



Metabolismo funcional

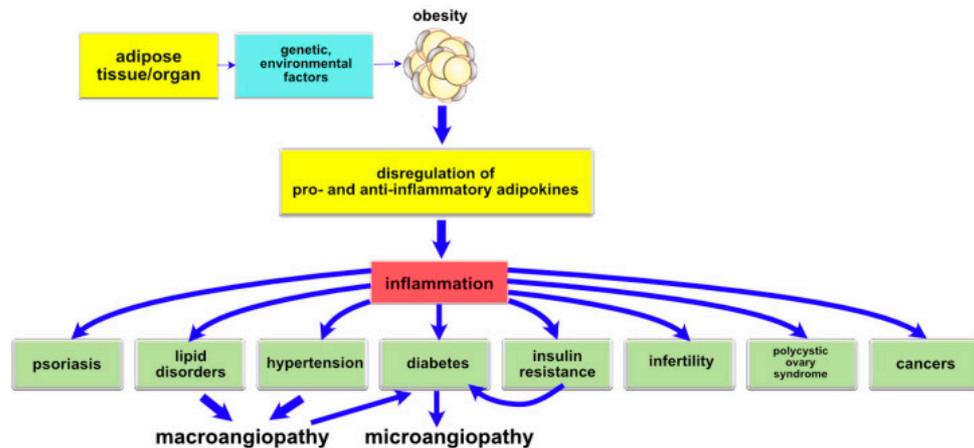
11. Disfunciones metabólicas

Raquel García García

Disfunciones del metabolismo

1. Obesidad	4
1.1 Actualidad.....	4
1.2 Obesidad: causas	7
CONTEXTUALIZACIÓN Y EXPOSOMA	7
¿CÓMO NOS DESARROLLAMOS COMO SER HUMANO?	8
HAMBRE, NUTRIENTES Y SISTEMA HEDÓNICO.....	12
LA PIRÁMIDE ALIMENTARIA "SALUDABLE"	15
FACTORES SOCIALES Y CULTURALES	20
2. Desregulación glucémica.....	22
2.1 Funciones fisiológicas de la insulina	22
2.2 Resistencia a la insulina	31
2.3 Cuando nos pasamos de rosca	34
RESISTENCIA A LA INSULINA NO FISIOLÓGICA	34
DE INFLAMACIÓN LOCAL A SISTÉMICA	38
PÉRDIDA DE LA FLEXIBILIDAD METABÓLICA	42
OTRAS COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA.....	47
RESISTENCIA A LA LEPTINA	48
OBESO METABÓLICAMENTE SANO Y LA IMPORTANCIA DEL MÚSCULO	52
AZÚCARES AÑADIDOS: FRUCTOSA Y SACAROSA.....	55
2.4 Diabetes Mellitus tipo 2.....	64
GLICOTOXICIDAD	68
3. Hipertensión arterial.....	72
4. Desordenes lipídicos	77
4.1 Absorción de las grasas	77
4.2 Transporte de las grasas	78
4.3 Arterioesclerosis.....	82
Estrés oxidativo y disfunción endotelial	83
Activación del endotelio e inicio de la formación de la placa	85
Migración de las células musculares lisas	86
Activación de las plaquetas y coagulación	87
Factores de riesgo	89

5. Herramientas de diagnóstico	95
Síndrome metabólico	95
Alteración del metabolismo de la glucosa.....	96
Hipertensión arterial	98
Desregulación lipídica y otros parámetros de riesgo CV	98
6. Bibliografía	101



Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci.* 2020 May 18;21(10):3570. doi: 10.3390/ijms21103570. PMID: 32443588; PMCID: PMC7278967.

En este módulo de metabolismo funcional vamos a hablar de disfunciones metabólicas. En concreto vamos a hablar de síndrome metabólico que engloba a un conjunto de alteraciones metabólicas: obesidad de distribución central, la hiperglucemia, el aumento de la presión arterial y los desórdenes lipídicos. Iremos yendo una por una, desentrañando todos los mecanismos implicados y las variables que los predisponen.

Conforme vayamos adentrándonos en los temas iremos descubriendo que todos estos desórdenes comparten un mismo mecanismo fisiopatológico que es la desregulación de la respuesta inmunitaria y la inflamación. Que como veremos, es la base fisiopatológica, no sólo del síndrome metabólico si no también de muchas de las enfermedades del siglo XXI. También nos daremos cuenta de que muchos de estos desórdenes están relacionados con la forma en la que vivimos y por ello repasaremos muy por encima la visión evolutiva de su desarrollo.

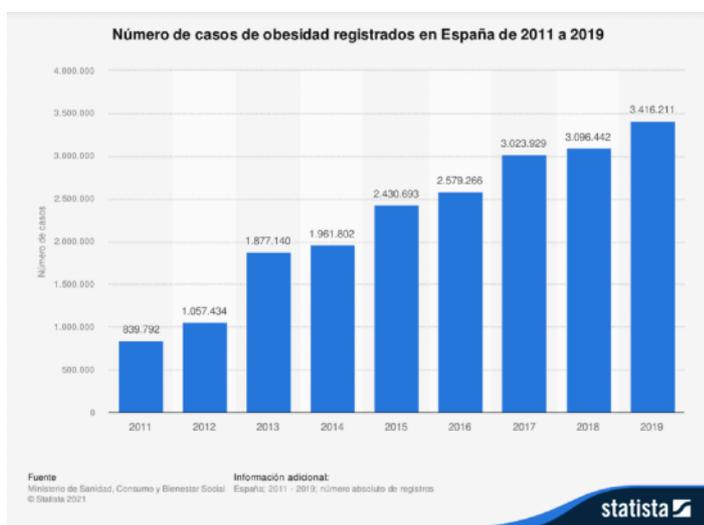
En la última parte del módulo encontraremos datos diagnósticos que nos servirán para poder evaluar estas alteraciones y que utilizaremos en la oficina de farmacia para conseguir la mejor anamnesis y por ende el mejor tratamiento desde una perspectiva integrativa.

1. Obesidad

1.1 Actualidad

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

Según la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria publicada por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, la evolución anual del número de casos de obesidad en España de 2011 a 2019 ha crecido desmesuradamente. En el año 2019, se registraron aproximadamente 3,4 millones de casos de obesidad en España, la cifra más elevada del periodo de estudio. Y lo que todavía es más preocupante, en 2017 se registró que aproximadamente el 16% de la población española entre 5 y 9 años padecía obesidad. Si hablamos de cifras a nivel mundial, según la OMS, en 2016 había 1900 millones de adultos y más de 340 millones de niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad.



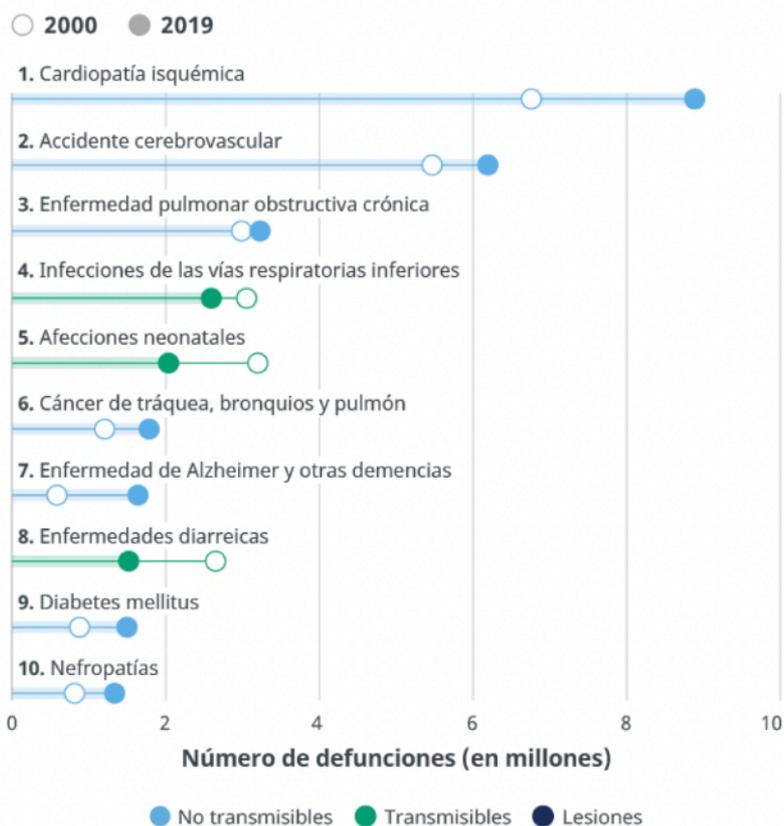
¿Y por qué la obesidad tiene que ocupar un lugar tan importante en el estudio de la salud? Porque la obesidad, más allá de la preocupación en el ámbito estético por la sociedad en la que vivimos, es uno de los mayores factores de riesgo de enfermedades no transmisibles como:

- ▶ Enfermedades cardiovasculares, como son las cardiopatías y los accidentes cardiovasculares.

- La diabetes
- El Alzheimer
- Alteraciones respiratorias
- Problemas reproductivos
- Enfermedades hepatobiliares
- Nefropatías
- Trastornos del aparato locomotor (ej: osteoartrosis)
- Algunos cánceres (endometrio, mama, próstata, hígado, vesícula biliar, riñones y colon)

Englobando muchas de ellas, las principales causas de muerte en el mundo, siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de muerte en la actualidad.

Causas principales de defunción en el mundo



Fuente: WHO Global Health Estimates.

Además, la obesidad infantil se asocia con una mayor probabilidad de muerte prematura y discapacidad en la edad adulta. Con el añadido que estos niños sufren dificultades respiratorias, mayor riesgo de fracturas, hipertensión, marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y efectos psicológicos.

Y tristemente, también tenemos que hablar del aspecto económico que suponen las enfermedades asociadas a la obesidad en nuestra sociedad. Así por ejemplo, se estima que el coste al Sistema Nacional de Salud de la diabetes, que es una enfermedad relacionada con el exceso de grasa y la obesidad, es de 8000 millones de euros. Y se considera que el gasto del tratamiento por paciente aumenta considerablemente debido a complicaciones derivadas de un mal control de la enfermedad, que se podrían controlar con el estilo de vida. Además, el gasto destinado a la diabetes tipo 2 se podría prevenir también mejorando simplemente el estilo de vida. Si se continúa sin intervenir en la prevención, dentro de 10 años este gasto sanitario será insostenible ya que las cifras de pacientes con diabetes, sobre todo tipo 2, cada año son mayores.

Principales causas de defunción en los países de ingresos medianos bajos



Fuente: WHO Global Health Estimates. Nota: Clasificación del Banco Mundial en función de los ingresos 2020.

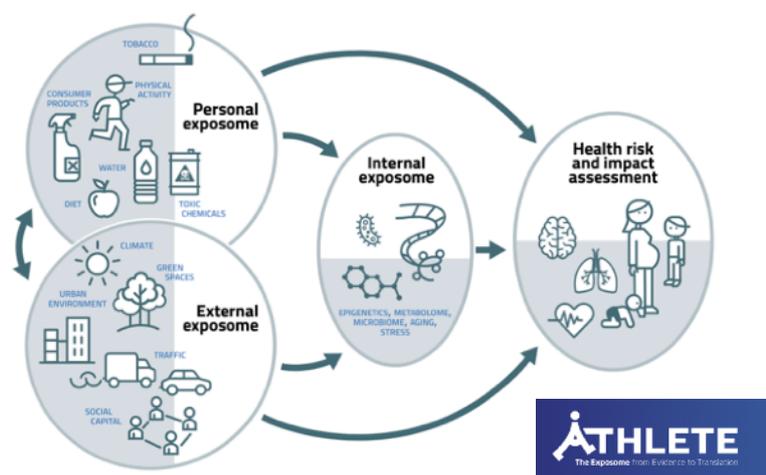
Estos datos de los que estamos hablando obviamente dependen del lugar del mundo en el que vivamos. Son datos de poblaciones industrializadas donde el estilo de vida lleva inexorablemente a estos desórdenes metabólicos. Las personas que viven en países con ingresos bajos tienen una probabilidad mucho mayor de morir de una enfermedad transmisible que no de una enfermedad no transmisible. Sin embargo, en estos países cada vez hay una incidencia mayor de enfermedades no transmisibles relacionadas con el estilo de vida y sobre todo el tipo de alimentación (la balanza se inclina más hacia la cantidad que hacia a la calidad del alimento cuando los ingresos son bajos).

1.2 Obesidad: causas

Contextualización y exposoma

La premisa de "un gen, una proteína, una enfermedad" no puede explicar la complejidad del equilibrio entre la salud y la enfermedad. La interacción entre nosotros y el entorno en que vivimos es lo que realmente dicta nuestro destino clínico en muchas de las enfermedades del siglo XXI.

En este tipo de enfermedades, derivadas de un desorden metabólico, la genética importa bastante poco. Es cierto que puede existir cierta predisposición genética a padecer cierto tipo de patologías, pero por norma general las causas de este tipo de enfermedades son modificables. Es importante que entendamos todas aquellas variables modificables que entran en juego en la pérdida de nuestra salud metabólica, para que así podamos entender cómo y cuál es la mejor manera de intervenir de forma integrativa con nuestros pacientes.



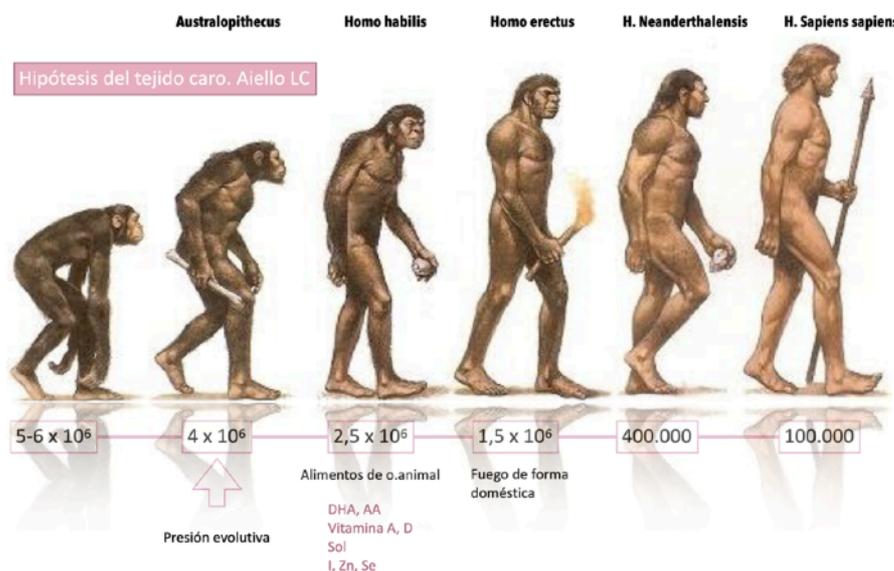
En este sentido, es importante que hablemos de un concepto clave en medicina integrativa: el **exposoma**. Se trata de un concepto de salud más holístico, en el que se tienen en cuenta todos los múltiples factores que afectan a la salud. El exposoma está formado por tres dominios superpuestos: el personal, el externo y el interno. El exposoma personal considera todos aquellos factores relacionados con el comportamiento y el estilo de vida de la persona. El externo incluye el entorno en el que vivimos (entornos urbanos, construidos y de transporte, espacios naturales y verdes, aspectos sociales y clima). El exposoma interno implica las respuestas biológicas al exposoma personal y externo, incluido el metabolismo, la epigenética, el envejecimiento, la microbiota intestinal y el estrés. El conjunto de los tres exposomas es lo que realmente determinará el estado de salud del individuo.

Por otro lado y relacionado con el entorno y la expresión de las enfermedades, siempre que hablamos de medicina integrativa es importante que pensemos en **contextualización evolutiva** y ¿Qué significa esto? Significa que debemos pensar cómo y en qué contexto se desarrollaron nuestros genes hace 2,5 millones de años, porque es en este entorno donde nuestros genes y nuestra fisiología están preparados para expresarse y funcionar saludablemente. Es decir, el contexto necesario para que nuestro exposoma interno funcione saludablemente. Así, por ejemplo, más del 56% de los alimentos que consumimos ahora no existía cuando el ser humano se creó. Pero no es sólo la alimentación lo que tenemos que tener en cuenta, también entran en juego muchas otras variables que necesitamos conocer para poder mantener nuestra salud. Por eso en cierto modo, como se comenta en un artículo de *Journal of Evolution and Health* "debemos regresar al pasado para tener un buen futuro".

En resumen, en nuestras manos está la salud de nuestros pacientes a través del conocimiento del entorno óptimo para ésta.

¿Cómo nos desarrollamos como ser humano?

Dos millones de años antes de la aparición del primer ser humano conocido vivía el **Australopithecus**, nuestro ancestro común con el resto de primates. El Australopithecus vivía en junglas donde había abundancia de frutas y accesibilidad a los alimentos vegetales. En un momento dado, se produjo un enfriamiento del planeta que hizo que hubieran menos lluvias, fueron desapareciendo las junglas y empezaron a aparecer las sabanas donde un clima muy seco hacía que hubiera escasez de comida. Hubo un cambio en el entorno que produjo una presión evolutiva, es decir, hizo que los animales se tuvieran que adaptar para poder sobrevivir. Diferentes estrategias para conseguir comida permitieron la separación del género Homo del resto de primates.



El **linaje Homo** se desarrolló cerca de grandes lagos donde se podía conseguir comida de origen animal más fácilmente. Esta estrategia por la supervivencia supuso la transición hacia el consumo de alimentos de origen animal, que tenían una densidad calórica mucho mayor y eran además más fáciles de digerir. Esto permitió que disminuyera el aparato digestivo y que se destinara mucha más energía al desarrollo del cerebro, en definitiva, que nos desarrolláramos como seres humanos. Comían principalmente alimentos ricos en grasa como el pescado, el marisco y la carroña. La composición de la grasa de estos animales era principalmente **DHA** y **ácido araquidónico**, las principales grasas ω -3 y ω -6 presentes en las membranas celulares de las neuronas. Estos alimentos también eran ricos en **vitamina A y D**. Además vivían al aire libre y estaban siempre expuestos al **sol**, lo que permitía una mejor asimilación de las vitaminas. La cercanía con los lagos también hizo que se desarrollaran en un contexto rico en minerales como **yodo, zinc y selenio**.

Además, nuestro metabolismo se regía por los ciclos de luz-oscuridad: durante el día hacíamos las actividades que requerían movimiento como la búsqueda de agua y alimento y durante la oscuridad se producía el descanso y los procesos de reparación. Y nos enfrentábamos continuamente a estresores agudos (frío, hambre, sed...) que dirigían nuestra conducta hacia el **movimiento**.

El Homo Erectus apareció posteriormente, hace un millón de años aproximadamente y fue el primer homo que utilizó el fuego de forma doméstica. Esto supuso un antes y un después en la evolución humana, ya que el uso de comida cocinada también participó de forma clara en el desarrollo de nuestro

cerebro. Esto permitió entre otras cosas, obtener una mayor cantidad de calorías de una forma mucho más ágil a como la tenían que hacer el resto de primates (que tenían que digerir grandes cantidades de raíces fibrosas).

Otras estrategias que permitieron la evolución del linaje homo y redistribuir la energía hacia el cerebro para su desarrollo, fueron la bipedestación que consumía mucha menos energía que la cuadrupedia, la disminución de la tasa de reproducción y la disminución del músculo y el aumento de la grasa (que es un tejido metabólicamente mucho más eficiente que el músculo). Además el ser humano tuvo que establecer estrategias de cooperación para conseguir alimento, es decir, tenía que ser un **animal sociable**.

Otra teoría sobre estrategias evolutivas para la búsqueda de comida que además permitió desarrollar nuestro cerebro fue la pérdida de vello y la capacidad de **termorregular** mediante el sudor. Nuestra fisionomía se adaptó para poder aguantar el **entrenamiento de resistencia**, que era la forma que tenía el ser humano de cazar. La termorregulación protegía al cerebro del sobrecalentamiento que se produce al correr detrás de las presas, pero correr además producía la liberación de ciertas moléculas como el **BDNF** que es un factor neurotrófico de desarrollo neuronal.

Es importante entender el contexto en el que vivían nuestros ancestros ya que la fisiología se adaptó a este entorno en el que ellos vivían y no a otro, es lo que nos permitió sobrevivir pero también evolucionar. El ser humano lleva en este planeta 2 millones de años, de los cuales el 95% de las generaciones han vivido en un entorno cazador-recolector, sin embargo, en apenas 10 000 años (muy poco tiempo en términos evolutivos) se han producido grandes cambios en nuestro entorno a los que nuestra fisiología no se ha podido adaptar: la revolución agrícola y la revolución industrial.

La **revolución agrícola**, hace 10 000 años, supuso el paso de la vida seminómada al sedentarismo. Se introdujeron alimentos que jamás antes se habían consumido y que no eran reconocidos por nuestra fisiología como los cereales, los lácteos y las legumbres.

Todos estos alimentos además contienen antinutrientes que acaban afectando a la permeabilidad intestinal. Así por ejemplo, la **gliadina** del gluten es captada por los enterocitos y genera la expresión exacerbada de zonulina que provoca la apertura de las uniones entre los enterocitos. La gliadina también puede ser reconocida como un agente extraño por el sistema inmunitario, generando una respuesta inflamatoria.

Además, para mejorar la producción agrícola, se empezó utilizar el método de la hibridación que hacía las cosechas más resistentes a las plagas y al ambiente, pero también más resistentes a la asimilación por el ser humano. Las proteínas del gluten del trigo sufren un cambio estructural considerable con la hibridación. Aparecen nuevas proteínas a las cuales el sistema digestivo humano no se ha adaptado para digerir completamente. Además, el consumo diario de trigo que contiene **amilopeptina A** (un hidrato de carbono complejo) incrementa de forma importante la glucemia produciendo la liberación de grandes cantidades de insulina, y ya veremos más adelante cómo esto acaba produciendo una inflamación crónica de bajo grado y desencadenando una gran variedad de enfermedades de base inflamatoria.

La agricultura además supuso la pérdida de la incertidumbre diaria por encontrar alimento y que el ser humano empezara a preocuparse por otras cosas como las plagas, el clima... Esto implicó una adaptación cultural en la que se premiaba el egoísmo, porque aquel con más capacidad de supervivencia era el que guardaba para sí en los momentos de abundancia por si habían momentos de escasez, en lugar de compartir. Es decir, se perdió el concepto altruista de tribu.

La segunda transición humana y quizás las más nociva ha sido la **revolución industrial**, en el siglo XVIII. Nos hacíamos en ciudades, creamos sustancias que afectan a nuestro metabolismo (plásticos, pesticidas, contaminación...), comemos productos ultraprocesados que nuestro organismo reconoce como algo extraño y con alto contenido en azúcar, no nos movemos para conseguir alimento, los animales de ganadería viven también hacinados y comen pienso en lugar de vivir al aire libre y comer pasto, la agricultura está sobre-explotada por lo que la mayoría de los alimentos no tienen ni sabor ni los nutrientes necesarios...

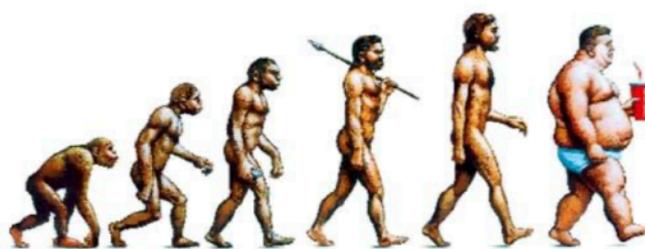
Dejamos de depender de los ciclos de luz-oscuridad porque dependemos de la luz artificial que no produce el mismo efecto en nuestro cerebro, ni en el resto de sistemas y afecta también a la producción de Vitamina D.

Dejamos de tener que movernos para conseguir alimento y pasamos de tener estresores agudos a vivir estresados de forma crónica (llegar a final de mes, trabajos con horarios interminables...). Además dejamos de tener frío, calor, sed, hambre... porque paliamos todas estas necesidades con elementos externos y todos los recursos están a nuestro alrededor. Esto hace que se pierda la señalización de los mecanismos fisiológicos que nos permiten recuperar la homeostasis, en definitiva, se pierde la conducta hacia el movimiento.

Esta revolución vino acompañada además de un exceso de higiene, que en un principio supuso un beneficio (junto con los antibióticos permitió que disminuyeran las muertes por infecciones) pero a la larga ha supuesto un

verdadero perjuicio al producir la disminución de la diversidad de nuestras microbiotas, íntimamente relacionadas con el mantenimiento de la salud.

En resumen, el ser humano se desarrolló en un entorno con alimentos ricos en la materia prima necesaria para el desarrollo del cerebro a base de productos del mar (ácidos grasos poliinsaturados, EPA y DHA fueron claves). También recolectaba frutas, verduras y tubérculos y comían carne de caza y carroña, por lo que no podía ser un ser sedentario y mucho menos insociable y egoísta, si quería conseguir todos estos alimentos y sobrevivir. Con la llegada de la revolución agrícola e industrial el ser humano empezó a comer alimentos y a tener hábitos que su fisiología no es capaz de entender, generando procesos perjudiciales para el mantenimiento de la salud que han dado lugar a las enfermedades del siglo XXI (obesidad, diabetes, hipertensión, autoinmunidad...) donde la inflamación juega un papel clave.



Hambre, nutrientes y sistema hedónico

Evolutivamente la ingesta de un alimento u otro está guiada por el sabor de éste. Tras millones de años de entrenamiento nuestro cerebro entendió que aquello que tiene buen gusto es un alimento que sienta bien y que por tanto debemos consumir. Por el contrario un alimento que tiene mal sabor, nuestro cerebro lo rechaza produciendo en nosotros aversión, porque probablemente se trate de un

alimento que no nos vaya a sentar bien (que el sabor excesivamente amargo muchos lo rechazamos, tiene que ver con el hecho de que muchos venenos tienen este sabor). Este mecanismo nos permitió estratégicamente sobrevivir a través de la elección de una alimentación adecuada, sin embargo, actualmente nos encontramos ante un paradigma que hace que este mecanismo de supervivencia cojee:

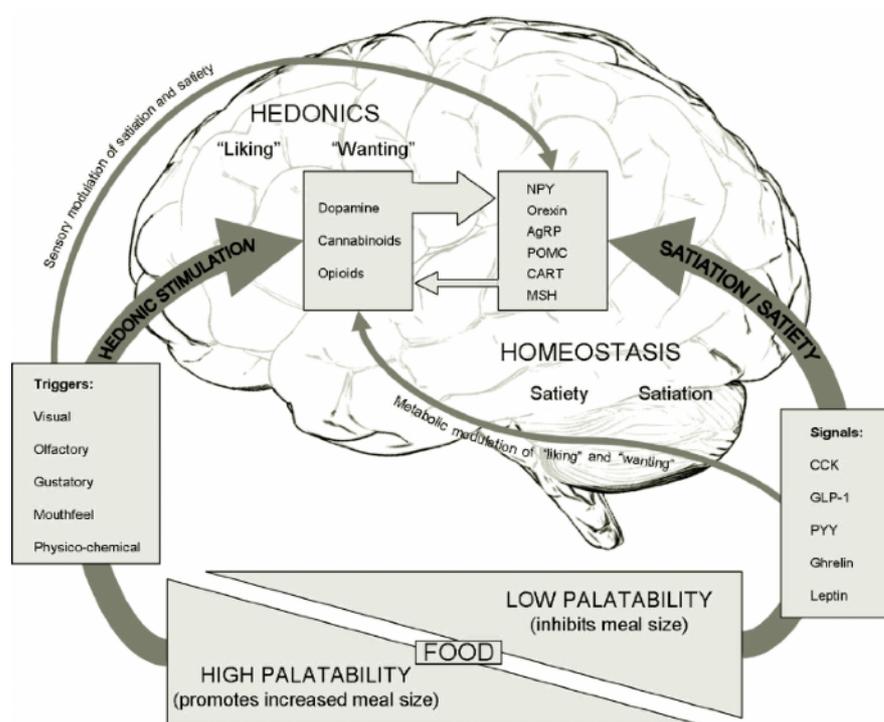
1. La comida real ha perdido su sabor. Debido a la agricultura extensiva, los alimentos están perdiendo su sabor y aquello que nos debería dar placer consumir (vegetales, fruta...) y que por tanto es sano, ya no tiene esta capacidad.
2. La comida procesada gana en sabor. La industria alimentaria estudia la mejor combinación de palatabilidad y textura de sus productos para que en nuestro cerebro se produzca la señal de activación que dirija mi conducta a su consumo. Es decir, que mi cerebro lo interprete como algo bueno y que tenemos que consumir.

Nuestro cuerpo tiene mecanismos para que dejemos de comer cuando hemos acumulado un exceso de energía, es lo que conocemos como los mecanismos de **saciedad homeostática**. Pero por otro lado, también estamos diseñados para pasar momentos de carencia energética, ya que pasábamos épocas en las que la disponibilidad de los alimentos era escasa y pasábamos hambre. Es por ello que nuestro cerebro tiene un sistema paralelo que le permite obviar las señales de saciedad homeostática en determinadas circunstancias. Así, nuestro cerebro interpreta que aunque nuestras reservas energéticas estén abastecidas, si nos encontramos por suerte ante un alimento con una alta densidad calórica que nos pueda suplir las carencias en una época escasez, debemos consumirlo y además esto hará que nos sintamos extasiados y recompensados. Es decir, se activarán los **mecanismos del hambre hedónica** (identificar el bien con el placer) y los circuitos de recompensa de la dopamina.

El problema es que la industria alimentaria es experta en estimular el circuito de recompensa y la región del hedonismo de nuestro cerebro, por lo que deseamos consumir este tipo de comida aunque no la necesitemos y nos perjudique enormemente. Pero además, este tipo de productos alimentarios no nos los encontramos ocasionalmente, si no que se encuentran continuamente a nuestro alcance.

Cuando nosotros comemos comida real, sana, también se estimula nuestro circuito de recompensa, pero nuestro cuerpo manda señales de saciedad que frenan el hambre. En cambio, con la comida demasiado palatable, se frenan las señales de saciedad y continuamente se activa el circuito de hambre hedónica y

los circuitos de recompensa. El chocolate, el helado y las patatas fritas son los alimentos con mayor capacidad de generar adicción por su consumo. Curiosamente la activación de estos circuitos genera sustancias muy parecidas a las que se generan con el consumo de ciertos tipos de drogas.



Appetite regulation and physical activity—an energy balance perspective. Catherine Gibbons

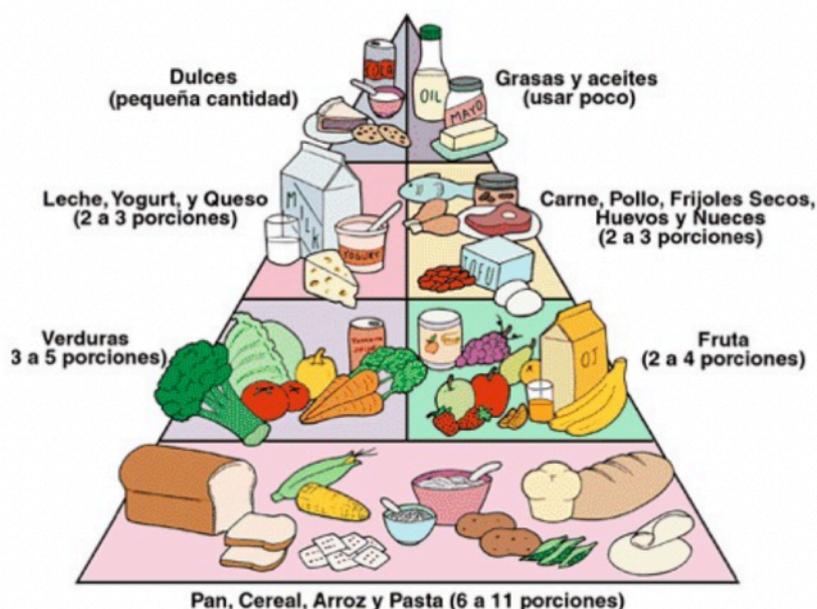
Nuestra nutrición está cada vez más llena de sustancias que estimulan nuestro circuito hedónico y nuestro sistema de recompensa. Se considera que el alto grado de patabilidad de los alimentos que comemos actualmente es la principal causa de obesidad en los seres humanos.

Uno de los recursos que utiliza la industria alimentaria para que consumamos de forma adictiva sus productos, es añadiendo grandes cantidades de azúcar en éstos. Por otro lado, la industria azucarera también ocultó durante muchos años los perjuicios que suponían para la salud el consumo de azúcar, incluso se llegó a financiar trabajos en los que se defendía que el consumo de grasas era la razón de la epidemia de la obesidad en lugar de la del azúcar. En este sentido es interesante que hablemos de cómo hemos llegado a establecer los que se supone son unos

buenos hábitos alimentarios y los hemos aceptado mundialmente e incluso culturalmente.

La pirámide alimentaria "saludable"

¿Qué os parece este pirámide alimentaria? ¿Es saludable? ¿Lo es también comer cinco veces al día?



