

OBESIDAD: PANDEMIA DEL SIGLO XXI

María Cascales Angosto

Introducción

“Globesity” es el término que la Organización Mundial de la Salud (OMS) emplea para denominar el progresivo aumento de la obesidad experimentado desde los últimos 40 años en los países desarrollados y cuyo contagio a los países en vías de desarrollo ha sido inevitable. Esta situación ha llevado a los gobiernos y organizaciones internacionales de todo el mundo a la lucha global contra la obesidad. ¿Es la globalización una vía hacia la obesidad?

La obesidad es la enfermedad metabólica más frecuente en el siglo XXI, punto de partida de patologías tales como el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la dislipemia y enfermedades coronarias. La obesidad se asocia a elevados niveles de daño oxidativo celular, debido a alteraciones en la mitocondria. No hay ninguna enfermedad que haya despertado mayor interés en los científicos en los últimos años como la obesidad, enfermedad en la que se encuentran involucrados factores tales como, los genéticos, la dieta, el ejercicio físico, algunos fármacos y productos químicos (pesticidas o plaguicidas), modificación de la conducta alimentaria, etc. Es la enfermedad más difícil de tratar pues hay numerosos productos que se han aplicado sin éxito. Prueba de ello es, que su progresivo aumento no parece posible ser detenido sin dificultades. Por estas razones, la investigación sobre la obesidad y la planificación de programas y actividades para combatirla se han multiplicado constituyendo hoy un tema prioritario de la Salud Pública.

El sobrepeso y la obesidad son el quinto factor de riesgo de muerte en el mundo. Cada año mueren unos 2,8 millones de personas adultas como consecuencia del sobrepeso o la obesidad.

En el momento actual la obesidad se relaciona con la sociedad de consumo. Esta circunstancia incluye los hábitos de vida: en primer lugar, la continua oferta de alimentos atractivos y ricos en calorías vacías; y en segundo lugar el sedentarismo desarrollado en las tareas de la vida cotidiana (uso de electrodomésticos, mandos a distancia, facilidad en los transportes, etc.) Tanto uno como otros han modificado de manera dramática el mapa de la población que padece la obesidad.

La obesidad se produce como consecuencia de un desequilibrio positivo y prolongado entre la ingesta y el gasto energético, que conlleva un aumento excesivo de la grasa corporal. Las hormonas y los péptidos sintetizados en las células enteroendocrinas de la mucosa del tracto gastrointestinal y los órganos y tejidos periféricos, así como en el sistema nervioso central y entérico, son fundamentales en la regulación del apetito y el peso corporal. A corto plazo, el control de la ingesta está principalmente controlado por las vías de señalización que emanan del tracto gastrointestinal, incluidos los péptidos orexigénicos (grelina), que activan las señales del hambre, y los péptidos anorexigénicos (coleocistocinina, péptido glucagonoide 1 [GLP-1] y péptido tirosina-tirosina [PYY]), que generan señales de saciedad. En el control de la ingesta a largo plazo, parecen ser primordiales las señales que emanan del tejido adiposo (leptina) y el páncreas (insulina), liberadas en respuesta a la ingesta de alimentos y los depósitos de grasa corporal

La obesidad también se considera un estado de inflamación crónica leve, caracterizado por una elevada producción de citoquinas y adipoquinas proinflamatorias, que contribuyen a las alteraciones metabólicas que pueden sufrir estos individuos de forma permanente. Las concentraciones de mediadores inmunológicos, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina (IL) 6, la IL-1 β , la proteína quimio atrayente MCP1 y la leptina, suelen estar elevadas en la sangre periférica de los sujetos obesos, mientras que las de

adiponectina, que parece tener efectos antiinflamatorios en la obesidad y mejorar la sensibilidad a la insulina, están reducidas.

Los tratamientos tradicionales basados en las dietas hipocalóricas y el aumento de la actividad física han tenido cierto éxito en el control de la obesidad. Sin embargo, por lo general estas estrategias dan lugar a reducciones de peso limitadas y temporales. En este contexto, la identificación de nuevos factores implicados en la regulación del balance energético es fundamental a fin de desarrollar estrategias de intervención más eficientes para controlar la obesidad y las enfermedades asociadas.

El pasado próximo de la obesidad

En tiempos pasados, en los que la población tenía menos facilidad para conseguir alimentos, la supervivencia dependía de la reserva de grasas, y la obesidad se consideraba como signo de opulencia y fertilidad, ya que solo una pequeña parte de la sociedad podía permitirse el lujo de comer en exceso. Es en el siglo XX cuando se empieza a considerar la obesidad como una enfermedad y se inician estudios sobre este fenómeno metabólico desde el punto de vista sanitario.

En 1926 Gregorio Marañón, en uno de sus libros titulado “Gordos y flacos” hace la reflexión siguiente: La palabra gordo resume multitud de conceptos de herencia, de costumbres, de carácter, de modalidades de la sensibilidad, y de inteligencia. Esta línea de pensamiento ya reconocía la multiplicidad de factores responsables de la obesidad, y a la luz de los descubrimientos de entonces, mantenía que ante la obesidad no cabía mantener una visión simplista del problema entendiéndola como el resultado de la “glotonería” y la “falta de fuerza de voluntad” de algunos individuos, ya que esta forma de percibir la obesidad por parte de los responsables de la salud pública, suponía una barrera importante que dificultaba su tratamiento.

Es en este momento cuando se comienza a juzgar la obesidad en relación con otras enfermedades, como la gota o el hígado graso, y se inicia la búsqueda de fármacos que puedan ser útiles en su tratamiento, a través de la disminución del apetito, aumento de la saciedad o incremento del metabolismo. Entran en juego las

hormonas tiroideas y posteriormente las anfetaminas, con las que se consiguen algunos logros terapéuticos, pero con efectos secundarios como cefaleas y taquicardias. En esta época comienzan a aparecer determinadas dietas heterodoxas mágicas o pintorescas que ocupan el interés de la población y de determinados sanitarios. Hay descritas más de 300 dietas, que aún permanecen hoy en día, que buscan el adelgazamiento rápido y con escaso esfuerzo.

A finales del siglo XX se retiran prácticamente todos los fármacos antiguos y quedamos con una penuria terapéutica, al no contar más que con la fibra y algunos medicamentos, los llamados anorexígenos, que disminuyen la ansiedad por la comida.

Durante estos años se descubre la leptina (Friedman 1996) y se consigue un mayor conocimiento de hormonas, péptidos y neurotransmisores involucrados en la obesidad, reconociéndose al tejido adiposo como una auténtica glándula endocrina capaz de secretar más de una treintena de sustancias que tienen relación con la fisiopatología de esta enfermedad. A partir de ahora se abren nuevos campos en la etiopatogenia de la obesidad con el conocimiento de hormonas y neurotransmisores, antes mencionados, que aumentan o disminuyen el apetito, que intervienen en la resistencia a la insulina o en el riesgo cardiovascular. La relación de la obesidad con la patología cardiovascular es cada vez más importante, ya que acaecen trastornos relacionados con esta enfermedad, y otras diferentes entidades como la hipertensión arterial, la diabetes tipo 2 y la dislipemia. Además, cada vez se van conociendo más aspectos de la relación de la obesidad con la genética, al descubrirse genes implicados en su desarrollo y en mutaciones que pueden relacionarse con las diferentes comorbilidades asociadas.

¿A qué se debe la obesidad?

La obesidad se define como la acumulación de grasa en el tejido adiposo en cantidad suficiente como para originar un riesgo para la salud. La acumulación de grasa se debe a episodios de sobrealimentación no compensados posteriormente, que generan un balance energético positivo. En condiciones de alimentación libre y de acceso no restringido a los alimentos, el ingreso energético es el responsable del

balance positivo de reservas, ya que el gasto solo consigue superarlo en condiciones excepcionales.

Numerosos estudios han intentado encontrar explicación a la obesidad investigando la existencia de posibles mecanismos de defensa reguladores de la ingesta. Sin embargo, no hay certeza de la existencia de tales mecanismos preventivos de la ganancia de peso y la obesidad, ya que ni una ni otra se han considerado como riesgo. La función de la saciedad no sería impedir la sobrealimentación sino establecer una pausa que permita aprovechar de manera óptima el alimento ingerido.

La oferta no restringida de alimentos y el excesivo efecto estimulante del deseo de comer, son los causantes de la sobrealimentación que, en ciertos casos, trae consigo la obesidad. La cantidad de alimentos responsable del exceso de energía que ingresa en el organismo como de un poderoso impulso, no responde a las necesidades energéticas reales (control homeostático) sino a mecanismos de gratificación (control no homeostático). Recientemente se ha atribuido a la adiponectina, una adipocina caracterizada por sus efectos metabólicos, un significado en la regulación de la alimentación y del destino de los nutrientes. La obesidad como fenómeno metabólico se debe:

1. al elevado aporte de calorías en la dieta,
2. al incremento en la síntesis de ácidos grasos y triacilglicéridos,
3. a la reducción del catabolismo de triacilglicéridos por la lipoproteína lipasa y la β -oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria y
4. al sedentarismo, etc.

