

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DE ANDALUCÍA ORIENTAL

DISCURSO

Pronunciado por la Académica Electa
ILMA. SRA. DOÑA MARIA LUISA FERNÁNDEZ SOTO

**DE LA TRANSICIÓN
NUTRICIONAL A LA
MEDICINA DE PRECISIÓN
EN LA ERA POSGENÓMICA**

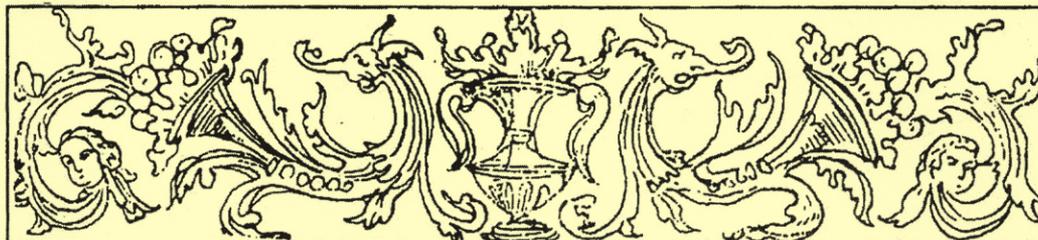
CONTESTACIÓN

de la
EXCMA. SRA. DOÑA MARÍA DEL CARMEN
MAROTO VELA

14 Diciembre



GRANADA, 2018



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
DE ANDALUCÍA ORIENTAL

DISCURSO

Pronunciado por la
**ILMA. SRA. DOÑA MARIA LUISA
FERNÁNDEZ SOTO**

**DE LA TRANSICIÓN NUTRICIONAL
A LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN LA
ERA POSGENÓMICA**

CONTESTACIÓN
de la
**EXCMA. SRA. DOÑA MARÍA DEL CARMEN
MAROTO VELA**

14 DE DICIEMBRE 2018



Granada, 2018

A mis padres, Florencio y Concha

“En el invisible catálogo de la desordenada sucesión de cosas de diferente naturaleza, magnitud, profundidad y alcance que llamamos vida, hay una serie de circunstancias que difícilmente se pueden prever, porque el azar distribuye los regalos a su modo”

(Soledad Puértolas)

ÍNDICE

	<u>Págs.</u>
AGRADECIMIENTOS	11
FIGURA DEL PROFESOR DON FERNANDO ESCOBAR JIMÉNEZ	15
LA ENDOCRINOLOGÍA Y LA NUTRICIÓN: ¿QUO VADIS?	17
LA TRANSICIÓN NUTRICIONAL: ANÁLISIS EVOLUTIVO EN UN ENTORNO DE CAMBIO DEMOGRÁFICO Y EPIDEMIOLÓGICO	22
LA TRANSICIÓN NUTRICIONAL EN LOS PAÍSES EMERGENTES Y MENOS DESARROLLADOS. LA PANDEMIA DE LA OBESIDAD Y LA DIABETES	31
LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES: LA SALUD GLOBAL EN RETROCESO EN EL SIGLO XXI	45
LA TRANSICIÓN NUTRICIONAL ENTENDIDA DESDE LA INTERACCIÓN ENTRE GENES Y MEDIO AMBIENTE: UNA HIPÓTESIS EVOLUTIVA	49
EL CONOCIMIENTO DEL GENOMA COMO CLAVE PARA LA MEDICINA DE PRECISIÓN	53
HACIA UNA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN	63
GENÉTICA NUTRICIONAL EN LA ERA POSGENÓMICA	65
NUTRICIÓN DE PRECISIÓN	70
LA BIOINFORMÁTICA Y EL BIG-DATA	77
CONCLUSIONES Y REFLEXIONES	79
BIBLIOGRAFÍA	83
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DE LA EXCMA. SRA. DOÑA M ^a DEL CARMEN MAROTO VELA.....	103

DISCURSO

**ILMA. SRA. DOÑA MARIA LUISA
FERNÁNDEZ SOTO**

Con la venia

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental

Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos y Académicas

Querida familia, amigos, compañeros, señoras y señores

Pertenecer a esta Real Academia de Medicina supone para mí un honor inigualable e imprevisto. Quisiera ser capaz de transmitir a las señoras y señores académicos mi más profundo y emocionado agradecimiento por acogerme en esta Docta Institución. Soy consciente de que asumo una responsabilidad ante ustedes, pero mi intención y deseo es no defraudarles.

Muy en particular, quiero agradecer a D^a M^a del Carmen Maroto Vela, a Don Alejandro Bonetti Munnigh y a Don Joaquín Fernández-Crehuet, su deferencia y consideración al proponer mi candidatura a esta Academia.

Muchísimas gracias a los tres.

Desearía dedicar una mención especial a M^a del Carmen Maroto por honrarme con la contestación a mi discurso. Nues-

tra relación es larga. La conocí en el año 1982, recién llegada yo al Hospital Universitario San Cecilio para realizar mi periodo de formación como residente en Endocrinología y Nutrición. Ella me abrió las puertas del laboratorio de Microbiología para realizar la parte experimental de mi Tesis Doctoral. A lo largo del tiempo hemos mantenido una amistad y un reconocimiento profesional mutuo. Para mí, M^a del Carmen, has sido un ejemplo de mujer inteligente, culta y comprometida con tu profesión y con las instituciones académicas de las que has formado y formas parte.

Pero especialmente, muchas gracias por abrir camino como mujer, por defender la cultura, la ciencia y los espacios compartidos entre hombres y mujeres.

Hoy es un día especial para mí, y quiero tener unas palabras de agradecimiento, en primer lugar, para mis PADRES: Florencio y Concha. MIS REFERENTES Y MAESTROS. Una curiosa unión de un leonés y una extremeña, que el azar reunió en su primer destino como maestros en un pequeño pueblo de Extremadura. A ellos les debo el legado de unos valores fundamentales para mi vida personal y profesional. Me han alentado e inculcado la vocación por las humanidades, la excelencia en el trabajo, la lealtad y el compromiso con los demás.

A MIS HIJOS: Gonzalo y Marta. Gracias por vuestro apoyo, enseñanzas y compañía. Estoy muy orgullosa de vosotros.

A MIS HERMANOS: Concha y Florencio, intelectuales críticos de los que siempre aprendo, también a mis cuñados, sobrinos, y como no, a la recién llegada Blanca, que me ha colocado en una categoría especial: “*ser abuela*”.

A MIS AMIGAS Y AMIGOS, especialmente Amalia, Tica, Belén, M^a Luisa y Maribel, por compartir los momentos

difíciles pero también los más agradables. No puedo dejar de mencionar a mi amiga M^a Ángeles que habría disfrutado de acompañarme esta tarde.

A MIS COMPAÑEROS DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN, los que están y a los que he tenido la suerte de conocer a lo largo de mi trayectoria profesional. Son muchos y no dispongo de tiempo suficiente para nombrarlos como se merecen y desearía. Solo darles las gracias por aportarme conocimientos, proyectos profesionales y amistad.

A MIS COMPAÑEROS DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA, especialmente a M^a del Mar, Amalia y José Antonio, con los he trabajado en la clínica y en diferentes proyectos de investigación, pero sobre todo, a los que me une una excelente amistad.

Supone un gran honor para mí ocupar el sillón número 7 de esta Academia, es el de Endocrinología y Nutrición. Sé que asumo una gran responsabilidad por cuanto dos figuras, referentes en mi formación, lo ocuparon previamente; desde 1971 al 1990 el profesor Don José de la Higuera Rojas, catedrático de Patología General y desde 1996 hasta su fallecimiento en el 2017, el profesor Fernando Escobar Jiménez, Catedrático de Medicina Interna y Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición.

No puedo dejar de referirme, con emoción y cariño, a Don José de la Higuera, pues para mí, una alumna interna de 3^o de Medicina, representaba un *“ser superior”*. Cuando en su ronda clínica, saludaba y se sentaba a la cabecera del paciente, te impregnaba de una relación con el enfermo, serena, amigable y competente, que un médico no puede olvidar. Así lo expresaba Marañón al decir:

“La cabecera del enfermo ha sido y siempre será una cátedra docente, la fundamental; el lugar donde el aprendizaje de la medicina ofrece su mejor faceta: la de la realidad del enfermo y su enfermedad (en: Laín Entralgo P, 1962).

FIGURA DEL PROFESOR DON FERNANDO ESCOBAR JIMÉNEZ

Es absolutamente imprescindible recordar mi llegada como residente al Servicio de Endocrinología y Nutrición de Granada, en el año 1981. Me encuentro con un Jefe de Servicio muy joven, 34 años, con gran fuerza y entusiasmo por impulsar un servicio de Endocrinología y Nutrición, donde la excelencia en la asistencia, las sesiones clínicas diarias y la actividad investigadora eran su razón de ser y estar. Fue capaz de transmitirnos la cultura del esfuerzo, del trabajo bien hecho, manteniendo siempre viva la llama de la curiosidad y del conocimiento científico. Apenas estabas un año en el Servicio ya te proponía un tema para realizar la Tesis Doctoral. Tenía una capacidad dinamizadora que compartía y contagiaba en nosotros y repetía: *“no podemos estar en un equipo de baloncesto local, hay que ir a la NBA americana, en una palabra, a la excelencia”*.

No podemos olvidar lo que representó para él Don José de la Higuera Rojas al que consideró su primer maestro. Tras terminar sus estudios de Medicina en 1970, se incorpora a las actividades asistenciales en la cátedra de Patología General, y es Don José, el que lo anima a trasladarse a la Clínica de la Concepción para formarse en Endocrinología. Cuando regresa a Granada, en 1973, le encarga iniciar el servicio de Endocrinología y Nutrición dentro de la Cátedra de Patología General. He sido testigo directo del cariño y la admiración personal, profesional y la relación de vecindad y de tertulias que compartía con Don José.

En la Fundación Jiménez Díaz, Fernando inicia su camino investigador en diabetes, de la mano de sus maestros los profesores Manuel Serrano Ríos y José Luís Herrera Pombo, a los que le unía, además, una fraternal amistad. Allí se empapó de la figura del investigador-clínico que luego exportaría al Hospital

San Cecilio. La visión de esta figura respondía a la definición de Shannon, el ilustre fundador del Instituto Nacional de Salud americano, como *“la de un médico clínico, de amplia base científica, capaz de trasladar los hallazgos biopatológicos básicos a la curación de la enfermedad y al lecho del paciente”*. Todo esto se traducía en una inmersión total en el Hospital *“las mañanas en las salas o consultas externas con los pacientes, las tardes, en el laboratorio”*.

Fernando fue, además, un gran impulsor de la investigación en otros campos de la especialidad, como la diabetes, obesidad, patología hipofisaria y tiroidea, enfermedad metabólica ósea y, en particular, mejoró la actividad clínica con la creación de consultas monográficas e interdisciplinares. Su importante contribución científica, de alto impacto, tanto nacional como internacional, lo ha situado en un referente de la especialidad.

Es de destacar el interés de Fernando por la Nutrición Clínica, cuando todavía la mayoría de los endocrinólogos nacionales no consideraban importante desarrollar esta área de nuestra disciplina. De esa forma las Unidades de Nutrición Clínica y Dietética, ya existentes en los hospitales de Andalucía desde el año 1988, se han integrado en los Servicios de Endocrinología y Nutrición, y me ha permitido liderar y coordinar la existente en el Hospital Universitario San Cecilio, disponiendo actualmente de una amplia cartera de servicios.

Soy muy consciente del enorme vacío que Fernando Escobar ha dejado en nosotros y en esta Academia. El honor de ocupar el sillón número 7 de Endocrinología, me ofrece la posibilidad de sumarme al disfrute y prolongación de su legado.

Quienes tuvimos la suerte y el honor de tenerle como maestro y amigo, lo recordamos con emocionado afecto y evocamos su

apasionada dedicación a la Facultad de Medicina y al Hospital Universitario San Cecilio durante casi 40 años y, también, como no, a esta Real Academia de Medicina y Cirugía.

Las virtudes que siempre lo acompañaron: pasión científica, entusiasmo, afán de saber, curiosidad y lealtad a sus maestros, le acercan al ideal que los antiguos decían que es, o que debe ser un médico “*vir bonus, medendi peritus*”, es decir, “*un hombre moralmente bueno y técnicamente competente en el arte de curar y cuidar a sus enfermos*”.

LA ENDOCRINOLOGÍA Y LA NUTRICIÓN: ¿QUO VADIS?

La Endocrinología y Nutrición es un área de la medicina relativamente reciente pues su desarrollo corresponde al siglo XX. La ciencia endocrina sigue siendo una de las disciplinas más dinámicas de la ciencia biomédica, es la más cuantitativa de las especialidades clínicas y probablemente no hay ningún campo de la Medicina en el que la colaboración multidisciplinar, entre las ciencias clínicas y básicas, sea más productiva (Picó A, 2017). Según Trimarchi (2015), es, hoy día, la especialidad clínica específicamente ligada a la investigación traslacional.

Definición y competencias de la Especialidad (Orden SCO/3122/2006)

“La Endocrinología y Nutrición es aquella especialidad médica que abarca el estudio y tratamiento de las enfermedades del sistema endocrino, metabólicas y todas aquellas derivadas del proceso nutricional. Incluye el conocimiento teórico y práctico de las correspondientes técnicas diagnósticas, medidas dietéticas y

terapéuticas así como las normas de Medicina Preventiva relacionadas con estos campos. El especialista en Endocrinología y Nutrición es el competente para atender tanto de forma ambulatoria como hospitalaria, todas las patologías que corresponden a la especialidad a lo largo de todo el ciclo vital”.

Hasta los años 60, el trabajo clínico era reduccionista y se basaba, especialmente en Europa, en la historia clínica y el examen físico. El diagnóstico se centraba en el fenotipo, lo que a veces demoraba el tratamiento, con el riesgo añadido, de un daño tisular irreversible (Trimarchi, 2015).

La irrupción de la tecnología y, especialmente, de la biología molecular ha tenido un profundo impacto en los últimos 50 años. Uno de los grandes avances ha sido la clonación de los genes que codifican las hormonas peptídicas y que ha hecho posible la producción de hormonas por tecnología de ADN recombinante. Las dos primeras hormonas obtenidas por estas técnicas, la hormona de crecimiento y la insulina, han tenido un gran impacto clínico, ya que en el primer caso no era posible la extracción orgánica de suficiente hormona, y para la insulina, se ha mejorado la provisión ante un incesante incremento en la prevalencia de la diabetes. Actualmente, muchas otras hormonas son producidas por tecnología de ADN recombinante. La clonación de receptores y de enzimas implicadas en la síntesis hormonal y en su metabolismo ha permitido identificar mutaciones que influyen en la función o cantidad de las proteínas, y de esa manera el diagnóstico molecular y la identificación de genes críticos se ha convertido en algo habitual.

El uso de la tecnología knock-out y knock-in ha permitido no depender de los experimentos de la naturaleza, tales como los estados de resistencia hormonal, para conocer la función hormonal. La genómica funcional, proteómica, transcrip-

tómica, y metabólica, conocidas también como “ómicas” ofrecen unas grandes expectativas en la investigación y futura aplicación clínica en Endocrinología y Nutrición (Schatz H, 2015).

Adair, en 1939, lanzó la profecía de que *“los nuevos grandes logros en la longevidad humana serán llevado a cabo por endocrinólogos, pues la Endocrinología es la nueva rama de la medicina de investigación y logros científicos”*.

Pero además, esta especialidad es la que mejor se adapta, por su área de conocimiento, a los grandes retos que afronta la humanidad: el envejecimiento y la pandemia de la obesidad y la diabetes (Arbex A K, 2017).

Los datos de prevalencia en el mundo de estas enfermedades son ya muy preocupantes. Los países en desarrollo, como China e India, ocupan lugares preeminentes. La obesidad ya se considera por la OMS como *“una enfermedad crónica, recurrente y asociada a una alta prevalencia de mortalidad prematura”*. En España, como media, 1 de cada 4 habitantes tiene obesidad (Estudio ENPE, 2016).

Según una encuesta realizada por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición en el 2013, los procesos más atendidos por los endocrinólogos son la diabetes, las enfermedades tiroideas y la obesidad (Lucas T, 2009; Monereo S, 2009) y, sin embargo, los recursos humanos en esta especialidad son insuficientes para atender la demanda actual de estas enfermedades, tan prevalentes, con alta morbilidad y mortalidad y costes socio-sanitarios (Monereo S, 2009; Vigersky RA, 2014).

¿Estamos ante un cambio en el perfil del “paciente endocrinológico”?

El impacto de los fármacos “del estilo de vida” y el envejecimiento saludable son nuevos retos y escenarios de futuro y, por tanto, el perfil del especialista deberá adaptarse a la demanda de la sociedad y afrontar, además de la cartera de enfermedades endocrinológicas clásicas, las situaciones límite entre la enfermedad y la salud, aprendiendo a tomar decisiones compartidas con los pacientes (Rodríguez-Gutierrez, 2016).

Hoy día hay una línea donde se desdibuja el horizonte sujeto sano- paciente sano medicalizado. Cada vez con mayor frecuencia recibimos consultas de cómo preservar el estado de salud en relación a aspectos de la dieta, hábitos saludables y prevención de enfermedades. Hay abundancia de opciones terapéuticas pseudocientíficas y milagrosas, o en cualquier caso, sin ningún tipo de base científica rigurosa que deberemos conocer y afrontar.

Fue muy comentada la editorial del exdirector del *British Medical Journal* publicada en 2002 (Smith R, 2002) sobre “no enfermedades” concluyendo que el concepto de que es y no es una enfermedad, es resbaladizo. En palabras de Adous Huxley “la medicina ha avanzado tanto que ya nadie está sano”. A veces son las propias compañías farmacéuticas las que tienen un legítimo interés en situar la línea que separa lo normal de lo patológico, “medicalizar” los problemas ordinarios de la vida o dolencias menores, para los que están intentando diseñar fármacos específicos (Moynihan R, 2002). Sin embargo, la responsabilidad de la medicalización es compartida por la sociedad, los profesionales, los medios de comunicación y el ámbito político (Cerecedo Pérez MJ, 2013).

El ámbito de la endocrinología es especialmente vulnerable a una tendencia en la que los nuevos medicamentos son solicitados por personas sanas. Ejemplos manifiestos son la talla baja, el sobrepeso/obesidad, los alimentos funcionales, la reproducción,

el área sexual y el proceso de envejecimiento, rejuvenecimiento o la demanda para el eterno vigor y juventud (Tattersall 2002). Los medios de comunicación y las redes sociales ejercen una gran influencia fijando un modelo cultural de éxito basado en un cuerpo joven y saludable. Como dice el sociólogo alemán Habermas “el cuerpo es una construcción social, se convierte en el receptáculo de los símbolos y valores culturales que predominan, en un momento determinado, en el imaginario de una sociedad”.

Por tanto, ¿tenemos que afrontar la llamada endocrinología cosmética? Todo dependerá de la actitud, interés y reacción de los endocrinólogos a nivel individual pero también necesitamos la reflexión de las Sociedades Científicas Nacionales e Internacionales que redefinan los escenarios de futuro y las líneas de acción estratégicas para la especialidad.

La endocrinología y la salud pública también deben darse la mano, como ejemplo, el efecto de los disruptores endocrinos, moléculas generadas por el hombre en favor del nuevo desarrollo tecnológico, que remedando moléculas naturales como los estrógenos, generan enfermedades, entre otras, como la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico (Héctor TL, 2011; Arrebola JP, Fernández-Soto ML, 2015).

Para terminar estas reflexiones, he de decir que considero que la especialidad de Endocrinología y Nutrición tiene un futuro brillante. Entenderla como diversidad basada en una práctica clínica con la mejor evidencia científica, utilizar la biotecnología para el diagnóstico y tratamiento, pero también, conocer y entender el entorno socioeconómico y cultural en una sociedad dinámica y compleja como la actual.

LA TRANSICIÓN NUTRICIONAL: ANÁLISIS EVOLUTIVO EN UN ENTORNO DE CAMBIO DEMOGRÁFICO Y EPIDEMIOLÓGICO

Es la primera vez que me enfrento a la preparación de un discurso preceptivo como este, y lo asumo con la responsabilidad de ofrecer con capacidad de síntesis y cierta amenidad, algo de ciencia. La elección del contenido viene marcado, como diría el sociólogo Max Weber, por la orientación de la curiosidad; en mi caso, la de tratar de entender e integrar, el diálogo continuo entre hombre y sociedad, teniendo en cuenta las distintas transiciones en el devenir de la historia.

La Medicina y en general, todos los ámbitos de la ciencia, tienen que mirar a su entorno para conocer de dónde partimos y la compleja transformación de la sociedad actual. Los cambios económicos, demográficos, culturales y tecnológicos que han tenido lugar durante el proceso de modernización del siglo XX y su posterior globalización, han modificado muchas cosas, pero entre ellas, los patrones de alimentación y la manera de enfermar. Pero además, existe un nuevo paradigma en la forma de abordar la enfermedad donde la manipulación genética y la computación artificial son las nuevas armas del futuro.