En esta parte del tema nos vamos a cuestionar todas estas preguntas y vamos a indagar sus respuestas prestando atención a la historia explicada desde quizás un punto de vista totalmente diferente al que tradicionalmente nos han mostrado.

Desde siempre nos han inculcado que las grasas son malas, que no comamos muchos huevos a la semana, que los lácteos desnatados... Esto son ideas que tenemos muy integradas en nuestra alimentación porque esto es lo que nos han contado siempre, en el médico, en las instituciones educativas, e incluso en la televisión!

Los cimientos con los que se construyó esta pirámide están basados en parte en la teoría de **Ancel Keys**, un fisiólogo estadounidense gran impulsor de la dieta mediterránea que se pasó casi toda su vida estudiando el efecto de las grasas sobre la salud cardiovascular. Uno de los primeros estudios que realizó sobre este

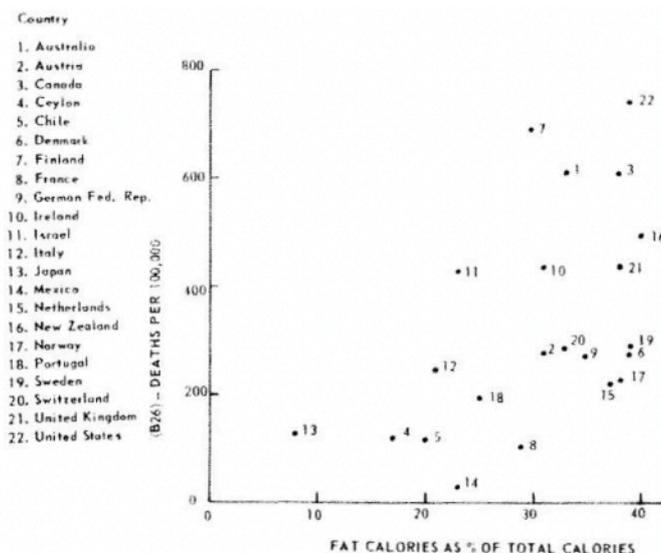
tema fue en una pequeña muestra de población de Italia donde se comparaban los niveles de colesterol entre campesinos (que comían una dieta rica en pasta, aceite de oliva, legumbres, verduras...) y banqueros (que comían una dieta rica en cerdo). Los resultados mostraron que los campesinos tenían niveles de colesterol más bajos y de aquí desarrolló la hipótesis de que **las grasas, sobre todo las saturadas, eran las causantes de las enfermedades cardiovasculares**. Bajo esta hipótesis realizó diferentes estudios en varios países para poder consolidar su teoría.

Tras sus investigaciones presentó su mayor logro científico y también el más polémico: **El Estudio de las siete naciones**, que se extendió durante más de 25 años. Este estudio fue muy criticado por muchos investigadores ya desde sus comienzos, que consideraban que no tenía rigor científico, entre otras cosas porque de los 22 países que analizó sólo seleccionó los siete que confirmaban su hipótesis, dejando fuera a países como Dinamarca, Noruega o Suecia que consumían la misma cantidad de grasas que otros países como EEUU y pese a esto tenían un porcentaje menor de mortalidad por enfermedad cardiovascular.

> N Y State J Med. 1957 Jul 15;57(14):2343-54.

Fat in the diet and mortality from heart disease; a methodologic note

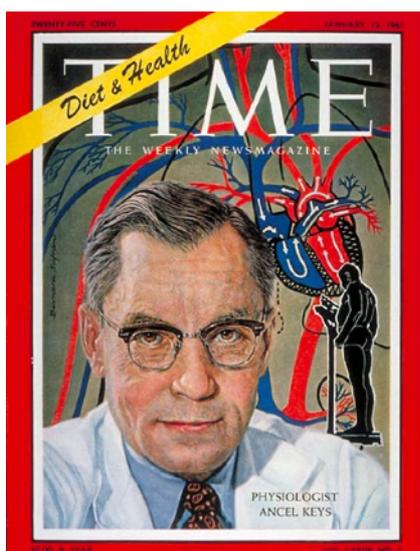
J YERUSHALMY, H E HILLEBOE



Uno de los principales detractores de la teoría sobre las grasas de Ancel Keys fue el científico Jerushalmy que publicó un artículo criticando los fallos metodológicos publicados por el fisiólogo en un estudio anterior a la publicación final del Estudio de las siete naciones.

Sí que es cierto que en el estudio de Keys había una correlación positiva entre las grasas saturadas y las enfermedades cardiovasculares, pero es importante que a estas alturas sepamos que correlación en un estudio observacional PARA NADA significa causalidad en términos de rigor científico.

Por otro lado, los alimentos que más se relacionaron con la mortalidad cardiovascular fueron la mantequilla y la carne, pero hoy realmente sabemos por los estudios de intervención que no hay una relación tan clara entre la disminución del consumo de grasas y la prevención de enfermedades cardiovasculares. Actualmente hay estudios que demuestran que las grasas saturadas de algunos vegetales y los aceites sobrecalentados y modificados industrialmente son realmente los que se relacionan con los procesos cardiovasculares y que son otros componentes de la carne los que son perjudiciales para la salud.



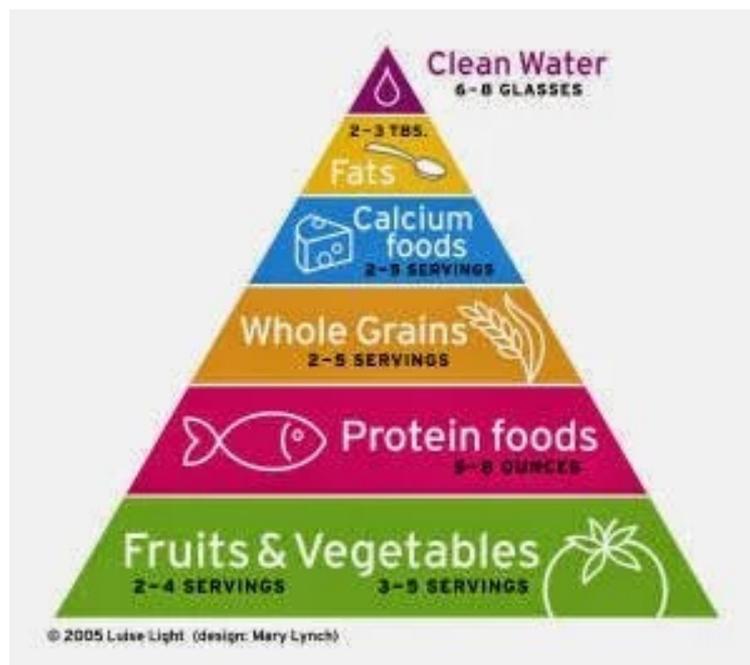
A pesar del rechazo por la comunidad científica en sus primeros resultados de investigación, e incluso antes de dar por terminado el estudio de los siete países (1983), Keys y su mujer publicaron varios libros en los que se defendía su hipótesis. Ganó también popularidad apareciendo en la portada de la revista TIME donde promulgó su enemistad con las grasas. También se publicaron sus recomendaciones dietéticas en las guías de alimentación de la Asociación Americana del Corazón (parece que este hecho se fomentó por la estrecha amistad que tenía con uno de los miembros), donde se defendía el consumo de carbohidratos y la reducción al máximo del consumo de grasas.

En todo este contexto social no debemos olvidarnos la influencia que ejerció la industria alimentaria y los intereses comerciales que rigen nuestro tipo de

alimentación. El cereal es uno de los productos más rentables por la industria alimentaria. Es uno de los pocos negocios capaces de convertir un producto que tiene un bajo coste de producción en un producto costoso.

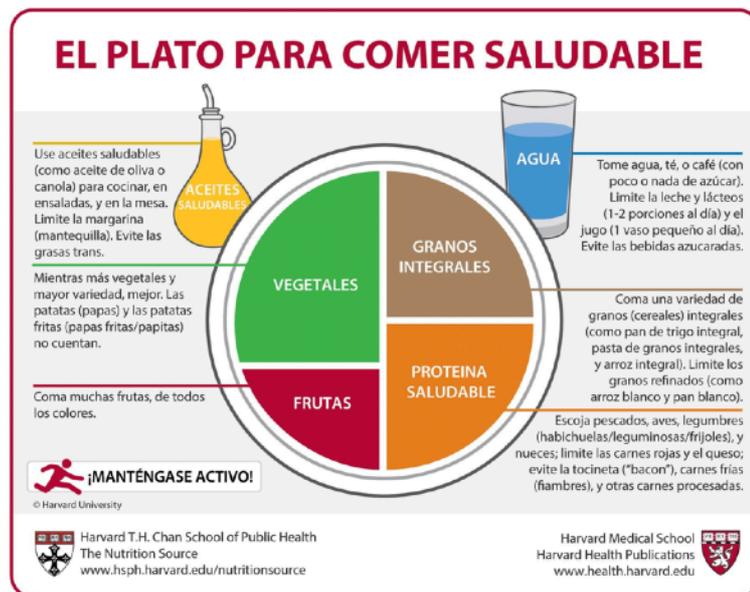
Bajo las influencias de Keys, sociopolíticas (la población cada vez estaba más empobrecida y primaban los alimentos más baratos por encima de la calidad) y de los *lobbies* de la industria alimentaria, en 1992 se publicó la pirámide alimentaria de EEUU, en cuya base abundaban los carbohidratos.

Pero aquí no acaba todo lo que tenemos que contar. Antes de la publicación de esta famosa pirámide, en los años 70 el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA, *United States Department of Agriculture*) encargó el diseño de una pirámide alimentaria a la científica **Luise Light**. Revisando toda la evidencia científica Light diseñó una pirámide en cuya base estaban las verduras y hortalizas, seguidas de alimentos proteicos y cereales integrales (consumidos con moderación). Además hizo hincapié en que el azúcar no fuese más del 10% del consumo de calorías diarias y que la grasa no superase el 30% del consumo calórico diario, donde un tipo de macronutriente debía ser protagonista, el aceite de oliva. Esta pirámide parecía ideal y basada en un verdadero rigor científico, pero el Gobierno de los Estados Unidos, de la mano de la USDA, no acabó de estar de acuerdo con la propuesta y se acabó instaurando la pirámide que ya hemos comentado, que fue muy criticada por Light quien advirtió de que los cambios en su pirámide podrían aumentar los problemas de salud y veía totalmente innecesario consumir tanto pan y cereales.



"Las guías dietéticas han sido descaradamente manipuladas para beneficiar las ventas de los productos agrícolas" Luise Light

Posteriormente se han ido publicando nuevas guías alimentarias, como la del "Plato para comer saludable" propuesta por la Universidad de Harvard, en la que abundan las frutas y hortalizas y los lácteos están más limitados. O la Guía Alimentaria de Canadá en la que las hortalizas y las frutas también son la base de la alimentación.



<https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/>



<https://food-guide.canada.ca/en/>

Sin embargo, a pesar de que han habido más de once años de investigación de la aparición de la primera pirámide alimentaria, en España seguimos manteniendo prácticamente la misma pirámide, donde se recomienda entre 2-4 raciones de lácteos al día y los cereales son la base de la alimentación.

Factores sociales y culturales

"Body positive", movimiento social basado en la aceptación de que todos los cuerpos son saludables, con el fin de no estigmatizar a ningún sector, especialmente a los obesos. No cabe ninguna duda que no podemos hacer prejuicios ni juzgar a las personas por su aspecto físico, esto es inamovible. Pero otra cosa muy diferente es fomentar el concepto de salud a través de este tipo de desórdenes metabólicos. No es cuestión de fobias, es cuestión de entender que a partir de ciertos límites, fuera del aspecto social, estamos ante una situación de carencia de salud, y no se puede divulgar ciertos problemas metabólicos como si fuera algo sano. Es manipulación con el claro objetivo de que la industria siga estando en el escalafón más alto del control de la sociedad para su propio beneficio.

Además, por el contrario, se empieza a rechazar al individuo que quiere evitar los productos procesados, hacer deporte, tener un buen estilo de vida...





Por otro lado, tampoco es muy acertado acuñar a las personas obesas como personas sin falta de voluntad. Más adelante veremos como son múltiples los factores que pueden desencadenar una alteración metabólica y producir obesidad, produciendo incluso alteraciones en nuestra conducta independientemente de cómo sea el sujeto.

2. Desregulación glucémica

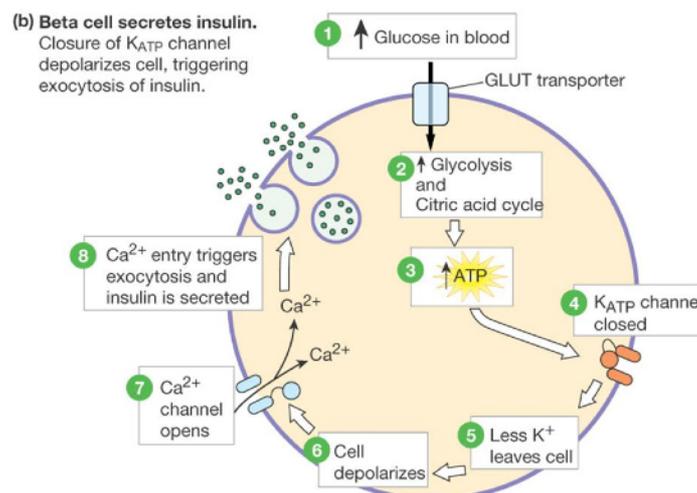
2.1 Funciones fisiológicas de la insulina

Nuestro organismo no puede funcionar ante un exceso de glucosa, ya que es una molécula osmóticamente activa y también porque por ejemplo, la glucosa puede producir la glicación de sustratos que producen la alteración de los tejidos como veremos más adelante. Por eso disponemos de mecanismos que nos permiten regular la glucemia y mantener los niveles en intervalos muy estrechos. Uno de los mecanismos más importantes del control de la glucemia ocurre a través de la liberación de insulina.

Banting y Best aislaron por primera vez la insulina del páncreas en 1922. Esto supuso un avance histórico en el pronóstico de los enfermos con diabetes que pasaron de tener un desenlace mortal casi inmediato a tener una vida prácticamente normal.

La insulina tradicionalmente se la ha relacionado con "el azúcar de la sangre" y, desde luego, esta hormona tiene un papel primordial en el metabolismo de los hidratos de carbono, pero influye también en el metabolismo de las proteínas y de los lípidos, como veremos a continuación.

La insulina es una hormona segregada por las células beta del páncreas que se fabrica como prohormona. Esta prohormona se escinde en dos partes para dar lugar al **péptido C** y la insulina libre.



Las células β del páncreas poseen un gran número de transportadores de glucosa tipo GLUT2, gracias a los cuales la entrada de glucosa dentro de la célula, dentro de los límites fisiológicos, es proporcional a su concentración en la sangre. Dentro de las células, la glucocinasas fosforilan a la glucosa y la convierten en glucosa-6-fosfato. A continuación, la glucosa-6-fosfato se oxida a trifosfato de adenosina (ATP), que inhibe los canales de potasio sensibles a ATP. El cierre de estos canales hace que se despolarice la membrana celular y con ello que se activen los canales calcio controlados por voltaje, con la consiguiente entrada de calcio en la célula. El calcio promueve la fusión de las vesículas que contienen insulina con la membrana celular y la secreción de ésta mediante exocitosis.

Otros nutrientes, como los **aminoácidos** (sobre todo arginina, lisina y leucina), también pueden metabolizarse en las células beta, donde incrementan la concentración de ATP y estimulan la secreción de insulina. Sin embargo, si los aminoácidos son administrados en ausencia de hiperglucemia, apenas elevan la secreción de insulina. La estimulación de la secreción de insulina por los aminoácidos es apropiada ya que la insulina favorece también el transporte de los aminoácidos dentro de los tejidos para la síntesis de proteínas en su interior.

Algunas **hormonas gastrointestinales** que se liberan en el tubo digestivo tras la ingesta, como la gastrina, secretina, colecistocinina y el péptido inhibidor gástrico, también aumentan la secreción de insulina. De este modo inducen un incremento "anticipatorio" de la insulinemia, preparando al organismo para la absorción de glucosa y aminoácidos tras las comidas.

El **cortisol**, liberado en situaciones de estrés también va a provocar un aumento de la liberación de insulina, con el objetivo de redistribuir el metabolismo energético y dirigir la energía a aquellos órganos que nos interesen.

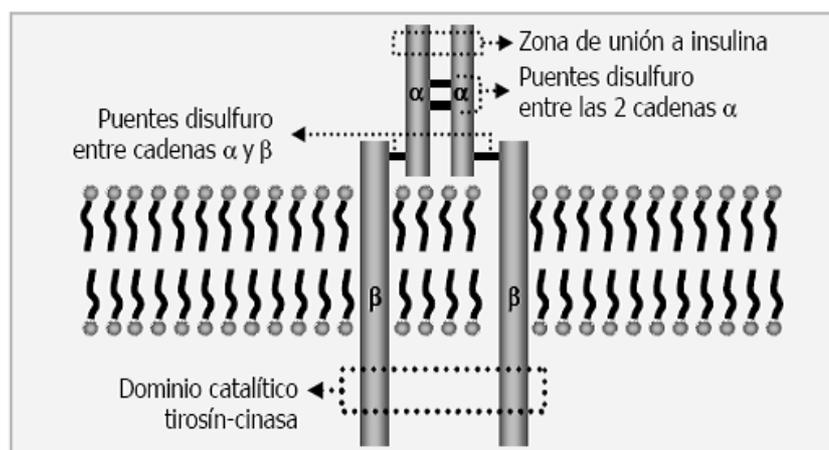
La estimulación **colinérgica postprandial** del páncreas a través del nervio vago también produce una mayor liberación de insulina.

Y obviamente cuando hay **obesidad y resistencia a la insulina**, así como con el aumento de **ácidos grasos libres en sangre**, se va a producir un aumento de la insulina en sangre, mecanismos que explicaremos más detalladamente en el siguiente apartado.

Los fármacos del tipo **sulfonilureas** (ej: tolbutamida) estimulan la secreción de insulina mediante la unión a los canales de potasio sensibles a ATP y bloqueo de su actividad de forma que se produce la despolarización que permite la exocitosis de la insulina.

La insulina se libera a la sangre mayormente en forma libre cuando aumentan los niveles de glucemia. Su semivida plasmática es de unos 6 minutos por término medio y desaparece de la circulación en unos 10-15 minutos. Con excepción de la parte de insulina que se une a los receptores de las células efectoras, el resto se degrada por una enzima denominada insulinasa, sobre todo en el hígado, y en menor medida en los riñones y en el músculo, y de forma muy escasa en casi todos los demás tejidos. Su desaparición inmediata del plasma tiene interés, porque es igual de importante activar sus funciones reguladoras como desactivar todos sus efectos.

Para que la insulina ejerza sus efectos en las células efectoras, debe unirse a su receptor localizado en la membrana de las células de los tejidos dependientes de insulina (hígado, tejido adiposo y músculo esquelético). El receptor de insulina es una combinación de cuatro subunidades, enlazadas a través de puentes disulfuro: dos subunidades alpha que se encuentran en la cara externa de la membrana celular, y dos subunidades beta que atraviesan la membrana y sobresalen en el interior del citoplasma. La insulina se une a través de las unidades alpha y esto produce la autofosforilación de las subunidades beta. La autofosforilación del receptor produce la activación de una tirosina cinasa que a su vez, fosforila a otros sustratos entre ellos un grupo llamado sustratos del receptor de insulina (IRS, de *insulin-receptor substrates*). El efecto neto es la activación de algunas enzimas y la inhibición de otras con el objetivo de dirigir la maquinaria metabólica intracelular deseada sobre el metabolismo de lípidos, hidratos de carbono y proteínas:



Representación del receptor de insulina. Fuente: Insulin action and resistance: molecular aspects. Carlos Olimpo Mendivil Anaya, Iván Darío Sierra Ariza.

1. Aumenta la captación de glucosa a través de la translocación de receptores tipo GLUT4 en la superficie de las membranas celulares.

Para que se produzca la externalización de GLUT4 en la membrana es fundamental que se de la cascada de señalización Insulina>Receptor de Insulina> fosforilación Tyr> fosforilación de IRS-1 asociado a PI-3-kinasa> fosforilación Akt1 (ver figura de Unger RH).

Es importante recalcar que esta captación de glucosa a través de los receptores GLUT4 se producirá en los tejidos que tienen receptores de insulina, como el tejido adiposo o el músculo esquelético en reposo.

Interesantemente, cuando el músculo esquelético está en contracción, la entrada de glucosa al interior de la célula no depende de la insulina. El ejercicio en sí mismo va a activar diferentes mecanismos dependientes del calcio que permitirán la migración del transportador GLUT4 a la membrana, permitiendo la entrada de glucosa en la fibra muscular en ausencia de insulina y utilizar esta glucosa para obtener energía de forma rápida. Y así, cuando entre glucosa en el músculo en reposo, éste lo utilizará para aumentar las reservas de glucógeno para cuando las necesite.

Otros órganos como el corazón, el hígado, el cerebro... también tendrán transportadores de glucosa que no dependerán de la insulina para su captación (GLUT1, GLUT2, GLUT3), ya que si dependieran de ésta se comprometería nuestra supervivencia cuando no estuviéramos en situación de ingesta.

Diferenciamos entonces dos estrategias metabólicas diferentes: la captación de glucosa para su uso inmediato mediante los receptores no dependientes de insulina y la captación de glucosa como mecanismo de reserva de energía a través de los receptores insulino-dependientes.

2. Estimula de los procesos de glucogénesis el el hígado

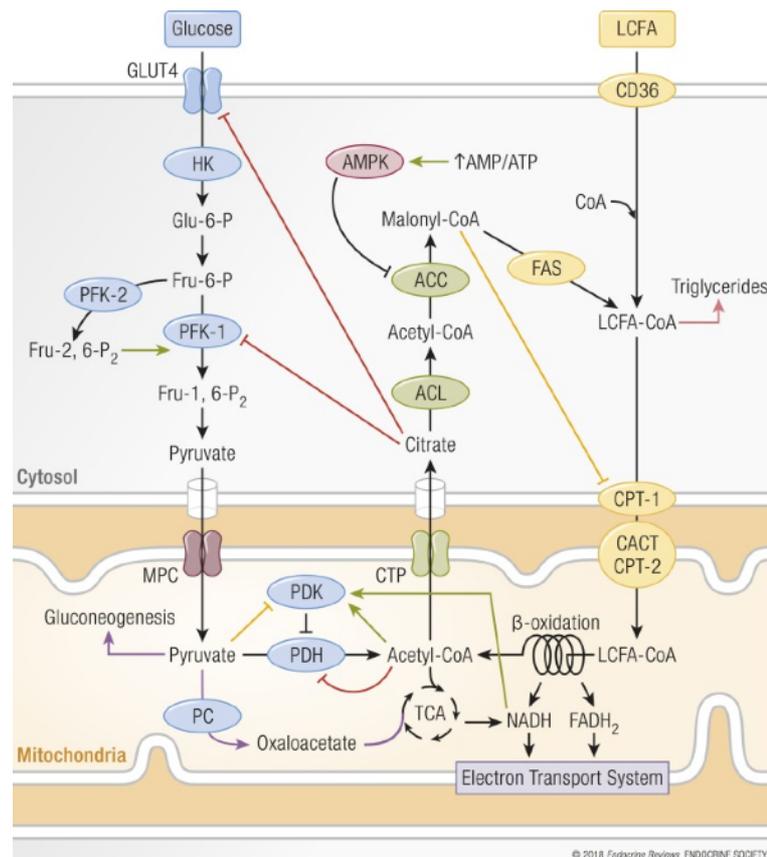
Uno de los efectos más importantes de la insulina es el del depósito casi inmediato de glucógeno en el hígado a partir de casi toda la glucosa absorbida después de la comida. Para ello la insulina:

- Inactiva la enzima encargada de la hidrólisis del glucógeno (fosforilasa hepática).
- Fosforila la glucosa que entra en el hepatocito bloqueando su salida fuera de la célula, aumentando la actividad de la glucocinasa.

- Estimula la enzima encargada de la polimerizar los monosacáridos para producir el glucógeno (glucógeno sintetasa)

3. Favorece la el consumo de glucosa y la conversión del exceso en ácidos grasos en el hígado y la inhibición de su consumo de grasa

Cuando aumenta la captación y el consumo de glucosa, el aumento del piruvato proveniente de la glucólisis inhibe a la PDK (piruvato deshidrogenasa cinasa) que es la enzima encargada de inhibir a la PDH (piruvato deshidrogenasa). Así, la desinhibición de la PDH permite **estimular la oxidación de la glucosa**.



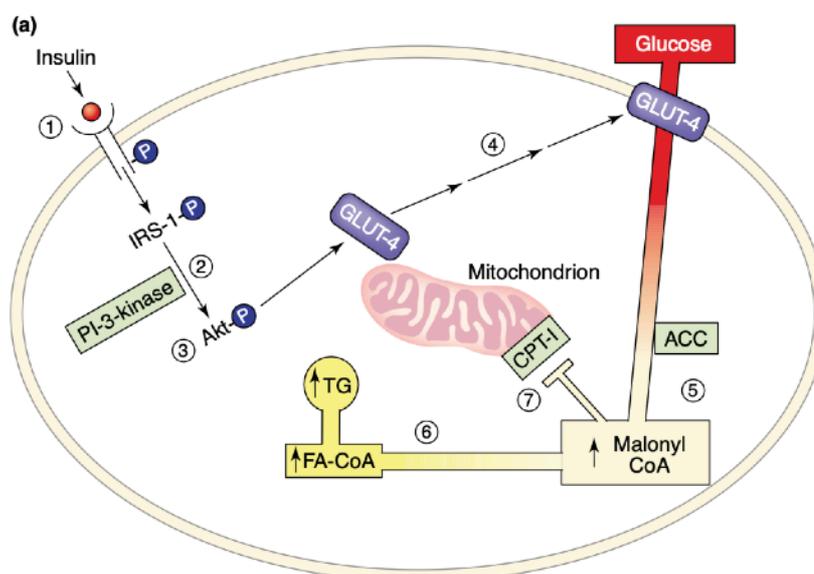
Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper RH. Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocr Rev.* 2018 Aug 1;39(4):489-517. doi: 10.1210/er.2017-00211. PMID: 29697773; PMCID: PMC6093334.

Cuando la cantidad de glucosa que entra en el hepatocito es superior a la que se puede depositar como glucógeno o utilizar para su metabolismo oxidativo local en el hígado, la insulina favorece la conversión de todo este exceso de glucosa en ácidos grasos. Además, anatómicamente es más efectivo **almacenar la glucosa como grasa**. Una molécula de glucosa necesita 4 moléculas de agua para almacenarse y esto ocupa mucho espacio, sin embargo la grasa permite acumular más calorías sin ocupar tanto espacio como la glucosa.

De todas maneras, en el hígado siempre se va a dar preferencia a la glucogénesis y en el tejido adiposo a la lipogénesis.

El acetil-CoA que obtenemos de la oxidación de la glucosa (proveniente del piruvato) en lugar de seguir oxidándose, se convierte en Malonil CoA por la acetil CoA carboxilasa (ACC), que es el primer paso en la vía de síntesis de ácidos grasos de cadena larga (FA-CoA), triglicéridos (TG) y sus derivados lipotóxicos (ceramidas).

El aumento de malonil-CoA inhibe la enzima mitocondrial carnitina palmitoil transferasa 1 (CPT-1), **bloqueando la oxidación de los ácidos grasos** de cadena larga, al impedir su entrada en la mitocondria. Este proceso se conoce como efecto Mc Garry y tiene todo el sentido del mundo. Prepara el metabolismo para que ante el exceso se consuma antes la glucosa que la grasa, ya que la grasa es un sustrato metabólico mucho más valioso energéticamente que la glucosa y lo debemos reservar para cuando realmente sea necesario. Además, la insulina por si misma también inhibe la β -oxidación.



4. Inhibe la gluconeogénesis hepática

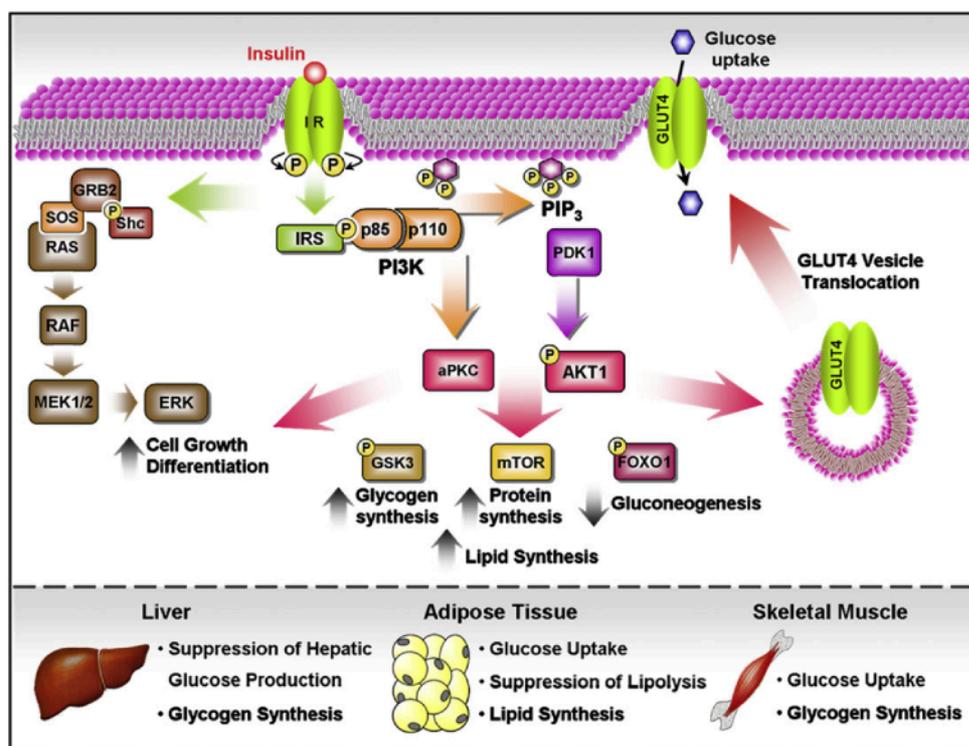
La insulina además inhibe la gluconeogénesis hepática, disminuyendo la cantidad y la actividad de las enzimas hepáticas necesarias para ello. La insulina también reduce la liberación de aminoácidos del músculo y tejidos extrahepáticos reduciendo así la disponibilidad de los precursores para la gluconeogénesis.

5. Favorece el almacenamiento de grasa en las células adiposas

La insulina también aumenta la captación de glucosa por el tejido adiposo, fomenta la síntesis de lípidos e inhibe la lipasa sensible a la insulina, una enzima que se encarga de hidrolizar los TG depositados en las células adiposas, de forma que inhibe la liberación de AG hacia el torrente circulatorio.

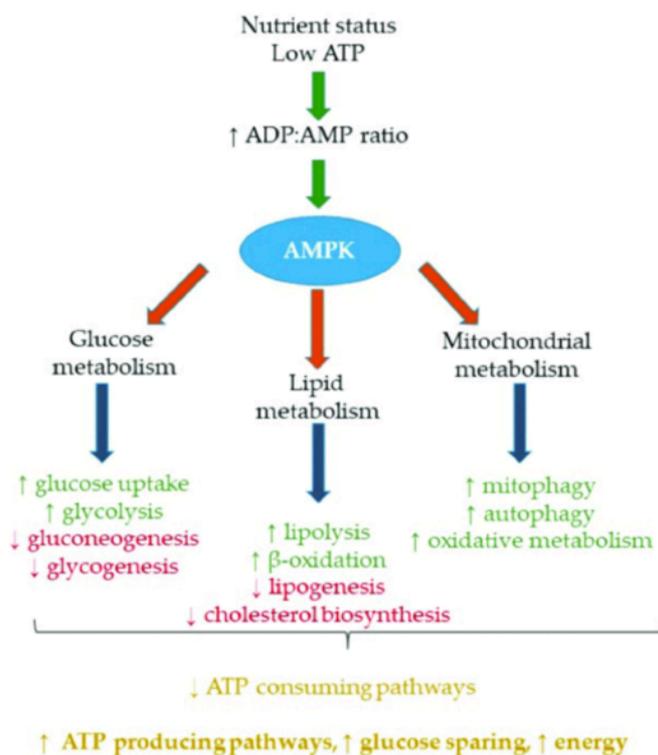
6. Favorece la síntesis de proteínas y la proliferación celular

La insulina es una hormona anabólica, por lo que va a favorecer los procesos de crecimiento activando la ruta mTor (*mammalian Target of Rapamycin*) aumentando mitogénesis y la síntesis de proteínas y la inhibición de su catabolismo.



Tsatsoulis A, Mantzaris MD, Bellou S, Andrikoula M. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment - an evolutionary perspective. *Metabolism*. 2013 May;62(5):622-33. doi: 10.1016/j.metabol.2012.11.004. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23260798.

