

Nuestra historia evolutiva nos engorda

Alba Oliver Parra

Hace unos años, un grupo de investigación de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona planteó la hipótesis de que una molécula, denominada Oleoil-estrona, podía ser la clave para el desarrollo de un fármaco que no sólo trataría la obesidad sino que además... ¡supondría una cura! Este grupo de investigación, perteneciente al Departamento de Nutrición y Bromatología y formado por investigadores como Marià Alemany y Xavier Remesar, dedicó más de 10 años al estudio de esta molécula y llegó a encontrar resultados sorprendentes.

Si esto os ha despertado curiosidad no os perdáis este número en el que ahondaremos en las bases de la obesidad, el papel de la evolución tras su elevada incidencia y por supuesto, los tratamientos existentes y la necesidad de nuevas estrategias como la planteada desde la Universidad de Barcelona.

La obesidad en números

La obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial. Es una afección compleja que afecta a todos los países y a todas las edades. En 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró el nuevo síndrome mundial y en la actualidad constituye el trastorno nutricional y metabólico más prevalente del mundo.

El sobrepeso y la obesidad son definidos por la OMS como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Para estimar e identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos se utiliza frecuentemente el índice de masa corporal (IMC), un indicador de la relación entre el peso y la talla que se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su altura en metros (kg/m^2). La definición de la OMS es la siguiente:

Clasificación del IMC	
Insuficiencia ponderal	<18.5
Intervalo normal	18.5-24.9
Sobrepeso	≥ 25.0
Preobesidad	25.0-29.9
Obesidad	≥ 30.0
Obesidad de clase I	30.0-34.9
Obesidad de clase II	35.0-39.9
Obesidad de clase III	≥ 40.0



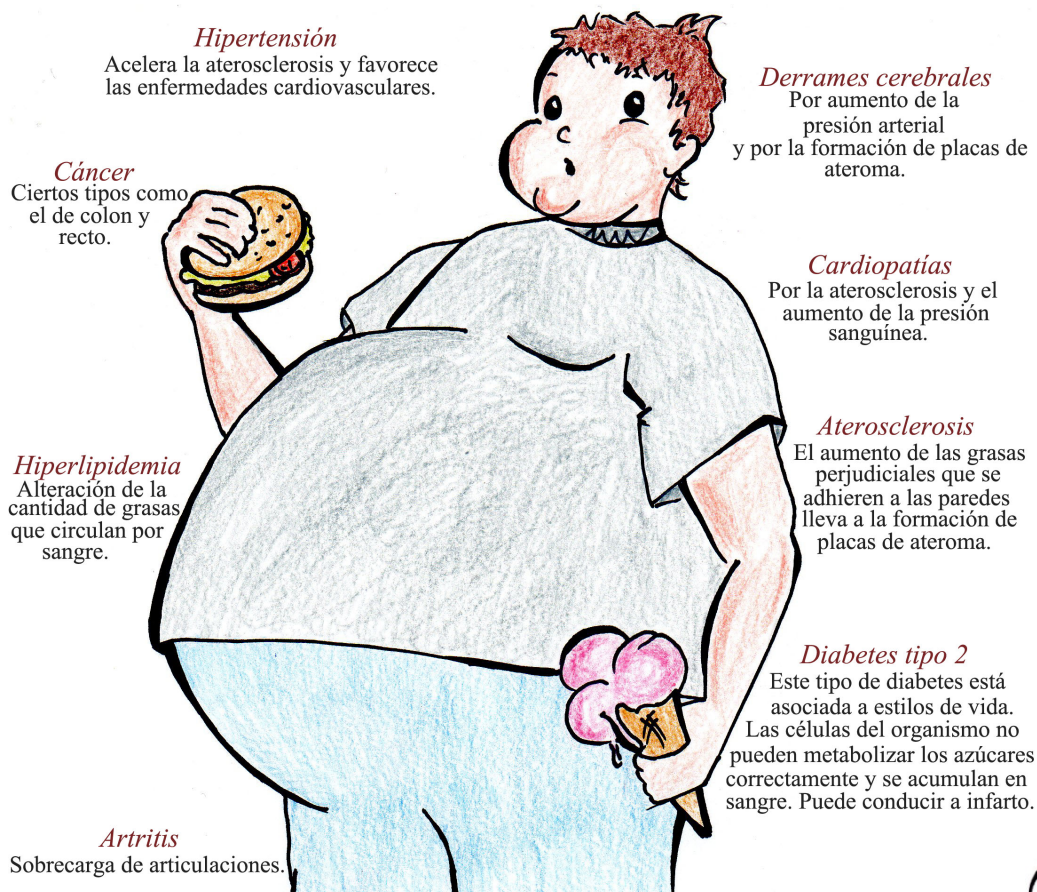
Tal y como se ve en la imagen, un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso, y un IMC igual o superior a 30 determina obesidad. Esta es una medida muy útil puesto que es igual para ambos sexos y para adultos de todas las edades. Sin embargo, hay que considerarla a título indicativo ya que puede no corresponder al nivel de grosor en diferentes personas. A pesar de

ser la más usada, existen otras técnicas de clasificación, como la medida del perímetro de cintura cuyos valores se consideran normales hasta 102 cm en el hombre y hasta 88 cm en la mujer.

Desde 1980, la obesidad se ha más que doblado en todo el mundo. Según datos del 2014, un 39% de la población adulta de 18 o más años (más de 1900 millones) padecía sobrepeso, de los cuales el 13% (más de 600 millones) eran obesos. Y no es una enfermedad que vaya en declive, sino más bien todo lo contrario. En España, alrededor del 15% de los adultos son obesos. Además, cada vez comienza su aparición en edades más tempranas. Ya en 2013, más de 42 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso y en Europa se estima que uno de cada cinco niños sufre sobrepeso u obesidad.

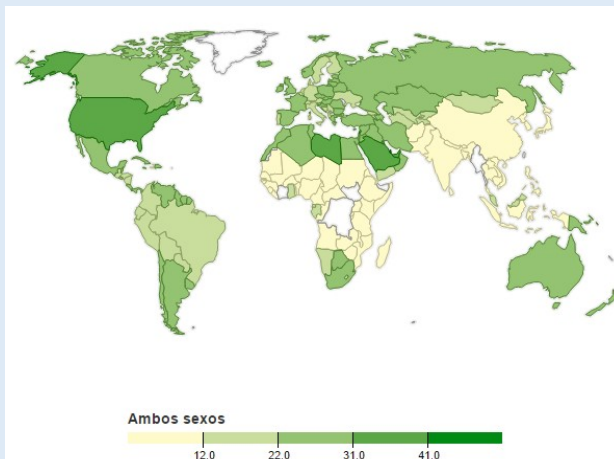
Se calcula que cada año mueren un mínimo de 2,8 millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso. Gran parte de las enfermedades que afectan a las sociedades opulentas pueden ser parcialmente explicadas por la obesidad. Se ha establecido una clara relación entre obesidad y ciertas enfermedades no transmisibles como son la hipertensión, los trastornos cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. Si se mantiene la tendencia actual, se cree que acabará superando al tabaquismo como causa principal de muerte prematura, así como de la reducción de la calidad de vida y los sobrecostes en la atención sanitaria.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo, y se ha establecido una clara relación entre estas y la obesidad.



¿A qué se debe ésta cada vez más elevada incidencia y prevalencia de la obesidad? Es obvio que algo no estamos haciendo bien. ¿Cómo es posible que el comer nos enferme? Resulta evidente pensar que se puede caer enfermo debido a la falta de alimento, pero que una de las causas principales de enfermedad y mortalidad sea el comer abundantemente resulta difícil de asumir. ¿Se trata de un problema biológico o social? ¿Por qué resulta tan fácil coger unos kilos de más y tan difícil deshacerse de ellos? ¿Existe algún tratamiento efectivo para la obesidad? Viendo los números resulta plausible la necesidad de encontrar solución a este problema, y son numerosos los estudios que se centran en hallar un tratamiento. En este artículo trataremos de dar respuesta a estas y otras preguntas, así como de explicar desde un punto de vista biológico lo que ocurre en un organismo obeso y cómo se llega a la acumulación excesiva de grasas.

Prevalencia de la obesidad en el mundo (2014)



La Vanguardia, El mapa de la obesidad en el mundo. Datos de la OMS.

La biología que subyace a la obesidad

Al igual que un coche necesita combustible para funcionar, nuestro organismo necesita energía para realizar todas sus funciones. Los alimentos, además de vitaminas, sales minerales y otros componentes esenciales para nuestro organismo, nos proporcionan esta energía, el ATP, la moneda de cambio energético de que dispone el cuerpo. Comer equivale a repostar en una gasolinera: el coche posee un depósito donde almacenar el combustible administrado y los humanos poseemos un depósito donde acumular energía ingerida. La función de acumular esta energía es llevada a cabo fundamentalmente por el tejido adiposo, las grasas, cuyo papel es esencial ya que permite disponer de energía en situaciones de no alimentación para mantener nuestras constantes y realizar actividades. A diferencia de un automóvil que cuando está apagado no consume, el cuerpo humano necesita energía constantemente para vivir, pues incluso en estados de reposo absoluto como puede ser dormir se requiere ATP para mantener el movimiento que permite la respiración y el bombeo del corazón, entre otras cosas.

Disponer de reservas energéticas es, por tanto, indispensable, pero uno podría pensar: ¿por qué estas reservas son en forma de grasa? Asociamos la grasa a connotaciones negativas y sin embargo, presenta unas características que la hacen ideal para la función de almacenaje.

¿Por qué almacenamos energía en forma de grasa?

Cuando comemos, oxidamos los alimentos para obtener energía. Los alimentos están compuestos por unas proporciones variables de glúcidos, lípidos y proteínas. Las principales moléculas energéticas son los lípidos y los glúcidos, mientras que las proteínas desempeñan otras

Almacenamos energía en forma de potencial redox. El glucógeno y los triacilglicerol son las moléculas reducidas usadas con esa finalidad.

