

Probado el efecto epigenético de una dieta cetogénica muy baja en calorías en el tratamiento de la obesidad

- **Investigadores del CIBEROBN realizan el primer estudio que evalúa los efectos beneficiosos de la dieta llamada cetogénica e involucran mecanismos epigenéticos claves para futuros abordajes**
- **Este tipo de dieta, baja en grasas y carbohidratos, es capaz de inducir una pérdida de hasta 20 Kg reduciendo de manera significativa la grasa visceral, pero preservando la masa muscular**
- **Los pacientes que siguen esta intervención nutricional presentan una reducción del apetito, mejoras en la calidad del sueño, en la función sexual y en calidad de vida global**

Madrid, 04 de octubre de 2021.-La epigenética trata de dar respuesta a cómo influyen las circunstancias ambientales en la modificación de la expresión de los genes. La metilación del ADN es un mecanismo epigenético fundamental en la regulación de la expresión de genes que controlan funciones celulares cruciales en el desarrollo de numerosas enfermedades y de vital importancia en la homeostasis del peso corporal. Una reciente investigación del CIBEROBN, publicada en la revista *Clinical Nutrition* y liderada por los grupos de Ana B. Crujeiras y Felipe F. Casanueva del IDIS-CHUS de Santiago, demuestra por primera vez que los efectos altamente beneficiosos de una dieta cetogénica muy baja en calorías en la reducción de la obesidad involucra mecanismos epigenéticos. Un binomio, gen-ambiente, clave en el abordaje de la obesidad y vía abierta a nuevas terapias propias de la medicina personalizada.

Trabajo de campo

En este estudio se han evaluado los efectos de una intervención nutricional para la pérdida de peso basada en una dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCKD) sobre los niveles de metilación del ADN en pacientes con obesidad. Se trata del primer análisis que mide los efectos de una dieta cetogénica, particularmente baja en grasas y carbohidratos, para tratar la obesidad en el patrón de metilación del ADN.

Se incluyeron un total de 21 pacientes que siguieron una dieta cetogénica de acuerdo a un programa de adelgazamiento que ha incluido 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 resultados obtenidos en 12 voluntarios con peso normal. Los niveles de metilación de ADN se realizaron en leucocitos de sangre periférica, un tejido fácil de obtener para el muestreo en serie en un entorno clínico.

“El análisis de metilación se realizó utilizando 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 VLCKD. 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 individuos de peso normal. Se comprobó además que el perfil de metilación observado se correlacionaba con cambios en la expresión de la familia de las ADN metiltransferasa (DNMT), que son enzimas modificadoras del ADN que desempeñan un papel crucial en la regulación de su metilación., expone Ana B. Crujeiras, autora principal del estudio.

Por lo tanto, los cambios en el perfil de metilación del ADN después de la VLCKD podrían estar relacionados con los efectos beneficiosos de este tipo de terapia nutricional sobre el peso corporal y la composición corporal, los parámetros bioquímicos y hormonales y la calidad de la vida y promovido principalmente por el estado de cetosis nutricional inducida.

“Debido a que el efecto se observó en la fase más aguda de la intervención nutricional, este efecto epigenético podría estar mediado principalmente por la cetosis inducida por la VLCKD. Se necesitan más estudios para evaluar si los marcadores de metilación del ADN identificados podrían ser útiles para predecir el éxito de esta intervención en el contexto de la medicina personalizada”, explica Ana B. Crujeiras.

Contexto

El grupo de investigación del CIBEROBN trabaja desde hace años en el estudio del efecto de una dieta cetogénica muy baja en calorías en el tratamiento de la obesidad en el extenso campo de la epigenética. Se ha demostrado que este tipo de intervención nutricional es capaz de inducir una pérdida de hasta 20 kg de peso a expensas de la pérdida de masa grasa, particularmente masa grasa visceral y capaz de preservar la masa muscular. “Además, los pacientes que siguen esta intervención nutricional presentan una reducción en el apetito, mejoras en la calidad del sueño, en la función sexual y, en definitiva, en la calidad de vida global”, reconoce la investigadora. En conclusión, este estudio demuestra por primera vez que los efectos beneficiosos de la terapia VLCKD en la reducción de la obesidad involucran mecanismos epigenéticos.

Epigenética, cuando el ambiente moldea el ADN

“Pensemos en un plato de espaguetis sin nada y otro a la carbonara como si fuera el núcleo de nuestras células donde están las hebras de ADN y cómo esta imagen podría servirnos para explicar, de manera gráfica, la epigenética y su papel en la prevención y desarrollo de enfermedades. Nuestro ADN puede verse modificado por su exposición a factores ambientales como la alimentación, el ejercicio físico, factores tóxicos, el estrés, etc. Estos factores ambientales pueden inducir la incorporación de modificaciones químicas a nuestro ADN, sin modificar la hebra. Son nuestros hábitos, conducta y entorno los que propician estas modificaciones. Y dentro de nuestra forma de vida, juega un papel importante la dieta: “Nuestra forma de alimentarnos puede aumentar o disminuir la predisposición a desarrollar algunas enfermedades”. “De forma muy sencilla, podríamos decir que las

modificaciones epigenéticas son como señales de circulación que se añaden a los genes; algunas facilitarán su aceleración; otras, en cambio, ralentizarán su funcionamiento. Si las señales son erróneas, es cuando se desencadenan las enfermedades” sostiene Crujeiras.

Los cambios epigenéticos del ADN son heredables, cierto, pero también reversibles. Por lo que, por una parte, el ambiente y el estilo de vida son capaces de modular la expresión génica para mejorar la salud; y, por otra parte, sabiendo la predisposición genética a engordar, a tener colesterol o un mayor apetito por dulce o hambre emocional, se puede mejorar el presente y el futuro con una intervención nutricional personalizada.

Este trabajo fue realizado por el grupo de Epigenómica en Endocrinología y Nutrición dirigido por Ana B. Crujeiras y el grupo de Endocrinología Molecular dirigido por Felipe F. Casanueva del CIBEROBN y el Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS), en colaboración con Daniel de Luis del Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica de la Universidad de Valladolid y J Alfredo Martínez de la Universidad de Navarra (UNAV). Contó con financiación del Instituto de Salud Carlos III-Fondos FEDER y Xunta de Galicia.

Referencia bibliográfica:

Epigenetic landscape in blood leukocytes following ketosis and weight loss induced by a very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with obesity

Ana B. Crujeiras, Andrea G. Izquierdo David, Primo, Fermin I. Milagro,

Ignacio Sajoux Amalia J_ acomeAlfredo Fernandez-Quintela, María P. Portillo

J.Alfredo Martínez, Miguel A. Martinez-Olmos, Daniel de Luis,

Felipe F. Casanueva

[https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(21\)00260-0/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(21)00260-0/fulltext)

Sobre el CIBEROBN

El CIBER (Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red, M.P.) depende del Instituto de Salud Carlos III –Ministerio de Ciencia e Innovación– y está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). El CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN) es un consorcio integrado por 33 grupos de trabajo nacionales de contrastada excelencia científica, que centra su labor investigadora en el estudio de la obesidad, la nutrición y el ejercicio físico a fin de generar conocimiento útil para la práctica clínica, la industria alimentaria y la sociedad en su conjunto. Esta institución trabaja además sobre los beneficios de la

dieta mediterránea, la prevención de alteraciones metabólicas, la obesidad infantil y juvenil, y la relación entre obesidad y el cáncer.