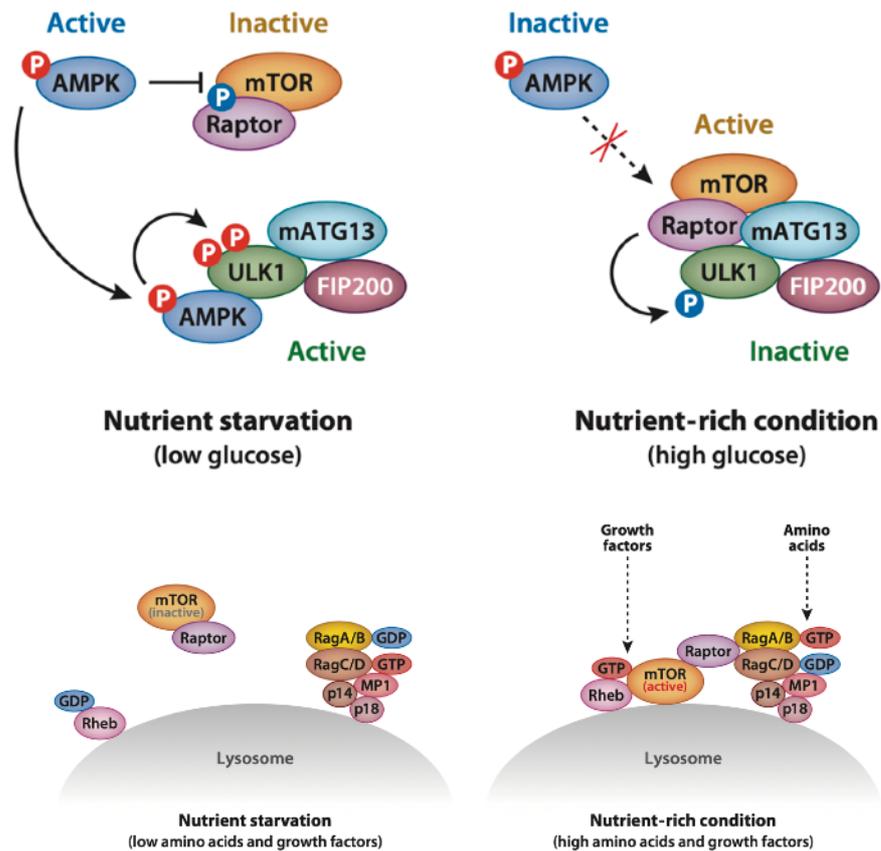
Nuestro organismo tiene mecanismos para detectar nuestros niveles de energía y de reservas energéticas. Así por ejemplo, la proteína kinasa activada por adenosin monofosfato (AMPK) es una enzima clave para la regulación del metabolismo, de hecho es considerada como el "regulador metabólico principal" ya que tiene como función preservar los niveles de energía celulares. El consumo de energía o el estrés celular lo podemos interpretar a través del aumento intracelular del ratio AMP/ATP. AMPK actúa como sensor del cambio energético cuando disminuyen los niveles de ATP y estimula la producción de aquellos procesos que promueven la generación de energía y disminuye aquellos que producen el consumo de ésta (oxidación de ácidos grasos en músculo e hígado, mejora de la resistencia a la insulina y la entrada de glucosa en el músculo e inhibición de la síntesis de triglicéridos). La actividad de AMPK, además, no sólo depende del estado energético de la célula, si no también del estado de "combustible" de forma que, cuando los niveles de glucógeno disminuyen, la actividad de esta enzima también aumenta. Además, su efecto sobre el equilibrio energético se extiende a la homeostasis energética de todo el cuerpo, ya que integra señales nutricionales y hormonales que controlan la ingesta de alimentos y el peso corporal a nivel hipotalámico.



<https://www.neolifosalud.com/blog/prevencion-y-antiaging/mtor-y-ampk-las-dos-caras-del-metabolismo-que-debes-conocer-y-equilibrar-parte-i/>

Y en el otro lado de la balanza tenemos la mTor que se activa en respuesta cuando hay disponibilidad de nutrientes o cuando están estimulados los factores de crecimiento. Es el controlador central del crecimiento y la proliferación celular, es decir se trata de una vía fundamentalmente anabólica.

El equilibrio de estas dos vías, íntimamente relacionadas, es fundamental para preservar la salud metabólica, la homeostasis energética y el crecimiento celular. La desregulación de estas vías puede contribuir al desarrollo de trastornos metabólicos, diabetes y cáncer, como veremos más adelante.



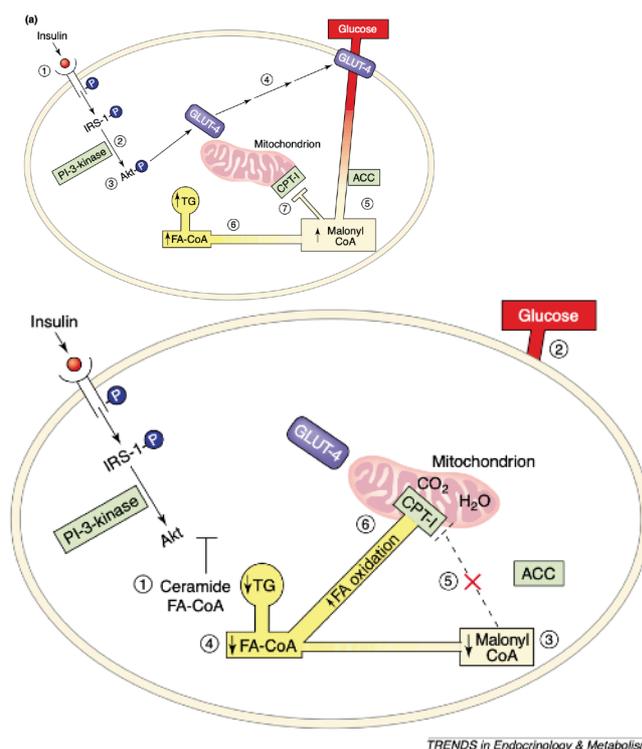
Inoki K, Kim J, Guan KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis

2.2 Resistencia a la insulina

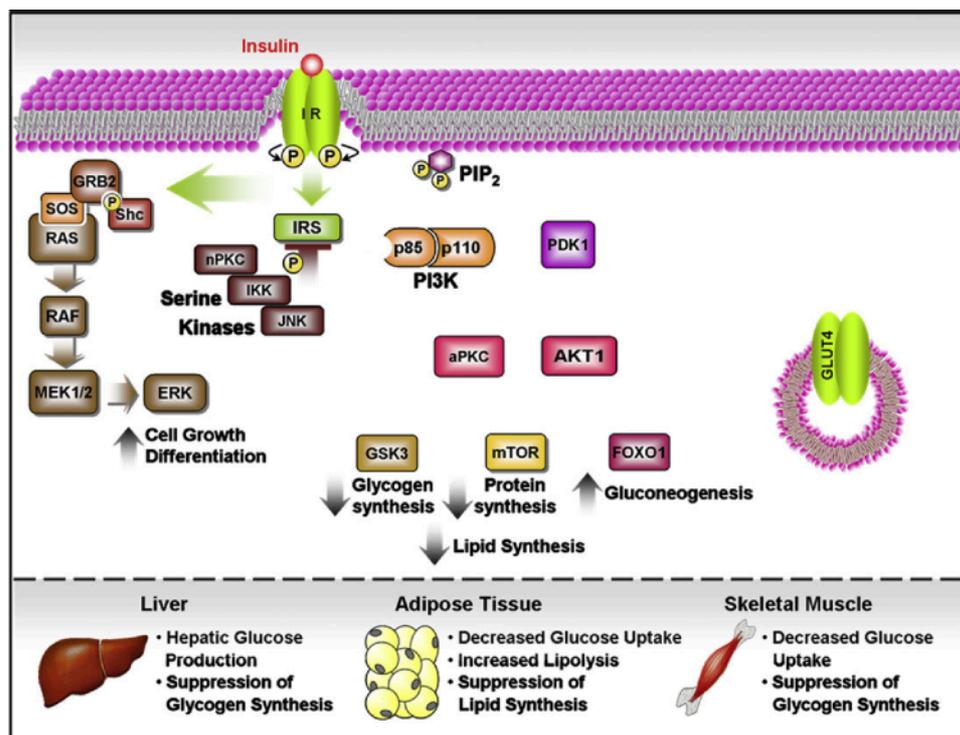
Ante un exceso de glucosa, disponemos de dos estrategias que nos permiten **no acumular un exceso de grasa dentro de las células**, ya que como comentaremos más adelante, la grasa es tóxica. La primera estrategia celular consiste en producir una **resistencia a la insulina** para que no pueda entrar más glucosa (GLU) al interior de las células. Y la segunda estrategia consiste en **fomentar el consumo de grasa** a través de los mecanismos que se activan con la restricción calórica o el ejercicio.

Tenemos que tener en cuenta que la resistencia a la insulina es un mecanismo de protección para evitar la lipotoxicidad y la carga oxidativa producida por el acúmulo de grasa intracelular en tejidos importantes. La resistencia a la insulina permite destinar esta función al tejido adiposo que sí está preparado para almacenar la energía en forma de grasa.

El acúmulo de grasa intracelular (ceramidas que son derivados lipotóxicos, TG y AG de cadena larga) impide la externalización de los receptores GLUT 4 a través de la inhibición la cascada de señalización IRS1-PI3kinasa-Akt, produciendo una resistencia a la insulina. De esta forma no entra más GLU en la célula y disminuirá la formación de Malonil-CoA y por lo tanto, dejará de haber sustrato para la síntesis de lípidos.



Además, se produce la deshibición de CPT-I por lo que ya pueden entrar ácidos grasos en la mitocondria y metabolizarse.



Tsatsoulis A, Mantzaris MD, Bellou S, Andrikoula M. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment - an evolutionary perspective. *Metabolism*. 2013 May;62(5):622-33. doi: 10.1016/j.metabol.2012.11.004. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23260798.

La resistencia a la insulina también se promueve en condiciones en las que hay un incremento de la demanda metabólica, permitiendo **destinar la energía (la glucosa) a determinados tejidos-órganos fundamentales para la supervivencia.**

La resistencia a la insulina en los adipocitos estimula la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres a la circulación, mientras que la resistencia a la insulina hepática promueve una mayor producción de glucosa en el hígado. De esta manera, los ácidos grasos libres cubren las necesidades energéticas de la periferia, y la glucosa es captada por órganos no dependientes de insulina como el cerebro y otros tejidos importantes.

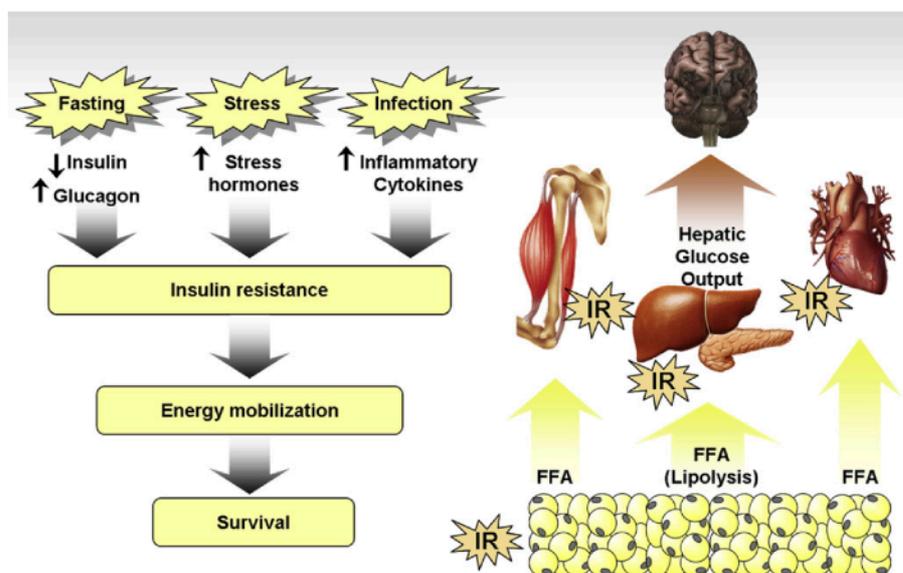
Esto es especialmente importante para el **sistema inmunitario**. Así cuando nuestro sistema inmunitario se activa por una infección o una lesión, por ejemplo, vamos a tener que destinar mucha energía a este sistema en detrimento del

consumo por otros. Para ello el sistema inmunitario va a liberar citoquinas inflamatorias que van a producir esta resistencia a la insulina impidiendo a los tejidos insulina-dependientes captar glucosa.

Hay otras situaciones en las que la resistencia a la insulina también es importante como la **adolescencia**. La resistencia a la insulina impedirá la captación de glucosa por los tejidos insulina-dependientes, y permitirá la gluconeogénesis en el hígado y la lipólisis en el tejido adiposo, pero esto no va a afectar la función mitogénica y de síntesis proteica de la insulina, permitiendo el desarrollo de tejidos importantes (desarrollo del músculo, de las mamas...) a través de la activación de la vía mTor.

El **estrés** o el **ayuno** también van a generar esta resistencia a la insulina permitiendo la redistribución de la energía.

También durante el **embarazo**, para que el exceso de glucosa no se destine al almacenamiento y se destine el feto en formación.



Tsatsoulis A, Mantzaris MD, Bellou S, Andrikoula M. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment - an evolutionary perspective. *Metabolism*. 2013 May;62(5):622-33. doi: 10.1016/j.metabol.2012.11.004. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23260798.

1º) Consumir GLU y almacenarla como lípidos (e inhibir consumo de lípidos)

RESISTENCIA A LA INSULINA LOCAL y FISIOLÓGICA

2º) Proteger de la lipotoxicidad= bloquear entrada de GLU para que se puedan consumir los lípidos

3º) Destinar la energía a tejidos demandantes energéticamente

2.3 Cuando nos pasamos de rosca

Resistencia a la insulina no fisiológica

¿Qué ocurre cuando la resistencia a la insulina se mantiene en el tiempo?
Comemos más de lo que necesitamos, no hacemos deporte, se mantiene la inflamación en mi organismo...

El músculo es el principal reservorio de almacenamiento de GLU pero si los niveles de GLU en sangre continúan siendo elevados, el páncreas produce más insulina para que la GLU ingrese en los otros tejidos insulina-dependientes (el hígado y el tejido adiposo). La incapacidad de absorber GLU por resistencia a la insulina ocurre primero en músculo, luego en hígado y finalmente en tejido adiposo. En condiciones normales, si no se sigue consumiendo GLU con la ingesta y se hace deporte, los niveles de GLU en sangre descenderán, se inhibirá la señal de la insulina, se consumirán los lípidos como sustrato energético y se revertirá esta resistencia a la insulina.

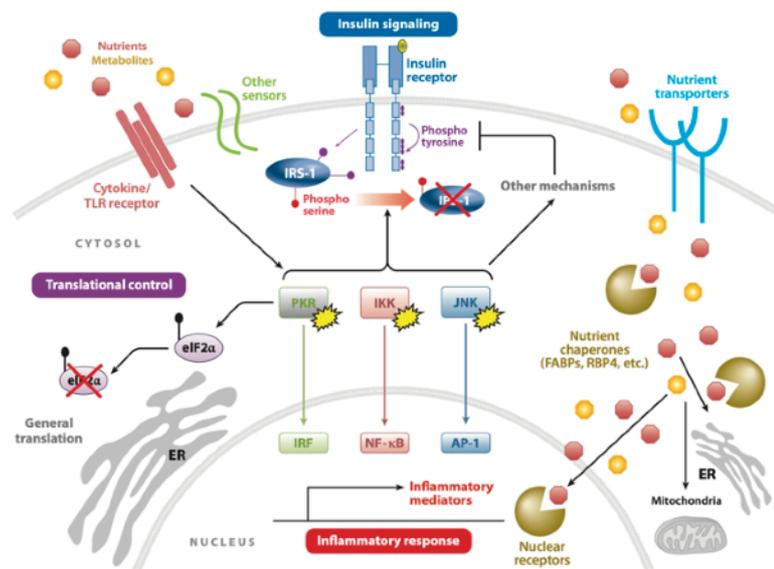
Niveles de insulina más elevados hace que en aquellos tejidos en los que todavía no se han desarrollado los mecanismos de resistencia a la insulina, las funciones de ésta estén sobre-estimuladas. En el hígado, además de promover la externalización de los receptores GLUT4, la insulina va a promover la conversión directa de GLU en lípidos a través de la activación de un factor de transcripción conocido como **SREBP-1**. Por otro lado, la beta oxidación va a estar inhibida, por lo que se acumulará rápidamente grasa. En este punto ante al aumento de lípidos intracelulares, el hígado va a hacer igual que el músculo, inhibir la externalización de los receptores GLUT4 para que no entre más GLU y se empiece a utilizar la grasa como sustrato energético para disminuir la lipotoxicidad. Pero en el hígado este mecanismo de resistencia a la insulina no es tan efectivo, porque el hígado también tiene receptores de GLU que no son dependientes de la insulina, por lo que se sigue captando GLU que pasará directamente a almacenarse como grasa (HÍGADO GRASO).

Ante esta situación sólo nos queda el tejido adiposo para acumular la GLU. Las personas con este desorden metabólico todos los carbohidratos que comen se convierten en grasa directamente. Con el tiempo la señal de insulina para la externalización de los receptores GLUT4 también se inhibe. El exceso de grasa dentro del adipocito se libera a la circulación en forma de TG que el hígado utiliza para sintetizar GLU, empeorando la situación clínicamente.

Pero nosotros no estamos diseñados para acumular tanto tejido adiposo, y esa proporción tan alta de tejido adiposo acaba perjudicando a nuestra salud, ya que el tejido graso no es simplemente un almacén de energía, si no un verdadero órgano endocrino.

Los adipocitos y las células inmunitarias se parecen mucho filogenéticamente y comparten muchos genes de expresión. Por eso los adipocitos tienen la capacidad de estimular el sistema inmunitario. En condiciones fisiológicas tienen la capacidad de sintetizar sustancias pro-inflamatorias y anti-inflamatorias. En condiciones normales, cuando el tejido adiposo se va llenando en exceso, libera adipocitoquinas, como la **leptina** y la **adiponectina**, que frenan el consumo de alimentos porque tienen efecto anorexígeno, estimulan el consumo de grasa intracelular en los tejidos viscerales y aumentan la sensibilidad a la insulina. También libera **IL-1** e **IL-6**, que estimulan la lipólisis, inhiben la adipogénesis y liberan ácidos grasos libres (AGL) a la sangre con la consiguiente disminución del tamaño del adipocito.

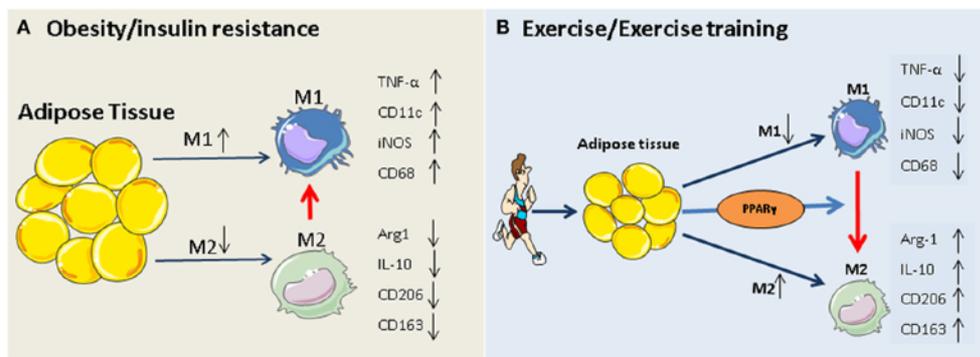
En condiciones normales a través de los mecanismos de resistencia a la insulina, el aumento del consumo metabólico y la parada de la ingesta podríamos restablecer el equilibrio homeostático metabólico, pero como comentamos anteriormente, seguimos comiendo porque nuestro sistema hedónico está continuamente activo por las características de los productos procesados y además, hemos dejado de movernos.



Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol. 2011;29:415-45. doi: 10.1146/annurev-

En condiciones de balance energético positivo, la ganancia de peso y el aumento de la adiposidad visceral conducen a adipocitos hipertróficos y disfuncionales. Estos adipocitos comienzan a secretar citocinas proinflamatorias, así como factores coagulantes como el PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1) y el ANG (angiotensinogeno). Esto produce el reclutamiento e infiltración de los macrófagos en el tejido adiposo. Las citoquinas proinflamatorias además, activan los receptores TLR (*tool like receptor*) de las células y esto también inhibe la ruta de señalización de la externalización de los receptores GLUT4, agravando aún más la resistencia a la insulina.

Los macrófagos pueden expresar dos fenotipos en función del contexto (*phenotypic switch*). Los macrófagos residentes en el tejido adiposo expresan el fenotipo M2 (consumen grasa como fuente de energía y son antiinflamatorios), pero si el estímulo inflamatorio es constante (liberado por el propio tejido adiposo) o reiterativo durante mucho tiempo, cambian su respuesta y comienzan a expresar el fenotipo M1 (consumen glucosa como fuente de energía y son proinflamatorios). Esto producirá el reclutamiento de otras células inmunocompetentes produciendo aún más inflamación y agravando aún más la situación.

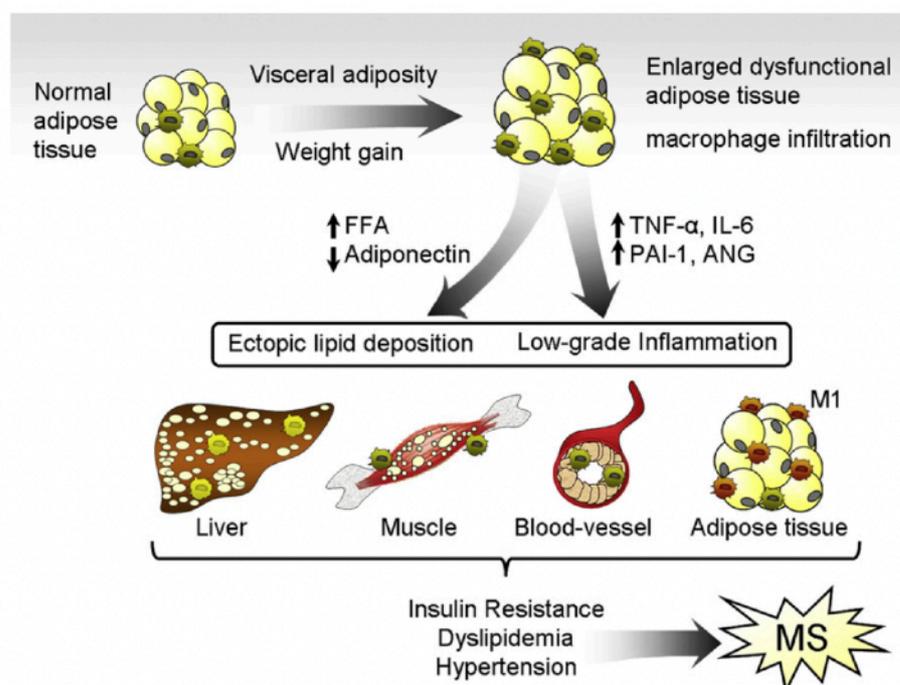


Mecanismo potencial de la función antiinflamatoria inducida por el ejercicio en los tejidos adiposos. (A) La obesidad y la resistencia a la insulina inducen un cambio fenotípico en la polarización de macrófagos del tejido adiposo de macrófagos de tipo M2 a tipo M1. Esto se acompaña de la inducción de marcadores específicos de M1 (como TNF- α e iNOS) y la reducción de marcadores M2 (IL-10, arginasa-1). (B) El ejercicio regular puede inducir un cambio de un fenotipo de macrófago M1 a M2. Esto, a su vez, puede contribuir a una reducción en la liberación de citocinas proinflamatorias (como IL-6 y TNF) y a un aumento en la liberación de citocinas antiinflamatorias (como IL-10, arginasa-1 y adiponectina) del tejido adiposo. El cambio fenotípico inducido por el ejercicio en el tipo de macrófago podría estar mediado por la activación de PPAR γ . Goh J et al., 2016.

El tejido adiposo deja de liberar adiponectina, por lo que no se contrarresta este acúmulo de grasa y llega un momento que ya no puede almacenar más grasa y la empieza a liberar a la circulación. Los altos niveles de ácidos grasos libres y los

niveles sostenidos de factores proinflamatorios dan como resultado el depósito de lípidos ectópicos en tejidos no adiposos e inflamación sistémica de bajo grado. En este estado, la resistencia sistémica a la insulina, la dislipidemia y la hipertensión dan como resultado el fenotipo del síndrome metabólico.

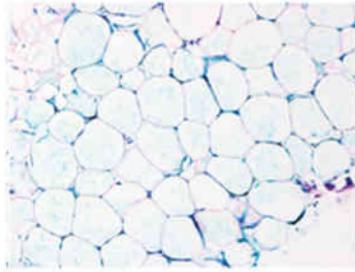
El depósito de grasa en tejidos ectópicos traerá consigo la disfunción de estos tejidos: pérdida de la función muscular y sarcopenia, apoptosis de células cardiacas, inflamación de tejido pulmonar, alteración función vascular...



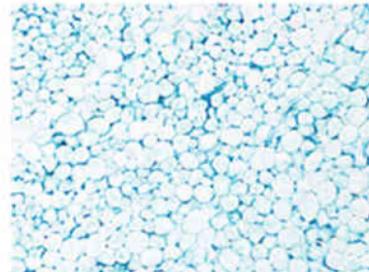
Tsatsoulis A, Mantzaris MD, Bellou S, Andrikoula M. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment - an evolutionary perspective. *Metabolism*. 2013 May;62(5):622-33. doi: 10.1016/j.metabol.2012.11.004. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23260798.

Volviendo a la obesidad infantil es necesario que hablemos de que existen dos formas en las que puede aumentar la cantidad de tejido adiposo, y la cantidad de grasa que tenemos en nuestro organismo. Con la **hipertrofia** aumenta el tamaño de las células adiposas, éstas van acumulando grasa, se van haciendo cada vez más grandes (hasta llegar a un límite, que es cuando se empieza a liberar la grasa a la circulación). Con la **hiperplasia** se produce un aumento del número de células adiposas y ocurre principalmente en la infancia. Cuantas más células de tejido adiposo tienes (determinado por el estilo de vida de la infancia) más capacidad

tiendes de acumular grandes cantidades de grasa tóxica con las siguientes consecuencias en la edad adulta.



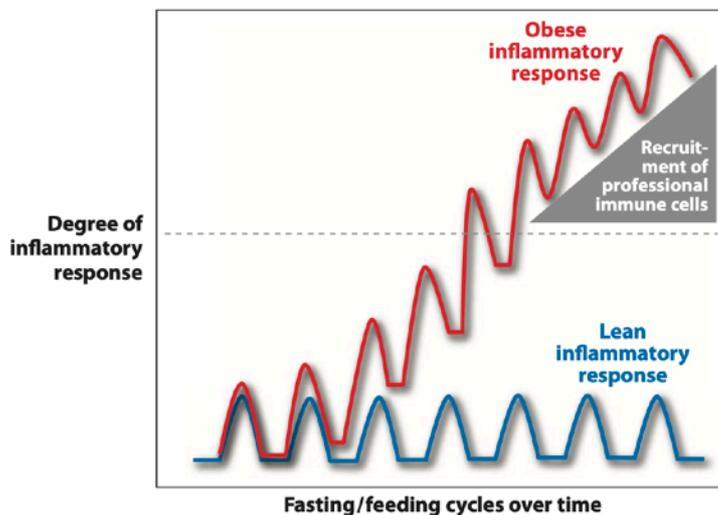
Hipertrofia



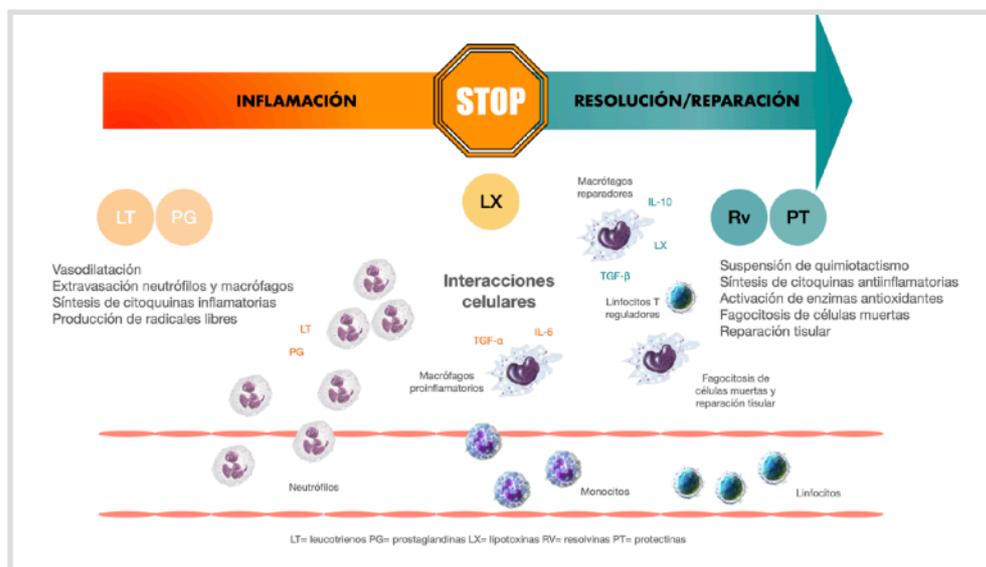
Hiperplasia

De inflamación local a sistémica

Cuando comemos continuamente, no dejamos pasar las horas necesarias entre ingesta e ingesta, no dejamos que los niveles de insulina bajen e impedimos la recuperación de la homeostasis. Pero además, otra cosa que tenemos que tener en cuenta es que nosotros con cada ingesta nos inflamamos. Esto es algo fisiológico, y tiene mucho sentido evolutivo. Pensad que cuando ingerimos alimento, detrás de cada bocado puede haber también alguna sustancia que pueda resultar dañina para nosotros, necesitamos un sistema inmunitario preparado, que se encuentre en estado de alerta (proinflamado) para poder protegernos en el caso de que esas sustancia consigan atravesar nuestras mucosas. Pero esto se revierte al poco de terminar con la ingesta, y nuestro sistema inmunitario vuelve a la normalidad. Pero si nosotros disponemos de un tejido adiposo que continuamente está liberando citoquinas proinflamatorias y unos macrófagos que se están expresando con su fenotipo M1, esta inflamación que se produce con la ingesta se va a ver exacerbada y cada vez vamos a ir acumulando un poco más de inflamación, donde nuestro sistema inmunitario innato va a estar trabajando de continuo. A diferencia de una inflamación normal, en la inflamación de bajo grado, como la que estamos hablando, al ser paulatina y suave, nunca alcanza las señales necesarias para que se detenga la inflamación y empiecen los mecanismos de reparación.

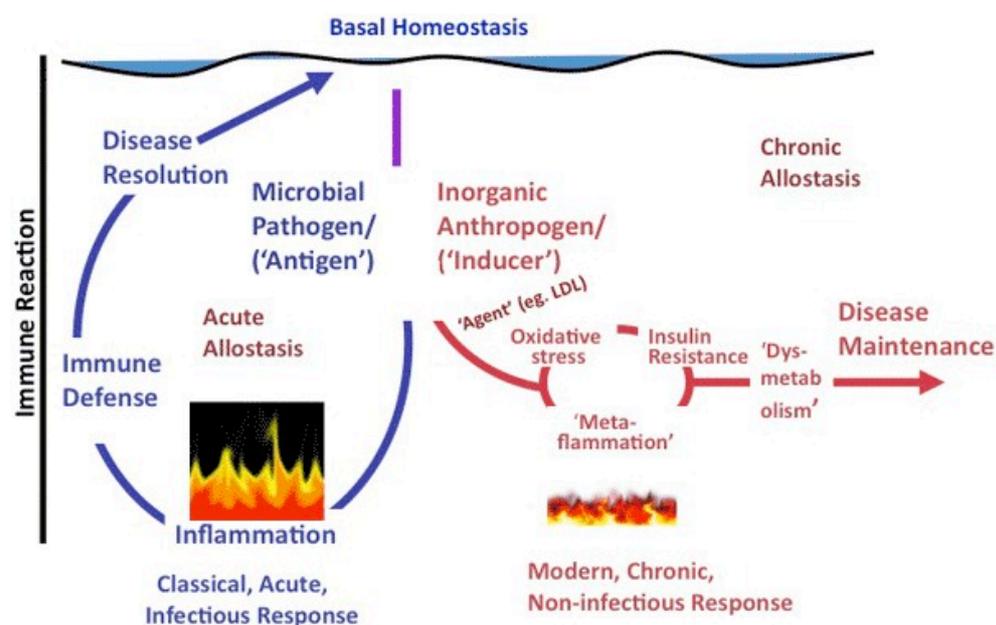


Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415-45. doi: 10.1146/annurev-



Inflamación y resolución de la inflamación. Se representan algunas de las diferentes células implicadas, los mediadores liberados y sus funciones. Destacar las prostaglandinas y los leucotrienos como mediadores de la inflamación, la lipoxina como señal de parada de la inflamación y las resolvinas y protectinas como mediadores de la resolución de la inflamación y la reparación tisular.

