El tratamiento de la obesidad con una dieta cetogénica muy baja en calorías también implica cambios positivos a nivel epigenético.

Publicado el: 29-11-2022

La pérdida de peso inducida o dependiente de la cetosis que produce una dieta cetogénica muy baja en calorías ha demostrado tener un efecto añadido en forma de cambios en el metiloma.

Así lo reflejan los resultados de una investigación en la que por primera vez se evaluaron los mecanismos epigenéticos involucrados en la reducción de peso que implica este tipo de dieta en los pacientes con obesidad.

El estudio, realizado por el CIBEROBN, ha sido desarrollado por dos grupos (Epigenómica en Endocrinología y Nutrición y Endocrinología Molecular) del IDIS-CHUS de Santiago de Compostela, España, y sus resultados se publicaron recientemente en *Clinical Nutrition*.

La Dra. Ana Belén Crujeiras, autora principal del estudio y líder del grupo de Epigenómica en Endocrinología y Nutrición, declaró a *Medscape en español*: "El objetivo principal fue evaluar si los efectos beneficiosos de una dieta cetogénica muy baja en calorías, utilizada en el tratamiento de la obesidad, estaban mediados por mecanismos epigenéticos y también si este tratamiento nutricional era capaz de modificar las marcas epigenéticas relacionadas con la patogénesis de la obesidad".

Diferencias en 786 genes

Los autores analizaron un total de 21 pacientes con obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²), de edades comprendidas entre 18 y 65 años, peso corporal estable durante los últimos 3 meses, un deseo de adelgazar y un historial de esfuerzos dietéticos fallidos.

La intervención nutricional se basó en un programa comercial de pérdida de peso consistente en preparaciones proteicas de alto valor biológico (obtenidas a partir de leche de vaca, soja, huevos, guisantes verdes y cereales), con suplementación de vitaminas y minerales y que contemplaba también medidas de soporte para la modificación conductual y del estilo de vida durante 6 meses. Los datos fueron analizados en tres puntos a lo largo de la intervención y se compararon con los resultados obtenidos en 12 voluntarios con peso normal.

"El análisis de metilación se realizó usando una plataforma que interroga a 850.000 sitios específicos del genoma. Usando este diseño, se identificaron 786 genes que presentaban diferencias en la metilación después de la intervención con la dieta cetogénica muy baja en calorías", explicó la Dra. Crujeiras.

"Estos genes identificados pertenecían a procesos biológicos involucrados en la función del tejido adiposo, la función neurológica, el desarrollo muscular y otros procesos metabólicos. En particular, el perfil de metilación después de la dieta fue similar al perfil observado en los individuos de peso normal. Se comprobó además que el perfil de metilación observado se correlacionaba con cambios en la expresión de la familia de la ADN metiltransferasa, que son enzimas modificadoras del ADN que desempeñan un papel crucial en la regulación de la

metilación", añadió la especialista.

Respecto a la aportación que puede tener este enfoque, centrado en el patrón de metilación, en la evidencia ya existente sobre los beneficios asociados a la dieta cetogénica muy baja en calorías, la Dra. Crujeiras comentó que en su grupo de investigación previamente se había demostrado que una dieta cetogénica baja en grasas y en hidratos era eficaz en el tratamiento de la obesidad, induciendo una pérdida de peso de hasta 20 kg a expensas de la reducción en la masa grasa, pero con la preservación de la masa muscular. "Además hemos observado que tras este tratamiento nutricional los pacientes presentaban una buena calidad de vida, control del apetito y mejoras en la calidad del sueño".

Modelo novedoso y metodología "impecable"

"Con este estudio vimos que el efecto de este tipo de terapia nutricional puede estar mediado por mecanismos epigenéticos, particularmente cambios en la metilación del ADN. Además, los genes que presentan cambios en la metilación del ADN tras este programa nutricional estaban implicados en la función del tejido adiposo, la función muscular y del sistema nervioso central", destacó la Dra. Crujeiras.

La Dra. Clotilde Vázquez, jefa del Departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, de Madrid, y directora del *Overweight and Obesity Institute*, quien no participó en esta investigación, señaló en su análisis de estos resultados para *Medscape en español* que el cambio de perfil de metilación producido por un estado de cetosis ya se ha ido conociendo durante estos últimos años en otro tipo de pacientes y en modelos de experimentación animal.

La Dra. Vázquez comentó cuáles son las aportaciones más destacables de este trabajo a la evidencia existente: "En primer lugar, la novedad del modelo, ya que es la primera vez que se demuestra que una dieta muy hipocalórica cetogénica, pero con bajo aporte de grasa y carbohidratos (es decir, fundamentalmente basada en proteínas), que produce en pacientes con obesidad importantes pérdidas de peso en un corto espacio de tiempo, es capaz de cambiar el perfil de metilación de muchísimos genes hasta asemejarse al de individuos de peso normal".

En segundo lugar, la Dra. Vázquez destacó la metodología "impecable" del estudio epigenético y el hallazgo de tantos locus con cambios epigenéticos desfavorables. "Y por último, la demostración de que una dieta hiperproteica, muy hipocalórica y cetogénica pero baja en grasas, es capaz de modular muchos de los cambios epigenéticos desfavorables en genes relacionados con el metabolismo, la regulación del peso corporal, el equilibrio hormonal, etc., que subyacen a la obesidad, bien como mecanismos inductores o como mantenedores de la misma, pero que sin duda empeoran el pronóstico y dificultan la pérdida de peso".

Efectos atribuibles a la cetosis

"Dicho metafóricamente, es como si al menos durante un tiempo esta dieta tan hipocalórica y cetogénica produjera un cierto 'reseteo' o limpieza epigenética favorable. Ahí reside la novedad y originalidad de estos importantes datos", comentó la Dra. Vázquez.

Preguntada sobre si los efectos a nivel epigenético evidenciados por este estudio se deben exclusivamente a la cetosis o hay otros factores de esta pauta dietética que pueden también estar implicados, la Dra. Crujeiras afirmó que si bien la pérdida de peso inducida por este tratamiento nutricional puede ejercer también un efecto, los cambios más notables se observaron en la fase más aguda del tratamiento, en la cual los pacientes se encontraban en fase de cetosis.

"Además, gracias al diseño de este estudio hemos podido descartar qué genes cambiaban tras la pérdida de peso y cuáles lo hacían tras la cetosis. Se vio que aquellos que experimentaban cambios tras la cetosis eran los que estaban implicados en las funciones del tejido adiposo, músculo y sistema nervioso. Por tanto, concluimos que la cetosis inducida por este tratamiento nutricional juega un papel importante en los cambios observados en la metilación del ADN", destacó la Dra. Crujeiras.

En cuanto a que los datos del estudio abran una vía potencial al uso de este patrón dietético en la prevención/abordaje de otras enfermedades, según la Dra. Crujeiras, en base a los resultados observados y teniendo en cuenta la función de los genes que presentaban los cambios en la metilación, es probable que este efecto pueda ser beneficioso para patologías asociadas con la función muscular y con los deterioros del sistema nervioso, "además de aquellas que también están directamente relacionadas con la obesidad y el efecto de la disfunción del tejido adiposo, como ya es conocido: la diabetes, las enfermedades cardiovasculares e incluso varios tipos de cáncer".

En relación con este potencial efecto "más allá de la obesidad", la Dra. Vázquez hizo alusión a las evidencias arrojadas en esta línea por la dieta mediterránea, "un modelo completamente distinto a la dieta cetogénica muy hipocalórica, que ya ha demostrado en algunos ensayos importantes su capacidad para producir cambios epigenéticos y alargamiento telomérico, un fenómeno axial en el envejecimiento. Centrándonos en la dieta cetogénica, una reciente revisión [muestra trabajos en los que dicha pauta alimenticia consigue disminuir la capacidad diabetogénica de la obesidad, es decir, reduce el riesgo de desarrollar diabetes en personas con obesidad".

La especialista hizo hincapié en que estas evidencias se sitúan en el contexto del tratamiento de la obesidad como patología diagnosticada, y explicó que puesto que una dieta de estas características, no puede utilizarse a largo plazo y plantea muchos interrogantes y potenciales efectos no deseados si se prolonga su uso, no ha sido estudiada su potencial acción en la prevención poblacional del sobrepeso y de la obesidad.

"En cambio, son muchos los trabajos ya publicados sobre el tratamiento de la obesidad asociada a otras comorbilidades mediante una dieta muy hipocalórica cetogénica. Incluso existen guías de algunas sociedades respecto a su uso. Así, un reciente metanálisis concluye que la dieta cetogénica muy baja en calorías es útil y segura en el tratamiento de la obesidad durante periodos de 4 a 6 semanas, con fases posteriores controladas", manifestó la Dra. Vázquez.

Biomarcadores, equipos predictivos y siguientes objetivos

Finalmente, en relación a la aplicación de estos hallazgos en la práctica clínica diaria y los siguientes pasos previstos en esta línea de investigación, la Dra. Crujeiras señaló que toda esta información aporta posibles biomarcadores predictivos de la respuesta al tratamiento de pérdida de peso y también potenciales dianas terapéuticas epigenéticas en el contexto de la medicina personalizada.

"Los resultados de este trabajo han sido patentados, ya que pueden ser útiles para el diseño de un equipo de predicción de la respuesta al tratamiento de la obesidad. Así, el siguiente paso es

ampliar el estudio abordando a un amplio número de pacientes y evaluar la relación entre los cambios en la metilación del ADN y la respuesta al tratamiento nutricional de pérdida de peso, con el fin de diseñar un equipo de predicción útil en la práctica clínica que permita prescribir estrategias de tratamiento de la obesidad más personalizadas, teniendo en cuenta que las marcas epigenéticas son reversibles y pueden ser moduladas por compuestos bioactivos de los alimentos, cambios en el estilo de vida, como la práctica de actividad física, o incluso con determinados fármacos", concluyó la autora.

Fuente: <https://netsaluti.com>