La obesidad es una condición clínica individual, que se ha convertido en un serio problema de Salud Pública y que va en aumento. La obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y aunque hasta época reciente se ha considerado un problema confinado a los países de elevado nivel de vida, en la actualidad la obesidad también es prevalente en los países emergentes.

Diagnóstico de la Obesidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que un individuo está obeso, cuando el índice de masa corporal (IMC, calculado según la estatura y el peso del individuo) es igual o superior a 30 kg/m^2 . También se considera signo de obesidad un perímetro abdominal en hombres mayor o igual a 102 cm y en mujeres mayor o igual a 88 (Figuras 1 y 2)

La obesidad mórbida u obesidad grave tipo III, se caracteriza por un IMC de 40 o superior. Es la forma más temible del sobrepeso, pues además de disminuir la expectativa de vida, causa discapacidad, minusvalía y problemas de exclusión social. Por sus efectos a nivel colectivo la obesidad y el sobrepeso son un problema de Salud Pública en muchos países que ha ido incrementando, llegando a afectar a la infancia, debido al efecto de los cambios en las costumbres sociales y alimentarias.

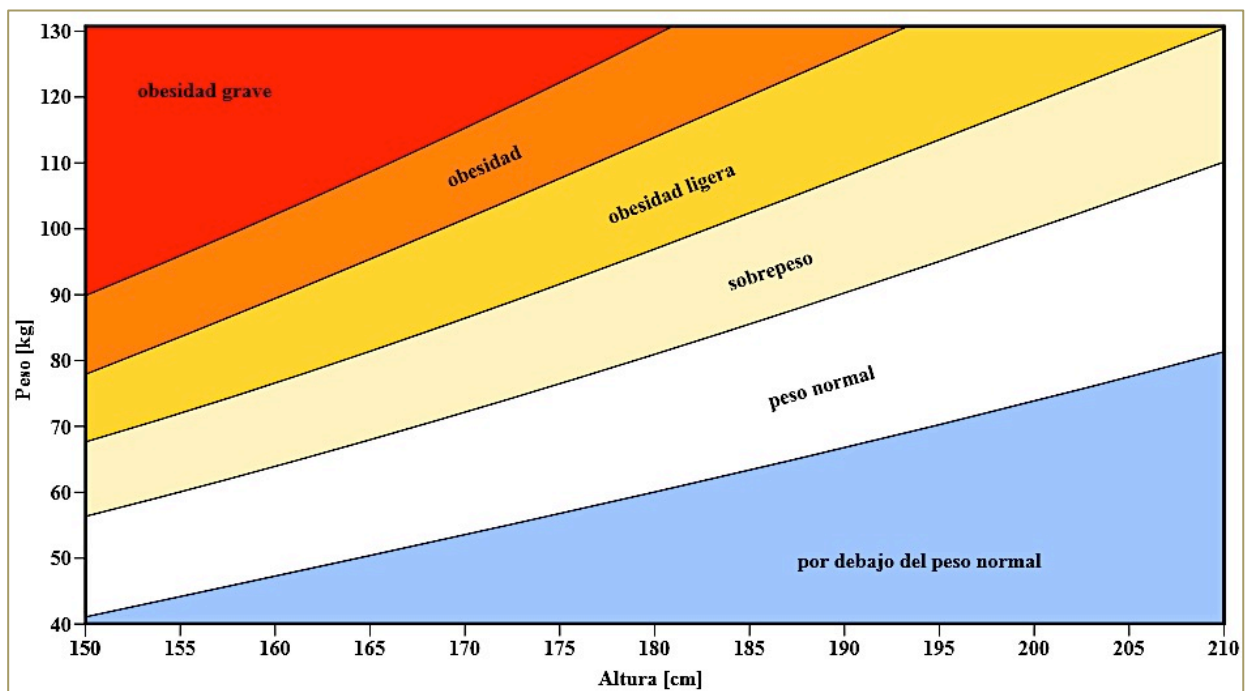


Figura 1. Distintas clases de obesidad. Existen diversas clasificaciones de obesidad. Una de las más frecuentes considera el IMC, un indicador que se obtiene dividiendo el peso de la persona entre su estatura al cuadrado Kg/m^2 . ([wikipedia/wiki/obesidad](https://es.wikipedia.org/wiki/obesidad)).

Las personas que padecen obesidad mórbida, pueden verse limitadas en su vida familiar y ser objeto de discriminación o de estigma negativo social. Quienes padecen esta enfermedad viven una especie de encierro en su propio cuerpo, con problemas de desplazarse, respirar, y hacer una vida normal.

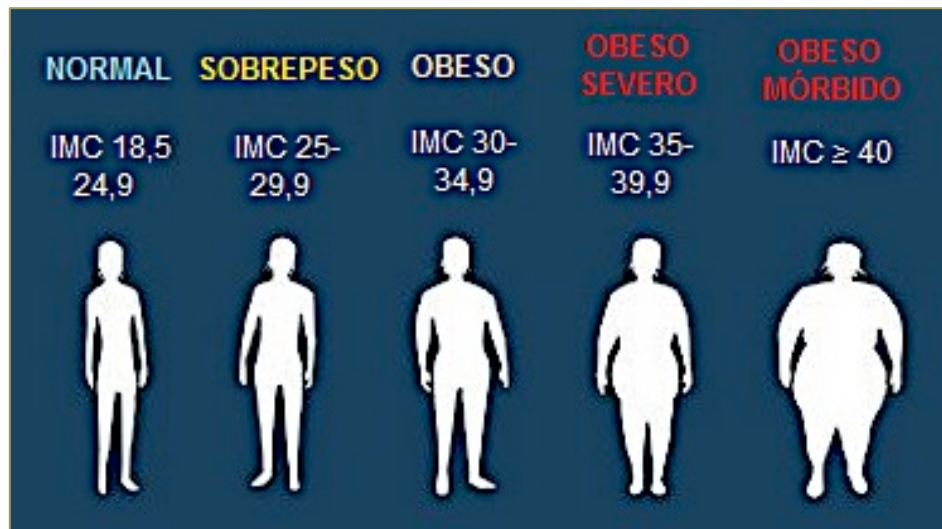


Figura 2. Grados de obesidad. (<http://obesidadimportancia.blogspot.com.es/2013/02/clasificacion-y-tipos-de-obesidad.html>)

El record de obesidad mórbida en la historia actual, recae en Carol Ann Yager, nacida en los EEUU, que alcanzó 727 kilos. Carol murió con 34 años (1960-1994), debido a patología hepática y problemas en otros órganos sistémicos. No podía moverse ni tenerse en pie, ya que sus músculos estaban atrofiados, sufría de celulitis, tenía un sistema inmunológico deficiente, problemas respiratorios, elevada concentración de glucosa en sangre y estrés en el corazón y otros órganos.

Jon Brower Minnoch (1941-1983) nacido en EEUU, se considera el hombre más obeso del cual se tiene registro. Cuando a los 37 años con 1,82 m de estatura y 635 kilogramos, fue hospitalizado a causa de los incontables problemas cardíacos que sufría, necesitó un Ferry y 12 bomberos para su traslado. Murió a los 41 años, con un peso de 362 kilos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad en relación al índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m², calculado teniendo en cuenta la estatura y el peso del individuo. También se considera signo de obesidad

un perímetro abdominal en hombres mayor de 102 cm y en mujeres mayor de 88 cm.

Epidemiología de la obesidad y Estadísticas de la Obesidad en 2014

El hecho de que se considere la obesidad como la plaga del siglo XXI se debe a que su incidencia ha ido creciendo de forma alarmante en todos los países del Planeta, tanto en adultos como en niños, sin que haya signos que frenen esta tendencia. Cada año mueren en el mundo millones de personas debido a los problemas patológicos asociados a la obesidad. En las tres últimas décadas se ha multiplicado por 2,5 el número de obesos acercándose hoy en día la cifra de estos pacientes a más de mil millones.

Como cada año, con el motivo del Día Mundial de la Obesidad que se celebra el 12 de noviembre, el Instituto Médico Europeo de la Obesidad (IMEO) hace un resumen de las estadísticas más relevantes de obesidad difundidas en el transcurso del año pasado por los organismos más reconocidos a nivel mundial en términos de salud: la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), la Organización de Naciones Unidas sobre la Alimentación y la Agricultura (FAO), el Centro Nacional para Estadísticas de Salud de EEUU (NCHS), el Centro de Información de Atención Social de Gran Bretaña (HSCIC), el Instituto Nacional de Estadísticas de España (INE) y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

A continuación, se muestra la evolución de la obesidad en España y en otros países del mundo, donde el preocupante aumento dispara la alarma social.

Estadísticas comparativas: obesidad en España y el mundo

- El número de personas con sobrepeso y obesidad en el mundo aumentó en los últimos 33 años de 857 millones a 2100 millones. Un análisis realizado en 188 países entre 1980 y 2013 determinó que el incremento de

obesidad a nivel global fue de un 27,5% en adultos y de un 47,1 en niños. Más del 50% de los 671 millones de personas obesas en el mundo viven en solo 10 países: Estados Unidos (más de 13%), China y la India (15% combinado), Rusia, Brasil, México, Egipto, Alemania, Pakistán e Indonesia. Fuente: Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 publicado en The Lancet.

