene también en otras funciones, actuando como tejido de sostén y protección, de aislamiento térmico, y como órgano endocrino productor y reservorio de numerosas hormonas y factores de crecimiento tales como estrógenos y andrógenos, angiotensinógeno, adiponectina, adipsina, leptina, resistina, proteína de unión al retinol, diversas citoquinas, etc<sup>37</sup>. El tejido adiposo visceral tiene unas características histológicas y funcionales diferentes del que se localiza en la zona subcutánea. Es más activo metabólicamente y su función endocrina da lugar a un mayor riesgo metabólico.

El TAB humano es una potente fuente de citoquinas pro-inflamatorias; sin embargo, la mayor parte de la secreción se debe a células no grasas del tejido adiposo a excepción de la leptina, la resistina y la adiponectina que son secretadas principalmente por los adipocitos<sup>47,48</sup>. Los adipocitos humanos secretan tanto el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), proteína 1 quimiotáctica de los macrófagos (MCP-1), interleuquinas (IL) 6 y 8, pero las células no grasas secretan aún mayor cantidad de estas proteínas. De hecho, la secreción de IL-8, MCP-1, del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor

transformador de crecimiento beta 1 (TGF- $\beta$ 1), IL-6, prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), TNF- $\alpha$ , catepsina S, factor de crecimiento del hepatocito (HGF), IL-1 $\alpha$ , IL-10, resistina, proteína C reactiva (PCR) y el antagonista del receptor de la interleuquina-1 (IL-1Ra) por parte de los adipocitos es menos del 12% de lo que secretan las células no adiposas presentes en el tejido adiposo humano<sup>49</sup>.

Además del TAB, todos los mamíferos tienen cantidades relativamente importantes de *tejido adiposo marrón* (TAM), conocido así porque contiene numerosas mitocondrias que le confieren ese aspecto. Este tejido es responsable del proceso de termogénesis asociado a la ingesta de alimentos y a la disminución de la temperatura ambiente, lo que supone un gasto diario de 10-15 % del total de la energía consumida en los seres humanos<sup>46, 50</sup>. Los adipocitos marrones responden a estímulos del sistema nervioso simpático tales como frío, alimentos, ejercicio, algunos fármacos, etc., y la adrenalina secretada por los adreneros en respuesta a dichos estímulos interacciona con los receptores  $\beta$ 3- adrenérgicos dando lugar a la producción de calor por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, proceso mediado por la proteína UCP-1<sup>50</sup>. Esta proteína funciona como un canal iónico, de forma que el transporte de electrones a lo largo de la cadena respiratoria no ocasiona la síntesis de adenosintrifosfato (ATP), sino de calor. Existen diversos tipos de UCP; la UCP-1 es específica del tejido adiposo marrón y se sintetiza por la exposición al frío o por el efecto de la dieta, aumentando el consumo de oxígeno. Se activa por los ácidos grasos y se inhibe por los nucleótidos de adenosina y guanina (ATP, adenosindifosfato [ADP], guanosindifosfato [GDP] y guanosintrifosfato [GTP]). La UCP-2 se expresa en varios tejidos humanos, sobre todo en los ricos en macrófagos, en el tejido adiposo marrón y en el blanco, donde aumenta en respuesta a las dietas ricas en grasas. La UCP-3 parece expresarse preferentemente en el tejido esquelético, regulada por hormonas tiroideas, y en el adiposo marrón, regulada por hormonas tiroideas y el frío. Algunos polimorfismos

en los genes que codifican estas UCP se han relacionado con el gasto energético en reposo y con el desarrollo de obesidad<sup>50</sup>.

El TAM es por tanto fundamental para el mantenimiento de la temperatura corporal y del balance energético. En los recién nacidos, representa cuantitativamente una parte importante del tejido adiposo, pero en el adulto supone el 2-3 % del total, y se localiza en pequeños depósitos situados en las regiones subescapular, axilar, de la nuca y a lo largo de los grandes vasos en los espacios intercostales. La respuesta termogénica se origina cuando la producción basal de calor es insuficiente para cubrir los requerimientos termogénicos obligatorios o facultativos<sup>50</sup>.

La activación del TAM, tanto por los nutrientes como por fármacos activadores de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, ha abierto una nueva posibilidad para el control del sobrepeso y de la obesidad. De hecho, los obesos tienen menor cantidad de tejido adiposo marrón y su activación ocurre cuando se está en ambientes fríos<sup>46</sup>.

Por otra parte, se ha descubierto recientemente que dentro del propio tejido adiposo blanco existen unas células denominadas brillantes (*brown-in-white*, BRITE) o beige que comparten con el tejido adiposo pardo la capacidad de disipar energía en forma de calor. Algunas mioquinas, factores de crecimiento y ciertos metabolitos, son potentes activadores del proceso denominado «pardeamiento» (*browning*), por el que algunos adipocitos blancos adquieren la capacidad de disipar energía al expresar, entre otras, la proteína UCP-1<sup>51</sup>. Algunas mioquinas, como la irisina y el factor de crecimiento de los fibroblastos 21 (FGF-21), ciertos metabolitos, como el ácido  $\beta$ -aminoisobutírico, producidos por el músculo esquelético, y algunos factores de crecimiento, como los péptidos natriuréticos, producidos por el músculo cardíaco, son potentes activadores del pardeamiento y todo ello abre la posibilidad de que el ejercicio y la actividad física en general



tengan un efecto sobre el gasto energético que se prolongue más allá del consumo derivado únicamente de la energía mecánica, aspecto que está siendo estudiado en la actualidad por nuestro grupo<sup>51,52</sup>,

La obesidad se asocia con una inflamación leve del TAB resultado de la activación del sistema inmunitario innato, en la que participan de forma coordinada adipocitos, macrófagos y células T, la cual consecuentemente provoca resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa e incluso diabetes<sup>47,53</sup>. Estudios recientes han demostrado que la obesidad no solo activa el sistema inmunitario innato, sino que también activa el sistema inmunitario adquirido, y aunque no se conoce completamente el papel que desempeña en la obesidad, se sabe que existe un influjo de linfocitos T hacia el tejido adiposo, hecho demostrado tanto en ratones obesos como en humanos con obesidad, en los cuales se ha observado un incremento de linfocitos T CD4+ y CD8+<sup>5</sup>.

Adipocitos, macrófagos y células T participan en el proceso proinflamatorio asociado a la obesidad, pero, además, no sólo existe un estado proinflamatorio que afecta al TAB sino al TAM y al proceso de pardeamiento, caracterizado por una menor cantidad y actividad de sistema inmunitario innato con reducción en la cantidad y actividad de las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2)<sup>54</sup>.

A medida que el tejido adiposo se expande, lo primero que ocurre es que los adipocitos maduros acumulan triacilgliceroles hasta que se hipertrofian; cercano a este proceso en el tiempo, comienza la hiperplasia. Como consecuencia de la hipertrofia, se produce una alteración en el metabolismo de la glucosa que se traduce en una menor acción de la insulina provocando una disfunción del transportador de glucosa 4 (GLUT4). Además, hay también acumulación de especies reactivas al oxígeno (ROS) y disfunción del retículo endoplásmico (ER), lo que induce una respuesta adaptativa a la acumulación de proteínas no plegadas. Por último, la hipertrofia se asocia a una vasculatura deficiente que conduce a una

hipoxia local con el subsiguiente incremento de la producción de factores angiogénicos y la expresión de factores inflamatorios<sup>54, 55</sup>. Como consecuencia se crea un estado crónico de inflamación leve y secreción de una gran cantidad de factores, llamados de forma genérica adipoquinas.

En el TAB, la hipertrofia de los adipocitos se asocia con hipoxia y muerte celular. Tanto los adipocitos muertos como los vecinos producen una serie de señales proinflamatorias como la proteína MCP-1, la quimioquina 12 (CXXL12), la proteína ligada al retinol de tipo 4 (RBP-4) y la resistina, todas ellas relacionadas con el reclutamiento de macrófagos activados (MA) por el TAB. La acumulación de MA está también mediada por las células *natural killer* T invariantes (iNKT) que exhiben una producción menor de IL-10, una citoquina conocida por su poder antiinflamatorio, y una secreción elevada de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), así como por los linfocitos T citotóxicos T8, que producen cantidades elevadas de interferón gamma (INF- $\gamma$ ). Todos estos factores promueven la activación de los macrófagos y la expresión del complejo principal de la histocompatibilidad de clase II (MCH II) tanto en los macrófagos como en los adipocitos blancos. Esto estimula la polarización de las células T4 hacia un fenotipo Th1, de carácter proinflamatorio. Este proceso está apoyado en la producción aumentada de TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 producidos de forma colectiva por las células mononucleares del sistema fagocítico, los denominados “macrófagos activados alternativamente” (AAMacs), las iNKT y los linfocitos T8. Además, la mayor producción de leptina por los adipocitos blancos promueve la polarización de las células Th1. Los macrófagos, los linfocitos T8 y los Th1 colectivamente participan en la fagocitosis de los adipocitos muertos formando estructuras de tipo corona (CLS), este último proceso, a su vez da lugar a la presentación de antígenos y el establecimiento de un círculo vicioso obesidad- inflamación<sup>54</sup>.

Como se ha indicado anteriormente, el sistema inmunitario adquirido también se altera en la obesidad. Se ha visto que los linfocitos T reguladores (Treg)

presentes en el tejido adiposo se asocian positivamente con la sensibilidad a la insulina<sup>56</sup>; sin embargo, el efecto positivo de estos linfocitos Treg necesitan de la expresión de un mediador metabólico que es el proliferador de los peroxisomas gamma (PPAR $\gamma$ ). Asimismo, se han observado linfocitos B en el tejido adiposo de ratones obesos, los cuales producen citoquinas proinflamatorias e inmunoglobulinas patológicas; no obstante, en otros modelos de obesidad, por el contrario, se ha descrito una disminución de estos linfocitos. Las mismas controversias se han visto en los linfocitos T natural killer tipo I y iNKT, mientras algunos investigadores indican un aumento de estas células en ratones obesos<sup>55</sup>, otros han observado una disminución de las mismas en otros modelos de obesidad<sup>57</sup>. Por tanto, aún que mucho por dilucidar del papel del sistema inmunitario adquirido y su relación con la obesidad y sus comorbilidades.

En un estado de peso corporal normal o “delgado”, los adipocitos y las células endoteliales del TAB producen de forma constitutiva IL-33 que actúa sobre el grupo de células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) induciendo la producción de IL-5 e IL-13, lo cual contribuye al mantenimiento de la respuesta de los eosinófilos y de los AAMacs. Los AAMacs dentro del TAB desempeñan numerosas funciones para mantener la homeostasis metabólica tales como almacenar grandes cantidades de hierro protegiendo así a los adipocitos de la peroxidación lipídica y de la disfunción mitocondrial. Asimismo, los AAMacs producen noradrenalina que interacciona con los receptores  $\beta$ 3-adrenérgicos tanto del TAB, estimulando la lipólisis, como del TAM y los adipocitos beige, incrementando el gasto energético. Por otra parte, las propias ILC2 promueven el proceso de pardeamiento a través de la producción de algunos péptidos como la metionina-encefalina. Además, los antígenos lipídicos de los adipocitos del TAB interaccionan con las iNKT dando lugar a una reacción antiinflamatoria específica de tejido caracterizada por la producción de IL-4 e IL-13, que pueden activar a los AAMacs, así como de IL-10. Las células iNKT son una fuente crítica de IL-2 necesaria para la producción de

células Treg en el TAB, contribuyendo todo ello a la promoción de la acción insulínica<sup>54</sup>.

El grado de infiltración de los macrófagos del TAB se ha asociado con la obesidad. Así, se ha descrito una elevada expresión del marcador genético CD68 en el TAB, lo cual confirma la asociación positiva entre el IMC y el contenido de macrófagos del TAB <sup>58,59</sup>. Además, el número de macrófagos presentes en el TAB se correlaciona positivamente con el tamaño de los adipocitos tanto en humanos como en ratas; y también parece existir una expresión diferencial de factores pro y antiinflamatorios relacionada con el aumento del tamaño de los adipocitos, lo cual provoca un cambio hacia un marcado dominio de factores pro-inflamatorios como resultado de una hipertrofia de células de gran tamaño<sup>60</sup>.

### ***5.1 Cascadas de señalización celular implicadas en el proceso inflamatorio asociado a la obesidad***

En la obesidad, el efecto pro-inflamatorio de las citoquinas está mediado por varias *vías de señalización celular* que involucran principalmente al sistema formado por el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) y a la quinasa Jun N-terminal (JKN) <sup>53,61</sup>, así como a la quinasa I kappa B beta (IKK- $\beta$ ), la cual es la coordinadora principal de las respuestas inflamatorias a través de la activación del NF- $\kappa$ B. Las vías de señalización en las que participan la IKK- $\beta$  y el NF- $\kappa$ B son activadas en tejidos que responden a la insulina en animales obesos alimentados con una dieta con un alto contenido de grasa<sup>61</sup>. Estas vías responden a estímulos como factores de crecimiento, citoquinas o moléculas como el LPS; una vez activada la vía a través de la fosforilación del inhibidor del exportador nuclear del NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B $\alpha$ ), se induce su propia degradación lo cual produce la translocación del NF- $\kappa$ B dentro del núcleo, donde se inicia la expresión génica de varios mediadores inflamatorios como el TNF- $\alpha$ , MCP-1 e IL-6. La vía de la JNKs/ proteínas quinasas activadas por el estrés (SAPKs), pertenece a la familia de la proteína quinasa activada por el

mitógeno (MAP) y se sabe que juega un papel importante en la resistencia insulínica inducida por la obesidad<sup>62</sup>.

Otra vía de señalización importante de la inflamación en la obesidad es la vía del inflamasoma, un complejo multimérico que se encarga de inducir la maduración y producción de IL-1 $\beta$  y IL-18 ante señales de peligro. Este complejo se activa completamente cuando aumenta la transcripción de IL-1 $\beta$  y IL-18, inducida a través de la activación de NF- $\kappa$ B por receptores de tipo *Toll* (TLRs), lo cual hace que el inflamasoma se adhiera a la pro-IL-1 $\beta$  y pro-IL-18 a través de la caspasa 1<sup>63</sup>. Se sabe que la vía de señalización del inflamasoma en la obesidad, induce inflamación y resistencia insulínica; sin embargo, hasta la fecha no se conoce si lo hace de forma directa o de forma indirecta a través de cambios en la cantidad de masa grasa.

En 2004, nuestro grupo de investigación señaló a la adiponectina, una hormona producida casi exclusivamente por el TAB que coopera activamente con la acción insulínica, como el eslabón perdido para explicar la obesidad. En efecto, niños obesos en edad prepuberal presentaban concentraciones plasmáticas muy bajas de esta hormona que se asociaban a resistencia periférica a la insulina y elevadas concentraciones de citoquinas proinflamatorias<sup>64</sup>.

La adiponectina puede ser un regulador local de inflamación en el adipocito a través de la modulación de la acción de algunos factores de transcripción como el NF- $\kappa$ B y del receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma 2 (PPAR $\gamma$ 2). Mientras que los lipopolisacáridos (LPS) inducen un aumento de la activación del NF- $\kappa$ B, la adiponectina suprime tanto la activación del NF- $\kappa$ B como la inducción de la expresión de la IL-6 por los LPS en adipocitos de cerdo y en adipocitos 3T3-L1 cultivados. Además, la adiponectina antagoniza el aumento en la expresión de mRNA inducido por los LPS y suprime la autofagia en los adipocitos. A su vez, la adiponectina también induce la sobreexpresión del mRNA

del PPAR $\gamma$ <sup>65</sup>. Esta hormona interactúa con al menos dos receptores conocidos (ADIPOR1 y ADIPOR2), los cuales permiten la activación del PPAR, de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y de la la MAPK p3820. La adiponectina regula también la expresión de numerosas citoquinas pro y antiinflamatorias; de hecho, su principal función antiinflamatoria está relacionada con su capacidad para suprimir la expresión de TNF- $\alpha$  en moléculas de adhesión y factores responsables de la adhesión de monocitos al endotelio vascular, suprimiendo así la formación de células espumosas. Además, esta adipoquina impide la producción de interferón- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), e induce la producción de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 y la IL-1Ra<sup>65,66</sup>.