Conocer y analizar estos fenómenos nos ayudarán a establecer nuevos marcos de prevención y estrategias terapéuticas para un hombre y un planeta más saludable.

Vamos a iniciar este discurso intentando contestar a una pregunta clave:

¿QUE ES LA TRANSICION NUTRICIONAL?



“El concepto de transición nutricional, propuesto en la segunda mitad del siglo XX por Barry Popkin, 1993, se enmarca en los importantes cambios que se han dado en los patrones dietéticos y de actividad física en el mundo y la consecuente aparición de las enfermedades crónicas no transmisibles: la enfermedad cardiovascular, la diabetes, el cáncer y las enfermedades respiratorias crónicas. Suponen una carga importante de enfermedad en el siglo XXI”.

Para entenderla, hay que considerar, en su conjunto, otros modelos teóricos de transición: la demográfica y la epidemiológica porque se dan de forma sinérgica con las diferentes fases del crecimiento socioeconómico y cultural contemporáneo (Popkin B, 2001, 2002, 2006).

El primero de estos modelos, el de la **Transición Demográfica**, se difundió en los años 1940, con la publicación del libro editado por Tomas Schultz: *“Food for the World”* (alimentos para el mundo) y tomaba como referencia los cambios observados en las tasas de mortalidad y fecundidad. Se caracteriza por el descenso sostenido de la natalidad y la mortalidad desde niveles altos a bajos, y a largo plazo, en un envejecimiento demográfico.

Este libro recopilaba los resultados de un encuentro realizado en Chicago con el objeto de discutir los problemas del comercio y la oferta mundial de alimentos tras la II Guerra Mundial, e impulsar la creación de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Notestein fue el demógrafo invitado a aquella reunión para informar sobre

la evolución demográfica mundial, y su intervención recogida en aquel libro tuvo una gran repercusión. El objetivo era examinar la evolución demográfica reciente de los países occidentales, y como esta podía reproducirse en un tiempo mucho más breve en otros continentes. También señalaba que estos procesos podían desarrollarse con un menor nivel de crecimiento económico que el observado en los países más avanzados durante su correspondiente transición demográfica.

De esta forma estableció, con los pocos datos demográficos aun disponibles en el año 1940, un orden relativo de los países según la etapa de la transición demográfica en que se encontraban, y, a partir de esta tipología, elaboró nuevas proyecciones del crecimiento demográfico y de la demanda potencial de alimentos, para grandes regiones del mundo. Tras publicarse el texto de Notestein, las referencias al modelo de la Transición Demográfica se multiplicaron en el mundo académico, y en los informes de agencias e instituciones políticas, nacionales e internacionales. En aquellos años, el modelo propuesto, atribuía una gran importancia a la evolución de la caída de la mortalidad en el inicio de la transición demográfica, pero el interés por la evolución de la fecundidad era mayor; en ese momento se consideraba prioritario frenar el crecimiento de la población mediante el control de la reproducción, particularmente en países con crecimientos importantes y con bajo desarrollo económico (proceso realizado en China , India, Latino América a partir de la segunda mitad del siglo XX).

La segunda de las transiciones, *la Transición Epidemiológica*, se formuló en los años 1970 por Omran, y se focalizó en los cambios operados en la incidencia de las enfermedades y en las causas de muerte de la población. El desarrollo histórico de la mortalidad viene definido por tres fases que se corresponden con las causas de muerte: la edad de la peste y el hambre, la edad

de las pandemias retraídas y la edad de las enfermedades degenerativas y las causadas por el hombre llamada “*man made*”. La transición epidemiológica sería el proceso, por el cual disminuye la incidencia de las enfermedades infecciosas y trasmisibles, y aumenta el de las enfermedades crónicas no trasmisibles. Definió, sin embargo, de forma muy imprecisa aquel proceso, porque si bien consideró algunos nuevos factores que aumentaban el riesgo de estas enfermedades, como la contaminación o la sobrealimentación, no tuvo en cambio muy en cuenta que su incidencia también aumentaba con el aumento de la esperanza de vida de la población. No consideró que el descenso de la mortalidad infecciosa también había contribuido a elevar el peso relativo de las enfermedades degenerativas en el cómputo total de las causas de muerte. Además, su previsión sobre la evolución futura de la mortalidad causada por las enfermedades degenerativas, fue muy pesimista. En cambio, Omran fue muy optimista, como era común en los años 1970, con respecto a la evolución futura de la mortalidad infecciosa, que ya era muy reducida en los países occidentales y disminuía a un ritmo rápido en muchas regiones del mundo. Con esta perspectiva de etapas sucesivas, y considerando que la transición epidemiológica ya había concluido en Europa y el resto de países desarrollados a mediados del siglo XX, el autor distinguió entre la transición epidemiológica “*clásica*”, “*acelerada*” y “*retrasada*”, tomando respectivamente como referencia, los casos de Inglaterra/Suecia, Japón, y Chile/Ceilán. También argumentó, como ya se había hecho con la transición demográfica, que la transición epidemiológica en otros continentes sería mucho más rápida que en Europa, como consecuencia de la rápida difusión que estaba teniendo, a escala mundial, los progresos terapéuticos –penicilina y antibióticos- y los programas de inmunización.

La evolución de la mortalidad en las décadas siguientes se desvió sin embargo de forma significativa de las previsiones realizadas en los años 1970, y el anunciado proceso de convergencia

a escala mundial, en los niveles y las estructuras por causas de la mortalidad, no se produjo como se esperaba. En primer lugar, el retroceso de la esperanza de vida en los países del África subsahariana ha demostrado que el declive de la mortalidad infecciosa se había valorado de forma demasiado optimista, y que la tendencia decreciente que se había observado, en los países desarrollados, no debía de considerarse por tanto un proceso definitivo. En segundo lugar, la evolución negativa de la esperanza de vida en los países de Europa del Este, y su creciente distanciamiento del resto de Europa, también ha mostrado la vulnerabilidad de los sistemas de salud, y, en algunas ocasiones, la reversibilidad de las transiciones demográfica y epidemiológica. En tercer lugar, el importante retroceso de la mortalidad por enfermedades degenerativas, y sobre todo cardiovasculares, en los países desarrollados, ha obligado a revisar, al alza, los valores proyectados de la esperanza de vida para estos países.

El modelo de la transición epidemiológica se ha visto cuestionado por la evolución observada de los indicadores de salud, y, por esta razón, distintos autores han propuesto su revisión, con la incorporación, por ejemplo, de una nueva etapa que denominan de “*retraso de las enfermedades degenerativas*” (Olshansky y Ault, 1986). De esta forma, el proceso de convergencia que anunciaba aquel modelo se retrasa ahora, con el añadido de esta nueva etapa para los países desarrollados, y con el estancamiento o aumento de los niveles de mortalidad en otras regiones del mundo. Por último, nuevas investigaciones de orientación más histórica realizadas en las últimas décadas, han mostrado la existencia de fluctuaciones significativas de la mortalidad, a medio plazo, en los países desarrollados, con anterioridad al descenso secular de esta variable, y han puesto así de relieve la dificultad de identificar, de forma precisa, el momento inicial y las causas de aquel proceso de transición (Schofield, Reher y Bideau, 1991).

El modelo teórico de la Transición Nutricional, ya comentado previamente, integra de forma elegante los conceptos previamente comentados, y además, tiene también en cuenta los cambios que la modernización y el desarrollo económico introduce, de forma transversal, en el modelo.

Esto es una historia de cambio en los patrones alimentarios, de ejercicio y de composición corporal que se han dado en el hombre desde el paleolítico.

En una primera etapa, ligada a las sociedades de cazadores-recolectores, y anterior a la revolución neolítica que el autor denomina de “*recolección de comida*” la dieta era variada y saludable, no procesada, comían poca grasa; era una población delgada pero robusta. La mortalidad por infecciones o causas naturales hacían que la esperanza de vida fuera corta. El asentamiento y la iniciación del monocultivo, favorecieron las hambrunas y la malnutrición por lo que se denomina “*etapa del hambre*”, con un patrón alimentario basado casi exclusivamente en los cereales, muy pobre en proteína animal y poco variada. Presentaban una mortalidad alta e inestable, sobre todo materno-infantil, una elevada incidencia de pandemias infecciosas y una corta esperanza de vida. Según la evidencia arqueológica, la revolución agrícola no fue tan exitosa como nos dijeron ya que la salud empeoró de manera estrepitosa. En palabras del popular escritor y fisiólogo evolucionista Jared Diamond, “*fue el peor error de la historia del Hombre.*”.

La etapa denominada de “*recesión del hambre*”, iniciada en la Europa Atlántica en la segunda mitad del siglo XVIII, coincide con el inicio de la revolución industrial, la segunda revolución agraria y la expansión del comercio, que consiguen una reducción importante del hambre, de la escasez y la diversidad de alimentos, aunque de manera desigual según países y continentes.

Hay un incremento poblacional en Europa fundamentalmente por el importante descenso de la mortalidad y de las enfermedades infecciosas y en una segunda fase de la natalidad.

La cuarta etapa es la que Popkin denomina “*preeminencia de las enfermedades no transmisibles*”, caracterizada por la creciente difusión de un nuevo patrón alimentario escaso en fibra, y con incremento de grasas procedentes de animales, azúcares añadidos y alimentos procesados. La obesidad y la diabetes, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares son las principales cargas de enfermedad. La pirámide poblacional se invierte, y la esperanza de vida alcanza cotas insospechadas.

Para el autor todavía cabe la esperanza de que todo cambie y añada una última etapa que llama de “*cambio de comportamiento*”, que deduce de los cambios en la patrones alimentarios y de estilo de vida observados, desde finales del siglo XX, en algunos grupos de población de los países occidentales, y que habrían contribuido a retrasar la progresión de las enfermedades no transmisibles y a aumentar la esperanza de vida a edades más avanzadas.

Para la descripción de los distintos patrones utiliza, como referencia, los procesos de cambio observados en los países desarrollados de los que disponemos de mayor número de datos sobre el consumo de alimentos, y otras variables como la estatura y el cambio de composición corporal. Asimismo, también utiliza el ejemplo de Japón para ilustrar la rápida difusión de la transición nutricional en otros continentes después de la II Guerra Mundial, y para mostrar que este proceso, como en los casos de las transiciones demográfica y epidemiológica, puede producirse en condiciones sociales y de crecimiento económico distintas a las de los países europeos. Por último, dos problemas que preocupan especialmente a Popkin son: que la aceleración de la transición nutricional en los países pobres produzca, de forma simultánea

y en distintos sectores de su población los inconvenientes de las dietas del pasado -la desnutrición- y de la dieta occidental contemporánea -la sobrealimentación- y que esta situación se produzca, además, mientras las tasas de crecimiento demográfico son aún elevadas (Popkin B, 2009).

Pero ¿qué ha pasado con la actividad física?

La tecnología ha disminuido el gasto energético para producir bienes y servicios. Uno de los cambios más inexorables con la industrialización es el menor uso de la energía humana para producir más capital-manufacturación intensiva, pasando a ser una actividad más sedentaria. La distribución sectorial de una fuerza de trabajo hacia la industria y los servicios se ha acelerado en todo el mundo. El sector de la agricultura se ha visto superado por la industria y los servicios. *“El mundo se ha hecho sedentario; es como si estuviéramos predestinados a ahorrar esfuerzo y energía”*.

¿Qué tienen estos modelos en común además del nombre?

En primer lugar, los tres describen, mediante una sucesión de etapas, los cambios observados desde finales del siglo XVIII en la dinámica demográfica, en la manera de enfermar y en los patrones alimentarios y de estilo de vida, en los países desarrollados.

En segundo lugar, los tres modelos consideran que aquellas etapas, con mayor o menor retraso, se repiten en todas las regiones del mundo, es decir son universales. Pero, ¿hay elementos diferenciadores en la transición nutricional entre países con mediano-bajo ingresos con relación a los más industrializados? Realmente difieren en la velocidad en el cambio: en los primeros,

las modificaciones en los patrones de consumo y de actividad física, la urbanización y la transformación de la pirámide poblacional están ocurriendo en 10 - 30 años, mientras que en Europa los cambios se han dado a lo largo de un siglo. Un hallazgo de importancia es que, al mismo nivel de ingresos, la adquisición de alimentos con mayor contenido en grasas vegetales, relativamente económicos, azúcares refinados y comida procesada, es mucho mayor. Además, los medios de comunicación y las nuevas tecnologías de la información y la comunicación están modificando el comportamiento alimentario y la cultura nutricional. Otro aspecto es que la coexistencia de sobrepeso y bajo peso a nivel de la comunidad y del hogar traduce la presencia de inseguridad alimentaria además de una desigualdad en el balance energético.

Estos modelos se diseñaron con el propósito de realizar previsiones, y de diseñar nuevas políticas económicas, sociales y de salud, que se observaban tras la Segunda Guerra Mundial, especialmente en los países en vías de desarrollo. Se precisaba definir aquellos aspectos del crecimiento económico contemporáneo, que actuaban como variables independientes de los procesos de transición. Se utilizó preferentemente la evolución de la renta, y por tanto, el crecimiento económico, pero nuevas aportaciones matizaron después la relación causal que se estableció, entre ingresos e indicadores demográficos, de la salud y la alimentación. La investigación posterior desde las Ciencias Sociales y la epidemiología de la Salud, han demostrado que los factores que han impulsado los cambios observados en la evolución de estas variables, no han sido solo la renta y el crecimiento económico, sino que hay otros vectores que interactúan en los modelos y están relacionados con las condiciones educativas y culturales; el marco institucional; los progresos científicos y técnicos, especialmente con respecto al precio, producción y distribución por grandes compañías de los alimentos y en las últimas etapas, los conocimientos y condicionantes sobre nutrición y salud de la población.

Stages of the Nutrition Transition

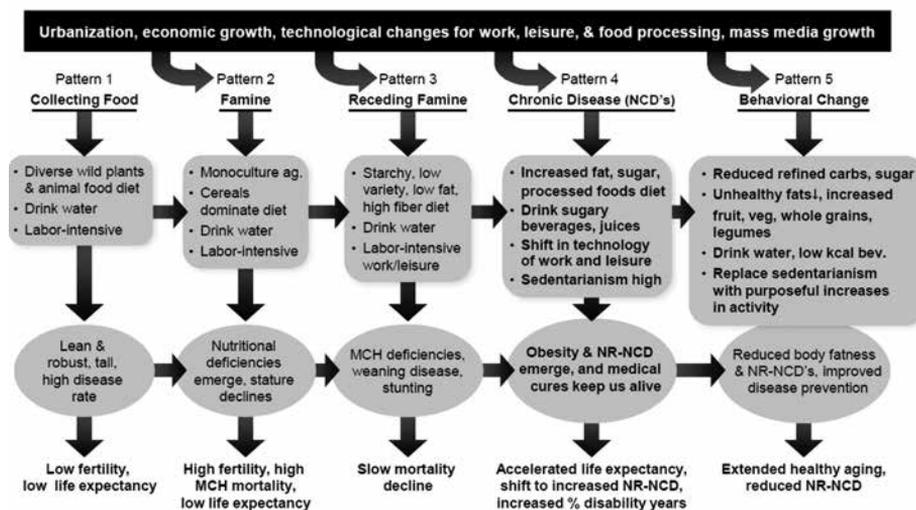


Figura 1: Modelo de Transición Nutricional. Popkins B. Am J Clin Nutr; 2006

MCH mortality: alta mortalidad materno-infantil. **NR-NCD:** enfermedad crónica no trasmisible –relacionada con la nutrición

LA TRANSICIÓN NUTRICIONAL EN LOS PAÍSES EMERGENTES Y MENOS DESARROLLADOS. LA PANDEMIA DE LA OBESIDAD Y LA DIABETES

La obesidad y el sobrepeso han alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial. La obesidad es considerada por la Organización Mundial de la Salud como “*la principal epidemia no infecciosa del siglo XXI*”; los datos confirman su aumento, tanto en los países ricos como en los de economías emergentes (OMS, 2018).

La prevalencia de la obesidad en adultos se ha triplicado entre 1975 y 2016. La obesidad infantil, por su parte, es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI, multiplicándose por 10 en los últimos cuarenta años.

Más de 1.900 millones de personas, mayores de 18 años, tienen sobrepeso y 500 millones son obesos. Pero existe la paradoja, de que en algunas regiones, coexiste la obesidad con la malnutrición. Según datos recientes de la FAO, entre 800 y 1000 millones de personas están desnutridas (FAO, 2015) y unos 2.000 millones tienen un “*hambre oculta*” con deficiencias de micronutrientes como hierro, yodo, retinol, zinc, vitamina D y calcio.

A principios de este año, la revista *The Lancet* publicó un análisis combinado de las tendencias en el índice de masa corporal, entre 1975 y 2014, de la población adulta de 200 países. Según ese estudio, en el mundo había, en 1974, un total estimado de 105 millones de adultos obesos. Para 2014, ese número se había disparado a 640 millones, una cifra más de seis veces mayor. La conclusión general de este análisis es realmente preocupante (NCD Risk Factor Collaboration, 2016).

La diabetes es igualmente una de las mayores crisis de salud mundial que afronta el siglo XXI. La región de Asia y el Pacífico se consideran el epicentro de la crisis de la diabetes. En los países que la conforman, las personas suelen desarrollar la enfermedad a edades más tempranas y presentan una mayor morbilidad y mortalidad que en los países de altos ingresos.

La OMS estima que el número de adultos con diabetes casi se ha cuadruplicado desde 1980, pasando de 108 millones en ese año (4.7%) a 422 millones (8.5%) en 2014. Más de la mitad de esas personas no son conscientes de su condición de enfermos, y el número de afectados que no reciben ningún tipo de tratamiento es incluso mayor (http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/).

Por primera vez en la historia, el rápido crecimiento de la prosperidad está haciendo enfermar a muchas personas recién

salidas de la pobreza. Esto está ocurriendo en países con pocos recursos y con sistemas de salud que carecen de la oportuna capacidad de respuesta porque no hay cobertura sanitaria universal.

Hasta las últimas décadas del siglo XX, los problemas alimentarios de los países en desarrollo tenían que ver eminentemente con las consecuencias de la desnutrición, en especial el retraso del crecimiento en los niños y la anemia en las mujeres en edad fértil.

Estamos presenciando la aparición de “*entornos obesógenos*” en estos países de bajos y mediano ingresos, promovidos por toda una serie de políticas comerciales internacionales, subvenciones agrícolas, estrategias publicitarias agresivas —dirigidas también a los niños—, grupos de presión políticamente poderosos e inversiones destinadas a distorsionar la evidencia científica (Swinburn, 2011).

En la segunda mitad del pasado siglo se produjo la globalización de todo el sistema agroalimentario (Hawkes C, 2006). Las industrias del sector, siguiendo los presupuestos de eficiencia del fordismo, y favorecidas por las diferentes políticas gubernamentales, consiguieron aumentar la producción alimentaria a gran escala, reducir los costos y el precio final de los alimentos para favorecer su penetración mundial. Se desarrollaron en ese sentido técnicas para cultivar hortalizas sin suelo y se promovieron sistemas de producción animal intensiva para atender la creciente demanda de productos lácteos y cárnicos de bajo costo.

Pero ya en el informe publicado en 2005 por la Comisión PEW, titulado “*Putting meat on the table: industrial farm animal production in America*”, se describían las nefastas consecuencias sobre el ecosistema y el cambio climático de esas prácticas, ya que estas granjas necesitan un gran consumo de agua y producen

casi un 35% de los gases con efecto invernadero dificultando la sostenibilidad del planeta.

Tras una serie de fusiones y adquisiciones de gran repercusión mediática, la agroindustria es ahora un complejo industrial mundial operado por grandes multinacionales que controlan la cadena agroalimentaria, desde las semillas, los piensos y los agroquímicos a la producción, transformación, comercialización y distribución de los alimentos en grandes supermercados.

La supremacía y el poder de este complejo industrial son inmensos, lo que ayuda a comprender por qué la comida basura, altamente procesada, y además muy barata, se está convirtiendo en la nueva alimentación básica del planeta.

Una consecuencia directa es la suplantación en África y Asia de un antiquísimo sistema alimentario, mantenido por pequeños agricultores y granjeros, que desde tiempos inmemoriales ha proporcionado comida a millones de personas. A las autoridades municipales ahora les resulta más barato importar alimentos procesados que recoger productos frescos en terrenos cercanos.

En un mundo sumido en un sinfín de incertidumbres, las consideraciones económicas, comerciales e industriales pueden dominar la agenda nacional e internacional y anular el interés superior de la salud pública.

Pero ya se vislumbran algunos avances.

En 2013, la Comisión del Codex Alimentarius, en su programa conjunto de la FAO con la OMS, y cuyo objetivo es proteger la salud del consumidor y asegurar la aplicación de prácticas equitativas en el comercio de los alimentos estableció, en sus directrices internacionales sobre etiquetado nutricional, *“la obliga-*

toriedad de indicar las cantidades totales de azúcares, sodio y grasas saturadas”.

