

ORIGINAL

¿Puede el estudio del gen ADRB3 ayudar a mejorar los programas de pérdida de peso en individuos obesos?



Rocío González-Soltero^{a,b,*}, María José Blanco Fernández de Valderrama^a,
Esther González-Soltero^c y Mar Larrosa^b

^a Departamento de Ciencias Biomédicas Básicas, Facultad de Ciencias Biomédicas y Salud, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid, España

^b Grupo de Investigación Microbiota, Alimentación y Salud (MAS), Facultad de Ciencias Biomédicas y Salud, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia, Cáceres, España

Recibido el 24 de julio de 2019; aceptado el 10 de diciembre de 2019

Disponible en Internet el 25 de abril de 2020

PALABRAS CLAVE

Gen ADRB3;
rs4994;
Obesidad;
Dieta;
Ejercicio;
Termogénesis

Resumen

Introducción: La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial, caracterizada por un exceso de peso y una acumulación excesiva de grasa, y cuya etiología incluye factores intrínsecos (genéticos, fisiológicos y metabólicos) y extrínsecos (sociales y culturales). El sobrepeso graso se produce por un desequilibrio prolongado en el balance energético, en el que influyen, entre otros, la termogénesis adaptativa, desencadenada por condiciones ambientales de frío, o una ingesta hipercalórica. La termogénesis está regulada por el sistema nervioso simpático y tiene lugar en el músculo y tejido adiposo pardo. En el tejido adiposo pardo se encuentran receptores adrenérgicos, siendo el receptor β -3 adrenérgico (ADRB3) el principal receptor en la regulación de la termogénesis. La presencia en heterocigosis de un polimorfismo tipo SNP en el gen ADRB3 (Trp64Arg; rs4994) estaría asociado a una menor actividad lipolítica, una predisposición a la obesidad y una resistencia a la pérdida de peso. El objetivo de este estudio ha sido analizar mediante una revisión sistemática el tipo de programa más indicado para pérdida de peso para individuos portadores.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de los trabajos publicados sobre el polimorfismo rs4994 en las bases de datos SNP y PubMed.

Resultados: La mayor parte de los trabajos publicados indican la presencia de obesidad y resistencia a la pérdida de peso en individuos portadores, mostrando importantes mejoras en los parámetros antropométricos tras dietas hipocalóricas ricas en grasas.

Conclusiones: Teniendo en cuenta estas conclusiones, se proponen unas pautas nutricionales y de ejercicio físico específicas para individuos portadores del alelo Trp64Arg.

© 2020 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariadelrocio.gonzalez@universidadeuropea.es (R. González-Soltero).

KEYWORDS

ADRB3 gene;
rs4994;
Obesity;
Diet;
Exercise;
Thermogenesis

Can study of the ADRB3 gene help improve weight loss programs in obese individuals?**Abstract**

Introduction: Obesity is a chronic disease of multifactorial origin characterized by excess weight and excess fat accumulation, and whose etiology includes intrinsic (genetic, physiological, and metabolic) and extrinsic (social and cultural) factors. Fat accumulation is caused by a prolonged imbalance in the energy balance influenced, among other factors, by adaptive thermogenesis, which is triggered by cold environmental conditions, or by hypercaloric intake. Thermogenesis is regulated by the sympathetic nervous system and occurs in the muscle and brown adipose tissue. There are adrenergic receptors in brown adipose tissue, including the beta-3 adrenergic receptor (ADRB3), the main receptor for the regulation of thermogenesis. The presence in heterozygosis of an SNP-type polymorphism in the ADRB3 gene (Trp64Arg; rs4994) is associated with a lower lipolytic activity, a predisposition to obesity, and resistance to weight loss. The objective of this study was to analyze through a systematic review the weight loss program most appropriate for carriers.

Methods: A retrospective study of published papers on rs4994 polymorphism in the SNP and PubMed databases was conducted.

Results: Most published studies suggest the presence of obesity and resistance to weight loss in carriers, and report significant improvements in anthropometric parameters when patients receive fat-rich hypocaloric diets.

Conclusions: Based on these conclusions, specific nutritional and physical exercise guidelines are proposed for individuals carrying the Trp64Arg allele.

© 2020 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, la obesidad y el sobrepeso han alcanzado ya cotas de epidemia mundial; más de 1.000 millones de personas adultas tienen sobrepeso y unos 300 millones, obesidad. Estas cifras indican que la obesidad es actualmente uno de los problemas más importantes en salud pública¹.

