



Universidad de Valladolid

Facultad de Enfermería

GRADO EN ENFERMERÍA

**EPIGENÉTICA Y NUTRIGENÓMICA EN
LA OBESIDAD**

AUTOR: DANIEL VEGA NÚÑEZ

TUTOR/A: M^a JOSÉ CASTRO ALIJA

COTUTOR/A: ANA GARCÍA DEL RÍO

ÍNDICE:

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	4
2.1. Prevalencia de la obesidad.....	5
2.2. Etiología y causas que favorecen su aparición.....	6
3. Objetivos.....	8
4. Material y métodos.....	8
5. Resultados.....	9
6. Discusión.....	16
6.1. Influencia de los factores ambientales en la expresión génica.....	16
6.2. Gen FTO.....	17
6.3. Gen LEP.....	18
6.4. Gen MC4R.....	19
6.5. Gen ADIPOR.....	19
6.6. Perspectivas de futuro.....	20
7. Conclusiones.....	22
8. Bibliografía.....	23

1. RESUMEN

Introducción: La prevalencia de la obesidad ha alcanzado unas dimensiones epidemiológicas tan amplias en el siglo actual, que lo convierte en un problema de Salud Pública a nivel internacional y que no afecta sólo a países desarrollados. Recientemente se han descubierto importantes relaciones entre nutrición, genética y enfermedad.

Objetivos: Conocer cómo influyen los factores ambientales en la expresión génica y ciertos genes que se relacionan con una mayor susceptibilidad a padecer obesidad en el futuro.

Material y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica a través de la búsqueda de artículos en PubMed, Scielo y Cuiden mediante la combinación de palabras clave.

Resultados: Este estudio nos muestra la importante influencia de los factores ambientales en la expresión génica, destacando entre otros la dieta; y las características de los genes FTO, LEP, MC4R y ADIPOR1 y ADIPOR2 relacionadas con aspectos como el apetito y el gasto energético.

Conclusiones: El conocimiento de ciencias emergentes como la Epigenética, la Nutrigenómica y la Nutrigenética, nos permitirá, previsiblemente en un futuro, realizar una intervención nutricional personalizada en la prevención de enfermedades actuales tan importantes y con alta prevalencia como es la obesidad.

Palabras clave: obesidad, epigenética, nutrigenómica, genética, nutrición.

2. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una enfermedad crónica de etiología multifactorial, caracterizada por una acumulación anormal o excesiva de grasa en el tejido adiposo, acompañado de un incremento del peso¹.

El indicador que nos permite identificar de manera útil esta patología, es el Índice de Masa Corporal (IMC) o Índice de Quetelet, que relaciona el peso y la talla del individuo. Según la OMS, un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso, mientras que un IMC superior a 30 es considerado como obesidad¹.

La obesidad da lugar a un aumento del riesgo de aparición de enfermedades y alteraciones que afectan a la calidad de vida de la población. Algunas de ellas son las siguientes²:

- ❖ Enfermedades de origen cardiovascular como las cardiopatías y los accidentes cerebrovasculares.
- ❖ Enfermedades de origen metabólico como la diabetes mellitus.
- ❖ Alteraciones del aparato locomotor como la osteoartritis.
- ❖ Enfermedades de origen tumoral como el cáncer de endometrio, mama o colon.

PESO	IMC (Kg/m ²)	Riesgo relativo
Normal	18,5 – 24,9	Ninguno – Ligeramente aumentado
Sobrepeso	25,0 – 29,9	Ligeramente aumentado – Aumentado
Obesidad	30,0 – 34,9	Aumentado – Alto
	35,0 – 39,9	Alto – Muy Alto
Obesidad mórbida	≥ 40	Muy Alto

Tabla 1. Riesgo relativo de comorbilidad. Fuente: SEEDO, 2007

2.1. Prevalencia de la obesidad

La obesidad ha sido definida como la epidemia del siglo XXI y un importante problema de salud pública, debido a su gran impacto sobre la morbimortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario. Prueba de ello, es que cada año fallecen más de 2,8 millones de personas a causa de esta enfermedad³.

Aunque años atrás se consideraba un problema de salud pública confinado a los países desarrollados, en la actualidad también es prevalente en países con menor capacidad económica⁴.

A nivel internacional, encontramos datos estadísticos como los siguientes¹:

- Desde 1980 hasta la actualidad, la obesidad ha aumentado más de un 50% a nivel mundial.
- En 2014, más de 600 millones de personas mayores de 18 años, eran obesos; lo que supone un 13% de este grupo de población.
- Respecto a la obesidad infantil: el número de niños de 0 a 5 años que padecen sobrepeso u obesidad aumentó de 32 millones en 1990, a 42 millones en 2013. Además, en países de baja y mediana capacidad económica, la prevalencia del sobrepeso y obesidad infantil en edad preescolar ya supera el 30%.
- China es el país con mayor población obesa (43,2 millones de varones y 46,4 millones de mujeres), seguida de Estados Unidos (41,7 millones de varones y 46,1 millones de mujeres).