Las señales de la leptina a través de su receptor OBRb, el cual se expresa en prácticamente todas las células del sistema inmunitario, inducen la activación de las vías de señalización de la tirosina quinasa JAK2, la MAPK p38, de la ERK 1/2, del transductor de la señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) y de la PI3K, las cuales activan la respuesta del sistema inmunitario innato<sup>67</sup>. Esto da lugar a la producción de citoquinas proinflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12<sup>48</sup>, así como IL-8, MCP-1, PGE2 y leucotrieno B<sub>4</sub> en monocitos en sangre periférica y macrófagos ubicados en el tejido adiposo<sup>68</sup>; asimismo, suprime la producción de citoquinas antiinflamatorias como la IL-4 en células T. La leptina también aumenta la expresión de la óxido nítrico sintasa 2 (NOS2) inducida por el IFN $\gamma$  y de esa manera las especies reactivas de oxígeno (ROS) intermedias se incrementan en macrófagos, neutrófilos y células endoteliales. La leptina incrementa la agregación plaquetaria y promueve la interacción entre células endoteliales y leucocitos a través de la sobreexpresión de moléculas de adhesión en células mieloides y endoteliales<sup>64,68</sup>.

Se ha propuesto que la desregulación de la AMPK es un factor patogénico en la resistencia insulínica (RI) asociada a la obesidad. Así, la actividad de la AMPK es más baja en el tejido adiposo subcutáneo que en el visceral de los obesos

y, a su vez, en los obesos con RI. Esta situación se asocia a la expresión de numerosos genes proinflamatorios<sup>69</sup>.

La resistina, otra hormona sintetizada principalmente por el tejido adiposo, pero también por monocitos y macrófagos, cuyos efectos son antagónicos a los de la insulina, incrementa la producción de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-12<sup>48,50</sup>. Su efecto proinflamatorio lo ejerce a través de la proteína 1 asociada a la adenil ciclasa (CAP1), un receptor recientemente identificado. La resistina inicia la activación de la PKA mediante el cAMP y la transcripción de citoquinas inflamatorias relacionadas con el NF- $\kappa$ B en los monocitos humanos<sup>70</sup>.

La resistencia insulínica es un componente fisiopatológico de la diabetes tipo 2 y de la obesidad, que también está presente en estados de estrés, infección e inflamación asociada con la sobreexpresión de citoquinas. Las citoquinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , han demostrado ser inhibitorias de la señalización insulínica a través de la supresión de la fosforilación del receptor de la insulina y de las proteínas de los sustratos de los receptores de la insulina (IRS). La fosforilación de las serinas del IRS-1 por la JNK parece ser uno de los mecanismos inhibitorios<sup>55</sup>. Además, las quinasas inflamatorias contrarrestan la sensibilidad insulínica a través de la activación directa de factores como el NF- $\kappa$ B, el activador de la Proteína-1 (AP-1) y de factores reguladores del interferón (IRFs), a través de lo cual se modula la expresión de genes importantes no solo en la inflamación, sino de la síntesis de glucosa, colesterol y ácidos grasos<sup>71</sup>.

Tanto en la obesidad como en la endotoxemia inducida por LPS, hay un aumento en las proteínas SOCS1 y SOCS2 en el hígado, músculo y en menor proporción en el TAB. En concordancia con este aumento por parte de la LPS, la fosforilación de la tirosina del receptor de la insulina es dañada parcialmente y la fosforilación de las proteínas del IRS está prácticamente suprimida<sup>72</sup>. Se ha

observado también que en ratones, el aumento de resistina incrementa la expresión de SOCS3, un inhibidor de la acción de la insulina en adipocitos<sup>73</sup>.

Recientemente se ha demostrado que no son los ácidos grasos saturados, los cuales son liberados en gran cantidad por los adipocitos hipertrofiados a través de la lipólisis inducida por macrófagos, los que sirven como un ligando natural para los TLR4, sino que la unión se produce a través de la fetuina-A, una glicoproteína producida por el hígado que actúa como transportadora de AGL y como ligando endógeno para los TLR4<sup>74</sup>, de esta manera los TLR4 inducen cambios inflamatorios tanto en adipocitos como en macrófagos a través de la activación del NF- $\kappa$ B<sup>75</sup>. Más recientemente, se ha descrito que existe una vía mediada por la cascada de quinasas Ask1-MKK4-p38MAPK/JNK que se asocia al estrés metabólico celular y a la inflamación en el tejido adiposo visceral de los sujetos humanos<sup>76</sup>.

Por otra parte, en el caso del TAM, estudios de pérdida y ganancia de función han demostrado que las citoquinas producidas por las ILC2 y los eosinófilos de tipo 2 estimulan la vía de señalización mediada por el receptor de la IL4 (IL4R $\alpha$ ) en una cierta familia de macrófagos que presentan receptores del factor de crecimiento de las plaquetas de tipo alfa (PDGFR $\alpha$ ), lo cual se traduce en la biogénesis de adipocitos beige y todo este proceso está alterado en la obesidad<sup>77</sup>.

## ***5.2 Alteración de la expresión de genes relacionados con la inflamación en la obesidad***

El análisis del perfil de la expresión génica del tejido adiposo sigue siendo una herramienta de interés para el descubrimiento de nuevos genes y rutas metabólicas involucradas en el desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades. Desde su introducción en 1995, el uso de los *microarrays*, que incluyen sondas de cDNA, permitieron describir numerosos aspectos de la investigación médica y biológica. En ellos, la cantidad de cDNA obtenida de muestras experimentales que se hibrida



con las sondas es proporcional a la cantidad de mRNA de las muestras originales y, generalmente, las concentraciones de los mRNA específicos reflejan la cantidad de proteína producto de los genes correspondientes.

El uso de *microarrays* de cDNA para el estudio de la obesidad se remonta al año 2000 cuando Soukas et al. publicaron un estudio de expresión diferencial en aproximadamente 6500 genes murinos de tejido adiposo de ratones ob/ob comparado con ratones salvajes<sup>78</sup>. Desde esa fecha hasta 2010 se han publicado una treintena de artículos originales relacionados con la expresión génica diferencial en la obesidad en diferentes tejidos y órganos (tejido adiposo, hígado, músculo esquelético, intestino delgado, hipotálamo y riñón). De ellos 24 se realizaron en diferentes modelos animales y 6 en tejidos humanos, uno de ellos publicado por nuestro grupo utilizando muestras de tejido adiposo visceral procedente de niños en edad prepuberal<sup>79</sup>. Globalmente, todos estos estudios coinciden en que la acumulación de tejido graso origina la sobreexpresión de numerosos genes relacionados con el metabolismo lipídico, la matriz extracelular y con la respuesta inmunitaria y la inflamación; ello condice a la secreción de numerosas citoquinas, muchas de las cuales tienen un papel proinflamatorio<sup>80</sup>. Hoy en día el desarrollo de la tecnología RNAseq ha permitido un gran avance en el análisis transcriptómico, ya que la secuenciación de cDNA, en lugar del uso de sondas con secuencia determinada, permite descubrir nuevas moléculas de RNA no codificante como los microRNA y los RNA largos no codificantes (lncRNAs) que juegan un papel fundamental en la regulación de la expresión génica.

La obesidad de tipo multifactorial aumenta la expresión de biomarcadores de inflamación tanto en los macrófagos como en los adipocitos y disminuye la expresión de adiponectina en el tejido adiposo. La sobreexpresión, más que la inhibición, de factores proinflamatorios en los adipocitos de los sujetos obesos implica un papel activo de estas células en la inflamación del TAB. De esta forma, el aumento de la transcripción de varios genes relacionados con la inflamación

presumiblemente es el causante del aumento de secreción de factores proinflamatorios por los adipocitos<sup>81</sup>. Por otra parte, la pérdida de peso mejora el perfil proinflamatorio de los obesos a través de una disminución de factores proinflamatorios y un aumento de factores antiinflamatorios; los genes afectados se expresan principalmente en la fracción del estroma vascular del tejido adiposo donde existen numerosos macrófagos<sup>82</sup>.

La expresión de TNF- $\alpha$  está aumentada en el tejido adiposo de varios modelos murinos de obesidad y diabetes, y en los humanos, y dicho aumento se asocia al desarrollo de resistencia insulínica<sup>47,83</sup>. Sin embargo, la señalización del TNF- $\alpha$  parece estar influenciada por la expresión de dos de sus receptores: el receptor p60 (TNFR60) y el p80 (TNFR80). La expresión del TNFR60 se correlaciona con el IMC y con el tamaño de los adipocitos, mientras que la del TNFR80 y del propio TNF- $\alpha$  se asocia con las concentraciones séricas de insulina y de triacilglicerolos<sup>84</sup>.

Durante la diferenciación de los adipocitos humanos se han demostrado cambios importantes en la expresión de genes relacionados con las adipoquinas y que el TNF- $\alpha$  tiene efectos pleiotrópicos en la producción de citoquinas relacionadas con la inflamación; así pues, la síntesis de MCP-1 y del factor de crecimiento nervioso (NGF) es inducido por TNF- $\alpha$ <sup>85</sup>. Además, se han descrito hasta once genes cuya expresión es regulada por el TNF- $\alpha$  en adipocitos humanos<sup>86</sup>.

Algunos de los genes relacionados con la inflamación codifican quimioquinas tales como MCP-1, las proteínas inflamatorias de los macrófagos (MIPs), entre las que se encuentran las MIP1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 1 $\beta$ , y 2 $\beta$  y la IL-8, que pueden atraer monocitos y macrófagos que infiltran el tejido adiposo. Algunos de estos genes alteran su expresión en la obesidad. Además, en los obesos, se han encontrado sobreexpresados el factor inhibidor de la migración de los macrófagos

(MIF), una linfoquina que regula la función de los macrófagos en la inflamación, y el factor de tipo quimioquina de la superfamilia 3 de las quimioquinas (CSLFSF3)<sup>87</sup>.

Más recientemente se ha sugerido que en la obesidad humana la sobreexpresión del gen SCAAT, relacionado con el MCP-1, es un biomarcador de la alteración del metabolismo de la glucosa asociado a la obesidad<sup>88</sup>. De hecho, en los obesos la expresión de SCAAT se asocia a una coregulación de MCP-1, MCP-2, MIP-1 $\alpha$  y CD68 y una menor disponibilidad de glucosa corporal que se correlaciona de forma inversa con la expresión de MCP-1<sup>89</sup>. Por otra parte, el Twist 1 es un factor de transcripción que puede desempeñar un papel importante en la inflamación del tejido adiposo visceral ya que regula la expresión y secreción de adipoquinas inflamatorias tales como IL-6, MCP-1 y TNF- $\alpha$ . Además, parece ser un regulador de la oxidación de los ácidos grasos en los adipocitos humanos<sup>90</sup>.

Los macrófagos reclutados por el tejido adiposo en los obesos representan una subclase de macrófagos con propiedades proinflamatorias únicas. La comparación de la expresión genes en los macrófagos reclutados y en los macrófagos residentes utilizando tanto arrays de cDNA como PCR cuantitativa ha mostrado que los reclutados sobreexpresan genes relacionados con la migración y la fagocitosis, incluyendo IL-6, óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y el receptor 2 de la quimioquina C-C (CCR2)<sup>91</sup>. Algunos de estos resultados han sido replicados recientemente en un estudio de expresión génica mediante RNAseq en TAB subcutáneo de mujeres obesas antes y después de una intervención con cirugía bariátrica<sup>92</sup>.

La sobreexpresión de genes relacionados con la inflamación en los preadipocitos y en las células vasculares del estroma del tejido adiposo en los obesos puede contribuir al reclutamiento de células inmunocompetentes en el tejido adiposo y también puede conducir a la remodelación del tejido, acomodando

la expansión corporal de dicho tejido. De hecho, el perfil de expresión génica obtenido con *microarrays* y confirmado mediante PCR, indica que en los preadipocitos de los obesos se encuentran sobreexpresados los genes de IL-8, catepsina S (CTSS), integrina  $\beta 2$  (ITGB2), el receptor DR alfa de la clase II del complejo principal de la histocompatibilidad (HLA-DRA), el antígeno de superficie CD53 de los leucocitos (CD53), la fosfolipasa A2 del grupo 7 (PLA2G7) y la metaloproteasa 9 (MMP9)<sup>93</sup>.

El péptido natriurético atrial (ANP), una hormona con efectos metabólicos y cardiovasculares es capaz de modular la secreción de varias adipoquinas y citoquinas en el tejido adiposo por acción directa de los adipocitos y macrófagos o a través de la activación de la hormona sensible a las hormonas. El ANP disminuye la secreción de citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF $\alpha$  y de algunas citoquinas proinflamatorias como la IL6 y el TNF- $\alpha$ , y de algunas quimioquinas, así como algunas adipoquinas como la leptina y la proteína RBP4, mientras que la secreción de citoquinas antiinflamatorias, como la IL-10 y la adiponectina, no se afecta. Asimismo, el ANP inhibe directamente la secreción de IL-6 y de MCP-1 por los macrófagos<sup>94</sup>. En nuestro grupo de investigación, hemos encontrado la sobreexpresión de NPR3, entre otros genes, en TAB visceral de niños obesos en comparación con sujetos normopeso mediante un análisis de transcriptoma completo con *microarrays*<sup>79</sup>. El gen *NPR3* codifica al receptor 3 de los péptidos natriuréticos cuya función principal es el aclaramiento de los péptidos. Además, en este mismo estudio encontramos la sobreexpresión del gen *ANXA1* de la anexina A1, encargada de mediar la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides. Este resultado replica a lo encontrado en estudios con adultos obesos sometidos a cirugía bariátrica donde observan una menor expresión tras la pérdida de peso<sup>95</sup>. Además, se ha observado una sobreexpresión del gen y mayor concentración de proteína durante el proceso de adipogénesis en cultivos de adipocitos. Además, es

interesante destacar que los niveles plasmáticos de ANXA1 en humanos se correlacionan con la adiposidad<sup>95</sup>.

Otros genes que se encuentran sobreexpresados en el tejido adiposo de los obesos corresponden a moléculas de adhesión celular que cooperan en la retención e infiltración de monocitos y macrófagos. En la obesidad humana, se ha descrito la expresión elevada de la isoforma 1 de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) en el tejido adiposo<sup>96</sup>. Asimismo, se ha encontrado que en las células endoteliales activadas hay una expresión elevada del gen del antígeno de superficie celular Thy-1 (*THY1*), que codifica una glicoproteína en la superficie celular que facilita la adhesión y la migración transendotelial de los monocitos<sup>75</sup>. Además, la proteasa elastolítica de tipo cisteína CTSS se ha implicado también en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas tanto en la obesidad animal como humana<sup>97</sup>.

La autofagia es un mecanismo implicado en la regulación metabólica y en la respuesta al estrés que es llevado a cabo por los lisosomas y que participa en la síntesis y degradación de las gotas de lípidos en el tejido adiposo, siendo responsable de su fenotipo. En los obesos humanos, se ha descrito recientemente que algunos genes relacionados con este proceso, especialmente los genes *Atg5*, *LC3A* y *LC3B*, están sobreexpresados, particularmente en el tejido omental visceral y en sujetos con RI. La sobreexpresión ocurre tanto en los adipocitos como en las células del estroma vascular del tejido adiposo<sup>98</sup>. La autofagia está vinculada a procesos inflamatorios, pero se desconoce como la autofagia se relaciona con la inflamación en la obesidad humana.

Por otra parte, la enzima 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 $\beta$ -HSD1) es una amplificadora intracelular de los glucocorticoides activos en el tejido adiposo que aumenta los efectos asociados a la respuesta inflamatoria. El gen de la 11 $\beta$ -HSD1 está también sobreexpresado en numerosos modelos animales de

obesidad y en los obesos humanos<sup>90</sup>, incluidos los niños en edad prepuberal, como ha demostrado nuestro grupo.<sup>100</sup>.

En conclusión, en la obesidad se altera la expresión de numerosos genes relacionados con el sistema inmunitario y con la inflamación en varios tejidos y de forma particular en el tejido adiposo visceral. La mayor parte de estos genes se sobreexpresan y ello conduce a la secreción de numerosas adipoquinas y citoquinas que condicionan un estado inflamatorio de bajo grado.