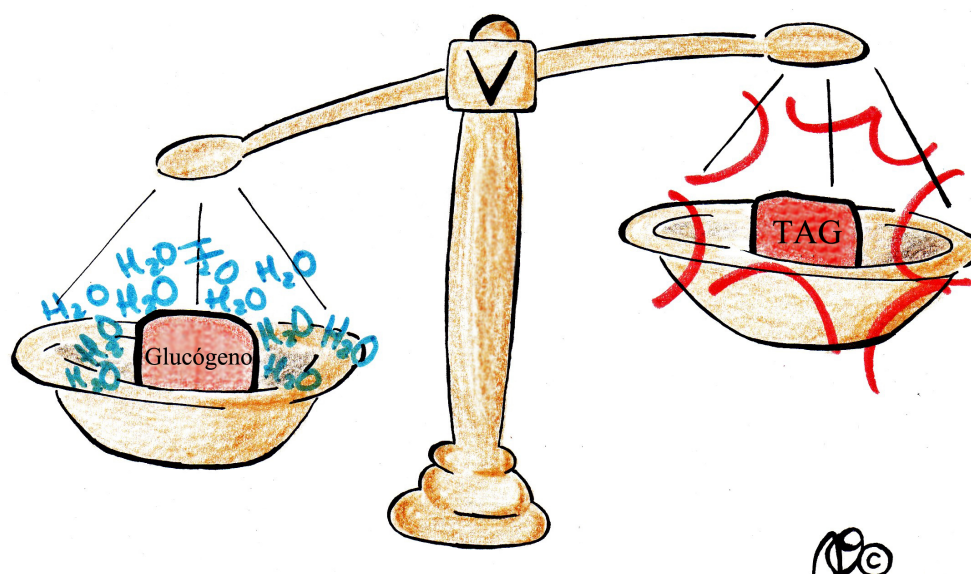
funciones esenciales como su función estructural (a pesar de que en última instancia y en casos extremos podrían ser usadas para obtener energía). El ATP es la energía que necesitamos para vivir, pero acumular ATP sería muy pesado (nuestro gasto diario de ATP es de 340 moles, y cada mol de ATP pesa más de medio kilo, así que nuestras reservas pesarían unos 200 kg), por lo que la energía ingerida se almacena en forma de moléculas que tienden a aceptar electrones, lo que se denomina potencial redox. Esto resulta de lo más conveniente puesto que cuantos más electrones acepte una molécula más energía liberará al oxidarse (oxidarse implica perder electrones). Por ello, en una molécula muy reducida se contiene mucha capacidad de oxidación, mucha energía almacenada. Las principales moléculas reducidas que usamos con esa finalidad son el glucógeno y los triacilglicerol (TAG).

El glucógeno es un compuesto formado por moléculas de glucosa que se pueden oxidar y donar electrones. Posee relativamente poca energía debido a que sus carbonos (componentes de su estructura) están un poco oxidados y en consecuencia, poseen menor potencial redox. Además, es una molécula hidrofílica (con fuerte afinidad por el agua), por lo que tenderá a acumular agua y las reservas de glucógeno ocuparán un volumen elevado. Constituye una pequeñísima parte de nuestras reservas, que se acumulan en el hígado principalmente, pero también en el músculo donde son usadas para consumo del propio tejido.

La mayor parte de nuestras reservas se encuentran en el tejido adiposo.

Los triacilglicerol son moléculas formadas por tres ácidos grasos y un glicerol. Son componentes fundamentales del tejido adiposo, además del colesterol. Presentan una estructura mucho más reducida que el glucógeno, por lo que permiten almacenar más energía. Otra ventaja respecto al glicerol es su naturaleza hidrófoba (repulsión por el agua), que posibilita el almacenaje de más energía en menos volumen. Por todo esto, las reservas de lípidos constituyen el 98% de nuestras reservas.

Cuando se requiere la energía, estas reservas son movilizadas y, mediante la cadena respiratoria/fosforilación oxidativa, se transforma el potencial redox almacenado en ATP que será usado para suplir las necesidades energéticas.



¡A comer!

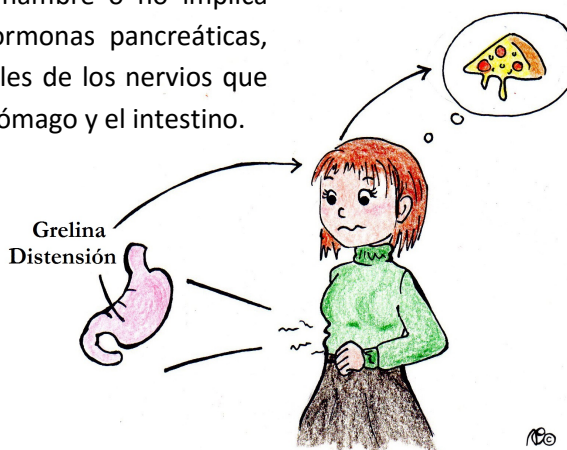
La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio entre las calorías consumidas y las gastadas, es decir, entre la energía consumida y la gastada.

El balance energético, el equilibrio entre lo que ingerimos y lo que gastamos está sometido a un complejo sistema de control en el que trabajan de manera coordinada tanto el sistema gastrointestinal, como el cerebro y las reservas. El cerebro regula el peso corporal a través de la integración de la información que recibe tanto del sistema gastrointestinal como de las reservas de energía, y da una respuesta que conduce a promover o frenar la ingesta. Disponemos de dos tipos de mecanismos de control: uno a corto plazo, que determina si en un momento dado tenemos hambre o no; y uno a largo plazo, que veremos más adelante y se encarga de regular la cantidad de reservas energéticas que almacenamos.

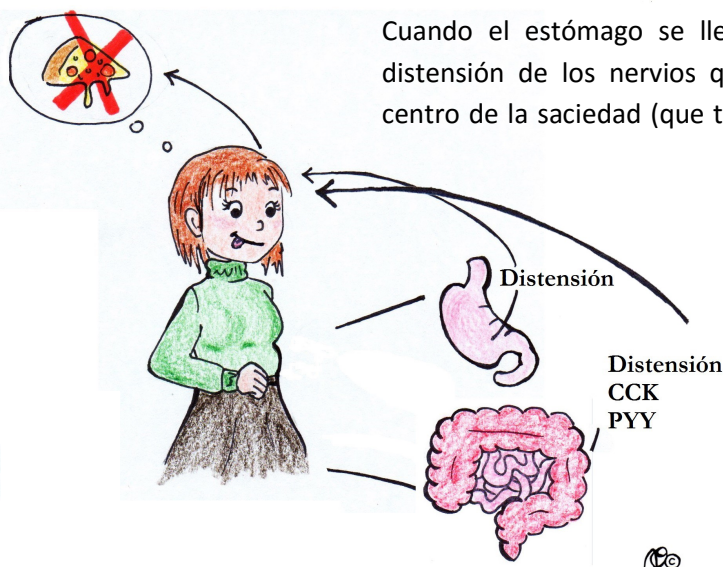
En el hipotálamo encontramos los centros de la saciedad y del hambre. Diferentes señales son enviadas hacia estos centros, modificando nuestra conducta: ingerir alimento o parar de hacerlo.

El mecanismo que determina si tenemos hambre o no implica diferentes hormonas gastrointestinales, hormonas pancreáticas, diferentes productos de la digestión y señales de los nervios que detectan la distensión de las paredes del estómago y el intestino.

Cuando el estómago está vacío produce grelina, una hormona que envía señales al centro de la saciedad, que se encuentra en el cerebro (concretamente en el hipotálamo), inhibiéndolo. De esta manera promueve la aparición de la sensación de hambre y la ingesta.



Cuando el estómago se llena tras la ingesta, unos sensores de distensión de los nervios que lo inervan envían señales hacia el centro de la saciedad (que también se encuentra en el hipotálamo, en otra región) y lo activan. A su vez, el intestino durante la ingesta ha ido secretando colecistoquinina (CKK) y péptido YY (PYY) que ayudarán, junto con la glucosa proveniente de la dieta que va siendo absorbida y la insulina que se secreta en respuesta, a la activación del centro de la saciedad. Este centro enviará señales hacia el centro del hambre y lo inhibirá.



En una situación de alimentación, dado que nos encontramos con mucha energía disponible, se dará la producción de reservas energéticas destinadas a cubrir los periodos de ayuno que le seguirán. En otras palabras, nos encontramos en una situación donde predomina el metabolismo anabólico (construcción de componentes). Cuando comemos, los alimentos son digeridos a través del sistema gastrointestinal, proceso mediante el cual se rompen sus componentes en moléculas más simples que serán más fácilmente absorbidas. De los alimentos, llegan al intestino cantidades variables de ácidos grasos provenientes de las partes lipídicas de los alimentos, glucosa liberada de los carbohidratos ingeridos y aminoácidos que constituían la parte proteica del alimento. Todos ellos serán absorbidos en el intestino y aprovechados por el cuerpo, pero cada uno seguirá una vía diferente.

El camino de los lípidos: una vez obtenemos ácidos grasos de la dieta, estos son rápidamente transformados de nuevo en triacilgliceroles (TAG) debido a su alta toxicidad en dosis altas. Los triacilgliceroles al ser hidrófobos necesitan envolverse de moléculas que les permitan ser más solubles y circular así por sangre. De esta manera se forman los quilomicrones (QM, un tipo de lipoproteínas, encargadas del transporte de lípidos por el organismo), que se dirigirán vía sistema linfático a la sangre. Viajan por la circulación hacia diferentes tejidos como el corazón y el músculo, donde liberarán los triacilgliceroles que serán degradados para obtener energía, y hacia el tejido adiposo, donde estos se almacenarán. Este último proceso de almacenaje de los TAG se ve promovido por la insulina que se encuentra elevada en el periodo absortivo (periodo en el que las concentraciones de glucosa en sangre son elevadas).

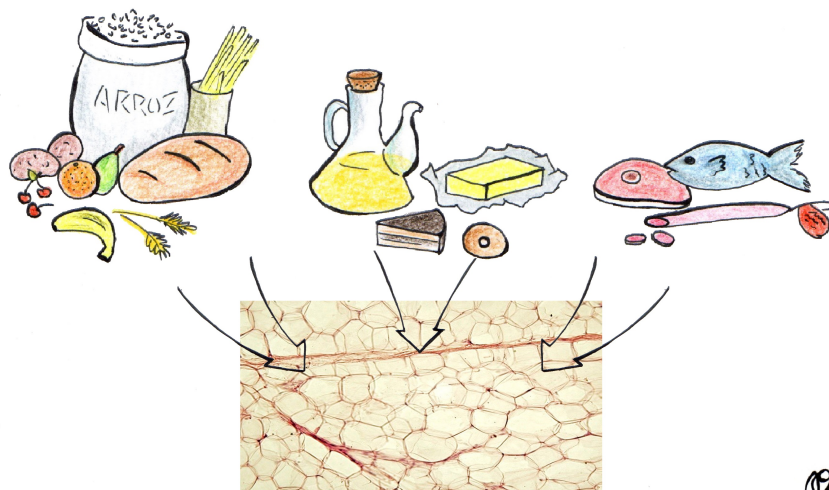
El camino de los glúcidos: si nuestra dieta contiene la cantidad justa y necesaria de glúcidos, la glucosa absorbida por el intestino simplemente viajará a través de la sangre al hígado, que se quedará una pequeña parte de esta para reponer sus reservas de glucógeno, y el resto se distribuirá por los tejidos que la usaran para obtener energía salvo en el caso del músculo, que la usará también para reponer sus propias reservas de glucógeno. Todo este proceso se ve favorecido por la insulina, hormona que permite que los tejidos capten la glucosa y que es secretada por las células pancreáticas en respuesta a la llegada de glucosa a la sangre. Sin embargo, si nuestra dieta contiene un exceso de glúcidos, habrá un excedente de glucosa en sangre que acabará siendo convertida en ácidos grasos, que rápidamente pasarán a formar parte de los TAG del tejido adiposo como componentes de reserva en un proceso también favorecido por la insulina (además se genera más insulina debido a la mayor concentración de glucosa en sangre).



El camino de las proteínas: los aminoácidos absorbidos acaban vertidos en sangre, que los dirige al hígado. Este retiene gran parte de los aminoácidos y los usa para renovar las proteínas de sus células y para obtener energía en periodo absortivo. Los aminoácidos que no son aprovechados por el hígado viajan vía circulatoria hacia el resto de tejidos donde realizan el recambio proteico. Normalmente no se acumulan más proteínas, ya que el sistema de degradación y síntesis que constituye el recambio proteico está muy regulado, pero si se comen proteínas en exceso, gran parte de los esqueletos carbonatados de los aminoácidos (parte de su estructura cuando han sido desaminados, es decir, se les ha eliminado el nitrógeno) acaban convertidos en glucosa y son usados para obtener energía, en detrimento de otras fuentes de energía como son los ácidos grasos. Por ello, una dieta hiperproteica puede contribuir también a la acumulación de grasas.

Como vemos, a pesar de seguir vías diferentes, todos los alimentos pueden conducir a la formación de reservas energéticas. Existe por tanto, una interconexión entre tipos de alimentos dado que a partir de glucosa o aminoácidos podemos llegar a obtener ácidos grasos, pero también porque a partir de aminoácidos podemos obtener glucosa, y a partir de glucosa y grasas se pueden formar algunos aminoácidos.

Cualquier exceso de alimento lleva a la producción de tejido adiposo, no solo un exceso de grasa en nuestra dieta.

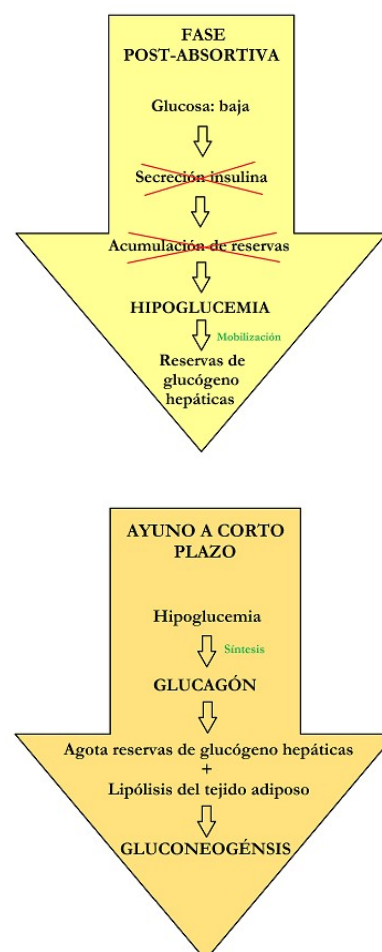


¡Ya estoy lleno! Nuestro metabolismo entre comidas

Una vez ha ocurrido la fase absorptiva, entramos en la fase post-absorptiva. En este estado, las concentraciones de glucosa en sangre han decrecido, así como también las concentraciones de ácidos grasos (aunque un poco menos porque se retiran más lentamente). La insulina entonces deja de secretarse y se dejan de generar reservas. Llega un punto en que los niveles de glucosa bajan de cierto umbral, y se entra en hipoglucemia. Esto pone en marcha la movilización de reservas hepáticas de glucógeno.

El glucagón es la típica hormona del ayuno. Se secreta en situaciones de necesidad de energía y moviliza reservas.

Normalmente no son necesarias más adaptaciones entre comidas, pero si el ayuno se prolonga, como ocurre durante la noche (8-12 horas, ayuno a corto plazo), no son suficientes las reservas de glucógeno del hígado para hacer frente a la bajada de los niveles de glucosa ya que se agotan con relativa rapidez. Durante la noche se agrava la hipoglucemia, hecho detectado por el páncreas que pasa a secretar otra hormona, el glucagón. Esta hormona es típica del ayuno y se encarga de movilizar reservas para hacer frente a la caída de glucosa: se aumenta la degradación del glucógeno hepático (hasta que ya no queda) y la lipólisis del tejido adiposo para obtener ácidos grasos y glicerol, que irá al hígado para generar glucosa (gluconeogénesis). Pasadas las horas, esto no bastará y el aumento de los niveles de glucocorticoides, otras hormonas liberadas por



las glándulas adrenales, generará que se comiencen a degradar proteínas para obtener aminoácidos que irán a producir glucosa (degradación de proteínas mínima).

Si se alarga el ayuno entran en juego los glucocorticoides y las hormonas tiroideas.

¡Pero una persona podría llegar a estar unos dos meses sin comer y aun así sobrevivir! ¿Cómo es eso posible? En caso que el ayuno se alargase más de 24 horas, se producirían más adaptaciones metabólicas a fin de preservar al máximo la energía. Estas incluyen la disminución del gasto de energía y el uso de reservas alternativas de combustible como son las proteínas. Pero hay un límite en el uso de las proteínas como combustible: llega un punto, aproximadamente cuando se han consumido el 50% de las proteínas corporales, en que los músculos respiratorios no tienen suficiente capacidad contráctil para seguir con sus funciones y el individuo podría morir asfixiado. Para intentar no llegar a este límite el cuerpo ha desarrollado mecanismos como la reducción del uso de glucosa.

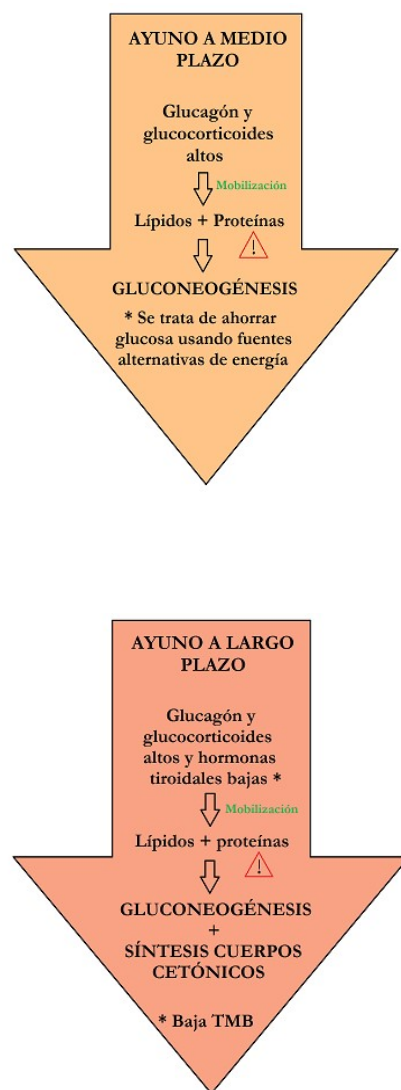
En esta situación de ayuno prolongado, el cuerpo tomaría la decisión de ahorrar al máximo la energía para poder mantener sus funciones vitales durante más tiempo en caso de no recibir alimento. Las hormonas tiroideas juegan un papel fundamental en este punto, ya que se encargan de establecer la tasa metabólica basal, es decir, el consumo mínimo que nos permite vivir: disminuiría la acción tiroidea, produciéndose una bajada de la tasa metabólica basal. El tejido adiposo por su parte continuaría liberando ácidos grasos en sangre, que al ser tóxicos serían rápidamente convertidos a cuerpos cetónicos en el hígado. Estos permiten dar energía a los tejidos, incluido el cerebro (es la única alternativa energética de la glucosa para alimentar el cerebro). Pero con estas reservas no se conformaría el cuerpo, sino que seguiría movilizandando cada vez más proteínas a fin de obtener aminoácidos para generar glucosa o incluso, para dar energía directamente a los tejidos.

Como vemos nuestro cuerpo está muy adaptado para ahorrar energía, más adelante veremos por qué.

¿Quién controla lo que tenemos que comer?

Antes hablamos del mecanismo a corto plazo del control de la ingesta, pero mencionamos también la existencia de un mecanismo a largo plazo. Este sistema de regulación se encarga de determinar la sensibilidad de los centros de control de la saciedad y el hambre a las señales que le llegan. Se habla de un ponderostato, que cada persona tiene ajustado de distinta manera. ¿Qué es eso? Pues bien, al igual que un termostato es un aparato que unido a una fuente de

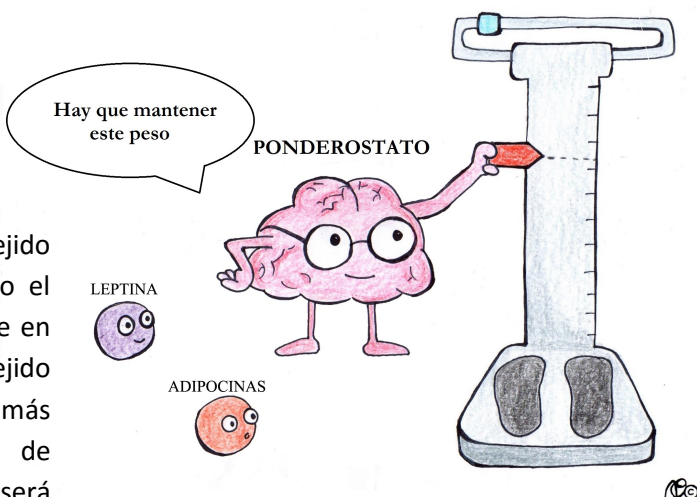
Existe un ponderostato: desde el tejido adiposo se secretan una serie de hormonas que informan al cerebro de la cantidad de reservas.



calor regula la temperatura de manera automática impidiendo que suba o baje del grado adecuado, el sistema encargado de mantener nuestro peso requiere un mecanismo que detecte la cantidad presente de tejido adiposo para impedir que crezca o disminuya mucho. Así, tras una época de atracones, como puede ser el periodo navideño donde uno se harta a turrón, la persona tenderá a tener menos hambre para así restablecer sus niveles establecidos como normales de tejido adiposo. De igual manera, tras un periodo de hambruna, o tras hacer una dieta muy restrictiva, el cuerpo te enviará una mayor sensación de hambre para volver a sus valores deseados. En esta señalización intervienen multitud de moléculas como la leptina y las adipocinas.