A nivel nacional, encontramos también un incremento del 50% de la prevalencia de esta enfermedad, a partir de datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS). Las zonas rurales presentan mayores prevalencias de obesidad en hombres, mientras en áreas urbanas es mayor el número de mujeres. En cuanto a la obesidad infantil, las cifras se han mantenido relativamente estables. De cada 10 niños, uno tiene obesidad y dos sobrepeso, con proporción prácticamente similar en ambos sexos⁵.

POBLACIÓN ADULTA (+18 AÑOS)	AMBOS SEXOS	MUJERES	HOMBRES
Peso insuficiente (>18,5 Kg/m ²)	2,2	3,4	0,9
Normal (18,5-24,9 Kg/m ²)	44,2	52,4	35,9
Sobrepeso (25,0-29,9 kg/m ²)	36,7	28,1	45,1
Obesidad (≥30 kg/m ²)	17,0	16,0	18,0
POBLACIÓN INFANTIL (2-17 AÑOS)	AMBOS SEXOS	NIÑAS	NIÑOS
Normal/peso insuficiente	72,2	73,5	71,0
Sobrepeso	18,3	16,9	19,5
Obesidad	9,6	9,6	9,6

Tabla 2. Índice de masa corporal en población adulta e infantil. Fuente: Encuesta Nacional de Salud, 2011-2012.

2.2. Etiología y causas que favorecen su aparición

Durante mucho tiempo, la obesidad ha sido concebida únicamente como un desequilibrio entre el aporte y pérdida de calorías, es decir, una “falta de balance energético”. Como ya conocemos, la energía que se ingiere, es la cantidad que obtenemos a partir de los alimentos y diferentes nutrientes; y por el contrario, la energía que se gasta es aquella que nuestro organismo emplea en la respiración, el metabolismo y otras funciones. Cuando la energía que se ingiere es mayor que la energía que se gasta, al cabo de un tiempo el peso aumenta; y viceversa⁶.

La ingesta excesiva de calorías, junto con el sedentarismo, siguen siendo las principales causas de la obesidad. Sin embargo, cada uno de los individuos somos diferentes no sólo en lo visible, sino también en la forma en que tienen lugar los mecanismos de regulación de nuestro organismo. Por lo tanto, el concepto de obesidad como un simple “desequilibrio energético entre entradas y salidas”, ha sido ampliado durante las últimas décadas⁷.

Para alcanzar un equilibrio en nuestro organismo es necesario que exista una homeostasis, es decir, que existan unos procesos de autorregulación que permitan el mantenimiento de una relativa estabilidad dentro de unos límites. En este proceso, intervienen diferentes agentes como la nutrición, la actividad física, las hormonas, el

sistema nervioso... y está sujeto a múltiples interacciones. Los factores ambientales influyen sobre la nutrición, la actividad física, el control endocrino y neuro-endocrino; pero también la genética⁸.

Por lo tanto, la obesidad se ve influida tanto por la herencia genética, como por factores ambientales relacionados con la nutrición y el estilo de vida. Los avances en Nutrición y Genética, han permitido desvelar variaciones genéticas que constituyen la base para determinar nuestro riesgo de enfermedad y nuestra respuesta al medio ambiente, incluyendo la dieta⁸.

El metabolismo se trata de un concepto individual y diferente para cada individuo. Esto explica, en gran parte, los cambios que han sufrido las recomendaciones nutricionales generalizadas para toda la población a lo largo del tiempo⁹.

Esto debería considerarse como una medida de precaución a la hora de seguir recomendaciones nutricionales publicadas por diferentes colectivos como “dietas milagro”, ya que esas dietas pueden ser efectivas para un grupo de población, pero para otros individuos podrían no tener unos resultados satisfactorios. De esta manera, tanto la evaluación del riesgo como el diseño de las recomendaciones nutricionales y de hábitos de vida, debe ser consensuada y en participación directa con los profesionales de la salud¹⁰.

Por tanto, los factores ambientales como la dieta o el ejercicio físico modulan la susceptibilidad a padecer obesidad y otras enfermedades. Sin embargo, los mecanismos mediante los que se regula la Genética, son los que van a definir esta susceptibilidad¹¹.

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica acerca de una serie de disciplinas del conocimiento, como son la Epigenética, la Nutrigenómica y la Nutrigenética, que nos van a permitir establecer nuevas relaciones de gran interés entre salud, nutrición y enfermedad; aplicadas a una de las patologías crónicas más importantes del siglo XXI: la obesidad¹¹.