En una de las recomendaciones más contundentes de la Comisión de la OMS para acabar con la obesidad infantil se hace un llamamiento a los gobiernos para “*aplicar un impuesto eficaz a las bebidas azucaradas*”. La OMS recomienda que, para surtir efecto, el impuesto en cuestión debería incrementar el precio del producto, en al menos, un 20%.

La FAO también está preocupada con la rápida difusión de la obesidad y el sobrepeso y algunos de sus representantes dicen:

“Ya sabíamos que el mundo producía suficientes alimentos para todos. Desafortunadamente, los alimentos no siempre llegan a quienes más los necesitan”. (Bárbara Burlingame).

“Consideramos la obesidad un problema importante que necesita tratarse, a la vez que el problema de la subalimentación”, El hambre es una consecuencia, la obesidad, otra. (Prakash Shetty).

El número de personas con sobrepeso supera al de los desnutridos por primera vez en el mundo.

Si contamos la historia del hombre desde el principio, la preocupación por “el hambre” y la búsqueda de alimento para subsistir ha sido una peripecia en la que se ha invertido mucho tiempo, mucha actividad, mucho ingenio e incluso dosis de erotismo, recordemos a Eva con Adán animándole a comer la fruta del árbol prohibido.

La historia real, pero también, la mitología o la literatura de ficción ofrecen numerosos ejemplos de esa búsqueda y de

cómo se ha planteado la solución alimentaria para una sociedad presente o imaginada. En la Biblia, ya se habla de un alimento denominado “pan del cielo” (maná), blanco y de gusto agradable, que llueve del cielo todos los días para alimentar a los israelitas durante los 40 años que duró su huida de Egipto en busca de la tierra prometida.

Filósofos y pensadores como Tomás Moro en su libro *Utopía* (1518), Francis Bacon en la *Nueva Atlántida* (1626) o Étienne-Gabriel Morelly en su *Código de la Naturaleza* (1755), escribieron sobre sociedades idílicas, utópicas, visualizando una existencia plácida para el hombre, un mundo de abundancia, donde hay alimentos para todos en una relación armónica con la naturaleza.

Desde un planteamiento demográfico, más científico aunque con un punto imaginativo y predictivo, el economista inglés Tomas Malthus, en su ensayo “*Sobre el principio de la población*” de 1798, desarrolla la influyente teoría de los problemas que la falta de alimentos depararía a la humanidad. Propuso la llamada Ley de Malthus, de forma que la población crecería de manera exponencial y la producción de alimentos de forma aritmética, esto causaría una situación de pauperización y economía de subsistencia que podría desembocar en una extinción de la especie humana, hecho que Malthus situó para el año 1880.

Malthus escribía: “*No veo manera por la que el hombre pueda eludir el peso de esta ley, que abarca y penetra toda la naturaleza animada. Ninguna pretendida igualdad, ninguna reglamentación agraria, por radical que sea, podrá eliminar, durante un siglo siquiera, la presión de esta ley, que aparece pues, opuesta a una sociedad cuyos miembros, puedan todos tener una vida de reposo, felicidad, relativa holganza, sin ansiedad ante la falta de provisión de medios de subsistencia para ellos y sus familias*”.

Afortunadamente erró en su teoría porque no llegó a ver con sus ojos la importante revolución agrícola y su efecto en la producción de alimentos, amén del efecto que sobre la merma en la población tuvo el descenso de la natalidad en aquellos con rentas más altas, las guerras, ni otros imponderables como las epidemias.

Pero el miedo malthusiano al crecimiento excesivo de la población y la falta de alimentos aparece de nuevo tras la II Guerra Mundial, con la publicación del libro de Ehrlich en 1968, *“The Population Bomb”*, anunciando que el mundo podía perecer de hambre, si no se tomaban rápidas medidas para controlar el crecimiento de la población.

Garret Hardin, en un artículo famoso publicado en *Science* en 1968, sostenía que la única manera de evitar la *“misericordia de la superpoblación”* era *“renunciar a procrear y hacerlo muy pronto”*.

El más influyente de estos avisos, fue, sin duda, *“Los límites del crecimiento”*, el informe al Club de Roma, publicado en 1972, y que afirmaba: *“si se mantienen las tendencias actuales de crecimiento de la población mundial, industrialización, contaminación ambiental, producción de alimentos, y agotamiento de los recursos (petróleo), este planeta alcanzará los límites de su crecimiento en el curso de los próximos 100 años”* (Gallego Martínez D, 2016).

¿Cuál fue el catalizador para que todas estas predicciones no se cumplieran?

Además de las ya comentadas, con la llegada de la Revolución Verde del siglo XX, entramos directamente en otro tipo de transición: la tecnológica y agrícola. El concepto clave es el

aumento de los rendimientos agrícolas por hectárea cultivada. Algunos de los logros más espectaculares fueron el desarrollo de variedades de trigo, arroz y maíz, resistentes a los climas extremos y a las plagas y a partir de los años 70 estas mejoras se extendieron a Latinoamérica y Asia. Estos países que hasta entonces habían sido deficitarios en la producción de alimentos, pasaron, incluso, a ser exportadores (Cussó y Garrabou, 2007).

Por tanto, el desafío ya no es el acceso a los recursos alimentarios como auguraban algunos. Estamos frente a un auténtico “giro copernicano” o “revolución alimentaria”. Podríamos decir que, *“en ningún otro momento de la historia, los hombres han comido tanto y tan variado ni han estado tan saciados. Se puede comer de todo, en cualquier lugar y en cualquier momento a unos precios impensables hace unas décadas”*.

En el año 2008, la FAO estimó la ingesta energética mundial en 2760 Kcal/persona/día. Esta cifra promedio no refleja el desequilibrio entre regiones o países ya que en el continente americano por ejemplo, el consumo oscilaba entre las 3620 Kcal/persona/día en Estados Unidos y las 1870 Kcal /persona/día en Haití, por no señalar que en diversos países de África subsahariana no se alcanzaban las 1500 Kcal/persona/día. A pesar de tales variaciones y según las mismas fuentes, el consumo calórico se ha incrementado universalmente desde 1964 y con un ritmo más acelerado a partir del año 2000. Paradójicamente este aumento ha sido proporcionalmente mayor en los países con bajos y medianos ingresos respecto a los industrializados y muy llamativo en los ubicados en el este de Asia e India (<http://www.fao.org/nutrition>).

Como se desprende de los informes de la FAO, en las poblaciones con menor grado de desarrollo la alimentación es deficitaria en calorías y se basa fundamentalmente en los cereales.

Conforme el poder adquisitivo mejora, aumenta la disponibilidad de alimentos y se consume una dieta más energética y variada; así, una vez cubiertas las necesidades básicas, se supera la desnutrición, y la morbimortalidad por enfermedades infecciosas disminuye. Sin embargo, pocas sociedades se mantienen en este estadio de equilibrio y a poco que su economía lo permita, cruzan la línea para caer en exceso de ingesta calórica.

Patrones culturales y alimentarios globalizados

Si analizamos los patrones alimentarios, podemos decir que influidos por la publicidad y la globalización de los mercados, la inmensa mayoría de las poblaciones actuales, tienden a seguir un patrón alimentario homogéneo, despreciando u olvidando lo propio y tradicional. Los nuevos patrones de consumo, copiados y exportados del mundo occidental, se caracterizan, a grandes rasgos, por la disminución en la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono complejos y fibra (pan, cereales, pastas, legumbres, patatas) a favor de los que contienen azúcares refinados y añadidos, lácteos y productos de origen animal. De este modo se incrementa el consumo de calorías, proteínas y grasas de origen animal que abundan en los productos cárnicos y en los alimentos industrialmente procesados.

La oferta global está también asociada a la pérdida de la cultura alimentaria propia. Si nos ajustamos a los datos de gasto alimentario, y aunque sólo reflejen una parte de lo que está pasando con la alimentación, sí parece que las sociedades tienden a converger difuminando sus especificidades alimentarias y desapareciendo la brecha de clases que en algunas sociedades tenía el consumo alimentario. Así, a medida que se desarrolla un país va disminuyendo el porcentaje que los hogares dedican a la alimentación doméstica y aumentando el presupuesto familiar para

la alimentación fuera del hogar. Estas tendencias son compartidas por una buena parte de los países desarrollados y muestran un entorno alimentario homogéneo, al menos en términos de gasto (Díaz Méndez y García Espejo, 2012).

Merece la pena comentar que esta homogenización social a veces desaparece y se intercalan ciclos de disparidad-homogenización-disparidad en la elección de los alimentos. Podemos explicarlo atendiendo a la conformación de un nuevo marco cultural en las sociedades de consumo, cada vez más variadas y complejas y con mayor preocupación sobre los efectos de la comida en la salud o el medioambiente. Otra variable a considerar sería la brecha intergeneracional en los patrones de consumo (Gil E, Fernández-Soto ML, 2007).

La macdonalización de las sociedades es un fenómeno global que invade las sociedades desarrolladas. Tiene unas características determinadas que las expresa muy bien el sociólogo George Ritzer (1993) en su libro *“Macdonalización de la Sociedad”* y que aquejan a las sociedades de consumo, donde prima la velocidad y lo que es rentable. En primer lugar la eficacia, ya que satisfacen nuestro apetito de la forma más rápida y eficaz posible, convirtiéndose en un símbolo de la cultura de la velocidad. También nos ofrece un servicio donde prima el más por menos y se trata de asimilar cantidad con calidad. Los alimentos consumidos son siempre los mismos, de sabor y de cantidades idénticas, sin que importe el lugar ni el momento del consumo, así el *“modelo macdonald”* elimina la incertidumbre. Por último se hace un férreo control sobre el individuo a partir de la tecnología organizando el espacio para que haya un consumo rápido, los operarios solicitan la comanda de una manera que tienes que estar muy atento a lo que pides y en ningún caso hay espacio a cambiar de preferencias pues perderías rápidamente el turno.

Otro de los elementos claves es el consumo de alimentos con mayor densidad energética, estamos ante el fenómeno del “*excesivo consumo pasivo*”, debido más a la calidad que a la cantidad de lo que comemos. La grasa, con mayor contenido energético que las proteínas y los hidratos de carbono, es predominante en la mayoría de las comidas en nuestras sociedades; y sobre todo, son promocionadas por las empresas de comida rápida y la restauración. Otros productos que aumentan “*el consumo pasivo*” son los alimentos azucarados y snacks (helados, repostería.), que combinan un alto contenido en azúcares simples y en grasas. No podemos olvidarnos de las bebidas blandas, chucherías, con gran poder hedónico, muy gustosos y atractivos al paladar. Son altamente adictivos desde la infancia y se favorece por el bombardeo continuo en TV, radio y redes sociales; en la accesibilidad a esos alimentos en el mercado y en general en la presión consumista a la que los niños y jóvenes son más vulnerables (Campos MM-Fernández Soto ML, 2012; Serrano Ríos M, 2009; Tojo R, 2007).

Curiosamente los primeros anuncios de la coca -cola en EEUU representaban a infantes con la siguiente frase publicitaria “*hay que empezar a tomarla cuanto antes mejor*”. (Popkin B, 2003, Bray G, 2014). Son de destacar también los carritos blancos que la empresa Nestlé lleva a los barrios más marginales de Brasil con snacks azucarados que hacen las delicias de niños y mayores.

CHINA: un ejemplo paradigmático de un país con una transicional nutricional acelerada

Si podemos hablar de un país paradigma de una modernización y una transición nutricional acelerada, ese es China, sin lugar a dudas. Por tanto, me van a permitir que hagamos un viaje virtual hasta allí y veamos las profundas transformaciones que se han dado en los últimos treinta años.

Las reformas económicas (no políticas) y la apertura al exterior que realiza Deng Xiaopin en 1978 (Mesnier, 2007) generaron una transformación profunda en la sociedad China a partir de las cuatro modernizaciones del Estado —agricultura, industria, ciencia/tecnología y defensa nacional. Deng Xiaoping ya advirtió: “*Cruzar el río en la medida en que haya rocas para afirmarse*”. Pero las rocas han resultado montañas donde agarrarse. Podemos decir que China ha llegado a la cuarta etapa de la transición nutricional, demográfica y epidemiológica que hemos reseñado previamente y se ha posicionado como la segunda economía del mundo, después de Estados Unidos, según estadísticas del Fondo Monetario Internacional. Datos de este año sitúan su crecimiento en un 6.5% del PIB. Estas transformaciones reflejan tanto mutaciones macroeconómicas como cambios culturales de la población (Foro Económico Mundial, 2018).

Por ello, nos preguntamos: ¿cuáles han sido los principales vectores que recorren las diferentes transiciones en China?

- ✓ **Economía:** entra a formar parte de los líderes mundiales de acuerdo a su crecimiento económico y a un modelo dirigido al consumo de masas.
- ✓ **Tecnología e innovación:** ha pasado de ser manufacturador a líder en la innovación digital, investigación y en construcción de grandes infraestructuras.
- ✓ Proceso de **urbanización** con importante éxodo de la población de las zonas rurales a las ciudades. Para el 2027, el 70% de la población residirá en áreas urbanas. Esto ha creado desigualdad e inequidad entre el medio rural y el urbano.
- ✓ Si hay un fenómeno que merece mención especial es la aparición de una **clase media orientada al consumo de**

masas, debido al aumento de los ingresos domésticos y al menor ahorro. Para el 2027 esta clase media significará el 65% de los hogares, y el consumo crecerá una media del 6% anual. Actualmente existe una desigual distribución de la renta con sectores con débil capacidad de compra.

- ✓ **Indicadores de renta y consumo:** consumo preferente de aparatos domésticos (lavadora, frigorífico, TV) ordenador, teléfonos móviles y coche.
- ✓ **Educación:** del único hijo, “*pequeño emperador*” (generación de 1990s y 2000s,) sobre ellos se ponen grandes expectativas para su futuro y “*mimo excesivo*.”
- ✓ **Actividad física:** disminución del ejercicio en el trabajo y en el ocio
- ✓ **Transición demográfica:** disminución de la mortalidad y la natalidad con aumento de esperanza de vida al nacer. Hasta hace unos años había un férreo control de la natalidad, con la política del hijo único, que se ha ido flexibilizando. La población mayor de 60 años, se estima que para el 2027 será de un 22% (100 millones de habitantes) con nuevos nichos de consumo.
- ✓ **Transición nutricional:** El patrón de consumo y las conductas alimentarias se han transformado profundamente entre 1991 y el 2011. Tras las hambrunas y de un consumo basado en granos, un sistema de racionamiento y de pequeñas tiendas con productos locales, se ha pasado a un patrón alimentario propio de la sociedad occidental, (*macdonalización y cocacolonización*), con aumento de sal, azúcares y grasas saturadas (Zhai FY, 2013). El consumo tradicional de arroz se ha visto modificado por la incorporación de otros productos, como lácteos (prác-

ticamente de consumo inexistente), frutas, soja para la producción de aceite, carne de cerdo y cereales. La leche no tenía una imagen social adecuada para su consumo generalizado, era un alimento más propio de situaciones especiales (en enfermedad).

- ✓ **Transición epidemiológica:** Aumento importante de la prevalencia e incidencia de diabetes y obesidad. Problema de salud pública con aumento de costes sanitarios. Aunque se han hecho esfuerzos en políticas de cobertura sanitaria, esta no es universal. En 2013 la Asociación Médica de los Estados Unidos publicó en su revista un informe elaborado por investigadores chinos sobre la prevalencia y el control de la diabetes en su país. En base a los resultados de una encuesta nacional de amplio alcance, los autores estimaron que en China hay más de 114 millones de adultos diabéticos, lo que supone una prevalencia en la población adulta de casi un 12%. Menos de un tercio de los encuestados eran conscientes de padecer esta afección y solo una cuarta parte confirmó recibir el pertinente tratamiento. Probablemente la conclusión más impactante del estudio es que, según sus estimaciones, cerca de la mitad de toda la población adulta de China tiene prediabetes, lo que supone otros 493 millones adicionales de personas en riesgo de padecer esta enfermedad, con todas sus costosas complicaciones. Según estimaciones del Ministerio de Salud de China, en 2012 la obesidad afectaba ya a nada menos que 300 millones, de una población total de 1200 millones. China, la segunda mayor economía del mundo, compite ahora con los Estados Unidos por el puesto de nación con el mayor número de habitantes con sobrepeso.

Una peculiaridad, de base cultural, y que los diferencia de los países europeos y norteamericano, es que el sobrepeso y la

obesidad están ligados a un modelo de éxito: indican prosperidad, fortuna y felicidad. No se han planteado todavía la idea de una “*dieta prudente*”.

La Dra. Margaret Chan, ex Directora General de la Organización Mundial de la Salud, en su discurso en la Academia China de Gobernanza, en el año 2014, resumía de forma general todos los axiomas que caracterizan el proceso de modernización y los costes en salud de la población china.

“China es percibida cada vez más como un modelo de desarrollo a diversos niveles. El país más poblado del mundo aprovechó el crecimiento económico constante para sacar a millones de sus ciudadanos de la pobreza. Pero China, como todas las regiones del mundo, se enfrenta a nuevas y enormes amenazas, como las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Su coste para la salud y la sociedad son lo suficientemente importantes para hacer que los progresos recientes se estaquen o incluso se inviertan.”

La generación que creció en la pobreza de las zonas rurales, en las que había demasiado poco de comer y los empleos entrañaban trabajos manuales duros, ahora vive en un apartamento en un edificio alto de la ciudad, tiene un empleo sedentario, un coche barato y el cambio de la dieta tradicional a una dieta occidentalizada, rica en grasas, azúcar y sal, el envejecimiento de la población y el mayor consumo de tabaco y alcohol”.

LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES: LA SALUD GLOBAL EN RETROCESO EN EL SIGLO XXI

Una de las sombras de la transición nutricional es el cambio, ya mencionado, en la forma de enfermar, siendo las ECNT las más prevalentes a nivel global. El principal organismo internacional

encargado de velar por la salud, la OMS, lleva tiempo preocupado y lanzando programas, acciones estratégicas e intentando convencernos de su magnitud y carga de enfermedad en el siglo XXI.

En el 2018, la OMS ha publicado el último informe de la Comisión Independiente de alto nivel sobre las ECNT y vuelve a insistir en que es HORA DE ACTUAR.

Ya conocemos lo que está pasando: Seis de los siete primeros determinantes de la mortalidad en el mundo están relacionados con tres parámetros fundamentales: como comemos, como bebemos y como nos movemos. El consumo disminuido de frutas y verduras, la ingesta elevada de sal, de azúcares y alcohol, el hábito de fumar y la inactividad física, son los principales factores de riesgo modificables que se relacionan de forma muy directa con la prevalencia de estas enfermedades, especialmente las enfermedades cardiovasculares (ECV), la diabetes mellitus tipo 2, el cáncer y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (WHO Global Observatory Data, 2018).

Ya conocemos los números: Las ECNT matan a 40 millones de personas al año, lo que supone el 70% de todas las causas de muerte a nivel global. 15 millones de muertes afectan a personas entre 30 y 69 años, y más del 80% de estas muertes prematuras ocurren en países con bajos y medios ingresos. Tan solo aplicando los conocimientos actuales, la mortalidad por estas enfermedades podría reducirse en un 50% (Ghebreyesus T A, 2018).

Tras años de discusión y debate, la Asamblea General de Naciones Unidas adopta los Objetivos para un Desarrollo Sostenible que sustituyen a los objetivos del desarrollo del Milenio, (2000-2015). En la Agenda 2030, audaz para la humanidad, establece en su meta 3.4, *“el control y la prevención de las ECNT y la reducción en un tercio la mortalidad prematura por estas enfermedades,*

promover la salud mental y el bienestar” (United Nations, 2014). Los países menos desarrollados sufren en mayor proporción estas consecuencias de modo que la falta de productividad y los costos individuales y nacionales constituyen importantes obstáculos para la reducción de la pobreza y el desarrollo sostenible.

Cumplir la agenda, exigiría, a su vez, medidas audaces y compromiso político por parte de los jefes de Estado y de Gobierno, pero estas metas, desgraciadamente, no se están cumpliendo; las medidas nacionales son desiguales, las inversiones son pequeñas y no se movilizan fondos a nivel internacional. Las políticas y los buenos deseos son muchos, pero la legislación y los recursos para aplicarlas escasos, especialmente en el mundo en desarrollo. Es necesaria la colaboración entre sectores distintos del de la salud (colaboración multisectorial) y entre el gobierno y los actores no estatales (colaboración intersectorial) para el cumplimiento de las metas previstas en la Agenda (Figura 2). Se ha demostrado que las inversiones son costo-eficaces, por cada dólar invertido se retornarían hasta 7 dólares.

