

La nostra història evolutiva ens engreixa

Alba Oliver Parra

Fa uns anys, un grup d'investigació de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona va plantejar la hipòtesis de que una molècula, denominada Oleoil-estrona, podia ser la clau per al desenvolupament d'un fàrmac que no només tractaria l'obesitat sinó que a més... constituiria una cura! Aquest grup d'investigació, pertanyent al Departament de Nutrició i Bromatologia i format per investigadors com Marià Alemany i Xavier Remesar, va dedicar més de 10 anys a l'estudi d'aquesta molècula i va arribar a trobar resultats sorprenents.

Si això us ha despertat curiositat no us perdeu aquest número en el que aprofundirem en les bases de l'obesitat, el paper de l'evolució rere la seva elevada incidència i per descomptat, els tractaments existents i la necessitat de noves estratègies com la plantejada des de la Universitat de Barcelona.

L'obesitat en números

L'obesitat ha assolit proporcions epidèmiques a nivell mundial. És una afecció complexa que afecta a tots els països i a totes les edats. Al 1997, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) la va declarar el nou síndrome mundial i a l'actualitat constitueix el trastorn nutricional i metabòlic més prevalent del món.

El sobrepès i l'obesitat són definits per l'OMS com una acumulació anormal o excessiva de greix que pot ser perjudicial per la salut. Per tal d'estimar i identificar el sobrepès i l'obesitat en adults s'utilitza freqüentment l'índex de massa corporal (IMC), un indicador de la relació entre el pes i la talla que es calcula dividint el pes d'una persona en quilos pel quadrat de la seva altura en metres (kg/m^2). La definició de l'OMS és la següent:

Classificació de l'IMC	
Insuficiència ponderal	<18.5
Interval normal	18.5-24.9
Sobrepès	≥25.0
Preobesitat	25.0-29.9
Obesitat	≥30.0
Obesitat de classe I	30.0-34.9
Obesitat de classe II	35.0-39.9
Obesitat de classe III	≥40.0



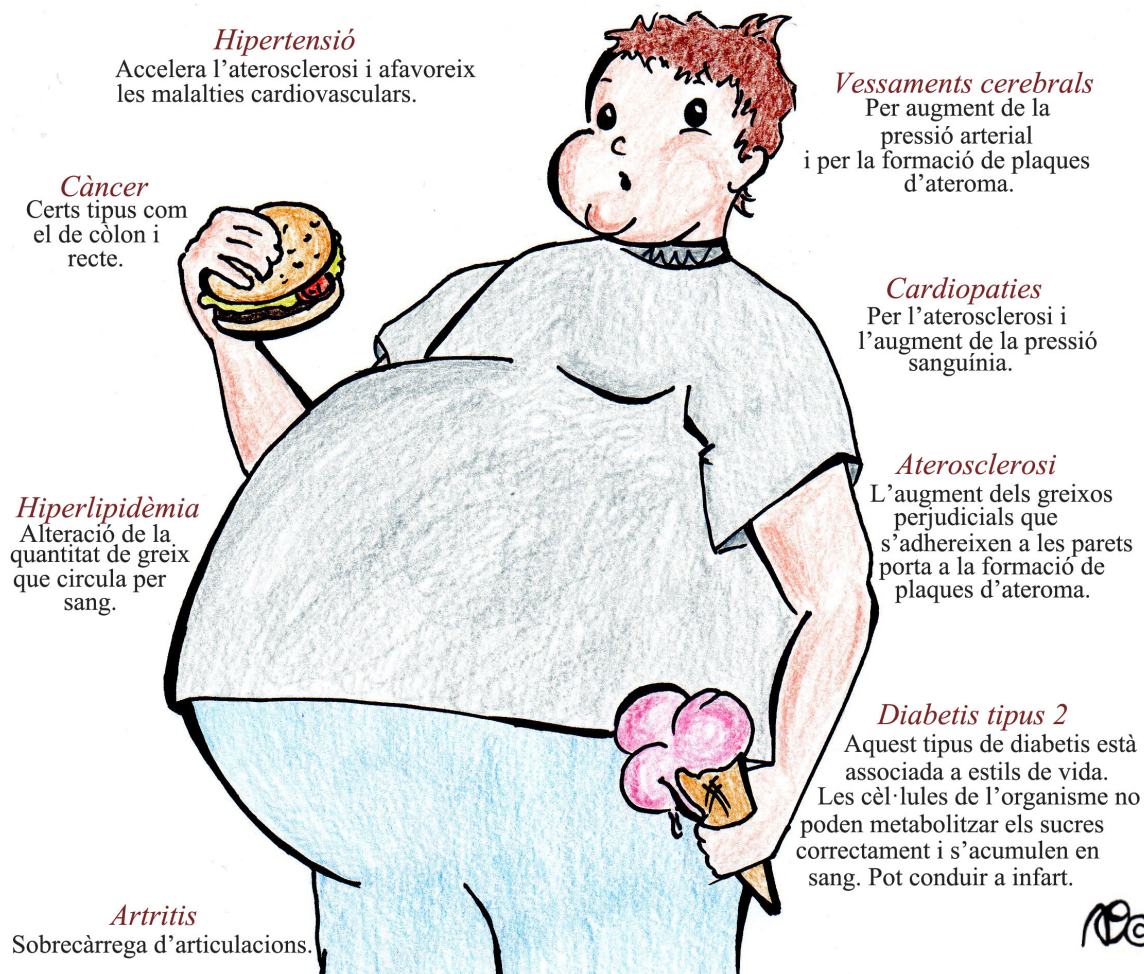
Com es pot veure a la imatge, un IMC igual o superior a 25 determina sobrepès, i un IMC igual o superior a 30 determina obesitat. Aquesta és una mesura molt útil degut a que és igual per a ambdós sexes i per a adults de totes les edats. Tot i això, cal considerar-la a títol indicatiu ja que pot no correspondre al nivell de gruix en diferents persones. Malgrat ser la més usada,

existeixen altres tècniques de classificació, com la mesura del perímetre de cintura amb valors que es consideren normals fins a 102 cm en l'home i fins a 88 cm en la dona.

Des de 1980, l'obesitat s'ha més que duplicat en tot el món. Segons dades del 2014, un 39% de la població adulta de 18 o més anys (més de 1900 milions) patia sobrepès, dels quals el 13% (més de 600 milions) eren obesos. I no és una malaltia que estigui decaient, sinó tot al contrari. A Espanya, al voltant del 15% dels adults són obesos. A més, cada vegada comença la seva aparició en edats més primerenques. Ja al 2013, més de 42 milions de nens menors de 5 anys tenia sobrepès i a Europa s'estima que un de cada cinc nens pateix sobrepès o obesitat.

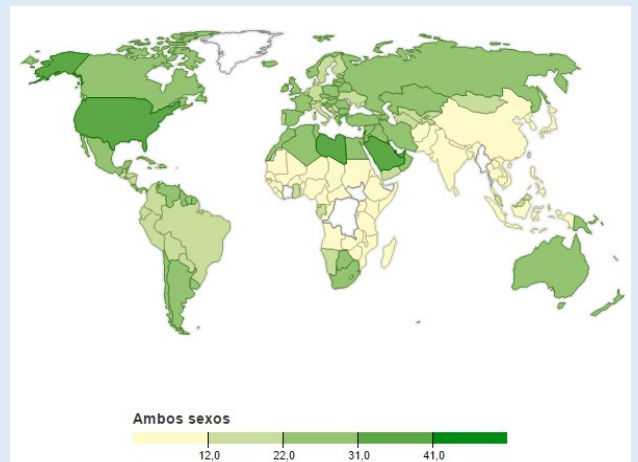
Es calcula que cada any moren un mínim de 2,8 milions de persones a causa de la obesitat o sobrepès. Gran part de les malalties que afecten a les societats opulentes poden ser parcialment explicades per l'obesitat. S'ha establert una clara relació entre obesitat i certes malalties no transmissibles com són la hipertensió, els trastorns cardiovasculars i alguns tipus de càncer. Si es manté la tendència actual, es creu que acabarà superant al tabaquisme com a causa principal de mort prematura, així como de la reducció de la qualitat de vida i els sobre costos en l'atenció sanitària.

Les malalties cardiovasculars són la principal causa de mort al món, i s'ha establert una clara relació entre aquestes i l'obesitat.



A què es deu aquesta cada vegada major incidència de l'obesitat? Resulta evident que alguna cosa no estem fent bé. Com és possible que el menjar ens emmalalteixi? Resulta evident pensar que es pot caure malalt degut a la falta d'aliment, però que una de les causes principals de malaltia i mortalitat sigui el menjar abundantment resulta difícil d'assumir. Es tracta d'un problema biològic o social? Per què resulta tan fàcil agafar uns quilos de més i tan difícil desfer-se'n? Existeix algun tractament efectiu per l'obesitat? Veient els números resulta plausible la necessitat de trobar solució a aquest problema, i són nombrosos els estudis que se centren en trobar un tractament. En aquest article intentarem donar resposta a aquestes i altres preguntes, així com d'explicar des d'un punt de vista biològic el que ocorre en un organisme obès i com s'arriba a l'acumulació excessiva de greixos.

Prevalença de l'obesitat al món (2014)



La Vanguardia, El mapa de l'obesitat al món. Dades de l'OMS.

La biologia que subjau a l'obesitat

D'igual manera que un cotxe necessita combustible per funcionar, el nostre organisme necessita energia per realitzar totes les seves funcions. Els aliments, a més de vitamines, sals minerals i altres components essencials per al nostre organisme, ens proporcionen aquesta energia, l'ATP, la moneda de canvi energètic de que disposa el cos. Menjar equival a repostar en una gasolinera: el cotxe posseeix un dipòsit on emmagatzemar el combustible administrat i els humans posem un dipòsit on acumular energia ingerida. La funció d'acumular aquesta energia és duta a terme fonamentalment pel teixit adipós, els greixos, el paper dels quals és essencial ja que permet disposar d'energia en situacions de no alimentació per mantenir les nostres constants i realitzar activitats. A diferència d'un automòbil que quan està apagat no consumeix, el cos humà necessita energia constantment per viure, doncs fins i tot en estats de repòs absolut com pot ser dormir es requereix ATP per mantenir el moviment que permet la respiració i el bombament del cor, entre altres coses.

Disposar de reserves energètiques és, per tant, indispensable, però un podria pensar: per què aquestes reserves són en forma de greix? Associem el greix a connotacions negatives i no obstant això, presenta unes característiques que el fan ideal per a la funció d'emmagatzematge.

Per què emmagatzemem energia en forma de greix?

Quan mengem, oxidem els aliments per obtenir energia. Els aliments estan composts per unes proporcions variables de glúcids, lípids i proteïnes. Les principals molècules energètiques són els lípids i els glúcids, mentre que les proteïnes exerceixen altres funcions essencials

Emmagatzemem energia en forma de potencial redox. El glicogen i els triacilglicerols són les molècules reduïdes usades amb aquesta finalitat.