Para tener un mayor conocimiento sobre la obesidad será necesario desarrollar nuevas tecnologías que permitan detectar variantes genéticas desencadenantes de la enfermedad. Los avances vienen agrupados por el sufijo “-ómicas”, que es el nexo de unión de un gran número de nuevas tecnologías que de una manera global estudian diferentes aspectos de nuestra biología. Así, las más conocidas son la genómica (estudio

del ADN), la transcriptómica (estudio del ARN), la proteómica (estudio de las proteínas) y la metabolómica (estudio de los metabolitos)¹².

3. OBJETIVOS

Los objetivos que vamos a perseguir con esta revisión bibliográfica son los siguientes:

1. Analizar la influencia de los factores ambientales en la expresión génica.
2. Estudiar los genes FTO, LEP, MC4R y ADIPOR1 y ADIPOR 2 en relación a la susceptibilidad a padecer obesidad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos consultando las bases de datos PubMed, Scielo y Cuiden, tanto en castellano como en inglés a partir de la combinación de palabras clave.

Para la realización de la búsqueda en “PubMed” se fijaron los siguientes criterios:

- De los últimos 5 años.
- En humanos.
- Documentos originales y artículos de revisión originales.
- Poder obtener el artículo completo.

A continuación, se evaluaron los resúmenes para identificar los documentos más apropiados para la revisión y además, se verificaron las referencias para los artículos pertinentes y su calidad metodológica.

Para el objetivo 1 se combinaron las palabras clave: “obesity, gene-environment interaction, epigenetics, nutrigenomics”. Se obtuvieron una cantidad estimada de 52 artículos, de los cuales se seleccionaron 27.

Palabras clave	Artículos encontrados	Artículos seleccionados
“Gen-environment interaction” AND “Obesity”	35	14
“Gen-environment interaction” AND “Epigenetics” AND “Obesity”	8	6
“Gen-environment interaction” AND “Nutrigenomics”	4	2
“Epigenetics” AND “Nutrigenomics”	10	5

Para el objetivo 2 se combinaron las palabras clave: “obesity, genetics, LEP, FTO, MC4R, ADIPOR”. Se obtuvieron una cantidad estimada de 63 artículos, de los cuales se seleccionaron 20.

Palabras clave	Artículos encontrados	Artículos seleccionados
“Obesity” AND “FTO”	32	6
“Obesity” AND “LEP”	9	5
“Obesity” AND “MC4R”	15	5
“Obesity” AND “ADIPOR”	7	4

5. RESULTADOS

Las siguientes tablas recogen un resumen de las publicaciones que han sido revisadas de mayor relevancia:

- ❖ En la [tabla 3](#) se recogen aquellos estudios que analizan la influencia de los factores ambientales sobre la expresión génica.
- ❖ En la [tabla 4](#) se recogen estudios que analizan el gen FTO asociándolo a la susceptibilidad a padecer obesidad.
- ❖ En la [tabla 5](#) se recogen estudios que analizan el gen LEP asociándolo a la obesidad.
- ❖ En la [tabla 6](#) se recogen estudios que analizan el gen MC4R asociándolo a la obesidad.
- ❖ En la [tabla 7](#) se recogen estudios que analizan el gen ADIPOR1 y ADIPOR2 asociándolo a la obesidad.

Tabla 3. Influencia de los factores ambientales sobre la expresión génica.

AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN	RESULTADOS
<i>Huang et al., (2015)⁽¹³⁾</i>	Destaca la existencia de una interacción gen-dieta evidente y la inclusión de la actividad física como uno de los factores ambientales implicados en la expresión génica. Se descubrió que el ejercicio físico disminuye la asociación genética entre la actividad física y la obesidad.
<i>Roman et al., (2015)⁽¹⁴⁾</i>	La variedad de fenotipos obesos se ve influida por factores nutricionales que interaccionan con los diferentes polimorfismos. Destaca la importancia de la localización geográfica de los sujetos debido a las diferencias que existen en cuanto a la alimentación y cultura, y por tanto de los mecanismos genéticos implicados en la interacción gen-dieta.
<i>Slomkoet al., (2012)⁽¹⁵⁾</i>	Los grupos donantes de metilo son básicos para mantener los niveles de metilación del ADN y las histonas.
<i>Milagro et al., (2013)⁽¹⁶⁾</i>	El estrés perinatal (estrés materno, bajos niveles de cuidado infantil) afecta a la metilación del ADN del promotor de receptor de glucocorticoides.
<i>Remely et al., (2015)⁽¹⁷⁾</i>	En función de la restricción energética, nuestro organismo se adapta. Los primeros días con una determinada dieta, los genes se expresan de una manera determinada y al cabo de cierto tiempo, se expresan de forma diferente.
<i>Youngson et al., (2013)⁽¹⁸⁾</i>	El hecho de que los cambios de la expresión génica se asocien en su mayoría con modificaciones epigenéticas, significa que las relaciones entre obesidad y epigenética tienen una gran importancia.
<i>Ordovás et al., (2013)⁽¹²⁾</i>	Existen modificaciones epigenéticas que pueden verse activadas o inhibidas mediante la ingesta dietética. Un ejemplo es la acetilación de las histonas. En este caso existen activadores como la glucosa; e inhibidores como