La **inflamación crónica de bajo grado o metainflamación** decimos que es silenciosa porque no se acompaña de manifestaciones clínicas evidentes y los marcadores inflamatorios y células inflamatorias en la circulación no están tan elevados exageradamente. En la inflamación crónica de bajo grado la percepción del dolor está por debajo del umbral del dolor, por lo que se puede manifestar durante años sin percibirla. Esto causa el deterioro de nuestra salud de una forma silenciosa hasta que se hace visible la lesión orgánica que da lugar a la enfermedad crónica correspondiente en función de la predisposición de la persona y el órgano afectado. Y son ya muchos los estudios que demuestran la relación de la inflamación crónica de bajo grado con las enfermedades no transmisibles del SXXI: deterioro cognitivo, enfermedades neurodegenerativas, autoinmunidad, obesidad, síndrome metabólico...



Egger G. (2012). In search of a germ theory equivalent for chronic disease. *Preventing chronic disease*, 9, E95. <https://doi.org/10.5888/pcd9.110301>

En esta imagen podemos diferenciar la evolución de una inflamación aguda (clásica) producida, por ejemplo, por un proceso infeccioso que acaba resolviéndose y recuperando las condiciones basales y la metainflamación producida por factores antropógenos (ingesta de alimentos inflamatorios de forma continuada, estrés, disbiosis con microbiota inflamatoria...) que nunca acaba de resolverse y que es la antesala de la enfermedad.

Si nos fijamos podríamos preguntarnos, qué viene antes ¿la resistencia a la insulina o la metainflamación? ¿O es al revés? En realidad, si lo pensamos todo forma parte de un círculo donde las variables se retroalimentan unas con otras, pero donde el estilo de vida juega un papel clave.

Llegados a este punto, donde ya hemos hablado de las consecuencias metabólicas de la resistencia a la insulina y la pérdida de flexibilidad metabólica, es importante que entendamos que insuficiente puede ser tener en cuenta únicamente un plan dietético en la pérdida de peso de un paciente, sin tener en cuenta todas aquellas variables que pueden estar entrando en juego en estos mecanismos fisiopatológicos. La microbiota, la composición nutricional del alimento, el nivel de actividad, la cantidad de masa muscular, la tasa metabólica basal, el estado hormonal, el estado inflamatorio... Hacer hoy en día una dieta basándonos en el consumo de calorías sin tener en cuenta todos estos factores es poco acertado.

Además es interesante que hablemos de la **Teoría de la constricción del gasto energético total**. Según esta teoría el cuerpo humano se adapta dinámicamente para mantener el gasto total de energía dentro de un rango fisiológico estrecho. En lugar de aumentar con la actividad física de manera dependiente de la dosis, siempre hemos mantenido el mismo gasto energético evolutivamente. El ser humano gasta una media de 2000-1700 kcal al día, igual que hacían nuestros ancestros. Estas calorías las vamos a utilizar a través del ejercicio físico y para el mantenimiento de otras funciones corporales. Es decir, aunque nosotros nos movamos menos que nuestros antepasados, seguimos gastando la misma energía porque nos hemos hecho menos eficientes en el gasto para el mantenimiento de las otras funciones. No se trata de las calorías que gastemos si no de en qué gastamos estas calorías y de la función que le damos al músculo, ya que este no solamente tiene una función únicamente de locomoción si no que regula muchísimas funciones a través de la liberación de mioquinas. Necesitamos un músculo sano, un músculo activo, para estar metabólicamente sanos.

1º) NIVELES ELEVADOS DE INSULINA (**HÍGADO**): +GLUT4, **+LIPOGÉNESIS**, **-BETA-OXIDACIÓN**> Aumento de lípidos>Resistencia a insulina (Hígado cada vez más graso).

2º) Toda la GLU pasa a **TEJIDO ADIPOSO**: con el tiempo -GLUT4>TG SANGRE>GLuconeogénesis

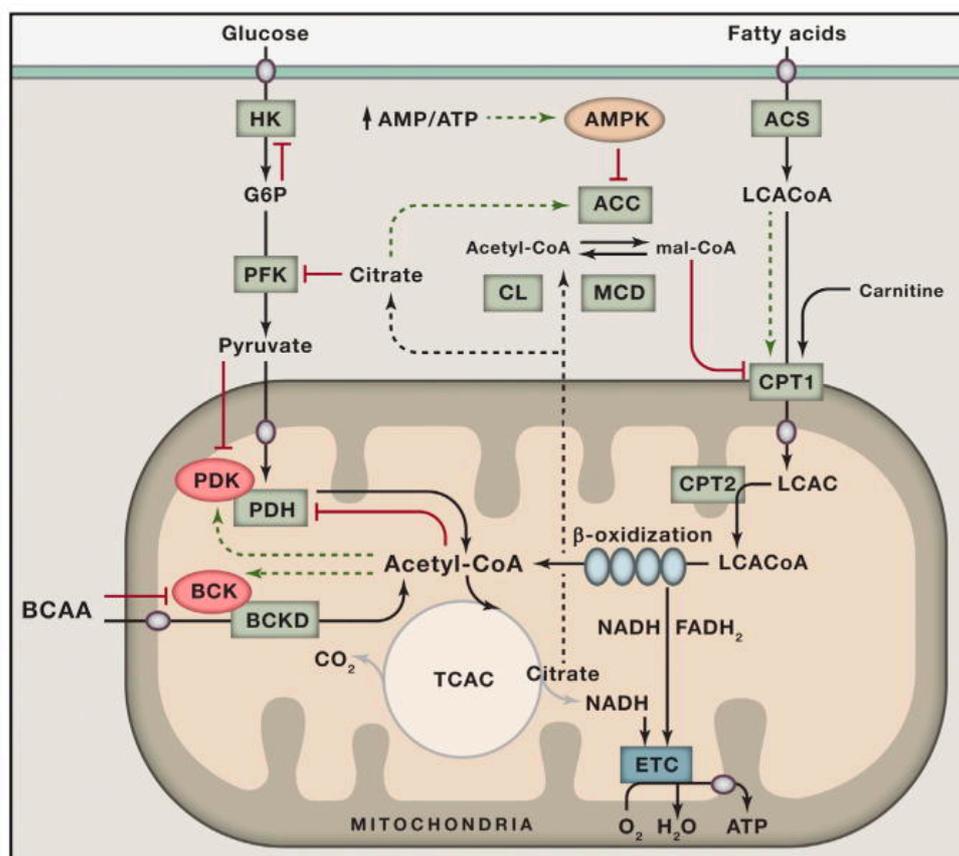
3º) Tejido adiposo inflamado> **RESISTENCIA LA INSULINA SISTÉMICA**

Pérdida de la flexibilidad metabólica

Existe cierta controversia de si primero se produce la **resistencia a la insulina** y después la **obesidad** o si primero se produce la obesidad que da lugar al contexto para que se produzca la resistencia a la insulina. Actualmente, las teorías postulan también por la **pérdida de la función mitocondrial**. El mal funcionamiento de las mitocondrias por una sobrecarga de energía acabará afectando también al retículo endoplásmico dando lugar a proteínas disfuncionales y la producción de sustancias inflamatorias que afectarán a la homeostasis celular.

La pérdida de la flexibilidad metabólica es un concepto que permite acuñar la incapacidad del organismo para regular su metabolismo, es decir, que este sea capaz de sostener las demandas y entradas energéticas de forma adecuada. Nuestro metabolismo se regula a través de diferentes mecanismos:

- Detectores de la cantidad de energía (sustratos energéticos disponibles)
- Sistemas de transporte (reparto de nutrientes, oxígeno y recogida de los productos de desecho)
- Mecanismos de almacenamiento de energía y regulación de su utilización

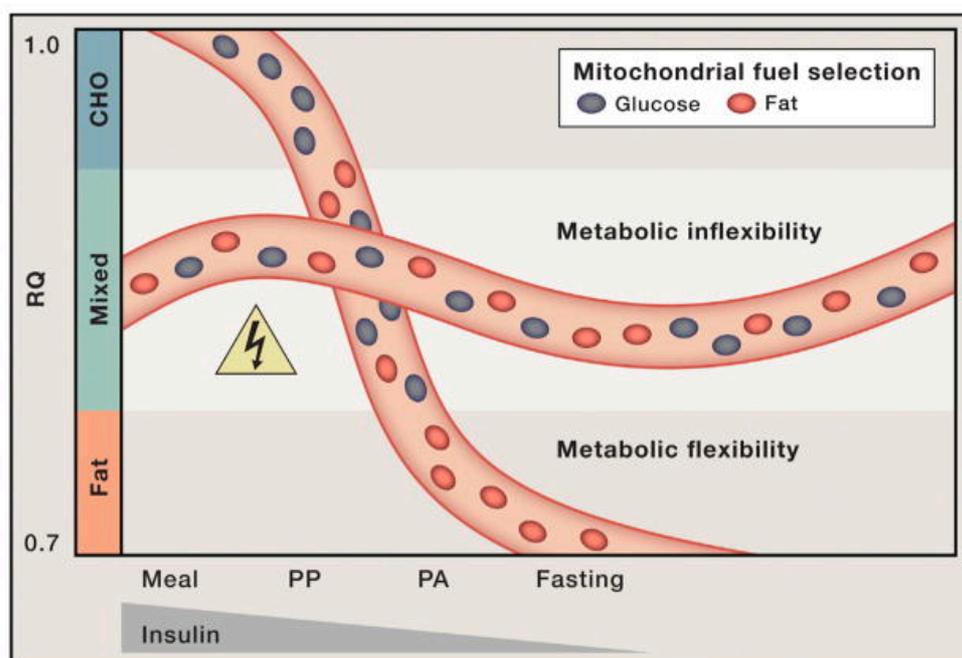


Muchos estudios consideran que la disfunción mitocondrial sería el primer paso que llevaría a esta inflexibilidad metabólica, el acúmulo de grasa lipotóxica, obesidad y resistencia a la insulina.

Como ya sabemos la mitocondria es nuestra máquina de fabricación de energía y necesitamos que su funcionamiento sea óptimo para ello. Cuando entra glucosa en la célula, ésta se metaboliza en la glucólisis citosólica hasta piruvato, que entrará en la mitocondria para transformarse en acetil-CoA. Este acetil-CoA entra en el ciclo de Krebs para generar NADH que se utilizará para obtener ATP en la cadena de transporte de electrones. Esto es lo que conocemos como fosforilación oxidativa, y obviamente vamos a necesitar oxígeno para llevarlo a cabo.

También vamos a poder obtener energía a partir de los ácidos grasos. Los ácidos grasos también entra en nuestras células y luego en la mitocondria donde se van a β -oxidar, dando lugar también a acetil-CoA, que también entrará en el mismo ciclo oxidativo que el proveniente de la glucosa. Lo mismo ocurriría para el catabolismo de los aminoácidos.

La célula, más bien la mitocondria, tiene que ser capaz de obtener energía de todos estos sustratos metabólicos en función del contexto metabólico en el que nos encontremos.



Muio D. M. (2014). Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell*, 159(6), 1253–1262. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.034>

El metabolismo de los diferentes sustratos se coordina y regula recíprocamente mediante de una compleja red de señales que se basan en el gasto y aporte de energía a través de ATP, de forma que la oxidación de las grasas inhibe el catabolismo de la glucosa y los aminoácidos y viceversa, evitando así la congestión de la mitocondria con el consumo de diferentes sustratos. Veamos los diferentes contextos metabólicos a los que se pueden enfrentar nuestras células.

Cuando **aumenta la captación y el consumo de glucosa**, se va a generar una mayor concentración de Malonil-CoA, que va a inhibir de forma alostérica a CPT1 y por ende la oxidación de los ácidos grasos. El aumento de la glucólisis inhibe a PDK (piruvato deshidrogenasa cinasa), estimulando la utilización de glucosa (ya que se activa la piruvato deshidrogenasa y por ende se sigue oxidando el piruvato). La inhibición de CPT1 aumenta la concentración de los ácidos grasos de cadena larga que se van a utilizar para la **síntesis y almacenamiento de los triglicéridos**.

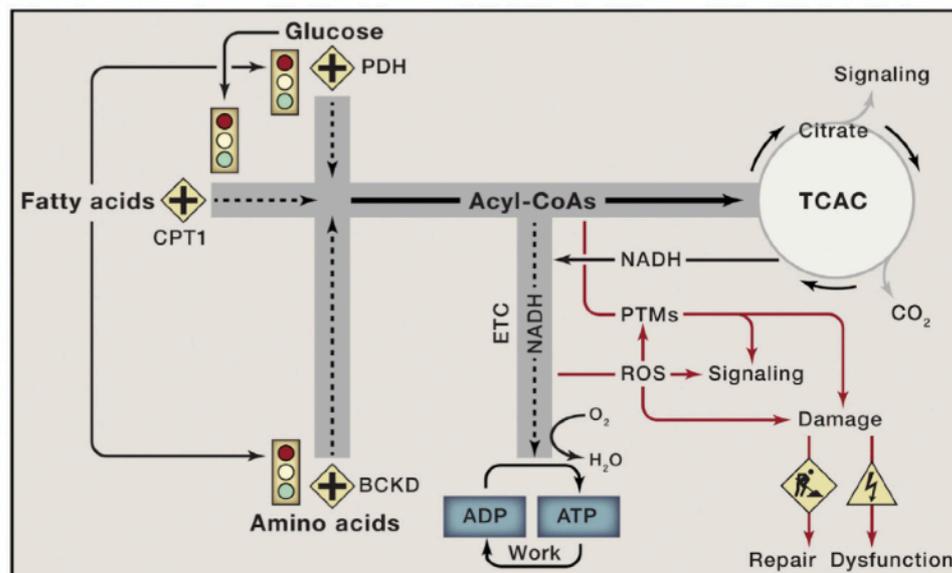
Cuando la **oxidación de ácidos grasos es alta**, la captación de glucosa, la glucólisis y la oxidación de piruvato disminuyen porque los niveles crecientes de **acetil-CoA** y **NADH** impiden la actividad de PDH (piruvato deshidrogenasa). Además, el aumento de los niveles de citrato inhibe GLUT4 y fosfofructocinasa 1 (PFK-1). La inhibición de PFK-1 da como resultado un aumento de las concentraciones de glucosa-6-fosfato que inhiben a HK (hexocinasa), la principal enzima reguladora de la glucólisis.

La **disminución de la oxidación de piruvato** permite que el piruvato se use como precursor gluconeogénico para o en tejidos energéticamente exigentes, como sustrato de la piruvato carboxilasa y su entrada en el C. Krebs.

El aumento de AMP/ATP por la **restricción calórica** o el aumento del consumo de calorías activa la AMPK, que inhibe la ACC (la enzima que sintetiza malonil-CoA a partir de acetil-CoA), inhibiendo así la lipogénesis y estimulando la captación de ácidos grasos por parte de las mitocondrias a través de CPT-1, por lo que se podrá utilizar la grasa para obtener energía con la beta-oxidación.

Con la sobrenutrición hay una afluencia incesante de exceso de combustible y un atasco donde las diferentes rutas metabólicas convergen, con lo que fallan estas señales de inhibición recíproca. El potencial de membrana de la mitocondria aumenta, se generan especies reactivas de oxígeno y se ceden grupos acilo procedentes del exceso de Acil-Coa a proteínas, que serán detectadas como daño celular (ej: glutatión y lisina). Este ambiente oxidativo y de proteínas aberrantes dará lugar a alteraciones en la señalización y además se producirán alteraciones en el plegamiento de proteínas en el retículo endoplásmico, dando lugar a más proteínas disfuncionales. Esto empeora aún más los procesos de detección de nutrientes y señalización, con lo que la mitocondria es incapaz de dirigir el

metabolismo sobre un sustrato u otro. Si los procesos de reparación mitocondrial no son suficientes se produce un daño celular irreversible que va creciendo hasta incluso producir cambios en la arquitectura mitocondrial (las mitocondrias dejan de coordinarse y parecen estar más separadas).



Muoio D. M. (2014). Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell*, 159(6), 1253–1262. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.034>

La reducción de la función mitocondrial producirá la acumulación de ácidos grasos libres y de lípidos, favoreciendo la resistencia a la insulina.

Pero la función mitocondrial no es lo único que me permite tener flexibilidad metabólica y regular nuestro metabolismo. Como sabemos, también tenemos otros mecanismos:

- Regulación hormonal con insulina y glucagón
- Ácidos biliares: tienen receptores (farneoside X) en cerebro, páncreas, músculo.. que permiten dirigir el metabolismo en función de la cantidad de nutrientes y el perfil de éstos. Además, aumentan la sensibilidad a la insulina.
- Grelina: disminuye gluconeogénesis y aumenta la captación muscular de glucosa.
- Citoquinas liberadas por el músculo, tejido adiposo, hígado...

EJ: IL-6, cuando se fabrica por el tejido adiposo tienen un efecto proinflamatorio que va a favorecer la resistencia a la insulina y la obesidad. Sin embargo, cuando se libera por el músculo en movimiento o durante la restricción calórica va a activar a la AMPK, que activará las rutas para la obtención de ATP.

Otras complicaciones derivadas de la resistencia a la insulina

Como ya hemos comentado antes, la resistencia a la insulina tiene que ver con el metabolismo de la glucosa y las grasas, pero no afecta a todas las funciones de la insulina. Además, la resistencia a la insulina siempre va ligada a un aumento de sus niveles, por lo que estas otras funciones estarán sobre-estimuladas.

Así por ejemplo, la insulina va a seguir ejerciendo sus funciones de mitogénesis y síntesis de proteínas por la activación de la ruta mTor, por lo que se va a favorecer la proliferación celular y tisular de forma excesiva, y en última instancia, si esto se acompaña de mecanismos proinflamatorios, se van a favorecer los procesos de **carcinogénesis**.

Otra consecuencia de niveles elevados de insulina lo podemos ver en el desarrollo de **ovarios poliquísticos**. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) producida por el cerebro va a estimular la liberación de la hormona luteinizante (LH) en los ovarios, donde estimulará:

CÉLULAS THECA>> para producir TESTOSTERONA

CÉLULAS DE LA GRANULOSA>> para producir ESTRADIOL

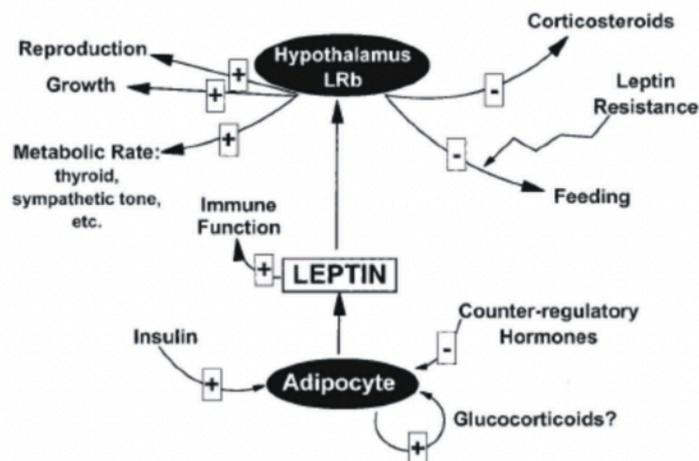
Las células theca son extremadamente sensibles a la insulina, de manera que, si una mujer tiene niveles altos de insulina, se estará sobreestimulando la producción de testosterona. Esta es una de las explicaciones por la que una mujer puede sufrir de ovarios poliquísticos, dismenorrea, problemas de fertilidad, hirsutismo y calvicie.

Con los niveles de insulina demasiado elevados también se produce un estímulo de sobrecrecimiento del tejido de la epidermis de manera desorganizada, que impide que el sebo salga al exterior y se enquiste e infecte, produciendo **acné**. Es por ello que ciertos tratamientos orales basados en el aumento de la Vitamina A que frenan el crecimiento de los tejidos, no siempre es el de elección, ya que no se está tratando el origen del problema.

En el caso el acné también debemos tener en cuenta el nivel de hormonas sexuales, ya que la testosterona es un estimulador de la secreción de sebo.

Resistencia a la leptina

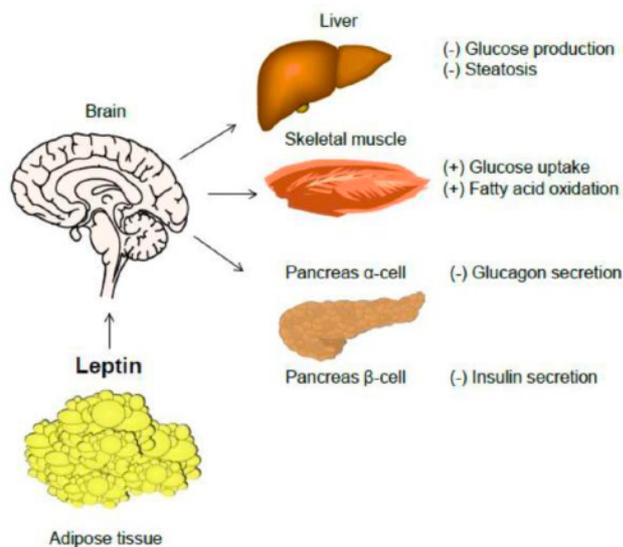
Como hemos comentado antes, la leptina es una hormona liberada por nuestro tejido adiposo cuando nuestras reservas energéticas están cargadas. La leptina tiene múltiples funciones corporales relacionadas con el metabolismo y la ingesta de alimentos:



Lubis AR, Widia F, Soegondo S, Setiawati A. The role of SOCS-3 protein in leptin resistance and obesity. Acta Med Indones. 2008 Apr;40(2):89-95. PMID: 18560028.

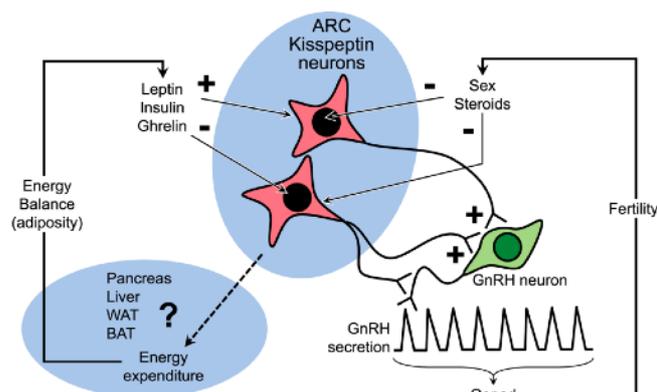
1. **Efecto anorexígeno:** en condiciones normales, si no existieran los productos procesados (que frenan las señales de saciedad), cuando obtenemos energía suficiente con la dieta, el acúmulo de esta energía en forma de grasa producirá leptina que a nivel del hipotálamo ventral generará una señal de inhibición del hambre para que dejemos de comer.
2. Activación del **sistema dopaminérgico y noradrenérgico:** es la señal para que nuestro cerebro interprete que tenemos suficiente energía para que se active nuestra conducta, sintamos motivación y energía para hacer cosas.

- Activa el **eje tiroideo**: es una molécula señal que informa a nuestro cerebro de que tenemos suficiente energía y que por tanto se activa el eje tiroideo que es el principal eje encargado de activar el catabolismo a través de las hormonas tiroideas.
- Estimula el **consumo de grasa** intracelular en tejidos viscerales activando la AMP-kinasa y regula a la baja el factor de transcripción SREBP-1, limitando el depósito ectópico de grasa. También **controla la glucemia**.



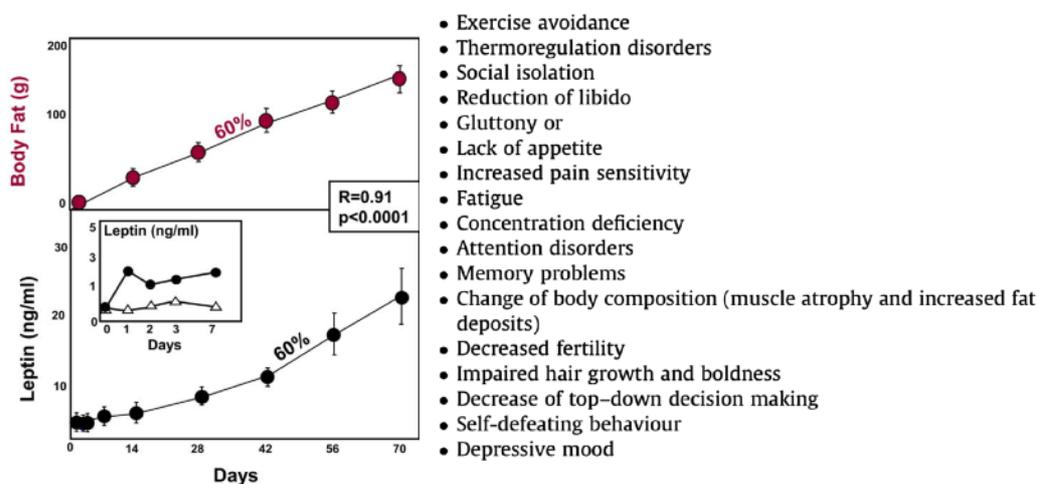
Park, H. K., & Ahima, R. S. (2015). Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism: clinical and experimental*, 64(1), 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>

- Regula el **eje gonadal**: La leptina estimula a las neuronas *kisspeptin* localizadas en el núcleo arqueado del hipotálamo, lo que produce la estimulación de las neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la producción de hormonas sexuales por las gónadas.

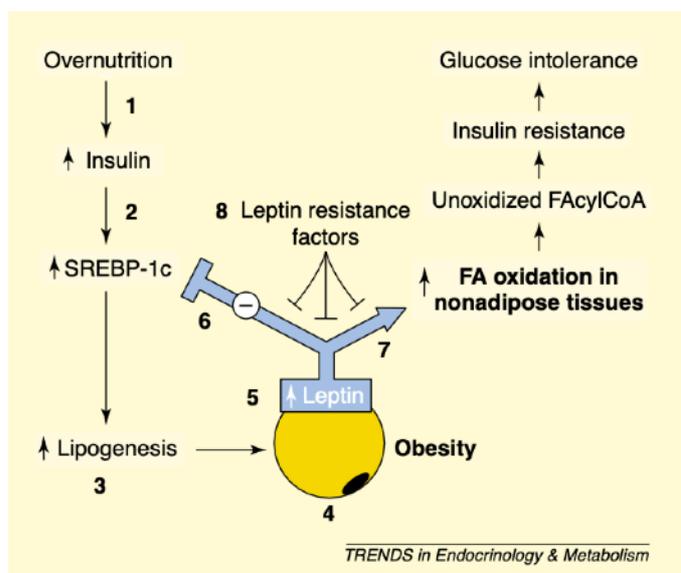


Harter CJL, Kavanagh GS, Smith JT. The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism. *J Endocrinol*. 2018 Sep;238(3):R173-R183. doi: 10.1530/JOE-18-0108. PMID: 30042117.

Existe una correspondencia directamente proporcional entre la obesidad, el tejido adiposo y los niveles de leptina en sangre, y de la misma manera que se produce la resistencia periférica a la insulina, ocurre lo mismo con la leptina a nivel cerebral. Perdemos la capacidad de transducir la señal de la leptina, y aunque los niveles de leptina estén elevados, mi cerebro va a interpretar que estamos ante una situación de carencia de energía y que no podemos gastarla: ni para reproducirnos, ni para activar nuestra conducta y hacer cosas, ni para activar nuestro catabolismo e incluso para estar contentos y motivados.



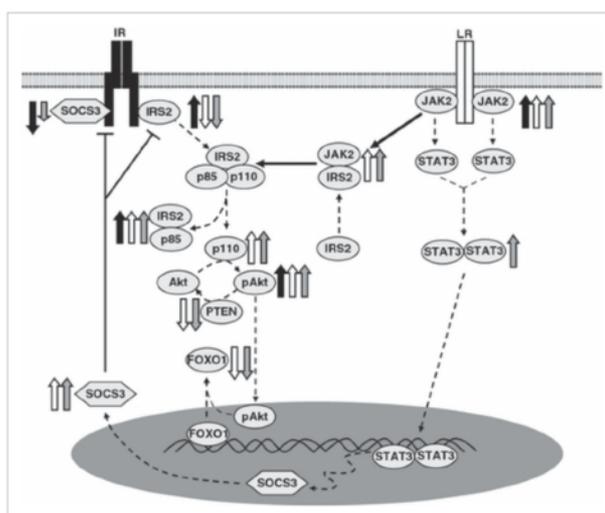
Unger RH, Scherer PE. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. Trends Endocrinol Metab. 2010 Jun;21(6):345-52. doi: 10.1016/j.tem.2010.01.009. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20223680; PMCID: PMC2880185.



Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. Trends Endocrinol Metab. 2003 Nov;14(9):398-403. doi: 10.1016/j.tem.2003.09.008. PMID: 14580758.

Las posibles causas de la resistencia a la leptina que se postulan son:

- 1) Dificultad de transporte de leptina a través de la BHE: la acumulación de leptina hace que se vayan agotando los transportadores
- 2) Atrofia de los circuitos relacionados con la leptina (señalización celular) = disminuye la expresión de factores inhibitorios de SERBP-1c y se bloquea la beta-oxidación compensatorio en hígado, los AG no oxidados aumentan, así como los TG y derivados tóxicos en tejidos no adiposos comprometiendo su funcionalidad o promoviendo su apoptosis.
- 3) Mutación de los receptores de leptina (raro)
- 4) Inhibición competitiva con la insulina. La resistencia a la insulina y la leptina se suelen relacionar porque en la transducción de señales tras la unión a sus correspondientes receptores, comparten un mismo mensajero en la cascada de señalización (IRS2).



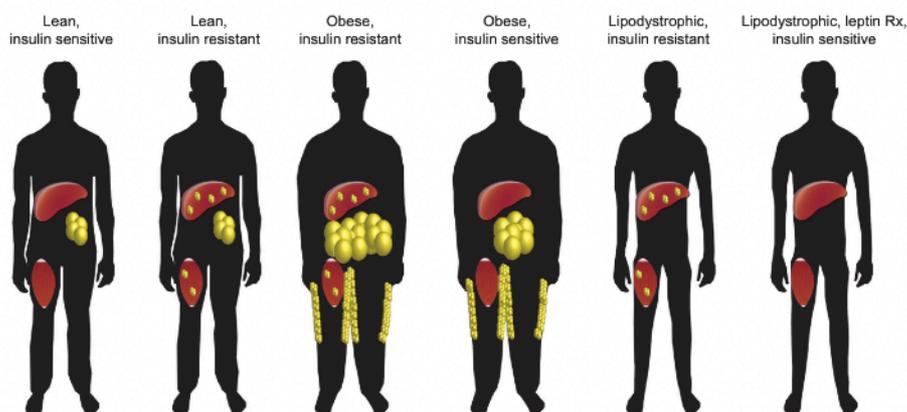
Burgos-Ramos E, Chowen JA, Arilla-Ferreiro E, Canelles S, Argente J, Barrios V. Chronic central leptin infusion modifies the response to acute central insulin injection by reducing the interaction of the insulin receptor with IRS2 and increasing its association with SOCS3. *J Neurochem*. 2011 Apr;117(1):175-85. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07191.x. Epub 2011 Feb 9. PMID: 21255014.

- 5) Neuroinflamación. La inflamación periférica puede acabar extendiéndose y llegar a nivel cerebral. Con la inflamación cerebral se produce la liberación de SOCs3, (supresor de la señalización de citoquinas-3), una proteína que inhibe

el proceso de transducción de señales de varias citoquinas en el cuerpo, con el objetivo de contrarrestar las señales inflamatorias producidas éstas, entre ellas la leptina que es una adipocina. Por lo que la inflamación a nivel cerebral inhibirá la vía de señalización de la leptina y todas sus funciones.

En definitiva, pasamos de un desorden metabólico que empieza con una inflamación local del tejido adiposo que evoluciona a una inflamación sistémica y finalmente a una neuroinflamación que consecuentemente producirá una resistencia a la leptina. Con el desenlace final de la aparición de una conducta que conocemos como non-permissive brain disorder, que se vuelve en nuestra contra si queremos recuperar la salud metabólica pero que en términos evolutivos tienen mucha importancia y jugó un papel clave en nuestra supervivencia. Este tipo de conductas permitía que ante una situación de peligro de supervivencia, como por ejemplo una infección, dejáramos de gastar energía en determinadas cosas como la reproducción o la sociabilización y la destináramos al sistema inmunitario. Este tipo de conductas también hacía que nos aisláramos del resto, de forma que así disminuía la probabilidad de contagio con el resto de la tribu. Pero este mecanismo se ha vuelto en contra nuestra en cuanto a la recuperación de la homeostasis metabólica se refiere, ya que se van a inhibir todos los procesos que nos permitirían gastar energía.