- De cada 100 adultos en España de 18 y más años, el 17 padecen obesidad y 37 presentan sobrepeso. La obesidad ha aumentado del 7,4% al 17,0% en los últimos 25 años. De cada 10 niños y adolescentes de dos a 17 años, dos tienen sobrepeso y uno obesidad. El 41,3% de la población se declara sedentaria, algo menos de la mitad de las mujeres (46,6%) y más de un tercio de los hombres (35,9%). Encuesta Nacional de Salud 2011-12 del INE del marzo del 2013.

- Países de nuestro entorno más cercano, como Italia (10%), Austria (12,4%), Francia (12,9%) o Alemania (14,17%) tienen índices de obesidad adulta más bajos que España (16,6%), mientras que países como Grecia (17,3%), Australia (21,3%) o Estados Unidos (28,5%) tienen porcentajes de obesidad adulta superiores. Los índices de obesidad más bajos están registradas en Corea (2,1%) y Suiza (8,1%). Datos OCDE, mayo 2014 (Figura 3).

- En los países desarrollados los hombres son más propensos que las mujeres a reportar niveles de obesidad según las tasas de una treintena de países miembros de la OCDE, siendo excepción Austria, Bélgica, Chile, Eslovaquia y Francia. En los países con ingresos bajos y medios, son ellas las más perjudicadas.

- Gran Bretaña es el país con más obesos en Europa según la Academia Real de Medicina. El 67% de los hombres y el 58% de las mujeres tiene sobrepeso u obesidad en el país. Según las estadísticas de Health and Social Care Information Centre, publicadas en febrero 2014, Gran Bretaña mostró un aumento gradual del número de personas con obesidad durante las últimas dos décadas. Para este período ascendieron los casos registrados de obesidad, del 13,2% en 1993 al 24,4% en 2012 para los hombres y del 16,4% al 25,1% para las mujeres. El número de personas con sobrepeso y también obesidad aumentó del 57,6% al 66,6% en

hombres y del 48,6% al 57,2% en mujeres entre 1993 y el 2012. Durante el período 2002/03 al 2012/13 y casi todos los años, el número de mujeres ingresadas al hospital con diagnóstico de obesidad doblaba éste de los hombres, (figura 4). En 2012/13 había 8.007 admisiones femeninas y 2.950 admisiones masculinas, y esta diferencia entre ambos sexos ha sido coherente desde el año 2006/07 donde había 2.807 admisiones de mujeres con obesidad y 1.047 admisiones de hombres obesos.

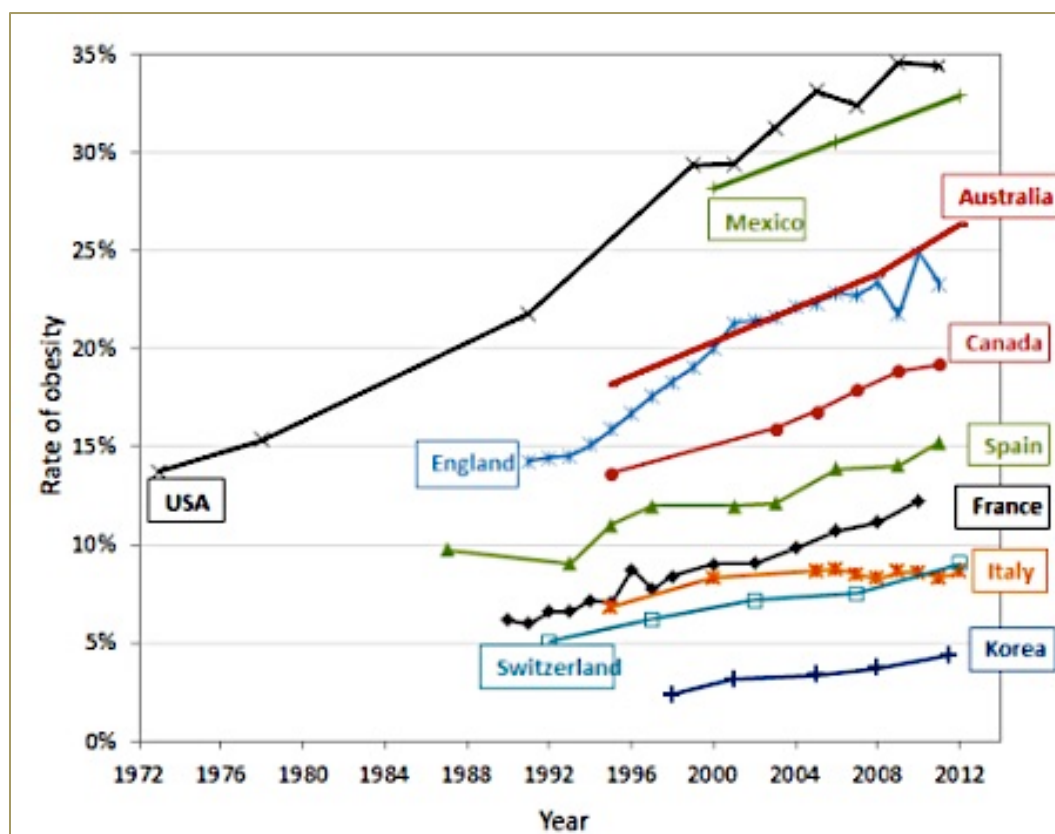


Figura 3.- Datos de obesidad de diversos países.

El alza de la obesidad en España tiene que ver con el progresivo abandono de hábitos alimenticios saludables, con un ritmo de vida acelerado que lleva a consumir más ‘comida rápida’ o ‘comida basura’ y con la escasa práctica del ejercicio físico. La FAO advierte, que los hábitos alimenticios se forjan en la juventud y que, de hecho, de cada 5 niños obesos, 4 lo seguirán siendo de mayores.

Según un informe reciente de la OCDE el aumento de la obesidad en la mayoría de los países durante los últimos cinco años, puede ser debida a la crisis

económica. La crisis ha fomentado el consumo de comida rápida que se caracteriza por su alto contenido calórico.

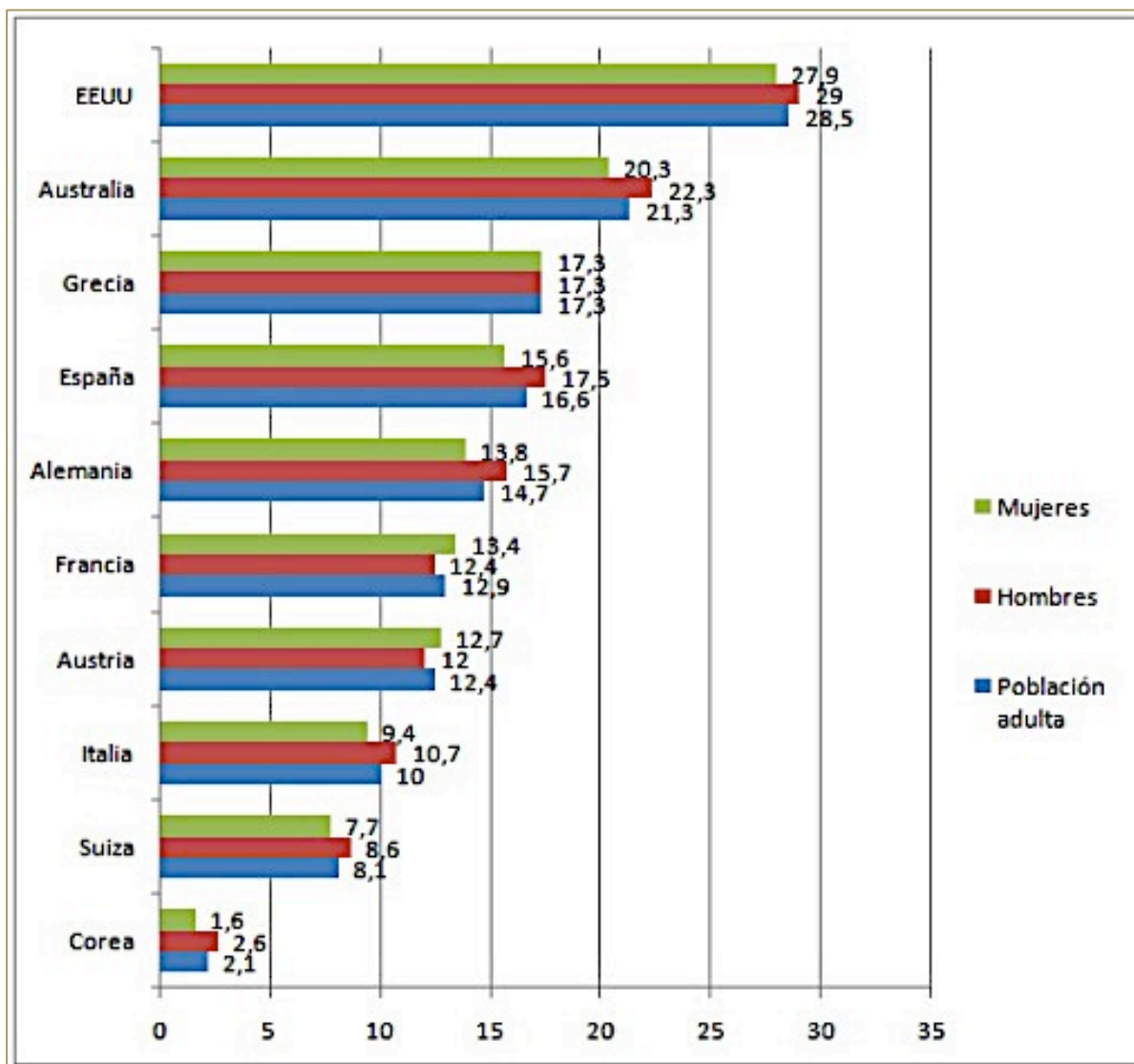


Figura 4.- Obesidad por sexo.