En palabras del Prof. Majid Ezzati, uno de los autores del informe NCD Countdown 2030, producto de la colaboración de la revista británica *The Lancet*, la Organización Mundial de la Salud, el Imperial College of London y la alianza NCD: “*A pesar de los compromisos internacionales y las agencias de cooperación internacional, los gobiernos hacen menos de lo que se espera de ellos para reducir estas muertes prematuras*”. Cada región tiene una mezcla de países que están progresando y otros que se encuentran estancados o en deterioro. Había esperanzas de que Latinoamérica y el Caribe tuvieran una disminución de enfermedades crónicas mayor de lo apreciado”.

Los informes son pesimistas: han subrayado que la mayoría de los países del mundo no cumplirá lo pactado, lo cual,

a nivel global, es muy preocupante, porque además de África, entre los países que van a tener una carga importante de mortalidad prematura se encuentran China e India, los dos países más poblados del mundo.

No se evaluaron las causas de la falta de progreso, pero se atribuyen de forma general al empeoramiento (o al menos falta de mejora) de los principales factores de riesgo, como presión arterial, diabetes, obesidad, uso de alcohol y tabaco, y dificultades para prevenir, tratar o controlar las enfermedades por falta, en muchos países, de una cobertura sanitaria universal. No podemos olvidar que la salud es un derecho.

“Hay gran espacio de mejora en el diagnóstico y tratamiento, y los atajos y la creatividad son bienvenidos, pero podrán ser insuficientes si los países no implementan y mantienen las políticas necesarias para alcanzar el objetivo de disminuir las ECNT”, nos dice el informe.

Para acelerar la reducción de las muertes prematuras los autores piden políticas e intervenciones que disminuyan el consumo de tabaco y alcohol, incluidas las medidas fiscales y reglamentarias, como los impuestos, las etiquetas de advertencia, la restricción de la disponibilidad y la prohibición de la comercialización, la publicidad y el consumo en espacios públicos.

El hecho es que, por ahora, más de la mitad de los países del mundo no respetará sus promesas ni siquiera diez años más tarde de lo esperado. Los nombres de quienes no cumplen están en la lista de *The Lancet* con un objetivo: *“Hacer rendir cuentas es en parte nombrar y avergonzar”*, según la nota editorial al informe publicado. . El futuro dirá si cumplen su promesa de *“ser un punto de inflexión en la historia”*.



Figura 2. Metas para prevenir y controlar las Enfermedades Crónicas no Transmisibles. OMS, 2014

LA TRANSICIÓN NUTRICIONAL ENTENDIDA DESDE LA INTERACCIÓN ENTRE GENES Y MEDIOAMBIENTE: UNA HIPOTESIS EVOLUTIVA

Según Esteller (2008): *“Nosotros no somos nuestros genes, pero estos, son parte de nuestra historia”*

Además de la relación ya comentada entre hombre-sociedad, los seres humanos también somos el producto de un diálogo continuo a través de millones de años, entre algo interno que nos identifica, nuestro genoma, y el medio ambiente incluidos los patrones de estilo de vida y los culturales de conducta. Lo que somos hoy es el producto de ese diálogo que lo que ha intentado continuamente es usar, de la forma más eficiente posi-

ble, los recursos ambientales, entre otros los nutricionales, para tener éxito como especie.

En este debate, ya antiguo del binomio genes-ambiente, una de las primeras hipótesis formuladas para explicar las raíces genéticas de la obesidad y la diabetes fue postulada por el famoso genetista estadounidense James Neel (Neel JV, 1962). Su teoría se conoce como la “*hipótesis del genotipo ahorrador*”. La pregunta es la siguiente: ¿este genotipo fue indispensable para sobrevivir en épocas de carencia alimentaria al permitir una muy eficiente capacidad de preservar y almacenar energía? ¿Constituyó una ventaja evolutiva en épocas que alternaban “*Fiesta y Hambre*”? ¿y qué pasa cuando hay fiesta todos los días?

El genotipo ahorrador habría sido beneficioso para las poblaciones de cazadores-recolectores, ya que les habría permitido ganar peso rápidamente en tiempos de abundancia y estar mejor adaptados para sobrevivir en tiempos de escasez de alimentos. Lo que en un momento dado fue beneficioso para la supervivencia de la especie se ha tornado en un boomerang ya que su persistencia en el hombre moderno, inmerso en la sociedad de la abundancia y el escaso ejercicio físico, produce consecuencias deletéreas tales como la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico.

Una visión alternativa, llamada “*hipótesis de la liberación de la predación*”, sostiene que la prevalencia del genotipo ahorrador no sería resultado de la selección positiva de genes relacionados con almacenamiento de energía, sino que resultaría de una mutación al azar, llamada deriva génica y responsable de conferir la liberación de la amenaza de predadores naturales. Esta teoría del genotipo *derivador* fue formulada en 2007 por el biólogo británico John Speakman, de la Universidad de Aberdeen, quien argumentó que “*en los albores de la humanidad hace unos dos millones de años, Homo Habilis y Homo Erectus (ancestros de*

los humanos modernos) adquirieron la capacidad de utilizar el fuego, de producir herramientas y armas de piedra, y de agruparse en estructuras sociales organizadas. De esta manera, por primera vez en la historia evolutiva de los animales, una especie tuvo la posibilidad de controlar y hasta eliminar la amenaza de la predación”.

Los genotipos que tienen mayor éxito en evadir predadores son los que confieren velocidad, agilidad, resistencia, capacidad atlética y delgadez. En los tiempos en que la incipiente humanidad estaba sujeta al peligro de la predación, esta clase de genotipos habrían prevalecido y hasta eclipsado a aquellos vinculados al almacenamiento de energía. Pero, desaparecida dicha amenaza, tales genes dejaron de ser indispensables para la supervivencia y el éxito reproductivo de los seres humanos. En ausencia de la presión de selección debida a la depredación, los genes que promueven el almacenamiento de energía no resultaron suprimidos o eliminados por la selección natural: simplemente trascendieron a la deriva y facilitaron la pandemia de la obesidad en las sociedades modernas (Penas A, Belforte F, 2014).

Aunque tanto la hipótesis del genotipo ahorrador como la de la liberación de la predación tienen considerable mérito, y tal vez den cuenta de una predisposición genética a la obesidad en parte de la especie humana, no explican de manera decisiva la pandemia contemporánea ni la heterogeneidad fenotípica en la forma común que es de origen poligénico (Speakman JR, 2007).

Este supuesto no considera la diáspora que hizo el hombre desde África, hace 70.000 años, a diferentes continentes y como “*esculpiéron sus genes*” en función de las diferentes presiones ambientales y geográficas que se encontraron, produciendo variantes genéticas relacionadas con distintos grados de susceptibilidad a la obesidad. La capacidad de regular la temperatura corporal en

climas de frío o calor extremos confiere una potente ventaja para la supervivencia, y los genes responsables de la termorregulación serían de mayor importancia que los genes ahorradores de energía. Así, la capacidad de producir calor mediante un aumento de la expresión de genes vinculados con la termogénesis del tejido pardo y que son conocidos como proteínas desacoplantes de la termogénesis (UCPs), conferiría una ventaja adaptativa a climas fríos con un mayor metabolismo en reposo y una mayor protección frente a la obesidad.

Los antepasados de los humanos modernos (*Homo Sapiens*) y de los neandertales (*Homo Neanderthalensis*) se separaron de una población ancestral común entre 800.000 y 400.000 años atrás. En concreto, el hombre de Neandertal es una especie extinguida del mismo género que nosotros, que habitó en Europa y en partes del Asia occidental desde hace unos 230.000 años hasta hace unos 30.000 y que se adaptó bien al frío extremo propio de la cuarta y última glaciación. Los humanos modernos coexistieron con neandertales en Europa y Asia central durante miles de años.

El Premio Príncipe de Asturias de Ciencia y Tecnología del 2018, el paleontólogo Svante Paabo, considerado uno de los fundadores de la paleogenética, ha dirigido el proyecto de secuenciación completa del genoma del neandertal, cuyo borrador se publicó en la revista *Science* y cuyo resultado definitivo fue presentado y puesto a disposición de la comunidad científica internacional en marzo del 2013 (Svante P, 2013). Existe evidencia de que fragmentos del genoma neandertal persisten en seres humanos contemporáneos, lo que demuestra que hubo cruzamientos entre ambas especies. Los estudios comparativos del genoma nuclear de restos de ambas especies indican, en efecto, que poblaciones humanas actuales asentadas fuera del África subsahariana contienen regiones genómicas muy similares a las del neandertal. En cada individuo, esas regiones representan entre 1 y 4% del total

del genoma. Resulta llamativo que, si bien esta frecuencia es aproximadamente constante en todas las poblaciones que hoy viven fuera de África, la proporción de genoma neandertal se triplica en las poblaciones de ascendencia europea en los genes relacionados con el catabolismo de los lípidos y la función cognitiva (Ekaterina E, 2014).

En resumen, la información albergada en nuestros genes fue seleccionada a lo largo de las distintas transiciones por la interacción de factores genéticos, ambientales y culturales demostrando que el hombre es una especie tremendamente adaptativa. La supervivencia se ha debido probablemente a la plasticidad del genoma, experimentando cambios epigenéticos relacionados con diferentes condiciones ambientales y nutricionales, en muchos casos adversas pero en otras no, sin necesidad de que exista una verdadera mutación en la secuencia de un gen. Estos cambios representan la esencia de la evolución y la transición de las especies en general y del ser humano en particular (Sellaych D, 2014). Un ejemplo claro de una mutación positiva nos lo dan las diferentes prevalencias de tolerancia a la lactosa que se encuentran en las poblaciones humanas. Mientras que en los países escandinavos la intolerancia a la lactosa es muy rara, en los países del sur de Europa y sobre todo en Asia, esta prevalencia es mucho más alta reflejando la dependencia ancestral de la leche como fuente nutritiva en la vida adulta, mucho más alta en el Norte de Europa que dependían de la ganadería que en países Asiáticos que su modelo productivo era la agricultura.

EL CONOCIMIENTO DEL GENOMA COMO CLAVE PARA LA MEDICINA DE PRECISIÓN

Siguiendo el metarrelato de los genes os propongo un nuevo diálogo entre genes y enfermedad con un salto cualitativo

importante hasta el siglo XXI donde están sucediendo cosas realmente extraordinarias. Estamos inmersos en desentrañar el misterio de la vida y empeñados en la meta final del hombre, que no es otra cosa que vencer a la enfermedad.

Me gustaría también reflexionar a esta altura del discurso sobre la palabra “*progreso*”. Mi generación fue educada en la convicción de que la historia de la humanidad era un proceso ininterrumpido de progreso. Sin embargo, esta idea no es bien acogida por el pensamiento postmoderno que piensa que hemos llegado al final de la historia que iniciamos en el siglo XVIII con los principios de la Ilustración; parece que estos presupuestos que han recorrido casi doscientos años ya no nos sirven.

Para la ciencia, sin embargo, sigue vigente su significado positivo, expresado como un “*ir hacia delante*“. Ha sido el desarrollo científico-técnico, en una progresión sin precedentes, el que está dando lugar a una nueva transición, también denominada, la cuarta revolución científica.

¿Cómo vamos a encarar el tratamiento de las nuevas enfermedades que asolan el planeta? ¿Si está todo escrito en nuestros genes, podremos manipularlos y revertir la enfermedad y el envejecimiento?

Yubal Harari, en su libro *Sapiens* (2018) llega a la fantasía de escribir que el ser humano conseguirá lo aún inconcebible: “*convertir a un animal en un Dios*”.

Y asistimos en el año 2001 a uno de los hitos de la ciencia: la presentación en sociedad de la secuenciación del genoma. El proyecto Genoma Humano se inicia oficialmente en 1990, con una duración prevista de 15 años y una inversión de 3.000 millones de dólares. Todos pudimos ver, a través de un gran despliegue

de los medios de comunicación, al expresidente de los Estados Unidos Bill Clinton y al ex primer ministro inglés Tony Blair, presentando el borrador del primer mapa genético humano.

El genoma humano y su variación

De forma resumida les puedo decir que disponemos de una partitura, que es nuestro ADN, que hace que la célula sea capaz de interpretar una melodía que no es otra cosa que llevar a buen puerto toda una serie de señales y reacciones químicas para armonizar las funciones del organismo. En un lenguaje aparentemente sencillo, con bases de nucleótidos de tan solo cuatro letras, está prácticamente escrita la historia de la humanidad, incluso, de todos los seres vivos. Es un material de gran complejidad que hasta muy recientemente era imposible de analizar y mucho menos de desentrañar.

Todo comienza en 1953, cuando James Watson y Francis Crick, ambos premios Nobel de Fisiología y Medicina del año 1962, descubren la estructura de doble hélice que tiene la molécula de ADN (figura 3), observando que las células lo empaquetan en 23 pares de cromosomas. Cincuenta años más tarde y gracias a los avances de la informática y al desarrollo de las técnicas de secuenciación, dos grupos de Investigación: *Celera Genomics*, de iniciativa privada, e *International Human Genome Sequencing Consortium*, en el sector público, logran esbozar el primer borrador de los 3 mil millones de componentes del genoma humano (Venter JC, 2001).

Aunque la secuencia conocida cubría solamente el 90% del genoma, su análisis arrojó resultados muy interesantes. Observan que sólo el 2% del ADN es codificante para sintetizar las proteínas que utilizamos. Posteriormente ha sido el proyecto

ENCODE, el que ha demostrado, que el resto del ADN, también denominado, ADN basura, no sintetiza proteínas, pero sí una clase de ARN en estudio, que transmite mensajes y puede explicar el papel que juega el entorno tóxico, como la radiación, el tabaco, la alimentación no saludable, el sedentarismo, el estrés crónico, la polución, en la aparición de enfermedad. La investigación en el estudio ENCODE se centra en los llamados “*elementos reguladores*”, localizados en esta porción del ADN, que son en realidad los que definen la activación (encienden) o la inhibición (apagan) de los genes (Hongzhu Qu, 2013). Las diferencias entre los individuos se deben, según el Profesor Snyder de la Universidad de Stanford en California, en la eficiencia de estos genes reguladores. El reto es que existen más variantes en estos sistemas que en los propios genes.

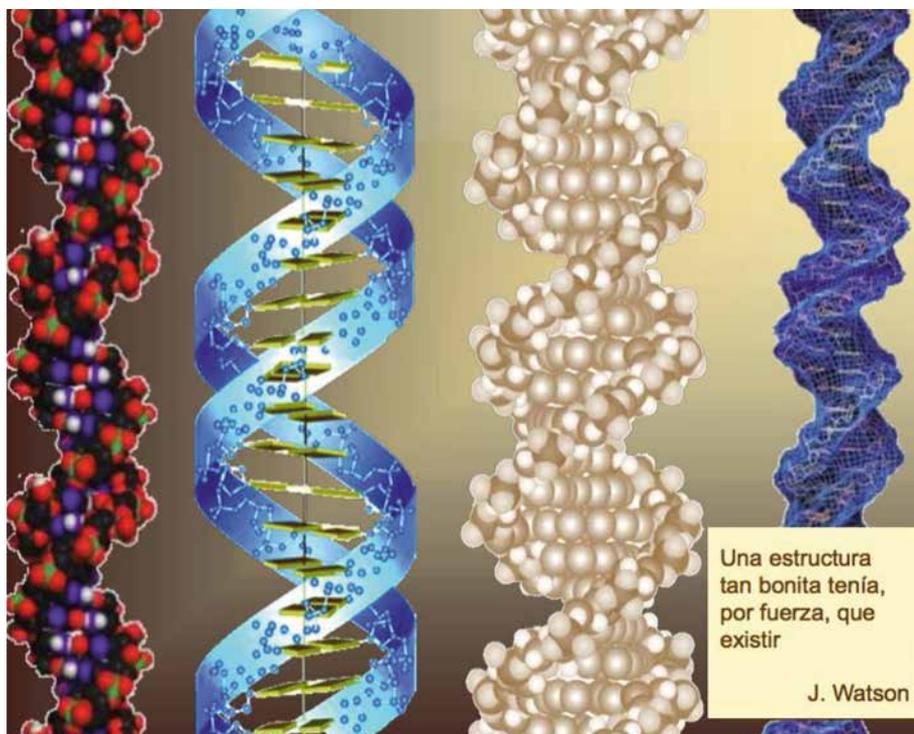


Figura 3. Estructura en doble hélice del ADN. Watson J, Crick F. Nature, 1953

La tecnología en busca de los” errores” del genoma

Tras la presentación del Proyecto Genoma, podemos decir que entramos en la “*era posgenómica*” y, desde entonces, existe una creciente expansión en los métodos de estudio del mismo, lo que nos lleva a pensar que conocer la partitura de la que hablábamos al principio es más complicado de lo que nos imaginábamos.

Pero ahí seguimos en el empeño y los escudriñamos de arriba-abajo y de abajo-arriba, “*a la caza de los genes culpables*”. Serían aquellas mutaciones o polimorfismos responsables de conferirnos el riesgo de tener obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer y, en general, las enfermedades más comunes de la sociedad actual.

Se pensó que la secuenciación del genoma humano llevaría inmediatamente a grandes avances en la comprensión del funcionamiento de los organismos, la salud humana y las enfermedades; este objetivo sigue estando en gran medida sin realizar, no obstante los avances tecnológicos que se han llevado a cabo, de manera coordinada con el uso de las herramientas de otras disciplinas, incluyendo la bioinformática, química, bioquímica de proteínas y espectrometría de masas, nos ha permitido mejorar la eficacia y la eficiencia en la secuenciación genómica.

La tecnología de micromatrices de ADN descrita por primera vez en 1996 por Schena y cols. (Schena M, 1996), fue un hito para el análisis de la expresión de miles de genes, a través del estudio del ARN mensajero. Esta tecnología, requería inicialmente, instrumentos y sistemas complejos de lectura resultando un proceso caro y difícil de realizar; solo podían llevarse a cabo en laboratorios de alta tecnología. Sin embargo, el coste ha disminuido año tras año, los micro-chips de ADN permiten un estudio cada vez más amplio de los polimorfismos de un único nucleóti-

do (SNPs). Estos se producen cuando un único nucleótido (A, T, C o G) en la secuencia del genoma está alterado y un polimorfismo puede determinar o no diferencias fenotípicas, además de biomarcadores moleculares de utilidad clínica. Los cambios en la secuencia de ADN pueden producirse en las regiones codificantes (exones) o no codificantes (intrones, regiones reguladoras). La industria privada oferta cada vez más estos microchips de ADN, para el estudio de SNPs en obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer, entre otras, y su uso se ha generalizado incluso en la clínica estando al alcance de más sectores.

Otra de las tecnologías recientes en la epidemiología genética es el estudio de asociación con cribado extenso del genoma (*Genome Wide Association Studies, GWAS*), que nos va revelando que la mayor parte de las enfermedades no son obra de una mutación de un gen (enfermedad monogénica), sino resultado de la complicidad de decenas o, incluso, cientos de mutaciones y genes (enfermedad poligénica). Nuestra búsqueda ha evolucionado desde un único gen responsable de la diabetes, la obesidad, o el cáncer, a la madurez actual de indagar acerca de los clanes de genes responsables de tales enfermedades. Es totalmente necesario replicar los resultados en otros estudios en publicaciones diferentes a la original y diseñados con iguales criterios.

Como ejemplo, una rigurosa actualización crítica de la problemática “*arquitectura genética de la diabetes tipo2*” ha sido publicada en el año 2016 por un extenso grupo de expertos internacionales en la revista *Nature* (Fuchsberger C, 2016). En dicha publicación se analizó en profundidad las secuencias genómicas extensas del ADN de 2657 individuos europeos con y sin diabetes mellitus. Este estudio, junto a los del grupo del profesor Serrano Ríos (Strawbridge R, Martínez Larrad MT, 2011) concluyen que los más de 100 locus identificados no explican más allá del 15% de la causalidad genética de la diabetes mellitus. Nuestros propios

resultados estudiando el polimorfismo K121Q del gen PC-1 vimos que no estaba asociado con la alteración del metabolismo de la glucosa ni con riesgo cardiovascular en mujeres con diabetes mellitus gestacional (Fernández Soto ML, 2009).

También se han estudiado los genes candidatos para la obesidad y se dispone del mapa de obesidad humana actualizado en la web ([http://obesitygene.pbcr.edu/obesity gene map data base](http://obesitygene.pbcr.edu/obesity_gene_map_data_base)). Se clasifican acorde a los rasgos fisiopatológicos más importantes de la obesidad (Marti A, 2008, Serrano Ríos M, 2009).

1. Genes codificantes de factores implicados en la regulación de la ingesta y del gasto energético: *Leptina y receptor de leptina*
2. Genes codificantes de factores que regulan la adipogénesis y/o lipólisis: *Familia de los receptores activados por ligandos de proliferadores de peroxisomas (PPARs), receptor beta2-adrenérgico, gen de adiponectina, perilipina.*
3. Genes que codifican factores reguladores del metabolismo energético: *Proteínas desacoplantes de la termogénesis (UCPs), receptor beta3-adrenérgico.*
4. Otros: *ENPP1 (PC1), Factor de necrosis tumoral (TNF alfa), CIDEA (cell death-inducing DNA fragmentation factor –alfa like effector A.*

Nuevas terapias génicas

Hemos dado un salto cualitativo y una vez que tenemos a los genes culpables bien reconocidos y responsables de una enfermedad específica, tenemos que intentar restaurar con secuencias génicas sanas aquellas que han resultado dañadas.