## **6. ¿Cuáles son las causas de la obesidad?**

Como comenté anteriormente, la obesidad es una enfermedad compleja en cuya génesis influyen varios factores biológicos y ambientales, que actúan de manera compleja y desigual en los diferentes individuos. En las dos últimas décadas hemos acumulado grandes conocimientos sobre la etiología y la patogénesis de la obesidad, pero aún estamos lejanos de comprender todas sus causas y sus consecuencias. Como decía el insigne bioquímico Severo Ochoa (1905-1993) “*Mi verdad básica es que todo tiempo es un ahora en expansión*”

### **6.1 Factores genéticos**

La obesidad es en gran parte una enfermedad compleja de naturaleza poligénica causada por la interacción de múltiples genes y el ambiente. De hecho, a través de análisis de herencia familiar y estudios en gemelos se sabe que hasta un 70% de las variaciones interindividuales en el peso corporal se deben a diferencias genéticas<sup>101</sup>. Está bien establecido que diversas mutaciones en varios genes que codifican proteínas implicadas en la regulación del apetito son responsables de alteraciones patológicas mendelianas en las que la obesidad es el fenotipo más obvio. La dilucidación de las causas de algunas de estas formas de obesidad monogénica se ha beneficiado del clonado posicional de una serie de genes murinos entre los que se encuentran los de la leptina, receptor de la leptina (LEPR),

carboxipeptidasa E y de la proteína orexigénica agouti. Asimismo, la manipulación genética dirigida ha hecho posible también establecer el papel regulador de la ingesta energética de moléculas tales como el receptor de la melanocortina (MC4R). Estos descubrimientos fueron seguidos rápidamente por la identificación de formas recesivas monogénicas raras de obesidad humana causadas por mutaciones en los genes que codifican leptina, LEPR, prohormona convertasal (una endopeptidasa implicada en el procesamiento de prohormonas tales como la insulina y la proopiomelanocortina- POMC) y la propia POMC<sup>102</sup>.

Actualmente se conocen más de 200 mutaciones en 10 genes que causan obesidad de tipo monogénico. Estas mutaciones se caracterizan por ser raras, producir obesidad extrema y dar origen a la obesidad y a trastornos endocrinos desde edades muy tempranas. Por otra parte, existen más de 30 síndromes raros causados por defectos genéticos discretos o anomalías cromosómicas, tanto autosómicas como ligadas al cromosoma X, que se caracterizan por un fenotipo obeso y otras anomalías, como desarrollo alterado de los órganos o retraso mental. Cuatro de estos síndromes, entre los que se encuentra el de Prader-Willi, comparten la disfunción hipotalámica, lo que implica al sistema nervioso central en el origen de la obesidad. En definitiva, actualmente está bien establecido que los genes involucrados en las formas de obesidad monogénica codifican proteínas implicadas en vías de señalización muy bien conservadas que son esenciales en la regulación del peso corporal y la homeostasis energética<sup>103</sup>.

A partir de análisis de segregación y de estudios de asociación de polimorfismos genéticos del genoma humano completo, denominados GWAS, se han obtenido una serie de resultados que hacen pensar que en la obesidad de etiología múltiple intervienen varios genes, que en combinación con el medio ambiente, dan lugar a la aparición de obesidad<sup>104-109</sup>. Es decir, la obesidad, en la mayoría de los casos, es una enfermedad poligénica en la que varios polimorfismos genéticos y otras variantes estructurales del DNA, a través de la interacción con el

medio ambiente, dan lugar a un depósito excesivo de grasa corporal. Por tanto, no existe un solo tipo de obesidad sino varios genotipos con fenotipos similares. Entre los genes implicados en la etiología de la obesidad se encuentran genes que codifican péptidos de función señal de hambre y saciedad, genes implicados en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos, genes metabólicos y genes implicados en el control del gasto energético<sup>102-109</sup>.

El descubrimiento de genes asociados a la obesidad común ha alcanzado un espectacular desarrollo tras introducirse la metodología de los GWAS en los grandes estudios epidemiológicos. Los primeros SNP se identificaron en genes candidatos de obesidad, bien procedentes de estudios funcionales en animales de experimentación o bien de formas de obesidad monogénica humana. Pero estos genes candidatos explicaban muy poca varianza de la obesidad común. Esta situación cambió tras la publicación del primer GWAS o por Frayling y cols. en 2007<sup>104</sup>, quienes, como parte del Consorcio de la Fundación Wellcome de estudios de casos y controles (WTCCC, *Wellcome Trust Case Control Consortium*), realizaron un estudio inicial en 1.924 personas con diabetes tipo 2 y 2.938 controles de la población del Reino Unido utilizando un array de alta densidad que permitía determinar 490.032 SNP autosómicos. Encontraron que varios SNP (p. ej., rs9939609) en la región del gen *FTO* (*fat mass and obesity associated*) en el cromosoma 16 se asociaban con diabetes tipo 2, así como muy fuertemente con el índice de masa corporal (IMC). Al profundizar en la asociación de estos SNP con el IMC o con la diabetes, la asociación entre el SNP rs9939609 del gen *FTO* y la diabetes tipo 2 desapareció después de ajustar por el IMC, lo que indica que el fenotipo inicial al que se asociaban estas variantes genéticas era el peso, y secundariamente este mayor riesgo de obesidad se asociaba, a su vez, con la diabetes. Estos resultados llevaron a los investigadores a tratar de replicar el hallazgo en diferentes cohortes, ya que era la primera vez que se encontraba una asociación tan fuerte. En la replicación se incluyeron los participantes del estudio



de 13 cohortes diferentes, que ascendía a 38.759 personas, tanto adultos como niños. Los resultados conjuntos presentaron una alta homogeneidad en la asociación del SNP *FTO*-rs9939609T>A y el IMC: los individuos homocigotos para el alelo de riesgo pesaban de media cerca de 3 kg más que los homocigotos sin mutar en igualdad con los otros factores. El riesgo de obesidad para los que presentaban dos alelos mutados era un 65 % superior. A esta evidencia se han añadido otras muchas procedentes de estudios posteriores, que han seguido encontrando estas asociaciones consistentes<sup>105</sup>.

Hay que señalar la gran importancia del hallazgo del gen *FTO*, ya que su asociación con el desarrollo de obesidad se ha confirmado en muchos estudios con gran número de individuos de poblaciones diversas<sup>105-109</sup>, entre otras las de nuestro grupo en niños españoles obesos<sup>110</sup>. Por tanto, actualmente puede decirse que el polimorfismo rs9939609 en el gen *FTO* es la variante genética que se asocia de manera más potente con la obesidad común. Además de su asociación con el IMC y el riesgo de obesidad y sobrepeso, para varios polimorfismos del gen *FTO* se han descrito asociaciones con otros rasgos relacionados, como la ingesta de alimentos, el peso corporal, el perímetro de la cintura, la masa grasa, la adipogénesis y los niveles de leptina. Desde su descubrimiento se están realizando numerosos estudios para clarificar la función biológica de este gen y su papel en el desarrollo de obesidad. Este gen es miembro de la superfamilia de las dioxigenasas, que codifican a la dimetilasa-2-oxoglutarato dependiente de ácido nucleico<sup>111</sup>. Actualmente se sabe muy poco del mecanismo molecular a través del cual esta dimetilasa ejerce su acción, aunque se presume que participa en la transcripción y la traducción a través de metilaciones específicas.

Por otra parte, GWAS en más de 60.000 adultos y 6.000 niños y en estudios familiares de retrotransmisión alélica han confirmado la asociación de una región de 188 kb del gen *MC4R* con la masa grasa, el peso y el riesgo de obesidad. Asimismo, en un metaanálisis publicado por Locke y cols.<sup>109</sup> que incluyó 125

estudios, 82 de ellos GWAS y 43 con metabochip, en los que analizaron casi 340.000 individuos, se identificaron 56 nuevos loci asociados con IMC y confirmaron la asociación con 41 loci previamente identificados. Más aun, en otro estudio de Hägg y cols. en 2015 se llevó a cabo un análisis en dos etapas: en la primera se analizaron datos de más de 123.000 individuos de 46 cohortes y en la segunda datos de alrededor de 103.000 individuos de 43 cohortes<sup>112</sup>. En este estudio se descubrieron seis nuevos loci (*PEX2*, *MTFR2*, *SSFA2*, *IARS2*, *CEP295* y *TXNDC12*) que se asociaron al IMC en la primera etapa y se confirmaron en la segunda. Posteriormente, se han llevado a cabo decenas de GWAS que han identificado nuevos genes asociados a obesidad, entre ellos *FAIM2*, *NEGR1*, *TMEM18*, *HNF4G*, *RPTOR*, *GNAT2*, *MRPS33P4*, *ADCY9*, *HS6ST3* y *ZZZ3*.

Nuestro grupo de investigación ha documentado cuatro polimorfismos del gen *FTO* (rs9935401, rs9939609, rs9928094 y rs9930333) asociados positivamente con la obesidad en los niños<sup>110</sup>. Por otra parte, el polimorfismo rs8061518 se asocia negativamente con la obesidad, y el haplotipo, que incluye los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) rs3826169, rs17818902 y rs7190053, muestra una disminución en el riesgo de obesidad. Asimismo, hemos publicado una asociación de algunos SNP en el gen del neuropéptido Y (*NPY*) con la obesidad, biomarcadores del síndrome metabólico y biomarcadores de riesgo de enfermedades inflamatorias y enfermedad cardiovascular en niños españoles<sup>113</sup>; además, hemos observado que el SNP rs854566 del gen *PONI* que codifica para la paraoxonasa, una enzima detoxificante que forma parte de las HDL, se asocia negativamente con la obesidad infantil y con aumento de su actividad en suero en niños prepúberes, y que la enzima lactonasa es un indicador fiable de las actividades del *PONI*<sup>114</sup>. Además, varios polimorfismos de los genes que codifican para diversas enzimas del defensa antioxidante tales como catalasa, glutatión peroxidasa y pirirredoxina, se asocian a obesidad y síndrome metabólico temprano en niños<sup>115-117</sup>.

La enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) está relacionada con la regeneración de cortisol activo en el tejido adiposo. Nuestro grupo de investigación también ha demostrado que el polimorfismo rs3753519 de este gen está muy relacionado con la patogenia de la obesidad pediátrica, especialmente con la aparición de síndrome metabólico precoz en la infancia <sup>100</sup>.

Es conveniente señalar que a pesar del interés del conocimiento de las variantes genéticas comunes asociadas a la obesidad (frecuencia alélica >5 %), muchas de ellas con carácter acumulativo, su valor predictivo para la obesidad es muy escaso, ya que todas las variantes combinadas sólo explican como mucho el 4,5 % de la variación corporal. En consecuencia, la búsqueda de variantes genéticas con frecuencia alélica inferior al 5% continua y en los próximos años es bastante probable que con la secuenciación masiva de millones de genomas completos se encuentren nuevas variantes genéticas que expliquen en gran medida la etiología múltiple de la obesidad.

Tanto los nutrientes como los alimentos pueden interaccionar con los polimorfismos genéticos modulando la susceptibilidad a la obesidad. En 2009 se analizó por primera vez la interacción gen-nutriente entre el polimorfismo en el promotor del gen *APOA2* (-265T>C) y la ingesta de grasas saturadas en la dieta para determinar el IMC y el riesgo de obesidad en tres cohortes norteamericanas: la del estudio Framingham (1.454 blancos), GOLDN (*Genetics of Lipid-Lowering Drugs and Diet Network*; 1.078 blancos) y los participantes en el BPRHS (*Boston Puerto-Rican Health Study*; 930 hispanos de origen caribeño). Cuando la ingesta de grasa saturada era alta (mayor de 22 g/día), los individuos homocigotos para el alelo mutado tenían un mayor IMC y mayor riesgo de obesidad que los demás. Sin embargo, cuando la ingesta de grasas saturadas era baja, los homocigotos para el alelo menor no presentaron mayor IMC ni mayor riesgo de obesidad<sup>118</sup>. Un par de años más tarde el grupo de la Dra. Dolores Corrella replicó esta interacción gen-nutriente entre el polimorfismo -265T>C en el promotor *APOA2* y la ingesta de

grasas saturadas en una población mediterránea española del estudio PREDIMED<sup>119</sup>.

Por otra parte, algunos resultados recientes indican que determinados SNP, como el rs7903146 del gen *TCF7L2*, influyen sobre la respuesta individual a la terapia de reducción de peso, de manera que los individuos que son homocigotos para el alelo de riesgo muestran una reducción de peso menor cuando se someten a una dieta hipoenergética <sup>120</sup>.

Las interacciones gen-alimentos en la obesidad y parámetros relacionados han sido menos estudiadas que las interacciones gen-nutrientes. Sin embargo, destacan algunas investigaciones que han encontrado interacciones relevantes analizando alimentos específicos o patrones de dieta, como es el caso de la dieta mediterránea

Se ha investigado si un patrón de consumo con elevada adherencia a este tipo de dieta podía modificar, o no, el efecto de los polimorfismos genéticos de los genes *FTO* y *MC4R* combinados. Si se compara el IMC en los portadores de tres o cuatro alelos de riesgo, es decir con un elevado riesgo genético (GRS), en lugar de presentar determinismo genético, se observa que los individuos pueden disminuir significativamente su IMC con una mayor adherencia a la dieta mediterránea <sup>121</sup>.

En un estudio realizado por el grupo de Lu Qi en Harvard en 2012, que se centró en la interacción entre el consumo de bebidas azucaradas y la predisposición genética a la obesidad según el IMC, se estudiaron dos cohortes de profesionales sanitarios en Estados Unidos, que incluían 6.934 mujeres participantes en el estudio de salud de las enfermeras de Estados Unidos (NHS, *Nurses' Health Study*) y 4.423 hombres de la cohorte del estudio de seguimiento de los profesionales de la salud en Estados Unidos (HPFS, *Health Professionals Follow-Up Study*). Además, los investigadores incluyeron una cohorte de replicación de 21.740 mujeres participantes en el *Women's Genome Health Study* (WGHS). Para el

estudio de la predisposición genética utilizaron una GRS que incluía 32 SNP relacionados con la obesidad. Encontraron una interacción estadísticamente significativa entre el GRS y el consumo de estas bebidas determinando el IMC de manera prospectiva. De acuerdo con sus resultados, el efecto del consumo de bebidas azucaradas se asocia con mayor riesgo de obesidad en las personas con mayor predisposición genética. Estos cambios coincidieron con una reducción de la actividad DNA metilasa (DNMT) y alteraciones en la metilación y acetilación de las histonas lo que apoya la hipótesis que las interacciones entre genes y alimentos se produce a través de cambios epigenéticos<sup>122</sup>.

## ***6.2 Factores epigenéticos***

La epigenética estudia los cambios de determinadas «marcas» en el genoma que pueden ser copiadas de una generación celular a otra y que pueden alterar la expresión genética, pero que no implican cambios en la secuencia de bases del DNA. Estas «marcas» incluyen la metilación de citosinas dentro de dinucleótidos CpG (dinucleótidos citosina-fosfato-guanina) y las modificaciones postraduccionales de las histonas, que forman parte de los nucleosomas, incluyendo acetilación, metilación, fosforilación y otros procesos. Actualmente se tienen evidencias de que el epigenoma es el resultado de las exposiciones de un individuo y de sus generaciones anteriores a las influencias ambientales, incluido el estado nutricional y la exposición a la dieta. De este modo, la nutriepigenética es una disciplina que estudia el marcado epigenético y cómo los componentes de la dieta influyen en él <sup>123</sup>.

En este contexto, una nutrición desequilibrada puede originar cambios en marcas epigenéticas que pueden contribuir a la aparición de complicaciones metabólicas. Por ejemplo, un estudio en seres humanos demostró que la ingesta aguda de una dieta rica en grasa indujo cambios en la metilación de 6.508 genes en el músculo esquelético. Los cambios observados no revertieron tras 6-8 semanas

de dieta normocalórica, estimándose que la recuperación de las marcas epigenéticas puede ser pausada y que el conjunto de modificaciones puede influir con el tiempo en los niveles de expresión de los genes<sup>124</sup>.

Algunos experimentos han observado indicios de que algunos compuestos frecuentes en la dieta mediterránea, como la colina, pero sobre todo la betaína, podrían estar implicados en los efectos saludables a través de cambios en la metilación de DNA e histonas. Por otra parte, la expresión de algunos micro-RNA también parece estar relacionada con los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea. Así, estudios genómicos de tipo GWAS han descrito un SNP del gen de la lipoproteína lipasa (*LPL* rs13702) en el sitio de unión para el miR-410 asociado con las concentraciones circulantes de triacilgliceroles y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C)<sup>125</sup>.