El informe muestra que la falta de recursos económicos ha aumentado que las familias gasten menos en comida sana como frutas y verduras e, incluso, en los hogares más pobres se haya modificado la dieta hacia la comida basura con alto contenido calórico.

Clasificación de la obesidad

En función de la celularidad del tejido adiposo, la obesidad puede ser:

- *Hiperplásica*, se caracteriza por el aumento del número de células adiposas.

- *Hipertrófica*, por el aumento de volumen de los adipocitos.

En función de la historia evolutiva :

- *Obesidad a lo largo de toda la vida.*

- *Obesidad desarrollada en la vida adulta.*

En función de la distribución de la grasa corporal:

- *Obesidad androide*, central o abdominal, cuando el exceso de grasa se localiza preferentemente en la cara y cabeza, el tórax y el abdomen. Se asocia a un mayor riesgo de dislipemia, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y de mortalidad en general.

- *Obesidad ginecoide* o periférica, es cuando la grasa se acumula básicamente en la cadera y en los muslos. Este tipo de distribución se relaciona principalmente con problemas de retorno venoso en las extremidades inferiores (varices) y con artrosis de rodilla (genoartrosis).

- *Obesidad de distribución homogénea*, es aquella en la que el exceso de grasa no predomina en ninguna zona del cuerpo.

Otros tipos:

- *Obesidad primaria*, representa un desequilibrio entre la ingestión de alimentos y el gasto energético.

- *Obesidad secundaria*, deriva como consecuencia de determinadas enfermedades que provocan un aumento de la grasa corporal.

Síntomas de la obesidad

El acúmulo de grasa debajo del diafragma y en la pared torácica puede ejercer presión en los pulmones, provocando dificultad para respirar y ahogo, incluso con un esfuerzo mínimo. La dificultad en la respiración puede interferir

gravemente en el sueño, provocando la parada momentánea de la respiración (apnea), lo que causa somnolencia durante el día y otras complicaciones, como peligro al conducir con sueño. La obesidad puede causar dolores en la zona inferior de la espalda, y agravamiento en casos de artrosis, especialmente en caderas, rodillas y tobillos. Los trastornos cutáneos son particularmente frecuentes. Dado que los obesos tienen una superficie corporal escasa con relación a su peso, no pueden eliminar el calor del cuerpo de forma eficiente, por lo que sudan más que las personas delgadas. Es frecuente asimismo, la tumefacción de los pies y los tobillos, causada por la acumulación de líquido (edemas).

La obesidad abdominal se ha vinculado con un riesgo mucho más elevado de enfermedad coronaria y con tres de sus principales factores de riesgo: la hipertensión arterial, la diabetes de comienzo en la edad adulta (tipo 2) y las concentraciones elevadas de grasas (lípidos) en la sangre. Se desconoce el motivo por el cual la obesidad abdominal incrementa estos riesgos, pero es un hecho constatado que, en las personas con obesidad abdominal, estos problemas se reducen notablemente con la pérdida notable de peso. La pérdida de peso disminuye la presión arterial en la mayoría de los pacientes con hipertensión arterial, y permite a más de la mitad de ellas que sufren diabetes tipo 2, suprimir la insulina u otro tratamiento farmacológico.

Ciertos tipos de cáncer son más frecuentes en los obesos que en las personas que no lo son, como el cáncer de mama, de útero y de ovarios en las mujeres y cáncer de colon, de recto y de próstata en los varones. Los trastornos menstruales son también más frecuentes en las mujeres obesas y la enfermedad de la vesícula biliar se produce con tres veces más frecuencia.

Base genética de la obesidad

El desequilibrio calórico que conduce a la obesidad se desarrolla partir de la combinación de factores genéticos y ambientales. El polimorfismo en varios genes que controlan el apetito, el metabolismo y la integración de la adipoquina, predisponen a la obesidad, pero a su vez, se requieren la disponibilidad de suficientes calorías y posiblemente de otros factores para desarrollarse completamente.

Varias condiciones genéticas que tienen como rasgo la obesidad, han sido identificadas (síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome MOMO, mutaciones en los receptores de la leptina y la melanocortina). Las mutaciones sencillas en locus solo aparecen en el 5 % de los individuos obesos. Si bien se piensa que una larga proporción los genes causantes están todavía sin identificar, para la mayoría se cree que la obesidad es el resultado de interacciones entre múltiples genes donde están también implicados factores no genéticos.

Es un hecho que los riesgos para la salud asociados a la obesidad varían entre individuos, la diabetes tipo 2, la hipertensión, la enfermedad coronaria y el cáncer. El impacto presente y futuro en la salud pública de estas alteraciones metabólicas es inmenso y como resultado, una sociedad obesa ha sido reconocida por la industria farmacéutica como un mercado lucrativo. Grandes esfuerzos internacionales se están poniendo en marcha para explorar y documentar cómo los polimorfismos en la secuencia del DNA influyen sobre la predisposición de un individuo a la obesidad y los síndromes relacionados. Tales variaciones en la secuencia del DNA ofrecen esperanzas de una medicina personalizada donde las terapias puedan ajustarse a los pacientes según su genotipo. Recientes avances han conseguido identificar en la población, variantes de secuencias comunes del DNA asociadas con la obesidad y la diabetes tipo 2. Sin embargo, con menos del 20% de loci genómicos confirmados, el número de alelos conocidos que se asocian a la obesidad son pocos y sus efectos fenotípicos realmente minúsculos. Aunque la búsqueda de estos “alelos de la obesidad” no está terminada, es evidente que la genética por sí sola no proporciona explicaciones satisfactorias para el incremento global de la obesidad en los últimos 40 años.

Estudios que indagan las bases genéticas de la obesidad han identificado mutaciones en el gen FTO, como responsables genéticos de la obesidad. Se han identificado hasta 75 lugares del genoma implicados en el aumento de la masa corporal, pero un simple cambio de solo una de las bases que componen el FTO está considerado como una de las mutaciones más relacionadas. Recientemente, una colaboración internacional formada por universidades de EE UU, Canadá y España ha llegado a la conclusión de que hay otro gen culpable que parece ser el verdadero gen de la obesidad funcional. Ciertas mutaciones del FTO ligadas a la

obesidad activan la expresión de otro gen, situado a mil bases de distancia, el IRX3. El gen IRX3 controla la masa corporal y regula la composición del organismo, de manera que cualquier asociación entre el gen FTO y la obesidad es fruto de la influencia de IRX3. Los ratones con carencias en este gen son más delgados, con una reducción del 25% al 30% en el peso corporal, debido a la pérdida del tejido adiposo blanco y un aumento de la grasa blanca y un aumento de la tasa metabólica.

Significado de la mitocondria en la obesidad

Si la obesidad es la consecuencia de un exceso del aporte de calorías en la dieta, lo primero a considerar es cómo los alimentos que integran la dieta se convierten en energía en el interior del organismo. El organismo actúa a modo de un laboratorio que incorpora, digiere, absorbe y transforma dichos alimentos. En la transformación de los alimentos en energía juega un papel central la mitocondria.

En la obesidad se padece un desequilibrio energético, que se relaciona con la deficiencia de la maquinaria energética celular de las mitocondrias. Estos orgánulos son responsables de la transformación de los nutrientes en energía en el proceso de fosforilación oxidativa, que conduce a la síntesis de ATP, y a la generación de radicales libres de alto poder oxidativo. Durante este proceso, por exceso o abundancia de nutrientes, estos agentes pro-oxidantes pueden generarse en exceso y ocasionar daño celular, que en cierta medida puede ser parcialmente neutralizado mediante factores antioxidantes endógenos como el glutatión u otros antioxidantes aportados a través de la dieta.

La mitocondria está considerada como la central energética de la célula, ya que en ella se produce el proceso que concluye en la transformación de los nutrientes en energía en forma de ATP a través de la enzima ATP sintasa, que se activa mediante un gradiente electroquímico de protones. Gracias a esta capacidad de generar energía, la mitocondria ha establecido una relación de dependencia con las células eucariotas, dando un gran paso evolutivo celular al poder contar con mayor cantidad de energía a partir de los mismos recursos. Es importante conocer el proteoma mitocondrial para comprender mejor el papel de este orgánulo en la homeostasis energética. Algunas de estas proteínas y su asociación con diversas enfermedades permitiría emplearlas como moléculas indicadoras del inicio o

evolución de la obesidad. Paralelamente a la síntesis de ATP, también se generan especies reactivas de oxígeno o radicales libres de oxígeno, que son una causa importante de envejecimiento celular y enfermedades degenerativas. De esta manera, podría ser interesante estudiar el papel de estos metabolitos perjudiciales y el de las proteínas mitocondriales que participan y controlan su producción, disipando parte de la energía de la fosforilación oxidativa y disminuyendo así la eficiencia del proceso. El mantenimiento de la red mitocondrial, optimiza la oxidación de glucosa, el potencial de membrana, el flujo de protones y la respiración celular.