	el ácido anacárdico.
<i>Palou et al., (2013)⁽¹⁹⁾</i>	El gasto energético y el apetito se ven influidos a través de procesos relacionados con la expresión génica. Las alteraciones asociadas pueden ser heredadas o adquiridas por la exposición a la dieta, la hipoxia, la inflamación, el ejercicio físico.
<i>Day et al., (2011)⁽²⁰⁾</i>	La susceptibilidad genética a padecer obesidad puede ser atenuada mediante un estilo de vida saludable. Ciertos genes relacionados con la obesidad ven disminuida su actividad a través de una baja ingesta calórica y la realización de actividad física.

Tabla 4. Gen FTO.

AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN	RESULTADOS
<i>Liu et al., (2013)⁽²¹⁾</i>	Se estudiaron 3 polimorfismos del gen FTO en una población de tres etnias. Las tendencias en estos tres subgrupos fueron similares y confirmó la asociación de este gen con un mayor riesgo de obesidad y sobrepeso.
<i>Loos et al., (2014)⁽²²⁾</i>	Existe un alelo del gen FTO que está asociado a un mayor riesgo de obesidad. Este alelo es menos frecuente en poblaciones de ascendencia no europea. El efecto de los SNPs del gen FTO, sobre la susceptibilidad a padecer obesidad en individuos físicamente activos, se ve disminuido en un 30%.
<i>Xu et al., (2013)⁽²³⁾</i>	Señala que al menos 20 polimorfismos del gen FTO están asociados con algún aspecto de la obesidad y que estos cambios influyen también en los mecanismos de ingesta y saciedad.
<i>Reinehr et al., (2013)⁽²⁴⁾</i>	Relaciona al gen FTO con procesos bioquímicos y fisiológicos como la reparación del ADN, la homeostasis de la temperatura y la regulación de almacenamiento de lípidos.
<i>McCaffery et al., (2012)⁽²⁵⁾</i>	A partir de un ensayo clínico en el que se asociaron los alelos de riesgo con la ingesta alimentaria en una población de 2075 personas obesas y diabéticas, se obtuvo que ciertos alelos de riesgo del gen FTO predisponen que la persona realice una mayor ingesta de alimentos.

Tabla 5. Gen LEP.

AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN	RESULTADOS
<i>Munzberg et al., (2015)⁽²⁶⁾</i>	La disminución de los niveles de leptina y la expresión del gen LEP durante el ayuno aumenta el apetito, mientras que la administración de leptina la reduce.
<i>Yu et al., (2012)⁽²⁷⁾</i>	En este estudio no se encontraron asociaciones entre ciertos polimorfismos del gen LEP (descritos por otros autores) y la susceptibilidad a padecer obesidad.
<i>Goldenberg et al., (2014)⁽²⁸⁾</i>	Se han descrito mutaciones inactivadas en el gen LEP en pacientes con obesidad mórbida precoz y que la administración de leptina revierte significativamente las irregularidades metabólicas relacionadas con la obesidad. Sin embargo, el tratamiento con esta hormona carece de validez universal.
<i>Ghalandari et al., (2015)⁽²⁹⁾</i>	Aunque ciertos SNPs del gen LEP se relacionan con el riesgo de padecer obesidad, en muchos casos los resultados son poco concluyentes y contradictorios.

Tabla 6. Gen MC4R.

AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN	RESULTADOS
<i>Xi et al., (2012)⁽³⁰⁾</i>	Se estudiaron 5 SNPs del gen MC4R en población tanto adulta como infantil en subgrupos clasificados por etnia europea, asiática y africana. Los resultados establecieron una asociación significativa de este gen con el riesgo de padecer obesidad, con una tendencia similar en todos los subgrupos.
<i>González et al., (2012)⁽³¹⁾</i>	Mutaciones relacionadas con el gen MC4R se relaciona en humanos con la aparición de obesidad de tipo monogénica. Los efectos por MC4R se desarrollan a través de vías anorexigénicas e inhibición de rutas neuronales orexigénicas.
<i>Guzmán et al.,(2015)⁽³²⁾</i>	Existen neuronas orexígenas que a través de la liberación del neuropéptido “Y” y del péptido relacionado a agoutí, antagoniza la acción de los receptores de melanocortina (especialmente MC4R).
<i>Lee et al., (2014)⁽³³⁾</i>	Las mutaciones del gen MC4R son, en su mayoría heterocigotas y se expresan alterando la sensación de saciedad del sujeto y el comportamiento alimentario.