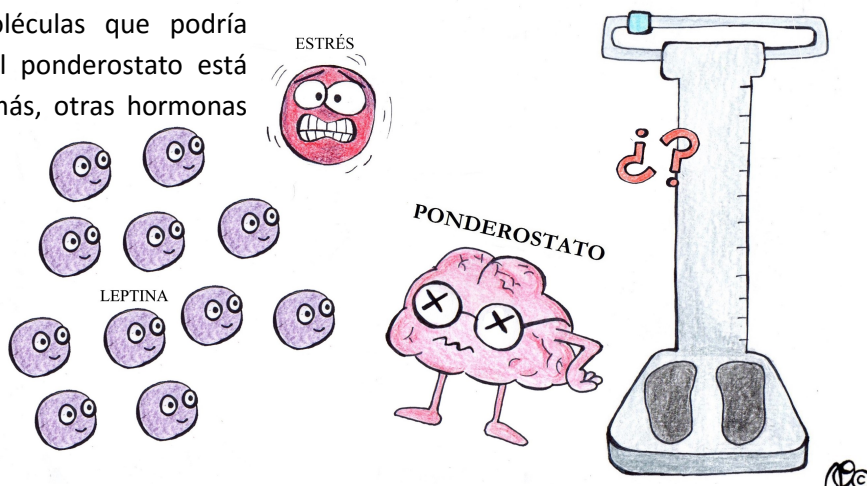
La leptina es una hormona producida por el tejido adiposo que se encarga de indicar al cerebro el nivel de reservas. En consecuencia, se produce en cantidades proporcionales a la masa total del tejido adiposo: cuanto más tejido adiposo más producción de leptina. Si disponemos de cantidades importantes de reservas grasas, no será

necesario comer tanto, por lo que la leptina frenará el hambre actuando sobre los centros de la saciedad y del hambre. Además, incrementará la tasa metabólica basal ya que si sus niveles se encuentran elevados no es necesario el ahorro de energía. Las adipocinas, por otro lado, también secretadas por los adipocitos, modulan la sensibilidad de los tejidos a la insulina y la disminuyen.



¿Por qué engordamos si disponemos de un ponderostato?

El sistema de control del hambre y la saciedad es imperfecto y puede desajustarse. El exceso de ingesta de manera continuada, por ejemplo, lleva a un aumento del tejido adiposo y esto conduce a un aumento de leptina en sangre. En este panorama la leptina debería actuar disminuyendo el hambre, pero el cuerpo es muy reticente a sobreestimar los sistemas que quitan el hambre: cuando la leptina se mantiene a niveles muy altos durante mucho tiempo se desarrolla resistencia a la leptina y los centros de la saciedad y del hambre pierden capacidad de responder a la hormona. El resultado es el sobrepeso y, finalmente, la obesidad. ¡Y la leptina es solo una de las moléculas que podría desregularse, pues recordemos el ponderostato está regulado por muchas otras! Además, otras hormonas no implicadas directamente en el ajuste del ponderostato podrían entrar a jugar algún papel en su desregulación: se ha visto que, entre otros factores, el estrés puede llegar a afectar al control del hambre y de la saciedad.



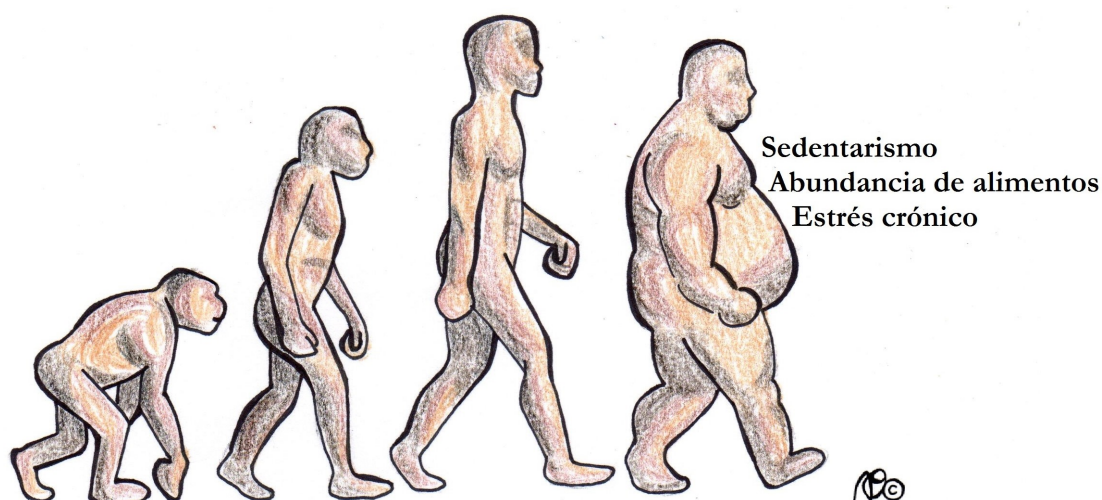
De la jungla a las urbanizaciones: el papel de la evolución en la obesidad

Hace aproximadamente 2,5 millones de años que nuestros antepasados se separaron de la línea evolutiva de los primates. Desde entonces, el género *Homo* ha ido evolucionando, adaptándose a las condiciones ambientales que lo rodeaban, bajo la atenta mirada y control de la selección natural. Nuestro organismo tiene un diseño actual codificado en los genes que es el resultado de millones de años de evolución, años en los que la selección natural ha ido actuando a través de modificaciones en el éxito reproductivo: los individuos que presentaban unas condiciones ventajosas hereditarias tenían más probabilidad de sobrevivir y dejar descendencia, diseminando así sus caracteres favorables.

Durante todo este camino evolutivo el ayuno nos ha acompañado y hace millones de años que el organismo se adapta para soportarlo. Para ello a lo largo de la evolución se han seleccionado fenotipos que permitían sobrevivir el máximo de tiempo con el mínimo de comida. Si en los periodos de poca disponibilidad de alimento un individuo era capaz de sobrevivir, tenía más probabilidades de dejar descendencia y por tanto, de pasar su genotipo a la siguiente generación. Y así ha sido como se ha condicionado la aparición de ciertos genotipos ahorradores. Características de estos genotipos son la resistencia a la insulina y a la leptina, entre otros. La insulinoresistencia, por ejemplo, permite al organismo ahorrar glucosa para alimentar al cerebro en situación de ayuno, generando una sensibilidad diferencial a la acción de la insulina en los diferentes órganos. Así, unos órganos dejan de tener como sustrato esencial la glucosa y el cerebro tiene más disponibilidad de su sustrato energético preferente. La glucosa sobrante se transforma en grasa, se almacena en el tejido adiposo y se usará en épocas de escasez de alimentos.

¿Y qué ha ocurrido en nuestra sociedad? El genotipo ahorrador se ha vuelto en nuestra contra.

Por primera vez en millones de años de evolución nos preocupa no ganar peso, cuando ha sido lo que se buscaba antes tan desesperadamente. Existen tres puntos en los que nuestra sociedad difiere respecto a nuestra trayectoria evolutiva y son: el sedentarismo, la abundancia de alimentos y el estrés crónico.



El sedentarismo, la abundancia de alimentos y el estrés crónico ponen a nuestro cuerpo en una situación para la que no está preparado.

El cuerpo humano ha necesitado de su actividad física para sobrevivir a lo largo de la historia: caza, recolección de frutos, construcción de la vivienda, huida de posibles depredadores...y para ello ha sido siempre necesaria una cierta forma física. Actualmente, sin embargo, nos hallamos en una sociedad en la que hemos facilitado mucho la supervivencia, ya no es necesario tener una buena forma física para sobrevivir y nuestros trabajos no requieren de actividad física. Si a este hecho le sumas la abundancia de alimentos constante que nos rodea te encuentras con la contradicción siguiente: dispones de más alimentos que nuestros antepasados y realizas menos actividad física que ellos. Y esto genera un desequilibrio en el balance energético.

Pero esto no es todo. A pesar de vivir en una sociedad donde no hay demasiadas situaciones que puedan comprometer la supervivencia, padecemos más estrés. El estrés es una respuesta corporal que nos permite adecuar nuestras respuestas a cambios que se producen en el entorno de manera rápida. El estrés agudo, por medio de la liberación de catecolaminas, te permite huir de un depredador o luchar contra él al facilitar la movilización de reservas de glucosa, aumentar la presión sanguínea y acelerar los latidos del corazón, entre otros procesos. Esta acción catecolaminérgica podría ser fatal si se produce de manera descontrolada, por lo que el organismo dispone del cortisol para frenar esta actuación y preparar el cuerpo para aguantar una respuesta más larga como una huida larga, reparando a su vez los posibles daños causados por las catecolaminas. El problema de estos mecanismos es que están pensados para momentos puntuales y no para soportar el estrés crónico que aflige nuestra sociedad: recibimos estímulos y presiones de manera constante y las situaciones a las que nos enfrentamos no tienen como solución la lucha o la huida. Sería genial poder salir corriendo cuando sabes que tu jefe viene a tu mesa con cara de pocos amigos, pero evidentemente no es una solución viable. La conciliación de la vida laboral con la familiar, las dificultades económicas en un mundo que te empuja al consumismo, el paro,...nos conducen a un estado de estrés continuado para el que no estamos preparados y que puede alterar nuestro ponderostato. ¿Cómo es eso posible? Pues bien, por poco que el estrés se alargue, la sobreproducción continuada de cortisol facilita el desarrollo de resistencia a la leptina, conduciendo a una mayor tendencia a comer.

Estos tres aspectos, el sedentarismo, la abundancia de alimentos y el estrés crónico, ponen a nuestro cuerpo en una situación a la que no había tenido que enfrentarse nunca y este responde improvisando sobre la marcha con los mecanismos de que dispone. En una dieta donde el contenido graso brillaba por su ausencia no había ningún problema, pero actualmente disponemos de mucho alimento graso, así como de muchos azúcares y por tanto, glucosa. Al tener la tendencia a ahorrar al máximo energéticamente, nos encontramos con una elevadísima concentración de glucosa y de grasas en sangre y esta situación nos puede conducir a diabetes y a obesidad. En este punto el organismo detectará señales de alarma y tratará de resolver, sin éxito, los problemas mediante procesos improvisados: aumentando la tasa metabólica basal por medio de la producción de calor, limitando el tamaño del tejido adiposo reduciendo el flujo de sangre hacia este...Procesos no pensados para combatir esta problemática generada por el exceso de nutrientes.

Las personas pueden haber heredado pocos genes ahorradores o muchos y esto explica la enorme variabilidad que se observa respecto a la facilidad de engordar. Mientras unas tenderán a tener unos kilos de más por mucho que se esfuercen por frenarlo, otras por mucho que coman no engordarán ni un gramo, pasando por todo un abanico de individuos con condiciones intermedias.

Para los interesados en sumergirse en el papel que ha jugado la evolución en el desarrollo de nuestro metabolismo, Publicacions UB os ofrece el libro "Cos antic, entorn modern". Escrito por diversos autores e investigadores de la Universidad, narra la controvertida situación de nuestro organismo, pues hemos heredado el metabolismo de nuestros antepasados y nuestro entorno ha cambiado enormemente desde entonces. Entender el metabolismo es clave a la hora de saber qué se ha de hacer para tener buena salud.



Combatir la obesidad: ¿existen tratamientos efectivos?

La obesidad representa un grave problema de salud. Está influenciada por numerosos factores que incluyen una predisposición genética a almacenar grasas y un entorno social que en nada ayuda a comer lo que debemos. Por el momento existen algunas terapias más o menos efectivas para combatir la obesidad, pero la prevalencia de la obesidad sigue aumentando, hecho que evidencia el fracaso de los tratamientos actuales.

Dar un mejor uso a nuestro diseño biológico podría ser clave a la hora de prevenir la progresión del aumento de peso. La obesidad está causada por el desequilibrio entre lo que comemos y lo que gastamos, de manera que frenarla debería pasar por una reducción de la ingesta y un aumento del gasto incrementando nuestra actividad física. Realizar una dieta restrictiva sin embargo, no es una solución definitiva, y menos para aquellas personas que ya han incrementado mucho su peso. Es probable que estas personas presenten ya leptinorresistencia u otros desajustes, por lo que sus ponderostatos no funcionen correctamente. Aunque consigan una evidente pérdida de peso, a la que regresen a sus anteriores hábitos alimentarios recuperaran ese peso con mucha facilidad, sufriendo el denominado efecto rebote. La clave, por tanto, consiste en cambiar nuestros hábitos alimentarios y de vida para acondicionarlos a las verdaderas necesidades de nuestro organismo, llevando una dieta equilibrada y realizando ejercicio físico.

Las terapias existentes, de eficacia limitada, incluyen la cirugía bariátrica y un fármaco, el orlistat.

La cirugía bariátrica consiste en reducir el volumen del estómago y parte del intestino (bypass) para limitar así la cantidad de comida que se ingiere y se digiere. Además, permite una modesta reducción del apetito al disminuir la concentración de hormonas producidas por el sistema

Las terapias existentes son de eficacia limitada. Por ello, es necesario continuar investigando pero sobretodo, prevenir la enfermedad por medio de cambios en los hábitos de vida.

digestivo. A pesar de ser el procedimiento que permite una mayor y más mantenida pérdida de peso, no hay que olvidar que se trata de una medida quirúrgica. Por otro lado, el tratamiento farmacológico existente, el orlistat, lleva a cabo su función a nivel intestinal bloqueando la absorción de grasas.

Pero estos métodos presentan un problema, y es que el cuerpo tiende a compensar la pérdida de grasa disminuyendo el gasto energético, por lo que no son una cura para la enfermedad sino tan solo un método de freno.

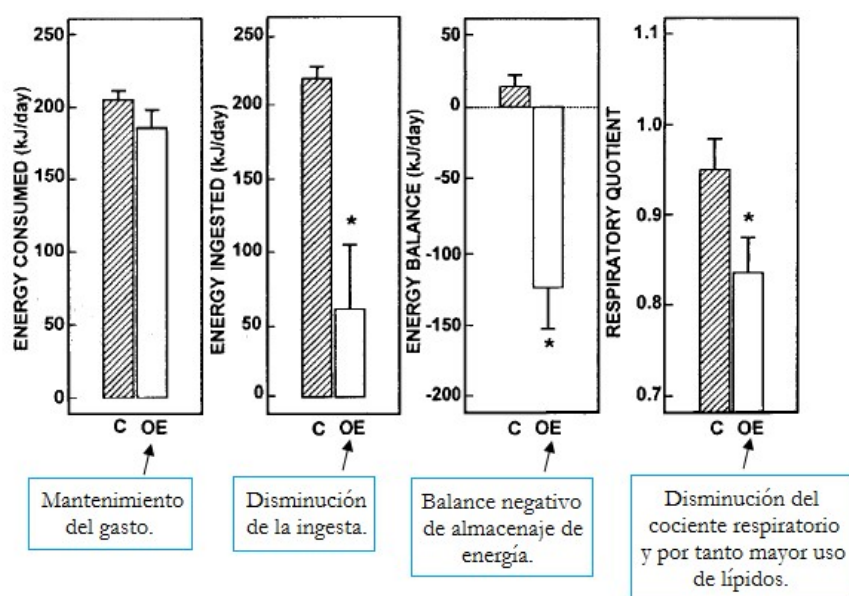
Es evidente que es necesario continuar investigando a fin de encontrar tratamientos más efectivos contra esta epidemia mundial, y son numerosas las estrategias que parecen prometedoras. Algunas investigaciones centran su atención en la inhibición de enzimas que promueven el almacenamiento de grasas, mientras otras continúan indagando en métodos que permitan la supresión el apetito. Desde la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona, no obstante, un grupo de investigación del Departamento de Nutrición y Bromatología estuvo durante años estudiando una sustancia, llamada Oleoil Estrona, que parecía interferir no solo en los mecanismos a corto plazo de la ingesta, sino también sobre el penderostato.

Nuevas estrategias desde la Universidad de Barcelona

En el Departamento de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Biología, un grupo de investigación formado por diversos científicos como Xavier Remesar y Marià Alemany, estudió durante más de una década una especie molecular del estrógeno: la oleoil estrona.

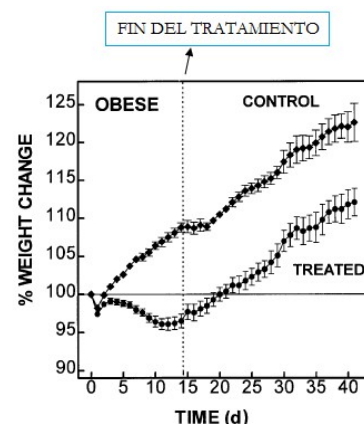
Propusieron que se trataba de una sustancia secretada por el tejido adiposo que informaría al cerebro de la cantidad de reservas acumuladas, participando en la regulación del penderostato. Su carácter lipofílico la hacía una candidata idónea para ello, ya que le permitía travesar la barrera hematoencefálica sin problemas y llegar así al centro regulador del peso.

Para estudiarla decidieron administrarla en ratas y encontraron que permitía una pérdida de peso muy importante, principalmente de agua y grasas, manteniendo los niveles de proteína corporales. El efecto se lograba al producir una reducción de la ingesta junto con el mantenimiento del gasto energético (termogénesis) y una disminución de la síntesis de lípidos así como una mayor movilización de estos.



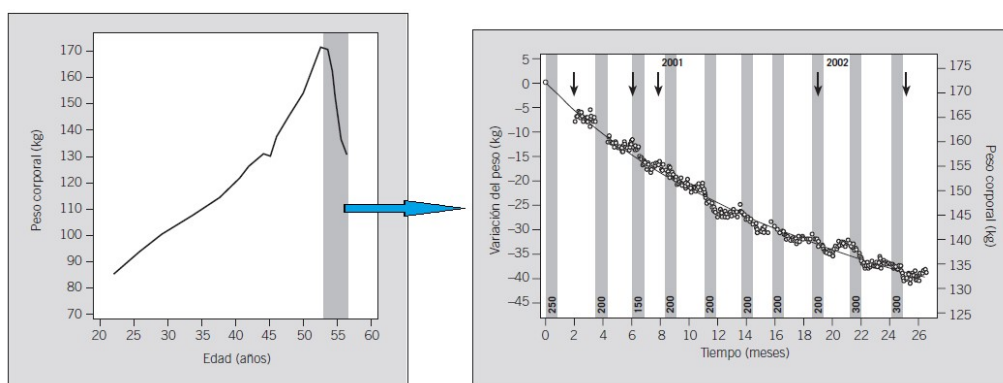
La ventaja que suponía este fármaco potencial contra la obesidad era que en lugar de luchar contra la homeostasis del cuerpo pretendía ser capaz de actuar directamente sobre el ponderostato y reajustarlo, además de actuar sobre los centros del hambre y la saciedad.

La administración en ratas dio resultados positivos tanto en los mecanismos a corto plazo como a largo plazo del control de la ingesta: la oleoil estrona no inhibía el hambre pero inducía la aparición temprana de la saciedad, conduciendo a una menor ingesta, y las ratas no presentaban efecto rebote al final del tratamiento, evidenciando un reajuste del ponderostato hacia pesos más bajos que al inicio del tratamiento. El uso de oleoil estrona significaba, por tanto, un paréntesis adelgazante en ratas obesas sin ningún efecto adverso aparente, ya que no movilizaba proteínas corporales y mantenía la glucemia a pesar de disminuir ligeramente los niveles de insulina, seguramente debido a un aumento de la sensibilidad a la hormona.



Pero hacía falta comprobar que no se generaran efectos adversos por la naturaleza estrogénica del fármaco. Se probaron distintas dosis y diferentes formas de administración y se vio que a dosis orales con efectividad adelgazante no se generaba ningún efecto estrogénico directo, pues la oleoil estrona a pesar de poder convertirse a estrona, esta presentaba unos efectos estrogénicos muy leves y el organismo era capaz de eliminar el posible exceso generado. Además, la oleoil estrona resultaba muy poco afín a los receptores de las principales hormonas estrogénicas, como demostraron en estudios de curvas de competencia.

En vista de la efectividad en ratas y de la ausencia de efectos adversos directos aparentes, uno de los investigadores decidió tomar la oleoil estrona como tratamiento a falta de alternativas viables para tratar una obesidad mórbida que se le había desarrollado a lo largo de la vida. Se estableció una dosis diaria con almuerzo sólido y calculó una dosis adecuada para él teniendo como base la dosis óptima establecida en ratas. Durante dos años probó diferentes dosis y períodos de descanso y finalmente se estableció un tratamiento estándar de 200 μ mol/día durante 3 semanas seguidas de un periodo de recuperación de 7 semanas. En todo este tiempo no se introdujeron restricciones dietéticas ni calóricas y ¡los resultados fueron extraordinarios! En 2 años perdió casi 40 kg y bajó el perímetro de cintura 26 cm y el IMC un 22%.



Parecían haber hallado no solo un tratamiento para la obesidad sino además una posible cura. Pero a pesar de estos resultados positivos, actualmente el estudio de la oleoil estrona se encuentra parado a falta de inversores interesados. El grupo tuvo que dejar de investigar la molécula por falta de financiación y no parece haber esperanzas de poder continuar.

Este fracaso evidencia la necesidad de seguir invirtiendo en investigación, pues la obesidad es una afección compleja de la que se desconocen muchos aspectos y para la que no hay cura, siendo una enfermedad que, si bien no te mata directamente, te conduce a un estado que fácilmente puede derivar en enfermedades mortales.



“Un obeso puede tener más estrógenos que una mujer”



Xavier Remesar

Es investigador y profesor de Nutrición en la Universidad de Barcelona.

La inquietud que lo llevó a interesarse por la biología fue que pasaba dentro del organismo a nivel celular. Ha tenido interés en estudiar problemas metabólicos y se considera afortunado de haber podido dedicarse. Sus principales intereses en investigación han sido, entre otros, el estudio del metabolismo de los aminoácidos y el estudio del síndrome metabólico, principalmente enfocado en encontrar una aproximación farmacológica nueva para el tratamiento de la obesidad: la oleoil estrona.

Ha obtenido 1 patente y ha publicado más de 200 artículos en revistas revisadas por expertos.

¿Por qué es importante estudiar la obesidad?

Está clarísimo que la obesidad es un problema de salud pública global, es la epidemia del siglo XXI. Incluso en países en vías de desarrollo empieza a tener tasas de prevalencia importantes. Es un factor que en muchos casos determina una peor calidad de vida y muchas veces también lleva al acortamiento de la vida de la persona que la padece. Hay obesos a quienes no les gusta que los llamen enfermos, pero desde el punto de vista médico es evidente que lo están, es un conjunto de patologías. Vale la pena saber qué pasa tras todo esto.

Ha dicho que la obesidad también afecta a países en vías de desarrollo. ¿Cómo se encaja que en un mismo sitio coexistan la malnutrición y la obesidad?

Hay dos puntos a tener en cuenta. Por un lado, a pesar de tratarse de un país en vías de desarrollo siempre habrá gente con muchos recursos que puede llegar a convertirse en obesa por un exceso de ingesta. Por el otro, las personas con menos recursos tienen más difícil acceder a información y a alimentos de calidad y llevar una dieta equilibrada.

¿La gente es consciente de todo lo que puede comportar la obesidad?

Hombre, hoy en día el factor salud es un bien social. Por todas partes se habla de la necesidad de cuidarse y mantener la salud, y esto pasa por mirar de llevar una buena dieta y practicar ejercicio físico. Difícilmente encontrarás alguien en la sociedad actual que no diga que la comida puede condicionar el estado de salud poblacional y en particular la obesidad, y que no crea que practicar ejercicio físico es saludable. Hace 30 años salías a la Diagonal y no veías a nadie corriendo. Ahora sales y ves muchísima gente.

Entonces, ¿cómo es posible que continúen estos niveles alarmantes de obesidad en el mundo?

Un aspecto muy implicado en la proyección de la obesidad es tener en cuenta la sociedad en la que vivimos y no tan solo la dieta. Hacemos una vida completamente sedentaria: cogemos el ascensor para subir unos cuantos pisos, nos desplazamos en coche a todas partes...y por tanto, tenemos un menor gasto energético. Esto unido a que comemos demasiado ya tenemos el combo perfecto para incrementar de peso.

Y cada vez hay más obesidad infantil.

¿Por qué? Porque los niños no juegan. En un estudio hecho en un instituto de los Estados Unidos se miró la diferencia entre pasarse las horas de almuerzo y comida encerrados en una sala jugando a juegos de ordenador y estar jugando en el patio en relación al peso. A final de curso vieron que, a pesar de que todos los niños seguían una misma dieta más o menos controlada, los que se pasaban esas horas jugando a juegos de ordenador presentaban un aumento de peso más elevado que los otros.

Se mueven menos y comen igual.

Igual o más. Por ejemplo, niños que tienen el hábito de comer mirando la televisión tienden a comer en exceso.

Actualmente se inician muchas campañas destinadas a promover una dieta sana acompañada de ejercicio. ¿Por qué no causan el impacto que deberían?

Por un lado está la presión de lo que entra por la vista y todo el márketing tras los productos alimentarios. Por otro lado la historia familiar, entendida como el favorecimiento del exceso de ingesta por parte de generaciones anteriores a la nuestra o, en otras palabras, la típica cucharada de más que te pone la tía siempre que vas a comer.

Parece mentira que el comer abundantemente nos haga caer enfermos.

Puede costar de asumir pero es cierto. Si a la dieta que se nos suele recomendar de unas 2.000-2.500 kcal le rebajas un 10% aproximadamente puedes vivir bien sin llegar a pasar hambre y cubriendo perfectamente las necesidades de tu organismo. Es más, hay estudios en animales donde se ha visto que restringiendo la energía ingerida por la dieta estos viven más, y esto se supondría aplicable en humanos. Siempre y cuando la dieta que sigas sea equilibrada, evidentemente.

¿Cree que la sociedad ha crucificado la obesidad?

Y tanto. Hay estudios psicológicos hechos en niños de 3 años a los que se les enseñan fotos de individuos normales y de individuos obesos, y ponen mala cara cuando ven las de los obesos. Muchas veces los resultados de encuestas varias muestran que los individuos obesos son considerados débiles desde el punto de vista de voluntad porque se tiene la visión de que se han engordado porque comen demasiado, que no son capaces de hacer el esfuerzo de dejar de comer para adelgazar, que son sucios, dejados...Y muchas veces esta opinión generalizada se ve reflejada en los estereotipos que muestran en las películas, por ejemplo. Y esto no es así. La mayor parte de los obesos sufre, no solo físicamente por todo lo que comporta la obesidad, sino a la hora de encajar en la sociedad.

¿Tan difícil es?

Todo depende del grado de que hablemos. Si estamos hablando del sobrepeso típico donde sobran un par de kilos evidentemente es soportable, pero si ya nos referimos a un obeso como tal este se encuentra con un montón de dificultades a la hora de hacer su vida cotidiana. Incluso va a buscar trabajo y se lo dan antes a un individuo delgado porque un obeso no vende salud. Hasta se ha llegado a plantear si realmente se han de malgastar recursos de salud pública en cuidar a un individuo obeso que ha llegado a engordarse tanto sin ponerle freno. Este individuo es más probable que desarrolle un infarto de miocardio, por ejemplo, que no un

individuo dentro de un peso saludable. ¿Por qué hacernos cargo de un individuo que no ha tenido voluntad de adelgazar?

Y realmente no es así de sencillo, uno no se engorda solo por el gusto de comer.

Claro, el aspecto ambiental donde puede estar incluida la dieta es importante a la hora de desarrollar la obesidad, pero cada vez se encuentra un mayor peso del factor genético. Se están descubriendo genes implicados o que pueden participar en el mecanismo de desarrollo de la obesidad. Tenemos una lotería genética que nos ha dado unos genes en particular y que nos condicionaran a tener una mayor o menor tendencia a la obesidad.

Por esto hay personas que comen mucho y poco equilibrado y aun así están delgadas, mientras otras llevando unos mejores hábitos alimentarios siempre tienen unos kilos de más. ¿Qué recomendaciones, como experto en nutrición, haría a una persona con tendencia a la obesidad?

La vida ha de disfrutarse y lo que no pueden hacer es estar toda la vida haciendo dietas restrictivas y pasando hambre. Les recomendaría no hacer excesos y compensar la carga genética que les dificulta perder peso haciendo ejercicio en la medida que sea posible, ya sea caminando una hora al día.

Está muy de moda hacer dieta pero, ¿realmente sería más importante hacer ejercicio mientras tengas unos buenos hábitos alimentarios?

Sí. Es decir, como buenos hábitos entiendo comer de todo, no privarse de nada pero en proporciones adecuadas, sin excederse ni centrar la dieta en un tipo concreto de alimento. Y hacer ejercicio puede ser tan sencillo como bajar del bus o del metro dos o tres paradas antes de la que está justo debajo de tu casa y hacer el resto del trayecto a pie.

Qué me dice de la frase: “estás gordo, haz una dieta y adelgazarás”.

Si sufres un ligero sobrepeso haciendo una dieta restrictiva, eliminando un porcentaje de la energía ingerida por la dieta, probablemente te adelgazarás unos cuantos kilos sin muchos problemas. Pero después la mayoría de veces los recuperas.

¿Qué falla en una dieta? ¿Cómo es que recuperas el peso tras hacer una dieta?

Se supone que tu peso está en una situación de equilibrio y la energía que tú estás ingiriendo es exactamente la energía que estas gastando. Esta es la hipótesis de la que se parte a la hora de formular una dieta y por tanto, si disminuyes la energía que ingieres limitando lo que comes, al mantenerse el gasto energético, todo el diferencial de energía deberá ser administrado por la movilización de reservas de grasa. Lo que las dietas no tienen en cuenta es que el organismo se adapta a la energía que ingiere, por lo que intentará igualar el gasto energético a esta menor disponibilidad de energía ingerida. En este punto la persona dejará de perder peso. “¡Ah, es que no haces bondad y no sigues la dieta!” Pues no necesariamente, sino que tu cuerpo tiene establecido un peso corporal como referencia que hay que mantener y cambiar este peso es una lucha contra la propia homeostasis del cuerpo, contra el propio regulador de todo el proceso, el ponderostato. Que al hacer la dieta consigues llegar a este punto donde el cuerpo interpreta que tienes el peso “ideal”, perfecto. Que no, pues tu organismo, incluso aunque solo varíes ligeramente la ingesta al dejar la dieta, tenderá a acumular más energía para recuperar el peso que consideraba correcto.

Entonces, ¿cuál es el procedimiento dietético más eficaz para perder peso, si lo hay?

La mejor dieta que se puede hacer es coger tu plato de comida y, de la ración que te has puesto, quitar una pequeña porción. O comer en plato de postre en lugar de plato grande. Intentar comer lo mismo que hasta entonces pero disminuyendo la cantidad. Si empiezas a hacer dietas restrictivas que te dicen ahora no comas esto, ahora no comas lo otro, uno empieza a incomodarse y la dieta se vuelve pesada. Lo que no se puede hacer de ninguna manera es la barbaridad de hacer dietas como las cetogénicas, en las que está prohibido comer glúcidos. Estas se basan en que al no comer glúcidos se fuerza el uso de los lípidos acumulados como energía, por lo que habrá una movilización de grasa que te hará perder peso. Y esto es cierto, pero llega un momento en que tu organismo entra en cetosis y esta situación inhibe la termogénesis, así que la dieta deja de funcionar. Y además, después vuelves a recuperar el peso.

Ha introducido el concepto de ponderostato como regulador del peso. ¿Qué es exactamente?

No se sabe exactamente cómo funciona el ponderostato. Hay muchas moléculas implicadas en su regulación, desde la leptina pasando por hormonas y por un puñado de péptidos intestinales y neuropéptidos. Todos ellos actúan a nivel hipotalámico y se encargan del control del peso. Hagamos una analogía, al igual que el termostato de una nevera puede estar establecido en una determinada temperatura y helar los alimentos más o menos, el ponderostato o los procesos que hay detrás pueden estar condicionando el mantenimiento de un determinado peso que puede ser más alto o más bajo.

¿Y está determinado genéticamente?

Evidentemente, pero se puede modificar. Como ejemplo un estudio que vio que las mujeres de Holanda que habían estado embarazadas durante la hambruna holandesa del invierno de 1944 (último invierno de la Segunda Guerra Mundial) tuvieron hijos que presentaban una mayor tendencia a la obesidad. En este caso la restricción de la dieta de la madre había condicionado que el hijo en el momento de tener acceso a una dieta normal se engordara más.

¿A pesar de no tener el genotipo ahorrador?

Eso mismo. De alguna manera una dieta restringida por parte de la madre informaría al hijo de que no hay mucho alimento en el ambiente y lo prepara para sobrevivir en esta situación de hambre. Las personas con tendencia a la obesidad son más eficientes energéticamente.

Si es posible que no teniendo el genotipo ahorrador se acabe desarrollando un fenotipo ahorrador por la privación de alimentos en el ambiente intrauterino, ¿no debería ser igualmente posible revertir este genotipo ahorrador dando una dieta abundante a las embarazadas?

¡Si esto fuera así no habría tantos obesos! Lo que le llega al feto es una determinada cantidad de alimento. Un exceso de energía ingerido por la madre se lo queda ella, el feto solo detecta que le llega suficiente alimento como para desarrollarse correctamente.

¿Es cierto que padres obesos tienen niños obesos?

Las estadísticas dicen que los hijos de padres obesos tienen tendencia a ser obesos. ¿Por qué? Pues porque heredan una genética pero además unos hábitos.

Hablando de genes, la selección natural ha seleccionado el genotipo ahorrador porque era evolutivamente favorable, pero en la actualidad ya no lo es. ¿La selección natural puede estar jugando algún papel en la sociedad actual y permitir que nuestro cuerpo se adapte a esta abundancia de alimentos?

Pues realmente no sabría qué decirte, porque en estos momentos nosotros somos capaces de modificar profundamente nuestro ambiente. En la época de nuestros antepasados si uno era más capaz de almacenar energía al comer tenía más probabilidades de sobrevivir y dejar descendencia, pero actualmente tener descendencia no es ningún problema para las personas obesas. En estos momentos tal vez, visto desde una perspectiva a corto plazo, podríamos estar poniendo trabas a la acción de la selección natural.

Antes ha introducido la idea de que nuestro cuerpo determina nuestro peso mediante un ponderostato y ha hablado de toda una serie de moléculas que estarían implicadas. Es bien sabido que cuando una mujer llega a la menopausia presenta una mayor tendencia a engordarse. ¿Juegan algún papel las hormonas sexuales en el establecimiento del ponderostato?

La mujer cuando llega a la menopausia, con todo el respeto, se vuelve “como un hombre” en el sentido de que deja de tener un superávit de estrógenos. Estos estrógenos la están defendiendo del aumento de peso porque son activadores de mecanismos de generación de calor y contribuyen a la termogénesis. Antes de los 50 años la obesidad de las mujeres es sobre todo a nivel de muslos y en el momento que entran en la menopausia empiezan a incrementar de peso por culpa de la acumulación de grasa a nivel abdominal.

El más perjudicial, ¿no?

Así es. La grasa que se deposita en el abdomen es mucho más reactiva desde el punto de vista del favorecimiento del aumento de lípidos circulantes, que conduce a toda una serie de problemas, que no la grasa que se deposita subcutáneamente.

Vuestro estudio precisamente se centraba en un fármaco en potencia para la obesidad que regularía este ponderostato. Después de ver los resultados de vuestros estudios se ve evidente el uso de la oleoil estrona como agente adelgazante, pero ¿qué os llevó a investigarla como candidata anti-obesidad?

Pues una pregunta muy sencilla: ¿por qué en el tejido adiposo los andrógenos se convierten en estrógenos y estos se convierten en ésteres de estrógeno que son almacenados? ¿Por qué hace esto el organismo? ¿Pueden tener alguna función en el ponderostato?

¿Hormonas feminizantes en el tejido adiposo?

Un individuo obeso puede tener más estrógenos que cualquier mujer y no precisamente feminizantes. Dentro de los estrógenos concretamente se encuentra la estrona, con efectos estrogénicos muy limitados. Esta estrona es la que se esterifica y forma ésteres de estrógenos, el principal de los cuales está formado con un ácido oleico, de aquí el nombre oleoil estrona.

Después de estudiarla durante tantos años, ¿creéis que la oleoil estrona juega un papel sobre el ponderostato equiparable al de la leptina al informar al cerebro de la cantidad de reservas del cuerpo?

Eso mismo. En el ajuste del ponderostato actúan muchas moléculas y la oleoil estrona sería una más.

¿Y cómo es que no se oye hablar de la oleoil estrona como se oye de la leptina?

La leptina estalló más o menos en los años que nosotros empezamos a investigar la oleoil estrona. Esto obviamente ayudó a oscurecer la noticia. Todo el mundo ha buscado la leptina porque se dijo que sería la molécula que ayudaría a encontrar la solución para la obesidad, y resulta que finalmente solo es una opción de tratamiento para personas con un tipo muy concreto de obesidad causada por mutaciones en genes de la leptina. La oleoil estrona prácticamente solo la hemos investigado nosotros.

¿Por qué se acabó la financiación?

A la hora de hacer las pruebas en humanos, la empresa encargada de hacer los ensayos clínicos dio una dosis muy baja a los enfermos, a pesar de que les advertimos que no habría efectos a tan baja dosis. Los resultados evidentemente no fueron significativos y nuestros inversores decidieron cerrar el grifo, a pesar de no producir ningún efecto adverso.

¿Seguís activos en busca de financiación?

Llevamos cinco años en “stand by”. Hasta entonces habíamos hecho varios intentos.

¿Esperas que el estudio de la oleoil estrona se pueda completar algún día?

El nombre oleoil estrona está quemado. Hemos encontrado una molécula derivada que hemos llamado W, una supuesta forma activa de la oleoil estrona, que tal vez nos podría permitir continuar los estudios desde aquí.

O sea que las esperanzas estarían puestas en la desconocida molécula W.

Sí, pero parece complicado poder continuar.

“La obesidad y el sobrepeso son un negocio muy grande”



Marià Alemany

Es investigador y profesor de Nutrición en la Universidad de Barcelona.

Es un apasionado del conocimiento y la enseñanza y no quiere jubilarse. Sus principales intereses en investigación han estado, entre otros, el estudio del metabolismo del glucógeno, el metabolismo de los aminoácidos y, más tarde, el estudio del síndrome metabólico, principalmente enfocado en encontrar una aproximación farmacológica nueva para el tratamiento de la obesidad: la oleoil estrona. Fue quién decidió probar el fármaco por falta de otras soluciones viables para el tratamiento de la obesidad y la firme creencia del acierto de sus estudios.

Ha escrito 7 libros, ha obtenido 7 patentes y ha publicado unos 300 artículos en revistas revisadas por expertos. Ha obtenido 5 premios relevantes, como el Wasserman Award, de la European association for the Study of Obesity.

¿Por qué no se ven animales obesos en la naturaleza?

Esto no es porque no pueda darse la obesidad, sino porque no permite la supervivencia de los animales. Los obesos desaparecen en la naturaleza. La obesidad es un modelo interesantísimo, ya que va contra la idea biológica. Pongamos por ejemplo un ñu. Los ñus cuando han de atravesar un río lo hacen todos a la vez porque si hay cocodrilos tal vez se comen a uno pero el resto pasará. Si tú los miras verás que no hay ninguno gordo pero tampoco ninguno delgado, todos tienen el mismo tamaño. ¿Por qué? Pues porque resulta que si eres un ñu gordo cuando empiezan a correr te quedas el último y se te comen. Por el contrario, si tienes poca grasa corres más y en este sentido estás favorecido, pero cuando llega la sequía y no hay comida has de vivir de las reservas y si no tienes suficientes no puedes sobrevivir. La clave está en ser ni gordo ni delgado sino todo lo contrario, hace falta un peso exacto.

Y aquí es donde entra en juego el ponderostato.

Exacto. El ponderostato sirve para ajustar nuestro peso según nuestra edad. La cantidad de grasa que tienes ha de ser suficiente como para sobrevivir en épocas de falta de comida pero no ha de ser demasiada para no comprometer la movilidad.

Los hombres tienen tendencia a almacenar la grasa en la parte abdominal y las mujeres en caderas y muslos. ¿Por qué esta distribución de la grasa diferencial por sexos?

Todo tiene su explicación biológica. La grasa está claro que en algún sitio hay que meterla, y se han seleccionado zonas del cuerpo que perturban el mínimo posible. Las mujeres no pueden tener sus reservas en la parte abdominal porque cuando quedan embarazadas les sale el “bombo”. Los hombres, por el contrario, lo concentran en la parte abdominal porque al correr no les genera ninguna molestia y además, proporciona aislamiento y protección de los órganos.

¿Cómo hemos llegado al punto de que la obesidad sea un problema tan extendido?