Los sustratos energéticos que son empleados principalmente para éste fin, son los ácidos grasos y la glucosa, ambos a su vez, han de ser oxidados adecuadamente, para obtener la energía, que será liberada cuando las necesidades energéticas de la célula lo demanden. La forma que tiene la molécula de ATP de proporcionar energía es, mediante la rotura de sus enlaces fosfato que lo convierten en ADP, AMP y dos grupos fosfato libres. Cuando en la célula existe suficiente energía se podría producir la reacción inversa es decir obtener ATP a partir del ADP, el AMP y fosfatos. Se ha observado que en individuos obesos aparece cierta desorganización estructural caracterizada por la presencia de mitocondrias en grupos aislados. En este contexto, cada célula contiene un cierto número de mitocondrias y cada una de ellas puede sufrir una modificación en su información genética.

En el aspecto patológico de la obesidad, la mitocondria juega un papel importante, ya que cualquier problema que exista en ellas tiene que afectar el funcionamiento del sistema generador de energía, que no podría ser utilizado con la misma eficacia por el organismo, abocándole de manera indefectible a otros sistemas como únicas formas de obtener el codiciado ATP. A medida que las mitocondrias son dañadas o inutilizadas, se encuentran cada vez más imposibilitadas de oxidar las grasas. Especialmente los ácidos grasos que se infunden en los tejidos, pero que al final no se utilizan porque no se pueden oxidar y quedan depositados en el órgano o tejido induciendo la resistencia a la insulina, lo que conduce a más dificultad de utilizar la glucosa. Por otro lado, el tejido adiposo marrón, debido a su capacidad para desacoplar la respiración

mitocondrial, tiene un importante significado en el balance energético. Alteraciones en este tejido se han relacionado con situaciones de resistencia a la insulina, obesidad y diabetes tipo 2, sugiriendo que podría participar en el mantenimiento del peso corporal en humanos.

En el campo de las enfermedades metabólicas, el concepto más importante es el equilibrio energético. Esto significa que, con la excepción de malabsorción de nutrientes, un organismo no puede ganar o perder peso a menos que exista un desequilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético. Cuando el aporte de energía (alimentos), excede de manera crónica el gasto de energía, el organismo sufre un incremento en el peso corporal y llega a la obesidad. Este exceso de energía incorporada con los alimentos se almacena en el tejido adiposo, consistente en células grasas o adipocitos, los cuales tienen una increíble capacidad de almacenar el exceso de energía en forma de triacilglicéridos o grasa neutra. Este tejido no es un simple depósito pasivo de almacenaje, sino que es un órgano endocrino, que secreta moléculas como la leptina que puede regular el apetito y el metabolismo general del organismo.

Órgano adiposo y obesidad

La obesidad como proceso fisiológico que permite almacenar la energía en exceso, tiene también que ser considerado como una de las ventajas que poseen muchos organismos, ya que el acúmulo de reserva grasa les proporciona la capacidad de sobrevivir en tiempos de escasez de alimento. Esto se aplica a humanos y especialmente a aquellos animales que experimentan un proceso de hibernación invernal.

Qué comemos, cuando comemos y cuánto de más. Todo ello está influenciado por mecanismos del cerebro que generan el gusto, el deseo y el placer por los alimentos. La alteración de estos circuitos de recompensa contribuye a la Pandemia de la obesidad producida principalmente por los desórdenes de la alimentación. Mecanismos ubicados en el cerebro son los que generan el deseo por los alimentos, y los que evalúan sus interacciones con los mecanismos de hambre y saciedad.

El órgano adiposo está formado por varios depósitos de grasa que ejercen diferentes funciones fisiológicas e implicaciones fisiopatológicas, el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo marrón. Actualmente está totalmente aceptado que el tejido adiposo blanco no es un mero almacén de energía y es considerado un órgano endocrino. Este tejido produce una gran variedad de adipoquinas y citoquinas que pueden actuar modulando la sensibilidad a la insulina. La resistencia a la acción de la insulina en el músculo esquelético, tejido responsable del 80% del transporte de glucosa insulino-dependiente, es uno de los primeros defectos detectables en los humanos con diabetes de tipo 2, siendo la obesidad, concretamente la visceral, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la misma. La obesidad se considera como un estado crónico de inflamación de baja intensidad, ya que en estas circunstancias, el perfil secretor de este tejido se encuentra alterado detectándose un incremento de citoquinas con actividad inflamatoria. Estas moléculas pueden ejercer efectos locales en la fisiología del propio tejido adiposo así como efectos potenciales sistémicos en otros órganos como el músculo esquelético, que culminarían en la aparición de resistencia a insulina.

El órgano adiposo proporciona una conexión crítica en el mantenimiento del equilibrio energético sistémico. El alarmante incremento en la incidencia de la obesidad y de la diabetes tipo 2, ha hecho dirigir la atención a este órgano, a la adipogénesis y a todos los aspectos de la biología de los adipocitos.

El descubrimiento de las proteínas desacoplantes mitocondriales (UCP) en 1979, ha abierto un nuevo campo de investigación. Así, la UCP1 o termogenina, encargada de la disipación de energía en forma de calor, disminuye la cantidad de ATP, obligando a la célula que expresa la UCP1 a oxidar más nutrientes para obtener energía. También se han realizado estudios genéticos sobre variantes de UCP2 y UCP3 que las relacionan con una cierta implicación en la obesidad.

Desde el descubrimiento de la capacidad de síntesis de hormonas, el tejido adiposo ha conquistado un significado central en el complejo sistema del metabolismo, regulación del hambre, respuestas inmunitarias y fertilidad. De hecho el adipocito produce hormonas derivadas adiposas, tales como la leptina y la adiponectina, que juegan un papel clave en la regulación del balance energético,

mientras que las adipocitoquinas (resistina, chemerina, visfatina, interleuquina-6, inhibidor 1 activador del plasminógeno, proteína 4 de unión al retinol, factor de necrosis tumoral α y angiotensina), son agentes inmuno-moduladores. La actividad de las células adiposas se encuentra bajo control de la insulina y el cortisol y son inervadas por el nervio vago eferente. La diferenciación tisular está influenciada por genes y sus factores transcripcionales (PPAR γ) y diferentes señales pro y antidiferenciación proporcionadas por factores de crecimiento locales, citoquinas y hormonas circulantes (insulina y factor insulínico, hormona del crecimiento, hormona tiroideas y glucocorticoides).

Energía y defensa son elementales para la vida; por eso los sistemas metabólico e inmunológico, aunque independientes, tienen funciones que se interrelacionan y se regulan uno a otro. Muchas hormonas, citoquinas, proteínas señalizadoras, factores de transcripción y lípidos bioactivos, pueden cumplir funciones tanto metabólicas como inmunológicas. Se reconoce la unión entre desnutrición e inmunodeficiencia, pero hoy se alerta sobre el vínculo de la obesidad, la diabetes tipo 2, el hígado graso y la aterosclerosis con la respuesta inflamatoria crónica, por una anormal producción de citoquinas, el aumento de agentes reactivos de la fase aguda y la activación de vías de señal inflamatoria. Se especula que la respuesta inflamatoria leve y amplia que se observa en las enfermedades metabólicas, se inicia en los propios adipocitos disfuncionales o potencialmente en sus estructuras vecinas, perturbadas por el crecimiento adipocitario, como son las células reticuloendoteliales y los precursores adipocitarios. También hay macrófagos que infiltran al tejido adiposo en expansión, y es probable que estas células produzcan mediadores inflamatorios por sí mismas o en colaboración con los adipocitos. Algunos de estos mediadores exhiben patrones de expresión o influyen en la actividad de la insulina

Causas de la Obesidad

Son diversos los factores que influyen en la aparición y evolución de esta enfermedad. Entre dichos factores encontramos:

a) *Los malos hábitos de alimentación:* el exceso de alimentos ricos en grasas saturadas y azúcares refinados, pobres en nutrientes y ricos en calorías vacías.

Entre los alimentos ricos en azúcares se incluyen los nuevos edulcorantes de alto contenido en fructosa. Esta hexosa posee gran capacidad de convertirse en grasa e inhibir el efecto específico de la leptina.

b) *El sedentarismo*: la falta de actividad física, hace que no se consuma el exceso de calorías aportado en la alimentación.

c) *Genéticos*: la tendencia al sobrepeso se transmite por herencia de un grupo de genes que predisponen a esta condición.

d) *Factores socio-culturales*: existen sociedades donde el ser obeso simboliza vitalidad y salud. Por otro lado, el estilo de vida acelerado conlleva a consumir dietas poco recomendables.

e) *Agentes tóxicos, contaminantes ambientales*: son los llamados disruptores endocrinos u hormonales y más concretamente, obesógenos. Muchos de éstos, entre ellos algunos fármacos, por su similitud estructural con determinadas hormonas tienen capacidad de interactuar o interferir en rutas del metabolismo promoviendo la obesidad, incluso a dosis ínfimas, por debajo de las tóxicas.

f) *Edad, sexo, y condición fisiológica*: el sobrepeso es más frecuente en mujeres que hombres, y va incrementándose a medida que transcurre la edad. También el embarazo y la menopausia promueven en la mujer, no en todas, un aumento poco controlado de peso.