Por otra parte, en roedores adultos se ha demostrado que una alimentación con dietas altas en grasa a largo plazo tiene efectos sobre la metilación de genes relacionados con la obesidad, como el *LEP* en el tejido adiposo o el *MC4R* en el cerebro, probablemente contribuyendo a los cambios en la expresión génica y la regulación del apetito<sup>124</sup>.

A pesar de que en los últimos años los estudios genéticos han aportado mucha información para entender la obesidad, la contribución de la epigenética a este aspecto sigue siendo poco entendida. Se ha observado que las improntas genómicas, las metilaciones del DNA y las modificaciones de las histonas, así como los micro-RNA (miRNA) y otros RNA no codificantes están implicados en los fenotipos de modelos de organismos obesos. En el caso de los individuos obesos que responden de forma pobre a los programas de pérdida de peso, se ha observado que existen diferencias en las frecuencias de metilación en 35 loci respecto a los que responden. Algunos de estos genes están relacionados con el control de peso y la secreción de insulina<sup>124</sup>.

Los estudios de asociación de epigenoma completo (EWAS, *epigenome-wide association studies*) ofrecen la oportunidad de investigar mecanismos moleculares asociados con la salud. Un estudio de este tipo ha vinculado, en adultos, un mayor índice de masa corporal con un aumento de la metilación en el locus *HIF3A* que codifica para la subunidad 3 alfa del factor de transcripción inducible por hipoxia en las células sanguíneas y el tejido adiposo. Este estudio no sólo ha permitido identificar con certeza un marcador epigenético, la metilación de *HIF3A*, sino que sugiere que alteraciones en las rutas metabólicas reguladas por el factor de transcripción *HIF3A* podrían desempeñar un papel importante en la susceptibilidad a la ganancia ponderal<sup>126</sup>.

Asimismo, el estrés oxidativo puede inducir cambios notables en el patrón de expresión de ciertos micro-RNA, que podrían ser agentes causales del desarrollo de comorbilidad crónica asociada a obesidad y diabetes. Además, estos reajustes podrían formar parte de un círculo vicioso, ya que una desregulación de los fenómenos epigenéticos podría originar, a su vez, un incremento del estrés oxidativo. De hecho, algunas investigaciones en curso están examinando las funciones protectoras de determinadas moléculas antioxidantes a la hora de controlar los cambios epigenéticos promovidos por patrones dietéticos desequilibrados<sup>124</sup>.

Recientemente se ha demostrado que los cambios ambientales, así como la cirugía bariátrica, dan lugar a cambios epigenéticos especialmente en genes relacionados con el control del apetito que se transmiten a la descendencia a través de los espermatozoides<sup>127</sup>. Asimismo, cambios epigenéticos en el DNA mitocondrial en modelos animales pueden causar obesidad en la descendencia<sup>128</sup>.

Los entornos ambientales adversos en etapas tempranas de la vida se asocian con un aumento de la probabilidad de presentar enfermedades metabólicas en la edad adulta, lo que se ha denominado desarrollo temprano (o evolutivo) de la salud

y la enfermedad (DOHaD, *Developmental Origins of Health and Disease*). La sobrealimentación y la desnutrición del feto inducen efectos persistentes en la regulación de los sistemas de control neuroendocrino, de la homeostasis energética y del metabolismo celular que, en numerosas ocasiones, provocan un incremento de la morbilidad y las complicaciones asociadas a trastornos metabólicos. Curiosamente, se encuentran desenlaces semejantes también como resultado de la diabetes o la obesidad maternas<sup>129</sup>.

En diferentes estudios se ha observado que, como defensa metabólica frente a la restricción o a la suplementación con algunos nutrientes durante el embarazo o la lactancia, se producen cambios dinámicos en las pautas de metilación del DNA y en las marcas de las histonas<sup>124, 129</sup>. En este ámbito, la plasticidad del epigenoma admitiría una adaptación al medio y acomodaría el metabolismo del feto para las futuras condiciones nutricionales que, se supone, le aguardan. De hecho, varias investigaciones concluyen que los mecanismos epigenéticos pueden modularse en función de factores dietéticos maternos y que, además, pueden estar involucrados en la susceptibilidad al exceso de peso y comorbilidad acompañante en el adulto. Entre estos factores están los donantes de grupos metilo, como el ácido fólico, la metionina y la colina<sup>123, 130</sup>.

### ***6.3 Factores etiológicos ambientales de la obesidad: alimentación y actividad física***

La evidencia de que el hambre evita o revierte la obesidad, aun en personas con gran carga genética, se muestra a favor del factor ambiental en su origen y proceso. D. Quijote ya le decía a Sancho “*Come poco y cena más poco, que la salud de todo el cuerpo se fragua en la oficina del estómago*”. El consumo habitual de comidas altas en calorías y bajas en nutrientes, el incremento de grasas saturadas y la disminución de la ingesta de alimentos «sanos», como verduras y hortalizas, fruta,



pescado y cereales, son otros factores, unidos a los efectos psicológicos de la vida moderna, que ayudan y perpetúan el incremento de la obesidad<sup>30</sup>.

Los factores ambientales más importantes para el desarrollo de sobrepeso y obesidad son el sedentarismo y los cambios en la dieta. El aumento de la disponibilidad de alimentos, el mayor tamaño de las raciones y el aumento de la ingesta de grasas o hidratos de carbono de absorción rápida incrementan el riesgo de obesidad. Además, las personas que realizan una mayor ingesta en la segunda mitad del día o por la noche también muestran mayor riesgo de ganancia ponderal y de mala respuesta a una dieta hipocalórica. Asimismo, la deficiencia de vitamina D, el estrés y la disminución de las horas de sueño se han relacionado con la obesidad y sus complicaciones metabólicas. Además, el uso generalizado de los medios de transporte y la disminución de la actividad física conllevan un menor gasto calórico que favorece la obesidad. La falta de ejercicio o sedentarismo reduce la capacidad de adaptación a la actividad física, con el consiguiente desarrollo de un círculo vicioso, afectando no sólo al ámbito físico, sino también a la esfera psíquica y social<sup>10, 12, 30</sup>.

En los últimos años se está llamando la atención sobre el efecto de algunos agentes ambientales sobre los ejes hormonales; son los denominados disruptores endocrinos, que podrían tener un efecto similar a los estrógenos y ser responsables de alteraciones en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, del adelanto de la edad de la menarquia y del desarrollo de obesidad, en particular cuando actúan en el período perinatal <sup>131</sup>.

Los factores socioeconómicos y culturales pueden tener un papel relevante en el desarrollo de la obesidad. En general, en los países desarrollados, la prevalencia de obesidad es mayor en los grupos socioeconómicos más deprimidos, pero en los que están en vías de desarrollo afecta con más frecuencia a los más acomodados, en particular cuando han incorporado estilos de vida occidentales.

También se ha observado una relación inversa entre el nivel cultural y la obesidad, de manera que, a menor nivel de instrucción, mayor frecuencia de obesidad<sup>2, 4, 11</sup>.

Los depósitos corporales de energía y, en último término, el peso corporal está sometidos a un sistema homeostático complejo, denominado «balance energético», que tiene como finalidad permitir la supervivencia en condiciones desfavorables. Cuando disminuye la ingesta energética y el balance energético es negativo o descienden los depósitos corporales de grasa, se desencadena una serie de mecanismos encaminados a recuperar la situación inicial (aumento en la ingesta y descenso del gasto energético). En situación de balance energético positivo ocurre lo contrario. Este sistema es asimétrico, es decir, los mecanismos que nos defienden del descenso del peso corporal son muy potentes, pero es relativamente tolerante u ofrece una respuesta débil cuando aumentan los depósitos adiposos<sup>132</sup>.

El sistema nervioso central y, en especial, el hipotálamo recibe señales aferentes que le informan de la magnitud de los depósitos adiposos, la ingesta, el gasto energético y la utilización metabólica de los diferentes sustratos. Tras la integración de estos elementos, se desencadena una respuesta efectora que modula la ingesta y el gasto energético, así como la utilización metabólica de los sustratos, y es capaz de modificar los depósitos de energía. Se han identificado numerosas moléculas involucradas en el control hipotalámico del balance energético, bien en las vías anabólicas, que estimulan la ingesta y disminuyen el gasto (neuropéptido Y, hormona concentradora de melanina [MCH], péptido relacionado con la proteína agouti, grelina y orexinas), bien en las vías catabólicas (hormona liberadora de corticotropina [CRH], hormona estimulante de melanocitos alfa [ $\alpha$ -MSH], transcrito regulado por cocaína y anfetamina [CART], etc.)<sup>133</sup>.

Las señales aferentes de la ingesta, la adiposidad o la situación metabólica se integran en el sistema nervioso central, fundamentalmente en el hipotálamo (núcleo arqueado y otros). Las señales periféricas (como leptina, insulina, grelina,

glucosa o ácidos grasos) actúan sobre dos grupos diferentes de neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo con funciones opuestas en la regulación de la ingesta y el gasto energético. En la zona dorsolateral del núcleo arqueado se encuentran neuronas cuya estimulación induce un efecto catabólico. El producto del gen de la proopiomelanocortina (POMC) da lugar a varias moléculas, que incluyen las melanocortinas. Las neuronas que presentan efecto anabólico se producen neuropéptido Y, capaz de aumentar la ingesta y reducir el gasto energético. La producción de neuropéptido Y se inhibe por la acción de la leptina y se estimula por la de la grelina, y es un potente orexígeno. Estos grupos neuronales se relacionan con neuronas en otras regiones, fundamentalmente en el hipotálamo lateral, que produce señales anabólicas como el MCH o las orexinas, y el núcleo paraventricular, que induce señales catabólicas, como la TRH, la CRH y la oxitocina. Además del hipotálamo, otras áreas cerebrales, como el tronco cerebral o la médula espinal, son capaces de integrar señales de leptina o grelina y modular la acción de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático y la actividad termogénica del tejido adiposo pardo. Por último, el balance energético se regula directa o indirectamente por sistemas de neurotransmisores, como el serotoninérgico, el dopaminérgico, el noradrenérgico o el cannabinoide. De hecho, la mayor parte de los fármacos que inhiben la ingesta modifican alguna de estas vías<sup>132, 133</sup>.

La integración de todos estos sistemas origina una respuesta que incluye cambios en la capacidad motora y en la búsqueda de alimentos, así como en la modulación del estado hormonal y del sistema nervioso autónomo, que en último término modifican la ingesta, el gasto energético y la utilización metabólica de los nutrientes. Además de este sistema homeostático de control de la ingesta, el sistema corticolímbico participa en la regulación de otros aspectos relacionados con la función hedónica de la comida y la búsqueda de recompensa, que tienen una gran influencia en la ingesta de alimentos<sup>132</sup>.

El gasto energético total del organismo comprende la suma de multitud de reacciones bioquímicas que producen o consumen energía, así como el trabajo que se desarrolla en el entorno. Aproximadamente el 60 % del gasto energético del individuo se debe al metabolismo basal o energía necesaria para mantener los procesos vitales en condiciones normales. Entre otros factores (edad, sexo, etc.), se relaciona positivamente con la masa magra total, aunque puede estar condicionado genéticamente<sup>134</sup>. La termogénesis adaptativa supone el 10-15 % del consumo de energía y se produce básicamente en el tejido adiposo marrón, a través de las proteínas UCP<sup>50</sup>. En condiciones que obligan al ahorro de energía la actividad de las UCP puede estar disminuida, de manera que un bloqueo erróneo de esta vía favorecería la obesidad<sup>51</sup>. Además, se ha comprobado que la termogénesis inducida por la dieta está disminuida en los individuos obesos<sup>51, 52</sup>. El gasto energético asociado con la actividad física, voluntaria o involuntaria, es el componente más variable del gasto energético y contribuye al 20-30 % del gasto energético total<sup>134</sup>. Se produce como consecuencia de la contracción muscular y su magnitud depende del tamaño corporal. Aunque se ha demostrado que las personas obesas realizan menos ejercicio físico, resulta difícil distinguir si este sedentarismo es causa o consecuencia de la obesidad.

Las alteraciones en la regulación del gasto energético puedan dar lugar a obesidad de forma que el descenso en el gasto energético predispone al desarrollo de la misma. Por otra parte, la restricción dietética y el descenso del peso corporal originan la disminución del gasto energético, mayor de la que cabría esperar por la reducción del peso corporal, lo cual puede favorecer la recuperación del peso perdido<sup>132, 134</sup>.

Las señales aferentes del balance energético pueden ser sensoriales (vista, olfato, gusto), derivadas del aparato gastrointestinal y metabólicas, bien derivadas del metabolismo de los sustratos energéticos (glucosa, lactato, malonil-coenzima A, etc.), bien relacionadas con los depósitos corporales de energía<sup>132, 133</sup>. Así, el

aparato gastrointestinal es capaz de informar sobre la ingesta de alimentos a través de vías neuronales y hormonales. La grelina se produce en el estómago y en los tramos altos del intestino delgado, y puede estimular la ingesta a través de receptores en las células hipotalámicas que producen neuropéptido Y, el denominado “péptido del hambre”. Sus niveles plasmáticos aumentan justo antes de iniciar cada ingesta, disminuyen en la obesidad y aumentan con el ayuno y la pérdida de peso. En niños obesos nuestro grupo ha puesto de que existe un patrón de secreción alterado de grelina que se traduce en una sensación de saciedad disminuida, lo cual potencia la ingesta mayor de alimentos <sup>135</sup> Asimismo, las concentraciones de leptina plasmática están aumentadas mientras que las de adiponectina están muy disminuidas, lo cual condiciona la resistencia a la insulina, mucho antes de que existan cambios en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres y de glucosa plasmática<sup>136</sup>.

El péptido análogo del glucagón 1 (GLP-1) se segrega en respuesta a la ingesta por las células L en segmentos distales del intestino, y es uno de los factores responsables de la saciedad postprandial. Participa también en el control del metabolismo hidrocarbonado, estimula la secreción de insulina y actúa como regulador del crecimiento y la diferenciación de los islotes. Se ha descrito un descenso de los niveles postprandiales de GLP-1 tanto en la obesidad como en la diabetes mellitus tipo 2. Otras hormonas gastrointestinales, como la colecistoquinina, el péptido YY, el péptido inhibidor gástrico (GIP), la gastrina, la bombesina, el PIG, el polipéptido pancreático (PP), la amilina y la enterostatina, participan también en la regulación del balance energético <sup>132, 133</sup>.

La leptina es una de las hormonas más importantes en la regulación del balance energético. Se produce fundamentalmente en el tejido adiposo, aunque también se expresa en cantidades menores en el hipotálamo, la hipófisis, la placenta, el músculo esquelético, la mucosa gástrica y la glándula mamaria. La grasa corporal explica aproximadamente el 50-60 % de la variabilidad de sus

niveles plasmáticos; también se ve influida por la edad, el sexo (valores superiores en mujeres), el ritmo circadiano, la insulina y varias citoquinas<sup>132, 133</sup>.

La leptina atraviesa la barrera hematoencefálica e interacciona con neuronas hipotalámicas, induciendo un descenso de la ingesta y un aumento de la termogénesis. Su deficiencia o la de su receptor originan hiperfagia y obesidad. Sin embargo, la mayoría de las personas con obesidad presentan un aumento de los niveles de leptina, como reflejo del aumento del tejido adiposo. La leptina es una señal de adiposidad que regula funciones metabólicas, la reproducción o el crecimiento, entre otras y el descenso de concentración induce aumento de la ingesta, descenso del gasto energético e infertilidad. Sin embargo, concentraciones superiores a las normales ejercen un efecto fisiológico mínimo sobre el balance energético. Es decir en los obesos se da una situación de “resistencia hipotalámica a la leptina” de forma que elevadas concentraciones de leptina plasmática en los humanos no se traducen en un menor ingesta energética<sup>132, 133</sup>.