La obesidad es una enfermedad crónica de origen multifactorial que se caracteriza por un exceso de peso debido a la acumulación excesiva de grasa en el cuerpo, y cuya etiología incluye factores intrínsecos (genéticos, fisiológicos y metabólicos) y extrínsecos (patrones sociales y culturales). Solo algunos tipos de obesidad son considerados genéticos, con un patrón de herencia claro, como es el caso de la obesidad asociada al síndrome de Prader-Willi; en la mayoría de los casos, la variación fenotípica observada en pacientes con obesidad se debe a una interacción genes-ambiente. Actualmente, se considera que entre el 40-70% de esta variación fenotípica estaría mediada genéticamente, habiéndose localizado genes candidatos en 190 *loci* diferentes. Algunos de estos genes estarían implicados en la funcionalidad de los sistemas de control de la ingesta o en la estimulación de los circuitos neuronales orexígenos. Entre estos *loci* se encuentran el gen de la leptina y su receptor, el gen del receptor de melanocortina 4 y el del neuropéptido Y². Hasta el descubrimiento de la leptina, la insulina era reconocida como la única hormona candidata a la regulación del peso corporal a largo plazo. Hoy sabemos que mutaciones en los genes de la leptina y de su receptor se relacionan con los tipos de obesidad más graves, generando ausencia de saciedad y un aumento de la ingesta desde el momento del nacimiento^{3,4}.

El gen del receptor de melanocortina 4 se expresa en el núcleo hipotalámico paraventricular y en el área hipotalámica lateral, áreas implicadas en el control del apetito³. Las mutaciones en el gen del receptor de melanocortina 4 se asocian con obesidad de tipo multifactorial y, en algunos casos, con herencia monogénica. El neuropéptido Y se libera desde el núcleo arqueado del hipotálamo en situación de ayuno y de hipoglucemia, y su secreción queda inhibida tras la ingesta. Un SNP en la región codificante del gen del neuropéptido Y, Leu 7 Pro, parece estar implicado en la regulación del metabolismo lipídico, pero también es un marcador de inflamación y problemas vasculares en individuos con diabetes mellitus tipo 2⁵.

Parte de los genes identificados están relacionados con la aparición de fenotipo obeso y su función suele estar relacionada con la regulación de los mecanismos de gasto calórico y balance energético y la termogénesis⁶. La termogénesis está regulada por el sistema nervioso simpático y tiene lugar en el músculo y tejido adiposo pardo (TAP), produciendo calor este último mediante una proteína mitocondrial denominada termogenina. Estos tejidos presentan una función reguladora del balance energético, controlando la homeostasis del metabolismo de la glucosa y la movilización activa de lípidos desde los tejidos grasos para generar calor y mantener la temperatura. El TAP en humanos se encuentra en el feto y en el recién nacido, sin embargo, estudios recientes utilizando la técnica de tomografía por emisión de positrones muestran también la presencia de TAP en adultos, observándose además que las áreas de TAP se encuentran altamente inervadas por el sistema nervioso periférico, a diferencia de las áreas de tejido adiposo blanco adyacentes⁷. Su objetivo inicial es proteger al individuo de

las exposiciones al frío y regular el balance energético adaptándolo a las nuevas condiciones de ingesta tras el cambio ambiental. En el TAP se encuentran receptores adrenérgicos, siendo el β -3 (ADRB3) el principal receptor implicado en la regulación de la termogénesis.

En 1989, Marullo et al.⁸ aislaron el ADRB3, el principal receptor implicado en la regulación de la termogénesis y la lipólisis mediada por catecolaminas en el TAP⁸. Los individuos con termogénesis alterada presentan mutaciones en los genes de los receptores β -adrenérgicos. Se ha descrito que la presencia del SNP Trp64Arg (polimorfismo rs4994) en heterocigosis con el alelo silvestre Trp64 podría estar asociada con una disminución del metabolismo basal y una menor actividad lipolítica, contribuyendo a la acumulación de lípidos en el tejido adiposo y siendo probablemente responsable de la prevalencia de un mayor índice de masa corporal (IMC) en individuos portadores⁹⁻¹¹. Estudios *in vitro* con adipocitos aislados señalan que los portadores del polimorfismo rs4994 presentan una actividad lipolítica disminuida frente a un agonista, comparados con los homocigotos para el alelo silvestre¹⁰. Se estima que la presencia de individuos portadores del polimorfismo rs4994 en población obesa está en torno al 15%, observándose en algunos casos mutaciones relacionadas con una disminución de la oxidación de lípidos y de la energía utilizada en la termogénesis¹¹.