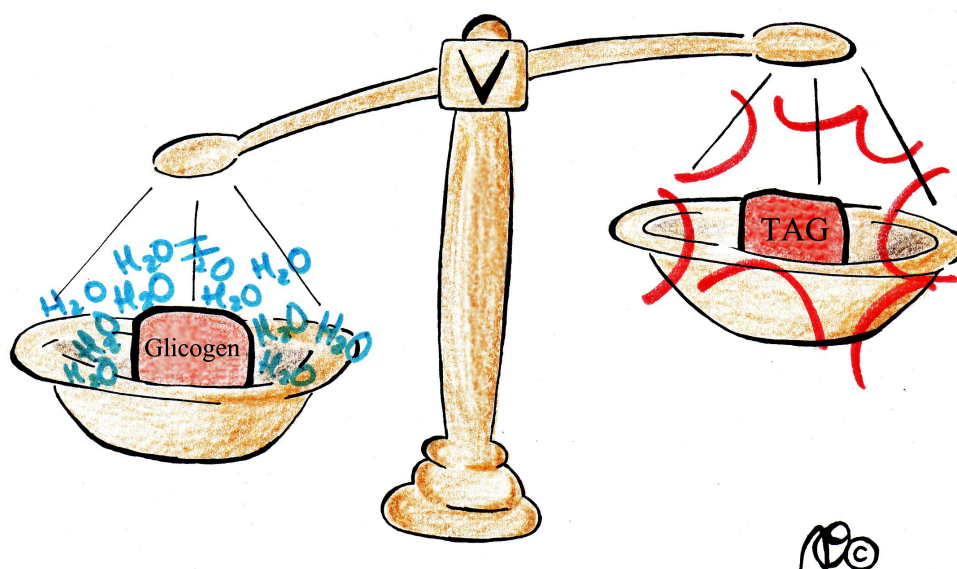
com la seva funció estructural (malgrat que en última instància i en casos extrems podrien ser usades per obtenir energia). L'ATP és l'energia que necessitem per viure, però acumular ATP seria molt pesat (la nostra despesa diària d'ATP és de 340 mols, i cada mol d'ATP pesa més de mig quilo, així que les nostres reserves pesarien uns 200 kg), per la qual cosa l'energia ingerida s'emmagatzema en forma de molècules que tendeixen a acceptar electrons, la qual cosa es denomina potencial redox. Això resulta d'allò més convenient donat que quants més electrons accepti una molècula més energia alliberarà en oxidar-se (oxidar-se implica perdre electrons). Per això, en una molècula molt reduïda es conté molta capacitat d'oxidació, molta energia emmagatzemada. Les principals molècules reduïdes que usem amb aquesta finalitat són el glicogen i els triacilglicerols (TAG).

El glicogen és un compost format per molècules de glucosa que es poden oxidar i donar electrons. Posseeix relativament poca energia a causa que els seus carbonis (components de la seva estructura) estan una mica oxidats i en conseqüència, posseeixen menor potencial redox. A més, és una molècula hidrofílica (amb forta afinitat per l'aigua), per la qual cosa tendirà a acumular aigua i les reserves de glicogen ocuparan un volum elevat. Constitueix una petítíssima part de les nostres reserves, que s'acumulen en el fetge principalment, però també en el múscul on són usades per a consum del propi teixit.

**La major part
de les nostres
reserves es
troben al teixit
adipós.**

Els triacilglicerols són molècules formades per tres àcids grassos i un glicerol. Són components fonamentals del teixit adipós, a més del colesterol. Presenten una estructura molt més reduïda que el glicogen, així que permeten emmagatzemar més energia. Un altre avantatge respecte al glicerol és la seva naturalesa hidròfoba (repulsió per l'aigua), que possibilita l'emmagatzematge de més energia en menys volum. Per tot això, les reserves de lípids constitueixen el 98% de les nostres reserves.

Quan es requereix l'energia, aquestes reserves són mobilitzades i, mitjançant la cadena respiratòria/fosforilació oxidativa, es transforma el potencial redox emmagatzemat en ATP que serà usat per suplir les necessitats energètiques.



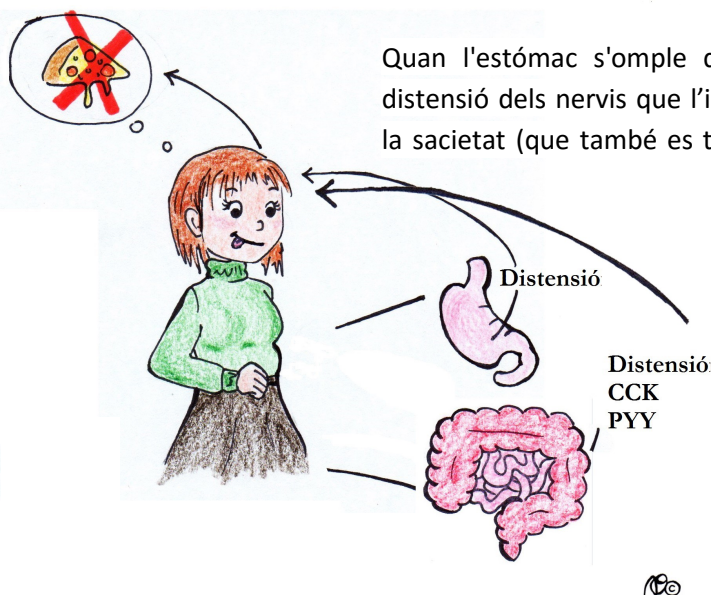
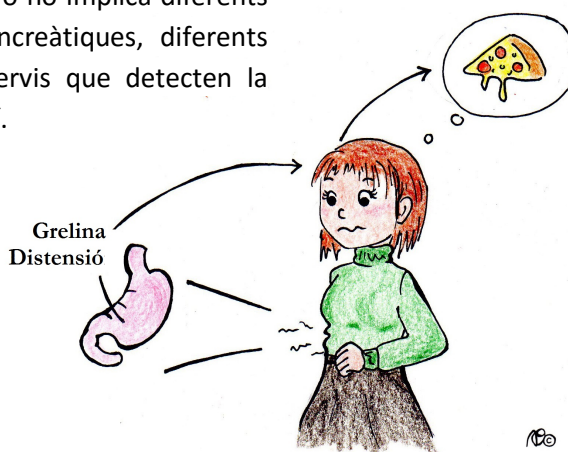
A menjar!

La causa fonamental del sobrepès i l'obesitat és un desequilibri entre les calories consumides i les gastades, és a dir, entre l'energia consumida i la gastada.

El balanç energètic, l'equilibri entre el que ingerim i el que gastem està sotmès a un complex sistema de control en el qual treballen de manera coordinada tant el sistema gastrointestinal, com el cervell i les reserves. El cervell regula el pes corporal a través de la integració de la informació que rep tant del sistema gastrointestinal com de les reserves d'energia, i dóna una resposta que condueix a promoure o frenar la ingesta. Disposem de dos tipus de mecanismes de control: un a curt termini, que determina si en un moment donat tenim gana o no; i un a llarg termini, que veurem més endavant i s'encarrega de regular la quantitat de reserves energètiques que emmagatzemem.

El mecanisme que determina si tenim gana o no implica diferents hormones gastrointestinals, hormones pancreàtiques, diferents productes de la digestió i senyals dels nervis que detecten la distensió de les parets de l'estómac i l'intestí.

Quan l'estómac està buit produeix grelina, una hormona que envia senyals al centre de la sacietat, que es troba en el cervell (concretament a l'hipotàlem), inhibint-lo. D'aquesta manera promou l'aparició de la sensació de gana i la ingesta.

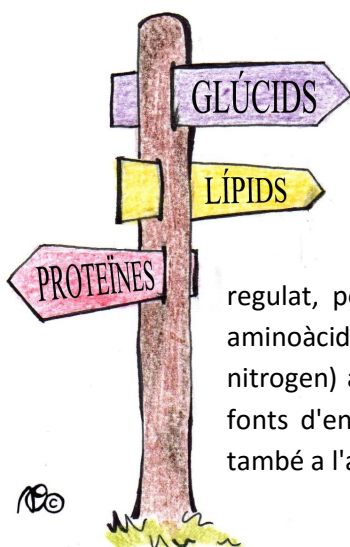


Quan l'estómac s'omple després de la ingesta, uns sensors de distensió dels nervis que l'innerven envien senyals cap al centre de la sacietat (que també es troba a l'hipotàlem, en una altra regió) i l'activen. A la vegada, l'intestí durant la ingesta ha anat secretant colecistoquinina (CKK) i pèptid YY (PYY) que ajudaran, juntament amb la glucosa provenint de la dieta que va sent absorbida i la insulina que se secreta en resposta, a l'activació del centre de la sacietat. Aquest centre enviarà senyals cap al centre de la gana i l'inhibirà.

En una situació d'alimentació, atès que ens trobem amb molta energia disponible, es donarà la producció de reserves energètiques destinades a cobrir els períodes de dejuni que li seguiran. En altres paraules, ens trobem en una situació on predomina el metabolisme anabòlic (construcció de components). Quan mengem, els aliments són digerits a través del sistema gastrointestinal, procés mitjançant el qual es trenquen els seus components en molècules més simples que seran més fàcilment absorbides. Dels aliments, arriben a l'intestí quantitats variables d'àcids grassos provinents de les parts lipídiques dels aliments, glucosa alliberada dels carbohidrats ingerits i aminoàcids que constitueixen la part proteica de l'aliment. Tots ells seran absorbits en l'intestí i aprofitats pel cos, però cadascun d'ells seguirà una via diferent.

El camí dels lípids: una vegada obtenim àcids grassos de la dieta, aquests són ràpidament transformats de nou en triacilglicerols (TAG) a causa de la seva alta toxicitat en dosis altes. Els triacilglicerols en ser hidròfobs necessiten envoltar-se de molècules que els permetin ser més solubles i circular així per sang. D'aquesta manera es formen els quilomicrons (QM, un tipus de lipoproteïnes, encarregades del transport de lípids per l'organisme), que es dirigiran via sistema limfàtic a la sang. Viatgen per la circulació cap a diferents teixits com el cor i el múscul, on alliberaran els triacilglicerols que seran degradats per obtenir energia, i cap al teixit adipós, on aquests s'emmagatzemaran. Aquest últim procés d'emmagatzematge dels TAG es veu promogut per la insulina que es troba elevada en el període absortiu (període en el qual les concentracions de glucosa en sang són elevades).