Consecuencias de la Obesidad

Las consecuencias de la obesidad pueden ser fisiológicas, psicológicas y sociales. Las fisiológicas incluyen las patológicas, entre las que cabría destacar: las enfermedades cardíacas, hipertensión arterial, problema de las articulaciones, artrosis, enfermedades respiratorias cálculos en la vesícula, varices, hernia de hiato, cáncer, diabetes, alteraciones endocrinas, problemas de fertilidad, hígado graso, apnea del sueño, etc. A todas estas manifestaciones patológicas hay que añadir las alteraciones psicológicas como baja autoestima, bajo rendimiento laboral y escolar, depresión e incluso, intento de suicidio. Entre las consecuencias sociales está el rechazo y la discriminación de la sociedad.

Estos efectos son el resultado de dos factores: el incremento peso producido por la masa de tejido adiposo y la secreción incrementada de productos patogénicos procedentes de las hipertrofiadas células grasas. Este concepto de la patogénesis de la obesidad como enfermedad, permite una fácil división de desventajas de la obesidad producidas por el exceso de masa grasa y aquellos producidos por los efectos metabólicos de los adipocitos.

En la primera categoría está el rechazo social asociado al estigma negativo y la discriminación de la obesidad, debida a la apnea del sueño producida en parte por el incremento de los depósitos de grasa parafaríngeos, y a la osteoartritis resultante del desgaste de las articulaciones, debido a la falta de movilidad producida por el exceso de peso debido al acúmulo de grasa. La segunda categoría incluye los factores metabólicos asociados con los efectos distantes de los productos liberados por los hipertrofiados adipocitos. El estado de resistencia a la insulina, tan común en estados de obesidad, refleja el efecto de la mayor liberación de ácidos grasos procedentes de los adipocitos, que tiene que ser almacenada en otros órganos como hígado o músculo. La resistencia a la insulina, supone una menor respuesta a la hormona en el músculo esquelético, y es uno de los primeros defectos detectables en los humanos con diabetes tipo 2. La obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta patología, y concretamente los depósitos centrales de grasa u obesidad visceral, se han asociado con este tipo de diabetes.

Cuando la capacidad secretora del páncreas está sobrepasada por resistencia a la insulina aparece la diabetes. La fuerte asociación del incremento de grasa, especialmente la visceral, con la diabetes, hace que esta consecuencia sea particularmente gravosa para los costes de la salud pública.

La liberación de la interleuquina 6, procedente de los adipocitos, estimula el estado proinflamatorio característico de la obesidad. El incremento en la secreción del inhibidor 1 del activador de la protrombina, procedente de los adipocitos, juega un papel en el estado procoagulante del paciente obeso, que unido a cambios en la función endotelial, puede ser responsable del mayor riesgo de enfermedad cardiovascular e hipertensión. En el caso del cáncer, la producción de estrógenos por la gran masa estromal de la paciente obesa, puede

jugar un papel en el riesgo de cáncer de mama. La mayor liberación de citoquinas juega un papel significativo en otras formas de crecimiento proliferativo. El combinado efecto de las consecuencias patogenéticas de la reserva grasa incrementada, representa un factor de riesgo de menor expectativa de vida.

En resumen, las consecuencias de la obesidad, producen las alteraciones siguientes:

- *metabólicas*, diabetes mellitus tipo 2, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, gota;
- *respiratorias*, apnea del sueño, roncopatías, dificultad respiratoria;
- *digestivas*, reflujo gastroesofágico, cálculos vesiculares, hígado graso;
- *osteoarticulares*, artritis y artrosis de grandes articulaciones como las rodillas y caderas y compresión de la columna;
- *psoriasis y alteraciones menstruales*;
- *aparato locomotor y elementos de sostén*, se van deteriorando por el exceso de peso, gastándose hasta que se dañan las grandes articulaciones;
- *aparato cardiovascular*, uno de los más afectados por el acumulo de depósitos de colesterol y de triacilglicéridos en las arterias, que conlleva a infartos cardiacos;
- *el corazón* también sufre por la recarga de peso y eso ocasiona mayor gasto cardiaco;
- *hipertensión arterial*; pone al paciente en alto riesgo;
- *circulatorias*, al afectarse la circulación de retorno, se originan varices;
- *accidentes cerebrovasculares*;
- *pulmonares*, los pulmones también se ven afectados, porque el aumento de grasa intrabdominal, evita una buena función del diafragma.

La obesidad y los problemas de salud asociados, tienen un impacto económico significativo en la Salud Pública en todos los países. Los costes médicos pueden ser directos o indirectos. Los directos incluyen servicios preventivos, de diagnóstico y tratamientos relacionados. Los indirectos se relacionan con la morbilidad y la mortalidad. Los costes por morbilidad incluyen menor productividad, actividad restringida y absentismo laboral. Los costes de mortalidad incluyen el valor de muertes prematuras.

Otras causas de la obesidad

Disruptores endocrinos

Como la obesidad se asocia con patrones de estilo de vida sedentario con inadecuados comportamientos alimentarios, la obesidad se ha creído que estaba suficientemente explicada por un prolongado y positivo balance calórico. Sin embargo esa idea se ha puesto ahora en duda, ya que se ha demostrado que diversos factores sociales económicos y ambientales ejercen influencia en los procesos del desarrollo y crecimiento físico en humanos, y la obesidad es una de las muchas enfermedades que tienen su origen en el desarrollo. El alarmante incremento de la obesidad en el Mundo puede ser función de la mayor exposición a agentes químicos ambientales durante los períodos tempranos de la vida. Estos compuestos pueden interferir con la biología del tejido adiposo del organismo e interactuar con receptores hormonales. Ellos mimetizan o antagonizan la acción de hormonas, interrumpiendo la programación de señalización endocrina durante el período tan crítico del desarrollo y diferenciación tempranos. Como consecuencia, estos agentes se denominan disruptores endocrinos (EDC). Los recién nacidos y los niños se consideran la población más susceptible a la exposición de los EDC. Hay que señalar que el tejido adiposo es una glándula endocrina que secreta hormonas y citoquinas. La exposición a EDC durante el desarrollo puede crear anomalías en los sistemas de control homeostáticos requeridos para mantener un peso corporal normal a lo largo de la vida. Recientes evidencias proponen que los EDC pueden alterar mecanismos implicados en la homeostasis del peso corporal, con la consecuente ganancia de peso por el incremento en el volumen del tejido adiposo. Además, los agentes contaminantes

lipofílicos, que incluyen los contaminantes orgánicos persistentes, pesticidas, bifenilos policlorados, etc., se ha demostrado que se acumulan en el tejido adiposo. A su vez, el tejido adiposo hipertrofiado contribuye a un alterado almacenamiento de agentes tóxicos lipofílicos que pueden alterar el perfil de la expresión de genes del citocromo P450 en el tejido adiposo blanco. Por último, hay que considerar, que no solo los contaminantes ambientales pueden modular la expresión de genes sino que también pueden producir cambios epigenéticos que afecten de manera transmisible por herencia.

Microbiota intestinal y Obesidad

La microbiota intestinal está constituida por alrededor de 10¹³ y 10¹⁴ bacterias que habitan el intestino humano, agrupadas en cerca de 1,000 especies bacterianas distintas. Numerosos estudios sugieren que las alteraciones en las poblaciones bacterianas intestinales podrían conducir a mayor propensión a la obesidad, al estar implicada en el desarrollo de un estado de inflamación sistémica.

La obesidad se asocia con un estado inflamatorio sistémico que contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina. Sin embargo, los factores involucrados en la relación del fenotipo obesogénico con el establecimiento de la respuesta inflamatoria y la pérdida de la sensibilidad a la insulina todavía no han sido identificados completamente.

La microbiota que coloniza el intestino humano se considera un nuevo factor implicado en la obesidad y las enfermedades asociadas, por su influencia en las funciones metabólicas e inmunológicas del hospedador. La función metabólica de la microbiota intestinal es esencial para la actividad bioquímica global del organismo, ya que interviene en la obtención de energía de la dieta, la generación de compuestos absorbibles y la producción de vitaminas.

La microbiota intestinal también regula muchos aspectos de la inmunidad innata y adquirida, protegiendo al hospedador frente a la invasión de patógenos y procesos de inflamación crónica. Los desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal se han asociado a una mayor susceptibilidad a las infecciones a trastornos de base inmunológica y, recientemente, también a la resistencia a la insulina y al aumento del peso corporal

Están en estudio los principales filabacterianos asociados con el fenotipo obesogénico, así como su posible papel en el aumento de la permeabilidad intestinal y la generación de la endotoxemia por el lipopolisacárido. Además, está en discusión la participación de la disbiosis intestinal en la activación de macrófagos inflamatorios, con capacidad de infiltrar el tejido adiposo visceral induciendo pérdida de la sensibilidad a la insulina. Están en revisión, también, los aparentes beneficios del uso de prebióticos y probióticos, en el tratamiento de la inflamación sistémica y la disfunción metabólica. En un futuro esta información podría ser útil en el desarrollo de estrategias terapéuticas encaminadas al control de la obesidad y la resistencia a la insulina, a través del restablecimiento del balance poblacional de la microbiota.