Ha pasado una cosa que no había pasado nunca en la historia de la tierra: el síndrome metabólico, hemos de luchar contra un

exceso de nutrientes. Hasta ahora siempre faltaban y la idea era conseguirlos, conduciendo a desarrollar la resistencia a insulina, por ejemplo, característica del genotipo ahorrador. Si a esto le sumas que en esta sociedad la obesidad no compromete la supervivencia, ya lo tienes. En la naturaleza para sobrevivir hacen falta dos cosas: conseguir alimento ya sea matando algún animal o recolectando algún fruto y evitar que se te coman. Esto representa tener una cierta forma física. Nosotros hemos llegado nuestro ambiente a tan buen punto que ya no hace falta que tengamos una buena forma física para sobrevivir.

¿Cómo es que con la existencia de tratamientos no se frenan estos números?

Ah, ¿hay tratamientos? No lo sabía.

¿El orlistat y la cirugía bariátrica, no?

No hay tratamientos válidos para la obesidad, ni uno. La cirugía bariátrica no es un tratamiento para la obesidad, es una mutilación del tubo digestivo para que aproveches menos alimento, cosa que se puede conseguir comiendo menos sin la necesidad de tener que pasar por una intervención quirúrgica. Puedes llegar a estar en una situación de déficit nutricional eterno, obeso y malnutrido. Y respecto al orlistat, la única utilidad que le veo es contra la tos. El orlistat impide que absorbas la grasa, de manera que todo se queda en el intestino y se filtra a pesar de tener el esfínter bien cerrado. En estas condiciones no te atreves a toser.

Hombre pero dicen que te ayuda a dejar de comer grasa.

Claro, no te atreves a comer grasa. Pero, ¿realmente se ha de ser tan idiota como para necesitar tomar un fármaco que te hará daño para dejar de comer grasa? ¡Pues no comas y listo!

En cuanto a las dietas, hoy en día hay un montón de productos alimentarios pensados para mantener la figura, que si alimentos light, bajos en grasa, menos de tantas kcal... ¿Son realmente útiles estos alimentos?

Es todo un invento de las industrias. La obesidad y el sobrepeso son un negocio muy grande. Estos alimentos si te gustan pues perfecto, cómelos, pero no pienses que servirán para solucionar el sobrepeso. Existe la creencia de que con alimentos se puede curar todo y no es así. Los alimentos light, por ejemplo, son una definición comercial. Hay mayonesas light, que en lugar de tener un cierto porcentaje de grasa tienen un poco menos. Pues si quieres comer menos grasa ponte menos mayonesa y no hará falta que te compres la light. Nos toman el pelo de la manera más escandalosa. La industria alimentaria nos recomienda comer lo que más le interesa, y el resultado de estos intereses es la pirámide alimentaria.

¿La pirámide alimentaria?

Esta es solo otro ejemplo de las muchas recomendaciones dietéticas que se hacen y que tienen mucha más relación con los intereses comerciales y económicos que con mejoras de salud.

¿Antes de decidir tomar la oleoil estrona, había probado algún otro método para adelgazar?

Sí, hice dieta una vez, a los 20 años. Una dieta hipocalórica brutal, de 600 kcal, y la hice estricta. Perdí 20 jg en 4 meses pero sufría mareos, tenía problemas cardíacos, tuve un par de síncope, una caída...Me di cuenta de que no podía pasare la vida así porque me moriría de una manera u otra. Intenté durante una temporada seguir con la dieta y tomarme dos

caramelos al día, a media tarde y a media mañana, para intentar mantener la glucemia. Solo con esto ya empecé a engordar medio kilo por semana, además del hecho que las dietas no son efectivas a largo plazo porque tienden a revertir. Solo en un mes ya había recuperado los 20 kg. Mi ponderostato luchaba contra todo esto y hacer dieta no era una solución, el ponderostato estaba ajustado en un peso demasiado elevado.

¿Por qué se desajusta el ponderostato y pasa a exigir un peso más elevado?

No hay una sola respuesta a esta pregunta. Hay muchos factores implicados en el establecimiento del ponderostato y no se sabe ni la mitad. El ponderostato puede desestabilizarse por múltiples motivos: por un exceso de grasa en la dieta, por estrés, por una depresión por una base genética...En una situación de desajuste, todos los mecanismos de tu cuerpo lucharan contra cualquier dieta que hagas para mantener la grasa corporal al nivel que indica el ponderostato. Cuando el peso llegue al nivel que el cuerpo tiene establecido como correcto, el peso del individuo se estabiliza: a pesar de comer poco no te adelgazas, pero si comes mucho tampoco engordas más. Se mantiene el nivel.

Por tanto, ¿una persona obesa lo es por un problema de ponderostato?

Exacto. Lo que tiene una persona obesa es que el ponderostato está demasiado alto. Si la causa de la obesidad fuera tan solo un exceso de ingesta, una persona que comiese mucho continuaría aumentando de peso toda la vida. Por esto precisamente decidimos buscar una molécula que pudiera estar implicada en el ponderostato y estudiar su papel en busca de un fármaco para la obesidad.

La oleoil estrona.

Un candidato idóneo: lipófila y por tanto atraviesa la barrera hematoencefálica, pequeña, no proteica...características de los esteroides como la estrona. La sintetizamos, la probamos y resultó que funcionaba.

¿Qué lo empujó a tomarse la oleoil estrona como tratamiento?

De siempre he tenido sobrepeso, y he tendido a incrementar de peso, pero nada fuera de una relativa normalidad hasta que, cuando ya habíamos empezado a estudiar la oleoil estrona, tuve un problema de corazón, una arritmia, y el médico me recetó un fármaco β bloqueante del corazón. Este fármaco me hizo coger 30 kg en un año y acabé que no me podía mover ni respirar con normalidad. Fui al médico y le pedí que me cambiara la medicación a un fármaco $\beta\alpha$ bloqueante y dejé de engordar, pero seguía estando muy mal. Tenía un pronóstico de vida de un año y pensé: tengo un producto que en rata funciona de coña, vamos a probarlo.

Y funcionó.

Perdí 40 kg en 2 años manteniendo una dieta en la que no me estaba de nada: tomaba Coca-cola, comía alimentos ricos en grasa...

¿Ha sufrido efecto rebote después del tratamiento?

No. Sufrí un muy ligero efecto rebote al cabo de los años, en ningún caso comparable a lo que sucede con las dietas, y desde hace años mantengo mi peso corporal coma lo que coma.

¿Reajustó realmente su ponderostato?

Me reajustó el ponderostato, efectivamente. Pero lo sigo teniendo demasiado alto porque el tratamiento con oleoil estrona pierde efectividad con el estrés por culpa de los glucocorticoides, y yo sufro de estrés. A pesar de eso perdí una cantidad importante de peso hasta que tuve que dejar el tratamiento.

¿Se plantea seguir con el tratamiento?

Si consiguiera quitarme el estrés lo seguiría, y tanto. Hombre, perder 10 quilos me vendría muy bien.

¿Cómo es que una posible cura para la obesidad como es la oleoil estrona no ha generado el gran impacto que, se supone, debería causar?

Todo depende de los medios de comunicación, de las empresas y de los intereses de quienes tienen el capital invertido en el producto. En las noticias salen de tanto en tanto grupos de investigación explicando que han encontrado una cosa maravillosa, salen de fondo unos cuantos científicos pipeteando...todo muy bonito. Y ya no se vuelve a hablar nunca más del tema. Esto respecto al impacto mediático, pero hay otros intereses de por medio. Todo el mundo quiere tratar la obesidad pero nadie quiere curarla. Una cosa es tratar a un obeso, darle una pastilla cada día durante toda la vida que cuesta tanto dinero, y la otra es darle una pastilla que vale lo mismo pero durante un periodo de tiempo concreto hasta curar la enfermedad. Además, al ser un estrógeno, la oleoil estrona es muy fácil de atacar por los posibles efectos estrogénicos que podría causar, a pesar de haberse visto que no aparecen hasta dosis muy superiores a las necesarias para sus efectos adelgazantes.

¿Cuándo la tomó notó algún efecto estrogénico adverso?

No. Es más, tengo los resultados de los niveles de estrógeno en sangre, los valores de oleoil estrona y los valores de andrógenos que tenía durante el tratamiento y todos estaban dentro de la normalidad.

Por lo que me dice parece que no interesa una cura.

Eso parece. Los estudios en humanos fueron hechos a cargo de una empresa en una dosis tan baja que era evidente que no darían resultados significativos, estaban diseñados para fracasar. Cuando me traté con oleoil estrona llegamos a establecer una dosis que daba resultados y un tratamiento con periodos de desanso efectivo, que no se tuvo nada en cuenta a la hora de diseñar estas pruebas en humanos. Ahora si buscamos financiación nos encontramos con que desde fuera se ve como un estudio fracasado y además, hacer los estudios que toca representaría hacer una inversión muy grande que nadie está dispuesto a hacer.

Esto de cara a la industria, pero cuando salió la noticia de vuestros estudios ¿no hubo gente corriente interesada por la oleoil estrona?

Centenares de cartas, muchas, aún las tengo. Gente que me decía que me compraba el producto al precio que le pidiera.

Y a pesar de esto nadie con los recursos necesarios para seguir la investigación está interesado.

Es más, la FDA ha puesto unos requisitos para el desarrollo de un fármaco contra la obesidad que son imposibles de cumplir. Ha de ser un producto que con un tratamiento que dure unos 2

años no ha de producir ni un solo efecto secundario. No hay un solo producto en el mercado para cualquier enfermedad que cumpla esto. Que me lo digan a mí que engordé 30 kg por culpa de un fármaco contra las arritmias.

Pero usted no notó ningún efecto secundario con el tratamiento.

Adverso no. Noté solo un efecto secundario muy curioso: me empezó a apetecer mucho la carne durante un tiempo. Con la dosis que queríamos establecer para el tratamiento no estaba previsto encontrar ningún efecto secundario adverso.

¿Si tuviera dinero continuaría investigando la oleoil estrona?

Creo que sería mi obligación hacerlo, si puedo lo haré, pero no creo que podamos continuar.

Bibliografía:Introducción y cuerpo del artículo:

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.

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

Grupo de investigación:

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. *Oleoil-estrone 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. *Oleoil-Estrone*. Medicinal Research Reviews, Wiley Periodicals, 2011, 32 (6): 1263-1291.

Imágenes:

Mapa de La Vanguardia, 2014.

Gráficas sobre el estudio de la Oleoil Estrone de los artículos usados para su redacción.

Resto de imágenes propias.