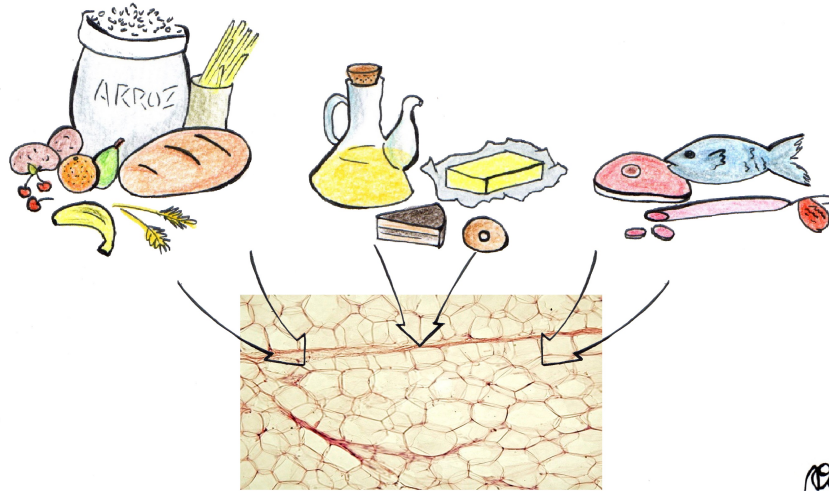
El camí dels glúcids: si la nostra dieta conté la quantitat justa i necessària de glúcids, la glucosa absorbida per l'intestí simplement viatjarà a través de la sang al fetge, que es quedarà una petita part d'aquesta per reposar les seves reserves de glicogen, i la resta es distribuirà pels teixits que la usessin per obtenir energia excepte en el cas del múscul, que la usarà també per reposar les seves pròpies reserves de glicogen. Tot aquest procés es veu afavorit per la insulina, hormona que permet que els teixits captin la glucosa i que és secretada per les cèl·lules pancreàtiques en resposta a l'arribada de glucosa a la sang. No obstant això, si la nostra dieta conté un excés de glúcids, hi haurà un excedent de glucosa en sang que acabarà essent convertida en àcids grassos, que ràpidament passaran a formar part dels TAG del teixit adipós com a components de reserva en un procés també afavorit per la insulina (a més es genera més insulina a causa de la major concentració de glucosa en sang).



El camí de les proteïnes: els aminoàcids absorbits acaben abocats en sang, que els dirigeix al fetge. Aquest reté gran part dels aminoàcids i els usa per renovar les proteïnes de les seves cèl·lules i per obtenir energia en període absortiu. Els aminoàcids que no són aprofitats pel fetge viatgen via circulatòria cap a la resta de teixits on realitzen el recanvi proteic. Normalment no s'acumulen més proteïnes, ja que el sistema de degradació i síntesi que constitueix el recanvi proteic està molt regulat, però si es mengen proteïnes a l'excés, gran part dels esquelets carbonatats dels aminoàcids (part de la seva estructura quan han estat desaminats, és a dir, se'ls ha eliminat el nitrogen) acaben convertits en glucosa i són usats per obtenir energia, en detriment d'altres fonts d'energia com són els àcids grassos. Per això, una dieta hiperproteica pot contribuir també a l'acumulació de greixos.

Com veiem, malgrat seguir vies diferents, tots els aliments poden conduir a la formació de reserves energètiques. Existeix per tant, una interconnexió entre tipus d'aliments atès que a partir de glucosa o aminoàcids podem arribar a obtenir àcids grassos, però també perquè a partir d'aminoàcids podem obtenir glucosa, i a partir de glucosa i greixos es poden formar alguns aminoàcids.

Qualsevol excés d'aliment porta a la producció de teixit adipós, no tan sols un excés de greix a la nostra dieta.



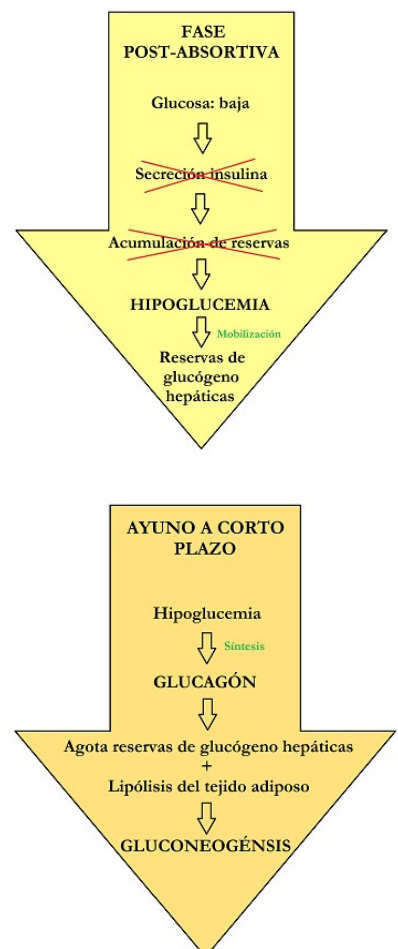
Ja estic ple! El nostre metabolisme entre ingestes

Una vegada ha ocorregut la fase absortiva, entrem en la fase post-absortiva. En aquest estat, les concentracions de glucosa en sang han disminuït, així com també les concentracions d'àcids grassos (encara que una mica menys perquè es retiren més lentament). La insulina llavors deixa de secretar-se i es deixen de generar reserves. Arriba un punt en el qual els nivells de glucosa baixen de cert llindar, i s'entra en hipoglucèmia. Això engega la mobilització de reserves hepàtiques de glicogen.

El glucagó és la típica hormona del dejuni. Se secreta en situacions de necessitat d'energia i mobilitza reserves.

Normalment no són necessàries més adaptacions entre menjars, però si el dejuni es perllonga, com ocorre durant la nit (8-12 hores, dejuni a curt termini), no són suficients les reserves de glicogen del fetge per fer front a la baixada dels nivells de glucosa ja que s'esgoten amb relativa rapidesa. Durant la nit s'agreuja la hipoglucèmia, fet detectat pel pàncrees que passa a secretar una altra hormona, el glucagó. Aquesta hormona

és típica del dejuni i s'encarrega de mobilitzar reserves per fer front a la caiguda de glucosa: s'augmenta la degradació del glicogen hepàtic (fins que ja no queda) i la lipòlisi del teixit adipós per obtenir àcids grassos i glicerol, que anirà al fetge per generar glucosa (gluconeogènesi). Passades les hores, això no bastarà i l'augment dels nivells de glucocorticoïdes, unes altres hormones alliberades per les glàndules adrenals, generarà que es comencin



a degradar proteïnes per obtenir aminoàcids que aniran a produir glucosa (degradació de proteïnes mínima).

**Si s'allarga el dejuni
entren en joc els
glucocorticoides i les
hormones tiroïdals.**

Però una persona podria arribar a estar uns dos mesos sense menjar i així i tot sobreviure! Com és això possible? En cas que el dejuni s'allargués més de 24 hores, es produirien més adaptacions metabòliques a fi de preservar al màxim l'energia. Aquestes inclouen la disminució de la despesa d'energia i l'ús de reserves alternatives de combustible com són les proteïnes. Però hi ha un límit en l'ús de les proteïnes com a combustible: arriba un punt, aproximadament quan s'han consumit el 50% de les proteïnes corporals, que els músculs respiratoris no tenen suficient capacitat contràctil per seguir amb les seves funcions i l'individu podria morir asfixiat. Per intentar no arribar a aquest límit el cos ha desenvolupat mecanismes com la reducció de l'ús de glucosa.

En aquesta situació de dejuni perllongat, el cos prendria la decisió d'estalviar al màxim l'energia per poder mantenir les seves funcions vitals durant més temps en cas de no rebre aliment. Les hormones tiroïdals juguen un paper fonamental en aquest punt, ja que s'encarreguen d'establir la taxa metabòlica basal, és a dir, el consum mínim que ens permet viure: disminuiria l'acció tiroïdal, produint-se una baixada de la taxa metabòlica basal. El teixit adipós per la seva banda continuaria alliberant àcids grassos en sang, que en ser tòxics serien ràpidament convertits a cossos cetònics al fetge. Aquests permeten donar energia als teixits, inclòs el cervell (és l'única alternativa energètica de la glucosa per alimentar el cervell). Però amb aquestes reserves no es conformaria el cos, sinó que seguiria mobilitzant cada vegada més proteïnes a fi d'obtenir aminoàcids per generar glucosa o fins i tot, per donar energia directament als teixits.

Com veiem el nostre cos està molt adaptat per tal d'estalviar energia, més endavant veurem per què.

Qui controla el que hem de menjar?

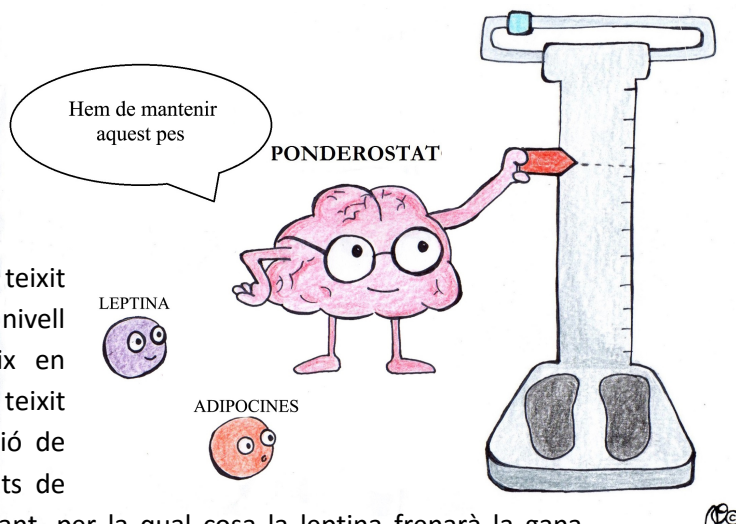
Abans parlàvem del mecanisme a curt termini del control de la ingesta, però hem esmentat també l'existència d'un mecanisme a llarg termini. Aquest sistema de regulació s'encarrega de determinar la sensibilitat dels centres de control de la sacietat i la gana als senyals que li arriben. Es parla d'un ponderostat, que cada persona té ajustat de diferent manera. Què és això? Doncs bé, igual que un termòstat és un aparell que unit a una font de calor regula la

**Existeix un ponderostat:
des del teixit adipós se
secreten una sèrie
d'hormones que
informen al cervell de la
quantitat de reserves.**



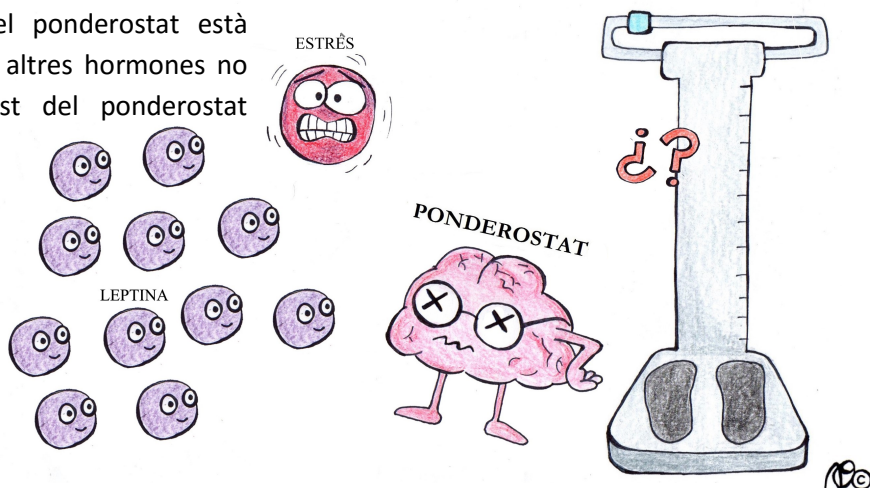
temperatura de manera automàtica impedit que pugi o baixi del grau adequat, el sistema encarregat de mantenir el nostre pes requereix un mecanisme que detecti la quantitat present de teixit adipós per impedir que creixi o disminueixi molt. Així, després d'una època d'atipar-se, com pot ser el període nadalenc on un s'afarta a torró, la persona tendirà a tenir menys gana per així restablir els seus nivells establerts com a normals de teixit adipós. D'igual manera, després d'un període de fam, o després de fer una dieta molt restrictiva, el cos t'enviarà una major sensació de gana per tal de tornar als seus valors desitjats. En aquesta senyalització intervenen multitud de molècules com la leptina i les adipocines.