Merece la pena comentar el gran avance que se ha producido en los últimos cinco años con el método de la edición génica que actúa como una “*cirugía genómica*” y que lleva a cabo el grupo de investigación que lidera el español Juan Carlos Izpisua en el Laboratorio de Expresión Génica del Instituto SaIK de Estudios Biológicos en La Jolla (California). No solo busca los “errores del genoma” sino que intenta restituirlos a su secuencia normal. La técnica se basa en la penetración y encapsulación del material vírico dentro de una bacteria y su replicación posterior a partir del ARN del huésped. La cirugía genómica actúa de forma similar: se le añade a la célula un complejo enzimático, que contiene una guía molecular (copia del ADN sano) y una enzima que permite cortar el ADN. La guía molecular es el buscador de la parte afectada del ADN dañado, actúa entonces la enzima que se encarga de cortar el ADN en la porción defectuosa y se reemplaza por una copia sana. La terapia, ya disponible y aplicable en animales de experimentación, consiste básicamente en transportar a la célula, mediante vehículos virales, los genes sanos para sustituir a los dañados.

Recientemente se han utilizado nanopartículas transportadoras de ARN mensajero, para la entrega de secuencias génicas sanas a células enfermas. Este ARN podría codificar un agente de edición del genoma capaz de inactivar genes relacionados con el cáncer, proporcionar a los linfocitos T anti-tumorales un factor antigénico reconocible para la formación de memoria inmunológica persistente. También puede ser utilizado para reprogramar a las células madre, confiriéndoles mayor eficiencia en su auto renovación (Fernández-Cruz Pérez A, 2018).

Otra de las potencialidades de la terapia génica es la activación de genes diana, sin romper o modificar la secuencia del ADN, a través de reguladores epigenéticos, mediante la técnica de precisión CRISPR/Cas9, cuyos resultados se han publicado recientemente en la revista *Cell* (Hsin-Kai Liao, 2017). Se intenta

restaurar la expresión de genes silentes, compensar defectos genéticos o alterar el destino celular (figura 4).

Uno de los autores del trabajo dice “*se abren nuevas perspectivas en el campo de la edición génica y en la posibilidad de mejorar el pronóstico de determinadas enfermedades como la diabetes tipo 1, la enfermedad renal aguda o la distrofia muscular, a través de modificar la epigenética. Hace falta que este nuevo enfoque se pueda trasladar a la práctica clínica y confirmar su potencial terapéutico*”.

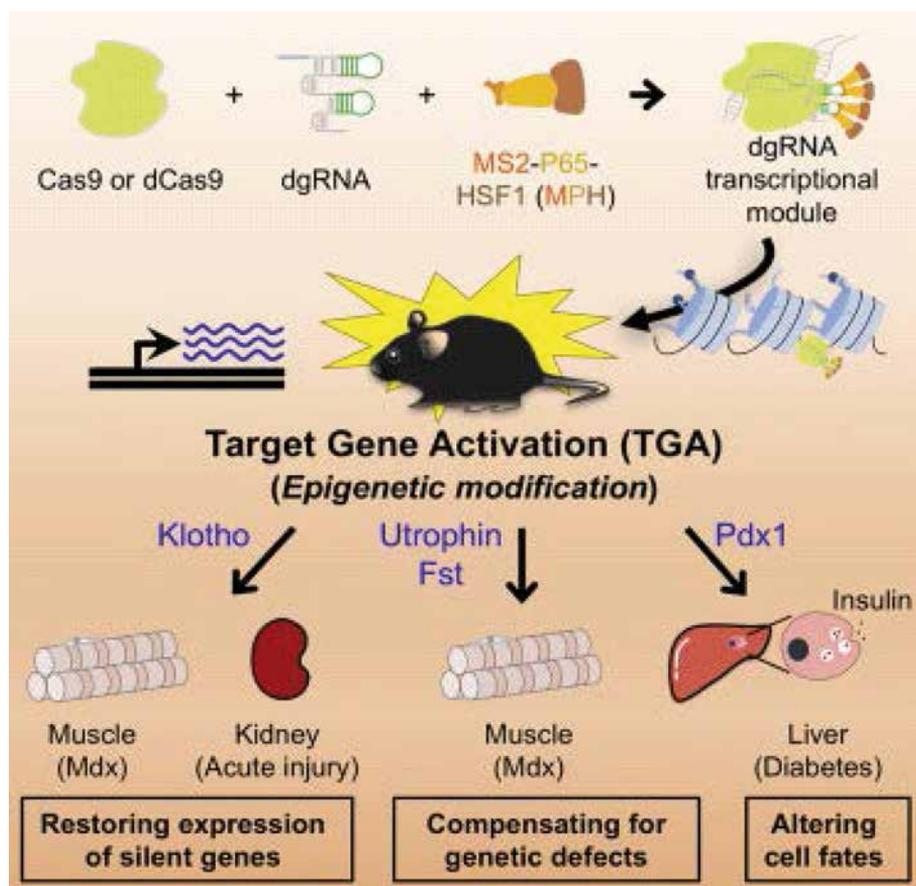


Figura 4. Activación de genes diana mediante modificación epigenética. Hsin-Kai Liao et al. Cell, 2017

El avance más actual en manipulación genética es la reprogramación de células mesenquimales, que consiguen el cierre de úlceras profundas sin precisar injertos de piel. El grupo de Izpisúa lo ha conseguido y publicado hace tres meses en la prestigiosa revista *Nature* (Kurita M, 2018), dando un paso más hacia la medicina regenerativa de tejidos.

Otro de los procesos que investiga la reprogramación genética es el envejecimiento. Y nos preguntamos: ¿rejuvenecer es posible?

“El envejecimiento refleja el fracaso del sistema inmunológico en la identificación y eliminación de las células senescentes que aparecen con el avance de la edad”.

Estudios previos habían demostrado que algunas características celulares típicas del mismo pueden mejorarse durante la reprogramación celular *in vitro*, permitiendo desdiferenciar células adultas en células pluripotenciales con capacidad para convertirse en otros tipos celulares mediante la expresión forzada de cuatro factores de transcripción: OCT4, SOX2, KLF4, y CMYC, conocidos como los factores Yamanaka (Takahashi K, 2007).

Para determinar si la reprogramación “*in vivo*” tiene un efecto sobre el envejecimiento de un organismo completo, los investigadores utilizaron un modelo de ratón con el síndrome de Hutchinson-Gilford que produce un envejecimiento prematuro. Los resultados demuestran que estos ratones a los que se había inducido la expresión de los factores Yamanaka parecían más jóvenes, sus órganos funcionaban mejor y vivían un treinta por ciento más cuando se comparaban con ratones enfermos controles y sin desarrollar cáncer (Ocampo A, 2016).

Podemos decir que una sociedad en la que la esperanza de vida es elevada, la posibilidad de disponer de mecanismos para retrasar la aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento es muy atractiva, aunque es de destacar la prudencia de Juan Carlos Izpisúa cuando dice: *“Obviamente, los ratones no son humanos y sabemos que será mucho más complejo rejuvenecer a una persona, pero este estudio muestra que el envejecimiento es un proceso muy dinámico y plástico, dependiente de fenómenos epigénéticos, y por tanto será más susceptible a intervenciones terapéuticas de lo que pensábamos.”*

HACIA UNA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

La secuenciación del genoma y el desarrollo tecnológico para abordarlo, conocer sus errores y arreglarlos, abre el camino, en el siglo XXI, a la medicina personalizada o de precisión.

Podemos afirmar que esta nueva forma de entender la curación de la enfermedad está de moda, pero, ¿esto qué significa? En la actualidad no hay una definición universalmente aceptada, aunque las existentes coinciden en considerar relevantes las características particulares de cada persona para adaptar, como un traje a medida, las medidas terapéuticas o preventivas de una manera más personalizada (Collins FS, 2015; Caskey D, 2018).

Tiene una amplia difusión mediática, valorada de forma positiva por la prensa y los medios de comunicación *“como una revolución”*, exaltando sus implicaciones positivas y los beneficios que puede tener para la salud (Marcon AR, 2018). Aunque la medicina de precisión se focalizó inicialmente en Estados Unidos, sobre todo en el tratamiento del cáncer, su uso no se ha restringido únicamente a esta enfermedad, sino que se pone como ejemplo de

éxito de diversos tratamientos que han comenzado a mostrar los beneficios de dicha personalización (Serrano Ríos M, 2017).

Se vislumbran grandes inversiones y así la administración americana y Obama en el año 2015 anunciaba una inversión de 215 millones de dólares de su propio presupuesto, y decía: “*la promesa de la medicina de precisión es dar el tratamiento correcto, siempre, a la persona correcta*”. Sus preguntas fueron, quizás algo ingenuas:

¿Y si averiguar la dosis correcta de un fármaco fuese tan sencillo como tomar la temperatura?, ¿y si conseguir la cura de un cáncer, conociendo el código genético, fuese así de fácil?

Tras la publicación de Francis Collins (Collins FS, 2015), director de los Institutos Nacionales de Salud Americanos (NIH), en la que se anunciaba una nueva era gracias a la medicina de precisión, se ha iniciado el programa “*The All of Us Research Program*” (2016) (<https://allofus.nih.gov>) para extender esta nueva forma de hacer medicina a todas las enfermedades mediante el estudio prospectivo de una cohorte nacional de más de un millón de participantes que aprovechará los avances en genómica y los métodos tecnológicos emergentes para administrar y analizar grandes conjuntos de datos de dicha población. Se creará una base de datos para la investigación de la salud: se estudiará el riesgo de enfermedad mediante factores genéticos y medioambientales, se identificarán diferencias individuales en respuesta a medicamentos, se buscarán marcadores biológicos de desarrollo de enfermedades. Entre otros, también se busca conocer el papel del microbioma en la prevención y tratamiento del cáncer y otras enfermedades metabólicas.

En la literatura científica, aunque también se ha detectado este primer mensaje de revolución positiva, han ido surgiendo ar-

títulos que reflexionan sobre las ventajas y las limitaciones a la hora de llevar a cabo futuras investigaciones y realizar su traslación a la sociedad (Ramaswami R, 2017).

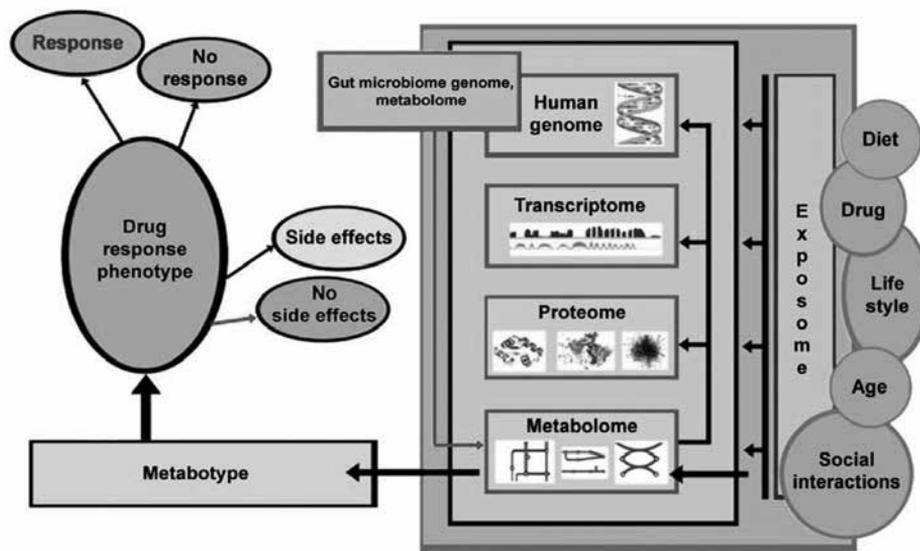


Figura 5. Bases de la Medicina de Precisión: relación entre el medio ambiente y las ciencias ómicas. Beger RD, *Metabolomics*, 2016

GENÉTICA NUTRICIONAL EN LA ERA POSGENÓMICA

Permítanme que dedique una breve reseña a la aplicación de los conocimientos genómicos a la ciencia de la nutrición y así, desde hace unos años emergen dos áreas de investigación de gran interés: la nutrigenética y la nutrigenómica. Aunque pudieran parecer conceptos sinónimos la primera examina los efectos de las mutaciones o polimorfismos genéticos sobre las diferentes respuestas a los nutrientes, mientras que la nutrigenómica, estudia el efecto de los nutrientes, o determinados patrones alimentarios sobre el genoma y el epigenoma, en este caso hablaríamos de como “*los alimentos esculpen nuestro genoma*”.

En ambos casos estamos hablando de genómica nutricional y se han desarrollado grandes expectativas sobre el posible cambio en las directrices nutricionales que se harían más personalizadas (Ordovas JM, 2004 Corella D, 2009). Las recomendaciones de salud pública, e incluso a nivel individual, están basadas “en lo mismo para todos” y no están resultando tan eficaces como se esperaba. Esto puede deberse, en parte, a la adherencia o más bien a la falta de la misma, pero también a la variabilidad inter-individual de la respuesta a la dieta, fenómeno que ha sido muy bien documentado hace tiempo y cuyos mecanismos pueden tener una base genética (Ferguson LR, 2016).

Se están produciendo avances, altamente significativos, en Centros de Investigación en todo el mundo, pero tenemos que resaltar el papel de españoles como los profesores Jose María Ordovás y Dolores Corella quienes trabajan en la Universidad de Tufts (Boston) y en la Universidad de Valencia respectivamente, pioneros en las investigaciones más punteras en genética nutricional.

La mayoría de los estudios sobre genómica nutricional se han realizado en el campo de la nutrigenética. Más específicamente, las investigaciones mejor conocidas son las alteraciones monogénicas, es decir, la relación entre la mutación de un único gen con un componente dietético. Es el caso de la mutación en el gen que codifica la enzima fenilalanina hidroxilasa que resulta en la incapacidad de metabolizar el aminoácido fenilalanina y cuyo marcador en orina es la fenilcetonuria y se define como un “error innato del metabolismo” que se criba de forma reglada en el recién nacido por sus graves consecuencias clínicas (Neeha VS, 2013).

La mutación en el gen alcohol deshidrogenasa hace que existan respuestas individuales de tolerancia en el consumo del alcohol, incluso se ha asociado a la adicción enólica (Blum K, 2016).

La mutación en el gen 5-10 metil-tetrahidrofolato-reduc-tasa, afecta al metabolismo de los folatos y se asocia con defec-tos neurológicos al nacer y enfermedad cardiovascular y cáncer (Liew SC, 2015).

Quizás sea la mutación en el gen de la lactosa, el ejemplo más paradigmático de una mutación, por presión selectiva, que ha contribuido al éxito reproductivo y en la supervivencia del hom-bre por permitir una tolerancia a la lácteos tras el destete (Bersa-glieri T, 2004).

También se han estudiado con tecnología GWAS, la gené-tica de la obesidad, con especial interés en el gen FTO (Fat mass and obesity associated gene). Este gen localizado en el cromoso-ma 6 se expresa en el tejido adiposo, hipotálamo y músculo y se ha asociado en estudios de revisión (Frayling TM, 2007) con el riesgo de sobrepeso, y con el IMC y la circunferencia de cintura.

Otro de los genes estudiados en relación a la hipótesis del ahorro de energía y su relación con la obesidad es el de la Perilipi-na1 (PLIN1), que pertenece a la familia de genes de las perilipinas y que como su nombre indica (en griego peries ‘alrededor’ y lipina ‘grasa’) estos genes codifican unas proteínas que rodean la grasa del adipocito para «protegerla» y así mantenerla en reserva para los tiempos de escasez calórica (Smith C E, 2012).

Siguiendo a Serrano Ríos, la asociación de un gen con un rasgo complejo (como la obesidad) indica solo “el riesgo” más que la causalidad; o alternativamente, la “protección” ejercida por un gen o genes, incluso un riesgo potencial modulado en su expresión por cambios epigenéticos precoces y/o por interacciones muy complejas con factores ambientales, tales como nutrientes y actividad física (Serrano Ríos, 2009).

De acuerdo con el planteamiento teórico y los resultados de múltiples estudios publicados que han demostrado la interacción gen-dieta (Corella D, 2009) se podría aplicar la genómica nutricional al diseño de una alimentación más personalizada para cada individuo.

Cada vez más tenemos que dejar el estudio del binomio gen-nutriente para conocer la relación de la genética con patrones alimentarios completos porque se ajusta más a la vida real.

Disponemos de la dieta Mediterránea que ha demostrado sus beneficios en casi todas las esferas de la salud, aunque especialmente como factor protector de la enfermedad cardiovascular (Dinu M, 2018) y además es un patrón de vida con suficiente tiempo de supervivencia en todo el territorio mediterráneo y crisol de pueblos y sociedades que han convivido y armonizado sus culturas alimentarias. Por lo tanto, en el marco de la nueva nutrición de precisión es necesario disponer de datos sobre si los efectos de la dieta mediterránea son iguales para todos los individuos o existen determinados grupos que en función de sus variantes genéticas pueden tener un mayor o menor efecto protector de la dieta mediterránea para distintas enfermedades, incluyendo las alteraciones del metabolismo lipídico, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, obesidad, diabetes y determinados tipos de cáncer.

Utilizando el estudio PREDIMET se han publicado dos ejemplos de interacciones gen-dieta mediterránea que ponen de manifiesto cómo la mayor adherencia a la dieta mediterránea puede neutralizar un mayor riesgo genético de diabetes tipo 2 en el caso de polimorfismos en los genes FTO y MC4R (Ortega-Azorín C, 2012) o ser necesaria para que una variante genética ejerza su efecto protector frente a la hipertrigliceridemia en el caso del gen MLXIPL (Ortega-Azorín, 2014). Otras ómicas son necesarias

para caracterizar los mecanismos moleculares que subyacen en estos efectos (Fitó M, 2016).

Las perspectivas son buenas y con los avances en nutrigénómica no solo se podrá predecir (primer pilar de la medicina del siglo XXI) el riesgo de cualquier tipo de enfermedad con componente genético desde el nacimiento (o incluso antes); sino que además se podrán poner en marcha medidas preventivas (segundo pilar), personalizadas (tercer pilar) para el genoma del individuo, que al conocer de manera inequívoca que esas recomendaciones dietéticas son individualizadas y por lo tanto con más garantía de éxito se convertirá en un participante (cuarto pilar) del cuidado de su salud.

En cualquier caso, no está de más la prudencia y no echar campanas al vuelo de forma prematura pues, en el momento presente, la ciencia está arañando la superficie de su potencial. Es cierto que disponemos de la tecnología necesaria para realizar análisis genéticos rápidos y fiables, pero no tenemos la información necesaria para saber cuál es la dieta más indicada en función del perfil genético; nos falta mucha evidencia. Aunque se están realizando importantes metaanálisis sumando centenares de miles de individuos en el tamaño de muestra, la medida de la ingesta acumula demasiado error en las diferentes poblaciones y es difícil obtener resultados replicables. No nos dejemos engañar por los productos del mercado que prometen milagros ya que estamos todavía en una ciencia muy joven.

Por otra parte, para que la genómica nutricional tenga aplicación en la sociedad es necesario realizar mayor formación en esta disciplina entre los profesionales de la salud relacionados con la Nutrición así como proporcionar conocimientos básicos del genoma a la población general. También la industria alimentaria tiene que colaborar en este proceso con el desarrollo de nuevos

alimentos adaptados a las necesidades genéticas específicas de los diferentes grupos de individuos. En los últimos años se han creado diversos centros e institutos de investigación en genómica nutricional y se está integrando la investigación en los centros de Nutrición Básica y traslacional.

NUTRICION DE PRECISION

En el marco de la medicina de precisión, y compartiendo su filosofía, surge el concepto de nutrición de precisión. De manera similar a lo que ocurre con esta, existen múltiples definiciones, pero ninguna concreta (O'Sullivan A, 2017). En general, la mayoría coinciden en señalar que la nutrición de precisión tiene en cuenta las características del individuo a la hora de dar el mejor consejo dietético para la prevención o el tratamiento de un problema de salud (De Roos B, 2017). Ya hemos detallado el papel de la genómica y su interacción con los nutrientes (Ordovas JM, 2002; Ordovas JM, 2004; Corella D, 2017) pero hay que destacar el papel que en la nutrición de precisión van a tener otras ómicas como la epigenómica, la metabolómica, la proteómica y la transcriptómica (Ozdemir V, 2016; Huang S, 2017, Corella D, 2018) que, junto con el manejo informático de millones de datos (Big Data), van a predecir en modelos matemáticos si un individuo determinado va a responder a cambios nutricionales que puedan prevenir o controlar diversas enfermedades, entre ellas las ECNT (Ferguson LR, 2016). Cuando creíamos que el conocer la variación genética iba ser suficiente para nuestros propósitos, aparecen nuevos retos como la cronobiología, la microbiota o el estudio de las bases genéticas de la percepción de los sabores y su aplicación a la gastronomía.