Tabla 7. Gen ADIPOR1 y ADIPOR2.

AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN	RESULTADOS
<i>Yamauchi et al., (2013)⁽³⁴⁾</i>	En esta revisión se concluyó que en sujetos obesos, no sólo la adiponectina plasmática disminuye, también la expresión de los genes ADIPOR1 y ADIPOR2.
<i>Fisman et al., (2014)⁽³⁵⁾</i>	El gen ADIPOR1 se expresa fundamentalmente en el tejido muscular, mientras que el gen ADIPOR2 se expresa mayoritariamente en el hígado. Tanto un gen como otro, actúan como receptores de la adiponectina y participan en la oxidación de los ácidos grasos.
<i>Tao et al., (2014)⁽³⁶⁾</i>	Existen SNPs del gen de la adiponectina en los cuales se produce un cambio del nucleótido G por el nucleótido A. La presencia del alelo A se asoció con una protección frente al incremento del peso.
<i>Shehzad et al., (2012)⁽³⁷⁾</i>	La expresión de los receptores ADIPOR1 y ADIPOR2 disminuye en un 30% en la grasa subcutánea de sujetos obesos, normalizándose después de la pérdida de peso.

6. DISCUSIÓN

6.1. Influencia de los factores ambientales en la expresión génica

Son varios los estudios que han demostrado que la susceptibilidad a padecer obesidad se relaciona en gran parte con la actividad de los factores ambientales sobre la expresión génica^{12, 14, 20}.

Algunos como Day et al²⁰, creen que esta susceptibilidad puede ser atenuada llevando a cabo un estilo de vida saludable, ya que ciertos genes relacionados con el riesgo de obesidad ven disminuida su actividad a través de una baja ingesta calórica y la realización de actividad física.

En este sentido, Huang et al¹³, a partir de un estudio de cohortes confirmó que, además de que existe relación entre el sedentarismo y una mayor adiposidad, el ejercicio físico disminuye la asociación genética entre la actividad física y la obesidad.

Además, Remely et al¹⁷, amplía este concepto señalando que en función de la restricción energética, nuestro organismo se adapta. Los primeros días con una determinada dieta, los genes se expresan de una manera determinada y al cabo de cierto tiempo, se activan o se reprimen de forma diferente.

Otros como Palou et al¹⁹, señalan además, que las alteraciones en la expresión génica pueden ser heredadas o adquiridas por la exposición a la dieta, la hipoxia, la inflamación, el ejercicio físico... y particularmente a una edad temprana en la cual tiene lugar el desarrollo y las modificaciones genéticas pueden darse con una mayor facilidad.

A partir, de estas afirmaciones, autores como Ordovás et al¹² y Youngson et al¹⁸, destacan la importancia de las modificaciones epigenéticas como son la metilación del ADN y las histonas, que en su mayoría son reguladas por factores ambientales como la ingesta dietética. Ambos coinciden en que, el hecho de que la expresión génica se asocie muy frecuentemente con modificaciones de tipo epigenético, significa que las relaciones entre obesidad y epigenética tienen una gran importancia.

En este sentido, autores como Slomko et al¹⁵, expresan que los principales factores nutricionales relacionados con la regulación epigenética son los grupos donantes de metilo, siendo trascendentales para mantener los niveles de metilación del ADN e histonas. Por otra parte, señalan que los cambios en los porcentajes de macronutrientes

y calorías ejercen un efecto directo en la expresión génica. Un ejemplo es que una dieta rica en grasa induce cambios en la metilación de un gran número de genes, sugiriendo además que la reversibilidad de las marcas epigenéticas es lenta.

Además, otros como Roman et al¹⁴, se centran en el estudio de los polimorfismos, en los cuales se observan diferencias en la secuencia de nucleótidos. Muchos de ellos implican una alteración en la expresión génica. Para explicarlos, centran su investigación en la importancia de la localización geográfica de los individuos, debido a las diferencias que existen en cuanto a la alimentación, cultura, estilo de vida...

Además de la dieta y el resto de factores ambientales mencionados, otros autores como Milagro et al¹⁶ enfocan su investigación a otros factores como el estrés perinatal. Éste afecta a la metilación del ADN del promotor de receptor de glucocorticoides, que se mantiene el resto de la vida y se acompaña de una menor expresión de los genes implicados.

6.2. Gen FTO

Autores como Loos et al²² y Reinehr et al²⁴, lo relacionan con procesos bioquímicos y fisiológicos como son la reparación del ADN, la homeostasis de la temperatura y la regulación de almacenamiento de lípidos y el tejido adiposo.

Además, Liu et al²¹, señala que la asociación de este gen con la tendencia a aumentar el peso, tiene una tendencia similar en el ser humano, independientemente de la etnia del individuo.