Las relaciones establecidas entre la composición de la microbiota intestinal y la salud humana han llevado al diseño de estrategias dietéticas destinadas a favorecer la prevalencia de bacterias beneficiosas que mejoran el estado de salud. Estas estrategias incluyen la administración de oligosacáridos prebióticos, que estimulan el crecimiento y la actividad metabólica de las bacterias beneficiosas, y también de algunas cepas bacterianas (probióticos) en forma de alimentos funcionales y suplementos.

La microbiota intestinal actualmente se considera un factor adicional que influye en el metabolismo energético y la obesidad. Así, se ha demostrado que la colonización del intestino de ratones libres de gérmenes por la microbiota intestinal de ratones convencionales, produce un notable aumento (60%) en la grasa corporal, en comparación con el de los ratones controles libres de gérmenes. El proceso de colonización intestinal aumenta la capacidad del hospedador, tanto para extraer energía de la dieta como para almacenarla en los adipocitos por diversos mecanismos. Las bacterias intestinales comensales disponen de un conjunto de enzimas y transportadores especializados en la digestión de polisacáridos complejos, que de otro modo serían inaccesibles para los seres humanos. La fermentación microbiana de los compuestos no digeribles de la dieta puede proporcionar aproximadamente el 10% de la energía diaria

La microbiota intestinal también puede influir en el balance energético mediante la modificación de la expresión de genes del hospedador implicados en el

metabolismo de lípidos y glúcidos. Las bacterias comensales, como *Bacteroides thetaiotaomicron*, pueden inducir la expresión de los transportadores de monosacáridos del hospedador. Esto implicaría un aumento de la absorción de monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta que estimularía la síntesis de *novo* de lípidos en el hígado. La colonización del intestino de animales libres de gérmenes también provoca un aumento en la expresión en el hígado de dos enzimas clave implicadas en la ruta de biosíntesis de *novo* de ácidos grasos, la acetil-CoA carboxilasa y la ácido graso sintasa, así como de los factores de transcripción ChREBP y SREBP-1, que están involucrados en la respuesta lipogénica de los hepatocitos a la insulina y la glucosa

La colonización del intestino por la microbiota convencional también parece favorecer el desarrollo de obesidad derivada del consumo de una dieta con alto contenido en grasas y azúcares, a través de dos mecanismos complementarios:

- la reducción de los niveles circulantes del fasting-induced adipose factor (FIAF), que actúa limitando el almacenamiento de grasa en los adipocitos y promoviendo la lipólisis, y
- la reducción en el músculo esquelético y el hígado de la concentración de la forma fosforilada de la proteína quinasa activada por AMP y los genes asociados, que activan la beta-oxidación de los ácidos grasos

Algunas bacterias comensales y probióticas también parece que regulan los niveles de lipoproteínas y colesterol séricos a través de su actividad sobre el metabolismo de ácidos biliares, contribuyendo a su desconjugación e hidrólisis. El hecho de que se produzca una hidrólisis importante de los ácidos biliares en la zona proximal y terminal del íleo reduce la solubilidad, el transporte y la absorción de los lípidos. Esto conduce también a un aumento de la excreción de bilis en heces y de su síntesis a partir del colesterol y la reducción de este último. La microbiota comensal también parece estar implicada en la reducción del colesterol a coprostanol y en el aumento de su excreción por las heces

Por último, está cada vez más reconocido que existe una conexión entre la dieta, la microbiota intestinal, la función de la barrera intestinal y la inflamación que caracteriza la progresión de la obesidad hacia las alteraciones metabólicas asociadas. Esto hace que cada día sea más relevante el desarrollo de estrategias dietéticas que modulen el ambiente intestinal. En este aspecto se considera interesante la capacidad de algunas bacterias anaerobias Gram-positivas para producir butirato, un ácido graso de cadena corta. La menor abundancia de estas bacterias productoras de butirato se ha asociado con riesgos metabólicos en humanos y estudios recientes proponen que el butirato puede tener potencial antiinflamatorio que puede aliviar las complicaciones relacionadas con la obesidad debido posiblemente a su capacidad para elevar la función de la barrera intestinal.

Obesidad Infanto-Juvenil

La obesidad infantil continúa siendo un serio problema de salud pública en todo el mundo. Las cifras actuales en España son alarmantes, y se sitúan en torno al 35,4%. Hay varias hipótesis que apuntan a que el modelo de balance energético como causa de la obesidad infantil no se sostiene. Y aunque las razones genéticas parecen explicar hasta el 30% de la probabilidad de llegar a ser obeso, se ha sugerido que esta herencia podría ser influenciada por factores ambientales entre los que se encuentra la actividad física vigorosa. Aunque las últimas revisiones señalan que existe evidencia suficiente sobre la efectividad de las intervenciones para prevenir la obesidad en niños de 6-12 años, la heterogeneidad del efecto encontrado en los resultados y la posibilidad de sesgos de diseño y de publicación de los estudios hacen que los resultados deban interpretarse con cautela. En España la intervención MOVI, un programa extraescolar de carácter recreativo, ha conseguido disminuir la adiposidad, y mejorar el perfil lipídico. Para superar potenciales limitaciones de la primera intervención, se diseñó una segunda edición. Los objetivos de esta revisión fueron: 1) analizar los últimos datos de la epidemia de la obesidad infantil en España; y 2) describir las principales características del programa MOVI-2, y en general de las intervenciones que han sido efectivas para prevenir la obesidad en niños.

También el programa Thao-Salud Infantil promueve hábitos saludables entre los niños de 0 a 12 años, y sus familias, mediante la alimentación equilibrada, variada y placentera, y la actividad física regular. Estimula los hábitos adecuados de descanso e interviene sobre los factores psicológicos, emocionales y la relación familiar y social. El Programa se implementa desde el municipio gracias al liderazgo de los responsables políticos, mediante la coordinación de un técnico municipal, que recibe el soporte de un equipo local multidisciplinar, que estimula la implicación de los actores sociales clave, con el objetivo de incidir sobre el entorno de los niños y las familias. El Programa Thao se enmarca dentro de la Estrategia Naos, llevada a cabo desde el 2005 por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales, con el fin de prevenir la obesidad infantil en España.

Nuevos agentes farmacológicos

Los agentes farmacológicos para el tratamiento de la obesidad han sido hasta la fecha poco efectivos por dos razones, carencia de eficacia y efectos colaterales, que han llevado a retirarlos del mercado. Dos nuevos agentes han sido aprobados recientemente para complementar la modificación en el estilo de vida en los pacientes obesos y con sobrepeso. La lorcaserina es un medicamento indicado para el tratamiento de la obesidad que ha sido comercializado por Arena Pharmaceuticals. Su mecanismo de acción consiste en provocar pérdida de apetito mediante una acción agonista sobre los receptores de la serotonina del tipo 5-HT_{2C} situados en el cerebro, lo cual ocasiona sensación de saciedad. El 27 de junio del año 2012, la FDA (agencia de alimentos y medicamentos de EEUU) aprobó su uso para el tratamiento de la obesidad con algunas restricciones, estando indicando su empleo en pacientes con IMC mayor de 30, o en aquellos con IMC mayor de 27 que presenten también otras patologías asociadas a la obesidad, como diabetes, hipertensión arterial o niveles elevados de colesterol en sangre. Este mecanismo de acción selectivo sobre los receptores 5HT_{2C} ofrece más seguridad que el de otros agentes serotoninérgicos que se emplearon en la década de los noventa del siglo pasado para el tratamiento de la obesidad, como la fenfluramina y la dexfenfluramina, que producían también activación de los receptores de tipo

5HT2B y fueron retirados del mercado por provocar alteración de las válvulas cardiacas.

Los agentes fentermina/topiramato de acción prolongada se utilizan en el caso de adultos obesos o con sobrepeso, con tienen patologías asociadas. Estos fármacos ayudan a perder peso y a evitar a que lo recuperen de nuevo. Las cápsulas de liberación prolongada de fentermina/topiramato se deben usar junto con una dieta baja en calorías y un plan de ejercicio físico. La fentermina se encuentra en una clase de medicamentos llamados anorexígenos, que disminuyen el apetito. El topiramato se encuentra en una clase de medicamentos llamados anticonvulsivos. Funciona disminuyendo el apetito y ocasiona una sensación de saciedad. .

Conclusiones

La obesidad ha venido ocupando de manera continua y creciente la atención de los investigadores y profesionales de la salud, de los medios de comunicación, del mundo empresarial, de la gente de la calle, e incluso de los gobernantes.

Las noticias actuales exhiben un estado alarmante, y las previsiones no encuentran solución a un problema que crece cada vez más. Con ese derroche informativo, era de desear poseer un conocimiento detallado del problema, de sus orígenes, de sus efectos y de su trayectoria que consiguieran llevar a la obesidad a una decadencia. Pero nada más lejos, la obesidad posee una cara oculta que hemos ignorado en favor de imágenes familiares, de conceptos más confortables, que se han hecho dogma a la hora de definir el problema y encontrar soluciones.