Pero la nutrición de precisión asume, además una visión holística e integradora; no podemos contemplar a la persona como

un ser aislado de su entorno, social, cultural y tecnológico como ya comentamos al inicio de este discurso. En estos entornos será muy relevante la gastronomía, entendida como “*el conjunto de conocimientos y actividades relacionadas con la comida concebida casi como un arte*”. De manera paralela, la nutrición de precisión tiene que tener en cuenta los recursos disponibles y la sostenibilidad (Finley JW, 2017, Perignon M, 2017), y otros indicadores de salud positiva (De Toro-Martin, 2017).

Epigenómica y nutrición de precisión

Aunque la genómica puede proporcionar información muy relevante para guiar la nutrición de precisión, no solamente son relevantes los cambios de base en el genoma como reguladores de la expresión de genes. Existen otros elementos reguladores de la expresión, y, por tanto, susceptibles de estar relacionados con los estados de salud-enfermedad, que no implican un cambio en la secuencia del ADN cuyo funcionamiento lo estudia la epigenómica (Janssen KA, 2017). Mientras que el genoma es el mismo en todas las células somáticas, el epigenoma es específico de cada tipo celular, lo que añade más complejidad al estudio y hace muy relevante el origen de la muestra que se ha tomado para su análisis (*Roadmap Epigenomics Consortium, 2015*).

Existen varios tipos de modificaciones epigenéticas. Las más estudiadas son las metilaciones y las regulaciones por ARN no codificantes (que incluyen microARN, ARN no codificantes largos, etc.). (Mazzio EA, 2012). También las modificaciones de histonas son otro tipo de regulación epigenética, pero son menos conocidas en genómica nutricional porque tienen una mayor complejidad. En los estudios epidemiológicos en humanos, ha comenzado a caracterizarse el perfil de metilación de genes específicos o de metilación masiva mediante técnicas similares

a los GWA, pero denominadas ahora EWAS (siglas en inglés correspondientes a Epigenome-Wide Association Study) (Moran S, 2016).

El conocimiento de los factores que influyen en una modificación favorable de las marcas epigenéticas resulta de especial interés en la prevención y el tratamiento de la enfermedad. Además, varios autores indican que la dieta puede ser un regulador epigenómico muy relevante, y responsable de la plasticidad del genoma cuando no hay un patrón dietético saludable (De Luca A, 2017, Cheng Z, 2017).

Se han realizado varios estudios de metilación de epigenoma completo identificando genes diferencialmente metilados asociados a distintos fenotipos, como IMC, diabetes, enfermedad cardiovascular o concentraciones plasmáticas de lípidos, publicados por el grupo del profesor Ordovás (Aslibekyan S, 2015, Irvin MR, 2014, Parnell LD, 2018). Sin embargo, a pesar de que cada estudio propone unos genes candidatos, cuyas regiones diferencialmente metiladas se asocian a un mayor o menor riesgo de enfermedad, la consistencia de los resultados es todavía baja.

Esta heterogeneidad puede ser debida a debilidades metodológicas en cuanto al diseño, sujetos de estudio, número de participantes, lo que indica que todavía queda mucho trabajo de estandarización antes de poder aplicar los resultados de la epigenómica a la nutrición de precisión. Además, el interés radica también en conocer puntuaciones de riesgo epigenético (*epigenetic risk score*) similares a las GRS (*genomic risk score*) que nos informen de perfiles de riesgo y cómo la dieta puede modificarlos (Wang T, 2018).

Transcriptómica, proteómica y metabolómica en la nutrición de precisión

La transcriptómica ha sido crucial en el inicio de la genómica nutricional, ya que los primeros estudios en esta disciplina se centraron también en cómo los alimentos y nutrientes afectaban a la expresión de los genes (Viguerie N, 2005). También en transcriptómica se ha avanzado desde el estudio de la expresión de genes concretos a la realización de estudios de transcriptoma completo mediante matrices que contienen todos los genes.

Al igual que sucede con la epigenómica, una limitación de esta es que es tejido dependiente y, además, la obtención de ARN de buena calidad no siempre es posible, ni siquiera en los casos en que se estudien células de la sangre que son las más fáciles de conseguir (además de la saliva) en los estudios epidemiológicos.

En la actualidad, la transcriptómica se utiliza integrada con otras tecnologías ómicas (Abdul QA, 2017) y está aportando información importante para la nutrición de precisión. La proteómica también está experimentando un importante desarrollo, superadas las limitaciones tecnológicas iniciales, y la metabolómica es una de las ómicas con más futuro y aplicaciones en nutrición de precisión (Jones AP, 2012; Beger RD, 2016).

La integración de todas las ómicas, denominada por algunos como panómica en sentido amplio (Sandhu C, 2018), contribuirá de manera exponencial al incremento del conocimiento en la nutrición de precisión como se pone de manifiesto en el documento de consenso de expertos internacionales y que sirva de guía para conocer con más detalle sus fortalezas y debilidades, así como las expectativas de futuro (Ferguson JF, 2016).

Genes reloj en la nutrición de precisión

Un componente reciente que se ha añadido a las investigaciones en nutrigenómica es el factor del tiempo. Nuestra salud va a depender no solamente de qué y cuanto comemos sino además de cuando lo hacemos.

Desde hace tiempo se sabe que las plantas y los animales, incluyendo la especie humana, presentan oscilaciones a lo largo del día en la actividad de algunos procesos biológicos, denominados ritmos circadianos.

El Premio Nobel de Medicina del 2017, fue para tres investigadores que han estudiado, en la mosca de la fruta, los mecanismos moleculares que marcan las fases de vigilia y sueño. (Young MW, Hall JC, Rosbach M, 2017). Tenemos, por tanto, un reloj biológico en nuestras células que está programado para actividades que corresponden con el día y la noche. Todos hemos experimentado la aparición del jet lag cuando viajamos a zonas con diferente huso horario, o incluso la perturbación en el sueño que puede crear el solo retraso o adelanto de una hora, en aras de aprovechar la luz solar. Estos autores identificaron los genes-reloj: PER1, PER2 Y PER3 (Period circadian protein homolog 1,2 y 3), que codifican proteínas relacionadas con el reloj circadiano. Variaciones genéticas de los genes reloj, definen nuestras preferencias de comportamiento alimentario, el riesgo de obesidad y nuestra respuesta a la dieta. Así se ha demostrado que el gen PER1 participa en la regulación del ciclo de alimentación, lo que permite la ingesta de comida en los periodos más convenientes para su metabolismo. Recientemente se ha especulado con el hábito de los españoles en referencia a la hora de cenar y acostarse. Está demostrado que la hora de comer importa y por eso hablamos de “*cronodieta*” y diferentes investigaciones nos recomiendan que no cenemos más allá de las 20h, incluso como indicación para un envejecimiento saludable. Los resultados indi-

can que tras la duplicación génica que dio lugar a los genes PER1 y PER2, estos divergieron hacia funciones diferentes. PER2 hacia la regulación del ciclo de descanso/actividad y PER1 hacia los periodos de alimentación/ayuno y metabolismo energético (Zhigueli L, 2014). Diversas mutaciones podrían explicar las bases genéticas para el “síndrome de alimentación nocturna” que afecta al 1-2% de la población y consiste en la necesidad de comer a horas irregulares, interrumpiendo patrones de sueño y causando obesidad. Igualmente se ha demostrado que la mutación S714G del gen PER1 está implicada en el cambio de los patrones de alimentación y en la obesidad.

Microbiota y Microbioma: nuestros otros genomas en la nutrición de precisión

Otro elemento que está adquiriendo una creciente relevancia en el campo de la nutrición de precisión es la microbiota: el conjunto de comunidades microbianas que alberga nuestro cuerpo (Heintz-Buschart A, 2017; Byrd AL, 2017). Especial importancia ha de darse a la alojada en el intestino por su complejidad y potencial. Dicho ecosistema está formado por una gran variedad de microorganismos cuyo conjunto de genes llamado microbioma es de un tamaño aproximadamente 150 veces superior al genoma humano. La composición de la microbiota evoluciona a lo largo de nuestra vida y en respuesta a estímulos tanto internos como externos, pero recientes asociaciones entre cambios en la misma y patologías como la obesidad, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, cáncer de colon y enfermedad inflamatoria intestinal han despertado un gran interés en el estudio de las interacciones entre esta, el genoma del huésped y los factores ambientales como la dieta. Los diferentes filos bacterianos presentes en el intestino nos permiten digerir nutrientes que de otra forma no podrían ser metabolizados. El microbioma humano contiene muchos más genes relacionados

con procesos metabólicos que nuestro propio genoma que pueden permitirnos alcanzar una mayor aprovechamiento energético de los alimentos ingeridos. Además, varios estudios han demostrado que los filos bacterianos presentes difieren entre individuos sanos y enfermos, delgados y obesos. Por ejemplo, la composición de la microbiota, en individuos de elevado índice de masa corporal, se ve enriquecida en especies del filo Firmicutes, que suelen asociarse a efectos negativos. Por el contrario, las especies pertenecientes al género Bacteroides se consideran beneficiosas. Una mejor comprensión del rol de la microbiota en la salud humana permitirá desarrollar nuevas medidas preventivas y terapéuticas. La dieta, los antibióticos y otros xenobióticos también pueden afectar a la variedad y composición de la flora intestinal. Así mismo, el envejecimiento causa una disminución de la variedad de la microbiota y a esto hay que añadir que el genoma del individuo puede influir sobre las características de la misma. El consumo de alimentos pre- y pro-bióticos se ha extendido e integrado rápidamente en la sociedad, es lógico pensar que al avanzar en el estudio de estas interacciones del triángulo nutriente-genoma-microbiota se podrán elaborar recomendaciones personalizadas para modificar la dieta de forma que mejore la salud y el bienestar del individuo.

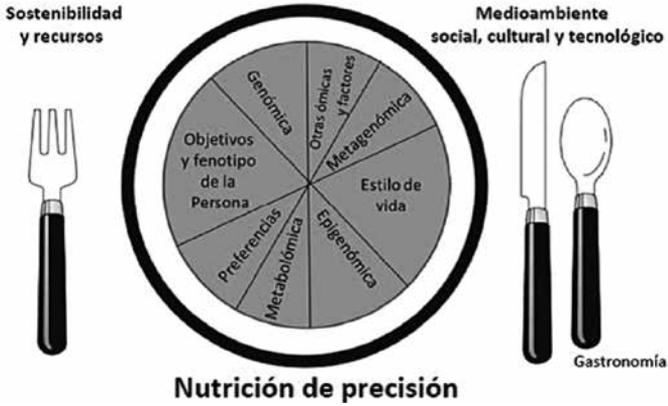


Figura 6. Elementos clave en la Nutrición de precisión. Corella D y Ordovás JM. Nut Hosp, 2018.

LA BIONFORMATICA Y EL BIG DATA

Estamos ante uno de los nuevos retos tecnológicos de la historia que implica un nuevo diálogo que es el de “*hombre-máquina*” o quizás mejor hablar de “*hombre-mundo virtual*”. La medicina y la nutrición de precisión precisan de nuevos aliados y estos no son otros que la bioinformática traslacional y el manejo de un volumen importante de datos en lo que se conoce como Big Data. Es un área multidisciplinar, emergente, en rápido desarrollo que aplica modelos matemáticos predictivos para la interpretación de datos obtenidos de la clínica, la biología molecular y la genética, con el objetivo de prevenir, curar enfermedades y prestar nuevos servicios personalizados desde una perspectiva hipersegmentada (McCue ME, 2017).

Palabras tan de moda actualmente como el “*machine learning*”, nos hablan del desarrollo de la inteligencia artificial que crea sistemas que aprenden automáticamente. “*Aprender*” en este contexto significa identificar patrones complejos en millones de datos. La máquina que realmente aprende es un algoritmo que revisa los datos y es capaz de predecir comportamientos futuros.

Una reciente publicación del *Annals of Oncology* (Haenssler, 2018) relata la experiencia de usar inteligencia artificial mediante el “*deep learning*” (reconoce rasgos de una imagen en lugar de traducirlo a una ecuación), para identificar lesiones de melanoma. La máquina acertó en el 95% frente a reputados dermatólogos que lo hicieron en el 86.6%.

La utilización, por ejemplo en el ámbito político, ha sido tan revolucionaria que es altamente probable que Donald Trump, ganase las elecciones a presidente de EEUU utilizando estos nuevos métodos de inteligencia artificial y Big data. Se

hizo a partir de un análisis segmentado de millones de datos (en su mayoría comprados a Facebook) para conocer los comportamientos del electorado. “Hemos perfilado la personalidad de cada adulto en EEUU” fue la conclusión de la empresa Cambridge Analytica encargada del estudio. ¿Estamos también ante la política de precisión?

En España disponemos del Instituto Nacional de Bioinformática (INB), es una red de trabajo para la coordinación, integración y desarrollo de proyectos en genómica y proteómica, así como un centro de soporte para la medicina traslacional (<http://www.inab.org/>). Esta red fue creada por grupos de informática en 2003, y actualmente está integrada en la Acción Estratégica de Salud 2013-2016, del Programa Estatal de Investigación orientada a los Retos de la Sociedad (Instituto de Salud Carlos III y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional).

La investigación moderna en ciencias de la vida a menudo requiere recursos de computación y / o almacenamiento que van más allá del poder de procesamiento de una sola computadora. Pero aportar algoritmos tradicionales a tales entornos es muy laborioso y difícil y para ello el INB brinda apoyo en la preparación de aplicaciones para usar la supercomputadora MareNostrum en el Centro de Supercomputación de Barcelona y ayuda en el uso de esta infraestructura lo que va a permitir en el futuro aplicar y desarrollar un nuevo tipo de medicina basada en gran cantidad de datos.

Uno de los conceptos que cobra más importancia es el “*real world data*” ya que el Big Data se nutre de información obtenida en condiciones reales y no solamente de datos de laboratorio. Abarca la información relacionada con la historia clínica electrónica, las prescripciones médicas, almacenamiento de imágenes y otras exploraciones complementarias. El escollo a salvar

será disponer de una normativa que proteja los datos antes de su implementación definitiva.

En este sentido, les invito a entrar en You Tube y escuchar la palabras de Rovin Hanson sobre inteligencia artificial y futuro, no es un charlatán es profesor de Economía e investigador en el Instituto de Futuro de la Humanidad de la Universidad de Oxford. Habla de la “*era de los EM*”, robots con cerebro de hombre que cambiarán el mundo en el próximo siglo y en los siguientes, hasta tal punto que nuestros descendientes ya no serán, en muchos aspectos humanos. ¿Permitirían un desarrollo y una riqueza que harían del mundo un lugar de felicidad y goce como aquellas sociedades utópicas de las que hemos hablado previamente?

CONCLUSIONES Y REFLEXIONES

Para finalizar este discurso me van a permitir realizar lo que he denominado conclusiones y reflexiones. En el diálogo continuo del hombre y sociedad, los modelos teóricos de las tres transiciones, epidemiológica, demográfica y nutricional, nos permiten entender, de una manera holística, un proceso en etapas donde confluyen grandes transformaciones socioeconómicas, tecnológicas, y de estilo de vida; pero además, el hombre ha establecido un dialogo adaptativo entre su medio interno y la naturaleza para que la supervivencia, como especie, sea un éxito.

Conforme transitamos ganamos batallas pero también pagamos peajes, y en el momento actual, como fenómeno globalizador, vivimos más, pero hemos cambiado la manera de enfermar, pasando de la dificultad para obtener alimentos a la enfermedad crónica por sobrealimentación y vida sedentaria.

El planeta mantiene brechas de desigualdad, países que aún alternan bolsas importantes de malnutrición con obesidad, pero creemos que poco a poco se irán cerrando si la historia del progreso universal nos la seguimos creyendo. También tenemos grandes desafíos, no solo para cumplir los Objetivos del Desarrollo Sostenible, sino para detener la espiral alarmante de las enfermedades crónicas no transmisibles, las cuales suponen un coste importante en salud, gastos socio-sanitarios y en sostenibilidad, que no todos los países podrán afrontar.

Como científicos y profesionales de la salud debemos aunar esfuerzos para conseguir un entendimiento sólido y profundo de los componentes del binomio, genoma-salud. Este área de conocimiento, de gran trascendencia, está abierta a los nuevos métodos de investigación biomédica y a la inteligencia artificial; puede que en un futuro próximo nos brinden resultados prometedores para la medicina de precisión, pero tendremos que ser capaces de aunar ética y conocimiento científico para no traspasar barreras.

Entre bambalinas hay mucha investigación, mucho trabajo multidisciplinar, pero aún necesitamos el catalizador que haga emerger, al mundo real, todo lo que estas investigaciones nos anuncian. Nos queda un tiempo intermedio; sabemos lo que tenemos o lo que tendremos pero no sabemos qué hacer con eso. La medicina de precisión penetra en las capas más sensibles de nuestra existencia. Mientras no conozcamos el futuro podremos disfrutar.

Somos también conscientes de las limitaciones; nos surgen preguntas para reflexionar: ¿Tendrán todas las personas acceso a esta medicina, cuando los sistemas sanitarios sabemos que son finitos en cuanto a sus recursos? ¿Supondrá ampliar una brecha de inequidad en el acceso a la salud?

La individualización y la estratificación del riesgo de enfermar, incluso antes de nacer, mediante la biotecnología y los algoritmos predictores del Big Data, ¿nos harán inmortales, si en un futuro, tuviéramos las respuestas a las enfermedades y al envejecimiento? Según el sociólogo Ulrik Beck vivimos en la sociedad del riesgo, pero, ¿seremos capaces de enfrentarnos a él y dominarlo?

Hace falta también un compromiso social, ya que los científicos no pueden creer que las soluciones solo están en sus manos, tienen que encontrarlas junto a la sociedad a la que pertenecen.

Hasta que podamos contestar a todas las preguntas, soy optimista; en el siglo XXI hemos entrado en la era de la medicina de precisión: predictiva, preventiva y participativa. Los retos son muchos y difíciles, pero de este esfuerzo puede depender, el bienestar y el futuro de la humanidad y debemos ser parte de tan importante tarea.

Las Instituciones políticas, Academias, Sociedades Científicas y Universidades tienen un papel destacado en la mejora de la salud y la calidad de vida de las personas, de manera que pueden y deben adquirir un compromiso activo ante los retos de la medicina futura.

El conocimiento científico sobre nutrición y salud requiere más inversiones en investigación y apoyo por parte de las instituciones. Esta Academia ya tiene su propio compromiso con el Aula de Dieta Mediterránea y Vida Saludable, con la que espero y deseo colaborar en las próximas acciones estratégicas.

El Profesor Grande Covián, padre de la Nutrición moderna decía: *“El hombre primero quiso comer para sobrevivir, luego quiso comer bien e incorporó la gastronomía, su mundo cultural. Ahora además quiere comer salud”*.

Pero, sin duda, el mayor visionario fue Hipócrates con su aforismo: “*Que tu alimento sea tu medicina, y que tu medicina sea tu alimento*”.

Nuestra salud y la del planeta dependerán de cómo seamos capaces de educar y de llevar a cabo la transformación de nuestro estilo de vida, proyectando nuestro modelo alimentario hacia la Dieta Mediterránea, acervo cultural de España y considerada, desde el año 2010 “*patrimonio cultural inmaterial de los pueblos del Mediterráneo y de la humanidad en su conjunto*”. Más que una dieta, es una forma de vivir y la que mejor se adapta a nuestro genoma.

Hagamos la paz con el planeta tierra y sus habitantes, es el único que tenemos, por ahora, y el que legaremos a las generaciones venideras.

He dicho

BIBLIOGRAFIA

- Abdul QA, Yu BP, Chung HY, Jung HA, Choi JS. Epigenetic modifications of gene expression by lifestyle and environment. *Arch Pharm Res* 2017; 40:1219-37.
- Adair RT. Endocrinology and the Future of Man. *Journal of the National Medical Association* 1939: 216-20.
- Ahumada- Figueroa M. CHINA y sus demandas alimentarias: desde Mao Zedong al siglo XXI. *Revista Enfoques* 2014; 21:69-86.
- Alterovitz G. *Systems Bioinformatics: An Engineering Case-Based Approach*. Norwood, MA, USA: Artech House, Incorporated. 2007; 43-56.
- Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Alberdi Aresti G. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años): Estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69:579-87.
- Arbex A K. Endocrinology 2017: The Last 20 Years and Prospects for the Next Decades. *Endocrinol Metab Int J* 2017; 5(1):106-112.
- Arrebola JP, Fernández-Soto ML. Relationship between serum concentrations of persistent organic pollutants and markers

of insulinresistance in a cohort of women with a history of gestational diabetes mellitus: *EnvironmentalResearch* 2015; 136:435–40.

