

## Influencia de polimorfismos de un único nucleótido en la respuesta a las dietas hipocalóricas en pacientes obesos

DANIEL A. DE LUIS

*Instituto de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.  
Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. España.*

Un gran hito en esta área de conocimiento fue la publicación en 2001 de los resultados del Proyecto Genoma Humano, así como su difusión final en abril de 2003<sup>1</sup>, coincidiendo con los 50 años desde que en abril de 1953 Watson y Crick describieran la estructura de doble hélice del ADN. Esta información y su amplia disponibilidad han permitido que los trabajos clínicos con un fundamento genético se puedan realizar con mayor facilidad. No olvidemos que entre los objetivos iniciales del Proyecto Genoma Humano teníamos la construcción y la administración de bases de datos de acceso público, así como el desarrollo de herramientas multimedia para el análisis de datos. Estos avances, junto con el desarrollo de instrumentos y técnicas, permiten obtener resultados genéticos cada vez más rápidos; un ejemplo es la “reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real”, que permite la determinación de varios polimorfismos de un único nucleótido (SNP) en una gran cantidad de muestras y en poco tiempo, y es, por ejemplo, la base sobre la que se han realizado los trabajos de laboratorio en los estudios que citaremos a continuación.

Además de este gran desarrollo de la genética aplicada a la medicina, hemos experimentado un segundo cambio. Me refiero a la nueva visión que tenemos del tejido adiposo, que ha pasado de ser visto como un tejido inerte a ser considerado el órgano endocrino más grande y complejo de nuestro organismo, que es capaz de influir en la modulación del apetito, la sensibilidad a la insulina, el gasto energético y las reacciones inflamatorias e inmunitarias. Si tenemos en cuenta que en

estos momentos la obesidad es un problema de salud de primer orden, a nadie se le escapa la relevancia de la genética y la obesidad en nuestra práctica clínica<sup>2</sup>.

Las hormonas que el tejido adiposo produce, denominadas adipocitocinas (leptina, adiponectina, resistina, visfatina, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa), se han relacionado con la patogenia del síndrome metabólico. Debemos recordar que la primera aproximación terapéutica<sup>2</sup> a estos pacientes es la dieta hipocalórica. Los efectos de estas dietas en la concentración de las adipocitocinas son escasos y contradictorios<sup>3-6</sup>, pues se observa una disminución de leptina con las dietas hipocalóricas, pero los hallazgos son más contradictorios en cuanto a las concentraciones séricas de las demás adipocitocinas. En un trabajo realizado con una dieta hipocalórica y una distribución equilibrada de los macronutrientes (1.520 kcal, el 52% de hidratos de carbono, el 25% de lípidos y el 23% de proteínas), se observó que los pacientes que perdían peso (el 4,2% de su peso) presentaban una disminución significativa de la leptina sérica (12%), que no se produjo en los pacientes que no perdieron peso<sup>7</sup>. En otro trabajo realizado con una dieta con cierta restricción en hidratos de carbono (1.507 kcal/día, el 38% hidratos de carbono, el 26% proteínas, el 36% grasas) frente a una dieta con restricción en grasas (1.500 kcal/día, el 52% hidratos de carbono, el 20% proteínas, el 27% grasas), se demostró una pérdida de peso similar con ambas dietas. Sin embargo, la disminución de la concentración sérica de leptina fue mayor con la dieta baja en hidratos de carbono (el 22,8 frente al 16,4%)<sup>8</sup>, lo que abre un nuevo interrogante sobre el efecto de la pérdida de peso o el efecto de la composición de macronutrientes de la dieta en la modificación de las adipocitocinas séricas tras instaurar dietas hipocalóricas.

