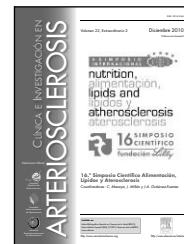


CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN  
ARTERIOSCLEROSIS

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



16.º SIMPOSIO CIENTÍFICO ALIMENTACIÓN, LÍPIDOS Y ATROSCLEROSIS

**Respuesta a la dieta en función del genotipo: hacia una nutrición personalizada en el obeso**

**Gene related outcomes to personalized hypocaloric diets in obese individuals**

**Estibaliz Goyenechea, Itziar Abete, Diego Martínez-Urbistondo y J. Alfredo Martínez\***

Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología, Universidad de Navarra, Pamplona, España

## Introducción

Los continuos avances en el campo de la nutrición molecular subrayan la importancia de reconocer las interacciones entre genotipo y estilo de vida (Martí et al, 2006). En efecto, variaciones genéticas individuales pueden afectar no sólo a la acumulación de grasa corporal, sino también a la incidencia de la alimentación sobre el estado nutritivo y a la respuesta al tratamiento dietético de la obesidad (Martínez et al, 2008).

En este sentido, el desarrollo de la genética nutricional y de nuevas metodologías (microchips y tecnologías ómicas) está permitiendo caracterizar las relaciones de la dieta con la base genética para su aplicación en el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades (Martí et al, 2005). Esta nueva era de la nutrición molecular (interacciones genes-nutrientes) puede desarrollarse en diversas direcciones. Por un lado, el estudio de la influencia de los nutrientes en la expresión de genes (nutrigenómica) y, por otro, caracterizar la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes (nutrigenética).

Estos progresos estarán ligados a la futura utilización de dietas personalizadas en función del genotipo para tratar o prevenir el desarrollo de sobrepeso, establecer el pronóstico de un tratamiento dietético en el obeso y mejorar en general el mantenimiento de la salud humana relacionada con la nutrición (Campion et al, 2009).

## Genética nutricional: interacciones entre nutrición y genética

El genoma humano es sensible al entorno nutricional, de forma que los distintos componentes de la dieta influyen sobre procesos implicados en la regulación del peso corporal y diversos procesos metabólicos en función de la base genética individual (Moreno-Aliaga et al, 2005). Los campos de la nutrigenética y nutrigenómica surgieron con distintas orientaciones para investigar la interacción de la dieta con los genes. La nutrigenética abarca el impacto o la influencia de las variantes genéticas o polimorfismos de los individuos en la respuesta metabólica a los nutrientes o a la dieta. Por su parte, la nutrigenómica pretende proporcionar un conocimiento molecular (genético) sobre los componentes de la dieta, que contribuyen a la salud mediante la alteración de la expresión y/o estructuras según la constitución genética individual. Ambas disciplinas convergen en el objetivo común de lograr una nutrición personalizada, con el fin de optimizar el mantenimiento de la salud humana (Mutch et al, 2005).

La predisposición genética interviene en diversos procesos como la regulación del apetito, la adipogénesis, el metabolismo lipídico, la termogénesis y la diferenciación celular, de ahí su impacto sobre la homeostasis energética y composición corporal. Además, el balance energético corporal viene regulado por la influencia de la nutrición sobre diversos genes que participan en el control de rutas metabólicas implicadas en la ingesta y gasto energético. Asimismo, diversos factores genéticos podrían estar involucrados en la respuesta diferencial a distintos tipos de intervención

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jalfmtz@unav.es](mailto:jalfmtz@unav.es) (J.A. Martínez).

**Tabla 1** Interacción entre el genotipo y la intervención nutricional en la homeostasis energética

Genes SNPs	Intervención nutricional	Variable principal	Efecto	Referencia, año
LEPR <i>Lys109Arg</i>	Dietas hipocalóricas	Cambios en el estado proinflamatorio y situación de estrés	Alelo Arg mayor inflamación y estrés que se reduce tras la pérdida de peso	Abete et al, 2009
FTO <i>Rs9939609</i>	Dietas mediterráneas	Evolución del peso	Alelo A menor ganancia de peso a lo largo de 3 años, sin interacciones con el tipo de intervención	Razquin et al, 2009
Adiponectina <i>-11391 G&gt;A</i>	Dietas hipocalóricas y mantenimiento de peso	Evolución del peso y comorbilidades	Homocigotos GG mayor riesgo de síndrome metabólico, reducido tras pérdida de peso	Goyenechea et al, 2009
PGC1 $\alpha$ <i>Gly482Ser</i>	Dietas hipocalóricas	Evolución del peso y comorbilidades	Genotipo Ser482Ser mayor riesgo de resistencia a la insulina, que se reduce tras pérdida de peso	Goyenechea et al, 2008
MCR3 <i>C17A, G241A</i>	Dietas hipocalóricas equilibradas	Cambio en el IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Variantes genéticas involucradas en la pérdida de peso de niños obesos	Santoro et al, 2007
PPAR $\gamma$ 2 <i>Pro12Ala ADBR2 Gln27Glu</i>	Dietas hipocalóricas	Saciedad	Interacción de polimorfismos de ambos genes en el control de la ingesta y en la composición corporal	Rosado et al, 2007
FABP2 <i>Ala54Thr</i>	Cambios de estilo de vida	Pérdida de porcentaje de masa grasa	Thr54 mayor pérdida de masa grasa y otros factores de riesgo	De Luis et al, 2006
26 genes 42 SNP	Ingesta de fibra y ácidos grasos poliinsaturados y saturados en dieta hipocalórica	Pérdida de peso (kg)	Efecto aditivo entre la ingesta de fibra y el polimorfismo 514C>T LIPC. Posible interacción entre <i>-11377G&gt;C</i> de la adiponectina y <i>-681C&gt;G</i> del PPAR $\gamma$ 3	Santos et al, 2006
IL-6 <i>174G&gt;C PPAR<math>\gamma</math>2 Pro12Ala</i>	Dietas hipocalóricas y mantenimiento de peso	Evolución del peso	Interacción del alelo C del polimorfismo de la IL-6 y el alelo A/a del PPAR $\gamma$ 2 en el mantenimiento del peso corporal	Goyenechea et al, 2006
PLIN <i>11482G&gt;A</i>	Restricción energética	Pérdida de peso	Sujetos portadores del alelo A más resistentes a la pérdida de peso	Corella et al, 2005
APOA5 <i>1131T&gt;C</i>	Restricción lipídica	Cambio en el IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Mayor pérdida de peso en los portadores del polimorfismo	Aberle et al, 2005
ADBR3 <i>Trp64Arg</i>	Tres meses de pérdida de peso	Grasa visceral y subcutánea	Efecto del polimorfismo en la distribución de la grasa abdominal y subcutánea	Nakamura et al, 2000

ADBR: receptor adrenérgico  $\beta$ ; APO: apoenzima; IL-6: interleucina 6; IMC: índice de masa corporal; FTO: gen asociado a la masa grasa y la obesidad; LEPR: receptor de la leptina; LIPC: lipasa hepática; MCR3: receptor de melanocortina 3; PLIN: perlipina; PGC1 $\alpha$ : coactivador 1 alfa del PPAR; PPAR $\gamma$ : receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma; SNP: polimorfismo de nucleótido simple.

nutricional. En ese contexto, estudios de asociación que vinculan el seguimiento de intervenciones dietéticas con genes candidatos de enfermedad parecen mostrar la idonei-

dad de este planteamiento con respecto al tratamiento de enfermedades, como es el caso de la obesidad (Martí et al, 2008).

## Nutrigenética y obesidad

El componente hereditario de la obesidad se comenzó a valorar y caracterizar en la segunda mitad del siglo XX, pero únicamente en los últimos años se ha empezado a disponer de datos objetivos y cuantitativos sobre los posibles genes involucrados en el control del peso y la composición corporal. La progresión científica empieza a ser abordada con éxito gracias a los avances metodológicos, en genómica nutricional y otras tecnologías ómicas, incluyendo la aplicación de herramientas bioinformáticas (Campión et al., 2009).

Hasta el momento se han descrito aproximadamente 600 genes o regiones cromosómicas asociadas con la regulación del metabolismo energético y el mantenimiento del peso corporal, donde todos los cromosomas del genoma humano contienen loci relacionados con el exceso de peso corporal, excepto el cromosoma Y. De ahí que se haya sugerido que entre el 40-70% de la variación en los fenotipos de la obesidad está mediada genéticamente, sin olvidarse de la importancia de los factores exógenos, como la dieta, el ambiente obesigénico o el estilo de vida. En efecto, diversos estudios han puesto de manifiesto la existencia de casos de obesidad monogénica en los que una mutación en un único gen puede ser responsable del exceso de peso, como sucede con los genes de la leptina y de su receptor, la proopiomelanocortina y el receptor de melanocortina 4. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la etiología de la obesidad es de origen poligénico o multifactorial, involucrando la participación/interacción de diversos genes (Rankinen et al., 2006) con aspectos dietéticos o de actividad física. Así, en la literatura científica se han descrito múltiples genes que codifican proteínas relacionadas con la homeostasis energética, por su participación en la regulación del apetito (leptina, grelina, receptores de melanocortina, neuropéptido Y), la termogénesis y el metabolismo energético (receptores adrenérgicos, ADRB2 y ADRB3, proteínas desacoplantes, UCP, etc.), así como en diferentes procesos incluyendo la adipogénesis (receptor activado por el proliferador de peroxisomas [PPAR], receptores X de retinoides, adiponectina, etc.) y la inflamación (interleucina 6 [IL-6], factor de necrosis tumoral, etc.), entre otros.

En este contexto, los avances en nutrigenética están permitiendo identificar subgrupos de riesgo en enfermedades poligénicas complejas, como el caso de la obesidad, así como en alteraciones asociadas como la insulinorresistencia, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico. De hecho, es posible identificar polimorfismos que predisponen a la obesidad ante una nutrición no saludable o desequilibrada. Asimismo, el riesgo de padecer comorbilidades puede disminuirse modificando la ingesta nutricional basándose en el genotipo del individuo obeso. De este modo, se han descrito estudios longitudinales de intervención nutricional en los que la respuesta a la regulación del peso corporal o la evolución de ciertas alteraciones metabólicas viene condicionada por el genotipo de los individuos (tabla 1). Los ejemplos de genes que participan en la regulación del metabolismo energético y cuya interacción con la nutrición se ha demostrado tanto en estudios de asociación como de intervención son amplios, e incluyen genes que codifican para el PPAR, ADRB, UCP y varias citocinas proinflamatorias,

entre otras proteínas. En concreto, varios ensayos han descrito interacciones entre genes candidatos a desarrollar obesidad (ADRB3, PPAR- $\gamma$ 2, adiponectina, UCP, IL-6 y leptina, entre otros), con la respuesta a la restricción energética, así como a la composición de macronutrientes de ésta (tabla 1).

En esta área de trabajo, un estudio ha mostrado que los individuos portadores de la mutación *Gln27Glu* del gen *ADRB2* o del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPAR- $\gamma$ 2* que presentan además una ingesta elevada de carbohidratos poseen un mayor riesgo relativo de obesidad. Por otra parte, la interacción del polimorfismo *-174G>C* del gen de la IL-6 y el *Pro12Ala* del *PPAR- $\gamma$ 2* se asocia al control del peso corporal a largo plazo tras la pérdida de peso inducida con dieta hipocalórica. Asimismo, se han descrito estudios longitudinales de intervención nutricional en los que la respuesta a la regulación del peso corporal depende de la presencia de polimorfismos en distintos genes, como son el gen que codifica para la UCP3, perilipina (PLIN) y el gen asociado a la masa grasa y la obesidad (FTO), entre otros (tabla 1).

La evolución de ciertas alteraciones y manifestaciones clínicas asociadas al exceso de peso corporal o procesos metabólicos implicados se ha visto igualmente condicionada por polimorfismos en distintos genes, como el gen de la leptina, adiponectina y coactivador 1 $\alpha$  del PPAR (*PGC1 $\alpha$* ), entre otros. Del mismo modo, varios polimorfismos de genes (FTO, receptor de la leptina, UCP, etc.) han sido asociados con una respuesta diferenciada a la dieta, consecuencia del seguimiento de distintas intervenciones nutricionales (tabla 1).

Por tanto, el desarrollo de la genómica nutricional podrá utilizarse en la identificación de poblaciones o grupos de riesgo para determinar la susceptibilidad individual a desórdenes de alta prevalencia, como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer, para así permitir aplicar medidas de prevención. Además, el conocimiento de las variantes genéticas implicadas en el control del exceso de peso corporal, así como la descripción de sus interacciones con el medio, podrá facilitar el desarrollo de tratamientos específicos a través de la prescripción de dietas personalizadas que logren prevenir, mitigar o revertir el desarrollo de obesidad (Martí et al., 2008) y sus comorbilidades en función del componente genético del paciente y modulando procesos como el apetito, la adipogénesis, la lipólisis, etc. (Martí et al., 2010).

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía recomendada

- Aberle J, Evans D, Beil FU, Seedorf U. A polymorphism in the apolipoprotein A5 gene is associated with weight loss after short-term diet. Clin Genet. 2005;68:152-4.
- Abete I, Goyenechea I, Crujeiras AB, Martínez JA. Inflammatory state and stress condition in weight-lowering Lys109Arg LEPR gene polymorphism carriers. Arch Med Res. 2009;40:306-10.
- Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Individuality and epigenetics in obesity. Obes Rev. 2009;10:383-92.

- Corella D, Qi L, Sorli JV, Godoy D, Portoles O, Coltell O, et al. Obese subjects carrying the 11482G>A polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5121-6.
- De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. Influence of ALA54THR polymorphism of fatty acid binding protein 2 on lifestyle modification response in obese subjects. *Ann Nutr Metab.* 2006;50:354-60.
- Goyenechea E, Crujeiras AB, Abete I, Parra D, Martínez JA. Enhanced short-term improvement of insulin response to a low-caloric diet in obese carriers the Gly482Ser variant of the PGC-1 $\alpha$  gene. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82:190-6.
- Goyenechea E, O'Dell SD, Collins LJ, Parra D, Abete I, Crujeiras AB, et al. The -11391 G/A polymorphism of the adiponectin gene promoter is associated with metabolic syndrome traits and the outcome of an energy-restricted diet in obese subjects. *Horm Metab Res.* 2009;41:55-61.
- Goyenechea E, Parra D, Martínez JA. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor-gamma2 gene polymorphisms. *Br J Nutr.* 2006;96:965-72.
- Martí A, Martínez-González MA, Martínez JA. Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proc Nutr Soc.* 2008;67: 1-8.
- Martí A, Martínez JA. Genetics of obesity: gene x nutrient interactions. *Int J Vitam Nutr Res.* 2006; 76:184-93.
- Martí A, Moreno-Aliaga MJ, Zulet A, Martínez JA. Advances in molecular nutrition: nutrigenomics and/or nutrigenetics. *Nutr Hosp.* 2005;20:157-64.
- Martí A, Goyenechea E, Martínez JA. Nutrigenetics: a tool to provide personalized nutritional therapy to the obese. *World Rev Nutr Diet.* 2010;101:21-33.
- Martínez JA, Parra MD, Santos JL, Moreno-Aliaga MJ, Martí A, Martínez-González MA. Genotype-dependent response to energy-restricted diets in obese subjects: towards personalized nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17 Suppl 1:119-22.
- Moreno-Aliaga MJ, Santos JL, Martí A, Martínez JA. Does weight loss prognosis depend on genetic make-up? *Obes Rev.* 2005;6: 155-68.
- Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J.* 2005;19:1602-16.
- Nakamura M, Tanaka M, Abe S, Itoh K, Imai K, Masuda T, et al. Association between beta 3-adrenergic receptor polymorphism and a lower reduction in the ratio of visceral fat to subcutaneous fat area during weight loss in Japanese obese women. *Nutr Res.* 2000;20:25-34.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity.* 2006;14:529-644.
- Razquin C, Martínez JA, Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M, Fernández-Crehuet J, Martí A. A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes. *Int J Obes.* 2010; 34:266-72.
- Rosado EL, Bressan J, Martins MF, Cecon PR, Martínez JA. Polymorphism in the PPARGamma2 and beta2-adrenergic genes and diet lipid effects on body composition, energy expenditure and eating behavior of obese women. *Appetite.* 2007;49:635-43.
- Santoro N, Perrone L, Cirillo G, Raimondo P, Amato A, Brienza C, et al. Effect of the melanocortin-3 receptor C17A and G241A variants on weight loss in childhood obesity. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:950-3.
- Santos JL, Boutin P, Verdich C, Holst C, Larsen LH, Toubro S, et al; NUGENOB consortium. Genotype-by-nutrient interactions assessed in European obese women. A case-only study. *Eur J Nutr.* 2006;45:454-62.