Otros como Xu et al.²³, van más allá y señalan que no sólo influyen en el aumento del tejido adiposo, sino también en los mecanismos de ingesta y saciedad.

En este sentido, McCaffery et al²⁵, realizó un ensayo clínico en el cual descubrió que ciertos alelos del gen FTO predisponen que la persona realice una mayor ingesta de alimentos, a pesar de haberse realizado un ajuste de alimentación en función del peso. Por tanto, confirma que los loci de riesgo de obesidad, relacionados con este gen, pueden afectar también la conducta de consumo de alimentos del individuo.

Loos et al²², además de estudiar las características del gen FTO, también se interesó en la relación del ejercicio físico con la actividad de este gen. Obtuvo como conclusión que los polimorfismos asociados al gen FTO, no influyen directamente en los niveles de actividad física, pero por el contrario, en individuos activos físicamente, el efecto de este gen sobre la susceptibilidad a padecer obesidad se ve disminuido en un 30%.

6.3. Gen LEP

Autores como Muzberg et al²⁶, afirman que el gen LEP, que codifica a la leptina y mutaciones homocigotas, puede generar una proteína truncada que da lugar a obesidad severa de inicio temprano. Señalan además, que a través de la actuación de la leptina sobre neuronas dopaminérgicas, se produce en el individuo una determinada conducta hacia los alimentos. La disminución de los niveles de leptina aumenta el apetito, mientras que la administración de la leptina la reduce. En este sentido, sostienen que la obesidad está relacionada con la resistencia a esta hormona, basándose en ciertos polimorfismos del gen LEP.

Sin embargo, otros autores como Yu et al²⁷, a pesar de afirmar que la leptina juega un papel importante en la regulación del balance energético y el apetito, no encontró asociaciones concluyentes entre esos polimorfismos del gen LEP.

En este sentido, Ghalandari et al²⁹, sostiene que aunque ciertos polimorfismos del gen LEP se asocian con el riesgo de sobrepeso y obesidad, en muchos casos los resultados son poco concluyentes y contradictorios entre sí. Señala que esto podría deberse a que aún existen nuevos factores ambientales y mecanismos de regulación por conocer.

Además, a pesar de que la leptina revierte significativamente las irregularidades metabólicas relacionadas con la obesidad, Goldenberg et al²⁸, creen que el tratamiento con esta hormona carece de validez universal, debido a los grados variables de resistencia a la acción de la leptina en determinados sujetos.

6.4. Gen MC4R

Autores como González et al³¹ y Lee et al³³, sostienen que las mutaciones del gen MC4R se expresan alterando la sensación de saciedad del sujeto y el comportamiento alimentario. En sus estudios relacionan a diferentes polimorfismos de este gen con una disminución de los receptores MC4R, incrementando el apetito y por tanto, favoreciendo la ingesta de alimentos.

Otros autores como Guzmán et al³² y los mencionados anteriormente, González et al³³, se centran en el estudio de la acción orexígena o anorexígena que pueden inducir los receptores MC4R. Guzmán et al³² estudia con mayor profundidad la acción de las neuronas orexígenas, que a través de la liberación del neuropéptido “Y” y del péptido relacionado a agoutí (NPY/AgRP), antagoniza la acción de los receptores de melanocortina, confirmando así su acción orexígena e induciendo obesidad.

Xi et al³⁰, además, expresa que las mutaciones en MC4R son la causa genética más común de la obesidad en humanos, y que algunas de ellas reducen la función del receptor, pero otras eliminan su acción por completo. Además, sostiene que los síntomas asociados a mutaciones en el gen LEP son más pronunciados debido a que, además de alterar el comportamiento alimentario, también produce una disminución del metabolismo de las grasas.

6.5. Gen ADIPOR1 y ADIPOR2

Autores como Yamauchi et al³⁴ y Fisman et al³⁵, destacan la función de la adiponectina de estimular la oxidación de ácidos grasos y reducir los triglicéridos plasmáticos y que la obesidad puede verse relacionada con una disminución de la adiponectina. Yamauchi et al³⁴, además señala que en sujetos obesos no sólo disminuye la adiponectina plasmática, sino también la expresión de los genes ADIPOR1 y ADIPOR2.

Fisman et al³⁵ y Shehzad et al³⁷, explican la acción de los genes ADIPOR1 y ADIPOR2, señalando que el gen ADIPOR1 se expresa fundamentalmente en el tejido muscular y está implicado en la estimulación del AMPK, mientras que el gen ADIPOR2 se expresa mayoritariamente en el hígado y está implicado principalmente en la

activación del PPAR gamma. Ambos estudios coinciden en que estos genes tienen un papel fundamental sobre los receptores de la adiponectina, pudiendo aumentar el riesgo de padecer obesidad en el futuro.

Sin embargo, otros como Tao et al³⁶, se centran en el estudio de los polimorfismos del gen ADIPOR, concluyendo que en algunos, el cambio del nucleótido G por el nucleótido A, se asocia con una protección frente al incremento del peso.

Shehzad et al³⁷, va más allá y tras un estudio en el que analizó la expresión de los genes ADIPOR1 y ADIPOR2, concluye que en sujetos obesos además de producirse una disminución de la actividad de la adiponectina, ésta se normaliza después de haberse producido una pérdida de peso.

6.6. Perspectivas de futuro

A partir del planteamiento teórico de esta revisión bibliográfica y los resultados de varios estudios publicados, se ha demostrado que hay una interacción gen-dieta evidente. Por ello, existe la posibilidad de que en un futuro, a medio plazo, sea una realidad el poder aplicar la genómica nutricional al diseño de una alimentación más individualizada o personalizada.

Las diferentes variantes genéticas descubiertas en las últimas décadas y relacionadas con el desarrollo de enfermedades como la obesidad, son la base de estos estudios³⁸. Sin embargo, a pesar de que los avances tecnológicos en los últimos años en cuanto a precisión y fiabilidad se han incrementado, y de que los costes para realizar los estudios comienzan a ser “razonables”, la epigenética y la nutrigenómica son todavía ciencias emergentes y aún no se dispone de la información necesaria para poder realizar una dieta personalizada en función del perfil genético de un individuo³⁹.

Aunque ya se han realizado varios estudios para muestras de población muy grandes, se cuestiona el error acumulado del estudio; y los resultados son difíciles de replicar⁴⁰.

Cabe señalar, que “personalizar” una dieta, no significa analizar únicamente el perfil genético, sino que también se deben tener en cuenta otro tipo de factores como las

características físicas y bioquímicas del individuo e integrar todos los resultados obtenidos para definir la mejor intervención dietética posible³⁸.

Las crecientes inversiones en estudios de este ámbito, previsiblemente a medio plazo permitirán enfocar muchas enfermedades desde un punto de vista genético y nutricional que albergará amplias posibilidades en cuanto a su prevención y curación, como alternativa a los métodos y procesos actuales; y así contribuir a mejorar el nivel de salud y calidad de vida de la población³⁹.

7. CONCLUSIONES

- I. Se ha demostrado la importante relación entre la genética, factores ambientales como la dieta y la composición de la grasa corporal y gasto energético.
- II. Existe una evidencia científica sobre la implicación de ciertos genes en el desarrollo de la obesidad, aunque en muy pocos se ha demostrado realmente su asociación.
- III. Serían necesarios más estudios de intervención para comprender con mayor exactitud los mecanismos genéticos en el desarrollo de la obesidad.
- IV. El gen FTO es uno de los genes en los cuales se han realizado una gran cantidad de estudios y se ha demostrado su importante relación con la tendencia a aumentar el peso.
- V. El gen LEP se asocia con la susceptibilidad a padecer obesidad pero existe cierta controversia, ya que existen mecanismos de regulación y factores ambientales que en la actualidad se desconocen.
- VI. A partir de la conocida interacción gen-dieta, existe la posibilidad de que en un futuro a medio plazo, el diseño de una alimentación personalizada se convierta en una realidad.

8.BIBLIOGRAFÍA

- 1- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y Sobrepeso [Internet]. [Consultado 13/02/2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- 2- Segula D. Complications of obesity in adults: A short review of the literature. *Malawi Med J.* 2014; 26(1): 20-24.
- 3- Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la Obesidad [Internet]. [Consultado 13/02/2016]. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>
- 4- González Madrazo MA. Sobrepeso y Obesidad en adolescentes de Saltillo, Coahuila, México: asociación con variables clínicas, bioquímicas e hígado graso y una propuesta de intervención educativa integral. [Tesis doctoral]. Barcelona, Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva, Universidad Autónoma de Barcelona; 2015.
- 5- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud. [Internet]. 2012; [Consultado 15/02/16]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/>
- 6- Guerra Cabrera C, Cabrera Romero A, Santana Carballosa I, González Hermida A, Almaguer Sabina P, Urra Coba T. Manejo práctico del sobrepeso y la obesidad en la infancia. *Medisur.* 2009; 7 (1): 61-69.
- 7- Borrás PA, Ugarriza L. Obesidad infantil: ¿nos estamos equivocando? Principales causas del problema y tendencias de investigación. *ApuntsMedEsport.* 2013; 48(178):63-68.
- 8- Martínez JA. Avances en la investigación de la nutrición: Nutrigenómica y epigenética. En: Ponenciapresentada en Infarma Madrid; 2014.
- 9- Zeisel SH, Waterland RA, Ordovás JM, Muoio DM, Jia W, Fodor A. Highlights of the 2012 Research Workshop: Using Nutrigenomics and Metabolomics in Clinical Nutrition Research. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(2): 190-200.
- 10- Zamora Navarro S, Pérez-Llamas F. Errors and myths in feeding and nutrition: Impact on the problems of obesity. *Nutriciónhospitalaria.* 2013; 28 Suppl 5: 81-88.
- 11- Tomasetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science.* 2015; 347 (6217): 78-81.
- 12- Ordovás Muñoz JM. Predictors of obesity: the “power” of the omics. *Nutr Hosp.* 2013; 28 Suppl 5: 63-71.
- 13- Huang T, Hu FB. Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions. *BMC Med Genomics.* 2015; 8 Suppl 1: S2.
- 14- Roman S, Ojeda-Granados C, Ramos-López O, Panduro A. Genome-based nutrition: An intervention strategy for the prevention and treatment of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(12): 3449-3461.
- 15- Slomko H, Heo HJ, Einstein FH. Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans. *Endocrinology.* 2012; 153(3): 1025-30.
- 16- Milagro FI, Martínez JA. Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones. *Rev ChilEndocrinol Diabetes.* 2013; 6(3): 108-114.