Obeso metabólicamente sano y la importancia del músculo



Physiol Rev 98: 2133–2223, 2018 Published August 1, 2018; doi:10.1152/physrev.00063.2017

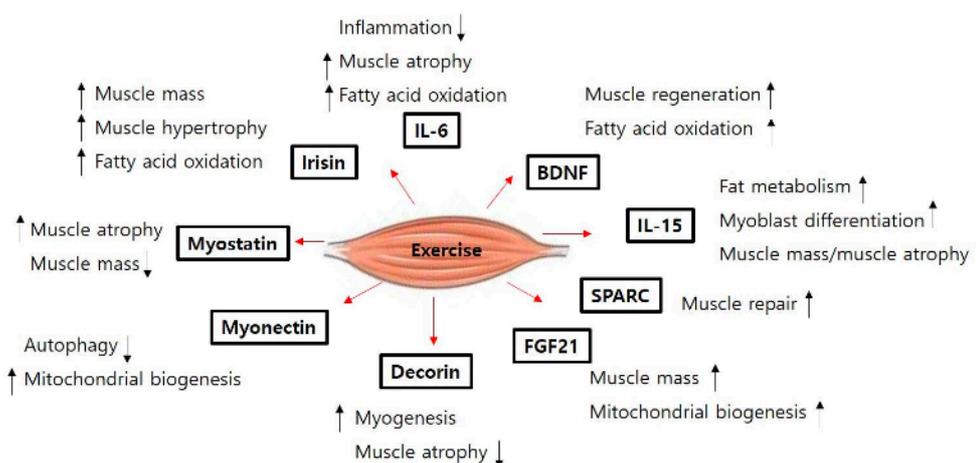
El exceso de energía se almacena primero como grasa subcutánea, pero llega un momento que este tejido ya no es capaz de aceptar más grasa y empezamos a almacenar el exceso en otros tejidos adiposos localizados en la zona visceral. Si la situación empeora se acaba acumulando la grasa en tejidos ectópicos, tejidos que no están preparados para almacenar la grasa (músculo, vísceras, pulmones...). Normalmente cuando hablamos de resistencia a la insulina y conforme hemos estado describiendo los mecanismos fisiopatológicos, pensamos en personas obesas, pero es importante saber que existen diferentes fenotipos de resistencia a la insulina.

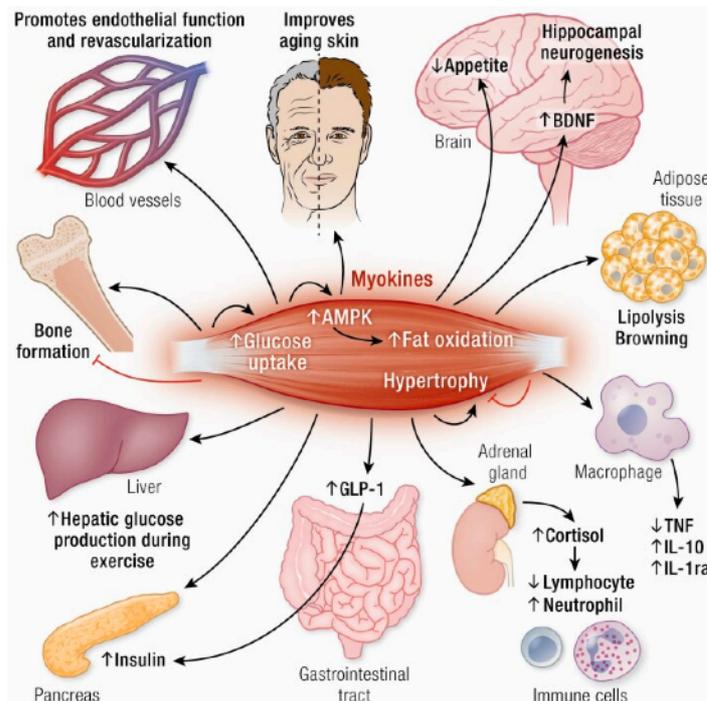
También hay personas que tienen un exceso de grasa en su cuerpo y no tienen resistencia a la insulina, es decir, no se han producido los cambios metabólicos que conducen a la pérdida de la salud. Sin embargo, tenemos que tener en cuenta que esto es una transición y que inevitablemente esta persona acabará desarrollando la patología metabólica. Y seguramente, en este punto las mitocondrias no sean todo lo funcionales que deberían.

Por otro lado, también hay personas que tienen un IMC adecuado pero tienen un exceso de grasa en su organismo, y obviamente una falta de tejido muscular.

Teniendo en cuenta esto, se considera que el 80% de la población tiene un exceso de grasa inflamatoria en el cuerpo, aunque aparentemente, visualmente, no nos lo parezca.

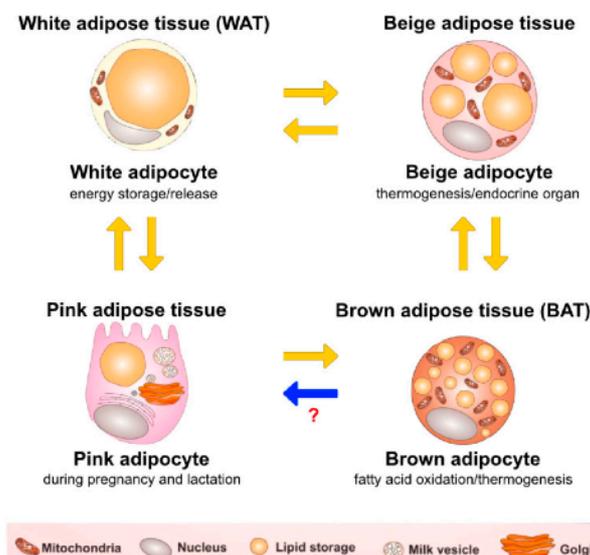
Es importante que tengamos en cuenta que lo que da lugar a la patología es el exceso de grasa pero también la falta de músculo. Además, tenemos que dejar de pensar en el músculo como un mero componente del aparato locomotor, ya que el músculo además de permitir el movimiento también tiene múltiples funciones a múltiples niveles al comportarse como un verdadero órgano endocrino a través de la liberación de mioquinas.





Severinsen, M., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine reviews*, 41(4), 594–609. <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa016>

Así por ejemplo la catepsina B y la irisina cruzan la barrera hematoencefálica y estimulan la producción de BDNF y la neurogénesis en el hipocampo y disminuye el apetito. La IL-6, al contrario de lo que hace en tejido adiposo, estimula la lipólisis, disminuye la grasa visceral y tiene efecto antiinflamatorio. IL-6 también estimula la producción de insulina al inducir GLP-1 en las células del intestino y junto con la irisina marronizan el tejido adiposo de forma que este deja de tener una función principalmente de almacenamiento para tener una función de termorregulación.



Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci*. 2020 May 18;21(10):3570. doi: 10.3390/ijms21103570. PMID: 32443588; PMCID: PMC7278967.

Azúcares añadidos: fructosa y sacarosa

Los azúcares añadidos normalmente consumidos por la sociedad son la sacarosa (que es el azúcar de mesa) y el jarabe de maíz (que son los siropes). El azúcar de mesa o sacarosa tiene igual cantidades de glucosa y fructosa (50%) y el jarabe de maíz tiene un 55% de fructosa.

La glucosa y la fructosa son azúcares simples íntimamente relacionados, pero la fructosa se ha relacionado más estrechamente con enfermedades metabólicas. Hasta la década de 1960, la principal fuente dietética de fructosa eran las frutas, pero posteriormente, el jarabe de maíz con alto contenido de fructosa (JMAF) se convirtió en un componente dominante de la dieta occidental. El aumento exponencial del consumo de JMAF se correlaciona con el aumento de la incidencia de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, hígado graso no alcohólico (esteatohepatitis no alcohólica, en su forma grave), ciertos cánceres (hígado, páncreas y colon) y enfermedades cardiovasculares y renales.

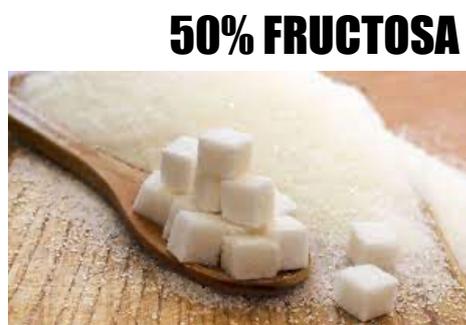


[J Clin Endocrinol Metab](#), 2021 Nov; 106(11): 3248–3264.
Published online 2021 Jul 15. doi: [10.1210/clinem/dgab508](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab508)

PMCID: PMC8530743
PMID: [34265055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265055/)

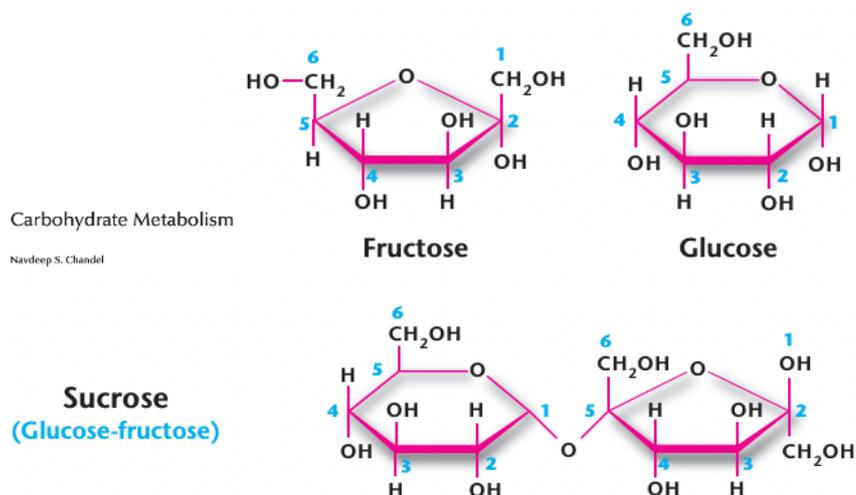
Consuming Sucrose- or HFCS-sweetened Beverages Increases Hepatic Lipid and Decreases Insulin Sensitivity in Adults

[Desiree M Sigala](#),¹ [Bettina Hieronimus](#),^{1,2} [Valentina Medici](#),³ [Vivien Lee](#),¹ [Marinelle V Nunez](#),¹ [Andrew A Bremer](#),⁴ [Chad L Cox](#),⁵ [Candice A Price](#),¹ [Yanet Benyam](#),¹ [Abhijit J Chaudhari](#),⁶ [Yasser Abdelhafez](#),⁶ [John P McGahan](#),⁶ [Michael I Goran](#),⁷ [Claude B Sirlin](#),⁸ [Giovanni Pacini](#),⁹ [Andrea Tura](#),⁹ [Nancy L Keim](#),¹⁰ [Peter J Havel](#),¹ and [Kimber L Stanhope](#)^{1,11}



Además, estudios en humanos han demostrado la mayor capacidad de la fructosa en comparación con la glucosa para formar hígado graso y dislipemia sin obesidad.

Curiosamente el consumo de siropes ha aumentado y el del azúcar refinado ha disminuido, lo que podría apelarse al menor coste de producción, vida útil más larga y menor efecto saciante.



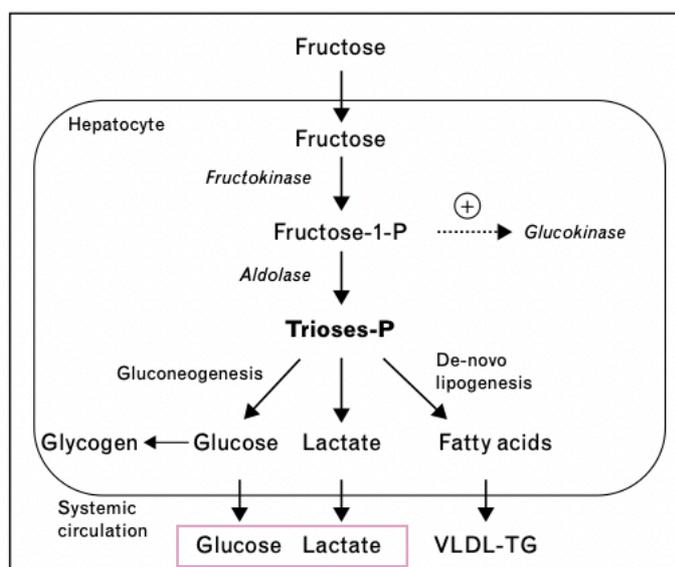
La glucosa es el principal carbohidrato circulante en los animales, mientras que la sacarosa, un disacárido formado por glucosa y fructosa, es el principal carbohidrato circulante en las plantas. Sin embargo, ciertas frutas, como higos, dátiles, mangos y peras, contienen altas cantidades de fructosa libre. Como el ser humano siempre ha consumido plantas y frutas, la fructosa es un componente básico de nuestra dieta y, durante mucho tiempo, se consideró neutra o incluso beneficiosa. El problema es la cantidad de fructosa que ingerimos, hemos pasado de comer unos 10-26 g de fructosa al día (en forma de frutas principalmente) a consumir 85-100 g en forma de alimentos procesados, refrescos, zumos y bebidas deportivas.

Otra de las características curiosas de la fructosa es que tiene muy baja capacidad para subir los niveles de insulina, por eso, antes de saber sus efectos perniciosos, se empezó a recomendar como edulcorante en diabéticos y obesos.

Estructuralmente la glucosa y la fructosa son muy parecidas. La glucosa tiene un aldehído en posición 1 y la fructosa un grupo Keto en la posición 2. Sin embargo, la gran diferencia entre la glucosa y la fructosa es cómo se metabolizan.

Aunque se pensaba que la fructosa de la dieta se metabolizaba exclusivamente en el hígado, ha surgido evidencia de que también se metaboliza en el intestino delgado, especialmente cuando se consume en concentraciones fisiológicas. La fructosa se transporta intracelularmente al interior del enterocito principalmente a través del transportador GLUT5 expresado en el polo apical de la membrana luminal. En el hígado la fructosa entra en el hepatocito a través del transportador GLUT2.

La fructosa puede metabolizarse a glucosa, lactato y ácidos grasos. En cantidades fisiológicas, al no producir la liberación de insulina, y no activar el factor de transcripción SREBP1, se utiliza para fabricar lactato y glucosa, es decir, para obtener energía. Pero cuando se consume en exceso, inexorablemente se convierte en grasa.



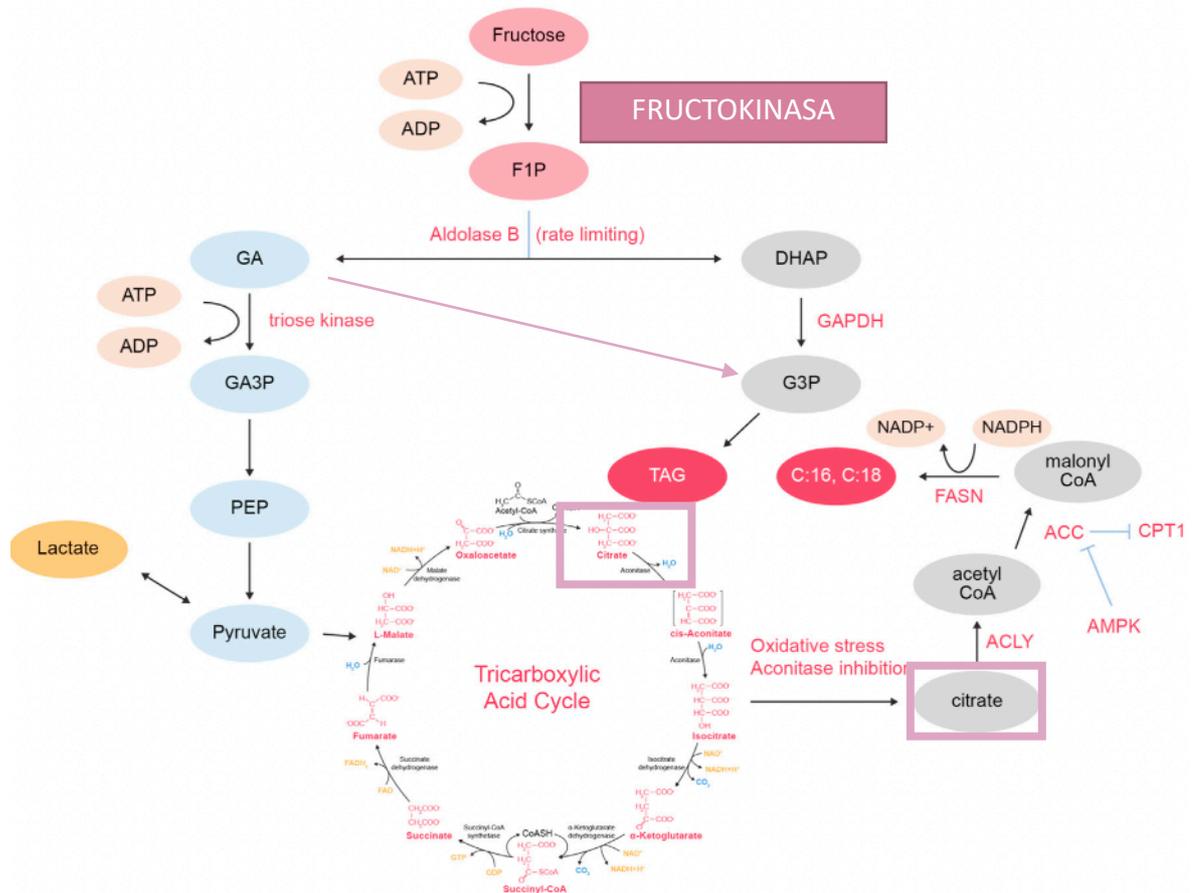
Lê, Kim-Annea; Tappy, Luca, Metabolic effects of fructose, Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care: July 2006 - Volume 9 - Issue 4 - p 469-475 doi: 10.1097/01.mco.0000232910.61612.4d

La fructosa entra en la vía de la glucólisis a través de la conversión en fructosa 1-fosfato por fructoquinasa. Posteriormente, la aldolasa B convierte la fructosa 1-fosfato (F1P) en gliceraldehído (GA) y dihidroxiacetona fosfato (DHAP).

El GA se convierte en lactato por la lactato deshidrogenasa o se metaboliza a piruvato que entra en el ciclo del ácido tricarbóxico (C.Krebs) a través de la piruvato deshidrogenasa. Cuando este metabolismo se produce en exceso, por la entrada en exceso de fructosa, el citrato formado en el C.Krebs no continúa

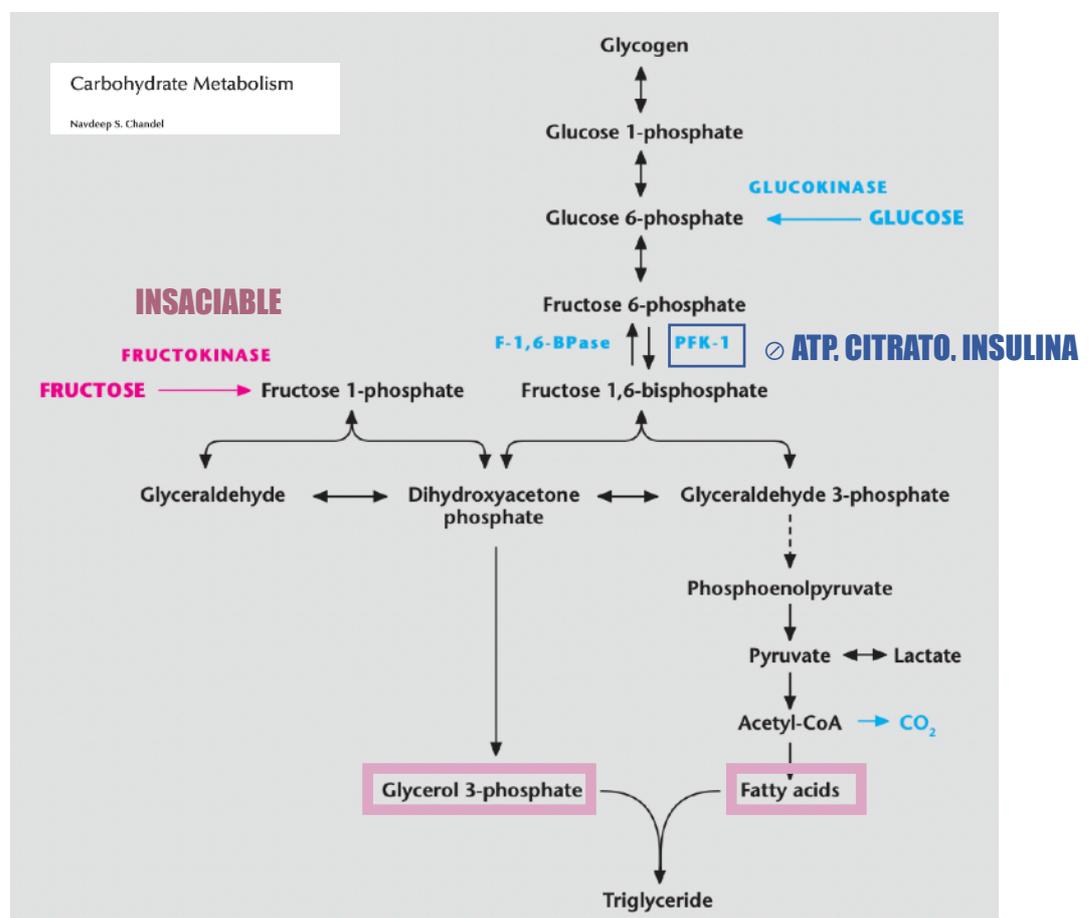
oxidándose porque la enzima aconitasa que cataliza su isomerización a isocitrato se inhibe por el estrés oxidativo generado. De esta forma el citrato es convertido en acetil-CoA y posteriormente a malonil CoA, que es el precursor de la síntesis de ácidos grasos.

A través de DHAP, la fructosa sirve como precursor para la síntesis de triglicéridos a través del metabolito intermediario glicerol-3-fosfato, que se conjuga con ácidos grasos generados por la lipogénesis de *novo* a partir del citrato, dando lugar a los triglicéridos. La acumulación excesiva de gotas de grasa dentro de los hepatocitos da lugar al hígado graso no alcohólico que puede progresar a esteatohepatitis.



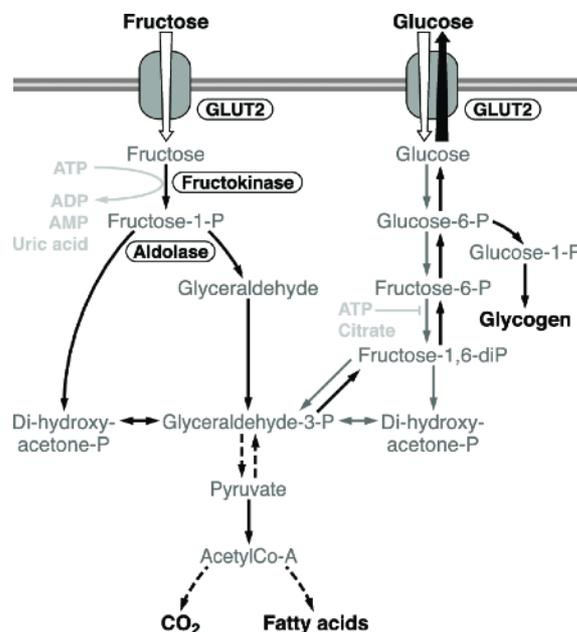
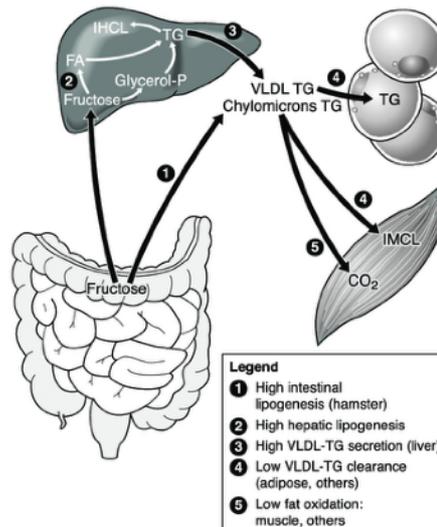
Febbraio MA, Karin M. "Sweet death": Fructose as a metabolic toxin that targets the gut-liver axis. *Cell Metab.* 2021 Dec 7;33(12):2316-2328. doi: 10.1016/j.cmet.2021.09.004. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34619076; PMCID: PMC8665123.

Un paso regulador importante en el metabolismo glucolítico de la glucosa es la fosfofructosa quinasa 1 (PFK-1), que cataliza la conversión de la fructosa 6-fosfato a 1-6 difosfato. Esta enzima se inhibe cuando aumentan los niveles de insulina, ATP y de citrato (intermediarios del metabolismo aeróbico) de forma que cuando la célula tiene los niveles energéticos suplidos dejamos de oxidar la glucosa. Además, recordad que cuando había un exceso de sustratos lipídicos, provenientes de un exceso de glucosa, se inhibía la externalización de los receptores GLUT4 y dejaba de poder entrar glucosa en la célula.



Estos pasos regulatorios no ocurren con la fructosa, de forma que sigue entrando fructosa en la célula y ésta que se convierte inmediatamente que entra en el hígado por la fructoquinasa (insaciable) en fructosa-1 fosfato. Así, aunque el hígado haya satisfecho sus necesidades energéticas, seguirá formándose fructosa-1 fosfato que se transformará en los intermediarios para la síntesis de lípidos (glicerol 3 fosfato y ácidos grasos) que producirán los efectos lipotóxicos

que ya hemos comentado con las consecuentes alteraciones metabólicas y finalmente serán liberados a la circulación.



Tappy L, Lê KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev.* 2010 Jan;90(1):23-46. doi: 10.1152/physrev.00019.2009. PMID: 20086073.

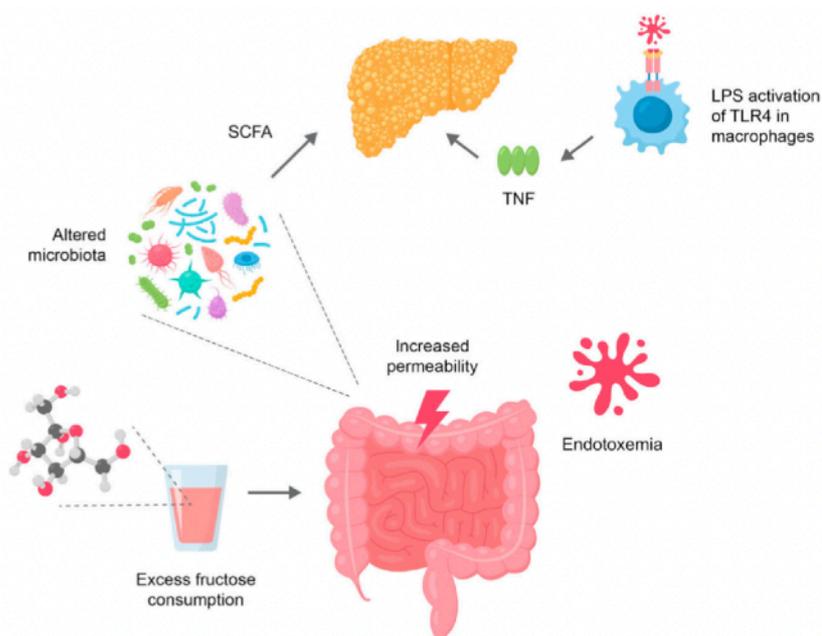
Otro paso regulatorio que diferencia el metabolismo de la glucosa y de la fructosa es que el transportador GLUT2 que permite la internalización de ambos azúcares es unidireccional para la fructosa y bidireccional para la glucosa, de forma que la glucosa puede salir de la célula pero la fructosa no.

¿Y por qué nuestro cuerpo tiene mecanismos que nos protegen de la glucosa y no de la fructosa? Esto tiene mucho sentido a nivel evolutivo, ya que antes no comíamos tantas cantidades de fructosa y por eso no necesitábamos esta protección.

Otra de las peculiaridades de la fructosa que la diferencia de las de la glucosa, es que no tiene efectos sobre las hormonas de la saciedad, como la grelina y la leptina, por eso muchos autores no consideran que la fructosa sea responsable de la obesidad, pero sí del acumulo de grasa en el hígado.

Trabajos recientes sugieren también que la fructosa participa en la hepatoesteatosis a través del eje intestino-hígado, donde la microbiota y sus metabolitos juegan un papel clave.

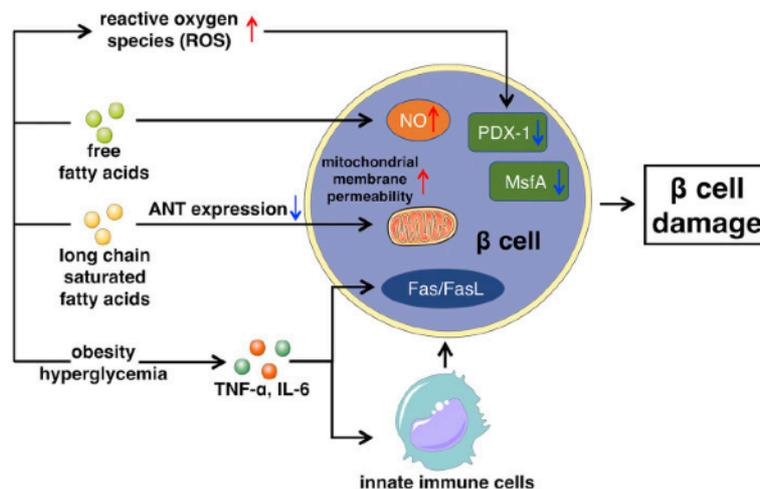
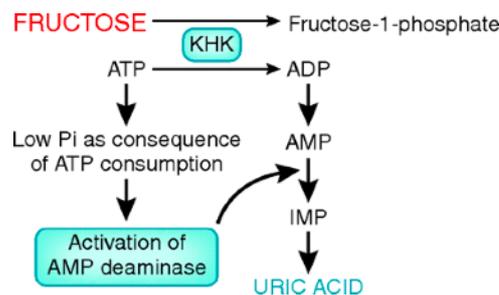
El intestino y el hígado están conectados a través de la circulación portal que drena los alimentos digeridos y los componentes de las bacterias desintegradas hacia el hígado. La microbiota, convierte la fructosa en acetato que puede generar el acetyl-CoA necesario para la síntesis de lípidos a nivel hepático.



Febbraio MA, Karin M. "Sweet death": Fructose as a metabolic toxin that targets the gut-liver axis. *Cell Metab.* 2021 Dec 7;33(12):2316-2328. doi: 10.1016/j.cmet.2021.09.004. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34619076; PMCID: PMC8665123.

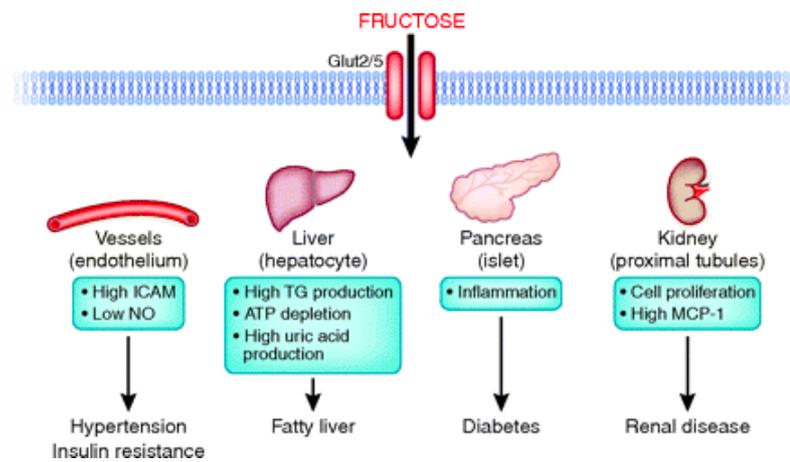
La fructosa también deteriora la barrera intestinal, produce disbiosis, inflamación de bajo grado y endotoxemia que también se relacionan con el acúmulo de grasa hepática.

Pero el problema con la fructosa no acaba aquí... La fructokinasa, la enzima encargada de transformar la fructosa en fructosa-1 P (la que habíamos acuñado como insaciable) consume ATP. De forma que el aumento de la entrada de fructosa en la célula por aumento de su consumo, va a producir una depleción de ATP. El ADP formado podría volver a fosforilarse y así recuperar niveles de ATP a través de la AMPK, que para activarse se tiene que fosforilar. Sin embargo, la fructokinasa también utiliza insaciablemente estos grupos fosfato y la AMPK no se puede activar, por lo que el ADP se transforma a AMP y luego a IMP que se metaboliza a ácido úrico. Por eso el hígado graso va tan asociado a niveles de ácido úrico elevados y a gota.



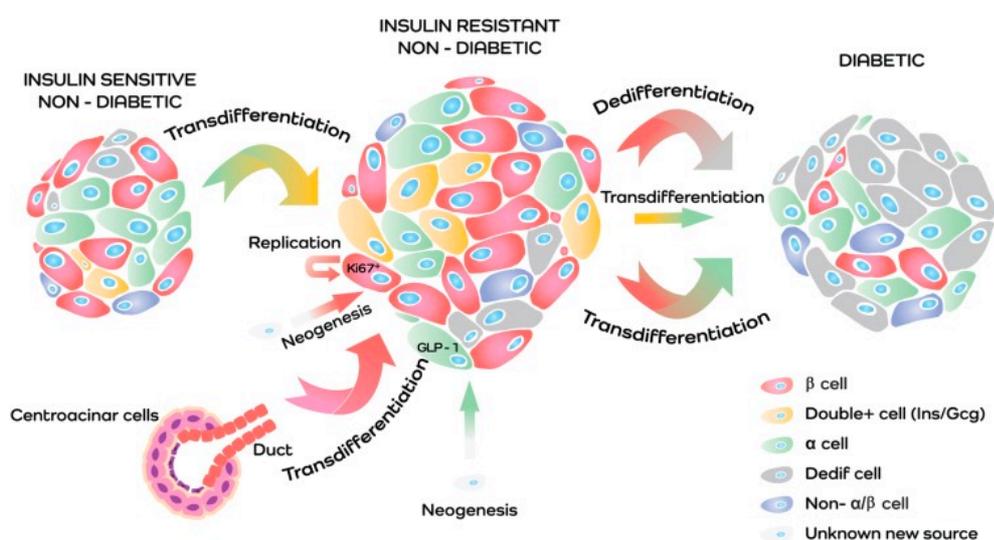
Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug 25;11:568. doi: 10.3389/fendo.2020.00568. PMID: 32982969; PMCID: PMC7477770.

En la imagen de Johnson RJ et al., podemos ver el resumen los efectos que llevan a un consumo excesivo de fructosa: generación de un hígado graso no alcohólico, aumento del ácido úrico y el consecuente daño renal e hipertensión y déficit de Vitamina D, problemas de inflamación pancreática y resistencia a la insulina.



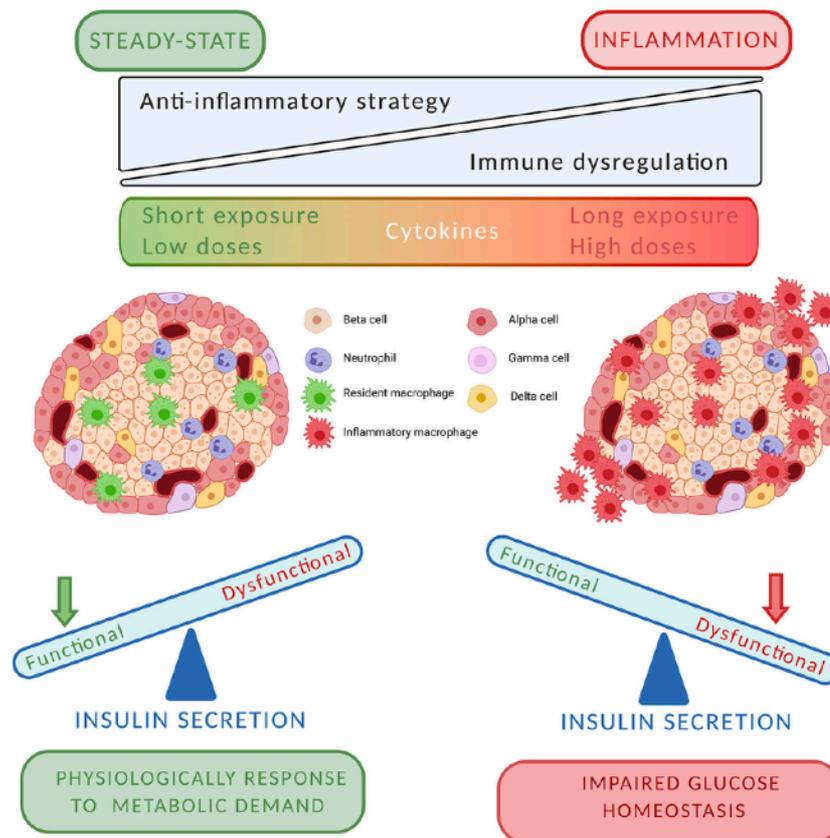
2.4 Diabetes Mellitus tipo 2

Es importante que diferenciamos resistencia a la insulina, donde encontramos una hiperinsulinemia, de la diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), donde ya encontramos una afectación de la célula beta del páncreas y una disminución de los niveles de insulina. En la DM2 las células del páncreas empiezan a morir por apoptosis y dejan de ser capaces de transdiferenciarse, lo que que implica una menor capacidad del páncreas en la producción de insulina y con ello una mayor incapacidad para controlar los niveles de glucemia.



Mezza, Teresa et al. "β-Cell Fate in Human Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Perspective on Islet Plasticity." *Diabetes* vol. 68,6 (2019): 1121-1129. doi:10.2337/db18-0856

Los islotes pancreáticos son plásticos, esto quiere decir que pueden modificar su morfología y su función de acuerdo con las diferentes condiciones metabólicas. Cuando la resistencia a la insulina aumenta, la plasticidad de los islotes garantiza un aumento del número de las células β (replicación, transdiferenciación y neogénesis), para que así se alcancen los niveles de insulina necesarios para que se den a cabo sus funciones. Pero los mecanismos compensatorios, cuando son crónicos están destinados a fallar. No es solamente que se produzca un daño directo sobre las células del páncreas, si no que además es que el páncreas ya no va a ser capaz de producir nuevas células beta.

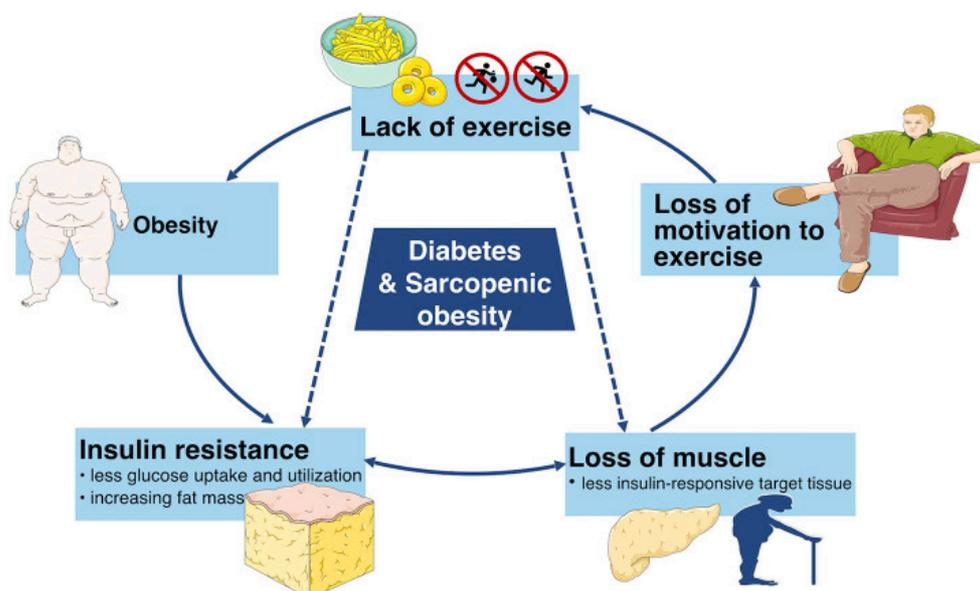


Citro, A., Campo, F., Dugnani, E., & Piemonti, L. (2021). Innate Immunity Mediated Inflammation and Beta Cell Function: Neighbors or Enemies?. *Frontiers in endocrinology*, *11*, 606332. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.606332>

Todo los mecanismos de lipotoxicidad que hemos hablado también ocurren a nivel pancreático, en definitiva todo el estrés oxidativo, la liberación de citoquinas inflamatorias, que activarán al sistema inmunitario y producirán la infiltración de células en los acinos pancreáticos acabarán produciendo la inflamación de los islotes pancreáticos (insulitis), la lesión y la pérdida de funcionalidad de las células pancreáticas.

Antes de que llegemos a la incapacidad completa del páncreas para producir insulina y tengamos que depender de la insulina exógena, es decir, antes de llegar a la DM1, podemos revertir esta situación. Podríamos pensar que podríamos actuar administrando fármacos que favorezcan la producción de insulina (ej: sulfoniureas) y así seguir manteniendo los niveles de glucemia adecuados, pero esto implicaría forzar aún más al páncreas acelerando su disfuncionalidad irreversible. Es por ello que es más lógico que nos centremos en las causas que conducen a este daño del acino.

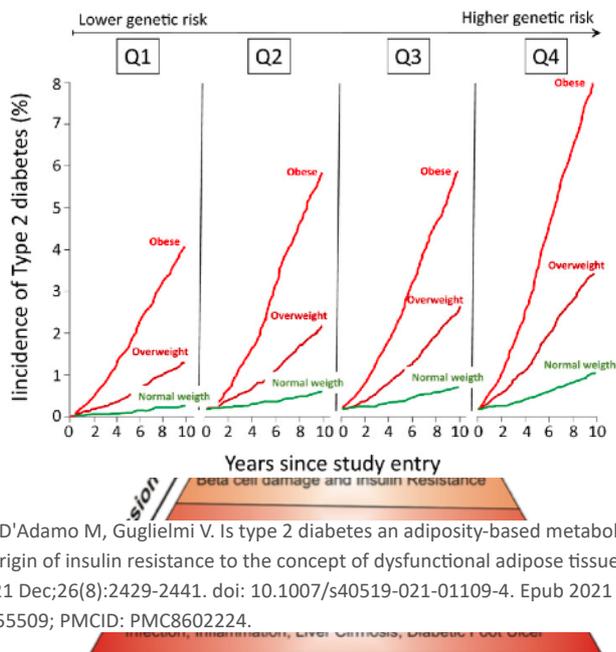
Obviamente puede que hayan **factores genéticos** que predispongan a este tipo de patologías, pero a nosotros lo que realmente nos tiene que interesar es la actuación sobre aquellas variables que sí que son modificables y que pueden alterar el desarrollo o no de la enfermedad. Así por ejemplo, se ha demostrado que cuanto mayor **exceso de grasa inflamatoria** y mayor **pérdida de músculo** (sarcopenia) tiene un individuo mayor probabilidad tiene de acabar desarrollando DM2. Recordad que no necesariamente tiene que haber obesidad para que haya esta acumulación de grasa lipotóxica pero si que se ha observado una mayor incidencia de M2 en personas obesas y con sobrepeso que en personas con normopeso.



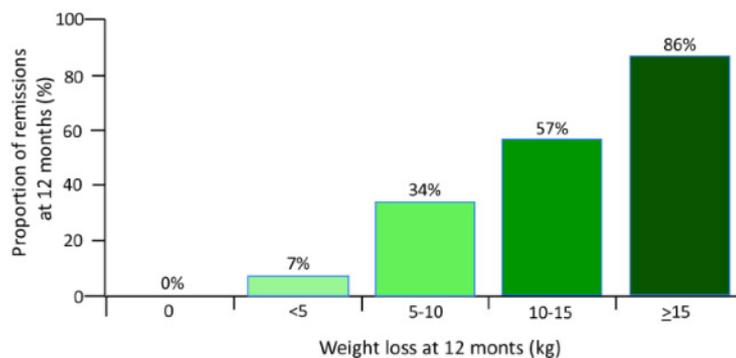
Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug 25;11:568. doi: 10.3389/fendo.2020.00568. PMID: 32982969; PMCID: PMC7477770.

Afortunadamente, también se ha demostrado también que con la pérdida de grasa inflamatoria se puede revertir este trastorno metabólico y recuperar la funcionalidad de las células pancreáticas. Así en este estudio se vio que las personas que en 12 meses perdían más de 15 kg de peso consiguieron revertir la DM2 en el 86% de los casos.

Pero obviamente esta recuperación se mantendrá si la persona continúa con los hábitos de vida que permiten tener un buen funcionamiento del metabolismo y se podrá conseguir siempre que no se hayan pasado ciertos límites, ya que las células beta tienen esta capacidad de regeneración hasta un cierto límite, por eso es importante que actuemos a tiempo.



Giri,



Ya hemos hablado de todas las consecuencias patológicas relacionadas con la acumulación de grasa lipotóxica y la resistencia a la insulina, pero es que además, la hiperglucemia consecuente al mal funcionamiento de las células pancreáticas o a la resistencia a la insulina, produce por si misma una alteración importante que debemos considerar: la glicotoxicidad y la formación de AGEs (*Advanced Glycation End Products*).

Los **productos de glicación avanzada**, AGEs, son un grupo heterogéneo de compuestos que se producen a través de la glicación no enzimática de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Las dos fuentes principales de AGEs en nuestro organismo provienen del metabolismo anormal de la glucosa y de los alimentos (cuya concentración varía enormemente en función de cómo los cocinamos).

La formación de AGEs no es algo que se produzca de forma inmediata, si no que tienen que pasar meses o incluso años para que se den los cambios estructurales necesarios para su formación. Es por eso que las proteínas y sustancias que tiene una mayor vida media, son las más susceptibles a ser modificadas (proteínas de la matriz extracelular, mielina, cartílago, proteínas del cristalino).

La reacción química inicial en la formación de estos AGEs es la llamada "glicación temprana" que ocurre entre los azúcares reductores y el grupo amino de las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, dando lugar a intermediarios inestables conocidos como bases de Schiff. Estas bases de sufren reordenamientos estructurales para dar lugar a productos de Amadori, siendo los más conocidos la hemoglobina glicosilada y la fructosamina. Finalmente tras procesos de deshidratación, oxidación, transposición y fragmentación se obtienen los AGEs.



Curiosamente existen receptores para estos productos finales de glicación, los conocidos como RAGE (receptor para productos finales de glicación avanzada). Estos receptores se expresan de manera constitutiva en muchas de nuestras células (cardiomiocitos, neuronas, monocitos/macrófagos, células dendríticas, células vasculares...). Además de tener los AGEs como ligandos también se unen a otras sustancias por ejemplo al péptido β -amiloide y los productos avanzados de oxidación localizados en la superficie de las células apoptóticas. No se sabe



proinflamatorias y protrombóticas. También se han relacionado a los AGEs son una menor función endotelial a través de la disminución de la producción de óxido nítrico y el aumento de su permeabilidad.

3. Hipertensión arterial

La presión sanguínea es la tensión ejercida por la sangre que circula sobre las paredes de los vasos sanguíneos. Necesitamos una adecuada presión arterial que asegure el correcto transporte de nutrientes, de hormonas y sustancias de desecho de un lugar a otro del organismo y un entorno apropiado para todos los líquidos tisulares, que permita la supervivencia y función óptima de todas las células.

Gracias a los cambios en el gasto cardiaco y en la presión arterial podemos garantizar el flujo sanguíneo necesario en todos los tejidos, que en la mayoría de se controla en respuesta a la necesidad de nutrientes. Existen múltiples mecanismos a través de los cuales nuestro organismo mantiene la homeostasis de la presión sanguínea: regulación humoral, nerviosa, renal...

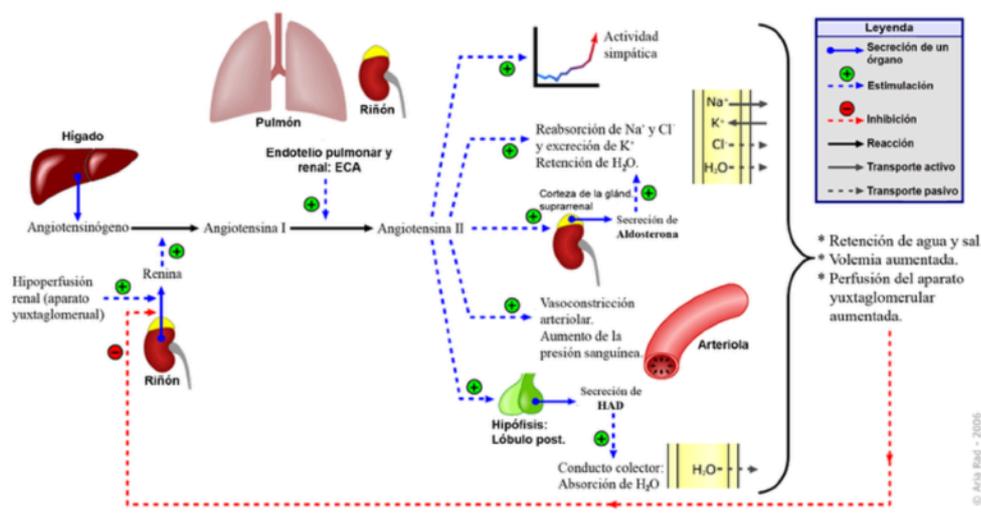
Cerca del 70% de los pacientes con diabetes tienen hipertensión, lo que amplifica y acelera el desarrollo de disfunción endotelial y la aparición de complicaciones micro y macrovasculares.

El sistema **renina-angiotensina-aldosterona** contribuye a la regulación del volumen sanguíneo y por tanto, de la presión arterial. Cuando hay una disminución de la presión arterial o una disminución de la concentración de NaCl, esto es detectado por el aparato yuxtglomerular y el nervio renal (activación del sistema simpático a través de los receptores beta) y se produce la liberación de renina. La renina, una enzima que se sintetiza en el aparato yuxtglomerular, cataliza la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I. La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) degrada este producto inactivo y lo convierte en angiotensina II, un vasoconstrictor potente (sobre todo en los pulmones, aunque también en los riñones y el encéfalo). La angiotensina II también estimula los centros encefálicos aumentando el tono simpático y la liberación de aldosterona y vasopresina. La aldosterona y la vasopresina promueven la retención de NaCl y agua, lo que eleva la tensión arterial.

Además, la aldosterona estimula la excreción de potasio y la hipopotasemia incrementa la vasoconstricción a través del cierre de los canales de potasio.

A pesar de que la enzima convertidora de angiotensina se considera la principal productora de angiotensina II, la evidencia actual muestra otras vías para su producción, como la de la quimasa. Esta vía es responsable de hasta el 80% de la

producción local de angiotensina II en el corazón y en las arterias coronarias. Los AGE son capaces de inducir la expresión de la **quimasa** vascular a través de la vía de señalización RAGE-ERK1/1 MAPK, por lo que ya tendríamos un nexo de unión directo entre la desregulación metabólica de la glucosa y la hipertensión arterial que muestran los pacientes diabéticos.



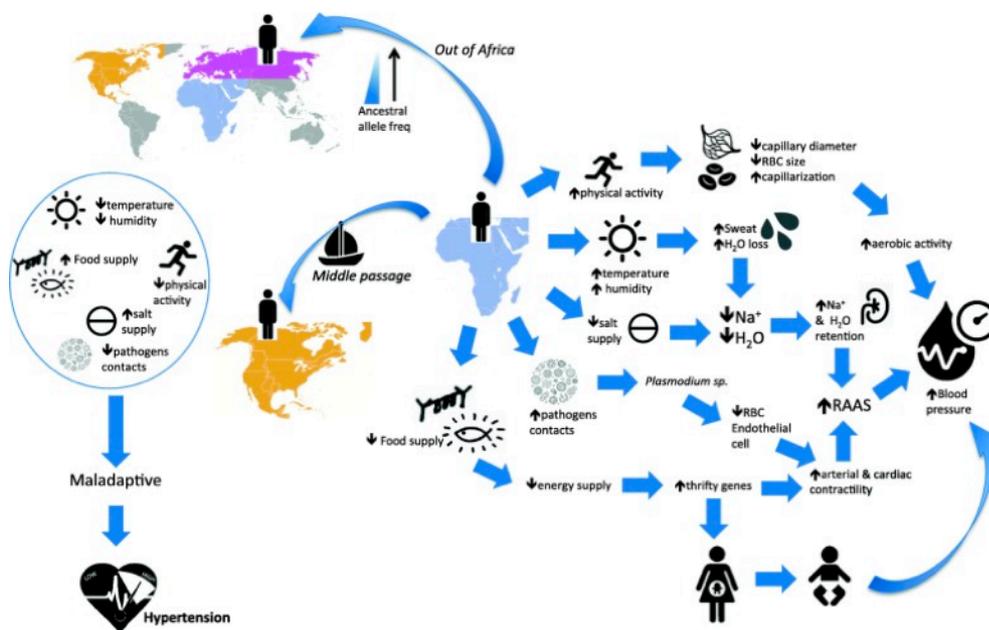
Rossier BC, Bochud M, Devuyst O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology* (Bethesda). 2017 Mar;32(2):112-125. doi: 10.1152/physiol.00026.2016. PMID: 28202622.

Por tanto, aunque tradicionalmente se le ha echado la culpa de la hipertensión a la ingesta de sal, ahora ya sabemos que también hay otros factores desencadenantes como la glicotoxicidad, es decir el **AZÚCAR**. Sí que es verdad que la sal influye en la hipertensión arterial, pero tenemos que tener en cuenta que nosotros necesitamos del Na para sobrevivir, el problema es que hemos pasado de consumir 5 g de sal al día, que sería un consumo óptimo, a consumir prácticamente el doble a través de productos ultraprocesados. Muchas veces se hace hincapié en retirar la sal en los hipertensos y también se tendría que tener en cuenta por ejemplo que la falta de potasio y magnesio también producen hipertensión arterial y por descontado el azúcar.

Existen teorías que postulan la idea de que hoy en día la hipertensión es producida por una **mala adaptación** de unos sistemas diseñados para mantener la homeostasis en un contexto muy diferente.

Así por ejemplo nuestros antepasados como ya hemos comentado anteriormente, basaban su supervivencia en el movimiento, en la resistencia física y además,

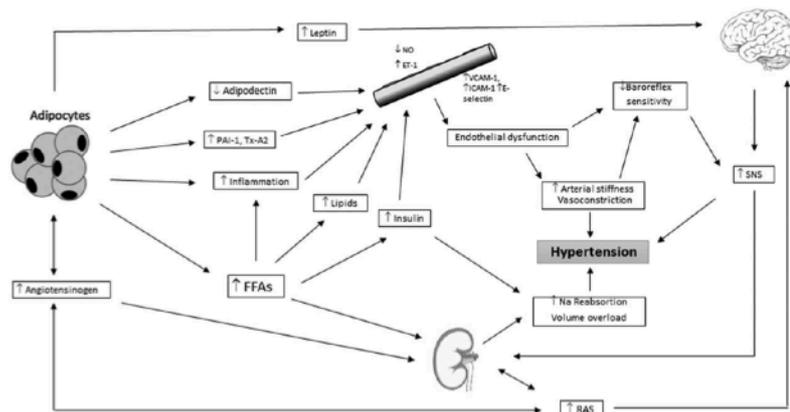
vivían en un clima cálido y húmedo, lo que provocaba una pérdida excesiva de sudor y por lo tanto de Na. Además, el Na no era un mineral que abundara demasiado. En consecuencia el riñón se adaptó para asegurar una retención efectiva del Na y de agua que permitiera mantener los niveles de presión sanguínea adecuados. La actividad física también hizo que disminuyera el tamaño de los glóbulos rojos y el diámetro de los capilares, y aumentó la densidad capilar, para producir un aumento de la presión sanguínea que asegurara el aporte de oxígeno a los tejidos. Por otro lado, muchas veces se pasaba hambre y la inanición prolongada conducía a una reducción de la presión arterial, por lo que aumentó el tono arterial y la fuerza de contracción cardíaca. Por lo tanto, la variación genética que mejoró la retención de agua y de sodio, la contractilidad arterial y cardíaca, así como la preferencia por la conservación de la energía, supuso una ventaja selectiva. Sin embargo en la actualidad vivimos en contexto que es totalmente contrario al que nuestro organismo se adaptó, donde prima el sedentarismo, la inactividad física y la falta de estresores térmicos.



Natural selection and local adaptation of blood pressure regulation and their perspectives on precision medicine in hypertension. Hereditas. 2019 Jan

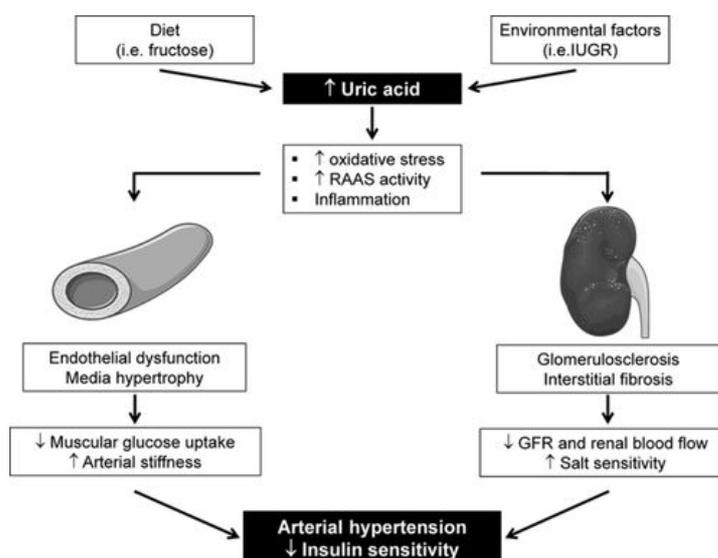
Y como ya os podéis imaginar también existe una asociación entre la **obesidad** y el desarrollo de hipertensión arterial a través de mecanismos en los que se produce una disfunción endotelial que conduce a un aumento de la rigidez del endotelio y a una vasoconstricción, en la que están implicados mecanismos de los

que ya hemos hablado como la inflamación y la resistencia a la insulina. Por otro lado, el aumento de liberación de leptina por los adipocitos será detectado por el SNC que inducirá a una mayor recaptación de Na y agua a nivel renal.



Kotsis (2018). Obesity and cardiovascular risk. *Journal of Hypertension* doi:10.1097/HJH.0000000000001730

Existen otros factores que también afectan a la variabilidad de la presión sanguínea como la edad, el sexo, los ritmos circadianos, ...Y el **estrés**, ya que de produce una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.



Bavishi C, Messerli FH, Rimoldi SF. Serum Uric Acid in Primary Hypertension: From Innocent Bystander to Primum Movens? *Hypertension*. 2016 May;67(5):845-7. doi:

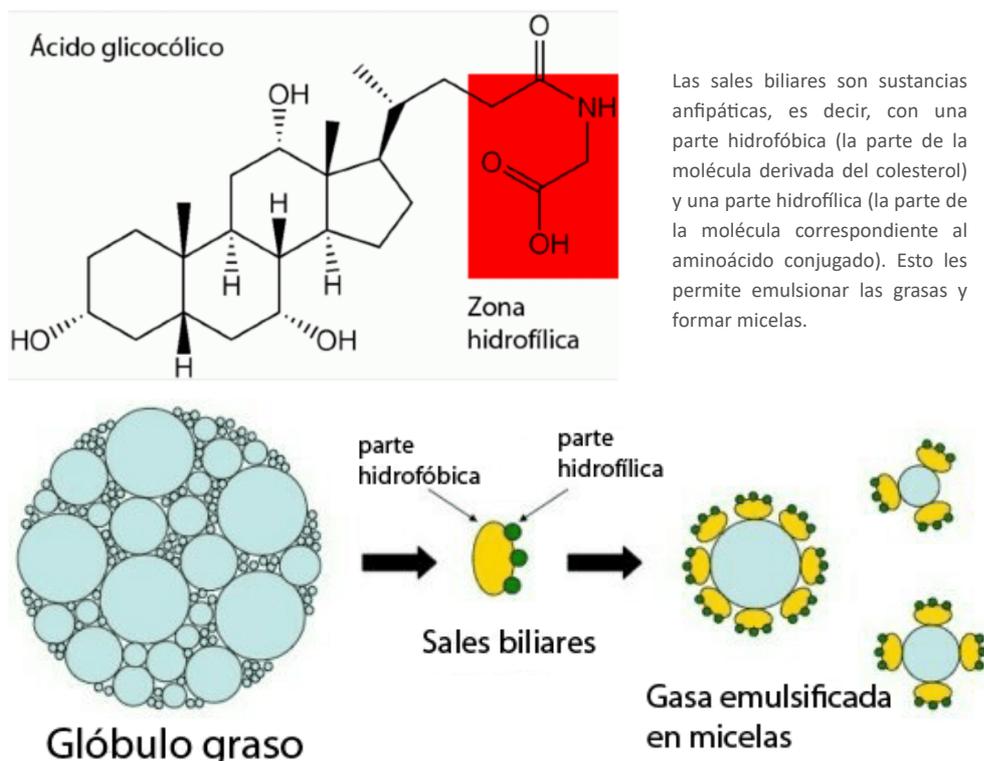
Interesantemente en este punto también vamos a hablar del **ácido úrico**. La hiperuricemia se ha asociado con un incremento del estrés oxidativo, de la inflamación y de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que en conjunto conducen a una alteración de la función endotelial y renal y consecuentemente a una disminución de la sensibilidad a la insulina y a la hipertensión arterial.

4. Desordenes lipídicos

4.1 Absorción de las grasas

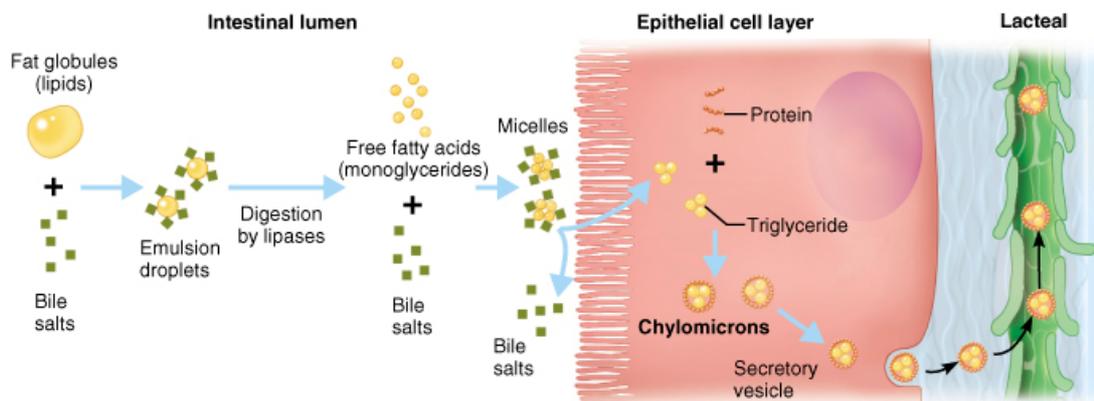
Las grasas más abundantes de los alimentos son los triglicéridos y aunque ya en el estómago empieza su digestión (por la acción de la lipasa lingual), mayormente ésta se produce en el intestino delgado.

Las grasas se tienen que **emulsionar** primero para absorberse. La emulsión permite reducir el tamaño de sus glóbulos de grasa para que así las enzimas digestivas puedan actuar sobre su superficie. La emulsión de las grasas empieza en el estómago mediante agitación pero fundamentalmente la emulsión ocurre en el intestino delgado gracias a la bilis. La bilis no contiene enzimas digestivas, pero contiene sales biliares y el fosfolípido lecitina, que por sus características anfipáticas emulsionan las grasas al reducir la tensión superficial éstas. Las grasas emulsionadas al agitarse en el intestino delgado podrán disgregarse en numerosas partículas diminutas, que ya podrán ser atacadas por las enzimas lipasa, que solo actúan en su superficie al ser hidrosolubles.



<https://curiosoando.com/que-funcion-tiene-la-bilis>

La enzima más importante para la digestión de los triglicéridos es la lipasa pancreática, presente en enormes cantidades en el jugo pancreático. La mayor parte de los triglicéridos de la dieta son degradados por esta enzima a ácidos grasos libres y monoglicéridos. Esta hidrólisis es tremendamente reversible, por eso las sales biliares también separan los monoglicéridos y los ácidos grasos libres formando **micelas** (con la parte hidrofílica de las sales biliares hacia el exterior y la parte hidrofóbica hacia el interior). Estas micelas también ayudan al transporte y absorción de otros nutrientes liposolubles como las vitaminas A, D, E y K.



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Debido al pequeño tamaño de las micelas, éstas se acercan a la superficie de las microvellosidades del borde en cepillo de las células intestinales y penetran en sus hendiduras. En estas hendiduras los monoglicéridos y los ácidos grasos difunden al exterior de las micelas y pasan al interior de la célula epitelial, ya que son solubles en ella. Esto deja las sales biliares en el quimo, donde operan de nuevo para absorber nuevos monoglicéridos y ácidos grasos.

4.2 Transporte de las grasas

La mayoría de los lípidos sanguíneos se transportan en estructuras denominadas **lipoproteínas**. En su cubierta externa las lipoproteínas poseen apoproteínas específicas y transportan en su interior en mayor o menor medida diferentes lípidos (VER TABLA). Se distinguen cinco fracciones que pueden separarse por

electroforésis según sus densidades. Las lipoproteínas de mayor tamaño y menor densidad son más ricas en triglicéridos mientras que las de más alta densidad y menor tamaño tienen un menor contenido de éstos y una mayor proporción de colesterol.

Hay dos grandes vías en la síntesis de lipoproteínas. La vía exógena, que comienza con la ingestión de grasas en la dieta, y la vía endógena, que se inicia en el hígado.

Tabla I. Clasificación de las lipoproteínas según su densidad y contenido lipídico

Lipoproteínas	Densidad	Triglicéridos	Colesterol	Apoproteínas
Quilomicrones	0,95	80-90	2-7	Apo-A, apo-B45, apo-C, apo-E
VLDL	0,95-1,006	55-80	5-15	Apo-B100, apo-C, apo E
IDL	1,006-1,019	20-50	20-40	Apo-B100, apo-E
LDL	1,019-1,063	5-15	40-50	Apo-B100
HDL	1,063-2,00	5-10	15-25	Apo-AI, apo-C

Hiperlipoproteinemias. Abordaje terapéutico ROSARIO SÁNCHEZ, MICAELA PÉREZ, JOSÉ LEFLER, JOSÉ RUBIO, MARÍA RUBIO, ROSA FUSTER

Vía exógena

Cuando los ácidos grasos y los monoglicéridos penetran en la célula epitelial del intestino, pasan por el retículo endoplásmico de la célula donde se ensamblarán para formar nuevos triglicéridos. Dentro del enterocito los triglicéridos se unen a fosfolípidos, apoproteínas (lipoproteínas) y una pequeña cantidad de colesterol para formar grandes agregados lipoproteicos denominados **quilomicrones**.

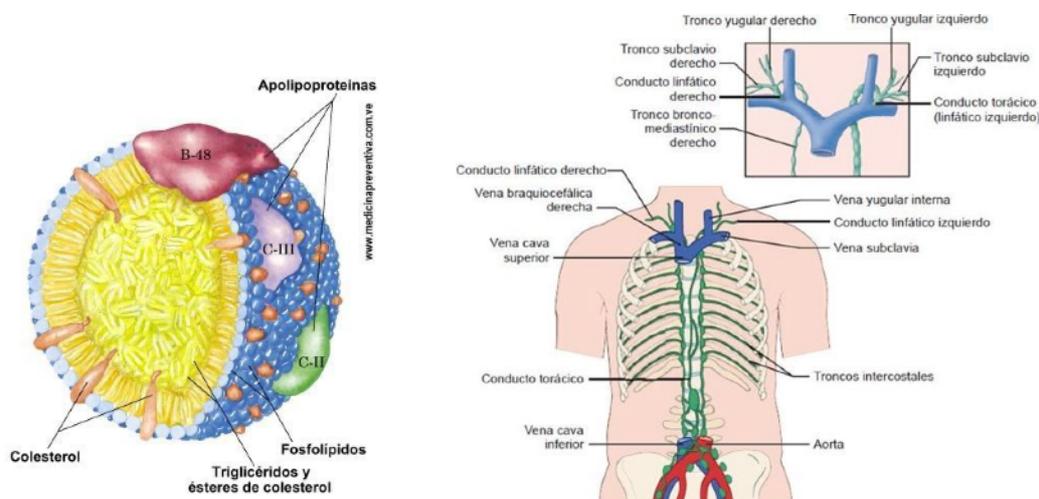
Estos quilomicrones ascienden por el conducto torácico linfático y se vierten en la sangre venosa en la confluencia de las venas yugular y subclavia.

Aproximadamente una hora después de una comida, la concentración plasmática de quilomicrones se eleva y debido a su elevado tamaño el plasma puede tornarse turbio e incluso amarillo. Sin embargo, la semivida de los quilomicrones es de menos de una hora ya que éstos se depuran rápidamente.

La mayoría de los quilomicrones desaparecen de la sangre a su paso por los capilares del tejido adiposo y músculos, donde las lipoproteinlipasas del endotelio capilar degradan los triglicéridos y fosfolípidos de los quilomicrones. Se liberan así

los ácidos grasos y el glicerol que difunden al interior de las células y en el interior de las células se vuelven a ensamblar.

Los quilomicrones se van haciendo cada vez más pequeños hasta que quedan reducidos a quilomicrones remanentes enriquecidos en colesterol. Estos remanentes son absorbidos por el hígado, en un proceso mediado por la Apo E.



Vía endógena

Otras lipoproteínas, se sintetizan en el hígado para el **transporte endógeno** de los triglicéridos y colesterol al resto de los tejidos.

Las lipoproteínas de muy baja densidad (**VLDL**, por sus siglas en inglés, *very low density lipoproteins*), como hemos dicho, tienen abundante contenido en triglicéridos y contienen la apoproteína B-100 (apo B). La síntesis hepática de VLDL aumenta con el incremento de la concentración intrahepática de ácidos grasos libres, como cuando se consumen dietas hiperlipídicas y cuando el exceso de tejido adiposo libera los ácidos grasos libres directamente a la circulación (p. ej., en la obesidad, la diabetes mellitus mal controlada). De manera similar a la vía exógena, la lipoproteína VLDL interactúa con las lipoproteinlipasas endoteliales, que hidrolizan la mayor parte de los triglicéridos y los ésteres de colesterol, que luego se incorporan en las células.

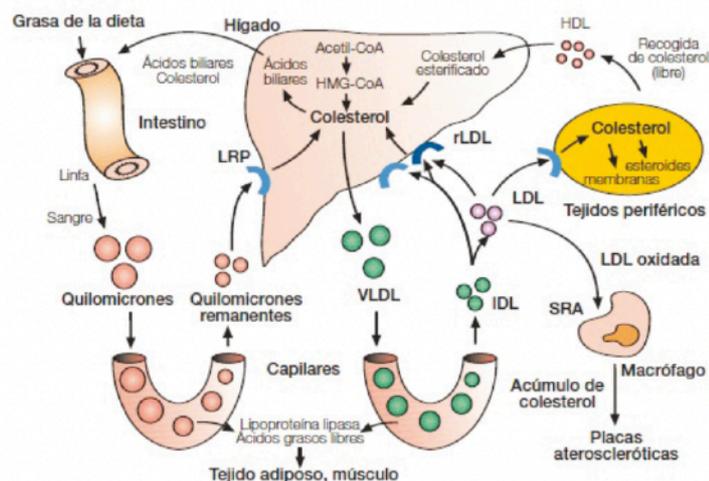
Las lipoproteínas de densidad intermedia (**IDL**, *intermediate density lipoproteins*) son el producto del procesamiento de las VLDL y los quilomicrones por las lipoproteinlipasas. Son ricas en colesterol y se eliminan por el hígado o se

metabolizan por la lipasa hepática para convertirse en LDL, que retiene la apo B-100.

Las **LDL** (*low density lipoprotein*) son producto del metabolismo de las VLDL e IDL y son las lipoproteínas con mayor concentración de colesterol. Las células animales adquieren el colesterol, un componente esencial de las membranas celulares y precursor de hormonas y vitaminas, tanto al sintetizarlo como al tomarlo de las LDL mediante endocitosis mediada por un receptor específico.

El hígado es el único órgano capaz de deshacerse de cantidades significativas de colesterol (porque lo utiliza para sintetizar ácidos biliares). Alrededor de la mitad de las VLDL, después de su degradación, son incorporadas por el hígado por la endocitosis mediada por el receptor apo B.

La lipoproteína de alta densidad (**HDL**, *high density lipoprotein*) posee funciones opuestas a las LDL: eliminan el colesterol de los tejidos y lo transporta hacia otros tejidos que lo necesiten o hacia el hígado para su eliminación. Se forman en el plasma a partir de componentes resultantes de la degradación de otras lipoproteínas y adquieren el colesterol al extraerlo de las membranas de la superficie de las células.



Abreviaturas

LRP: receptor del quilomicrón remanente

rLDL: receptor de LDL

Xanthomatosis and lipoprotein disorders. Andrea Sacchi, Liliana Olivares y Viviana Leiro, 2013

Las partículas HDL no sufren endocitosis hepática como ocurre con las LDL, si no que se unen a un receptor específico y vierten su contenido lipídico en el hepatocito. La partícula de HDL agotada de lípidos después se disocia de la célula y vuelve a entrar en circulación.

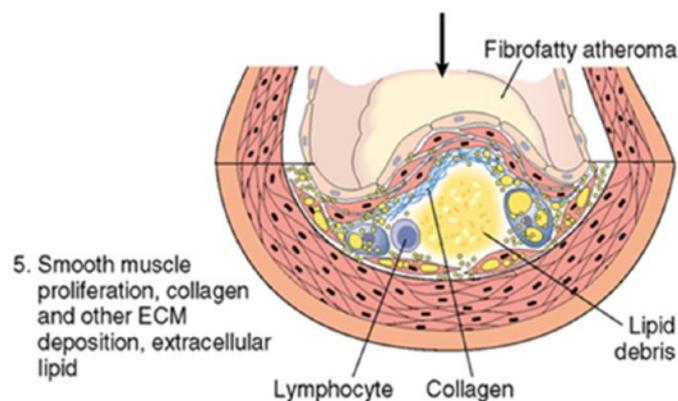
La **lipoproteína a** es LDL que contiene la apoproteína a. Contiene regiones estructurales homólogas al plasminógeno de forma que se cree que inhibe competitivamente la fibrinólisis y, en consecuencia, predispone al desarrollo de trombos y la formación de placas de ateroma.

4.3 Arterioesclerosis

Las enfermedades cardiovasculares, como hemos dicho al principio del módulo, representan la principal causa de muerte en los países desarrollados y es indiscutible el papel clave que juegan los procesos arterioescleróticos en su desarrollo. La enfermedad comienza en la infancia y avanza en un estado subclínico, de forma que no suele manifestarse hasta pasados los 40 años de vida.

Antiguamente la arterioesclerosis se pensaba que era un proceso relacionado con el **envejecimiento** que se producía cuando la pared arterial se degeneraba irreversiblemente. Posteriormente se identificaron depósitos de grasa en la pared de ateroma y se postuló la **hipótesis lipídica** en la que se asignaba un papel central a la hiperlipidemia.

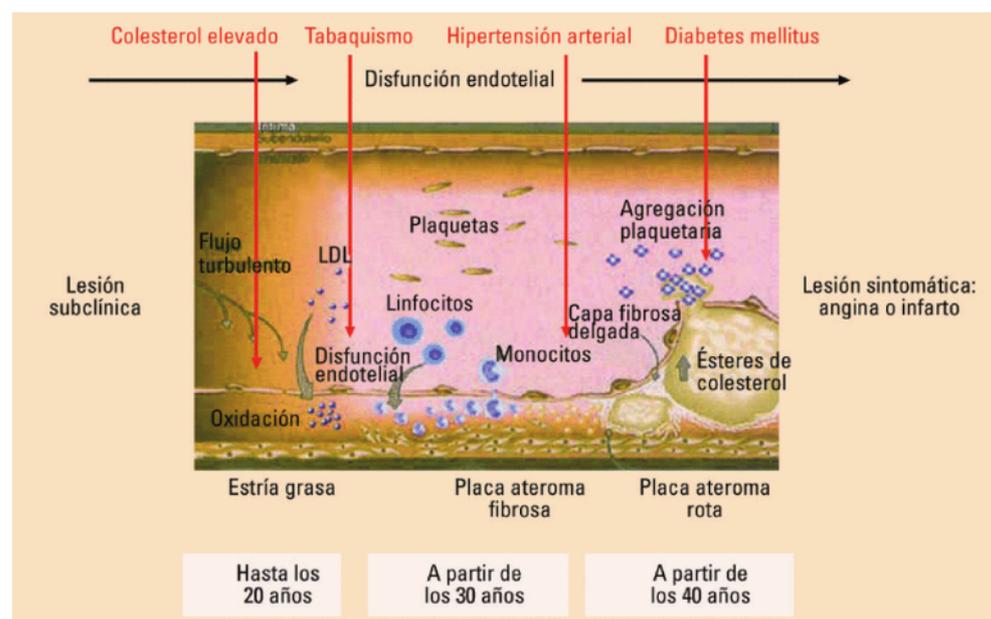
Actualmente está ampliamente aceptada la **teoría oxidativa** en la que se considera que la lesión arterial inicial, la formación de la estría grasa y la progresión hacia la placa de ateroma se asocian con la acumulación de LDL oxidadas en macrófagos.



La placa de ateroma está formada por un núcleo lipídico, una cubierta fibrosa y un importante infiltrado de linfocitos y células mononucleares. Se desarrolla a través de tres mecanismos fisiopatológicos en el que se considera que el **estrés oxidativo** cumple una función desencadenante, como hemos dicho, seguido de procesos **inflamatorios** y de **coagulación**.

Podemos distinguir tres etapas diferentes en la formación de la placa de ateroma:

1. Lesión inicial y disfunción endotelial
2. Progresión de la lesión, aumento del contenido lipídico e infiltración de células inmunocompetentes.
3. Aparición de las complicaciones en la placa y las manifestaciones clínicas: estenosis de la luz vascular, hemorragia, necrosis, calcificación, ulceración, trombosis.



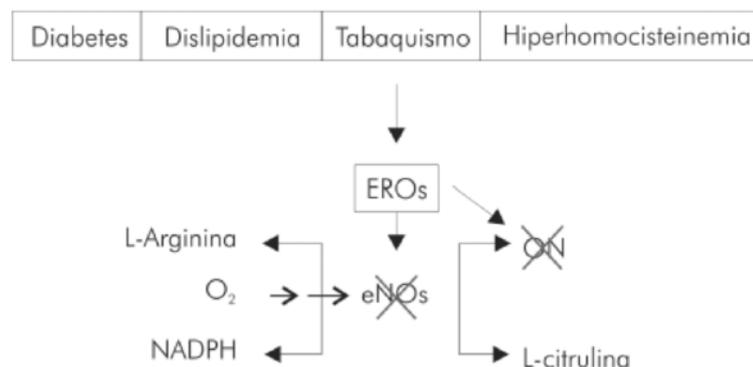
Estrés oxidativo y disfunción endotelial

El endotelio está formado por una capa monocelular que tapiza la luz de nuestros vasos. Se trata de una estructura dinámica que está en estrecho contacto con el entorno por eso tiene la capacidad de responder a diferentes estímulos para mantener su homeostasis que se basa en:

- Mantenimiento del tono vascular
- Control del crecimiento de las células vasculares lisas
- Control de la agregación plaquetaria
- Control de la adhesión de monocitos y leucocitos
- Control de la trombosis

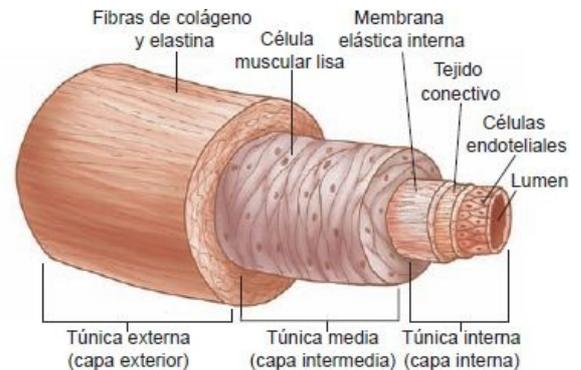
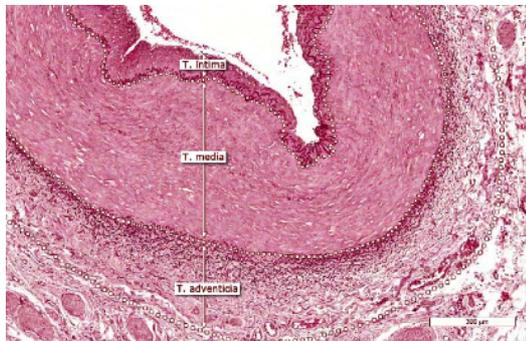
El óxido nítrico (NO) es considerado un gran regulador de la homeostasis vascular porque es el vasodilatador más importante producido por el endotelio arterial. También tiene un potente efecto antiagregante plaquetario, previene la adhesión de leucocitos a la pared arterial, la proliferación de células musculares lisas (CML) y preserva la oxidación de las LDL. Se forma a partir de la L-arginina por la óxido nítrico sintasa (e-NOS) y la presencia de cofactores como la tetrahidrobiopterina (BH₄) y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH).

El evento más temprano en la aterogénesis es la activación o disfunción de las células endoteliales. El daño y disfunción del endotelio puede producirse por múltiples factores como por ejemplo la inflamación crónica de bajo grado, el aumento de la presión arterial, la resistencia a la insulina, el tabaquismo...



Cellular and molecular mechanisms of atherothrombosis Eliana C. Portilla, Biol; Wilson Muñoz, MD; Carlos H. Sierra, PhD.

La producción o actividad disminuida del óxido nítrico (NO) es uno de los primeros signos de la aterosclerosis. La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y el establecimiento de estrés oxidativo por factores de riesgo se considera la principal causa de la inhibición de la enzima eNOS, disminución de la síntesis de NO y la consiguiente disfunción vasorreguladora.



Activación del endotelio e inicio de la formación de la placa

La disfunción endotelial promueve la expresión de **moléculas de adhesión** (ICAM-1, VCAM-1) que facilitan el reclutamiento de células inflamatorias y el aumento de la permeabilidad con lo que se produce una deposición constante de lípidos en la capa íntima de la arteria.

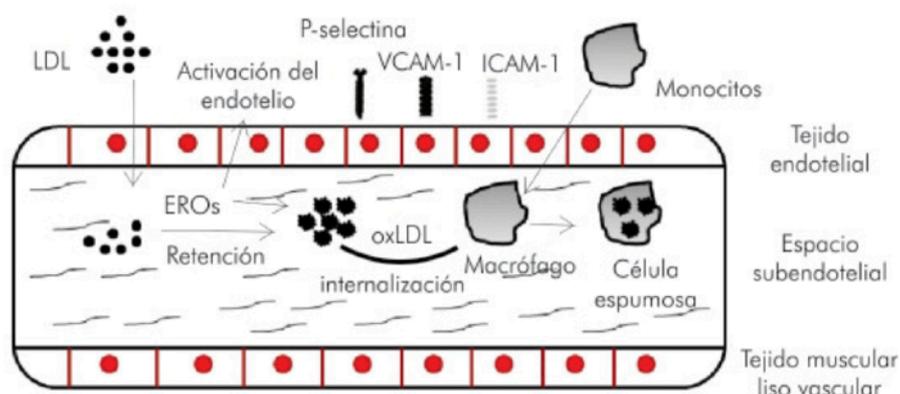
Las LDL sufren procesos de **acetilación y oxidación** (oxLDL) en el espacio subendotelial arterial. La oxidación de la LDL se asocia con el reclutamiento de monocitos en la íntima arterial, el aumento de la captura de lipoproteínas, el desarrollo de procesos inflamatorios y de mecanismos protrombóticos. Además la oxLDL por sí misma es un potente estímulo para la formación vascular de radicales de oxígeno, generándose así un círculo vicioso.

La **migración de leucocitos mononucleares** de la sangre a la íntima en un principio es un mecanismo de respuesta inflamatoria protectora frente al acúmulo subendotelial de LDL modificadas. Una vez los monocitos se encuentran en el espacio subendotelial se convierten en macrófagos que presentan en su superficie una serie de receptores específicos para las oxLDL denominados receptores basurero o "scavenger". La unión de los fosfolípidos oxidados de las oxLDL a estos receptores hace que el colesterol de éstas se internalice dentro los macrófagos, donde se hidroliza y reesterifica y se almacena en forma de gotitas lipídicas dando lugar a las células espumosas y la formación de la estria grasa. Las células espumosas continúan acumulando lípidos hasta que se lisan, liberando su contenido al espacio extracelular.

Las oxLDL en concentraciones elevadas, además, tienen un efecto citotóxico que favorece la **apoptosis** de las células musculares lisas, macrófagos y linfocitos T,

haciendo que disminuya la resistencia arterial y que haya una mayor probabilidad de ruptura de la placa. Además, las células apoptóticas y los restos celulares liberan citocinas con efecto quimiotáctico sobre los monocitos circulantes, perpetuando así los fenómenos inflamatorios dentro de la placa.

En la lesión aterosclerótica encontramos también una gran cantidad de **linfocitos T** que también entran en la placa conjuntamente con los monocitos por la presencia de las moléculas de adhesión VCAM-1.

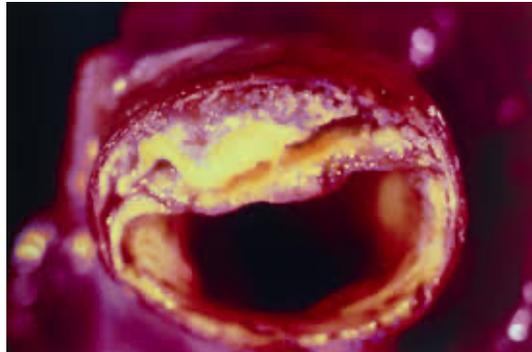


Cellular and molecular mechanisms of atherothrombosis Eliana C. Portilla, Biol; Wilson Muñoz, MD; Carlos H. Sierra, PhD.

Migración de las células musculares lisas

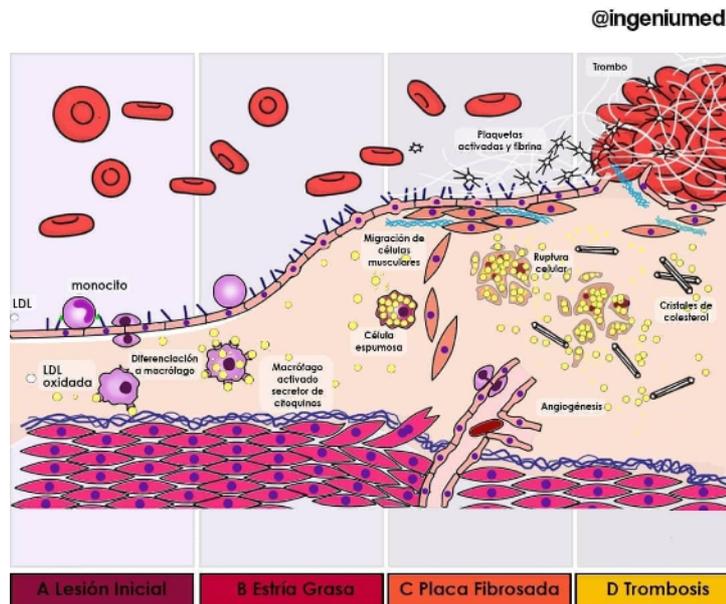
Las células musculares lisas se encuentran en la capa media, sin embargo debido a la liberación de factores quimiotácticos y moléculas mitógenas liberadas por el resto de células presentes en la lesión, estas células cambian su fenotipo y empiezan a producir proteínas de matriz extracelular (fibras elásticas, colágeno, proteoglicanos) aumentando el engrosamiento de la pared. Además, también presentan receptores scavenger, a través de los cuales captan oxLDL e internalizan grandes cantidades de colesterol transformándose también en células espumosas.

Las células musculares lisas se encargan de conferir estabilidad a la placa de ateroma pero los macrófagos y células espumosas activadas secretan metaloproteinasas que degradan la matriz fibrosa de la placa de ateroma causando un debilitamiento de la pared y aumentando el riesgo de fractura.



Activación de las plaquetas y coagulación

La rotura de la placa inicia el depósito de las plaquetas en la zona lesionada, la activación de las plaquetas y el inicio de la cascada de coagulación, con la consiguiente formación del trombo y oclusión de la arteria.



La formación de trombos a nivel cardiaco puede llegar a producir un síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio) cuando se produce la obstrucción completa del paso de la sangre. A nivel de circulación periférica la formación de estos trombos conduce a la arteriopatía periférica que se manifiesta con el cuadro de claudicación intermitente. La claudicación intermitente es un dolor de tipo

calambre en las piernas que aparece al caminar (sobre todo en las pantorrillas) tan intenso que la persona tiene que parar. Se produce porque el flujo sanguíneo que tiene que llegar a los músculos en movimiento es insuficiente por la formación de esta placa de ateroma. Cuando se recupera la oxigenación y el flujo de los tejidos la persona puede iniciar de nuevo la marcha.

Llegados a este punto creo que es importante que reflexiones sobre algo: ¿Entonces el colesterol no es malo? No, el problema es cuando el colesterol se oxida!! ¿Y de dónde viene la mala fama del colesterol?

Estudios muy antiguos correlacionaron niveles elevados de colesterol y eventos cardiovasculares. Pero correlación no es causalidad (que dos eventos vayan juntos no significa que uno provoque el otro). De hecho, estudios más recientes demuestran que cuando hacemos tratamientos para bajar el colesterol mediante estatinas, baja el colesterol pero se mantiene el riesgo de muerte cardiovascular. Esto lo hablamos al principio del módulo con la historia de Ancel Keys.

También porque se identificó dentro de las placas de ateroma, de ahí la famosa teoría lipídica que hemos mantenido muchos años. Como hemos explicado las LDL circulantes cargadas de colesterol pueden impactar sobre el endotelio y penetrar dentro de él produciendo alteraciones endoteliales con la formación de especies reactivas de oxígeno, procesos trombóticos, infiltración de células inmunocompetentes que luego se convierten en espumosas...

No hay ningún problema con el colesterol circulante, lo necesitamos para distribuir la energía a los tejidos de nuestro cuerpo, el problema lo tenemos con el que se incrusta en la pared de las arterias. Y esto tiene que ver con la disfuncionalidad de las arterias que ya hemos dicho que se relaciona con la pérdida de la producción de NO y por ende del efecto vasorregulador y también con las características de este colesterol y esto es lo más importante.

Lo que observamos es que cuando el colesterol es transportado por partículas LDL muy pequeñas tiene más facilidad de infiltrarse en las arterias. ¿Cómo se forman partículas pequeñas de LDL? Pues con una dieta pobre en grasas y rica en carbohidratos, que bloquea el transporte de grasas. La segunda característica es cuando estas LDL se caramelizan (glicadas) ya que esto hace que se hagan más rígidas y cuando impactan contra las arterias tienen mucha capacidad de dañar la arteria e incrustarse.

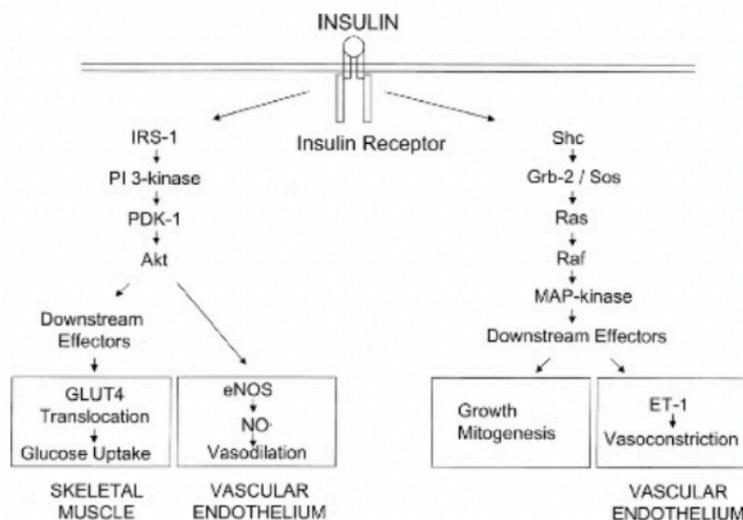
La última característica es que esta partícula de LDL esté oxidada ¿Cómo se oxida? Cuando no se utiliza, es decir, cuando comemos muchas veces al día y no tiramos de nuestras reservas de grasa como combustible, entonces las LDL se quedan mucho tiempo circulando y se oxidan. Las LDL también se oxidan cuando

comemos en exceso alimentos de origen animal, tenemos hábitos tóxicos como fumar, no hacemos ejercicio, o hay inflamación sistémica.

A título de curiosidad, ya que no estamos en el módulo de salud cerebral, comentar que las moléculas LDL oxidadas pueden atravesar BHE y acumularse produciendo disfunción neuronal y depósito de proteínas aberrantes. Además pueden producir también la activación de las células espumosas y producir isquemia cerebral.

Factores de riesgo

Podemos distinguir factores de riesgo no modificables (edad, sexo y predisposición genética) y los modificables que son los que realmente nos interesan.



Características generales de las vías de transducción de señales de insulina. La rama de la PI 3-quinasa de la señalización de la insulina regula la translocación de GLUT4 y la captación de glucosa en el músculo esquelético y la producción de NO y la vasodilatación en el endotelio vascular. La rama MAP-quinasa de la señalización de la insulina generalmente regula el crecimiento y la mitogénesis y controla la secreción de ET-1 en el endotelio vascular. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. *Circulation*. 2006 Apr 18; 113(15):1888-904.

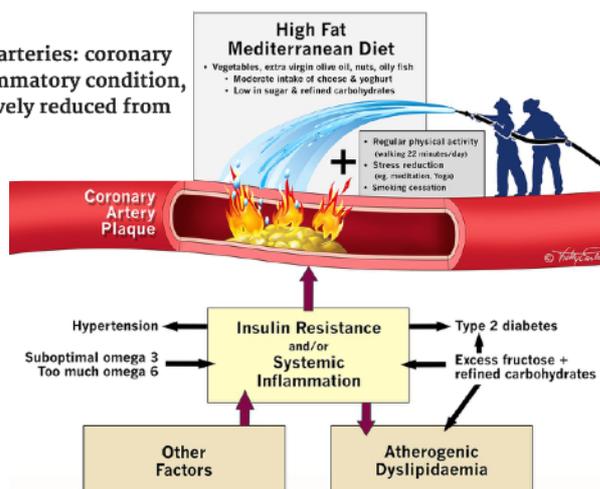
Diabetes, obesidad y síndrome metabólico, son enfermedades que suelen estar ligadas a complicaciones cardiovasculares debido a la relación recíproca existente entre la **resistencia a la insulina** y la disfunción endotelial. De hecho, intervenciones terapéuticas tanto en modelos animales como en humanos, que reducen la disfunción endotelial, simultáneamente disminuyen la resistencia a la insulina y viceversa.

Para conseguir disminuir la glucemia, la insulina ejerce un efecto vasodilatador estimulando la producción de óxido nítrico (NO) activando la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) a través de la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-quinasa), así la glucosa está más disponible para pasar a los tejidos y utilizarse. Esta vía de señalización de la insulina en el endotelio comparte muchas similitudes con las vía metabólica activada por insulina en el músculo, destinada al aumento de la captación de glucosa. Otras ramas distintas de las vías de señalización de la insulina no metabólicas, regulan la secreción del vasoconstrictor endotelina-1 en el endotelio. La resistencia a la insulina metabólica se caracteriza por un deterioro específico de la vía en la señalización dependiente de la PI3-quinasa, produciendo un desequilibrio entre la producción de NO y la secreción de endotelina-1, lo que conduce a una disminución del flujo sanguíneo y el empeoramiento de la resistencia a la insulina.

Epub 2017 Apr 25.

Saturated fat does not clog the arteries: coronary heart disease is a chronic inflammatory condition, the risk of which can be effectively reduced from healthy lifestyle interventions

Aseem Malhotra¹, Rita F Redberg^{2,3}, Pascal Meier^{4,5}



Por otro lado es importante que recalquemos que tenemos que dejar de lado ya la el concepto de que las grasas saturadas de la dieta son las responsables de la

obstrucción de las tuberías. Esto es un concepto erróneo como ya hemos dicho en varias ocasiones. Las revisiones sistemáticas a lo largo de la historia y los estudios de metanálisis observacionales no han mostrado asociación entre el consumo de grasas saturadas y:

- Mortalidad por todas las causas
- Enfermedad coronaria y mortalidad por enfermedad coronaria
- Accidente cerebrovascular isquémico
- Diabetes tipo 2 en adultos sanos

Por otro lado también se ha visto que no hay beneficio en la reducción de grasas, incluidas las grasas saturadas, sobre el infarto de miocardio, la mortalidad cardiovascular o la mortalidad por todas las causas.

Nos hemos pasado décadas intentando reducir el colesterol de nuestra sangre mediante medicamentos o a través de productos "bajos en grasa" cuando esto realmente ha sido un error. Ahora sabemos que una dieta aterogénica no es una dieta rica en grasas (salvo las grasas trans y procedentes sobre todo de aceites vegetales, de productos procesados), si no más bien una **dieta rica en hidratos de carbono y la ingesta múltiples veces al día**, que lo que nos produce es inflamación.

En relación con el tipo de alimentación es interesante este estudio donde se compara el tipo de alimentación de nuestros ancestros (que no tenían enfermedades cardiovasculares) y nuestra dieta contemporánea:

Table 2. Ancestral and contemporary nutrition (selected aspects)

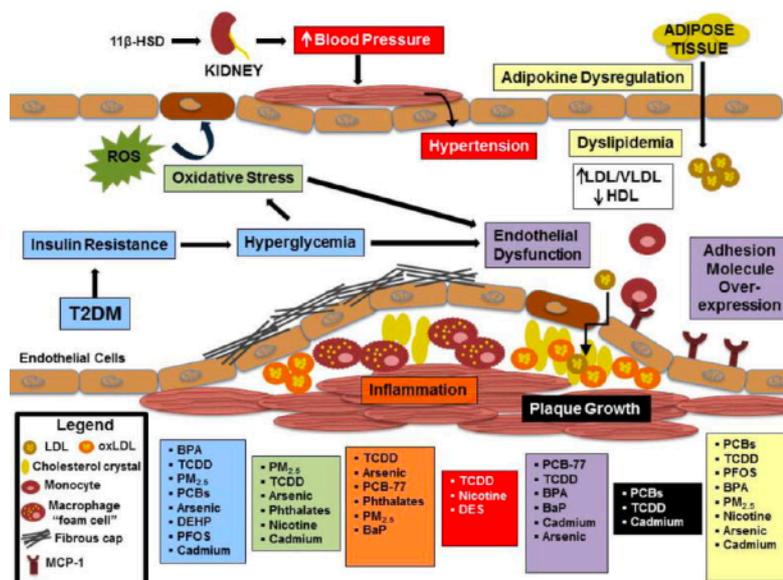
	Ancestral	Contemporary
Dietary cholesterol, mg/day	~500	~240
Total fat, % kcal	25	35
Serum cholesterol-raising fat, % kcal	~8	~12
Total PUFA, % kcal	~12	~6
ω -3: ω -6	1:1-2:1	10:1
<i>trans</i> fat, % kcal	<1	~2
Protein, % kcal	~30	~15
Total carbohydrate, % kcal	~35	~50
Sugars, % kcal	~2-3	~15
Refined CHO, % kcal	Nil	~30
Fruits and vegetables, % kcal	~33	~15
Dietary fiber, g/day	~100	<20
Soluble, % total fiber	n.d.	15-20

Vemos como ellos tenían una alimentación más rica en colesterol, con una mayor equilibrio entre grasas ω -3 y ω -6, alta en proteínas y baja en carbohidratos, procedente de frutas y verduras (porque obviamente no consumían nada de carbohidratos refinados), rica en fibra no soluble...

Pensemos también en cómo se formaba la placa de ateroma, ya hemos dicho que no tiene que ver con la grasa si nomás bien con la grasa que se oxida. Todos los factores que contribuyan a aumentar la **oxidación de las grasas** también van a suponer un factor de riesgo (tabaco, alcohol, inactividad física...).

Manteniendo el hilo de la perspectiva evolutiva los estudios también consideran que a **eliminación de las infestaciones por helmintos** puede haber hecho que los mastocitos sean inmunológicamente hipersensibles a los estímulos inflamatorios, desempeñando así un papel proaterogénico. Una reducción en la activación crónica de TH2 inducida por helmintos también podría haber producido una polarización de nuestro sistema inmunitario hacia TH1, interrumpiendo el equilibrio TH1/TH2.

En este artículo también hablan de AMPK, el famoso detector de la bajada energía y protector de la arteriogénesis (supresión de ácidos grasos, colesterol, síntesis de proteínas, reducción de la proliferación del músculo liso vascular...) y de cómo hemos ido perdiendo su función debido a que permanece siempre inactivado por la supernutrición, por la **falta de carencia de energía**.

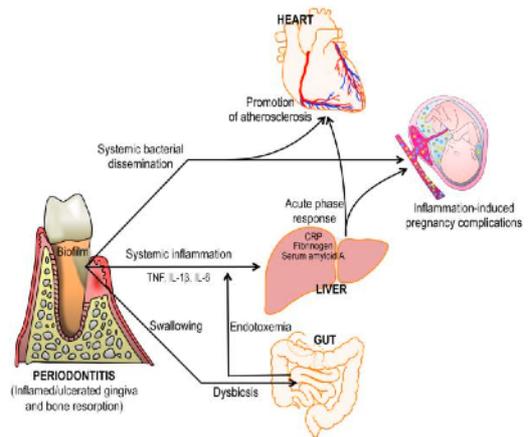
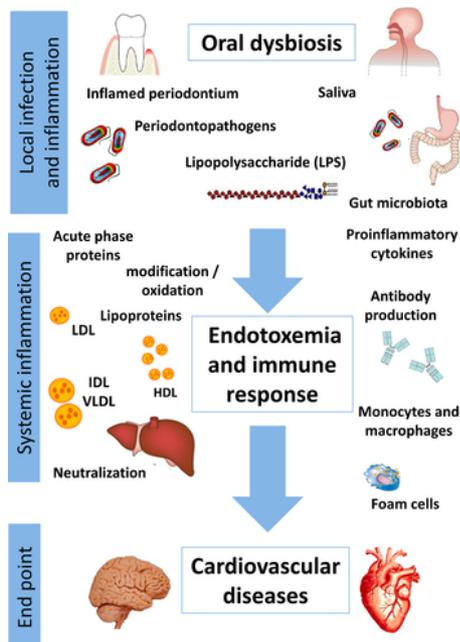


Kirkley, A. G., & Sargis, R. M. (2014). Environmental endocrine disruption of energy metabolism and cardiovascular risk. *Current diabetes reports*, 14(6), 494. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0494-0>

Otros factores que también tenemos que tener en cuenta y que producen inflamación y aumento de la oxidación en nuestro organismos son los **disruptores endocrinos**, (bisfenol, mercurio, PCBs, Cd, arsenico...).

Otros factores que pueden contribuir al aumento de la inflamación crónica y por ende al desarrollo de la placa de aterosclerosis son las **disbiosis** en nuestras mucosas. La infección gingival por sí misma puede producir inflamación sistémica por la liberación de mediadores inflamatorios al torrente circulatorio o por la diseminación bacteriana. Además, se han detectado bacterias peridontales en placas ateroscleróticas, lo que significa que estas bacterias pueden viajar por el torrente circulatorio y depositarse en el endotelio vascular participando en su disfunción.

En este tipo de infecciones también es importante tener en cuenta la microbiota intestinal, ya que ésta también puede verse afectada por la disbiosis a nivel bucal y por sí misma producir también endotoxemia e inflamación sistémica a través del intestino excesivamente permeable. Además, se sabe que la obesidad se asocia con un aumento de los Firmicutes y una disminución de los Bacteroidetes, junto con un aumento de las bacterias Gram negativas.



Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Hajishengallis et al., 2015

Pietiäinen M, Liljestrand JM, Kopra E, Pussinen PJ. Mediators between oral dysbiosis and cardiovascular diseases. Eur J Oral Sci. 2018 Oct;126 Suppl 1:26-36. doi:

No nos podemos olvidar de los factores sociales, del **estrés crónico** que también produce una desregulación inmunitaria y una inflamación en nuestro organismo.

En realidad podríamos seguir ampliando este apartado muchísimo más, porque como ya os podéis imaginar, todo aquello que puede producir inflamación y estrés oxidativo va a acabar produciendo estas alteraciones. Pero no sólo tenemos que pensar en la placa de ateroma, pensemos en el resto de mecanismos que hemos ido estudiando este tema, todos comparten un mismo mecanismo que es la inflamación.

5. Herramientas de diagnóstico

Síndrome metabólico

TABLA 1. Definiciones del síndrome metabólico propuestas por la OMS, el EGIR y el ATP-III

OMS, 1999	EGIR, 1999	ATP-III, 2001
Diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa o resistencia frente a la insulina ^a	Resistencia a la insulina ^a o hiperinsulinemia (únicamente a las personas no diabéticas)	
Más dos o más de los factores siguientes	Más dos o más de los factores siguientes	Tres o más de los factores siguientes
1. Obesidad: IMC > 30 o CCC > 0,9 en los varones o > 0,85 en las mujeres	1. Obesidad central: PC ≥ 94 cm en los varones o ≥ 80 cm en las mujeres	1. Obesidad central: PC > 102 cm en los varones o > 88 cm en las mujeres
2. Dislipemia: triglicéridos > 1,7 mmol/l o cHDL < 0,9 en los varones o < 1,0 en las mujeres	2. Dislipemia: triglicéridos > 2,0 mmol/l o cHDL < 1,0	2. Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 1,7 mmol/l
3. Hipertensión: presión arterial ≥ 140/90 mmHg o tratamiento medicamentoso	3. Hipertensión: presión arterial ≥ 140/90 mmHg, tratamiento medicamentoso o ambos	3. Disminución del cHDL: < 1,0 mmol/l en los varones o < 1,3 mmol/l en las mujeres
4. Microalbuminuria: excreción de albúmina ≥ 20 µg/min	4. Glucemia en ayunas ≥ 6,1 mmol/l	4. Hipertensión: presión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratamiento medicamentoso
		5. Glucemia en ayunas ≥ 6,1 mmol/l

OMS: Organización Mundial de la Salud; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; ATP-III: Adult Treatment Panel III; IMC: índice de masa corporal; CCC: cociente entre el perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera; PC: perímetro de la cintura; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
^aDefinida como el cuartil superior de la concentración de insulina en ayunas en personas no diabéticas.

Como bien sabéis el síndrome metabólico es un conjunto de varios desordenes metabólicos. En esta tabla podemos encontrar la definición descrita por diferentes asociaciones internacionales (Organización Mundial de la Salud, Grupo Europeo del Estudio de la Resistencia a la Insulina y Panel para el Tratamiento para Adultos III). Vemos según la organización que hay varias diferencias en las definiciones.

En cuanto a la valoración de la obesidad, que se puede evaluar con el IMC, el perímetro de la cintura (PC) o el cociente entre el perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera, siempre será mucho más acertado utilizar éstos dos últimos, por lo que ya hemos comentado anteriormente (podemos tener un IMC adecuado para nuestra talla pero tener un acúmulo de grasa en la zona visceral que se relaciona con la resistencia a la insulina). Otro parámetro interesante que también podemos utilizar es el ratio cintura-altura es que también nos va a predecir la resistencia a la insulina. En internet podéis encontrar calculadoras para calcular estos índices que también os pueden resultar útiles (<https://www.calcvio.com/indice-cintura-altura>).

Alteración del metabolismo de la glucosa

Criterios diagnóstico para prediabetes ADA 2020
Glucosa en ayuno 100 a 125 mg/dL
O
Glucosa plasmática a las 2 horas de 140 a 199 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa disuelta en agua.
O
Hemoglobina glucosilada (A1C) 5.7 a 6.4% .

Criterios diagnóstico para Diabetes ADA 2020

Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas).
O
Glucosa plasmática a las 2 horas de ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa disuelta en agua.
O
Hemoglobina glucosilada (A1C) $\geq 6.5\%$. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares de A1C del DCCT*.
O
Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL.

*DCCT Diabetes Control and Complications Trial; A1C Hemoglobina glucosilada.



En estas tablas podéis encontrar la definición de prediabetes y diabetes por la Asociación Americana de Diabetes. Se tiene en cuenta la glucemia en ayunas, la glucemia tras la prueba de tolerancia a la glucosa, la Hb-glicosilada y la glucemia en una toma al azar.

Algunos autores también consideran que $GLUCOSA > 100 \text{ mg/dl}$ (AYUNAS) + $HbA1c > 5.7\%$, es indicativo de Diabetes muy probablemente. También se recomienda valorar junto con la glucosa sanguínea otros parámetros urinarios que nos sirven para valorar también alteraciones renales:

BUN > 16 mg/dl
Creatinina > 1.1 mg/dl

En la siguiente tabla podemos ver un resumen de los marcadores primarios y secundarios de hiperglucemia :

Glucose in mass units (mg/dL)	Glucose in molar units (mmol/L)
$HOMA - IR = \frac{Glucose \times Insulin}{405}$	$HOMA - IR = \frac{Glucose \times Insulin}{22.5}$

Marcadores de Hiperglicemia primarios			
	SALUD	PREDIABÉTICO	DIABÉTICO
Glucosa (ayunas)	80-95 mg/dl	100-125 mg/dl	≥126 mg/dl
Hb-glicosilada	4.1-5.7 %	5.7-6.4%	>6.4%
Glucosa (postprandial 2h)	<130 mg/dl	140-200 mg/dl	>200 mg/dl
TG	50-100 mg/dl	↑	↑
HDL	55-85 mg/dl	↑	↑
HDL/TG	>3	↓	↓

Marcadores de Hiperglicemia secundarios		
	SALUD	Hiperglicemia
Ác. Úrico	80-95 mg/dl	100-125 mg/dl
Insulina (ayunas)	1.4-5 µl/mlU	>10 (resistencia a la insulina)
Leptina	M (3.7-11.1 ng/dl) H (2-5.6 ng/dl)	↑/↓
HOMA-IR	<1	>1.9 INICIO RI; >2.9 RI SEVERA
ALT	10-30 U/l	↑
AST	10-30 U/l	↑
LDH	140-200 U/l	↑
GGT	<30 U/l	↑

Además no nos olvidemos de los signos clínicos, no siempre hace falta comprobarlo todo con una analítica: obesidad central, fatiga, alopecia, hirsutismo en mujeres, acné, acantosis nigricans (AGEs products).

Hipertensión arterial

Clasificación de la presión arterial en adultos*

Clasificación	Presión arterial
Presión arterial normal	< 120/80 mmHg
Hipertensión arterial	120-129/< 80 mmHg
Hipertensión estadio 1	130-139 mmHg (sistólica) o 80-89 mmHg (diastólica)
Hipertensión estadio 2	≥ 140 mmHg (sistólica) o ≥ 90 mmHg (diastólica)

*Los pacientes con presión arterial sistólica y diastólica en diferentes categorías deben incluirse en la categoría de presión arterial más alta.

Datos de [2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults](#).

Desregulación lipídica y otros parámetros de riesgo CV

COLESTEROL TOTAL	150-220 mg/dl
TG	50-100 mg/dl
HDL	55-85 mg/dl
LDL	<130 mg/dl
VLDL (transportador de TG)	<30 mg/dl
Colesterol total/HDL	<3
TG/HDL	<2

La mayoría de los laboratorios miden directamente Triglicéridos (TG), Colesterol Total (CT) y HDL. No se puede medir directamente el c-LDL, por lo que se estima indirectamente teniendo en cuenta estos tres valores con una fórmula denominada **Friedewald**. Sin embargo, esta fórmula tiene limitaciones ya que el cálculo se vuelve inexacto cuando los triglicéridos están por encima de los 400 mg/dl o no llegan a los 100 mg/dl.

Existe una fórmula más reciente, descrita en 2008, la **ecuación Irn** que corrige los errores de la de Friedewald cuando los valores de TG están o debajo de 100 mg/dl.

En esta página podéis encontrar una aplicación que te permite calcular el valor de LDL teniendo en cuenta estos sesgos: <https://megustaestarbien.com/calcula-tu-colesterol/>.

También podemos medir la lipoproteína A, aunque casi nunca se mide. Como ya hemos comentado la presencia de esta **lipoproteína A** aumenta el riesgo cardiovascular y tiene un control fundamentalmente genético, por lo que no depende del estilo de vida.

Otra variable que también podríamos tener en cuenta es la **proteína C reactiva** (PCR). Esta proteína nos permite detectar inflamación continuada de baja densidad que resulta clave en la producción de arterioesclerosis. Debe combinarse con otros parámetros como el perfil lipídico, la fosfolipasa asociada a lipoproteína A (A2), obesidad central... La *American Heart Association* (AHA) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) definieron los siguientes grupos de riesgo: (ver tabla).

Otro parámetro interesante para evaluar el riesgo cardiovascular es la **homocisteína**, un subproducto de los ciclos de metilación. En los procesos de inflamación muchas veces se produce la re-metilación de los sustratos y aumenta esta homocisteína. También se la relaciona con el aumento del estrés oxidativo, alteración de la síntesis de colágeno, alteración en las metaloproteinasas y daño endotelial.

Tampoco nos podemos olvidar del **ácido úrico**. Como ya hemos mencionado el ácido úrico tiene un potente efecto antioxidante y aumenta la presión arterial. Se piensa que la producción de ácido úrico aumentó en nuestro organismo porque dejamos de ser capaces de sintetizar Vitamina C por nosotros mismos y porque al adquirir la posición bípeda necesitábamos de una sustancia capaz de elevar nuestra tensión (se perdió la enzima que

se encargaba de sus descomposición). Pero como ya sabemos el ácido úrico se relaciona con la resistencia a la insulina y con el exceso de ingesta, sobre todo con el exceso de fructosa, por lo que también lo tenemos que considerar como factor de riesgo de patologías cardiovasculares.

Proteína C reactiva	Bajo riesgo: <1.0 mg/L
	Riesgo medio: 1.0 - 3.0 mg/L
	Alto riesgo: > 3.0 mg/L
HomoCys	6-9 mg/dL
Ácido úrico	3.2-5.5 mg/dl

6. Bibliografía

ACCIÓN INSULÍNICA Y RESISTENCIA A LA INSULINA: ASPECTOS MOLECULARES. (n.d.). Retrieved March 18, 2022, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112005000400005

adttstath. (n.d.). *Home*. Athlete. Retrieved March 17, 2022, from <https://athleteproject.eu/>

Advanced Glycation End Products Activate a Chymase-Dependent Angiotensin II-Generating Pathway in Diabetic Complications. (n.d.). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.575589>

Astrup, A., Magkos, F., Bier, D. M., Brenna, J. T., de Oliveira Otto, M. C., Hill, J. O., King, J. C., Mente, A., Ordovas, J. M., Volek, J. S., Yusuf, S., & Krauss, R. M. (2020). Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(7), 844–857. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.077>

Balasubramanyam, A. (2021). Defining and Classifying New Subgroups of Diabetes. *Annual Review of Medicine*, 72, 63–74. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050219-034524>

Bavishi, C., Messerli, F. H., & Rimoldi, S. F. (2016). Serum Uric Acid in Primary Hypertension: From Innocent Bystander to Primum Movens? *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 67(5), 845–847. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07056>

Bodine, S. C., Stitt, T. N., Gonzalez, M., Kline, W. O., Stover, G. L., Bauerlein, R., Zlotchenko, E., Scrimgeour, A., Lawrence, J. C., Glass, D. J., & Yancopoulos, G. D. (2001). Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nature Cell Biology*, 3(11), 1014–1019. <https://doi.org/10.1038/ncb1101-1014>

Boston, 677 Huntington Avenue, & Ma 02115 +1495-1000. (2015, March 3). *El Plato para Comer Saludable (Spanish)*. The Nutrition Source. <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/translations/spanish/>

Burgos-Ramos, E., Chowen, J. A., Arilla-Ferreiro, E., Canelles, S., Argente, J., & Barrios, V. (2011). Chronic central leptin infusion modifies the response to acute central insulin injection by reducing the interaction of the insulin receptor with IRS2 and increasing its association with SOCS3. *Journal of Neurochemistry*, 117(1), 175–185. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07191.x>

Canada, H. (2021, January 14). *Welcome to Canada's food guide*. <https://food-guide.canada.ca/en/>

Carling, D., Mayer, F. V., Sanders, M. J., & Gambin, S. J. (2011). AMP-activated protein kinase: Nature's energy sensor. *Nature Chemical Biology*, 7(8), 512–518. <https://doi.org/10.1038/nchembio.610>

Chandel, N. S. (2021a). Carbohydrate Metabolism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(1), a040568. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040568>

Chandel, N. S. (2021b). Carbohydrate Metabolism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 13(1), a040568. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040568>

Cía, P. (2001). Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas como predictor independiente de coronariopatía. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 13(2), 87–88. [https://doi.org/10.1016/S0214-9168\(01\)78772-4](https://doi.org/10.1016/S0214-9168(01)78772-4)

Citro, A., Campo, F., Dugnani, E., & Piemonti, L. (2021). Innate Immunity Mediated Inflammation and Beta Cell Function: Neighbors or Enemies? *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.606332>

Consulta Interactiva del SNS. (n.d.-a). Retrieved March 17, 2022, from <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/Comun/DefaultPublico>

Consulta Interactiva del SNS. (n.d.-b). Retrieved March 17, 2022, from <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/l/ense/serie-historica/iii/indice-de-masa-corporal/obesidad-en-poblacion-infantil/sexo-y-grupo-de-edad>

Corton, J. M., Gillespie, J. G., & Hardie, D. G. (1994). Role of the AMP-activated protein kinase in the cellular stress response. *Current Biology: CB*, 4(4), 315–324. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(00\)00070-1](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00070-1)

Díaz-Casasola, L., & Luna-Pichardo, D. (2016). Productos finales de glicación avanzada en la enfermedad cardiovascular como complicación de la diabetes. *Revista de Medicina e Investigación*, 4(1), 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.mei.2016.02.002>

D'souza, A. M., Neumann, U. H., Glavas, M. M., & Kieffer, T. J. (2017). The gluoregulatory actions of leptin. *Molecular Metabolism*, 6(9), 1052–1065. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.04.011>

Eating and Weight Disorders—Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. (n.d.). Springer. Retrieved May 10, 2022, from <https://www.springer.com/journal/40519>

Egger, G. (2012a). In Search of a Germ Theory Equivalent for Chronic Disease. *Preventing Chronic Disease*, 9, E95. <https://doi.org/10.5888/pcd9.110301>

Egger, G. (2012b). In Search of a Germ Theory Equivalent for Chronic Disease. *Preventing Chronic Disease*, 9, E95. <https://doi.org/10.5888/pcd9.110301>

El coste de la diabetes en España—Canal Diabetes. (n.d.). Retrieved March 17, 2022, from <https://canaldiabetes.com/el-coste-de-la-diabetes-espana/>

Febbraio, M. A., & Karin, M. (2021). “Sweet death”: Fructose as a metabolic toxin that targets the gut-liver axis. *Cell Metabolism*, 33(12), 2316–2328. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.004>

Freese, J., Ruiz Nunez, B., Heynck, R., Schwarz, S., Pruijboom, L., & Renner, R. (2013). To Restore Health, “Do we Have to Go Back to the Future?” The Impact of a 4-Day Paleolithic Lifestyle Change

on Human Metabolism – a Pilot Study. *Journal of Evolution and Health*, 1. <https://doi.org/10.15310/2334-3591.1021>

Generalidades sobre el metabolismo de los lípidos—Trastornos endocrinológicos y metabólicos. (n.d.). Manual MSD versión para profesionales. Retrieved April 13, 2022, from <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-de-los-l%C3%ADpidos/generalidades-sobre-el-metabolismo-de-los-l%C3%ADpidos?query=dl%20oxidada>

Ghazalpour, A., Doss, S., Yang, X., Aten, J., Toomey, E. M., Nas, A. van, Wang, S. S., Drake, T., & Lusis, A. (2004). Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. Toward a biological network for atherosclerosis. The online version of this article (available at <http://www.jlr.org>) contains an additional table. Published, JLR Papers in Press, August 1, 2004. DOI 10.1194/jlr.R400006-JLR200. *Journal of Lipid Research*. <https://doi.org/10.1194/JLR.R400006-JLR200>

Gibbons, C., & Blundell, J. (2015). Appetite regulation and physical activity – an energy balance perspective. *Hamdan Medical Journal*, 8(1), 33. <https://doi.org/10.7707/hmj.431>

Giri, B., Dey, S., Das, T., Sarkar, M., Banerjee, J., & Dash, S. K. (2018). Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 107, 306–328. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.157>

Goodwin, G. (2019). Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms. *Hormone Research in Paediatrics*, 92(5), 285–292. <https://doi.org/10.1159/000503142>

Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, 29, 415–445. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>

Grover-Páez, F., & Zavalza-Gómez, A. B. (2009). Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 84(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.12.013>

Hadi, H. A., Carr, C. S., & Al Suwaidi, J. (2005). Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome. *Vascular Health and Risk Management*, 1(3), 183–198.

Harter, C. J. L., Kavanagh, G. S., & Smith, J. T. (2018). The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism. *The Journal of Endocrinology*, 238(3), R173–R183. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0108>

Hiperlipoproteinemias. Abordaje terapéutico | Farmacia Profesional. (n.d.). Retrieved April 12, 2022, from <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-estadisticas-13015470>

Hoh, B.-P., Abdul Rahman, T., & Yusoff, K. (2019). Natural selection and local adaptation of blood pressure regulation and their perspectives on precision medicine in hypertension. *Hereditas*, 156, 1. <https://doi.org/10.1186/s41065-019-0080-1>

Inoki, K., Kim, J., & Guan, K.-L. (2012). AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52, 381–400. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134537>

Insulin resistance: An adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment—An evolutionary perspective—ScienceDirect. (n.d.). Retrieved March 18, 2022, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026049512004386>

Johnson, R. J., Sanchez-Lozada, L. G., & Nakagawa, T. (2010). The effect of fructose on renal biology and disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 21(12), 2036–2039. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050506>

Jung, U. J., & Choi, M.-S. (2014). Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(4), 6184–6223. <https://doi.org/10.3390/ijms15046184>

Kahn, B. B., Alquier, T., Carling, D., & Hardie, D. G. (2005). AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metabolism*, 1(1), 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2004.12.003>

Kamstrup, P. R. (2021). Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*, 67(1), 154–166. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa247>

Kaneto, H., Katakami, N., Matsuhisa, M., & Matsuoka, T. (2010). Role of Reactive Oxygen Species in the Progression of Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*, 2010, e453892. <https://doi.org/10.1155/2010/453892>

Kim, J., Montagnani, M., Koh, K. K., & Quon, M. J. (2006). Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*, 113(15), 1888–1904. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213>

Kirkley, A. G., & Sargis, R. M. (2014). Environmental endocrine disruption of energy metabolism and cardiovascular risk. *Current Diabetes Reports*, 14(6), 494. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0494-0>

Kotsis, V., Jordan, J., Micic, D., Finer, N., Leitner, D. R., Toplak, H., Tokgozoglul, L., Athyros, V., Elisaf, M., Filippatos, T. D., Redon, J., Redon, P., Antza, C., Tsioufis, K., Grassi, G., Seravalle, G., Coca, A., Sierra, C., Lurbe, E., ... Nilsson, P. M. (2018). Obesity and cardiovascular risk: A call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *Journal of Hypertension*, 36(7), 1427–1440. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001730>

Lê, K.-A., & Tappy, L. (2006). Metabolic effects of fructose. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 9(4), 469–475. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000232910.61612.4d>

Lee, J. H., & Jun, H.-S. (2019). Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Frontiers in Physiology*, 10. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2019.00042>

Lubis, A. R., Widia, F., Soegondo, S., & Setiawati, A. (2008). The role of SOCS-3 protein in leptin resistance and obesity. *Acta Medica Indonesiana*, 40(2), 89–95.

Lubos, E., Handy, D. E., & Loscalzo, J. (2008). Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 13, 5323–5344. <https://doi.org/10.2741/3084>

Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., & Saltiel, A. R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(1), 175–184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>

Maffetone, P. B., & Laursen, P. B. (2020). Revisiting the Global Overfat Pandemic. *Frontiers in Public Health*, 8. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2020.00051>

Mathew, G., Thambi, M., & Unnikrishnan, M. K. (2014). A multimodal Darwinian strategy for alleviating the atherosclerosis pandemic. *Medical Hypotheses*, 82(2), 159–162. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.11.025>

M.D, D. P. (2014). *Cerebro de pan*. Knopf Doubleday Publishing Group.

Mezza, T., Cinti, F., Cefalo, C. M. A., Pontecorvi, A., Kulkarni, R. N., & Giaccari, A. (2019). β -Cell Fate in Human Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Perspective on Islet Plasticity. *Diabetes*, 68(6), 1121–1129. <https://doi.org/10.2337/db18-0856>

Muniyappa, R., Montagnani, M., Koh, K. K., & Quon, M. J. (2007). Cardiovascular actions of insulin. *Endocrine Reviews*, 28(5), 463–491. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0006>

Muoio, D. M. (2014). Metabolic Inflexibility: When Mitochondrial Indecision Leads to Metabolic Gridlock. *Cell*, 159(6), 1253–1262. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.034>

Obesidad: Número de casos en España. (n.d.). Statista. Retrieved March 17, 2022, from <https://es.statista.com/estadisticas/1046199/numero-de-casos-de-obesidad-en-espana/>

Park, H.-K., & Ahima, R. S. (2015). Physiology of leptin: Energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 64(1), 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>

Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>

Pietiäinen, M., Liljestrand, J. M., Kopra, E., & Pussinen, P. J. (2018). Mediators between oral dysbiosis and cardiovascular diseases. *European Journal of Oral Sciences*, 126(S1), 26–36. <https://doi.org/10.1111/eos.12423>

Pontzer, H. (2015). Constrained Total Energy Expenditure and the Evolutionary Biology of Energy Balance. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 43(3), 110–116. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000048>

Potenza, M. A., Marasciulo, F. L., Tarquinio, M., Quon, M. J., & Montagnani, M. (2006). Treatment of spontaneously hypertensive rats with rosiglitazone and/or enalapril restores balance between

vasodilator and vasoconstrictor actions of insulin with simultaneous improvement in hypertension and insulin resistance. *Diabetes*, 55(12), 3594–3603. <https://doi.org/10.2337/db06-0667>

Pruimboom, L. (2011). Physical inactivity is a disease synonymous for a non-permissive brain disorder. *Medical Hypotheses*, 77(5), 708–713. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.07.022>

¿Qué función tiene la bilis? (2017, October 31). Curiosoando. <https://curiosoando.com/que-funcion-tiene-la-bilis>

Rossier, B. C., Bochud, M., & Devuyst, O. (2017). The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 32(2), 112–125. <https://doi.org/10.1152/physiol.00026.2016>

Sacchi, A. E., Olivares, L., & Leiro, V. (2013). Xantomatosis y dislipoproteinemias. *Dermatología Argentina*, 19(3), 174–182.

Sanchez-Lozada, L. G., Rodriguez-Iturbe, B., Kelley, E. E., Nakagawa, T., Madero, M., Feig, D. I., Borghi, C., Piani, F., Cara-Fuentes, G., Bjornstad, P., Lanasma, M. A., & Johnson, R. J. (2020). Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *American Journal of Hypertension*, 33(7), 583–594. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044>

Saturated fat does not clog the arteries: Coronary heart disease is a chronic inflammatory condition, the risk of which can be effectively reduced from healthy lifestyle interventions | British Journal of Sports Medicine. (n.d.). Retrieved May 11, 2022, from <https://bjsm.bmj.com/content/51/15/1111>

Sbraccia, P., D'Adamo, M., & Guglielmi, V. (2021). Is type 2 diabetes an adiposity-based metabolic disease? From the origin of insulin resistance to the concept of dysfunctional adipose tissue. *Eating and Weight Disorders: EWD*, 26(8), 2429–2441. <https://doi.org/10.1007/s40519-021-01109-4>

Schulte, E. M., Avena, N. M., & Gearhardt, A. N. (2015). Which Foods May Be Addictive? The Roles of Processing, Fat Content, and Glycemic Load. *PLOS ONE*, 10(2), e0117959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117959>

Severinsen, M. C. K., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews*, 41(4), bnaa016. <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa016>

Sigala, D. M., Hieronimus, B., Medici, V., Lee, V., Nunez, M. V., Bremer, A. A., Cox, C. L., Price, C. A., Benyam, Y., Chaudhari, A. J., Abdelhafez, Y., McGahan, J. P., Goran, M. I., Sirlin, C. B., Pacini, G., Tura, A., Keim, N. L., Havel, P. J., & Stanhope, K. L. (2021a). Consuming Sucrose- or HFCS-sweetened Beverages Increases Hepatic Lipid and Decreases Insulin Sensitivity in Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(11), 3248–3264. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab508>

Sigala, D. M., Hieronimus, B., Medici, V., Lee, V., Nunez, M. V., Bremer, A. A., Cox, C. L., Price, C. A., Benyam, Y., Chaudhari, A. J., Abdelhafez, Y., McGahan, J. P., Goran, M. I., Sirlin, C. B., Pacini, G., Tura, A., Keim, N. L., Havel, P. J., & Stanhope, K. L. (2021b). Consuming Sucrose- or HFCS-sweetened Beverages Increases Hepatic Lipid and Decreases Insulin Sensitivity in Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(11), 3248–3264. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab508>

- Smith, R. L., Soeters, M. R., Wüst, R. C. I., & Houtkooper, R. H. (2018). Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocrine Reviews*, *39*(4), 489–517. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00211>
- Stanhope, K. L., Bremer, A. A., Medici, V., Nakajima, K., Ito, Y., Nakano, T., Chen, G., Fong, T. H., Lee, V., Menorca, R. I., Keim, N. L., & Havel, P. J. (2011). Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDL-cholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *96*(10), E1596-1605. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1251>
- Stanhope, K. L., Medici, V., Bremer, A. A., Lee, V., Lam, H. D., Nunez, M. V., Chen, G. X., Keim, N. L., & Havel, P. J. (2015). A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup-sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular disease in young adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *101*(6), 1144–1154. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.100461>
- Tappy, L., Lê, K. A., Tran, C., & Paquot, N. (2010). Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. *Nutrition*, *26*(11), 1044–1049. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.02.014>
- Tappy, L., & Lê, K.-A. (2010). Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological Reviews*, *90*(1), 23–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2009>
- Unger, R. H. (2003a). Lipid overload and overflow: Metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, *14*(9), 398–403. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2003.09.008>
- Unger, R. H. (2003b). Lipid overload and overflow: Metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, *14*(9), 398–403. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2003.09.008>
- Unger, R. H., & Scherer, P. E. (2010). Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: A roadmap to lipotoxicity. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, *21*(6), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.009>
- Wang, M., Tan, Y., Shi, Y., Wang, X., Liao, Z., & Wei, P. (2020). Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00568>
- Winder, W., Holmes, B., Rubink, D. S., Jensen, E. B., Chen, M., & Holloszy, J. (2000). Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1152/JAPPL.2000.88.6.2219>
- Wojtaszewski, J. F. P., MacDonald, C., Nielsen, J. N., Hellsten, Y., Hardie, D. G., Kemp, B. E., Kiens, B., & Richter, E. A. (2003). Regulation of 5'AMP-activated protein kinase activity and substrate utilization in exercising human skeletal muscle. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *284*(4), E813-822. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00436.2002>
- Xu, J., Ji, J., & Yan, X.-H. (2012). Cross-talk between AMPK and mTOR in regulating energy balance. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *52*(5), 373–381. <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.500245>

Yerushalmy, J., & Hilleboe, H. E. (1957). Fat in the diet and mortality from heart disease; a methodologic note. *New York State Journal of Medicine*, 57(14), 2343–2354.

Zong, H., Ren, J. M., Young, L. H., Pypaert, M., Mu, J., Birnbaum, M. J., & Shulman, G. I. (2002). AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(25), 15983–15987. <https://doi.org/10.1073/pnas.252625599>

Zorena, K., Jachimowicz-Duda, O., Ślęzak, D., Robakowska, M., & Mrugacz, M. (2020). Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), E3570. <https://doi.org/10.3390/ijms21103570>