Otra posible variable que puede influir en la respuesta del adipocito es la situación genética de la que parte el paciente obeso tratado. En la actualidad se conoce más de 600 SNP relacionados con la obesidad. Las vías metabólicas en las que se han implicado van desde

Correspondencia: Dr. D.A. de Luis.  
Director Ejecutivo IEN.  
Los Perales, 16. 47130 Simancas. Valladolid. España.  
Correo electrónico: dadluis@yahoo.es

Manuscrito recibido el 17-11-2008 y aceptado para su publicación el 11-2-2009

la absorción de nutrientes, los mecanismos de acción de las adipocitocinas, el gasto energético, la activación de la lipólisis y un largo etcétera.

Una de las vías exploradas es la relacionada con la absorción de grasas. La proteína ligadora de ácidos grasos 2 (FABP2) es importante en el metabolismo de los ácidos grasos saturados e insaturados de cadena larga y en la protección de las células contra la citotoxicidad de los ácidos grasos libres. El cambio de una adenina por una guanina en la posición 54 produce la sustitución en la cadena proteínica de la alanina por treonina (Ala54 a Thr54) FABP-Ala54Thr. Este polimorfismo presenta una frecuencia elevada y alcanza a un 30% de la población general. En un trabajo reciente<sup>9</sup>, se ha detectado una frecuencia de polimorfismos FABP-Ala54Thr en España del 46,4% (Ala54Thr, 30,2%; Thr54Thr, 16,2%). En ese trabajo, la pérdida de peso de los pacientes con una dieta hipocalórica se tradujo en una pérdida de peso similar en ambos genotipos; sin embargo, la disminución de leptina fue superior en los pacientes con genotipo Ala54Ala (23,8%) que en los pacientes con genotipo (Ala54Thr o Thr54Thr) mutante (2,6%), lo que traduce una interacción dieta-genética en estos pacientes. En otro trabajo<sup>10</sup>, se compararon dos dietas hipocalóricas, una baja en grasa y otra baja en hidratos de carbono; ante la misma pérdida de peso con ambas dietas, sólo se detectó una disminución de la leptina en los pacientes con el genotipo Ala54Thr, pero la disminución fue superior en los pacientes con dieta baja en grasas (disminución del 30,7%) frente a la dieta baja en hidratos de carbono (disminución del 15,85%). Este último dato muestra que la respuesta adipocitaria a la pérdida de peso está relacionada no sólo con la cuantía de ésta, sino también con el tipo de dieta seguida y con el componente genético de cada paciente. Como podemos observar, el papel de este polimorfismo en la cuantía de la pérdida de peso no es relevante, como también hemos demostrado en un grupo de pacientes con obesidad mórbida tratados con derivación biliopancreática, en el que se detectó al año de la cirugía una pérdida del exceso de peso en los obesos mórbidos con genotipo Ala54Ala similar a la de los pacientes con genotipo (Ala54Thr o Thr54Thr) (el 61,8 frente al 61,9%)<sup>11</sup>.

Otra de las áreas de interés metabólico en los pacientes obesos es las vías relacionadas con el gasto energético. Por ejemplo, la proteína desacopladora tipo 3 (UCP3) pertenece a una familia de transportadores mitocondriales que desacopla la fosforilación oxidativa incrementando el paso de protones en la membrana interna mitocondrial. El descenso de la expresión de esta proteína reduce el gasto energético e incrementa la acumulación de grasa. Un polimorfismo del promotor del gen de UCP3 (-55C->T) se ha relacionado con un incremento del índice de masa corporal<sup>12</sup>. La frecuencia de este polimorfismo es del 16,4%<sup>13</sup>, y su influencia en la pérdida de peso tras realizar una dieta hipoca-

lórica es nula, pero sí es capaz de modificar la respuesta del tejido adiposo a esta pérdida de peso, pues se produce una disminución significativa de interleucina 6 y leptina en los pacientes con genotipo (-55CC) que han perdido peso y no así en los pacientes con un genotipo (-55CT y -55TT), aun registrando la misma cuantía de pérdida de peso. La ausencia de efecto en la pérdida de peso de este polimorfismo y su efecto en la modificación metabólica que genera esa pérdida de peso se han demostrado también en pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica tipo derivación biliopancreática<sup>14</sup>.