Miles de millones de euros se invierten cada año en la lucha contra la obesidad, desde las instituciones públicas y desde quienes, de manera individual, buscan remedio a su problema; pero hasta la fecha no se ha encontrado la manera aparente de frenar su avance, ni desde el punto de vista de la salud pública, ni desde el punto de vista clínico y farmacológico. De hecho, la mayor parte de las prácticas preventivas y terapéuticas en uso no se han renovado con el tiempo ni han adoptado muchos de los nuevos conocimientos y tecnologías.

Por el momento se conoce que la causa de la obesidad es multifactorial, quiere decir que existe un conglomerado de factores que predisponen a su padecimiento. Entre los factores de riesgo, ya muy repetidos, que se describen actualmente van desde el entorno ambiente-cultural, el tipo de alimentación, la frecuencia y la cantidad que se ingiere, el gusto, gasto calórico, estilos de vida, tipo de trabajo, falta de ejercicio, tendencias constitucionales y familiares, etc.

En la actualidad sabemos que la obesidad es una enfermedad crónica devastadora, se considera crónica porque no es una enfermedad aguda que tiene su fase inicial y después de algunos días desaparece. En este caso la obesidad no se cura hasta que no se pierde peso. La obesidad presenta deterioro progresivo de la salud en sus tres áreas; biológica, psicológica y social y cuando llega a sus fases avanzadas, es casi imposible para un paciente disminuir de peso por sus propios medios. Aunque la obesidad es un tema en el que se encuentran comprometidos numerosos grupos de investigadores, es un problema que se considera de difícil solución. Por este motivo desde el hace unos diez años la Cirugía Bariátrica ha salido al frente de esta pandemia, especialmente en los casos más dramáticos, pues es la única herramienta útil con la que se cuenta para obtener resultados favorables a largo plazo. La cirugía bariátrica ha venido utilizando dos procedimientos; la gastrectomía en manga o manga gástrica (técnica restrictiva) y el cruce duodenal (técnica mixta: restricción y exclusión). El primero consiste en disminuir únicamente la bolsa gástrica para producir llenura precoz y el segundo además de la manga gástrica se realiza una exclusión del intestino proximal que produce menor capacidad de absorción de ciertos nutrientes. Ambos con excelentes resultados aunque con diferentes beneficios a largo plazo según el tipo de paciente. En el caso de la desviación duodenal, los resultados son realmente espectaculares a corto y largo plazo y según estadísticas mundiales es la técnica que mejor calidad de vida brinda al paciente.

Bibliografía

1. Alcalá-Bejarano Carrillo J, Yago Torregrosa MD, Mañas Almendros M, López Millán MB, Martínez Burgos MA, Martínez E y Muñoz V (2015) Macronutrientes, ingesta de alimentos y peso corporal; papel de la grasa. Nutr Hosp 31, 46-54.

2. Alsasua del Valle, A (2013) Sobrepeso y Obesidad. VII Jornada Científica. Beresit. Toledo pp 11-23.
3. Latili G, Gallo F y Lugheti L (2010) Toxic environment and obesity pandemia: Is there a relationship? *Ital J Pediatr.* 36, 8.
4. Bleich S, Cutler D, Murray C, Adams A (2008). Why is the developed world obese?. *Annu Rev Public Health* 29, 273-95.
5. Brahe LK, Astrup A, Larsen LH (2013) Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases? *Obes Rev* 14, 950-959.
6. Bray GA (2004) Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 89, 2583-2589.
7. Cascales M, Sánchez-Muniz F y Ribas B (2014) La Obesidad: Una pandemia de nuestro tiempo. En Primer curso Avanzado sobre Obesidad (eds Cascales M, Sánchez.Muniz P y Ribas B) Monografía 38 Real Acadmic Nacional de Farmacia. pp 28-48 Madrid.
8. Chechi K, Nedergaard J, Richard D (2014) Brown adipose tissue as an anti-obesity tissue in humans. *Obes Rev* 15, 92-106.
9. Costa-Font J y Mas N (2014) 'Globesity'? The Effects of Globalization on Obesity and Caloric Intake CESifo Working Paper Series No. 4982.
10. Dentali F, Squizzato A, Ageno W (2009). The metabolic syndrome as a risk factor for venous and arterial thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 35, 451- 457.
11. Escobedo G, López-Ortiz E, Torres-Castro I (2009) La microbiota como agente inductor de la obesidad, la inflamación sistémica y la resistencia a la insulina. *Acta Pediatr Esp.* 67, 437-442.
12. Fernández-Veledo S (2010) Obesidad, inflamación y resistencia a la insulina. SEBBM, divulgación Noviembre 2010. Homenaje a Margarita Lorenzo.
13. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316, 889-894.
14. Grün F, Blumberg B. (2009) Endocrine disrupters as obesogens *Mol Cell Endocrinol.* 304, 19-29.
15. Grundy SM (2004). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 2595-2600.
16. Hanson MA, Gluckman PD(2008) Developmental origins of health and disease: new insights. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 102, 90-93.
17. Harris K, Kassis A, Major G y Chou CJ (2012) Is the GutMicrobiota a New Factor Contributing to Obesity and ItsMetabolic Disorders? *Journal of Obesity.* Volume 2012, Article ID 879151, 14 pages Hindawi Publishing Corporation
18. Haslam DW, James WP (2005). Obesity. *Lancet* 366, 1197-1209.
19. Heindel JJ y vom Saal FS (2009) Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 304, 90-96.

20. Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, et al (2006). Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *JAMA* 295, 9-49.
21. Howard, NJ, Taylor, AW, Gill, TK et al., (2008) Severe obesity: Investigating the socio-demographics within the extremes of body mass index. *Obesity Research & Clinical Practice* 2, 51-59.
22. Hui E, Xu A, Bo Yang H, Lam KS, (2013) Obesity as the common soil of non alcoholic fatty liver disease and diabetes: Role of adipokines. *J Diabetes Invest*, 4, 413-425.
23. Hurt RT, Edakkanambeth Varayil J y Ebbert JO (2014) New pharmacological treatments for the management of obesity. *Curr Gastroenterol Rep* 16, 394.
24. James WP (2008) The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med.* 263, 336-352.
25. James WP (2008). The fundamental drivers of the obesity epidemic. *Obes Rev* 9 (Suppl 1). 6, 6-13.
26. Kaushal K (2014) Obesity and consensus statement: A comment on body mass index relates to blood pressure among adults. *J Med Sci.* 6, 187.
27. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH (2002) Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*, 75, 978-985.
28. Martínez Vizcaíno V, Cañete García-Prieto J, Notario-Pacheco B y Sánchez-López M (2013) Successful intervention models for obesity prevention: The role of healthy life styles. *Nutr Hosp* 3, 28(Supl. 5), 105-113
29. Merkestein M, McTaggart JS, Lee S, Kramer HB et al., (2014) Changes in gene expression associated with FTO overexpression in mice *PLoS One.* 9, e97162.
30. Moreno-Esteban B (2011) *Obesidad. Manual Teórico Práctico.* UNED, Madrid.
31. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN (2007). Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Mol Nutr Food Res.* 51, 912-917.
32. Nóbrega M, Hui Chi-Chung, Gomez-Skarmeta Jose Luis et al. (2014) Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. *Nature* 507, 371-375.
33. Ordovas JM (2006) Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 83 (suppl), 443S-446S.
34. Ordovás JM (2013) *Las doce caras de la Obesidad.* Madrid/EFE.
35. Prentice AM. (2006) The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int. J. Epidemiol.* 35, 93-99.
36. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al (2003). A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N. Engl. J. Med.* 348, 2074-2081.
37. Serrano-Rios M (2007) *La Pandemia de Obesidad y sus consecuencias metabólicas.* Discurso. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.

38. Shin JA, Lee JH, Lim SY et al (2013) Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *J Diabetes Invest* 4, 334-343.
39. Stöger R (2008) Epigenetics and obesity *Pharmacogenomics*. 9, 1851-1860.
40. Tucker KL, Smith CE, Lai CQ y Ordovas JM. (2013) Quantifying diet for nutrigenomic studies. *Annu Rev Nutr*. 33, 349-371.
41. Wolf A (1998). What is the economic case for treating obesity? *Obesity Research*. 1998, 6 (suppl)2S-5S .
42. Yoshinari K, Sato T, Okino N, Sugatani J y Miwa M. Expression and induction of cytochromes p450 in rat white adipose tissue. (2004) *J Pharmacol Exp Ther*. 311, 147-154.
43. http://thaoweb.com/es/programa_thao
44. <http://www.mundodeforme.com/10-gordos-mundiales>
45. http://en.wikipedia.org/wiki/Carol_Yager
46. <http://es.wikipedia.org/wiki/Obesidad>
47. <http://www.20minutos.es/noticia/2151163/0/crisis/aumento-obesidad/informe-ocde/#xtor=AD-15&xts=467263>
48. <http://stopalaobesidad.com/2014/11/11/estadisticas-de-obesidad-2014/>