La leptina és una hormona produïda pel teixit adipós que s'encarrega d'indicar al cervell el nivell de reserves. En conseqüència, es produeix en quantitats proporcionals a la massa total del teixit adipós: com més teixit adipós més producció de leptina. Si disposem de quantitats importants de reserves grasses, no serà necessari menjar tant, per la qual cosa la leptina frenarà la gana actuant sobre els centres de la sacietat i de la gana. A més, incrementarà la taxa metabòlica basal ja que si els seus nivells es troben elevats no és necessari l'estalvi d'energia. Les adipocines, d'altra banda, també secretades pels adipòcits, modulen la sensibilitat dels teixits a la insulina i la disminueixen.



Per què ens engreixem si disposem d'un ponderostat?

El sistema de control de la gana i la sacietat és imperfecte i pot desajustar-se. L'excés d'ingesta de manera continuada, per exemple, porta a un augment del teixit adipós i això condueix a un augment de leptina en sang. En aquest panorama la leptina hauria d'actuar disminuint la gana, però el cos és molt reticent a sobreestimar els sistemes que treuen la gana: quan la leptina es manté a nivells molt alts durant molt temps es desenvolupa resistència a la leptina i els centres de la sacietat i de la gana perden capacitat de respondre a l'hormona. El resultat és el sobrepès i, finalment, l'obesitat. I la leptina és solament una de les molècules que podria desregular-se, doncs recordem el ponderostat està regulat per moltes altres! A més, altres hormones no implicades directament en l'ajust del ponderostat podrien entrar a jugar algun paper en la seva desregulació: s'ha vist que, entre altres factors, l'estrès pot arribar a afectar al control de la gana i de la sacietat.



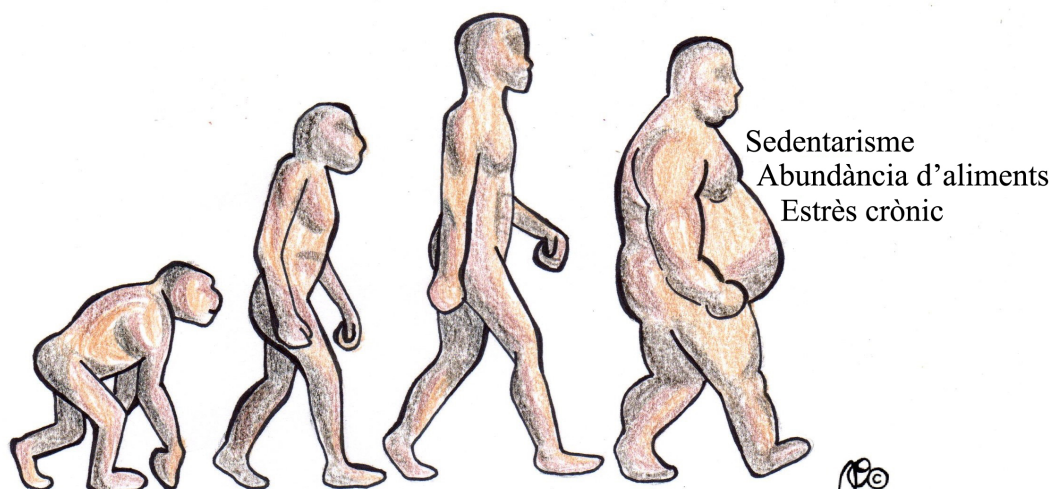
De la jungla a les urbanitzacions: el paper de l'evolució en l'obesitat

Fa aproximadament 2,5 milions d'anys que els nostres avantpassats es van separar de la línia evolutiva dels primats. Des de llavors, el gènere *Homo* ha anat evolucionant, adaptant-se a les condicions ambientals que l'envoltaven, sota l'atenta mirada i control de la selecció natural. El nostre organisme té un disseny actual codificat en els gens que és el resultat de milions d'anys d'evolució, anys en els quals la selecció natural ha anat actuant a través de modificacions en l'èxit reproductiu: els individus que presentaven unes condicions avantatjoses hereditàries tenien més probabilitat de sobreviure i deixar descendència, disseminant així els seus caràcters favorables.

Durant tot aquest camí evolutiu el dejuni ens ha acompanyat i fa milions d'anys que l'organisme s'adapta per suportar-lo. Per tal aconseguir-ho, al llarg de l'evolució s'han seleccionat fenotips que permetien sobreviure el màxim de temps amb el mínim de menjar. Si en els períodes de poca disponibilitat d'aliment un individu era capaç de sobreviure, tenia més probabilitats de deixar descendència i per tant, de passar el seu genotip a la següent generació. I així ha estat com s'ha condicionat l'aparició de certs genotips estalviadors. Característiques d'aquests genotips són la resistència a la insulina i a la leptina, entre d'altres. La insulinoresistència, per exemple, permet a l'organisme estalviar glucosa per alimentar al cervell en situació de dejuni, generant una sensibilitat diferencial a l'acció de la insulina en els diferents òrgans. Així, uns òrgans deixen de tenir com a substrat essencial la glucosa i el cervell té més disponibilitat del seu substrat energètic preferent. La glucosa sobrant es transforma en greix, s'emmagatzema en el teixit adipós i s'usarà en èpoques d'escassetat d'aliments.

I què ha passat a la nostra societat? El genotip estalviador s'ha tornat en contra nostre.

Per primera vegada en milions d'anys d'evolució ens preocupa no guanyar pes, quan ha estat el que es buscava abans tan desesperadament. Existeixen tres punts en els quals la nostra societat difereix respecte a la nostra trajectòria evolutiva i són: el sedentarisme, l'abundància d'aliments i l'estrès crònic.



**El sedentarisme,
l'abundància
d'aliments i
l'estrès crònic
posen al nostre cos
en una situació per
a la que no està
preparat.**

El cos humà ha necessitat de la seva activitat física per sobreviure al llarg de la història: caça, recol·lecció de fruits, construcció de l'habitatge, fugida de possibles depredadors...i per a això ha estat sempre necessària una certa forma física. Actualment, no obstant això, ens trobem en una societat en la qual hem facilitat molt la supervivència, ja no és necessari tenir una bona forma física per sobreviure i els nostres treballs no requereixen d'activitat física. Si a aquest fet li sumes l'abundància d'aliments constant que ens envolta et trobes amb la contradicció següent: disposes de més aliments que els nostres avantpassats i realitzes menys activitat física que ells. I això genera un desequilibri en el balanç energètic.

Però això no és tot. Malgrat viure en una societat on no hi ha massa situacions que puguin comprometre la supervivència, patim més estrès. L'estrès és una resposta corporal que ens permet adequar les nostres respostes a canvis que es produeixen a l'entorn de manera ràpida. L'estrès agut, per mitjà de l'alliberament de catecolamines, et permet fugir d'un depredador o lluitar contra ell en facilitar la mobilització de reserves de glucosa, augmentar la pressió sanguínia i accelerar els batecs del cor, entre altres processos. Aquesta acció catecolaminèrgica podria ser fatal si es produeix de manera descontrolada, per la qual cosa l'organisme disposa del cortisol per frenar aquesta actuació i preparar el cos per aguantar una resposta més llarga com una fugida llarga, reparant al seu torn els possibles danys causats per les catecolamines. El problema d'aquests mecanismes és que estan pensats per a moments puntuals i no per suportar l'estrès crònic que afligeix la nostra societat: rebem estímuls i pressions de manera constant i les situacions a les quals ens enfrontem no tenen com a solució la lluita o la fugida. Seria genial poder sortir corrent quan saps que el teu cap ve a la teua taula amb cara de pocs amics, però evidentment no és una solució viable. La conciliació de la vida laboral amb la familiar, les dificultats econòmiques en un món que t'empeny al consumisme, l'atur,...ens condueixen a un estat d'estrès continuat pel qual no estem preparats i que pot alterar el nostre ponderostat. Com és això possible? Doncs bé, per poc que l'estrès s'allargui, la sobreproducció continuada de cortisol facilita el desenvolupament de resistència a la leptina, conduint a una major tendència a menjar.

Aquests tres aspectes, el sedentarisme, l'abundància d'aliments i l'estrès crònic, posen al nostre cos en una situació a la qual no havia hagut d'enfrontar-se mai i aquest respon improvisant sobre la marxa amb els mecanismes de que disposa. En una dieta on el contingut gras brillava per la seva absència no hi havia cap problema, però actualment disposem de molt aliment gras, així com de molts sucres i per tant, glucosa. En tenir la tendència a estalviar al màxim energèticament, ens trobem amb una elevadíssima concentració de glucosa i de greixos en sang i aquesta situació ens pot conduir a diabetis i a obesitat. En aquest punt l'organisme detectarà senyals d'alarma i tractarà de resoldre, sense èxit, els problemes mitjançant processos improvisats: augmentant la taxa metabòlica basal per mitjà de la producció de calor, limitant la grandària del teixit adipós reduint el flux de sang cap a aquest...Processos no pensats per combatre aquesta problemàtica generada per l'excés de nutrients.

Les persones poden haver heretat pocs gens estalviadors o molts i això explica l'enorme variabilitat que s'observa respecte a la facilitat d'engreixar. Mentre unes tendiran a tenir uns quilos de més per molt que s'esforcin per frenar-ho, unes altres per molt que mengin no engreixaran ni un gram, passant per tot un ventall d'individus amb condicions intermèdies.

Per als interessats en submergir-se en el paper que ha jugat l'evolució en el desenvolupament del nostre metabolisme, Publicacions UB us ofereix el llibre "Cos antic, entorn modern". Escrit per diversos autors i investigadors

de la Universitat, narra la controvertida situació del nostre organisme, ja que hem heretat el metabolisme dels nostres avantpassats i el nostre entorn ha canviat enormement des d'aleshores. Entendre el metabolisme és clau a l'hora de saber què cal fer per tenir una bona salut.



Combatre l'obesitat: existeixen tractaments efectius?

L'obesitat representa un greu problema de salut. Està influenciada per nombrosos factors que inclouen una predisposició genètica a emmagatzemar greixos i un entorn social que no ens ajuda gens a menjar el que devem. De moment existeixen algunes teràpies més o menys efectives per combatre l'obesitat, però la prevalença de l'obesitat segueix augmentant, fet que evidencia el fracàs dels tractaments actuals.

Donar un millor ús al nostre disseny biològic podria ser clau a l'hora de prevenir la progressió de l'augment de pes. L'obesitat està causada pel desequilibri entre el que mengem i el que gastem, de manera que frenar-la hauria de passar per una reducció de la ingesta i un augment de la despesa incrementant la nostra activitat física. Realitzar una dieta restrictiva, no obstant, no és una solució definitiva, i menys per a aquelles persones que ja han incrementat molt el seu pes. És probable que aquestes persones presentin ja leptinoresistència o altres desajustaments, amb la qual cosa els seus ponderostats no funcionin correctament. Encara que aconseguixin una evident pèrdua de pes, a la que tornin als seus anteriors hàbits alimentaris recuperaran aquest pes amb molta facilitat, patint el denominat efecte rebot. La clau, per tant, consisteix en canviar els nostres hàbits alimentaris i de vida per condicionar-los a les veritables necessitats del nostre organisme, portant una dieta equilibrada i realitzant exercici físic.

Las teràpies existents, d'eficàcia limitada, inclouen la cirurgia bariàtrica i un fàrmac, l'orlistat.

La cirurgia bariàtrica consisteix en reduir el volum de l'estomac i part de l'intestí (bypass) per tal de limitar la quantitat de menjar que s'ingereix i es difereix. A més, permet una modesta reducció de l'apetit al disminuir la concentració d'hormones produïdes pel sistema digestiu.

Las teràpies existents són d'eficàcia limitada. Per això, és necessari continuar investigant però sobretot, prevenir la malaltia per mitjà de canvis en els hàbits de vida.

Malgrat ser el procediment que permet una major i més mantinguda pèrdua de pes, no cal oblidar que es tracta d'una mesura quirúrgica. D'altra banda, el tractament farmacològic existent, l'orlistat, duu a terme la seva funció a nivell intestinal bloquejant l'absorció de greixos.

Però aquests mètodes presenten un problema, i és que el cos tendeix a compensar la pèrdua de greix disminuint la despesa energètica, per la qual cosa no són una cura per a la malaltia sinó tan sols un mètode de fre.

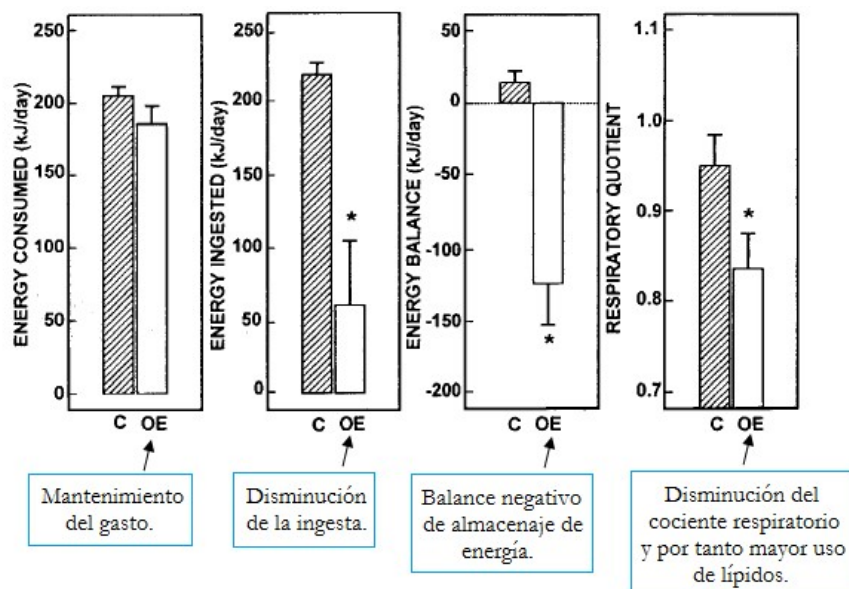
És evident que és necessari continuar investigant a fi de trobar tractaments més efectius contra aquesta epidèmia mundial, i són nombroses les estratègies que semblen prometedores. Algunes recerques centren la seva atenció en la inhibició d'enzims que promouen l'emmagatzematge de greixos, mentre unes altres continuen indagant en mètodes que permetin la supressió l'apetit. Des de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona, no obstant, un grup de recerca del Departament de Nutrició i Bromatologia va estar durant anys estudiant una substància, anomenada Oleoil-estrona, que semblava interferir no solament en els mecanismes a curt termini de la ingesta, sinó també sobre el ponderostat.

Noves estratègies des de la Universitat de Barcelona

Al Departament de Nutrició i Bromatologia de la Facultat de Biologia, un grup de recerca format per diversos científics com Xavier Remesar i Marià Alemany, va estudiar durant més d'una dècada una espècie molecular de l'estrogen: l'oleoil estrona.

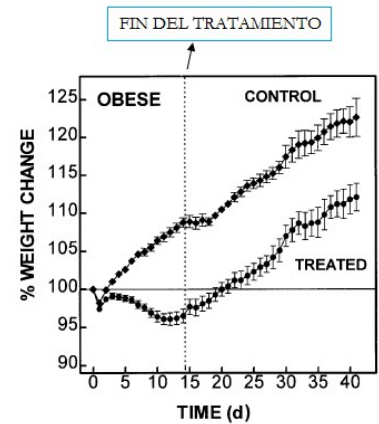
Van proposar que es tractava d'una substància secretada pel teixit adipós que informaria al cervell de la quantitat de reserves acumulades, participant en la regulació del ponderostat. El seu caràcter lipofílic la feia una candidata idònia per a això, ja que li permetia travessar la barrera hematoencefàlica sense problemes i arribar així al centre regulador del pes.

Per estudiar-la van decidir administrar-la en rates i van trobar que permetia una pèrdua de pes molt important, principalment d'aigua i greixos, mantenint els nivells de proteïna corporals. L'efecte s'aconseguia en produir una reducció de la ingesta juntament amb el manteniment de la despesa energètica (termogènesi) i una disminució de la síntesi de lípids així com una major mobilització d'aquests.



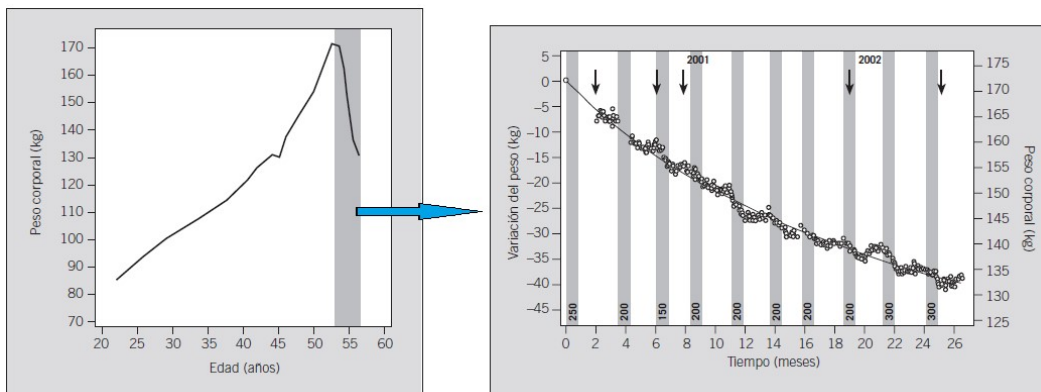
L'avantatge que suposava aquest fàrmac potencial contra l'obesitat era que en lloc de lluitar contra l'homeòstasi del cos pretenia ser capaç d'actuar directament sobre el ponderostat i reajustar-ho, a més d'actuar sobre els centres de la gana i la sacietat.

L'administració en rates va donar resultats positius tant en els mecanismes a curt termini com a llarg termini del control de la ingesta: l'oleoil estrona no inhibia la gana però induïa l'aparició primerenca de la sacietat, conduint a una menor ingesta, i les rates no presentaven efecte rebot al final del tractament, evidenciant un reajustament del ponderostat cap a pesos més baixos que a l'inici del tractament. L'ús d'oleoil estrona significava, per tant, un parèntesi aprimant en rates obesas sense cap efecte advers aparent, ja que no mobilitzava proteïnes corporals i mantenia la glucèmia malgrat disminuir lleugerament els nivells d'insulina, segurament a causa d'un augment de la sensibilitat a l'hormona.



Però feia falta comprovar que no es generessin efectes adversos per la naturalesa estrogènica del fàrmac. Es provaren diferents dosis i diferents formes d'administració i es va veure que a dosis orals amb efectivitat aprimant no es generava cap efecte estrogènic directe, ja que l'oleoil estrona malgrat poder convertir-se a estrona, aquesta presentava uns efectes estrogènics molt lleus i l'organisme era capaç d'eliminar el possible excés generat. A més, l'oleoil estrona resultava molt poc afí als receptors de les principals hormones estrogèniques, com van demostrar en estudis de corbes de competència.

En vista de l'efectivitat en rates i de l'absència d'efectes adversos directes aparents, un dels investigadors va decidir prendre l'oleoil estrona com a tractament mancant alternatives viables per tractar una obesitat mórbida que se li havia desenvolupat al llarg de la vida. Es va establir una dosi diària amb esmorzar sòlid i va calcular una dosi adequada per a ell tenint com a base la dosi òptima establerta en rates. Durant dos anys va anar probant diferents dosis i períodes de descans i finalment es va establir un tractament estàndard de 200 µmol/dia durant 3 setmanes seguides d'un període de recuperació de 7 setmanes. En tot aquest temps no es van introduir restriccions dietètiques ni calòriques i els resultats van ser extraordinaris! En 2 anys va perdre gairebé 40 kg i va baixar el perímetre de cintura 26 cm i l'IMC un 22%.



Semblava que havien trobat no solament un tractament per a l'obesitat sinó a més una possible cura. Però malgrat aquests resultats positius, actualment l'estudi de l'oleoil estrona es troba aturat mancant inversors interessats. El grup va haver de deixar d'investigar la molècula per falta de finançament i no sembla haver-hi esperances de poder continuar.

Aquest fracàs evidencia la necessitat de seguir invertint en recerca, doncs l'obesitat és una afecció complexa de la qual es desconeixen molts aspectes i per la qual no hi ha cura, essent una malaltia que, si bé no et mata directament, et condueix a un estat que fàcilment pot derivar en malalties mortals.



“Un obès pot tenir més estrògens que una dona”



Xavier Remesar Betlloch

És investigador i professor de Nutrició a la Universitat de Barcelona.

La inquietud que el va portar a interessar-se per la biologia va ser què passava dins l'organisme a nivell cel·lular. Ha tingut interès en estudiar problemes metabòlics i es considera afortunat per haver-s'hi pogut dedicar. Els seus principals interessos en recerca han estat, entre d'altres, l'estudi del metabolisme dels aminoàcids i l'estudi del síndrome metabòlic, principalment enfocat en trobar una aproximació farmacològica nova pel tractament de l'obesitat. Ha obtingut 1 patent i ha publicat més de 200 articles en revistes revisades per experts.

Per què és important estudiar l'obesitat?

Està claríssim que l'obesitat és un problema de salut pública global, és l'epidèmia del segle XIX. Fins i tot en països en vies de desenvolupament comença a tenir taxes de prevalença importants. És un factor que en molts casos determina una pitjor qualitat de vida i moltes vegades també porta a l'escurçament de la vida de la persona que la pateix. Hi ha obesos a qui no els agrada que els hi diguin malalts, però des del punt de vista mèdic és evident que ho estan, és un conjunt de patologies. Val la pena saber què passa darrere de tot això.

Ha dit que l'obesitat també afecta a països en vies de desenvolupament. Com s'encaixa que en un mateix lloc coexisteixin la malnutrició i l'obesitat?

Hi ha dos punts a tenir en compte. Per un costat, tot i tractar-se d'un país en vies de desenvolupament sempre hi haurà gent amb molts recursos que pot arribar a convertir-se en obesa per un excés d'ingesta. Per l'altre, les persones amb menys recursos tenen més difícil accedir a informació i a aliments de qualitat i portar una dieta equilibrada.

La gent és conscient de tot el que pot comportar l'obesitat?

Home, avui en dia el factor salut és un bé social. Per tot arreu es parla de la necessitat de cuidar-se i mantenir la salut, i això passa per mirar de portar una bona dieta i per practicar exercici físic. Difícilment trobaràs algú a la societat actual que no digui que el menjar pot condicionar l'estat de salut global, i en particular l'obesitat, i que no cregui que practicar exercici físic és saludable. Fa 30 anys sorties a la Diagonal i no veies ningú corrent. Ara hi surts i hi veus un munt de gent.

Llavors, com és possible que continuïn aquests nivells alarmants d'obesitat al món?

Un aspecte molt implicat en la projecció de l'obesitat és tenir en compte la societat a la que vivim i no tan sols la dieta. Fem una vida completament sedentària: agafem l'ascensor per pujar uns quants pisos, ens desplaçem en cotxe a tot arreu...i per tant, tenim una menor despesa energètica. Això unit a que mengem massa ja tenim el combo perfecte per incrementar de pes.

I cada vegada hi ha més obesitat infantil.

Per què? Perquè els nens no juguen. En un estudi fet a un institut dels Estats Units on es mirava la diferència entre estar a les hores d'esmorzar i dinar tancats en una sala jugant a jocs d'ordinador respecte a estar jugant al pati. A final de curs van veure que, malgrat tots seguien una mateixa dieta més o menys controlada, els que estaven a la classe jugant a jocs d'ordinador presentaven un augment de pes més elevat que no pas els altres.

Es mouen menys i mengen igual.

Igual o més. Per exemple, nens que tenen l'hàbit de menjar mirant la televisió tendeixen a menjar en excés.

Actualment s'enceten moltes campanyes destinades a promoure una dieta sana acompanyada d'exercici. Per què no causen l'impacte que haurien de produir?

Per una banda està la pressió del que entra per la vista i tot el màrqueting rere els productes alimentaris. Per una altra banda la historia familiar, entesa com l'afavoriment de l'excés d'ingesta per part de generacions anteriors a la nostra, o en altres paraules, la típica cullerada de més que et posa la iaia sempre que vas a dinar.

Sembla mentida que el menjar abundantment ens emmalalteixi.

Pot costar d'assumir però és cert. Si a la dieta que se'ns sol recomanar d'unes 2.000-2.500 kcal li rebaixes un 10% aproximadament pots viure bé sense arribar a passar gana i cobrint perfectament les necessitats del teu organisme. És més, hi ha estudis en animals on s'ha vist que restringint l'energia ingerida per la dieta aquests viuen més, i això se suposaria aplicable a humans. Sempre i quant la teva dieta fos equilibrada, evidentment.

Creu que la societat ha crucificat l'obesitat?

I tant. Hi ha estudis psicològics fets en nens de 3 anys als que se'ls hi ensenyen fotos d'individus normals i d'individus obesos, i posen mala cara quan veuen les dels obesos. Moltes vegades els resultats d'enquestes mostren que els individus obesos són considerats febles des del punt de vista de voluntat perquè es té la visió de que s'han engreixat perquè mengen massa, que no són capaços de fer l'esforç de deixar de menjar per aprimar-se, que són bruts, deixats,... i moltes vegades aquesta opinió generalitzada es veu reflectida als estereotips que mostren a les pel·lícules, per exemple. I això no és així. La major part dels obesos pateixen, no només físicament per tot el que comporta l'obesitat sinó a l'hora d'encaixar en la societat.

Tan difícil és?

Tot depèn del grau del que parlem. Si estem parlant del sobrepès típic on sobren un parell de quilos evidentment és suportable, però si ja ens referim a un obès com a tal aquest es troba amb un munt de dificultats a l'hora de fer la seva vida quotidiana. Fins i tot va a buscar feina i li donen abans a un individu prim perquè un obès no ven salut. S'ha plantejat també si realment s'han de malgastar recursos de salut pública en cuidar un individu obès que ha arribat a engreixar-se tant sense posar-hi fre. Aquest individu és més probable que desenvolupi un infart de miocardi, per exemple, que no pas un individu dins d'un pes saludable. Per què fer-nos càrrec d'un individu que no ha tingut voluntat d'aprimar-se?

I realment no és així de senzill, un no s'engreixa només pel gust de menjar.

Clar, l'aspecte ambiental on pot estar inclosa la dieta és important a l'hora de desenvolupar l'obesitat, però cada vegada es troba un major pes del factor genètic. S'estan descobrint gens implicats o que poden participar en el mecanisme de desenvolupament de l'obesitat. Tenim una loteria genètica que ens ha donat uns gens en particular i que ens condicionaran per tenir una major o menor tendència a l'obesitat.

Per això hi ha persones que mengen molt i poc equilibrat i tot i així estan primes, mentre d'altres portant uns millors hàbits alimentaris sempre tenen uns quilos de més. Quines recomanacions, com a expert en nutrició, faria a una persona amb tendència a l'obesitat?

La vida s'ha de gaudir i el que no poden fer és estar tota la vida fent dietes restrictives i passant gana. Els recomanaria no fer excessos i compensar la càrrega genètica que els dificulta perdre pes fent exercici en la mesura que sigui possible, ja sigui caminant una hora al dia.

Està molt de moda fer dieta però realment seria més important fer exercici mentre portis uns bons hàbits alimentaris?

Sí, és a dir, com a bons hàbits jo entenc menjar de tot, no privar-te de res però en proporcions adequades, sense excedir-se ni centrar la dieta en un tipus concret d'aliment. I fer exercici pot ser tan senzill com baixar del bus o del metro dues o tres parades abans de la que està just a sota de casa teva i fer la resta del trajecte a peu.

Que me'n diu de la frase: "estàs gras, fes una dieta i aprimaràs".

Si el que pateixes és un lleuger sobrepès, fent una dieta restrictiva, eliminant un percentatge de la energia ingerida per la dieta, probablement t'aprimaràs uns quants quilos sense gaire problema. Però després la majoria de cops els recuperes.

Què falla en una dieta? Com és que recuperes el pes després de fer una dieta?

Se suposa que el teu pes està en una situació d'equilibri i l'energia que tu estàs ingerint és exactament l'energia que estàs gastant. Aquesta és la hipòtesi de la que es parteix a l'hora de formular una dieta i per tant, si disminueixes l'energia que ingereixes limitant el que menges, al mantenir-se la despesa energètica tot el diferencial d'energia haurà de ser administrat per la mobilització de les reserves de greix. El que les dietes no tenen en compte és que l'organisme s'adapta a l'energia que ingereix, amb la qual cosa intentarà igualar la despesa energètica a aquesta menor disponibilitat d'energia ingerida. En aquest punt la persona deixarà de perdre pes. "Ah, és que no fas bondat i no segueixes la dieta!" Doncs no necessàriament, sinó que el teu cos té establert un cert pes corporal com a referència que cal mantenir i intentar canviar aquest pes és una lluita contra la pròpia homeòstasi del cos, contra el propi regulador de tot el procés, el ponderostat. Que al fer la dieta aconseguixes arribar a aquest punt on el cos interpreta que tens el pes "ideal", perfecte. Que no, doncs el teu organisme, fins i tot encara que només variïs lleugerament la ingesta al deixar la dieta, tendirà a acumular més energia per recuperar el pes que considerava correcte.

Aleshores, quin és el procediment dietètic més eficaç per perdre pes, si n'hi ha?

La millor dieta que es pot fer és agafar el teu plat de menjar i de la ració que t'has posat, treure'n una petita porció. O menjar en plats de postres en comptes de plats grans. Intentar

menjar el mateix que fins aleshores però disminuint la quantitat. Si comences a fer dietes restrictives que et diuen ara no mengis això, ara no mengis lo altre, un comença a incomodar-se i la dieta es fa feixuga. El que no es pot fer de cap manera és la bestiesa de fer dietes com les cetogèniques, en les que està prohibit menjar glúcids. Aquestes es basen en que al no menjar glúcids es força l'ús dels lípids acumulats com a energia, amb la qual cosa hi haurà una mobilització de greix que et farà perdre pes. I això és cert, però arriba un moment que el teu organisme entra en cetosi i aquesta situació inhibeix la termogènesi, amb la qual cosa la dieta deixa de funcionar. I a més, després tornes a recuperar el pes.

Ha introduït el concepte de ponderostat com a regulador del pes. Què és exactament?

No se sap exactament com funciona el ponderostat. Hi ha moltes molècules implicades en la seva regulació, des de la leptina, passant per les hormones i per una pila de pèptids intestinals i neuropèptids. Tots ells, actuen a nivell hipotalàmic i s'encarreguen del control del pes. Fem una analogia, al igual que el termostat d'una nevera pot estar establert a una determinada temperatura i glaçar els aliments més o menys, el ponderostat o els processos que hi ha al darrere poden estar condicionant el manteniment d'un determinat pes que pot ser més alt o més baix.

I està determinat genèticament?

Evidentment, però es pot modificar. Com a exemple un estudi que va veure que les dones d'Holanda que havien estat embarassades durant la fam holandesa de l'hivern de 1944 (últim hivern de la Segona Guerra Mundial) van tenir fills que presentaven una major tendència a l'obesitat. En aquest cas la restricció de la dieta de la mare havia condicionat que el fill en el moment de tenir accés a una dieta normal s'engreixés més.

Tot i no tenir el genotip estalviador?

Això mateix. D'alguna manera una dieta restringida per part de la mare informaria al fill de que no hi ha gaire aliment a l'ambient i el prepara per sobreviure en aquesta situació de fam. Les persones amb tendència a l'obesitat són més eficients energèticament.

Si és possible que no tenint el genotip estalviador s'acabi desenvolupant un fenotip estalviador per la privació d'aliments a l'ambient intrauterí, no hauria de ser igualment possible revertir aquest genotip estalviador donant una dieta abundant a les embarassades?

Si això fos així no hi hauria tants obesos! El que li arriba al fetus és una determinada quantitat d'aliment. Un excés d'energia ingerit per la mare se'l queda ella, el fetus només detecta que li arriba prou aliment com per desenvolupar-se correctament.

És cert que pares obesos tenen nens obesos?

Les estadístiques diuen que els fills de pares obesos tenen tendència a ser obesos. Per què? Doncs perquè hereten una genètica però a més uns hàbits.

Parlant de gens, la selecció natural ha seleccionat el genotip estalviador perquè era evolutivament favorable, però a l'actualitat ja no ho és. La selecció natural pot jugar algun paper a la societat actual i permetre que el nostre cos s'adapti a aquesta abundància d'aliments?

Doncs realment no sabia què dir-te, perquè en aquests moments nosaltres som capaços de modificar molt profundament el nostre ambient. A l'època dels nostres avantpassats si un era més capaç d'emmagatzemar l'energia al menjar tenia més probabilitats de sobreviure i deixar descendència, però actualment tenir descendència no és cap problema per a les persones obeses. En aquests moments potser, vist des d'una perspectiva a curt termini, podríem estar posant entrebancs a l'acció de la selecció natural.

Abans ha introduït la idea de que el nostre cos determina el nostre pes mitjançant un ponderostat i ha parlat de tota una sèrie de molècules que hi estarien implicades. És ben sabut que quan una dona arriba a la menopausa presenta una major tendència a engreixar-se. Juguen algun paper les hormones sexuals en l'establiment del ponderostat?

La dona quan arriba a la menopausa, amb tot el respecte, es torna "com un home" en el sentit de que deixa de tenir un superàvit d'estrògens. Aquests estrògens l'estan defensant de l'augment de pes perquè són activadors de mecanismes de generació de calor i contribueixen a la termogènesi. Abans dels 50 anys l'obesitat de les dones és sobretot a nivell de cuixes i en el moment que entren a la menopausa comencen a incrementar de pes per culpa de l'acumulació de greix a nivell abdominal.

El més perjudicial, no?

Així és. El greix que es diposita al abdomen és molt més reactiu des del punt de vista de l'afavoriment de l'augment de lípids circulants, que condueix a tota una sèrie de problemes, que no pas el greix que es diposita subcutàniament.

El vostre estudi precisament se centrava en un fàrmac en potència per l'obesitat que regularia aquest ponderostat. Després de veure els resultats dels vostres estudis es veu evident l'ús de l'oleoil estrona com a agent aprimant, però què us va portar a investigar-la com a candidat anti-obesitat?

Doncs una pregunta molt senzilla: per què al teixit adipós els andrògens es converteixen en estrògens i aquests es converteixen en ésters d'estrogen que són emmagatzemats? Per què ho fa això l'organisme? Poden tenir alguna funció en el ponderostat?

Hormones feminitzants al teixit adipós?

Un individu obès pot tenir més estrògens que qualsevol dona, i no precisament feminitzants. Dins dels estrògens concretament es troba l'estrone, amb efectes estrogènics molt limitats. Aquesta estrone és la que s'esterifica i forma ésters d'estrogen, el principal dels quals està format amb un àcid oleic, d'aquí el nom oleoil estrone.

Després d'estudiar-la durant tants anys, creieu que l'oleoil estrone juga un paper sobre el ponderostat equiparable al de la leptina i les adipocines al informar al cervell de la quantitat de reserves del cos?

Això mateix. En l'ajustament del ponderostat hi actuen moltes molècules i l'oleoil estrone seria una més.

I com és que no se sent a parlar de l'oleoil estrona com se sent de la leptina?

La leptina va esclatar més o menys als anys que nosaltres vam començar a investigar l'oleoil estrona. Això òbviament va ajudar a enfosquir la notícia. Tothom ha buscat la leptina perquè es va dir que seria la molècula que ajudaria a trobar la solució per l'obesitat, i resulta que finalment només és una opció de tractament per a persones amb un tipus molt concret d'obesitat causada per mutacions en gens de la leptina. L'oleoil estrona pràcticament només l'hem investigat nosaltres.

Per què es va acabar el finançament?

A l'hora de fer les proves en humans, l'empresa encarregada de fer els assajos clínics va donar una dosi molt baixa als malalts, malgrat els vam advertir que no hi hauria efectes a tan baixa dosi. Els resultats evidentment, no van ser significatius i els nostres inversors van decidir tancar l'aixeta, malgrat no produís cap efecte advers.

Continueu actius en busca de finançament?

Portem cinc anys en "stand by". Fins aleshores havíem fet diversos intents.

Esperes que l'estudi de l'oleoil estrona es pugui completar algun dia?

El nom oleoil estrona està cremat. Hem trobat una molècula derivada que hem anomenat W, una suposada forma activa de l'oleoil estrona, que potser ens podria permetre continuar els estudis des d'aquí.

O sigui que les esperances estarien posades en la desconeguda molècula W.

Sí, però sembla complicat poder continuar.

“L’obesitat i el sobrepès són un negoci molt gran”



Marià Alemany

És investigador i professor de Nutrició a la Universitat de Barcelona.

És un apassionat del coneixement i l’ensenyament i no vol jubilar-se. Els seus principals interessos en recerca han estat, entre d’altres, l’estudi del metabolisme del glicogen, el metabolisme dels aminoàcids i, més tard, l’estudi del síndrome metabòlic, principalment enfocat en trobar una aproximació farmacològica nova pel tractament de la obesitat: l’oleoil-estrona. Fou qui decidí provar el fàrmac en si mateix a falta d’altres solucions viables per al tractament de la obesitat i la ferma creença de l’encert dels seus estudis.

Ha escrit 7 llibres, ha obtingut 7 patents i ha publicat al voltant de 300 articles en revistes revisades per experts. Ha obtingut 5 premis rellevants, incloent el Wasserman Award, de la European association for the Study of Obesity.

Per què no es veuen animals obesos a la natura?

Això no és pas perquè no pugui donar-se la obesitat, sinó perquè no permet la supervivència dels animals. Els obesos desapareixen a la naturalesa. L’obesitat és un model interessantíssim, ja que va contra la idea biològica. Posem per exemple un nyu. Els nyus quan han de travessar un riu ho fan tots alhora perquè si hi ha cocodrils potser es mengen a un però la resta passarà. Si tu els mires veuràs que no hi ha cap de gras però tampoc n’hi ha cap de prim, tots tenen la mateixa mida. Per què? Dons perquè si resulta que ets un nyu gras quan comencin a córrer et quedes l’últim i se’t mengen. Per contra, si tens poc greix corres més i en aquest sentit estàs afavorit, però quan arriba la sequera i no hi ha menjar has de viure de les reserves i si no en tens prou no pots sobreviure. La clau està en ser ni gros ni prim sinó tot al contrari, cal un pes exacte.

I aquí és on entra en joc el ponderostat.

Exacte. El ponderostat serveix per ajustar el nostre pes segons la nostra edat. La quantitat de greix que tens ha de ser suficient com per sobreviure en èpoques de falta de menjar però no ha de ser massa per no comprometre la mobilitat.

Els homes tenen tendència a emmagatzemar el greix a la part abdominal i les dones a cuixes i malucs. Per què aquesta distribució del greix diferencial per sexes?

Tot té la seva explicació biològica. El greix està clar que a algun lloc l’has de ficar, i s’han seleccionat zones del cos que pertorben el mínim possible. Les dones no poden tenir les seves reserves a la part abdominal perquè quan queden embarassades els hi surt el “bombo”. Els homes, per contra, el concentren a la part abdominal perquè al córrer no els hi genera cap molèstia i a més proporciona aïllament i protecció dels òrgans.

Com hem arribat al punt que la obesitat sigui un problema tan estès?

Ha passat una cosa que no havia passat mai a la història de la terra: el síndrome metabòlic, hem de lluitar contra un excés de nutrients. Fins ara sempre faltaven i la idea era aconseguir-ne, conduint a desenvolupar la resistència a insulina, per exemple, característica del genotip estalviador. Si a això li sumes que en aquesta societat l’obesitat no compromet la supervivència, ja ho tens. A la natura per sobreviure calen dues coses: aconseguir aliment ja sigui matant algun animal o recol·lectant algun fruit i evitar que se’t mengin. Això

representa tenir una certa forma física. Nosaltres hem portat el nostre ambient a tan bon punt que no cal que tinguem una bona forma física per sobreviure.

Com és que amb l'existència de tractaments no es frenen aquests números?

Ah, que hi ha tractaments? No ho sabia.

L'orlistat i la cirurgia bariàtrica, no?

No hi ha tractaments vàlids per la obesitat, ni un. La cirurgia bariàtrica no és un tractament per la obesitat, és una mutilació del tub digestiu perquè aprofitis menys aliment, cosa que es pot aconseguir menjant menys sense la necessitat d'haver de passar per una intervenció quirúrgica. Pots arribar a estar en una situació de dèficit nutricional etern, obès i desnodrit. I respecte l'orlistat, l'única utilitat que li veig és contra la tos. L'orlistat impedeix que absorbeixis el greix, de manera que tot es queda a l'intestí i es filtra tot i tenir l'esfínter ben tancat. En aquestes condicions no t'atreveixes a tossir.

Home però diuen que t'ajuda a deixar de menjar greix.

Clar, no t'atreveixes a menjar greix. Però realment cal ser tan idiota com per necessitar prendre un fàrmac que et farà mal per deixar de menjar greix? Doncs no en mengis i llestos!

En quant a les dietes, avui en dia hi ha un munt de productes alimentaris pensats per mantenir la figura, que si aliments light, baixos en greix, menys de tantes kcal...Són realment útils aquests aliments?

És tot un invent de les indústries. L'obesitat i el sobrepès són un negoci molt gran. Aquests aliments si t'agraden doncs perfecte, menja'ls, però no pensis que serviran per solucionar-te el sobrepès. Hi ha la creença de que amb aliments es pot curar tot i no és així. Els aliments light, per exemple, són una definició comercial. Hi ha maioneses light, que en comptes de tenir un cert percentatge de greix en tenen una mica menys. Doncs si vols menjar menys greix posa't menys maionesa i no caldrà que et compris la light. Ens prenen el pèl de la manera més escandalosa. La indústria alimentaria ens recomana menjar el que més li interessa, i el resultat és d'aquests interessos és la piràmide alimentaria.

La piràmide alimentaria?

Aquesta és només un altre exemple de les moltes recomanacions dietètiques que es fan i que tenen molta més relació amb interessos comercials i econòmics que no pas amb millores de salut.

Abans de decidir prendre's la oleoil estrona, havia provat algun altre mètode per aprimar-se?

Sí, vaig fer dieta una vegada, als 20 anys. Una dieta hipocalòrica brutal, de 600 kcal, i la vaig fer estricta. Vaig perdre 20 kg en 4 mesos però patia marejos, tenia problemes cardíacs, vaig tenir un parell de síncope, una caiguda... Em vaig adonar de que no podia passar-me la vida així perquè em moriria d'una manera o altra. Vaig intentar durant una temporada seguir amb la dieta i prendre'm dos caramels al dia, a mitja tarda i a mig matí, per intentar mantenir la glucèmia. Només amb això ja vaig començar a engreixar-me mig quilo per setmana, a més del fet que les dietes no són efectives a llarg termini perquè tendeixen a revertir. Només en un mes ja havia recuperat els 20 kg. El meu ponderostat lluitava contra tot això i fer dieta no era una solució, el ponderostat estava ajustat en un pes massa elevat.

Per què es desajusta el ponderostat i passa a exigir un pes més elevat?

No hi ha una sola resposta a aquesta pregunta. Hi ha molts factors implicats en l'establiment del ponderostat i no se sap ni la meitat. El ponderostat pot desestabilitzar-se per múltiples motius: per un excés de greix a la dieta, per estrès, per una depressió, per una base genètica...En una situació de desajust, tots els mecanismes del teu cos lluitaran contra qualsevol dieta que facis per mantenir el greix corporal al nivell que indica el ponderostat. Quan el pes arribi al nivell que el cos té establert com a correcte, el pes de l'individu s'estabilitza: tot i menjar poc no t'aprimes, però si menges molt tampoc engreixes més. Es manté el nivell.

Per tant, una persona obesa ho és per un problema de ponderostat?

Exacte. El que té una persona obesa és que el ponderostat el té massa alt. Si la causa de la obesitat fos tan sols un excés d'ingesta, una persona que mengés molt continuaria augmentant de pes tota la vida. Per això precisament vam decidir buscar una molècula que pogués estar implicada en el ponderostat i estudiar el seu paper en busca d'un fàrmac per l'obesitat.

L'oleoil estrona.

Un candidat idoni: lipòfila i per tant travessa la barrera hematoencefàlica, petita, no proteica...característiques dels esteroides, com l'estrona. El vam sintetitzar, el vam provar i va resultar que funcionava.

Què el va empènyer a prendre's l'oleoil estrona com a tractament?

De sempre he tingut sobrepès, i he tendit a incrementar de pes, però res fora d'una relativa normalitat fins que, quan ja havia començat a estudiar la oleoil estrona, vaig tenir un problema de cor, una arítmia, i el metge em va receptar un fàrmac β bloquejant pel cor. Aquest fàrmac em va fer agafar 30 kg en un any i vaig acabar que no em podia moure ni respirar amb normalitat. Vaig anar al metge i li vaig demanar que em canviés la medicació a un fàrmac $\beta\alpha$ bloquejant i vaig deixar d'engreixar-me, però seguia estant molt malament. Tenia un pronòstic de vida d'un any i vaig pensar: tinc un producte que en rata funciona de conya, provem-ho.

I va funcionar.

Vaig perdre 40 kg en 2 anys mantenint una dieta a la que no m'estava de res: prenia Coca-cola, menjava greix...

Ha patit efecte rebot després del tractament?

No. Vaig patir un molt lleuger efecte rebot al cap dels anys, en cap cas comparable al que succeeix amb les dietes, i des de fa anys mantinc el meu pes corporal mengi el que mengi.

Va reajustar realment el seu ponderostat?

Em va reajustar el ponderostat, efectivament. Però el continuo tenint massa alt perquè el tractament amb oleoil estrona perd efectivitat amb l'estrès per culpa dels glucocorticoids, i jo en pateixo. Tot i així vaig perdre una quantitat important de pes fins que vaig haver-ho de deixar.

Es planteja continuar amb el tractament?

Si aconseguís treure'm l'estrès el seguiria, i tant. Home, perdre 10 quilets em vindria molt bé.

Com és que una possible cura per la obesitat com és l'oleoil estrona no ha generat el gran impacte que, se suposa, hauria de causar?

Tot depèn dels medis de comunicació, de les empreses i dels interessos dels qui tenen el capital invertit en el producte. A les notícies surten de tant en tant grups de recerca explicant que han trobat una cosa meravellosa, surten de fons uns quants científics pipetejant...tot molt bonic. I ja no es torna a parlar mai més del tema. Això respecte a l'impacte mediàtic, però hi ha altres interessos pel mig. Tothom vol tractar la obesitat però ningú vol curar-la. Una cosa és tractar un obès, donar-li una pastilla cada dia durant tota la vida que costa tants diners, i l'altra és donar-li una pastilla que val el mateix però durant un període de temps concret fins a curar la malaltia. A més, al ser un estrogen, l'oleoil estrona és molt fàcil d'atacar pels possibles efectes estrogènics que podria causar, tot i haver-se vist que no apareixen fins a dosis molt superiors a les necessàries pels seus efectes aprimants.

Quan la va prendre va notar algun efecte estrogènic advers?

No. És més, tinc els resultats dels nivells d'estrogen en sang, els valors d'oleoil estrona i els valors d'andrògens que tenia durant el tractament i tots estaven dins de la normalitat.

No interessa una cura?

Això sembla. Els estudis en humans van fer-se a càrrec d'una empresa a una dosi tan baixa que era evident que no donarien resultats significatius, estaven dissenyats per fracassar. Quan vaig tractar-me amb oleoil estrona vam arribar a establir una dosi que donava resultats i un tractament amb períodes de descans efectiu, que no es va tenir gens en compte a l'hora de dissenyar aquestes proves en humans. Ara si busquem finançament ens trobem amb que des de fora es veu com un estudi fracassat i a més fer els estudis que toca representaria fer una inversió molt gran que ningú està disposat a fer.

Això de cara a la indústria, però quan va sortir la notícia dels vostres estudis no va haver-hi gent corrent interessada per la oleoil estrona?

Centenars de cartes, moltes, encara les tinc. Gent que em deia que em comprava el producte pel preu que li demanés.

I tot i així ningú amb els recursos necessaris per a seguir la investigació hi està interessat.

És més, la FDA ha posat uns requisits per al desenvolupament d'un fàrmac contra la obesitat que són impossibles d'acomplir. Ha de ser un producte que amb un tractament que duri uns 2 anys no ha de produir ni un sol efecte secundari. No hi ha un sol producte al mercat per qualsevol malaltia que compleixi això. Que m'ho diguin a mi que em vaig engreixar 30 kg per culpa d'un fàrmac contra les arítmies.

Però vostè no va notar cap efecte secundari amb el tractament.

Advers no. Vaig notar només un efecte secundari molt curiós: em va començar a venir molt de gust la carn durant un temps. Amb la dosi que volíem establir pel tractament no estava previst trobar cap efecte secundari advers.

Si tingués diners continuaria investigant l'oleoil estrona?

Crec que seria la meva obligació fer-ho, si puc ho faré, però no crec que puguem continuar.

Bibliografia:Introducció i cos de l'article:

José Enrique Campillo. *El mono obeso*. Primera edición actualizada. Drakontos Bolsillo, 2010. ISBN 978-84-9892-205-9.

Javier Casado, Miquel Llobera, Francesc López, Ignasi Ramírez, María Soley. *Cos antic, entorn modern. El nostre cos està preparat per a la vida moderna?*. Omnis cellula y Publicacions i edicions de la Universitat de Barcelona, 2010. ISBN 978-84-475-3445-6.

Marta Garaulet Aza. *Obesidad. Causas y consecuencias. Una aproximación al conocimiento de las bases moleculares de la obesidad y su relación con la distribución del tejido adiposo*. Editec@Red, 2003. ISBN 84-933122-1-2.

Jeffrey S.Flier, Eleftheria Maratos-Flier. *¿Por qué engordamos?*. Investigación y Ciencia, 4º Trimestre 2011.

David H.Freedman. *Combatir la obesidad*. Investigación y Ciencia, 4º Trimestre 2011.

Marion Nestle. *Dietética elemental*. Investigación y Ciencia, 4º Trimestre 2011.

Pàgina web oficial de la OMS: www.who.int/es/

Grup d'investigació:

Sanchis D, Balada F, Grasa MM, Virgili J, Peinado J, Monserrat C, Fernández-López JA, Remesar X, Alemany M. *Oleoyl-estrone induces the loss of body fat in rats*. International Journal of Obesity, 1996, 20: 588-594.

Balada F, Sanchis D, Grasa MM, Virgili J, Estruch J, Fernández-López JA, Remesar X, Alemany M. *Effect of the slimming agent oleoyl-estrone in liposomes on the body weight of Zucker obese rats*. International Journal of Obesity, 1997, 21: 789-795.

Sanchis D, Adán C, Ardévol A, Grasa MM, Cabot C, Balada F, Vilà R, Estruch J, Puerta M, Fernández-López JA, Remesar X, Alemany M. *Short-term treatment with oleoyl-oestrone in liposomes (Merlin-2) strongly reduces the expression of the ob gene in young rats*. Biochem. J, 1997, 326: 357-360.

Adán C, Cabot C, Vilà R, Grasa MM, Masanés RM, Esteve M, Estruch J, Fernández-López JA, Remesar X, Alemany M. *Oleoyl-estrone treatment affects the ponderostat setting differently in lean and obese Zucker rats*. International Journal of Obesity, 1999, 23: 366-373.

Tang V, Torregrosa C, Remesar X, Alemany M. *Dietary oleoyl-estrone delays the growth rate of young rats*. European Journal of Nutrition, 2001, 40: 17-22.

Cabot C, Grasa MM, Massanés RM, de Matteis R, Cinti S, Fernández-López JA, Remesar X, Alemany M. *Oleoyl-estrone does not have direct estrogenic effects on rats*. Life Sciences, Elsevier, 2001, 69: 749-761.

Alemaný M, Fernández López JA, Petrobelli A, Granada M, Foz M, Remesar X. *Pérdida de peso en un paciente con obesidad mórbida en tratamiento con oleoil-estrone*. Med Clin, 2003, 121 (13): 496-9.

Vilà R, Cabot C, Villareal L, Monegal A, Ayet E, Romero MM, Grasa MM, Esteve M, Fernández-López JA, Remesar X, Alemany M. *Oleoylestrone is a precursor of an estrone-derived ponderostat signal*. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Elsevier, 2011, 124: 99-111.

Remesar X, Fernández-López JA, Alemany M. *Oleoylestrone*. Medicinal Research Reviews, Wiley Periodicals, 2011, 32 (6): 1263-1291.

Imatges:

Mapa de La Vanguardia, 2014.

Gràfics sobre l'estudi de l'Oleoilestrone dels articles usats per a la seva redacció.

Resta d'imatges pròpies.