#### ***6.4 El eslabón perdido de la obesidad: el microbioma intestinal***

Microbiota es el término que hace referencia a los microorganismos que tienen la capacidad de colonizar un ambiente o nicho biológico particular, e incluye a los hongos, virus y bacterias. La microbiota en el humano se refiere al conjunto de microorganismos que colonizan la piel y todas las mucosas del organismo humano, incluidas la cavidad bucal, el aparato gastrointestinal, las vías urinarias y los genitales. En particular, entre las mucosas, el aparato intestinal alberga la mayor comunidad de microorganismos, ya que es un ambiente rico en nutrientes, con una distribución estimada cercana a los 100 mil millones. De esta gran cantidad, la mayoría se asienta en el colon<sup>137, 138</sup>.

Mientras que el término microbiota se refiere a una comunidad de microorganismos el “microbioma” hace referencia al conjunto de genes asociado a la microbiota, aceptándose cada vez más que el microbioma humano puede

desempeñar un papel dinámico en la prevención y el desarrollo de numerosas enfermedades, tanto agudas como crónicas<sup>137-139</sup>.

Estudios realizados en ratones libres de microorganismos apoyan el papel fundamental del microbioma intestinal en el almacenamiento de la energía derivada de la ingesta de nutrientes. Así, se ha descrito que la transmisión del microbioma intestinal desde ratones normales a ratones libres de microorganismos produce un aumento del 60 % de la grasa corporal. Además, la transferencia del microbioma intestinal de ratones genéticamente obesos a ratones libres de microorganismos da lugar a la aparición del fenotipo obeso<sup>140</sup>. A partir de aquí, se ha sugerido una serie de mecanismos implicados en la relación del microbioma intestinal con el inicio de la obesidad, así como con la absorción intestinal de monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta, posterior a la fermentación de polisacáridos no digeribles, junto con el aumento de la lipogénesis hepática y una supresión del factor de adipocitos inducido en ayunas, todo lo cual se traduce en un excesivo almacenamiento de energía en forma de grasa<sup>141</sup>.

La comparación entre los metagenomas de ratones obesos y delgados indica que la abundancia relativa de *Firmicutes* es más elevada, mientras que la cantidad de *Bacteroidetes* se encuentra reducida en una situación de obesidad. Además, se ha observado el incremento de algunos genes que codifican para enzimas implicadas en las etapas iniciales de la descomposición de polisacáridos no digeribles<sup>137, 140</sup>. Uno de los primeros estudios en seres humanos que señaló la importancia del microbioma en la obesidad fue el de Turnbaugh y cols. (2006), en el que se intentaba comprender cuáles eran los factores propios del hospedador y del medio ambiente implicados en el balance energético. Comparaciones del microbioma intestinal de ratones genéticamente obesos y sus respectivos controles, así como de personas obesas y delgadas revelaron que la obesidad se asociaba con cambios en la abundancia relativa de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*<sup>140</sup>.

Se ha valorado el efecto de la composición de la dieta para establecer si existe alguna influencia sobre la composición del microbioma intestinal. En ratones alimentados con una dieta alta en grasa se observan disminuciones en las abundancias relativas de *Bacteroidetes* y aumentos tanto de *Firmicutes* como de *Proteobacteria*. De manera similar, otros investigadores han comparado que la alimentación de ratones libres de microorganismos con dietas baja en grasa, alta en grasa o dieta occidental, encontrando que los ratones libres de microorganismos alimentados con una dieta alta en grasa ganan más peso que los que reciben una dieta convencional<sup>137, 142</sup>.

Por la dificultad de realizar intervenciones dietéticas controladas en los seres humanos, la información sobre la influencia de la obesidad en el microbioma es más escasa. Sin embargo, un estudio reciente ha mostrado que aumentos en la cantidad de nutrientes producen cambios a corto plazo en el microbioma intestinal. En individuos delgados se produce un aumento en la abundancia relativa de *Firmicutes* (y la disminución correspondiente de *Bacteroidetes*); no obstante, esta relación no se observa en los obesos, lo que sugiere que el microbioma de los individuos obesos y delgados responde de manera diferente a los cambios en el contenido calórico de la dieta<sup>143</sup>.

La obesidad se asocia también con trastornos metabólicos caracterizados por inflamación sistémica, crónica y de bajo grado. El LPS derivado de la pared celular de las bacterias gramnegativas, circula en bajas concentraciones en la sangre de los individuos sanos. En la actualidad, el desarrollo de la obesidad se ha asociado con un aumento sustancial en las concentraciones de LPS, lo que se conoce como endotoxemia metabólica<sup>141</sup>. El consumo de una comida rica en grasa, tanto en animales como en seres humanos, da como resultado un aumento significativo en las concentraciones de LPS y cambios en la composición del microbioma intestinal. Los aumentos en las concentraciones de LPS pueden ser el resultado de un aumento en la permeabilidad intestinal y el sistema endocannabinoide, entre



otros<sup>144</sup>. La endotoxemia metabólica generada puede tener un papel importante en la inflamación de bajo grado, la resistencia a la insulina, la hiperplasia de los adipocitos y la disminución en la función de las células  $\beta$  pancreáticas, características propias del síndrome metabólico<sup>141,144</sup>.

Más allá del potencial de las dietas con un alto contenido en grasa para inducir endotoxemia metabólica, el sistema inmunitario innato puede intervenir en la regulación del microbioma intestinal y, por extensión, en el desarrollo de trastornos metabólicos. Ratones *knockout* para el receptor TLR4 (que reconoce LPS) han demostrado ser resistentes al aumento de peso inducido por la dieta y ratones genéticamente deficientes para el receptor TLR5 exhiben síntomas del síndrome metabólico, además de hiperlipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, aumento de la adiposidad y cambios significativos en la composición del microbioma intestinal. Asimismo, la transferencia del microbioma intestinal de ratones deficientes en TLR5 a ratones de tipo salvaje confiere las características señaladas del síndrome metabólico. Por el contrario, la supresión de la expresión del receptor TLR2, que reconoce una serie de productos microbianos que incluyen peptidoglicanos y ácido lipoteicoico, protege a los ratones de la adiposidad inducida por la dieta, la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática; además, dicha supresión se asocia con una disminución en la hipertrofia de los adipocitos. En particular, miembros de los phylum *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria* son más abundantes en ratones modificados genéticamente que en los de tipo salvaje, lo que concuerda con los resultados de estudios previos que sugieren que la proporción relativa de *Bacteroidetes* se reduce en ratones obesos<sup>145</sup>.

La bacteria *Akkermansia muciniphila* parece desempeñar un papel protector en el desarrollo de las enfermedades metabólicas. Es un miembro del phylum *Verrucomicrobia* con peculiaridades importantes: por un lado, degrada la mucina y, por otro, su abundancia relativa se correlaciona inversamente con el peso

corporal en roedores y en seres humanos, además de asociarse negativamente con la aparición de diabetes mellitus de tipo 1 y 2. Dicho efecto puede deberse en gran medida a la activación del sistema endocannabinoide intestinal, que controla la inflamación, la integridad de la barrera intestinal y la secreción de péptidos intestinales<sup>145</sup>. Esto requiere que las bacterias administradas actúen de manera viable y estable, ya que el tratamiento con bacterias muertas por calor no mejora el perfil metabólico señalado. En presencia de bacterias productoras de butirato o ácido linoleico conjugado, como bifidobacterias o lactobacilos, mejora la tolerancia a la glucosa, con disminución de la endotoxemia, de citoquinas proinflamatorias y de la permeabilidad intestinal.

Bacterias con posibles propiedades antiinflamatorias, como *A. municipihila*, y otras bacterias de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, ejercen una función protectora mediante el aumento de la integridad de la barrera intestinal y previenen la translocación bacteriana<sup>146</sup>. Estudios experimentales en animales y estudios clínicos en seres humanos han demostrado que un aumento en la ingesta de energía comporta un aumento de la concentración de LPS circulante y éste estimula la respuesta inflamatoria mediada por TLR-2 y aumenta la secreción de citoquinas proinflamatorias por el tejido adiposo<sup>145</sup>.

Nuestro grupo de investigación ha revisado recientemente los efectos potenciales de los microorganismos con actividad probiótica en la obesidad y algunas de sus comorbilidades como la diabetes de tipo 2 y el hígado grado de etiología no alcohólica, habiendo puesto de manifiesto que el consumo regular de algunas bacterias probióticas pueden ejercer un efecto de regulación de la ecología intestinal que se traduce en una disminución del proceso inflamatorio asociado a la obesidad<sup>146, 147</sup>. Asimismo, en un modelo animal de ratas, denominadas Zucker-Leprfa/fa, con obesidad y diabetes debido a la alteración del gen que codifica para el receptor de la leptina, hemos descrito que la administración de algunas cepas de bacterias probióticas como *L. rhamnosus* CNCM I-4036, *L. paracasei* CNCM I-

4035 y *B. breve* CNCM I-4035 provoca un aumento de la IgA secretora intestinal y de las concentraciones séricas de las interleuquinas antiinflamatorias IL-4 e IL-10 mientras que los de las citoquinas proinflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12 disminuyen. Además, la administración de estas bacterias probióticas normaliza la expresión de algunos genes en el intestino, cuya expresión está aumentada en la obesidad, tales como *Adamdec1*, *Ednrb* y *COX1* que codifican para proteínas proinflamatorias en el colon, decina1, receptor beta de la endotelina y ciclooxigenasa 1, un efecto asociado a un descenso en las poblaciones intestinales de macrófagos y células dendríticas<sup>148, 149</sup>. Por otra parte, hemos demostrado que estas bacterias probióticas, así como los sobrenadantes de sus cultivos, aumentan la expresión de TLR9 y de caspasa 8 en células dendríticas en presencia de *Salmonella typhi* lo que da lugar a una estimulación del sistema inmunitario innato<sup>150-152</sup>.

## **7. Prevención y tratamiento de la obesidad**

En España, la Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (NAOS), de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, que se inició en el año 2005 y se mantiene en la actualidad, promueve una actitud de salud que tiene como objetivo invertir la tendencia al aumento de la prevalencia de la obesidad mediante el fomento de una alimentación saludable y de la práctica de actividad física, con diferentes líneas de actuación (familiar, educativa, empresarial, sanitaria, laboral y comunitaria) y la integración de los esfuerzos y la participación más amplia posible de diferentes sectores públicos y privados de la sociedad. Esta estrategia ha sido consolidada por la Ley 17/2011, de 5 de julio, de Seguridad Alimentaria y Nutrición<sup>153</sup>.

Del mismo modo, en Europa se ha desarrollado la Plataforma Europea de Acción sobre Alimentación, Actividad Física y Salud, que es un foro para

organizaciones europeas, que incluye desde la industria alimentaria hasta organizaciones no gubernamentales de protección de los consumidores, cuyo objetivo es invertir las tendencias actuales en materia de alimentación y actividad física<sup>154</sup>.

El tratamiento de la obesidad reviste especial importancia, por cuanto supone la prevención o la mejoría de su comorbilidad asociada y la disminución del riesgo de mortalidad prematura. El tratamiento se basa en la modificación del estilo de vida con cambios en la dieta y en la actividad física, con la ayuda de un programa estructurado de terapia cognitivo conductual. Por otra parte, el tratamiento farmacológico, cuando es posible, consigue mejorar el resultado en los pacientes con obesidad y riesgo asociado que no responden a otras medidas, y la cirugía bariátrica consigue, especialmente en pacientes con obesidad mórbida y diabetes, una pérdida de peso y la resolución de la comorbilidad mantenidas en el tiempo<sup>10, 12</sup>. La elección de una u otra opción depende del grado de obesidad, la edad, el estado de salud general, el equilibrio mental, el nivel sociocultural y las motivaciones del paciente, y es habitual la necesidad de combinar varias alternativas.

El *tratamiento dietético* constituye la base del tratamiento de la obesidad y debe acompañar a cualquier otra medida terapéutica. El documento de consenso de la Federación de Sociedades Españolas para la Nutrición, la Alimentación y la Dietética (FESNAD) y de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) revisa el papel de la dieta en la prevención y el tratamiento de la obesidad, y ofrece recomendaciones concretas en diferentes modalidades terapéuticas<sup>155</sup>. El objetivo del tratamiento dietético en la obesidad no es únicamente que el paciente pierda peso, sino mejorar su salud y reducir el riesgo de morbimortalidad, ofreciendo pautas concretas que se puedan mantener en el tiempo. La pauta de alimentación para el tratamiento de la obesidad debe ser hipocalórica, equilibrada y adecuada para el paciente<sup>155-158</sup>. En primer lugar, debe

aportar, como es lógico, una cantidad de calorías inferior al gasto energético total. Este déficit calórico diario es el responsable último de la pérdida de peso. En general, se aconseja un aporte de 500-1.000 kcal inferior al gasto energético o a su ingesta habitual, para conseguir una pérdida ponderal aproximada de 0,5-1 kg/semana. Estas dietas aportan unas 1.000-1.200 kcal/día en mujeres y 1.500-2.000 kcal/día en varones<sup>10, 155</sup>.

El término «equilibrada» se refiere a que la pauta de alimentación debe aportar los nutrientes esenciales y mantener un equilibrio entre los distintos macronutrientes que se asocie con una mejoría de la salud por lo que no se diferencia de manera importante de lo que se recomienda para la población general<sup>10, 155-158</sup>. Cuando se realiza una dieta hipocalórica es necesario aumentar el porcentaje del aporte calórico total que corresponde a las proteínas. De otro modo, es difícil que la dieta alcance los requerimientos proteicos (0,83 g/kg/día para una dieta normocalórica y probablemente de, al menos, 1 g/kg/ día para una hipocalórica)<sup>10</sup>.

Una dieta que aporte menos de 1.200-1.500 kcal/día puede ser deficitaria en algunos micronutrientes, como hierro, calcio, cinc y vitamina B<sub>6</sub>. Por último, la pauta de alimentación debe adaptarse a las características y al tipo de vida de cada persona. La obesidad es una enfermedad crónica, por lo que es prioritario que el paciente adquiera unos hábitos dietéticos adecuados que pueda mantener en el tiempo<sup>10</sup>.

Las dietas hipocalóricas convencionales consiguen una pérdida ponderal de aproximadamente el 5-10 % del peso previo en un período de 6-12 meses y reducen el riesgo metabólico asociado con la obesidad, pero a largo plazo esta pérdida de peso es difícil de mantener. De hecho, los estudios con un seguimiento superior a 1 año muestran una pérdida ponderal de 3-4 %<sup>10</sup>.

Desde el punto de vista práctico, se han establecido una serie de recomendaciones que pueden facilitar el cumplimiento terapéutico tales como control del tamaño de las porciones de alimentos, disminución de la ingesta de alimentos con elevada densidad energética, ingesta de alimentos ricos en nutrientes esenciales y fibra, modificación de los métodos de preparación de los alimentos, distribución adecuada de los alimentos a lo largo del día, con reducción de la ingesta a última hora de la tarde o por la noche<sup>155-158</sup>. En definitiva, como reza en el proverbio español, lo ideal para el control del peso es: "desayunar como un rey, almorzar como un príncipe y cenar como un mendigo"; porque, en definitiva, como a menudo decía el ilustre Prof. Francisco Grande Covián (1909-1995), uno de los pioneros de la nutrición en España, "*lo único que no engorda es lo que se queda en el plato*".

En los últimos años, se está haciendo mayor hincapié en recomendar patrones de ingesta saludable, más que nutrientes o alimentos concretos<sup>159-160</sup>. En este sentido, es importante destacar el papel de la dieta mediterránea en la prevención y el tratamiento de la obesidad. Es bien conocido que las personas que la siguen presentan una disminución del riesgo de mortalidad global, mortalidad cardiovascular, cáncer y deterioro cognitivo. Asimismo, las personas con una mayor adherencia a la dieta mediterránea tienen un menor IMC y menor riesgo de desarrollar obesidad visceral<sup>159</sup>.

Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de la obesidad y la dificultad de su tratamiento, no es de extrañar que proliferen consejos heterodoxos que prometen la pérdida de peso de forma rápida y sin esfuerzo. Muchos pacientes quieren resultados rápidos y fáciles de obtener, 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. Por otro lado, estos «tratamientos» heterodoxos suelen asociar importantes intereses comerciales y, en ocasiones,

cuentan con el apoyo de ciertos medios de comunicación e incluso desafortunadamente con el apoyo de profesionales de ciencias de la salud.