En el área de gasto energético, merece la pena citar el receptor beta 3. Este receptor es el principal mediador de la termogénesis estimulada por las catecolaminas y la lipólisis. Se ha descrito un polimorfismo de este receptor, la variante triptófano a arginina (Trp64Arg), que en algunos trabajos se ha relacionado con el exceso de peso y la resistencia de insulina<sup>15</sup>. La frecuencia de este polimorfismo es del 15,4%, y el genotipo no influye en la respuesta de la pérdida de peso o en la modificación de adipocitocinas. Sí que parece influir en la situación inflamatoria de los pacientes obesos, pues los pacientes con genotipo (Trp64Arg o Arg64Arg) tienen unos valores de proteína C reactiva más elevados que los pacientes con un genotipo *salvaje* (Trp64Trp)<sup>16</sup>.

Con respecto a la situación proinflamatoria de los pacientes obesos, merece la pena valorar el papel de los polimorfismos relacionados con el gen del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. Uno de los polimorfismos descritos es el cambio de guanina por adenina en la posición 308 de la región promotora del gen del TNF $\alpha$ . Este polimorfismo se ha relacionado con un aumento del índice de masa corporal y de la resistencia a la insulina<sup>17</sup>, en estos pacientes hay mayor tasa de síntesis de interleucinas. La frecuencia de este polimorfismo es del 24,7% (G308A o A308A). Los pacientes con este genotipo presentaban mayor peso inicial, aunque el genotipo del paciente no influyó en la pérdida de peso<sup>18</sup>. Tampoco se detectó influencia de este polimorfismo en la pérdida de peso tras cirugía bariátrica en un grupo de 32 pacientes obesos mórbidos<sup>19</sup>.

Por último, otro de los aspectos que podemos explorar en la fisiología del paciente obeso es la propia acción de las adipocitocinas que sintetiza el tejido adiposo. La leptina tiene acciones pleotrópicas en nuestro organismo; por ejemplo, interviene en las funciones gonadal, inmunitaria, metabólica y conductual<sup>20</sup>. Es necesario tener en cuenta que en los pacientes obesos la concentración sérica está elevada. Las alteraciones en el receptor de la leptina en forma de SNP probablemente sean causa indirecta de esta elevación. Uno de los polimorfismos descritos se sitúa en el codón 656 de esta proteína Lys656Asn. La frecuencia de este polimorfismo es del 46,3% (Lys656Asn y Asn656Asn)<sup>21</sup>. No influye en la pérdida de peso en pacientes obesos

tratados con una dieta hipocalórica convencional, pero sí modula la disminución de leptina, y son nulos en los pacientes con genotipo mutante. También se ha descrito<sup>22</sup> que este polimorfismo modula la reducción tras la pérdida de peso en función del tipo de dieta hipocalórica utilizada.

En conclusión, en nuestra práctica clínica diaria debemos estar preparados no sólo para ser capaces de tratar correctamente a nuestros pacientes obesos con las diferentes opciones terapéuticas de las que disponemos, sino que también tenemos que ser capaces de clasificar a nuestros pacientes obesos en función de su genotipo e incluso poder valorar la repercusión en las hormonas que el adipocito produce y tienen multitud de acciones que desconocemos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. US National Human Genome Research Institute. A vision for the future of genomics research. *Nature*. 2003;422:835-47.
- Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B; Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalence of obesity in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:460-6.
- Okasaki T, Himeno E, Nanri H, Ogata H, Ikeda M. Effects of mild aerobic exercise and a mild hypocaloric diet on plasma leptin in sedentary women. *Clin Exp Pharmacol*. 1999;26:415-20.
- Xenachis C, Samojlik E, Raghuvanshi MP, Kirschner MA. Leptin, insulin and TNF-alpha in weight loss. *J Endocrinol Invest*. 2001;24:865-70.
- