



sociedad

Rusia mantiene el bloqueo por el miedo a la 'E. coli'

El interruptor del adelgazamiento

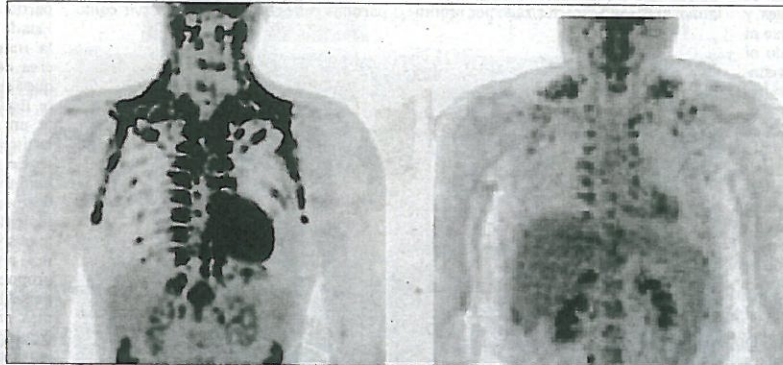
La grasa parda se postula como gran aliada contra la obesidad ● Este tejido adiposo puede contribuir a la pérdida de peso ● Los científicos buscan cómo estimularlo

JAIME PRATS

Ni dieta de la alcachofa, ni sesiones extenuantes de gimnasio, ni balón intragástrico. Por extraño que parezca, la grasa podría acabar siendo la mayor aliada en la lucha contra la obesidad. Además del tejido adiposo malo, de tono blanquecino o amarillento, responsable de los michelines y el sobrepeso, existe otra grasa buena que quema calorías y reduce los depósitos de lípidos. Se trata de la llamada grasa parda o marrón, y en ella tienen puestas sus esperanzas un número cada vez mayor de investigadores—seguidos muy de cerca por la industria farmacéutica—. Entre ellos está el endocrino Antonio Vidal-Puig, del Institute of Metabolic Science de la Universidad de Cambridge: "Si no pensáramos que es algo importante no hubiéramos centrado la actividad de nuestro laboratorio en ello. Se trata de algo realmente prometedor y muy atractivo".

La grasa parda—en sus células abundan las mitocondrias, que aportan el tono marrón—es conocida por la comunidad científica desde hace décadas. Los primeros estudios sobre este tejido son de mediados del siglo pasado. Se sabía que su función es la de producir calor y mantener la temperatura corporal en respuesta a ambientes de bajas temperaturas, para lo que consume los depósitos de grasa blanca. Pero se creía que solo estaba presente en determinados animales, sobre todo era conocida en roedores. Por ello se consideraba una línea de investigación poco menos que extravagante.

El interés aumentó al encontrar este tejido en embriones humanos y recién nacidos, donde es relativamente abundante. Y des-



Imágenes de PET-TAC de grasa parda en una persona delgada (izquierda) y obesa. / W. D. VAN MARKEN LICHTENBELT

El reto es activar las células marrones sin alterar el metabolismo

Se creía que los adultos no tenían este compuesto, solo los niños

pegó definitivamente en 2009 con la publicación de tres trabajos de otros tantos equipos distintos en *The New England Journal of Medicine* en los que se describió su presencia y actividad en adultos. A ello contribuyó notablemente el PET-TAC, un escáner de diagnóstico por imagen muy útil en la detección de tumores.

Esta tecnología se basa en la combinación de dos técnicas. El PET (tomografía por emisión de positrones) que identifica alteraciones metabólicas, como el ele-

vado consumo de energía y proliferación celular que se relaciona con el desarrollo de células cancerígenas, con el TAC (tomografía axial computerizada), una especie de rayos X mejorados y más precisos. "Algunos oncólogos se dieron cuenta de que personas sanas daban falsos positivos de cáncer en estudios de PET-TAC", recuerda Francesc Villarroya, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Barcelona.

Uno de los tres equipos que hace dos años confirmaron la existencia en adultos de grasa parda estaba formado por investigadores finlandeses y suecos que recurrieron al PET-TAC. Compararon la reacción de cinco pacientes en un ambiente templado y otro frío. Tras salir de este último, pudieron identificar con claridad el nuevo tejido grasoso en estas personas. Una biopsia confirmó que se trataba de grasa parda.

El hallazgo revitalizó las investigaciones sobre este tejido tan prometedor, pero aún queda un largo camino hasta conseguir

aplicaciones clínicas que sirvan a las personas para combatir la obesidad. No solo se desconoce al detalle cómo la grasa parda quema la blanca. Tampoco están bien definidos los mecanismos que servirían para estimular este proceso en las personas. En ello trabajan los investigadores, de momento en modelos animales, que están arrojando resultados prometedores.

Algunos han llegado casi de casualidad, como uno de los estudios más recientes publicado en mayo en la revista *Cell Metabolism*. Un equipo de la John Hopkins Medicine trabajaba en bloquear una proteína (el neuropéptido Y, NPY en sus siglas en inglés) que estimula el apetito. La teoría indicaba que si se frenaba la expresión de esta molécula en el cerebro (en el dorso medial del hipotálamo) las ratas producirían menos cantidad de esta molécula por lo que se reducirían sus ganas de comer. Y así fue. Los animales adelgazaron más que las del grupo de control.

Pero en la necropsia, los inves-

tigadores descubrieron algo que no esperaban. En la zona de la ingle de estos roedores, la grasa blanca se había transformado en parda. A juicio del investigador principal, Sheng Bi, de la John Hopkins University School of Medicine, ello podría indicar que la transformación de la grasa blanca en parda podría deberse a la activación de células madre marrones que existían en los acúmulos del tejido adiposo blanco. Mientras la grasa marrón parece que desaparece a medida que los adultos van creciendo, las células madre de esta grasa buena podrían permanecer en una situación cercana al letargo durante el proceso de crecimiento hacia la edad adulta.

¿Quiere esto decir que se ha localizado el interruptor que estimula la actividad adelgazante de la grasa buena? Parece demasiado aventurado asegurarlo. En todo caso, podría ser uno de ellos. Para Francesc Villarroya, que también forma parte del Centro de Investigación Biomédica en Red (Ciber) de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, la aportación de este equipo estadounidense "es interesante". Sin embargo, la técnica no sería transferible a personas. Por un lado, porque para intervenir en la expresión genética y bloquear la producción de la proteína NPY se empleó un virus modificado, lo que, aplicado a humanos, supone un factor de riesgo inasumible. "Sería necesario desarrollar un fármaco para desencadenar el mismo mecanismo", comenta Villarroya.

Pero hay otro inconveniente. Junto a los problemas de bioseguridad, es muy delicado intervenir en los procesos del sistema nervioso central, como es el caso del estudio de la Universidad Johns Hopkins. El hipotálamo, además

El único tratamiento eficaz, el quirófano

Los trabajos sobre el tejido adiposo marrón suponen "un cambio teórico en el enfoque de la obesidad", admite Albert Lecube, de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. "Pero el impacto final que pueda tener aún está por ver".

La obesidad se define por el índice de masa corporal, una cifra que resulta de dividir el peso en kilos entre la talla en metros al cuadrado. Por encima de 25 existe sobrepeso, y con más de 30 hay obesidad. Esta acumulación excesiva de grasa es una enfermedad crónica de muy difícil tratamiento. "Todos los aborda-

jes contra este problema han fracasado", apunta el endocrino Antonio Vidal-Puig. "El cuerpo no entiende de dietas de adelgazamiento y si reduces los nutrientes, pone en marcha mecanismos de ahorro de energía, por lo que perder peso es muy difícil", explica. "Por eso el obeso tiene tantos problemas en adelgazar y recupera los kilos perdidos de forma tan rápida". Desde el punto de vista médico, el único tratamiento que ofrece garantías, sostiene Lecube, es el quirúrgico, aunque también comporta efectos secundarios.

El cambio de hábitos tiene

una eficacia muy limitada. "Está demostrado que la dieta y el ejercicio por sí solos tienen un efecto limitado", apunta Lecube. "Pueden servir para mantener el peso, pero lo normal es que cuando el paciente deja de estar sometido a seguimiento vuelva a la situación inicial, es muy difícil mantenerlo a largo plazo".

Para este especialista, los fármacos tampoco son una opción viable. Solo existe un medicamento en el mercado para adelgazar, denominado Orlistat, "pero hay estudios que comparan este producto con un placebo y la diferencia de peso a los seis

meses de tratamiento es de apenas dos o tres kilogramos, lo que resulta bastante decepcionante".

Lecube tampoco es partidario del balón intragástrico, que ofrece pérdidas de peso mientras se usa, pero no mantiene el peso a largo plazo. Mayores garantías ofrece la cinta gástrica, una técnica que estrecha el estómago—"es una especie de cinturón que lo parte en dos"—y permite perder unos 10 o 15 kilos.

El método más eficaz, sostiene, es el más agresivo. Se trata del conocido como *by-pass gástrico*, una técnica que consiste en

reducir el estómago mediante una operación quirúrgica en la que también se puede acortar el intestino, saltando el tramo del duodeno y conectando el estómago directamente al yeyuno. Ello permite reducir la absorción de nutrientes, por lo que requiere de un exigente control por parte del médico por si hubiera problemas en asimilar hierro, calcio y vitaminas, como la D. Además, puede comportar problemas hormonales al alterar la relación entre el hipotálamo y el intestino. Eso sí, las pérdidas de peso pueden llegar a 50 kilos.

¿Será la grasa parda una alternativa viable? Habrá que esperar, aunque "cualquier brizna de esperanza es positiva", apunta Lecube.



sociedad

Cambia el sistema de las oposiciones docentes



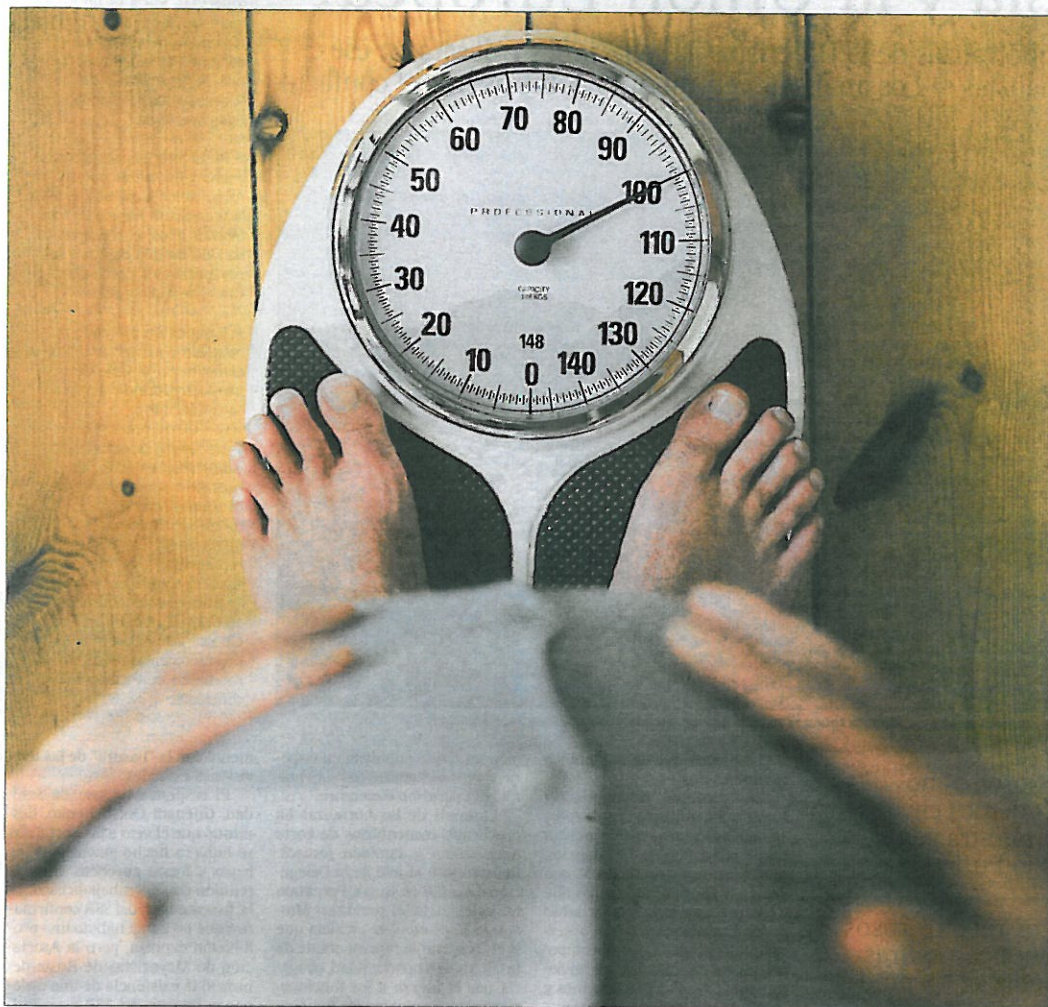
cultura

Fuera dudas sobre la primera inscripción latina



deportes

Red Bull, la mejor cantera de la fórmula 1



Las altas temperaturas por la calefacción en los hogares pueden contribuir al sobrepeso. / DIMITRI VERVITSIOTIS (GETTY IMAGES)

del hambre, regula la sed, el sueño, la temperatura corporal o la presión sanguínea. Cualquier fármaco que afecte a este órgano debe ser muy selectivo para evitar posibles alteraciones de otras funciones. Y no es fácil centrarse en la diana elegida.

Villarroya recuerda el caso del fármaco supresor del apetito rimonabant (Acomplia en su nombre comercial) retirado del mercado en 2008 por la Agencia Europea del Medicamento. La administración de este producto se vinculó a un aumento del riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos graves, incluidas las ideas suicidas.

El estudio estadounidense resulta también singular porque aporta un nuevo abordaje en la lucha contra el exceso de peso. Frente a la vía del control de la ingesta o del estímulo del gasto calórico, la molécula analizada apuesta por los dos: el descenso del apetito y la activación metabólica de forma simultánea. "No solo tienes menos hambre, sino que a la vez gastas más calorías", apunta Villarroya.

Este investigador es autor de otro estudio, también publicado

en *Cell Metabolism*, que busca interruptores para activar el tejido adiposo marrón. En su caso se centró en la FGF-21, una hormona que reduce los niveles de glucosa y que, como ha comprobado el equipo de Villarroya, también es un activador del metabolismo de la grasa parda. La FGF-21 se produce en el hígado en respuesta a los ácidos grasos de la dieta. ¿Sería posible modular estas señales a través de cambios en la alimentación para que, al generar más FGF-21 se intensificara la actividad metabólica de la grasa parda? En ello trabaja el equipo de Villarroya. "Curiosamente, todo indica que los pacientes obesos tienen más cantidad de FGF-21 y ello muestra que existe un problema de factores de resistencia. Habrá que estudiarlo", añade.

Otros trabajos lo que hacen es relacionar el incremento de la prevalencia de la obesidad con el aumento de la temperatura de las viviendas en los países desarrollados. El confort térmico podría actuar como un freno en la activación del metabolismo de la grasa parda, como planteó Vidal-Puig junto a otros autores en un artículo publicado en la revista

Distintas moléculas han estimulado la grasa parda en trabajos con ratones

Las aplicaciones clínicas basadas en este tejido aún están lejanas

Obesity este año. "Cuanto más calor hay en el ambiente —y, de media, la temperatura en las casas ha subido unos cinco grados en 50 años—, el organismo gasta menos energía en mantener la temperatura corporal, lo que podría comportar que se atrofie la grasa marrón, así como su capacidad de quemar grasa", indica este investigador. "Ello podría ayudar a explicar el incremento de la obesidad en la sociedad actual, al menos parcialmente".

Todos estos trabajos están arrojando luz a un campo emergente sobre el que quedan muchas incógnitas por despejar. Vi-

llarroya admite que ni siquiera se conoce con exactitud cómo funciona la grasa parda. Hay quien sostiene que la grasa blanca, formada por células muy voluminosas, se convierte en grasa marrón, con una estructura muy distinta. Otros investigadores consideran que esta transformación es aparente y lo que sucede es que en los acúmulos de lípidos existen células madre capaces de transformarse en grasa marrón al recibir el estímulo adecuado.

Vidal-Puig es algo más optimista. "Tenemos ya las grandes piezas de este rompecabezas y nos faltan algunas de las pequeñas para tener un puzzle perfecto". Uno de los principales retos pendientes consiste en encontrar no solo interruptores que funcionen y despierten la actividad de la grasa *buena*, sino en que sean lo suficientemente específicos para que solo activen el tejido adiposo marrón, sin alterar la presión arterial o el ritmo cardíaco u otros factores del delicado equilibrio del metabolismo de la persona.

"El hipotálamo es la zona donde se integran todas estas respuestas, pero conceptualmente esto no significa que debamos de

Esperanza contra un grave problema

► En 2009, tres estudios publicados en *The New England Journal of Medicine* confirmaron que no solo algunos animales o los recién nacidos tienen grasa parda. Este tipo de tejido adiposo *bueno*, que quema calorías, genera calor y reduce los depósitos de lípidos *malos*, también está presente en los adultos.

► El hallazgo fue acogido con gran expectación por la comunidad científica que trabaja en identificar los interruptores que puedan poner en funcionamiento esta *grasa adelgazante*.

► Un equipo estadounidense publicó en *Cell Metabolism* en mayo pasado un trabajo en el que ha logrado estimular el tejido adiposo marrón en ratas. Lo consiguieron mediante un virus modificado que bloqueó la producción de una proteína vinculada al apetito.

► La obesidad es un grave problema de salud pública, ligado a la diabetes o a complicaciones cardiovasculares, entre otras, que cuesta 5.000 millones de euros a la sanidad española, lo que representa un 7% de su presupuesto anual, según la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición.

► El 60% de los adultos españoles tiene sobrepeso.

manipular esta parte tan compleja del cuerpo para conseguir nuestro objetivo", sostiene el profesor de la Universidad de Cambridge. "Quizás tengamos que intervenir no en el origen, sino en el sitio donde tiene lugar la activación metabólica". Para ello, los trabajos se están enfocando a conocer con el mayor detalle le los sistemas de control de la *grasa buena*, ya sea a nivel periférico o central, que permitan dar con ese resorte ideal, un interruptor único y específico que active el efecto adelgazante sin provocar daños colaterales.

Todo un desafío que permitiría atacar con energías renovadas a la obesidad, un grave problema de salud pública que cuesta 5.000 millones de euros a la sanidad española, un 7% de su presupuesto anual, según datos de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición de 2010. Sin olvidar que tratamiento eficaz sería sinónimo de grandes beneficios. El año pasado, en el mercado de los productos del autocuidado de la salud, el que más creció fue el segmento de la pérdida de peso, con 120 millones de euros en ventas.