- 17- Remely M, Lovrecic L, de la Garza AL, Migliore L, Peterlin B, Milagro FI et al. Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients. *Br J Pharmacol*. 2015; 172(11): 2756-68.
- 18- Youngson NA, Morris MJ. What obesity research tells us about epigenetic mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013; 368(1609): 20110337.
- 19- Palou A, Bonet ML. Challenges in obesity research. *Nutr Hosp*. 2013; 28 Suppl 5: 144-53.
- 20- Day FR, Loos RJ. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011; 4(4): 222-38.
- 21- Liu C, Mou S, Cai Y. FTO gene variant and risk of overweight and obesity among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(11):e82133.
- 22- Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10(1): 51-61.
- 23- Xu X, Zeng H, Xiao D, Zhou H, Liu Z. Genome wide association study of obesity. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013; 38(1):95-100.
- 24- Reinehr T, Wolters B, Roth CL, Hinney A. FTO gene: association to weight regain after lifestyle intervention in overweight children. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(6): 391-6.
- 25- McCaffery JM, Papandonatos GD, Peter I, Huggins GS, Raynor HA, Delahanty LM et al. Obesity susceptibility loci and dietary intake in the Look AHEAD Trial. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95(6): 1477-86.
- 26- Munzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*. 2015; 64(1):13-23.
- 27- Yu Z, Han S, Cao X, Zhu C, Wang X, Guo X. Genetic polymorphisms in adipokine genes and the risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(2):396-406.
- 28- Goldenberg D, Santos JL, Hodgson MI, Cortés VA. Nuevas proyecciones fisiológicas, patológicas y terapéuticas de la leptina. *Rev Méd Chile*. 2015; 142 (6): 738-747.
- 29- Ghalandari H, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P. The association of polymorphisms in leptin/leptin receptor genes and ghrelin/ghrelin receptor genes with overweight/obesity and the related metabolic disturbances: a review. *Int J Endocrinol Metab*. 2015; 13(3): e19073.
- 30- Xi B, Chandak GR, Shen Y, Wang Q, Zhou D. Association between common polymorphism near the MC4R gene and obesity risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(9): e45731.
- 31- Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, Martínez-Gonzalez MA, Salas-Salvadó J. 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.
- 32- Guzmán C. Control de la ingesta alimentaria: rol del receptor 4 de melanocortina en el desarrollo de obesidad. *Rev Chil Endocrinol Diabetes*. 2015; 8(1): 19-24.
- 33- Lee EB, Mattson MP. The neuropathology of obesity: insights from human disease. *Acta Neuropathol*. 2014;127(1):3-28.

- 34- Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab.* 2013; 17(2):185-196.
- 35- Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease?. *CardiovascDiabetol* 2014;13(1): 1.
- 36- Tao C, Sifuentes A, Holland WL. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: effects on hepatocytes, pancreatic β cells and adipocytes. *Best Pract Res ClinEndocrinolMetab.* 2014; 28(1):43-58.
- 37- Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens).* 2012;11(1):8-20.
- 38- Ordovás JM. Genética y nutrigenética. *Mediterráneo económico.* 2015; (27): 333-344
- 39- Gómez Canales E, Flores Blas AI. Genética en el tratamiento de la obesidad: nutrigenética y nutrigenómica en la era de la medicina personalizada y preventiva. Barcelona. Máster en Medicina Cosmética y del Envejecimiento, Universidad Autónoma de Barcelona; 2015.
- 40- Whayne TF. Epigenetics in the development, modification, and prevention of cardiovascular disease. *MolBiol Rep.* 2014; 42(4): 765-776.