Tomando en consideración estos datos, el objetivo de este estudio es hacer un análisis bibliográfico pormenorizado de la bibliografía existente en cuanto al polimorfismo rs4994 para analizar si los datos existentes indicarán la necesidad de un cribado genético de dicho polimorfismo en población obesa.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de los trabajos publicados sobre el polimorfismo rs4994. La búsqueda se realizó durante el mes de febrero del año 2018. Se introdujo el identificador rs4994 de dicho polimorfismo en la base de datos SNP del NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Esta base de datos nos permite hacer una búsqueda cruzada en la base de datos PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) del mismo servidor, reportando 37 estudios. En paralelo, se realizó también otra búsqueda en la base de datos PubMed del NCBI con las palabras clave «ADRB3», «Trp64Arg» y «rs4994», recogiendo artículos publicados desde 1997. Se encontraron 87 estudios, de los que se seleccionaron aquellos trabajos realizados en poblaciones humanas, la mayoría de ellos pertenecientes a poblaciones de caucásicos y japoneses (fig. 1). Para la inclusión en nuestro estudio se tuvo en cuenta el número de individuos de la muestra poblacional, su sexo y su genotipo, el tipo de intervención realizada y si se analizaron o no parámetros bioquímicos. Los estudios fueron clasificados por el tipo de intervención: sin intervención (solo observación), con intervención dietética, con intervención de ejercicio físico y combinación de dieta y ejercicio físico. De todos los estudios analizados, solamente cumplieron dichas condiciones los 17 estudios que se muestran en la tabla 1. Muchos de los estudios fueron descartados durante el cribado, ya que no especificaban la población, el diseño del estudio y/o el tipo de intervención realizada (fig. 1).

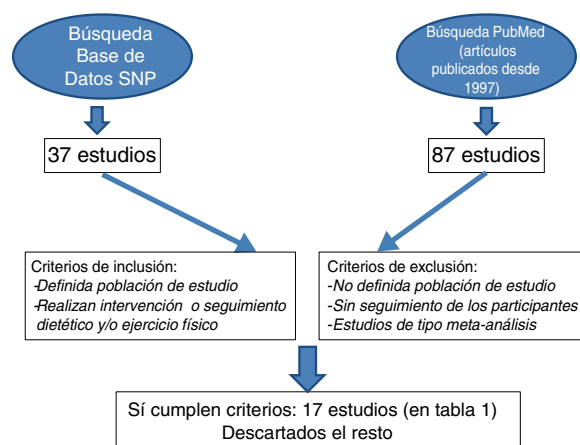


Figura 1 Estudios de los trabajos realizados en poblaciones humanas.

Resultados

El SNP rs4994 y las diferencias en las respuestas a los programas de intervención en individuos obesos

En un metaanálisis en el que se analizaron alrededor de 9.000 individuos de diferentes poblaciones, se encontró asociación estadística entre los individuos portadores del polimorfismo rs4994 y el IMC, siendo frecuentes los portadores de este alelo entre sujetos que presentaban obesidad mórbida, proponiéndose que el alelo Trp64Arg estaba relacionado con la predisposición a la obesidad y, probablemente, con una mayor resistencia a la pérdida de peso¹². Estudios llevados a cabo en diferentes grupos de individuos confirman esta tendencia de resistencia a la pérdida de peso en individuos obesos portadores, tanto en estudios observacionales¹³⁻¹⁵ como de intervención dietética^{19,20}, incluyendo ejercicio físico en la intervención^{21,22} o programas combinados de dieta y ejercicio físico²³⁻²⁶. Se ha encontrado también una asociación entre ser portador del alelo Trp64Arg y tener, además, mayor peso e IMC¹⁵, así como una mayor tendencia a la resistencia a la insulina y riesgo incrementado de diabetes mellitus tipo 2¹⁸. Sin embargo, otros estudios de seguimiento o intervención con ejercicio físico llevados a cabo en pacientes con obesidad no encontraron diferencias entre portadores y no portadores tanto en estudios observacionales¹³ como de intervención con ejercicio físico^{21,22} o combinando dieta con ejercicio físico²³. Todos estos estudios, así como sus conclusiones más importantes, se resumen en la tabla 1.

Estos datos, aunque proceden de estudios metodológicamente muy diversos, parecen indicar que para individuos portadores del polimorfismo rs4994 en el gen ADRB3 existe cierta tendencia a tener mayor peso, así como una mayor dificultad para perderlo.

Pautas nutricionales indicadas para individuos portadores del SNP Arg64 del gen ADRB3

Actualmente, existe un gran número de dietas para bajar de peso y en todas ellas se observan diferencias interindividuales considerables entre los individuos que las realizan.

Tabla 1 Resultados de algunos estudios de intervención/seguimiento de individuos portadores del alelo Arg64 en relación con individuos no portadores de dicho alelo para el gen ADRB3

	Estudio	Número de individuos en el estudio	Tipo de intervención o seguimiento realizado	Resultados
Observacionales	Ukkola et al., 2003 ¹³	24 hombres (21 años de media)	Seguimiento de parámetros físicos y/o bioquímicos a lo largo del tiempo. Sin intervención	No se observan diferencias entre portadores y homocigotos
	Corbalan et al., 2002 ¹⁴	159 sujetos españoles con obesidad y sin otras enfermedades, excepto diabetes	Estudio de casos y controles. Seguimiento de la actividad física; sin intervención	Mayor predisposición a obesidad entre portadores, pero también son más sedentarios que los no portadores
	De Luis et al., 2008 ¹⁵	217 individuos caucásicos obesos no diabéticos	Seguimiento sin intervención	Los portadores presentan un mayor IMC, peso, circunferencia de la cadera, grasa corporal y valores de proteína C reactiva
	Takeuchi et al., 2012 ¹⁶	1.355 individuos japoneses sanos	Seguimiento sin intervención	Los portadores presentan mayor IMC, que correlaciona con valores elevados de c-LDL
	Sakane et al., 2016 ¹⁷	112 pacientes japoneses con niveles de glucosa alterados	6 meses de seguimiento con pautas educativas para cambio de hábitos de vida	Los individuos portadores tuvieron menor reducción de peso que los no portadores
	De Luis et al., 2017 ¹⁸	531 mujeres obesas	Seguimiento de los parámetros: bioimpedancia, determinación de presión arterial, evaluación de la ingesta nutricional de 3 días y análisis bioquímico	Los obesos portadores no presentan mayor disposición a sufrir síndrome metabólico, pero sí niveles mayores de insulina e índice HOMA
	De Jesús et al., 2018 ¹⁹	72 adolescentes no obesos (11-17 años)	Seguimiento de parámetros físicos y/o bioquímicos a lo largo del tiempo. Estudio FATmáx (máxima oxidación de grasas tras ejercicio aeróbico). Sin intervención	La presencia del alelo Arg64 se asocia con valores menores de FATmáx durante ejercicio aeróbico y niveles mayores de c-LDL
Intervenciones	Rawson et al., 2002 ²⁰	34 mujeres obesas posmenopáusicas (19 portadoras y 15 no portadoras)	Restricción calórica prolongada siguiendo las indicaciones de la Dieta II de las <i>American Heart Association Guidelines</i> (55% hidratos de carbono; 30% grasas (15% poliinsaturadas; 15% monoinsaturadas y menos del 7% saturadas)	No se observaron diferencias de composición corporal ni de gasto energético entre los 2 grupos, aunque los autores sí reportan dificultad de pérdida de grasa visceral, mayor resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular entre las portadoras
	De Luis et al., 2009 ²¹	193 pacientes caucásicos obesos	Durante 2 meses, 2 dietas hipocalóricas: una, baja en grasas, y otra, baja en hidratos de carbono Ejercicio aeróbico 3 días a la semana durante 60 min	Se observan cambios antropométricos que no resultan afectados por el tipo de dieta, pero sí por la presencia del alelo Arg64. Aunque menor que en homocigotos, los portadores del alelo Arg4 tienen un descenso significativo del IMC, peso, masa grasa, circunferencia de la cintura y niveles de leptina, aunque sin cambios en los niveles de insulina e índice HOMA

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Número de individuos en el estudio	Tipo de intervención o seguimiento realizado	Resultados
De Luis et al., 2013 ²²	260 obesos	Durante 3 meses, 2 dietas hipocalóricas con ingesta elevada en MUFA vs. ingesta elevada en PUFA, respectivamente	La dieta alta en PUFA mejoró los niveles de glucosa basal, el perfil lipídico, los niveles de insulina y el índice HOMA en heterocigotos, pero no en homocigotos. La dieta alta en MUFA no mejoró ninguno de estos parámetros. Los parámetros antropométricos mejoraron significativamente con los 2 tipos de dieta, así como los niveles de leptina, que se vieron disminuidos.
De Luis et al., 2015 ²³	284 obesos	Durante 9 meses, 2 dietas hipocalóricas: alta en proteínas/baja en hidratos de carbono vs. dieta estándar	El efecto de las dietas hipocalóricas sobre los parámetros metabólicos es menor en sujetos portadores del alelo Trp64Arg.
Tahara et al., 2010 ²⁴	57 hombres japoneses (IMC > 23), clasificados en portadores y no portadores	Ejercicio aeróbico (caminar) durante 12 semanas con un podómetro	No se observan diferencias en pérdida de peso.
Nakashima et al., 2013 ²⁵	70 hombres adultos japoneses que hacen ejercicio de forma habitual	Ejercicio físico	No se observan diferencias en pérdida de peso.
Shiwaku et al., 2003 ²⁶	76 mujeres japonesas perimenopáusicas portadoras de la mutación Trp64Arg	Dieta y ejercicio	No se observan diferencias en pérdida de peso.
Phares et al., 2004 ²⁷	70 hombres sanos sedentarios y 41 mujeres posmenopáusicas con un IMC ≤ 37 kg/m ² (EE. UU.)	6 semanas de estabilización dietética (según indicaciones de la <i>American Heart Association</i>) antes de 24 semanas de ejercicio aeróbico supervisado	El genotipo del gen ADRB3 ejerce efectos sobre la pérdida de peso junto con otros genes.
Bea et al., 2010 ²⁸	320 mujeres sedentarias posmenopáusicas	Intervención supervisada de 12 meses con ejercicios de alta intensidad de resistencia al menos 3 días a la semana, y compromiso de no subir de peso.	A partir de los cambios de hábitos de vida de los participantes se deduce que hay individuos más resistentes a la pérdida de peso por razones genéticas.
Szendrei et al., 2016 ²⁹	163 (91 mujeres, 82 hombres) con edades entre 18-50 años	Programa de 6 meses de dieta y ejercicio	El gen ADRB3 influye a nivel individual en la cantidad de masa grasa y en los porcentajes de grasa, existiendo además interacción entre genotipo, masa y ejercicio.

La mayoría de los pacientes obesos presentan un desbalance energético, es decir, el balance entre la energía ingerida y el gasto calórico está desequilibrado. La mayoría de los estudios analizados en este trabajo, e incluidos en la [tabla 1](#), en los que se realizó intervención dietética reflejan diferencias en la respuesta a tratamientos de pérdida de peso entre individuos homocigotos Trp64/Trp64 y aquellos portadores del alelo Arg64^{14,21-23,27-29}. Estas diferencias se encuentran en la mejora de parámetros antropométricos tras el seguimiento o intervención (IMC, peso, grasa corporal o circunferencia de la cadera) y en los niveles de leptina^{22,23}, pero son más evidentes cuando se evalúan parámetros bioquímicos (resistencia a la insulina y perfil lipídico), que no suelen mejorar o lo hacen ligeramente en individuos portadores^{22,23}.

La mayoría de estas intervenciones dietéticas emplean dietas hipocalóricas^{20,27}. El uso de dietas con ingesta elevada en ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados es la que parece reportar importantes mejoras en los parámetros bioquímicos de resistencia a la insulina entre individuos obesos portadores, no así entre portadores²². Algo similar sucede cuando se utilizan dietas bajas en grasas o hidratos de carbono, o altas en proteínas^{20,22}.

No obstante, la literatura no es clara al respecto, no observándose diferencias entre individuos portadores y no portadores en algunos estudios^{13,20,24-26}. La mayoría de estos estudios sin diferencias han sido llevados a cabo en población japonesa, por lo que el factor étnico podría ser importante²⁴⁻²⁶.

Respuesta al ejercicio físico

La mejora de las pautas nutricionales resulta, en algunos casos, insuficiente para el tratamiento de cualquier paciente con obesidad o sobrepeso, de ahí que sea recomendable incluir ejercicio físico como parte del plan de intervención.

De las intervenciones en ejercicio físico analizadas, una de las que ha mostrado mejores resultados es la propuesta por Phares et al., donde se observó en portadores del alelo Arg64 una pérdida importante de grasa corporal y troncal al ser sometidos a un entrenamiento aeróbico durante 24 semanas tras una intervención dietética²⁷. Esta propuesta incluía ejercicios de resistencia 3 días a la semana durante 24 semanas, con un incremento en el VO₂ máx, cantidad máxima de oxígeno que el organismo puede absorber, transportar y consumir en un tiempo determinado, del 50 al 70% las 10 primeras semanas y, las posteriores, al 70%. Bea et al. encontraron resultados similares, concluyendo que una intervención de ejercicio físico intenso de al menos 12 meses de duración contrarrestaría los efectos adversos de la genética sobre los parámetros de composición corporal²⁸.

En un estudio observacional llevado a cabo con adolescentes brasileños con obesidad se observó que la capacidad para quemar grasa -FATmáx- estaba disminuida en pacientes portadores del alelo Arg64¹⁹. FATmáx representa la intensidad de ejercicio asociada a la máxima oxidación de ácidos grasos en términos absolutos y relativos³⁰. Estos valores parecen corroborar los resultados obtenidos en los estudios de intervención dietéticos nombrados en el apartado anterior, donde se observa una baja actividad lipolítica entre portadores ([tabla 1](#)). No obstante, no hay datos sobre si esa

actividad lipolítica se modifica cuando la intervención de ejercicio físico se realiza a lo largo del tiempo ni combinándose con otros tipos de ejercicio, como los de resistencia.

Discusión

Aunque las intervenciones sobre el estilo de vida suelen mejorar, generalmente, el metabolismo lipídico y reducir el riesgo cardiovascular, en algunos individuos los resultados no son los esperados y los factores genéticos parecen jugar un papel importante.

Aún con datos poco aclaratorios, las investigaciones llevadas a cabo los últimos 20 años con objeto de examinar el papel del gen ADRB3 en el desarrollo de la obesidad y la resistencia a la pérdida de peso parecen indicar que se debe poner especial interés en estos individuos portadores del alelo Arg64, al diseñar pautas de dieta y ejercicio físico en programas de pérdida de peso.

Resulta notable la mejoría en los parámetros antropométricos y de composición corporal que experimentan los pacientes portadores del alelo Arg64 frente a la ausencia de mejora en parámetros bioquímicos como los niveles de insulina y el índice HOMA^{22,23}, lo que refleja una menor actividad lipolítica de su tejido adiposo que, presumiblemente, afectaría a la resistencia a la insulina o podría ser indicativo de una menor actividad de las adipocinas. Estos pacientes suelen presentar además una mayor masa visceral de partida que los no portadores²² y una mayor predisposición a tener niveles de c-HDL elevados y, por lo tanto, mayor riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipidemia), aunque no se ha encontrado asociación entre el genotipo portador y el síndrome metabólico¹⁸. Datos obtenidos mediante el estudio del transcriptoma han demostrado un descenso en la expresión de genes proinflamatorios, genes de respuesta a la insulina y relacionados con daño sobre el ADN tras la ingesta de aceite de oliva, rico en ácidos grasos monoinsaturados³¹. Sin embargo, no se observan mejoras en los parámetros bioquímicos cuando esta dieta se aplica a pacientes portadores de Arg64²².

Se ha propuesto que la dieta mediterránea, alta en grasas saludables, que incluya aceite de oliva y proteínas de calidad, y baja en hidratos de carbono y en la que predominen las fibras, podría también ser eficiente para la mejora de parámetros cardiovasculares, así como diferentes parámetros bioquímicos (índice HOMA y resistencia a la insulina)^{32,33}. Siguiendo las indicaciones de estos estudios, toda dieta debería contener entre 10 y 25 g de fibra soluble al día, siendo las fuentes de obtención de fibra preferiblemente cítricos y verduras de hoja verde. Las frutas cítricas contienen abundante fibra soluble y vitamina C, buena para el control de la diabetes o para evitarla. Recientemente se ha propuesto que alimentos ricos en p-sinefrina, como algunos cítricos, estimularían la lipólisis, además sin la consecuente subida de la presión arterial³⁴.

Las dietas cetogénicas se han mostrado también eficientes en la modificación de parámetros bioquímicos en individuos con obesidad³⁵, pero en individuos portadores de Arg64 habría que tener cuidado y limitar la ingesta de colesterol a menos de 200 mg/día y aconsejar, en lugar de grasas de origen animal, la ingesta diaria de unos 2 g al día de estanoles y esteroides.

Por otro lado, algunos estudios han mostrado una interacción entre los genes *ADRB3* y *UCP3*. Los individuos portadores de alelos mutantes en estos genes tenían el IMC, el peso, la masa grasa, la presión arterial sistólica y la circunferencia de la cintura más elevados que los pacientes con el genotipo, apuntando a una posible interacción de ambos productos génicos³⁶. Estos datos evidencian que aún se precisan más estudios que permitan identificar la compleja relación entre los niveles de expresión de estos genes y cuyas interacciones podría estar implicadas en la acumulación de grasa corporal. De hecho, los niveles de expresión del gen *ADRB3* estarían disminuidos en individuos obesos, proponiéndose que la ruta de señalización celular subyacente a la proteína *ADRB3* podría ser una posible diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad³⁷.

La mayoría de los programas de intervención en pacientes con obesidad incluyen intervención dietética y ejercicio físico. Las recomendaciones de ejercicio físico no deberían ser inferiores a 13 MET (equivalente metabólico estándar) semanales. El MET se define como el consumo de oxígeno que se produce durante un minuto con el individuo sentado y en reposo y aumenta cuando la actividad física incrementa el consumo de oxígeno con respecto a la situación de reposo³⁸. Trece MET corresponde a ejercicios de alta intensidad y, por lo tanto, las recomendaciones deberían incluir ejercicios de resistencia cardiorrespiratoria, resistencia muscular, flexibilidad, y no ceñirse a recomendaciones de actividad física ligera. Un estudio reciente realizado en población adolescente con portadores del alelo Arg64 recoge una mejora en los niveles de insulina tras la intervención dietética y de ejercicio físico, siendo esta última de alta intensidad (100 min de ejercicio aeróbico, 20 min de estiramientos, 3 días a la semana con un mínimo de 36 sesiones)³⁹. Para individuos con obesidad en general, se han propuesto recientemente las siguientes indicaciones de ejercicio físico, considerando que incluyen trabajar con ellos a la máxima intensidad FAT_{máx} ($41,3 \pm 3,2\%$ VO₂ máx para mujeres y $46,1 \pm 10,3\%$ VO₂ máx para hombres)⁴⁰. Se ha descrito además que el gen *ADRB3* parece influir también en el comportamiento atlético del individuo frente a deportes de resistencia, lo cual demuestra que este tipo de entrenamiento basado en ejercicios de este tipo sería más adecuado para portadores del alelo Arg64⁴¹.

Por todo lo anteriormente mencionado, el estudio del genotipo del gen *ADRB3* puede servir como base en la práctica clínica para elaborar dietas y programas de ejercicio físicos personalizados para individuos portadores del alelo Arg64. El abordaje integral del individuo con obesidad requiere un diagnóstico, un tratamiento y un seguimiento individualizados. Este es el planteamiento que persigue la medicina personalizada o de precisión, que tiene como fin mejorar la respuesta individualizada al tratamiento y debe ser tenido en cuenta en pacientes donde ya sabemos de esta dificultad por razones genéticas.

Financiación

Este estudio se ha realizado con financiación del proyecto de investigación 2013UEM19 y de la Cátedra ASISA-UEM 2015UEM46.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a Omar Cepúrveda y Pamela Rivera su colaboración al comienzo de este estudio.

Bibliografía

1. Arcineaga S. Definición y criterios de obesidad. *Nutr Clin.* 2002;5:236–40.
2. Andersen MK, Sandholt CH. Recent progress in the understanding of obesity: Contributions of genome-wide association studies. *Curr Obes Rep.* 2015;4:401–10, doi: 10.1007/s13679-015-0173-8.
3. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: The 2005 update. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:529–644.
4. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998;392:398–401.
5. Ding B, Kull B, Liu Z, Mottagui-Tabar S, Thonberg H, Gu HF, et al. Human neuropeptide Y signal peptide gain-of-function polymorphism is associated with increased body mass index: Possible mode of function. *Regul Pept.* 2005;127:45–53.
6. Mund RA, Frishman WH. Brown adipose tissue thermogenesis: β 3-adrenoreceptors as a potential target for the treatment of obesity in humans. *Cardiol Rev.* 2013;21:265–9.
7. Zingaretti MC, Crosta F, Vitali A, Guerrieri M, Frontini A, Cannon B, et al. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *FASEB J.* 2009;23:3113–20, doi: 10.1096/fj.09-133546.
8. Marullo S, Delavier-Klutchko C, Guillet JG, Charbit A, Strosberg AD, Emorine LJ. Expression of human β 1 and β 2 adrenergic receptors in *E. coli* as a new tool for ligand screening. *Nat Biotechnol.* 1989;7:923–7.
9. Mirrakhimov AE, Kerimkulova AS, Lunegova OS, Moldokeeva CB, Zaleskaya YV, Abilova SS, et al. An association between TRP64ARG polymorphism of the β 3 adrenoceptor gene and some metabolic disturbances. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:89.
10. Hoffstedt J, Wahrenberg H, Thörne A, Lönnqvist F. The metabolic syndrome is related to β 3-adrenoceptor sensitivity in visceral adipose tissue. *Diabetologia.* 1996;39:838–44.
11. Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, Kogure A, Takakura Y, Kondo M. Effects of Trp64Arg mutation in the beta 3-adrenergic receptor gene on weight loss, body fat distribution, glycemic control, and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 1997;20:1887–90.
12. Bouchard C. Gene-environment interactions in the etiology of obesity: defining the fundamentals. *Obesity.* 2008;16(S3): S5–10.
13. Ukkola O, Rankinen T, Rice T, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, et al. Interactions among the β 2- and β 3- adrenergic receptor genes and total body fat and abdominal fat level in the HERITAGE Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:389–93.
14. Corbalan MS, Marti A, Forga L, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. The risk of obesity and the Trp64Arg polymorphism of the β 3-adrenergic receptor: Effect modification by age. *Ann Nutr Metab.* 2002;46:152–8.

15. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Relation of Trp64Arg polymorphism of beta 3-adrenergic receptor gene to adipocytokines and fat distribution in obese patients. *Ann Nutr Metab.* 2008;52:267–71.
16. Takeuchi S, Katoh T, Yamauchi T, Kuroda Y. ADRB3 polymorphism associated with BMI gain in Japanese men. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:973561, doi: 10.1155/2012/973561.
17. Sakane N, Sato J, Tsushita K, Tsujii S, Kotani K, Tominaga M, et al. Effects of lifestyle intervention on weight and metabolic parameters in patients with impaired glucose tolerance related to beta-3 adrenergic receptor gene polymorphism Trp64Arg(C/T): Results from the Japan Diabetes Prevention Program. *J Diabetes Investig.* 2016;7:338–42.
18. De Luis DA, Izaola O, Primo D, Ovalle HF, Lopez JJ, Gomez E, et al. Biochemical, anthropometric and lifestyle factors related with weight maintenance after weight loss secondary to a hypocaloric Mediterranean diet. *Ann Nutr Metab.* 2017;71:217–23.
19. De Jesus IC, Alle LF, Munhoz EC, da Silva LR, Lopes WA, Tureck LV, et al. Trp64Arg polymorphism of the ADRB3 gene associated with maximal fat oxidation and LDL-C levels in non-obese adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94:425–31.
20. Rawson ES, Nolan A, Silver K, Shuldiner AR, Poehlman ET. No effect of the Trp64Arg beta(3)-adrenoceptor gene variant on weight loss, body composition, or energy expenditure in obese, caucasian postmenopausal women. *Metabolism.* 2002;51:801–5.
21. De Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Aller R, Izaola O, Conde R. Influence of Trp64Arg polymorphism of beta 3-adrenoreceptor gene on insulin resistance, adipocytokines and weight loss secondary to two hypocaloric diets. *Ann Nutr Metab.* 2009;54:104–10.
22. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Conde R, Eiros Bouza JM. Genetic variation in the beta 3-adrenoreceptor gene (Trp64Arg polymorphism) and its influence on anthropometric parameters and insulin resistance under a high monounsaturated versus a high polyunsaturated fat hypocaloric diet. *Ann Nutr Metab.* 2013;62:303–9, doi: 10.1159/000346800.
23. De Luis DA, Aller R, Izaola O, de la Fuente B, Romero E. Genetic variation in the beta-3-adrenoreceptor gene (Trp64Arg polymorphism) and their influence on anthropometric parameters and insulin resistance after a high protein/low carbohydrate versus a standard hypocaloric diet. *Nutr Hosp.* 2015;32:487–93.
24. Tahara A, Osaki Y, Kishimoto T. Effect of the β 3-adrenergic receptor gene polymorphism Trp64Arg on BMI reduction associated with an exercise-based intervention program in Japanese middle-aged males. *Environ Health Prev Med.* 2010;15:392–7.
25. Nakashima H, Omae K, Nomiya T, Yamano Y, Takebayashi T, Sakurai Y. Beta-3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism: Does it modulate the relationship between exercise and percentage of body fat in young adult Japanese males? *Environ Health Prev Med.* 2013;18:323–9.
26. Shiwaku K, Nogi A, Anuurad E, Kitajima K, Enkhmaa B, Shimono K, et al. Difficulty in losing weight by behavioral intervention for women with Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:1028–36.
27. Phares DA, Halverstadt AA, Shuldiner AR, Ferrell RE, Douglass LW, Ryan AS, et al. Association between body fat response to exercise training and multilocus ADR genotypes. *Obes Res.* 2004;12:807–15.
28. Bea JW, Lohman TG, Cussler EC, Going SB, Thompson PA. Lifestyle modifies the relationship between body composition and adrenergic receptor genetic polymorphisms, ADRB2, ADRB3 and ADRA2B: A secondary analysis of a randomized controlled trial of physical activity among postmenopausal women. *Behav Genet.* 2010;40:649–59, doi: 10.1007/s10519-010-9361-1.
29. Szendrei B, González-Lamuño D, Amigo T, Wang G, Pitsiladis Y, Benito PJ, et al. Influence of ADRB2 Gln27Glu and ADRB3 Trp64Arg polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled weight-loss intervention. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41:307–14.
30. Tan S, Du P, Zhao W, Pang J, Wang J. Exercise training at maximal fat oxidation intensity for older women with type 2 diabetes. *Int J Sports Med.* 2018;39:374–81.
31. Simopoulos AP. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: Their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235:785–95.
32. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279–90.
33. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med.* 2018;37:e34.
34. Gutiérrez-Hellín J, del Coso J. Acute p-synephrine ingestion increases fat oxidation rate during exercise. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:362–8.
35. Dashti HM, Mathew TC, Hussein T, Asfar SK, Behbahani A, Khourshed MA, et al. Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients. *Exp Clin Cardiol.* 2004;9:200–5.
36. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Castro MJ. Interaction of -55CT polymorphism of UCP3 gene with Trp64Arg polymorphism of beta3adrenoreceptor gene on insulin resistance in obese patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16:610–6.
37. Cao WY, Liu Z, Guo F, Yu J, Li H, Yin X. Adipocyte ADRB3 down-regulated in Chinese overweight individuals adipocyte ADRB3 in overweight. *Obes Facts.* 2018;11:524–33, doi: 10.1159/000495116.
38. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:S498–504.
39. Milano-Gai GE, Furtado-Alle L, Mota J, Lazarotto L, Milano GE, de Souza Lehtonen RR, et al. 12-Week aerobic exercise and nutritional program minimized the presence of the 64Arg allele on insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31:1033–42.
40. Jiang Y, Tan S, Wang Z, Guo Z, Li Q, Wang J. Aerobic exercise training at maximal fat oxidation intensity improves body composition, glycemic control, and physical capacity in older people with type 2 diabetes. *J Exerc Sci Fit.* 2020;18:7–13, doi: 10.1016/j.jesf.2019.08.003.
41. Santiago C, Ruiz JR, Buxens A, Artieda M, Arteta D, González-Freire M, et al. Trp64Arg polymorphism in ADRB3 gene is associated with elite endurance performance. *Br J Sports Med.* 2011;45:147–9.