Aslibekyan S, Demerath EW, Mendelson M, Zhi D, Guan W, Liang L, et al. Epigenome- wide study identifies novel methylation loci associated with body mass index and waist circumference. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23:1493-501.

Beger RD, Dunn W, Schmidt MA, et al. “Precision Medicine and Pharmacometabolomics Task Group”-Metabolomics Society Initiative. *Metabolomics enables precision medicine: “A White Paper, Community Perspective”*. *Metabolomics* 2016 12:149-56.

Brahee L, Astrup A, Larsen L. Can we prevent obesity-related metabolic diseases by dietary modulation of the gut microbiota?. *Adv Nutr* 2016; 7:90-101

Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity.*AmJ ClinNutr* 2014; 79:537– 43.

Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16(3):143-55.

Campos Pastor MM, Serrano Pardo MD, Fernández Soto ML, Luna del Castillo JD, Escobar-Jiménez F. Impact of a “school-based” nutrition intervention on anthropometric parameters and metabolic syndrome in Spanish adolescents. *Ann Nutr Metab* 2012; 61:281-288.

Caskey T. Precision Medicine: Functional Advancements. *Annu Rev Med* 2018; 69:1-18.

- Cerecedo Pérez MJ. Medicalización de la vida: “etiquetas de enfermedad: todo un negocio”. *Atención Primaria* 2013; 45:399-444
- Cervera P, La educación en Alimentación y Nutrición. Elemento esencial en la promoción de la salud. En *Nutrición y Alimentación*. Editores: Serrano Ríos M, Mateos Guardia JA. Capítulo 6, pp83108, 2008. Mc Graw-Hill-Panamericana.
- Cheng Z, Zheng L, Almeida FA. Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond. *J Nutr Biochem* 2017; 54:1-10.
- Collins S, Varmus V. A new initiative on precision Medicine. *N Engl J Med* 2015; 372:793-95.
- Comision del Codex Alimentarius. Programa conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias. Manual de procedimiento. Vigésimo primera edición. ISBN 978-92-5-307570-6 (edición impresa). Roma, 2013
- Corella D, Coltell O, Mattingley G, Sorlí JV, Ordovás JM. Utilizing nutritional genomics to tailor diets for the prevention of cardiovascular disease: a guide for upcoming studies and implementations. *Expert Rev Mol Diagn* 2017; 17:495-513.
- Corella D, Ordovás JM. Basic Concepts in Molecular Biology Related to Genetics and Epigenetics. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70:744-53.
- Corella D, Ordovás JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2:637-51.
- Corella D, Papel de las ómicas en la nutrición de precisión: fortalezas y debilidades. *Nutr Hosp* 2018; 35 (4):10-18.

- De Luca A, Hankard R, Borys JM, Sinnett D, Marcil V, Levy E. Nutriepigenomics and malnutrition. *Epigenomics* 2017; 9:893-917.
- De Roos B, Brennan L. Personalised Interventions-A Precision Approach for the Next Generation of Dietary Intervention Studies. *Nutrients* 2017; 9:8-16.
- De Toro-Martín J, Arsenault BJ, Després JP, et al. Precision Nutrition: A Review of Personalized Nutritional Approaches for the Prevention and Management of Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2017; 9:39-42.
- Deveraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clin Chem* 2013; 59(4):617-628.
- Diamond J. *El mundo hasta ayer: ¿Qué podemos aprender de las sociedades tradicionales?* Barcelona, Debate, 2013. ISBN 84-9992-319-24.
- Díaz Méndez C, García Espejo I. Tendencias en la alimentación contemporánea: la homogenización del gasto alimentario en España y Reino Unido. *Revista Española de Investigaciones Sociológicas* 2012; 139:21-44.
- Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72:30-43.
- Ekaterina E. Neanderthal ancestry drives evolution of lipid catabolism in contemporary Europeans. *Nature Communications* 2014; 5:3584-95.

Esteller M. Epigenetics in cáncer. *N Engl J Med* 2008; 358:1148-59

Ferguson JF, Allayee H, Gerszten RE, et al. American Heart Association Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council. Nutrigenomics, the Microbiome, and Gene-Environment Interactions: New Directions in Cardiovascular Disease Research, Prevention, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Genet* 2016; 9:291-313.

Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1-Fields of Precision Nutrition. 2017.

Fernández-Cruz Pérez A. Es el momento y la oportunidad de cambios ante las perspectivas del futuro de la Medicina. Discurso de entrada como académico a la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 2018.

Fernández-Soto ML, Gil E, Ortiz I. Perfiles sociales, alimentación y predicción de trastornos de la alimentación en adolescentes urbanos andaluces. *Atención Primaria* 2007; 39(1):7-13.

Fernández-Soto ML, Fornieles C, González A, Yeste C, Escobar-Jiménez F. The K121Q polymorphism of the PC-1 gene is not associated with abnormal glucose tolerance or cardiovascular risk factors in women with previous gestational diabetes mellitus. *Av Diabetol.* 2009; 25:9-13.

Finley JW, Dimick D, Marshall E, et al. Nutritional Sustainability: Aligning Priorities in Nutrition and Public Health with Agricultural Production. *Adv Nutr* 2017; 8:780-88.

- Fitó M, Melander O, Martínez JA ET AL. Advances in Integrating Traditional and Omic Biomarkers When Analyzing the Effects of the Mediterranean Diet Intervention in Cardiovascular Prevention. *Int J Mol Sci* 2016; 17:1469-74.
- Foro Económico Mundial: Future of Consumption in Fast-Growth Consumer Markets: China. WHO global Health observatory data. NCD mortality and morbidity. 2018.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316:889-94.
- Fuchsberger C. The genetic architecture of type 2 diabetes mellitus. *Nature* 2016; 536:41-47.
- Gallego Martínez D. Estudios sobre el desarrollo económico español: Dedicados al profesor Eloy Fernández (Ciencias Sociales). Gallego D, Germán L, Pinilla V (Eds.). Prensas de la Universidad de Zaragoza, 2016.
- Goals in 188 countries: a baseline analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388:1813-50.
- Ghebreyesus T A. Acting on NCDs: counting the cost. *The Lancet* 2018; 391:1973-74
- Gil Hernández A. Retos actuales de la investigación en nutrición aplicada ¿persona o población? *Nut Hosp* 2017; 35(4):39-43.
- Grande Covián: La ciencia de la alimentación. Editorial Pegaso. Madrid, 1947

Grosvenor, Smolin & Bedoya. Visualizing Nutrition. Chapter 4. John Wiley & Sons (Canada) 2013.

Hawkes C. Uneven dietary development: linking the policies and processes of globalization with the nutrition transition, obesity and diet-related chronic diseases. *Global Health* 2006; 2:4-8.

Hectors TL, Vanparys C, Vand V et al. Environmental pollutants and type2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia* 2011; 54:1273–90.

Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends Microbiol* 2017.

Helmut Schatz. Endocrinology – quo vadis?. *Int J Endocrinol Metab Disord* 2016; 1(1):12-15.

Hesketh J. Personalised nutrition: how far has nutrigenomics progressed?. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67:430-35.

Hipócrates. De la medicina antigua. México: Universidad Nacional Autónoma de México 1991: 1-22.

Hongzhu Qu, Xiangdong F. A brief review on the human encyclopedia of DNA elements (ENCODE). *Project Genomics, Proteomics and Bioinformatics* 2013; 11:135-141.

Hsin-Kai L, Hatanaka F, Drakoa T. In vivo target gene activation via CRISPP/Cas9-mediate trans-epigenetics modulator. *Cell* 2017;171(7):1495-1507

http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/

<http://www.fao.org/nutrition>

<http://www.inab.org/>

[http://obesitygene.pbcr.edu/obesity gene map data base](http://obesitygene.pbcr.edu/obesity_gene_map_data_base)

Huang S, Chaudhary K, Garmire LX. More Is Better: Recent Progress in Multi-Omics Data Integration Methods. *Front Genet* 2017; 8:84.

Irvin MR, Zhi D, Joehanes R, et al. Epigenome-wide association study of fasting blood lipids in the genetics of lipid-lowering drugs and Diet Network Study. *Circulation* 2014; 130:565-72

Jacob F, Monod J. Genetic regulator mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* 1961; 3:318-36.

Jones DP, Park Y, Ziegler TR. Nutritional metabolomics: progress in addressing complexity in diet and health. *Annu Rev Nutr* 2012; 32:183-202.

Kerr K, Serikawa K, Wei C, Peters M, Bumgarner R. What is the best reference RNA? And other questions regarding the design and analysis of two-color microarray experiments. *OMICS*. 2007; 11:152-65.

Kohlmeier M, De Caterina R, Ferguson LR, et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalized Nutrition: Part 2-Ethics, Challenges and Endeavors of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2016; 9:28-46.

Komaroff A L. The microbiome and risk for obesity and diabetes. *JAMA* 2017; 317:355-356.

Kuntz TM, Gilbert JA. Introducing the Microbiome into Precision

- Medicine. *Trends Pharmacol Sci.* 2017; 38(1):81-91 doi: 10.1016/j.tips.2016.10.001.
- Lain Entralgo P. Marañon y el enfermo. *Revista de Occidente* S. A. Madrid 1962.
- Lamberts SWJ, JA Romjin, WM Wiersinga. The future endocrine patient. Reflections on the future of clinical endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149:169-75.
- Lander E, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001; 409:860–921.
- Lasso de la Vega JS. Pensamiento presocrático en medicina. En: Lain Entralgo P. *Historia Universal de la Medicina*, tomo 2. Madrid: Salvat, 1976: 53.
- Lockhart D, Dong H, Byrne M, Follettie M, Gallo M, Chee M, Mittmann M, Wang C, Kobayashi M, Horton H, Brown E. Expression monitoring by hybridization to high–density oligonucleotide arrays. *Nat Biotechnol.* 1996; 14:1675– 1680.
- Lucas T. Plan estratégico de la SEEN 2009.
- Malthus T R. *An Essay on the Principle of Population. A view of its past and present effects on Human Happiness.* Vol.1. John Murray, London. Año 1798.
- Marcon AR, Bieber M, Caulfield T. Representing a “revolution”: how the popular press has portrayed personalized medicine. *Genet Med* 2018; 15: 34-45.
- Marti A, Martínez-González MA, Martínez JA. Interaction between genes and lifestyle factor son obesity. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67:1-8.

- Martínez González MA, Toledo E, Aros F, et.als, (PREDIMED investigators). Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (prevención con Dieta Mediterránea) trial. *Circulation* 2014; 130(1):18-26.
- Martinez González MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet and cardiovascular disease: a review. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25(1):20-26.
- Mazzio EA, Soliman KF. Basic concepts of epigenetics: impact of environmental signals on gene expression. *Epigenetics* 2012; 7:119-30.
- McHenry EW. From Lavoisier to Beaumont and Hopkins. En Galton I ed. *Human nutrition historic and scientific*. New York.
- Mc Cue ME, McCoy AM. The scope of big data in medicine: Unprecedented opportunities and challenges. *Frontiers in Veterinary Science* 2017; 4:1-23.
- Mead N. Nutrigenomics: The Genome–Food Interface. *Environ Health Perspect*. 2007; 115:584–589.
- Millward R, Bell FN. Economic factors in the decline of mortality in late nineteenth century Britain. *European Review of Economic History* 1998; 2(3):263-88.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden SCO/3122/2006. BOE nº 243, 11 de octubre del 2006: 35286-93.
- Monereo S. Mirando al futuro: La endocrinología sin puertas. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe; 2009 (documento interno).

- Moran S, Arribas C, Esteller M. Validation of a DNA methylation microarray for 850,000 CpG sites of the human genome enriched in enhancer sequences. *Epigenomics* 2016; 8:389-99.
- Moro T. *De Optimo Reipublicae Statu, deque nova Insula Utopiae*. Epigrammata, 1516.
- Moynihan R, Smith R. Too much medicine?. *British Medical Journal* 2002; 324: 859-60.
- National Research Council. *Toward. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington DC: National Academies Press, 2011.
- NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet* 2016; 387:1377-1396.
- NCD Countdown 2030: strengthening accountability. Editorial. *Lancet* 2018; 392:986.
- NCD Countdown 2030 collaborators. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4. *Lancet* 2018; 392(10152):1072-1088.
- Neel J V. Diabetes Mellitus: a Thrifty genotype rendered detrimental by “progress”. *Am J Hum Genet* 1962; 14:353-362.
- Notestein F W. *The Future Population of Europe and the Soviet Union: Population Projections, 1940-1970*. Liga de las Naciones, 1944, Genova.

Nutrition historic and scientific. New York: International Universities Press, 1960: 98-110.

Ocampo A, Reddy P, Martínez-Redondo P et al. In vivo amelioration of aging hallmarks by partial reprogramming. *Cell* 2016; 167(7):1719-1733.

O'Sullivan A, Henrick B, Dixon B, et al. 21st century toolkit for optimizing population health through precision nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 4:1-12.

Olshausky SJ, Hautt AB. The fourth stage of the epidemiological transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank* 1986; 64(3):351-91.

OMS. Informe de la Comisión independiente de alto nivel de la OMS sobre enfermedades crónicas no transmisibles, 2018.

OMS. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles, 2014

Onram A. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. En *Milbank Mem Fund Quart*, 1971; 49:509-38.

Ordovás JM, Corella D, Demissie S, et al. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation* 2002; 106:2315-21.

Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet*.2004; 5:71-118.

Ordovás JM. Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk. *J Am Diet Assoc* 2006; 106:1074-81.

Organización Mundial de la Salud. Objetivos de Desarrollo Sostenible: Metas. <http://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/targets/es/>

Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM et al. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11:137-44.

Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Estruch R et al. Amino acid change in the carbohydrate response element binding protein is associated with lower triglycerides and myocardial infarction incidence depending on level of adherence to the Mediterranean diet in the PREDIMED trial. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7:49-58.

Özdemir V, Kolker E. Precision Nutrition 4.0: A Big Data and Ethics Foresight Analysis--Convergence of Agrigenomics, Nutrigenomics, Nutriproteomics and Nutrimetabolomics. *OMICS* 2016; 20:69-75.

Parnell LD, Ordovás JM, Lai CQ. Environmental and epigenetic regulation of postprandial lipemia. *Curr Opin Lipidol* 2018; 29:30-35.

Pelley E, Danoff A, Cooper DS, et al. Female Physicians and the Future of Endocrinology. *JCEM* 2016; 101:16-22.

Penas A, Belforte F. Obesidad: una perspectiva evolutiva. *Ciencia y Sociedad* 2014; 24(141):58-63

- Perignon M, Vieux F, Soler LG, Masset G, Darmon N. Improving diet sustainability through evolution of food choices: review of epidemiological studies on the environmental impact of diets. *Nutr Rev* 2017; 75:2-17.
- Picó A. Evolución y futuro de la Endocrinología. *An. R. Acad. Med. Comunitat Valenciana*, 14
- Popkin B. Nutritional patterns and transitions. *Popul Dev Rev* 1993; 19:138–57.
- Popkin B. Nutrition in transition: the changing global nutrition challenge. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2001; 10:13-18.
- Popkin BM. An overview on the nutrition transition and its health implications: the Bellagio meeting. *Public Health Nutr* 2002; 5:93–103.
- Popkin BM, Nielsen SJ. The sweetening of the world's diet. *Obes Res* 2003; 11:1325–32.
- Popkin BM. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:289–98.
- Popkin BM. Global changes in diet and activity patterns as drivers of the nutrition transition. Nestle Nutrition Institute Workshop Series. Emerging Societies- Coexistence of childhood malnutrition and obesity. New Delhi, March 30-April 3. 2008.
- Popkin BM. *The world is fat. The fads, trends, policies and products that are fattening the human race.* Penguin Group editor. 2010.

- Popkin BM. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev* 2012; 70:3-21.
- Popkin BM. Nutrition, agricultura and the global food system in low and middle income countries. *Food Policy* 2014; 47:91-96.
- Popkin BM. Nutrition transition and the global diabetes epidemic. *Curr Diab Rep* 2015; 15(9):64-71.
- Kurita M, Araoka T, Izpisua JC. In vivo reprogramming of wound-resident cells generates skin epithelial tissue. *Nature* 2018; 561:243-47.
- Ramaswami R, Bayer R, Galea S. Precision Medicine from a Public Health Perspective. *Annu Rev Public Health* 2018; 39:153-68.
- Reitzer G. La Macdonalización de la Sociedad. Ariel Economía (ed.), 1993. ISBN 978-8434414143.
- Roadmap Epigenomics Consortium: Kundaje A, Meuleman W, Bilenky EJ et al. Integrative analysis of 111 reference human epigenomes. *Nature*. 2015; 518:317-30.
- Roberts P. Gene expression microarray data analysis demystified. *Biotech Ann Rev*. 2008; 14:29–61.
- Rodriguez-Gutierrez R, Gionfriddo MR, Ospina NS et al. Shared decision making in endocrinology: present and future directions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:706-16.
- Rubinstein M. Tiempo de desborde., *Ciencia Hoy* 2014; 139: 44-52.

- Sandhu C, Qureshi A, Emili A. Panomics for Precision Medicine. *Trends Mol Med* 2018; 24:85-101.
- Santen RJ, Joham A, Fishbein L et al. Career advancement: Meeting the challenges confronting the next generation of endocrinologists and endocrine researchers. *JCEM* 2016; 102:4512-20.
- Schena M, Shalon D, Davis R, Brown P. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*. 1995; 270(5235):467-70.
- Schofield R, Reher D, Bideau A. The decline of mortality in Europe. Oxford, Clarendon Press, 1991.
- Schultz T. Food for the world. Chicago, Chicago University Press, 1945.
- Sellayah D, Cagampang FR, Cox RD. On the evolutionary origins of obesity: A new hypothesis. *Endocrinology* 2014; 155(5):1573-88.
- Speakman JR. Genetics of obesity: five fundamental problems with the famine Hypothesis. En: *Adipose tissue and the adipokines in health and disease*. Ed. In Health Press 2007, cap 17, pp 221-36.
- Smith CE, Ordovás JM. Update on perilipin polymorphisms and obesity. *Nutr Rev* 2012; 70(10):611-21.
- Swinburn BA, Sacks G, Hall KD. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378:804-14.
- Serrano Ríos M. La pandemia de obesidad y sus consecuencias

metabólicas. Los vínculos fisiopatológicos: disfunción endocrina de la célula adiposa, inflamación y resistencia a la insulina. En: Discurso de entrada como académico a la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid, 2009.

Serrano Ríos M. Conferencia Maestro Andrés Laguna. Octubre 2017. Monografía Fundación Lilly.

SDG Collaborators. Measuring the health- related Sustainable Development. GBD 2015

Speakman JR. ‘Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the drift gene hypothesis’, *International Journal of Obesity* 2008; 32:1611-17.

Svante P, Pennisi E. Cloned Neandertals still in the realm of Sci-Fi. *Science* 2010;328 (5979): 682-76.

Strawbridge R, et al. Genome-wide association identifies nine common variants associated with fasting proinsulin levels and provides new insights into the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 2624-34.

Takahashi, K, Tanebe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult humans fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131:861-72.

Tattersall, RL. The expert patient: a new approach to chronic disease management for the twenty-first century. *Clinical Medicine* 2002; 2: 227-29.

The PEW Charitable Trusts and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health Commission. Putting meat on the table: industrial farm animal production in America. Olson J T (Editor), 2005.

Thomas L. On the science and technology of medicine. *Daedalus*, 1977; 35-46.

Tojo R, Leis R. Estrategia NAOS 2007. Capítulo 4:69-112.

Trimarchi F. Clinical Endocrinology in the near future:a postmodern challenge. *J Clin Invest* 2015; 38:95-99.

United Nations. Open Working Group proposal for Sustainable Development Goals. New York City: United Nations;2014

United Nations. The Millennium Development Goals Report. New York 2015. <http://www.un.org/Millenniumgoals/2015>

Venter JC. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291:1304-51.

Vigersky RA, Fish L, Hogan P, et al. The Clinical Endocrinology Workforce: current status and future projections of supply and demand).

Viguerie N, Poitou C, Canello R, Stich V, Clément K, Langin D. Transcriptomics applied to obesity and caloric restriction. *Biochimie* 2005; 87:117-23.

Waljit S D, Kevin GM, Bloom S. Endocrinology: the next 60 years. *J Endocrinol*, 2006; 190:7-10.

Wang T, Heianza Y, Sun D, Huang T, Ma W, Rimm EB, et al. Improving adherence to healthy dietary patterns, genetic risk, and long term weight gain: gene-diet interaction analysis in two prospective cohort studies. *BMJ* 2018; 360:5644-50.

Watson J, Crick F. Molecular structure of nucleic acids. *Nature* 1953; 4356: 121-31.

WHO 2015. Prevención de las enfermedades crónicas. Una inversión vital.

Why Endocrinology. Endocrine News. March 2015.

Zhai FY, Du SF, Popkin BM. Dynamics of the Chinese diet and the role of urbanicity, 1991-2011. Obesity Reviews 2013; 15:79-84.