Para tratar de evitar esta situación la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) del Ministerio de Salud, ha indicado los factores que permiten identificar a una «**dieta milagro**»<sup>153</sup>. Entre otros, la promesa de pérdida de peso rápida y sin esfuerzo de más de 5 kg/mes y el anuncio de que son completamente seguras, sin riesgos para la salud. Usualmente se trata de dietas muy restrictivas que, aunque consiguen que el peso disminuya a corto plazo, constituyen un riesgo inaceptable para la salud, ya que favorecen el «efecto rebote»; pueden provocar deficiencias de proteínas, vitaminas y minerales, y producir efectos psicológicos negativos y trastornos del comportamiento alimentario (anorexia y bulimia), a veces de mayor gravedad que el exceso de peso que se pretendía corregir.

La *actividad física y el ejercicio* deben formar parte del tratamiento global de la obesidad, ya que ejercen efectos beneficiosos muy relevantes. Hay que tener en cuenta que el ejercicio físico por sí mismo, sin cambios en la dieta, apenas induce pérdida de peso en las personas con obesidad, pero es un factor fundamental en el mantenimiento del peso cuando se ha perdido<sup>161, 162</sup>.

La prescripción de la actividad física y el ejercicio debe atender a las condiciones físicas y las posibilidades de cada paciente<sup>163</sup>. Deben considerarse las limitaciones que la propia obesidad confiere a la práctica de la actividad física, que abarcan desde la falta de confianza en las propias posibilidades y los problemas derivados de la sobrecarga osteoarticular hasta una respuesta cardiorrespiratoria deficiente<sup>10, 12, 161</sup>.

Los efectos beneficiosos de la actividad física y el ejercicio son múltiples: aumento del gasto energético basal y total; modificación de la composición corporal, que permite preservar la masa magra; efectos metabólicos beneficiosos

tales como mejora de la sensibilidad a la insulina y aumento del HDL-C y disminución de los valores de triacilgliceroles plasmáticos; mejoría cardiocirculatoria, por descenso de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca; modulación del apetito y de los hábitos alimentarios; y mejoría del estado físico y psicológico<sup>161</sup>.

La mayoría de las guías recomiendan realizar un mínimo de 30 minutos diarios de ejercicio de moderada a alta intensidad 5 días o más a la semana (150 min/semana). En general, se recomiendan pautas estructuradas que combinen ejercicio aeróbico y de resistencia y para el mantenimiento del peso perdido a largo plazo se recomienda un nivel más elevado de actividad física: 200-300 min/semana<sup>10, 155, 161, 163</sup>.

El tratamiento de la obesidad precisa un cambio radical en la filosofía que envuelve al acto de comer. Por ello es necesario un *apoyo psicológico*, en especial en pacientes con fracasos previos, que los convenza de que la dieta no es una esclavitud sino una liberación de la dependencia de la comida. En otras palabras, es imprescindible el planteamiento de una reeducación nutricional que permita modificar los hábitos alimentarios con carácter permanente, desposeyéndolos de todo elemento frustrante, y enfocados al peso, no como un problema, sino como un resultado<sup>164</sup>.

El *tratamiento farmacológico* está indicado, según la mayoría de las guías clínicas, en pacientes con IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup> o  $>27$  kg/m<sup>2</sup> cuando existen enfermedades asociadas clínicamente relevantes, como parte de un programa de mantenimiento del peso integrado por dieta, actividad física y terapia conductual. Sin embargo, en el momento actual, el arsenal terapéutico en todo el mundo es muy limitado<sup>165</sup>.

En los pacientes con obesidad y enfermedad asociada es fundamental elegir un fármaco que tenga un efecto favorable sobre el peso corporal. La reciente



aparición de fármacos antidiabéticos que reducen el peso corporal, como los incretínicos o los inhibidores del transportador de glucosa acoplado a sodio 2 (SGLT-2), ha favorecido su uso en los pacientes con obesidad y diabetes tipo 2<sup>166</sup>.

Los *análogos del GLP-1* son fármacos antidiabéticos con efecto positivo sobre el peso corporal que estimulan la secreción de insulina inducida por glucosa, además de ejercer otras funciones. En relación con el peso corporal, actúan tanto a nivel central como periférico, siendo la saciedad el principal mecanismo, aunque también podrían reducir el gasto energético basal. Entre todos ellos, la administración subcutánea de liraglutida parece ser la más efectiva. La utilización de este grupo de fármacos suele comportar una pérdida de peso de 1-4 kg en 6 meses, combinados con dieta y ejercicio. Además, ejercen beneficios sobre la presión arterial, la disfunción endotelial y el perfil lipídico<sup>10, 166</sup>.

Los *inhibidores de SGLT-2* lo hacen sobre el transportador renal y promueven una pérdida de peso de 1,5-4 kg en función del fármaco y la dosis, a expensas de masa grasa, al incrementar la glucosuria, lo que reduce los niveles plasmáticos de glucosa y estimula la lipólisis. Tienen, además, un efecto beneficioso sobre la presión arterial sistólica<sup>10, 166</sup>.

En el caso de los niños obesos, el arsenal terapéutico disponible es muy escaso y no se recomienda el uso de fármacos disponibles para los adultos, excepto en casos muy excepcionales. No obstante, existe una búsqueda constante de nuevos medicamentos que, especialmente en niños con alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad puedan reducir el riesgo de sus comorbilidades. En este sentido, nuestro grupo de investigación ha publicado en este año los resultados de un estudio de intervención multicéntrico con metformina, un fármaco de utilidad en el control de la diabetes de tipo 2, muy accesible por su bajo costo y de escasos efectos adversos, en niños tanto prepúberes como púberes, encontrando que a dosis adecuadas los niños reducen el IMC y algunos biomarcadores relacionados con la

inflamación y el riesgo cardiovascular, tales como la resistencia a la insulina, el interferón  $\gamma$ , la relación leptina/adiponectina y el tPAI-1. Todo ello abre nuevas perspectivas a la utilización de la metformina como medicamento adyuvante en el control de la obesidad en la edad pediátrica<sup>167</sup>.

La *cirugía bariátrica* consigue una pérdida de peso mantenida en el tiempo y una resolución y mejoría de las enfermedades relacionadas con la obesidad. Está indicada en los pacientes con formas más graves de obesidad y mala respuesta al tratamiento médico. La efectividad de la cirugía bariátrica en la resolución de las enfermedades asociadas a la obesidad es muy elevada, en particular en la diabetes tipo 2. Sin embargo, son procedimientos que no están exentos de riesgos y requieren un seguimiento específico<sup>10</sup>. En cualquier caso, la cirugía bariátrica está contraindicada en la obesidad infantil, y únicamente se ha considerado en algunos adolescentes con obesidad mórbida y graves problemas asociados<sup>12</sup>.

Este discurso llega a su fin y deseo, para concluir, hacerlo con dos aseveraciones relacionadas con la obesidad; una de ellas procedente de uno de los filósofos y médicos más prestigiosos que ha dado la humanidad Hipócrates de Cos (460-370 aC.) quien decía *“Si pudiésemos dar a cada individuo la cantidad adecuada de alimentos y ejercicio, ni muy poco ni demasiado, habríamos encontrado el camino más seguro hacia la salud”* y la segunda del médico y filósofo andaluz Moshe Ibn Maymun, Maimónides (1138-1204) quien en su libro *“La mano fuerte”*, un auténtico tratado de dietética, aseveraba *“El médico sabio no usa un medicamento mientras pueda hacerlo con una dieta adecuada”* .

## **Bibliografía**

1. World Health Organization (WHO). Global Status Report on Non-communicable Diseases. 2014. (Acceso 17 de Noviembre de 2017).  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1)
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; pii: S0140-6736(17)32129-3.
3. Williams E P, Mesidor M, Winters K, Dubbert P M, Wyatt S B. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Curr Obes Rep* 2015; 4: 363–370.
4. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017; 377: 13-27.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
6. Sellayah D, Cagampang FR, Cox RD. On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis. *Endocrinology* 2014; 155: 1573–1588.
7. Bhupathiraju S N, Hu FB. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circ Res* 2016; 118: 1723–1735.
8. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB et al. Obesity. *Nature Rev* 2017; 3: 1-18.
9. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009; 49: 868–913.

10. Bretón Lesmes I, Suárez Llanos P, Pérez de la Cruz A. Nutrición y obesidad en el adulto. En: Gil A (ed). Tratado de Nutrición, Tomo V, Nutrición y enfermedad. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2017, pp.457-476.
11. World Health Organization. Obesity and overweight. WHO, 2015 (Acceso 17 de Noviembre de 2017) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
12. Cañete Estrada R, Gil-Campos M. Nutrición y obesidad infantil. En: Gil A (ed). Tratado de Nutrición. Tomo V, Nutrición y enfermedad. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2017, pp.477-497.
13. Heymsfield SB, Ebbeling CB, Zheng J et al. Multi-component molecular level body composition reference methods: evolving concepts and future directions. *Obes Rev* 2015; 16: 282–294.
14. Seabolt LA, Welch EB, Silver HJ. Imaging methods for analyzing body composition in human obesity and cardiometabolic disease. *Ann NY Acad Sci* 2015; 1353: 41–59.
15. Fosbol, MO, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015; 35: 81–97.
16. Dobbs R, Sawers C, Thompson F et al. How the world could better fight obesity. Report McKinsey Global Institute, 2014.
17. Cornelsen L, Green R, Dangour A, Smith R. Why fat taxes won't make us thin. *J Public Health (Oxf)* 2015; 37: 18–23.
18. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 13–27.
19. American Medical Association. American Medical Association House of Delegates Resolution: 420 (A-13) (Acceso 17 de Noviembre de 2017). <https://www.npr.org/documents/2013/jun/ama-resolution-obesity.pdf>
20. Council on Science and Public Health. Report of the Council on Science and Public Health. Is obesity a disease? (Resolution 115-A-12). Council on Science and Public Health. Report number: 3-A-13, 2013.

21. Farpour-Lambert NJ, Baker JL, Hassapidou M et al. Childhood obesity is a chronic disease demanding specific health care—a position statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes Facts* 2015; 8: 342–349.
22. Vallgård S, Nielsen MEJ, Hansen AKK et al. Should Europe follow the US and declare obesity a disease?: a discussion of the so-called utilitarian argument. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71: 1263–1267.
23. Katz DL. Obesity is not a disease. *Nature*. 2014; 508: S57.
24. Badoud F, Perreault M, Zulyniak MA, Mutch DM. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J* 2015; 29: 748-758.
25. Badoud F, Lam KP, Perreault M, Zulyniak MA, Britz-McKibbin P, Mutch DM. Metabolomics Reveals Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals Differ in their Response to a Caloric Challenge. *PLoS One*. 2015;10: e0134613.
26. Rupérez AI, Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Aguilera CM, Gil A, Moreno L.A. Association of Cardiovascular Risk Biomarkers with Unhealthy Obesity in Prepubertal Children: Comparison of Definitions. *Obesity* 2017 (in press).
27. International Food Policy Research Institute. *Global Nutrition Report 2016: From Promise to Impact: Ending Malnutrition by 2030*. IFPRI, Washington, DC. 2016: 1-157.
28. Ng M, Fleming T, Robinson M 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: 766–781.
29. Finkelstein EA, Khavjou OA; Thompson H et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Pre. Med* 2012: 42, 563–570.

30. De Miguel-Etayo P, Santaliestra-Pasías AM, Moreno Aznar L. Sobrepeso y obesidad como problema de salud pública. En: Gil A (ed). Tratado de Nutrición,. Tomo V, Nutrición y enfermedad. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2017, pp.431-442.
31. Moreno L, Pigeot I, Ahrens W. Epidemiology of obesity in children and adolescents. New York: Springer, 2011.
32. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894, Geneva, 2000.
33. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP et al. Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. *Ann Intern Med* 2015; 163: 827–835.
34. Martín-Ramiro JJ, Álvarez Martín E, Gil-Prieto R. Mortalidad atribuible al exceso de peso en España. *Med Clin* 2014; 142: 526-30.
35. Renehan AG et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* 2010; 126, 692–702.
36. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 335–345.
37. Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Hormones regulating lipid metabolism and plasma lipids in childhood obesity. *Int J Obes* 2004; 28: S75-S80.
38. Cañete R, Gil-Campos M, Gil A. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *Eur J Nutr* 2007; 46: 181-187.
39. Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Aguilera CM, Valle M, Cañete R, Tojo R, Moreno LA, Gil A. Presence of the metabolic syndrome in obese children at prepubertal age. *Ann Nutr Metab* 2011; 58: 343-350.
40. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Martínez-Jiménez MD, Valle M, Cañete R, Tojo R, Moreno LA, Gil A. Myeloperoxidase is an early

- biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children. *Diabetes Care* 2012; 2373-2376.
41. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Valle M, Cañete R, Tojo R, Moreno LA, Gil A. Waist-to-height ratio, inflammation and CVD risk in obese children. *Public Health Nutr* 2014; 17: 2378-2385.
  42. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; 126: 1301–1313.
  43. Nazare JA, Smith JD, Borel AI et al. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: the International Study of Prediction of Intra Abdominal Adiposity and Its Relationship With Cardiometabolic Risk/Intra-Abdominal Adiposity. *Am J Clin Nutr* 2012; 6: 714–726.
  44. Ligible JE, Alfano CM, Hershman DL et al. American Society of Clinical Oncology Summit on Addressing Obesity Through Multidisciplinary Provider Collaboration: Key findings and rRecommendations for action. *Obesity* 2017; Suppl 2: S34-S39.
  45. Jauch-Chara K, Oltmanns KM. Obesity — neuropsychological disease? Systematic review and neuropsychological model. *Prog Neurobiol* 2014; 114: 84–101.
  46. Sánchez Pozo A, Gil A. Metabolismo lipídico tisular. En: Gil A (ed). *Tratado de Nutrición*,. Tomo I, Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2017 pp. 131-154.
  47. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860–867.
  48. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772–783.
  49. Wärnberg J, Nova E, Moreno LA et al. and the AVENA Study Group. Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84, 505–512.

50. Gil A, Olza J, Gil-Campos M, Gomez-Llorente C, Aguilera CM Is adipose tissue metabolically different at different sites? *Int J Pediatr Obesity* 2011; 6(S1): 13-20.
51. Sanchez-Delgado G, Martinez-Tellez B, Olza J, Aguilera CM, Gil A, Ruiz JR. Role of Exercise in the Activation of Brown Adipose Tissue. *Ann Nutr Metab* 2015; 67: 21-32.
52. Ruiz JR, Martínez-Téllez B, Sánchez-Delgado G, Aguilera MC, Gil A. Regulation of energy balance by brown adipose tissue: at least three potential roles for physical activity. *Br J Sports Med* 2015; 49: 972-973.
53. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4–12.
54. Brestoff JR, Artis D. Immune regulation of metabolic homeostasis in health and disease. *Cell* 2015; 161: 146-160.
55. Caputo T, Gilardi F, Desvergne B. From chronic overnutrition to metaflammation and insulin resistance: adipose tissue and liver contributions. *FEBS Lett.* 2017; 591: 3061-3088.
56. Ilan Y, Maron R, Tukpah AM et al. Induction of regulatory T cells decreases adipose inflammation and alleviates insulin resistance in ob/ob mice. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 9765–9770.
57. Hotamisligil G. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017; 542, 177-185.
58. Weisberg S, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–1808.
59. Pietilainen KH, Kannisto K, Korsheninnikova E et al. Acquired obesity increases CD68 and tumor necrosis factor-alpha and decreases adiponectin gene expression in adipose tissue: a study in monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2776–2781.



60. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1023–1033.
61. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006; 74: 443–477.
62. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 446-462.
63. Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 707–735.
64. Gil-Campos M, Canete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004; 23: 963–974.
65. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005; 11: 191–198.
66. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R1220–R1225.
67. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4, 371–379.
68. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets and Therapy*. 2016; 5: 47–56.
69. Gauthier MS, O'Brien EL, Bigornia S et al. Decreased AMP-activated protein kinase activity is associated with increased inflammation in visceral adipose tissue and with whole-body insulin resistance in morbidly obese humans. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 382-387.

70. Lee S, Lee HC, Kwon YW, et al. Adenylyl cyclase-associated protein 1 is a receptor for human resistin and mediates inflammatory actions of human monocytes. *Cell Metab* 2014; 19: 484–497.
71. Hotamisligil GKS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell* 2010; 140: 900–917.
72. Rommel C, Camps M, Ji H. PI3K delta and PI3K gamma: partners in crime in inflammation in rheumatoid arthritis and beyond? *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 191–201.
73. Stepan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1569–1575.
74. Pal D, Dasgupta S, Kundu R et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med* 2012; 18: 1279–1285.
75. Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 5434–5446.
76. Blüher M, Bashan N, Shai I et al. Activated Ask1-MKK4-p38MAPK/JNK stress signaling pathway in human omental fat tissue may link macrophage infiltration to whole-body Insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2507-2515.
77. Lee MW, Odegaard JI, Mukundan L et al. Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis. *Cell* 2015; 160: 74-87.
78. Soukas A, Cohen P, Socci ND, Friedman JM. Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes Dev* 2000; 14: 963-980.
79. Aguilera CM, Gomez-Llorente C, Tofe I, Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Genome-wide expression in visceral adipose tissue from obese prepubertal children. *Int J Mol Sci.* 2015; 16:7723-7737

80. Kim Y, Park T. DNA microarrays to define and search for genes associated with obesity. *Biotechnol J* 2010; 5: 99-112.
81. Gil A, Aguilera CM, Gil-Campos M, Cañete R. Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *Brit J Nutr* 2007; 98: Supp 1, S121-S126.
82. Clement K, Viguerie N, Poitou C, et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J* 2004; 18, 1657–1669.
83. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409–2415.
84. Hube F, Birgel M, Lee YM, Hauner H. Expression pattern of tumour necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue: role of obesity and noninsulin- dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 672–678.
85. Wang B, Jenkins JR, Trayhurn P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF  $\alpha$ . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E731–E740.
86. Do MS, Jeong HS, Choi BH et al. Inflammatory gene expression patterns revealed by DNA microarray analysis in TNF- $\alpha$ -treated SGBS human adipocytes. *Yonsei Med J* 2006; 47: 729–736.
87. Lee YH, Nair S, Rousseau E et al. Microarray profiling of isolated abdominal subcutaneous adipocytes from obese vs. non-obese Pima Indians: increased expression of inflammation-related genes. *Diabetologia* 2005; 48: 1776–1783.
88. Murdolo G, Hammarstedt A, Sandqvist M et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in subcutaneous abdominal adipose tissue: characterization of interstitial concentration and regulation of gene expression by insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2688–2695.

89. Makkonen J, Westerbacka J, Kolak M et al. Increased expression of the macrophage markers and of 11beta-HSD-1 in subcutaneous adipose tissue, but not in cultured monocyte derived macrophages, is associated with liver fat in human obesity. *Int J Obes (London)* 2007; 31: 1617-1625.
90. Pettersson AT, Laurencikiene J, Mejhert N et al. A possible inflammatory role of twist1 in human white adipocytes. *Diabetes* 2010; 59: 564-571.
91. Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, Saltiel AR. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes* 2007; 56, 16–23.
92. Poitou C, Perret C, Mathieu F et al. Bariatric surgery induces disruption in inflammatory signaling pathways mediated by immune cells in adipose tissue: A RNA-Seq study. *PLoS One* 2015; 10: e0125718.
93. Nair S, Lee YH, Rousseau E et al. Increased expression of inflammation-related genes in cultured preadipocytes/stromal vascular cells from obese compared with non-obese Pima Indians. *Diabetologia* 2005; 48: 1784–1788.
94. Moro C, Klimcakova E, Lolmede K et al. Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia* 2007; 50: 1038–1047.
95. Kosicka A, Cunliffe AD, Mackenzie R et al. Attenuation of plasma annexin A1 in human obesity. *FASEB J* 2013; 27: 368-378.
96. Brake DK, Smith EO, Mersmann H, Smith CW, Robker RL. ICAM-1 expression in adipose tissue: effects of diet induced obesity in mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: C1232–C1239.
97. Taleb S, Clement K. Emerging role of cathepsin S in obesity and its associated diseases. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 328–332.
98. Kovsan J, Blüher M, Tarnowski T et al. Altered autophagy in human adipose tissues in Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 96: E268-277.

99. Staab CA, Maser E. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is an important regulator at the interface of obesity and inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 119, 56-72.
100. Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Rupérez AI, Tojo R, Cañete R, Gil A, Aguilera CM. A gene variant of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is associated with obesity in children. *Int J Obes (Lond)*. 2012; 36: 1558-1563.
101. Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, Sharp SJ, Wareham NJ, Loos RJ, Ong KK. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Endocrinol. (Lausanne)* 2012; 3: art 29: 1-15.
102. Gil. A, Olza J, Gómez-Llorente C. Bases genéticas de las enfermedades complejas. En: Gil A. (ed). *Tratado de Nutrición, Tomo II, Bases moleculares de la nutrición*. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2017, pp. 335-363.
103. Aguilera CM, Olza J, Gil A. Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood. *Nutr Hosp*. 2013; 28 Suppl 5:44-55.
104. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889–894.
105. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ et al. Wellcome Trust Case Control Consortium; Genetic Investigation of Anthropometric Traits Consortium. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 2009; 41: 25–34.
106. den Hoed M, Ekelund U, Brage S et al. Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence: influence of loci identified by genome-wide association studies. *Diabetes* 2010; 59: 2980–2988.
107. Vimalaswaran KS, Tachmazidou I, Zhao JH, Hirschhorn JN, Dudbridge F, Loos RJ. Candidate genes for obesity-susceptibility show enriched association within a large genome-wide association study for BMI. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 4537-4542.

108. Fall T and Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 382: 740-757
109. 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.
110. Olza J, Ruperez AI, Gil-Campos M, Leis R, Fernandez-Orth D, Tojo R, Cañete R, Gil A, Aguilera CM. Influence of FTO variants on obesity, inflammation and cardiovascular disease risk biomarkers in Spanish children: a case-control multicentre study. *BMC Med Genet*. 2013; 14: 123-128.
111. Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q et al. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol* 2011; 7: 885-887.
112. Hägg S, Ganna A, Van der Laan SW et al. Gene-based meta-analysis of genome-wide association studies implicates new loci involved in obesity. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 6849-6860
113. Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Rupérez AI, Tojo R, Cañete R, Gil A, Aguilera CM. Influence of variants in the NPY gene on obesity and metabolic syndrome features in Spanish children. *Peptide*. 2013;45: 22-27
114. Rupérez AI, López-Guarnido O, Gil F, Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Tojo R, Cañete R, Gil A, Aguilera CM. Paraoxonase 1 activities and genetic variation in childhood obesity. *Br J Nutr* 2013; 110: 1639-1647.
115. Rupérez AI, Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Mesa MD, Tojo R, Cañete R, Gil A, Aguilera CM. Are catalase -844A/G polymorphism and activity associated with childhood obesity?. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 19: 1970-1975
116. Rupérez AI, Gil A, Aguilera CM. Genetics of oxidative stress in obesity. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 3118-3144
117. Rupérez AI, Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Mesa MD, Tojo R, Cañete R, Gil A, Aguilera CM. Association of genetic polymorphisms for glutathione peroxidase genes with obesity in Spanish children. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2014; 7: 130-142.

118. Corella D, Peloso G, Arnett DK et al. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1897-1906.
119. Corella D, Portolés O, Arriola L et al. Saturated fat intake and alcohol consumption modulate the association between the APOE polymorphism and risk of future coronary heart disease: a nested case-control study in the Spanish EPIC cohort. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 487-494.
120. Corella D, Carrasco P, Sorlí JV et al. Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes Care* 2013; 36: 3803-3811.
121. Livingstone KM, Celis-Morales C, Lara J et al. Food4Me. Associations between FTO genotype and total energy and macronutrient intake in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015; 16: 666-678.
122. Qi Q, Chu AY, Kang JH et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med* 2012; 367: 1387-1396.
123. Gil A. Introducción a la nutrición molecular. En: Gil A. (ed): *Tratado de Nutrición, 3ª Ed. Tomo II, Bases moleculares de la nutrición*. Editorial Médica Panamericana, 2017; pp.1-25.
124. Martínez Hernández JA, Milagro Yoldi FI, Martí del Moral A. Nutriepigenética. En: Gil A (ed). *Tratado de Nutrición, Tomo II, Bases moleculares de la nutrición*. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2017 pp.417-433
125. Corella D, Sorlí JV, Estruch R et al.. MicroRNA-410 regulated lipoprotein lipase variant rs13702 is associated with stroke incidence and modulated by diet in the randomized controlled PREDIMED trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 719-731.
126. Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L et al. DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. *Lancet* 2014; 383: 1990-1998.

127. Donkin I, Versteyhe S, Ingerslev LR et al. Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans. *Cell Metab* 2016; 23: 369-78.
128. Wu LL, Russell DL, Wong SL et al. Mitochondrial dysfunction in oocytes of obese mothers: transmission to offspring and reversal by pharmacological endoplasmic reticulum stress inhibitors. *Development* 2015; 142: 681-691.
129. Eriksson JG. Developmental origins of health and disease — from a small body size at birth to epigenetics. *Ann Med.* 2016; 48: 456–467.
130. Koletzko B, Symonds M E, Olsen S F. Programming research: where are we and where do we go from here? *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 2036S–2043S.
131. Darbre PD. Endocrine Disruptors and Obesity. *Curr Obes Rep* 2017; 6: 18-27.
132. Portillo Baquedano MP, Martínez Hernández JA: Regulación del balance energético y de la composición corporal. En: Gil A (ed). *Tratado de Nutrición, 3ª Ed. Tomo I, Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición.* Editorial Médica Panamericana, Madrid, 2017, pp.283-306.
133. Parker J, Bloom SR. Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology* 2012; 63: 18-30.
134. González-Gross M, Benito Peinado PJ, Meléndez Ortega A. Balance energético. En: Gil A. (ed): *Tratado de Nutrición, 3ª Ed. Tomo IV: Nutrición en el estado de salud.* Editorial Médica Panamericana, Madrid 2017; pp.79-97.
135. Gil-Campos M, Aguilera CM, Ramírez-Tortosa MC, Cañete R, Gil A. Fasting and postprandial relationships among plasma leptin, ghrelin and insulin in prepubertal obese children. *Clin Nutr* 2010; 29: 54-59.
136. Gil-Campos M, Ramírez-Tortosa MC, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. Fasting and postprandial adiponectin alterations anticipate NEFA and TNF- $\alpha$  changes in prepubertal obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: 62-68.



137. Plaza Díaz JR, Gil Hernández A. Microbioma humano. En Gil A (ed): Tratado de Nutrición, 3ª Ed. Tomo II, Bases moleculares de la nutrición. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2017; pp.493-512
138. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 20-32.
139. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31: 69-75.
140. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowa MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031.
141. Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772.
142. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *PNAS*. 2007; 104: 979–984
143. David LA, Maurice CF, Carmody RN et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505: 559-563.
144. Cani PD, Geurts L, Matamoros S, Plovier H, Duparc T. Glucose metabolism: focus on gut microbiota, the endocannabinoid system and beyond. *Diabetes Metab* 2014, 40: 246-257.
145. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell* 2016; 165: 842-853.
146. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A review of human clinical trials. *Int J Mol Sci*. 2016; 17. pii: E928.

147. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Vilchez-Padial LM, Gil, A. Evidence of the anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics in intestinal chronic diseases. *Nutrients* 2017, 9, E555.
148. Plaza-Díaz J, Robles-Sánchez C, Abadía-Molina F, Morón-Calvente V, Sáez-Lara MJ, Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M, Gil A, Gómez-Llorente C, Fontana L. *Adamdec1*, *Ednrb* and *Ptgs1/Cox1*, inflammation genes upregulated in the intestinal mucosa of obese rats, are downregulated by three probiotic strains. *Sci Rep.* 2017; 16: 1939-1946.
149. Plaza-Díaz J, Robles-Sánchez C, Abadía-Molina F, Saez-Lara MJ, Vilchez-Padial LM, Gil A, Gomez-Llorente C, Fontana L. Gene expression profiling in the intestinal mucosa of obese rats administered probiotic bacteria. *Sci Data* 2017 (Paper #SDATA-17-00247B (in press November, 2017))
150. Bermudez-Brito M, Muñoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Matencio E, Bernal MJ, Romero F, Gil A. Human intestinal dendritic cells decrease cytokine release against *Salmonella* infection in the presence of *Lactobacillus paracasei* upon TLR Activation. *PLOS One* 2012; 7:e43197, 1-11
151. Bermudez-Brito M, Muñoz-Quezada S, Gomez-Llorente C, Matencio E, Bernal MJ, Romero F, Gil A. Cell-free culture supernatant of *Bifidobacterium breve* CNCM I-4035 decreases pro-inflammatory cytokines in human dendritic cells challenged with *Salmonella typhi* through TLR Activation. *PLOS One* 2013; 8:e59370; 1-8.
152. Bermudez-Brito M, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Matencio E, Romero F, Gil A. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-4034 and its culture supernatant modulate Salmonella-induced inflammation in a novel transwell co-culture of human intestinal-like dendritic and Caco-2 cells. *BMC Microbiology* 2015; 15:79-86.
153. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad

- (NAOS). (Acceso 17 de Noviembre 2017)  
[http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/seccion/estrategia\\_naos.htm](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/seccion/estrategia_naos.htm)
154. EU platform for action on diet, physical activity and health. (Acceso 17 de Noviembre 2017).  
[https://ec.europa.eu/health/nutrition\\_physical\\_activity/platform\\_en](https://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/platform_en)
155. 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 Obes 2011; 10 (supl): 1-10.
156. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on the essential composition of total diet replacements for weight control. EFSA J 2015; 13: 3957.
157. 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: 129-147.
158. US Department of Health and Human Services. Managing overweight and obesity in adults. Systematic evidence review from the Obesity Expert Panel, 2013. (Acceso 17 de Noviembre de 2017)  
<https://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/obesity-evidence-review.pdf>
159. Estudio PREDIMED. (Acceso 17 de Noviembre 2017).  
<http://www.predimed.es/>
160. Varela-Moreiras G, 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 (Supl.5): 1-153.
161. WHO. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization Press, 2010.

162. World Health Organization. Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva: World Health Organization Press, 2016.
163. Moreno LA, Gracia Marco L. Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Prevención de la obesidad desde la actividad física: del discurso teórico a la práctica. *An Pediatr (Barc)* 2012; 77: 136.e1-6.
164. Johns DJ, Hartmann-Boyce J, Jebb SA, Aveyard P. Behavioural Weight Management Review Group. Diet or exercise interventions vs. combined behavioral weight management programs: systematic review and meta-analysis of direct comparisons. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114: 1557-1568.
165. Kumar RB, Aronne LJ. Efficacy comparison of medications approved for chronic weight management. *Obesity* 2015; 23: S4-S7.
166. de Mello AH, Prá M, Cardoso LC, de Bona Schraiber R, Rezin GT. Incretin-based therapies for obesity treatment. *Metabolism*. 2015; 64: 967-81.
167. 167. Pastor-Villaescusa B, Cañete MD, Caballero-Villarraso J, Hoyos R, Latorre M, Vázquez-Cobela R, Plaza-Díaz J, Maldonado J, Bueno G, Leis R, Gil A, Cañete R, Aguilera CM. Metformin for obesity in prepubertal and pubertal children: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2017; 140: pii: e20164285





**Contestación al discurso de Ingreso en la Academia de Ciencias  
Matemáticas, Físico-Químicas y Naturales de Granada del  
Ilmo. Sr. D. Ángel Gil Hernández**

**Excmo. Sr D. Alberto Ramos Cormenzana**

**Excma. Sra. Rectora Magnífica de la Universidad de Granada,  
Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Matemáticas, Físico-Químicas y  
Ciencias Naturales de Granada,  
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,  
Queridos compañeros de Academia,  
Señoras y Señores,  
Amigos todos.**

Deseo agradecer en primer lugar a la Sección de Ciencias Naturales haberme designado para efectuar la laudatio y contestación al discurso de entrada en la Academia del Prof. Ángel Gil Hernández. En esta ocasión me unen con el beneficiario nexos profundos de amistad, cariño y aprecio, compañeros de Facultad, fui a su vez invitado a colaborar en el inolvidable proyecto de investigación europeo “INFABIO”. Le estoy muy agradecido y debo expresarlo, tal como Cervantes comentara por medio de D. Quijote al escribir “*uno de los pecados que más a Dios ofende es la ingratitud*”.

Si ordeno un poco mis ideas, empezaré por su acertado discurso de ingreso: *“Obesidad. Una mirada a la pandemia del siglo XXI con nuevos ojos”*. La obesidad constituye una creciente preocupación en nuestra sociedad, por la que nos interesamos, quienes somos conscientes de la importancia de esta enfermedad, que en el transcurso del tiempo se viene incrementando día a día. La Academia Iberoamericana de Farmacia, que tengo el honor presidir, abordó y se pronunció hace más de diez años, sobre este incremento de obesidad en nuestro país, en las “Jornadas sobre Obesidad” realizadas en Palma de Mallorca, en colaboración con la Real Academia de Medicina de las Islas Baleares y la Consejería de Salud y Consumo del Gobierno Balear, en el año 2006.

Tal como señala el recipiendario, a pesar de los esfuerzos realizados en las últimas décadas para conocer las causas de la obesidad, tratar de reducir su prevalencia y sus efectos nocivos sobre la salud, la población mundial tiene sobrepeso y obesidad, lo que se traduce en una marcada pérdida de salud en la población y por añadidura elevado coste.

Ante disertación de tan magna categoría, perfecta en la forma y en el fondo, plena de cuidado contenido, con especial armonía de exposición y enmarcada dentro de un gran humanismo científico, solo sería posible si pudiera contestarse con otra de similar atractivo, categoría y enjundia. En estos casos, a quien corresponda laborar con tan magno cometido, se verá envuelto en un intrincado laberinto de disquisiciones, difíciles de resolver. Si añadiéramos el deseo de poner énfasis especial a esta situación, resultará, un problema de más difícil solución. El humanismo, categoría y aprecio hacia el recipiendario, lo hace realmente difícil y pone en gran aprieto a quien pretenda resolverlo, como evocaba aquél famoso soneto encargado por Violante. En consecuencia, pido benevolencia a esta audiencia y espero ser disculpado si me salto algunos aspectos de un correcto protocolo y procedimiento académico.



El Ilmo. Profesor actualiza de forma contundente esta situación; seguro, será citada en numerosas publicaciones, pues comenta de manera acertada todos los aspectos dignos de estudio, como los efectos epigenéticos intergeneracionales, capaces de modificar profundamente el control del peso y la composición corporal. Señala, como en la etiología de la obesidad participan numerosos factores de tipo genético, epigenético, metabólico y hormonal, así como la influencia de diferentes estilos de vida social y cultural. Aspectos muy importantes, junto a esa característica de la obesidad, que tanto dificulta su estudio y merece ser resaltada “la heterogeneidad de los enfermos que la padecen”.

Existen aspectos muy interesantes, en su intervención, y merecen ser destacados el efecto pro-inflamatorio de las interleuquinas, mediado por varias vías de señalización celular, la alteración de la expresión de genes relacionados con la inflamación en la obesidad y la importancia, de los factores etiológicos ambientales, sobre todo la alimentación y actividad física. Tanto los nutrientes como los alimentos pueden interactuar con polimorfismos genéticos modulando la susceptibilidad a la obesidad. Sin olvidarnos de esa importante hormona, la lectina, capaz de regular el balance energético.

Como bien dicta, la obesidad es en gran parte una enfermedad compleja de naturaleza poligénica causada por la interacción de múltiples genes y del medio ambiente. Deseo resaltar el interesante hallazgo del gen *FTO* (*fat mass and obesity*), en el desarrollo de la obesidad confirmado por numerosos estudios entre ellos las propias citas del recipiendario.

Con verdadero placer he leído y releído todo lo referente a ese acierto de establecer al Microbioma como “*El eslabón perdido de la obesidad*”. Ese Microbioma intestinal, puede sea el que más nos importe e interese.

La referencia de microorganismos capaces de colonizar un ambiente o nicho ecológico, es un dato bien conocido desde que Élie Metchnikoff premio nobel de

Medicina en 1908, estableciera la importancia de tales asentamientos microbianos y que de una u otra forma conquistara al actual mundo de los probióticos. Esta causa me hace sentir dichoso y seguir disfrutando con la referencia del “Microbioma”, conjunto de genes de la microbiota, aceptándose su papel dinámico, fundamental en todos los procesos de nuestro organismo. ¡¡¡Maravillosos compañeros de vida, los de nuestra microbiota, que no solo condicionan nuestra manera de ser, sino también manejan nuestro propio equilibrio biológico, por esa interacción génica!!!.

Nos interesa como la situación actual sobre la obesidad, va asociada a cambios en la abundancia relativa de microbiota, preferentemente *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacterias*, aunque existan algunas discrepancias entre los autores respecto a ese relativo contenido. Junto a la mencionada bacteria *Akkermansia muciniphila*, del phylum *Verrucomicrobia*, bacteria con importante rol protector, en el desarrollo de enfermedades metabólicas; de forma similar a otras bacterias productoras de butirato o ácido linoleico conjugado, como las bifidobacterias o lactobacilos, capaces de mejorar la tolerancia a la glucosa, y disminuir la endotoxemia, de citoquinas proinflamatorias y de la permeabilidad intestinal.

Debería y merece citarse el reciente descubrimiento de una nueva bacteria *Christensenella minuta*, especie perteneciente al phylum *Firmicutes*, parece ser la responsable del control de la obesidad en el *Homo sapiens*. La importancia de esta bacteria se basa en tres aspectos fundamentales:

- 1.- Sólo se ha aislado de seres humanos, hecho muy interesante para posibles futuras aplicaciones.

- 2.- Se considera constituye una de las especies más interesantes de nuestra microbiota intestinal pues su presencia o ausencia, va condicionada por los propios genes del hospedador (es decir, de nuestro organismo).

3.- Además se la cita como especie responsable del control de peso, en la especie humana, por mecanismos aún desconocidos. Estos hechos parecen evidenciar, realiza un verdadero control de peso, ciertamente aplicable para poder ser administrada como microorganismo probiótico en tales menesteres.

Analizada la brillante exposición de su discurso, poco podría añadir a favor de la Laudatio del Prof. Ángel Gil Hernández, considero queda manifiestamente remarcada y tan solo conseguiría cansarles. No obstante es difícil mi autocontrol y deseo puntualizar sobre algunos matices, permitiendo, por otra parte dispongan de algunos datos fundamentales curriculares que figuran en esta contestación:

Se Licencia en Ciencias Biológicas en 1973 y se Doctora en 1978. Nunca olvidaré el 1973, pues junto a su licenciatura, fue el año del fallecimiento de mi excepcional Profesor y Maestro Prof. D. Vicente Callao Fabregat; también fue el año de mi reincorporación a la Universidad de Granada.

Inicia su actividad docente en 1981 como Prof. de la Escuela de Nutrición de la Universidad de Granada, (1981-1990); continuada en 1990-1994 como Profesor de Bioquímica General en la Facultad de Farmacia de Granada. Desde 1995 a la actualidad es Profesor de Química y Bioquímica de los Alimentos y de Biología Molecular Aplicada a la Alimentación, así como de Bioquímica Nutricional. Desde 1996, es Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Granada y Coordinador del Máster Propio de la Universidad de Granada en Nutrición Clínica desde 2005. Es también Director del Máster Propio de la Universidad de Granada en Nutrición Pediátrica, desde 2005.

Actualmente es Profesor de los Másteres Universitarios de Nutrición Humana; Avances en Tecnología y Calidad de los Alimentos; Avances en Biología Molecular aplicada a empresas biotecnológicas (Bioenterprise); Investigación y Avances en Análisis Biológico y Diagnóstico de Laboratorio; y Master

Universitario en Desarrollo de Medicamentos, todos ellos de la Universidad de Granada, desde 1996.

También ocupa los puestos de Director de Grupo de Investigación de Excelencia de la Junta de Andalucía BioNit CTS-461 Bioquímica Nutricional: Implicaciones terapéuticas, desde 1996 y Profesor visitante del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile, Santiago de Chile, desde 1989.

Es Presidente de la Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT) desde 2011. Miembro del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada. Instituto Biosanitario de Granada. Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN) e Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Ha sido, Presidente de la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ), de 2012 a 2015. Director de la Fundación Empresa Universidad de Granada de 2001 a 2003. Director de I+D+i de Abbott en España, desde 1994 a 1996 y Director de I+D de Puleva SA, desde 1983 hasta 1994.

Ha realizado importantes estudios en Bioquímica nutricional, Nutrición infantil, Obesidad infantil y Nutrición clínica.

Concedidos 4 sexenios de investigación, por la Comisión Nacional Evaluadora de la Actividad Investigadora (CENAI) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte.

Ha investigado activamente en la evaluación de las funciones de los nucleótidos de la leche humana, así como en el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la infancia. Por otra parte, ha contribuido a la evaluación nutricional de varios componentes bioactivos de los alimentos y al aislamiento, identificación y descripción de los mecanismos de acción de varios

microorganismos con actividad probiótica e investigado en diversos factores bioquímicos, moleculares y genéticos implicados en la obesidad y el desarrollo temprano del síndrome metabólico en niños obesos. Además, ha participado en el diseño, desarrollo y evaluación de nuevos productos para la nutrición infantil y la nutrición enteral clínica.

Todo ello con una numerosa participación en Proyectos, Contratos de Investigación y Patentes: 5 proyectos internacionales financiados por la UE; 29 proyectos nacionales, siendo investigador principal en 12 de ellos; y 9 proyectos regionales, siendo el investigador principal en 5 de ellos. Asimismo, ha participado en 105 contratos de investigación con empresas, siendo el investigador principal en 89 de ellos, gestionados por la OTRI y la Fundación General Universidad de Granada-Empresa.

Posee más de 622 publicaciones científicas de las cuales 24 libros, 158 capítulos de libros y 440 artículos científicos indexados desde 1981 hasta 2017 con elevado índice de calidad liderando el ranking actual de investigadores de la UGR en el área de Ciencias de la Salud. Ha publicado 18 patentes todas ellas explotadas o en explotación por empresas de alimentación o nutrición.

Ha dirigido 57 Tesis Doctorales. Su Tratado de Nutrición, 3ª Edición, con cinco volúmenes, publicado en Mayo de 2017, es el libro de referencia para el estudio de las ciencias nutricionales en todos los países de habla española, así como un referente internacional global para la docencia en ciencias de la nutrición y de la alimentación.

Desde 1974 ha participado en numerosos Congresos Nacionales e Internacionales, no solo presentando comunicaciones, sino actuando como miembro de los comités científicos o ejecutivos o presidiendo la realización de los mismos.

Ha recibido 34 Premios personales o colectivos, nacionales e internacionales entre los que destacan: Premio Estrategia NAOS 2012, Premio de la Academia de Nutrición y Ciencias de la Alimentación “José Mataix” a la Trayectoria Científica, Abril 2013. Premio de la UIB *Unione Internationale de la Boulangerie Patisserie*, Sep. 2013. El Nutra India Summit. Nutra Excellence Award 2014, Premio de la Federación Nacional de Industrias Lácteas, FENIL, 2015 y Premio del Instituto Danone a la Trayectoria Científica convocatoria de 2016.

Es miembro de las siguientes Sociedades Científicas: American Society of Nutrition (ASN), Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Sociedad Española de Investigación en Nutrición Pediátrica (SEINAP), Sociedad Española de Nutrición (SEÑ), Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Sociedad Latinoamericana de Nutrición (SLAN). Miembro de Honor de la Sociedad Paraguaya de Nutrición (SPYN) y de la Sociedad de Nutriología de la República Dominicana.

Académico de Honor de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental. Miembro fundador de la Academia Española de Nutrición y Ciencias de la Alimentación.

Es posible que cada uno de nosotros sepa porque ha estudiado una materia o una determinada Licenciatura, a veces debida a una imposición paterna, a veces al desconocimiento de una determinada materia y en otras influido por las personas y oportunidades que acontecen y nos rodean, en alguna fase importante de nuestra vida. Siempre suele existir un motor o situación que despierta nuestra ilusión.

El Prof. Ángel Gil Hernández justifica su elección por la Biología, ciencia que preside todo el contenido de su vida y de esta disertación; tal como ha expresado al iniciar su intervención. Señala su amor por las Ciencias Naturales, que surge en su etapa escolar, cuando vivía en esa zona tan hermosa de Granada,

como es la fuente del Avellano. Se emocionaba al observar la Biología en su forma más bella y natural. Circunstancialmente, también guardo muy gratos recuerdos de aquellas fechas, tuve la oportunidad y privilegio de ser designado director de la Residencia Universitaria del Sacromonte y pude contemplar la belleza de los atardeceres cálidos de la Alhambra desde la propia Abadía del Sacromonte, ¡Me imagino lo feliz que debiste ser! Sobre todo al conocer, a quién fuera Canónigo de la Catedral de Granada, insigne investigador del Instituto Nacional de Parasitología y Profesor de Ciencias Naturales de la Universidad de Granada y del Colegio del Sacromonte, D. Luis Gómez Fernández, quién te mostrara el contenido biológico de una gota de agua vista a través del microscopio; pudieras disfrutar de aquellos largos paseos por el camino del Sacromonte, disfrutando con quien te hablara sobre los reinos de los seres vivos.

Quizás la audiencia desconozca que D. Luis Gómez Fernández, le entregó una separata del trabajo que había publicado con el Dr. Domínguez Martínez sobre la “Momificación cadavérica” bajo la acción de larvas de *Chrysomya albiceps* (la mosca verde), en aquella época debían dibujarse a mano aquellas larvas responsables.

Cuán curiosa es la vida como la misma muerte. Leí, no hace mucho, en la Revista “Microbe” de la ASM, del pasado año un impactante artículo sobre “**La muerte y sus microbios**”, por Jennifer DeBruyn, para realzar la existencia de vida después de la muerte, -vida esencialmente microbiana-, utilizada como presentación el libro publicado en 1933 por Ernest Hemingway “Una Historia Natural de la muerte”. La curiosidad se basa en saber que tal descomposición del cuerpo humano es un ecosistema en si mismo, hostigado por una mezcolanza de depredadores, insectos y microorganismos. Los cito porque en aquel trabajo las larvas del *Chrysomya albiceps* eran las responsables. Hoy se sabe son simples colaboradoras, en el que los microbios son la llave principal del proceso, al

convertir complejos tejidos en simples compuestos químicos. Ahí también interviene el Microbioma humano.

Un poco más de historia nos trasladaría con rapidez al Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica celebrado en Granada en el año 1967, que mencionas en tu disertación y en el que tuve la oportunidad de estar presente con nuestro muy querido amigo y gran científico Prof. D. Enrique Montoya Gómez, a quién has recordado y quién merece los mejores elogios de quienes fuéramos alumnos suyos y compañeros de Academia y al que acudieron nada más ni nada menos que tres premios nobel: Hans Krebs (1953), a quién la Facultad de Farmacia le distinguió con un aula nominativa, Severo Ochoa (1959) y Luis Federico Leloir (1970). Fue un verdadero hito científico para nuestra Universidad, que se celebrara en Granada la IV Reunión de Bioquímicos Españoles presidida por el Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza; aquel Congreso que conociste por la prensa, en 1967, cuando realizabas el curso preuniversitario y decidiste comenzar la carrera de Ciencias Biológicas en nuestra Universidad. Hasta entonces solo existía la Licenciatura de Ciencias Naturales en dos Universidades españolas Madrid y Barcelona, dato que recuerdo perfectamente, pues al crearse las nuevas licenciaturas Biología, permitieron ocupara plaza de Prof. en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Barcelona.

El Prof. Ángel Gil Hernández es una persona amable y sencilla, excelente compañero, quién demuestra su aprecio y sentimiento a quienes le precedieran y guiaran en su formación científica, como reflejan sus memorables recuerdos de científicos tan apreciados y queridos como D. Luis Gómez Fernández, D<sup>a</sup> Adelaida Ontañón, D. Fernando Mascaró, D. Amadeo Sañudo y D. Manuel López Guadalupe, profesor de Botánica de la Universidad de Granada y farmacéutico de la calle S. Juan de los Reyes, quienes de una u otra forma le enseñaran a conocer y amar la Biología.



Constituye un alto honor y enorme satisfacción dar la bienvenida al seno de nuestra Academia de Ciencias Matemáticas, Físico químicas y Naturales de Granada, al Prof. Ángel Gil Hernández, convencido que su ingreso como académico de número constituye un prólogo brillante que llevará a fortalecer la unión científica y engrandecer a nuestra Institución. Las inexorables leyes de la ciencia que a veces nos unen y a veces nos separan, y dictaminarán, transformándose como Diosas de la verdad a través de la máquina del tiempo.

He dicho.