Zhiwei L, Ying X. PER1 phosphorylation specifies feeding rhythm in mice. Cell Rep. 2014; 7(5):1509-20.

DISCURSO DE CONTESTACION

**EXCMA. SRA. D^a M^a DEL CARMEN
MAROTO VELA**

Excmo. Sr. Presidente.

Excmos. e Ilmos Sres. Académicos.

Señoras y señores:

Quisiera, en primer lugar, agradecer al Excmo. Sr. Presidente de la Junta Directiva de esta Academia, el inmenso honor con que me ha distinguido al designarme para hacer el discurso de contestación al ingreso de la Profesora María Luisa Fernández Soto. Por supuesto, también se lo agradezco a ella. Creo que, además, mis compañeros los Profesores Fernández-Crehuet y Bonetti Munnigh tuvieron algo de culpa cuando me encargaron la presentación de su curriculum para su posible elección como Académica, ya que tuve que estudiar éste en profundidad, hablar mucho con ella, y conocer su vida y trayectoria científica. Pienso que el trabajo conjunto de laboratorio, realizado para su Tesis, llevado a cabo cuando éramos mucho más jóvenes, nos hizo, además, establecer lazos de amistad. Todos estos factores han sido los motivos que me han llevado a estar hoy aquí.

En el friso del templo de Apolo en Delfos, figura la siguiente frase: “*Nada en exceso*”. Magnífica idea, difícil de cumplir, y que ha sido un poco el motor de la Profesora Fernández Soto.

A lo largo de los años 1479 a 1496, Leonardo da Vinci pintó tres cuadros renacentistas de tres mujeres: Cecilia Gallerani (la célebre dama del armiño), Lucrezia Crivelli y Ginevra de Benzi. Esta última, mujer formada intelectualmente, escribió varias poesías, todas perdidas, de las cuales sólo ha permanecido la frase de una de ellas: “*Pido clemencia. Soy un tigre salvaje*”. Ello es una clara exaltación de fuerza, acompañada de la humildad necesaria para reconocer esa fuerza. Esa humildad capaz de pedir clemencia, e incluso su fuerza, me ha recordado a la Profesora Fernández Soto en su deseo de ingresar en esta Corporación. Creo que las mejores virtudes que he encontrado en ella son la humildad, la fuerza en el trabajo, y el tesón en todas las facetas de su vida. Por ellas, y casi subrepticamente, se ha introducido en la Academia. Todas la han ayudado a conseguirlo. Siempre ha seguido la idea de dominio sobre su propia vida y la libertad de la misma. Nelson Mandela dijo muchas veces algo que deberíamos hacer el vector de nuestra vida, y que ha sido el eje de la existencia de la Profesora: “*Soy el dueño de mi destino. Soy el capitán de mi alma*”.

Antes de empezar mi verdadera exposición, me gustaría, además de dedicarle un espacio de tiempo a las partes clásicas y tácitamente aceptadas por todos en una contestación a un ingreso (descripción de la trayectoria personal y profesional, así como la valoración del discurso científico), ser capaz de transmitir las ideas, sentimientos y sensaciones de una Académica que lleva en esta Corporación desde 1999. Pienso que quizá pueda ayudarla, porque siempre es gratificante comprobar cómo se puede crecer científica, espiritual y humanamente, cuando el desarrollo de una vida se hace con excelentes compañeros y un proyecto ilusionante. Y eso es lo que constituye una Academia.

La recipiendaria nació en Don Benito (Badajoz), tierra de conquistadores, de hombres fuertes en sus actuaciones, y firmes

en sus convicciones, Hija de padres maestros, ejemplares, formaron su cuerpo, pero sobre todo su espíritu, moldeándolo en el campo intelectual y alentándola hacia la superación, con la finalidad de conseguir la honradez y lealtad que fue capaz de desarrollar en su actual madurez. Estudió el bachiller en el Colegio de la Divina Pastora en Martos, y comenzó sus estudios de Medicina en Jaén, realizando su primer Curso, en el que, como anécdota, tengo que narrar el hecho de que cuidaba de la hija de una de sus profesoras mientras ésta daba otras clases. ¡Siempre la mujer y sus problemas de conciliación familiar! Después se trasladó, ya en segundo Curso a Granada, donde tuvo su primer Maestro, el Profesor De la Higuera Rojas, con el cual fue Alumna Interna en tercer Curso. Para la Profesora Fernández Soto, fue como una aparición intelectual que la guió siempre. Y recuerda, maravillada, sus clases, sus visitas guiadas con los enfermos, su categoría, su estilo, y sus grandes conocimientos. Su segundo maestro fue el profesor Fernando Escobar, al cual acudió con veintitrés años y con el que permaneció hasta el fallecimiento de éste. Con él se formó como persona, como médico y como especialista en Endocrinología y Nutrición, realizando en su servicio el MIR. Fue el Director de su Tesis Doctoral, sobre “El estudio clínico e inmunitario de la oftalmía hipertiroidea: cirugía de tiroides y terapia inmunosupresora”. Y fue, así mismo, la potente luz que la dirigió en los campos docentes y de investigación. Ella, en su discurso, describe magníficamente cómo fueron sus relaciones y el cariño y respeto que existió siempre entre ambos.

Su actividad docente comenzó como Profesora Asociada de Ciencias de la Salud por la Agencia Andaluza de Evaluación y Acreditación Universitaria, en el Departamento de Medicina desde 1990. En 2008 se acreditó como Profesora Contratado Doctor con vinculación clínica, y, en 2016, fue acreditada por la ANECA como Profesora Titular, aprobada en 2018 por la Comisión Mixta. En total, veinte y ocho años de actividad docente. Ha dirigido

numerosas Tesis Doctorales y dictado catorce Cursos como Directora, dos Másteres y ha participado en treinta y cuatro Cursos del Departamento. Igualmente ha coordinado veintitrés Cursos Acreditados de Formación sobre Nutrición Clínica y Dietética, y otros veintiuno, dependientes de diversas entidades.

Desde el punto de vista asistencial, ha recorrido todos los tramos de esta actividad: desde Médico Especialista Interino (1986) a Facultativo Especialista de Área por concurso-oposición con plaza en propiedad desde 1992. Ha sido coordinadora de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética y está acreditada con el máximo nivel (5) de excelencia (2008) por la Agencia de Calidad Sanitaria, y reacreditada en el 2016. Es miembro del Grupo de Expertos del SAS, cuyas actividades han servido como ejemplo de la Calidad de la Nutrición en Andalucía, pero también en el resto de España.

Para la realización de su actividad investigadora ha pertenecido a diferentes grupos: Unidad Metabólica de la Consejería de Educación y Ciencia, Asociada a la Unidad Mixta del Hospital Clínico San Cecilio, Asociada a la Red de Centros de Metabolismo y Nutrición del Instituto de Salud Carlos III, e Investigadora del Área de Enfermedades Endocrinas del Instituto Biosanitario de Granada. Por ello, ha recibido numerosos Proyectos de Investigación: 33 Nacionales (5 como Investigadora Principal), dos Internacionales (en la Universidad de Friburgo), 5 a través de FIBAO y otra serie de ellos en diferentes empresas, todos con un elevado presupuesto. Ha publicado múltiples trabajos con índice de impacto de 145 y un índice H de 10, y ha escrito 16 capítulos de libros de calidad y de renombre como los editados por Rodés, Farreras, Díaz Rubio, etc. Sus aportaciones a Congresos han sido numerosas: 66 internacionales y 184 nacionales. Ha moderado diversas Mesas Redondas con Ponencias específicas, siendo las últimas en Buenos Aires y Méjico.

Ha realizado estancias en la Universidad Libre de Bruselas, en el Samsun Medical Research Foundation en California (Estados Unidos), en el Instituto Karolinska de Estocolmo, y en el Hospital Universitario de la Princesa de Madrid (Protocolo CONUT) para la informatización de la Malnutrición Hospitalaria. Pertenecer a doce Comités de Expertos en Nutrición Clínica desde 1989 y es de destacar su participación en el Proyecto de Ley para una Vida Saludable y una Alimentación Equilibrada, en cuya defensa ha colaborado con el Parlamento Andaluz.

En relación con su discurso, es difícil añadir nada a lo que ha sido capaz de sintetizar y describir. Me gustaría felicitarla por la elección del tema. Nos ha hablado de datos epidemiológicos, ha resaltado los aspectos sociológicos (hecho lógico ya que realizó la Licenciatura de Sociología), y además nos lo ha demostrado con ejemplos actuales, como lo ocurrido en la evolución de grandes países como China.

Ha realizado un discurso bien construido, bien estructurado y en el que ha manejado una extensa bibliografía. Pero, sobre todo, ha ido repasando los ítems necesarios para conocer todo el proceso patológico, sus causas y sus múltiples influencias en la vida actual. Ha profundizado en la Medicina Transicional, considerando y relacionando los aspectos demográficos y su evolución, epidemiológicos y su relación con el aumento de la mortalidad según los diferentes países y, lo que considero más innovador con los aspectos nutricionales. Me ha llamado mucho la atención su descripción de los entornos obesógenos (que se manifiestan claramente en grupos familiares), y en la llamada brecha intergeneracional en los patrones de consumo, hecho que también se relaciona con lo anteriormente citado. Igualmente nos ha hablado de la llamada Medicina de Precisión, específica para cada individuo, con repercusión tanto desde el punto de vista curativo como preventivo. Medicina de Precisión que, según Fernández Cruz, se

basa en la aplicación de la inteligencia artificial y en el Big Data, capaces de ayudar a la creación de algoritmos que, a su vez, aumentan nuestra experiencia de forma exponencial.

Realmente la aparición de la genómica con el descubrimiento de diferentes genotipos en los individuos, algunos tan curiosos como el ahorrador o, incluso, algunos de los más recientes que ella ha mencionado de forma clara, como los genotipos reloj, nos muestran una faceta nueva y apasionante en relación a numerosas patologías.

Pero para poderlos estudiar se necesitan las más modernas tecnologías con proyección sanitaria, sobre todo las de la nueva genómica, que están evolucionando hacia aspectos más económicos y precisos. Son las denominadas NGS (*Next General Sequencing*) cuya utilización comenzó a incrementarse cuando el *National Human Genome Consortium Research Institute* donó en el 2004 más de cien millones de dólares para el desarrollo de las mismas. A partir de ese momento se han comercializado y ofrecen una oportunidad de investigación que requiere una formación, una infraestructura y un soporte informático adecuado.

Dentro de estas modernas técnicas, queremos destacar la llamada CRISPR (*Clustered Regularly Interspace Short Palindromic Repeats*). Es una herramienta molecular utilizada para editar o corregir el genoma de cualquier célula. Actuaría como unas tijeras moleculares capaces de cortar ADN, haciéndolo de manera precisa y controlada. Fue descubierta por un microbiólogo español, el Profesor Martínez Mojica, en las salinas de Santa Pola, estudiando *Escherichia coli* y bacterias halófilas. En el momento actual permite regular la expresión génica, etiquetar “sitios desconocidos” del genoma, identificar y modificar genes, corregir los defectuosos y editar genomas. Así mismo, puede ser un sistema de inmunidad bacteriana, realizar una restricción programada de bac-

terias frente a virus o plásmidos en fenómenos de resistencia frente a antibióticos, investigar enfermedades genéticas mediante alteración de mutaciones puntuales (enfermedades raras), modificar embriones, o incluso, aunque dentro de un futuro no inmediato, la creación de quimeras para hipotéticos trasplantes o, la fabricación de “machos alfa”. La base de esta técnica es la manipulación de genes, hecho controvertido que siempre debe atenerse a la ética e incluso a la legislación vigente. Porque, en el fondo, nos seguimos planteando el hecho de que si todo lo que se puede hacer, se debe hacer. Es decir, el concepto de Bioética.

Todas estas nuevas técnicas genómicas, se pueden utilizar para el diagnóstico y tratamiento de procesos por bacterias y virus, el estudio de la filogenia de éstos (es decir la genética de diferentes cepas y sus relaciones) e incluso la filogeografía (que nos permite conocer los principios y procesos que gobiernan los linajes genealógicos con la finalidad de reconstruir la historia geográfica y evolutiva de determinadas especies o grupos y diferentes procesos patológicos). Y, por supuesto, la paleogenética.

Pero también algo que de una magnífica forma ha descrito la profesora Fernández Soto: el estudio del microbioma. Efectivamente, el hombre presenta un conjunto de microorganismos que viven en su piel, mucosas respiratoria, digestiva, intestinal y urogenital, siendo el equilibrio entre estas comunidades microbianas de vital importancia para el ser humano. Por ejemplo, la microbiota intestinal contribuye a las funciones de nutrición, protección y desarrollo e incluso inmuno-modulación. La vaginal tiene un extraordinario valor en las mujeres, siendo distinta en cada una de ellas y alternándose a los largo de la vida, del ciclo menstrual o del embarazo. Por todo ello, esta microbiota se puede estudiar en determinados procesos: mediante muestras respiratorias en el diagnóstico de la fibrosis quística, orales en periodontitis, vaginales en vulvovaginitis y vaginosis, e incluso en muestras de heces en pro-

cesos crónicos, como el síndrome del intestino irritable (SII), la obesidad (con aumento de *Firmicutes* y descenso de *Bacteroidetes*), o, como ella ha señalado, en la diabetes. En este caso, *Bifidobacterium* es un modulador de la microbiota a través de hormonas y señales cuyo origen está en la pared intestinal, sobre todo de tipo GPL1 y GPL2. Estos compuestos cambiarían la permeabilidad de dicha pared dando lugar a endotoxemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, neoglucogénesis, depósito de grasa en el hígado, etc. E incluso sensación de saciedad a nivel de sistema nervioso central.

Pero como es lógico, el estudio de todos estos aspectos genómicos implica, como hemos dicho, la agrupación de un ingente número de datos difícilmente controlables. De ahí el papel del Big Data que conllevaría un procesamiento, análisis y visualización de grandes bases de datos que se están utilizando en múltiples ámbitos de la salud: genómica general, investigación clínica, epidemiología, monitorización en farmacología y, como en los casos de que nos estamos ocupando, del seguimiento y control de enfermedades crónicas.

En consecuencia, la unión de un estudio profundo de la fisiopatología, la clínica, la epidemiología, los aspectos sociológicos, y los recientes avances en genética, todos ellos bien documentados, hacen que el discurso de la Profesora Fernández Soto sea una magnífica presentación para su ingreso en esta Real Academia.

Hoy ingresa un nuevo Académico. En este caso, una mujer. Como Académica, siento una innegable satisfacción por tener una nueva mujer entre nosotros. No porque sea feminista radical, en absoluto (los que me conocen lo saben bien), no porque crea en el imperativo de una necesaria igualdad de número, sino por un profundo sentido de la equidad y justicia científica.

Evidentemente, el talento no es masculino ni femenino (aunque esté matizado por diversas circunstancias). Si siguiéramos al pie de la letra estos conceptos, podría llegar el momento en que nos viéramos en el dilema de elegir entre excelencia y el llamado género. Ese hecho no ha ocurrido nunca en nuestra Corporación, lo que demuestra el estilo y la clase de sus Académicos. Al revés, la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental puede estar orgullosa de ser, de todas las Academias de Medicina Asociadas de España, la que tiene entre sus Académicos el mayor número de mujeres. Quizá esta comunidad de ideas entre todos nosotros ha facilitado que esta noche se haya incrementado el número de Académicos con la presencia de la Profesora Fernández Soto. Quizá porque sigamos a un escritor que entusiasma a nuestro Presidente, pero también a mí. Por eso, en mi última exposición sobre “Las mujeres y la Ciencia” realizada en la Real Academia Nacional, citaba a Walt Whitman en su libro “Hojas de hierba”:

Canto a la mujer y al hombre

Y digo que es igual la mujer que el hombre

Pero sobre todo, dice algo que colma la mente
y los sentimientos femeninos

Y canto a la madre de todos los hombres

Creo que la Profesora Fernández Soto es una persona de extraordinaria calidad humana, lo que explica sus años de dedicación a la Medicina y a su especialidad. Tiene inquietudes científicas y sociales. El ser licenciada en Sociología le ha facilitado comprender holísticamente y transmitir fácilmente sus conocimientos. Es una mujer leal y fiel, como ha demostrado su permanencia con el Profesor Escobar desde 1981 hasta su fallecimiento. Es una mujer de gran elegancia espiritual, educación y cortesía. Si

tuviera que resaltar dos aspectos de su vida, escogería la sensibilidad y, al mismo tiempo, la fuerza, la firmeza.

Recuerdo con qué ilusión se iluminaban sus ojos cuando me contaba su infancia en “*La Casita del Río*”, situada en un pequeño pueblo cerca de Astorga, con sus padres, hermanos, primos, etc. Fue la infancia y juventud feliz. (*Estos días azules, este sol de la infancia de Machado*), que muchos hemos disfrutado y que nos ha marcado profundamente. Por eso valoramos la luminosidad de sus ojos al narrarlo.

Recuerda con nostalgia esa época de juegos. Porque la palabra nostalgia que viene del latín (*nostalgium*) y del griego, siempre conlleva algo de recuerdo y de dolor. Aunque también de felicidad. Para ella, su vuelta frecuente a dicho ambiente exagera su sensibilidad al volver a un retiro de paz, relax e inocencia, porque sabe que ésta, la inocencia, es un estado delicado pero preciado. Hay que cuidarlo y tratar de llevar una vida sencilla en el pensamiento, aunque siempre volando a gran altura.

En realidad, no es nada nuevo. Ya fue descrito en un epodo de Horacio entre el 65 y el 8 a. de C. con la expresión *Beatus ille* (“*Dichoso aquel que lejos de los negocios, como la antigua raza de los hombres que dedican su tiempo a trabajar los campos, libre de toda deuda y no se despiertan, como el soldado, al oír la trompa de la guerra*”). Sería una de las cuatro aspiraciones del hombre renacentista, que tanto recordamos y de forma tan frecuente, no sólo el *Beatus ille*, también el *Carpe diem* (disfruta del momento), el *Locus amoenus* (lugar idílico) o el *Tempus fugit* (el tiempo que corre). Sería “*La vida retirada*” de Fray Luis de León. Pero siempre, como decíamos, volando a gran altura y acomodándolo a nuestra vida actual.

Es decir, para la Profesora Fernández Soto, ser capaz de reconocer que en este momento, aunque recuerde esos instantes

pasados, y busque ese remanso de paz, su vida es ésta, y, desde luego que es más compleja. Para ella, hoy, que está con todos nosotros, es un momento especial. Sería como describe el Cantar de los Cantares: “*El invierno ha pasado*”. *El tiempo de cantar ha llegado*. Y nosotros podemos invertir lo complejo de la vida o, al menos, matizarlo. Pero sobre todo, felicitarla por todo lo que es y ha conseguido.

Decía que una de sus características era la sensibilidad, pero también, aunque parezca paradójico su fortaleza, su fuerza frente a la adversidad. Ha sido fuerte para ayudar y defender su grupo familiar. Sus padres, ejemplos constante; sus hermanos Concha y Florencio; su hija Marta, magnífica psiquiatra que ejerce en Barcelona, y su hijo Gonzalo. Pero sobre todo, su nieta Blanca. Los nietos, esa prolongación de la vida que todos deseamos, esa nueva y renovada capacidad de amar que invade nuestro espíritu ante la llegada de un nuevo niño, ese tratar de no ser *el olvido que seremos* de Borges, esa posibilidad de permanecer de alguna manera. Ha sido fuerte frente a la enfermedad. Ha sido capaz de compaginar trabajo con aspectos puramente femeninos, ya que la defensa de su Tesis Doctoral en 1983, la hizo embarazada de ocho meses. Y así tantas y tantas cosas. Ha sabido siempre que ser consciente de lo que se hace, no es lo mismo que tener conciencia, y sobre todo, que la voluntad es la base del carácter.

Es una persona que ha dedicado su vida a estudiar y a leer. *Lee, lee, relee, reza, trabaja y encontrarás*, decía Leonardo. Y ella ha leído, porque la lectura es un tiempo multiplicado. Y porque eso abre nuevos límites a nuestra vida y nos hace tan libres que podemos, gracias a ella, dejar de ser muchedumbre.

Creemos que la nueva Académica es la persona idónea que, además de reunir méritos humanos y científicos, como hemos comprobado, va a continuar colaborando (como ya lo ha hecho otras veces) con esta Corporación, y va a ocupar de forma magis-

tral el sillón de su maestro, el profesor Escobar que todos nosotros mantenemos en nuestra memoria.

Empezaba mi exposición en Delfos, con la frase del friso del Templo de Apolo. Y termino en Granada, donde estamos *empapados de azahares, de auroras rosadas, sentidos llenos de luz, color y dulces aromas*, como decía Lorca. Pero también de sabiduría.

Marisa, en el Generalife hay una cartela en letra cúfica, en el salón despacho de asuntos importantes, que dice: *Entra con compostura, habla con ciencia, sé parco en el decir, y sal en paz.*

Todo eso esperamos de ti. Porque sabemos que nos lo vas a dar.

He dicho

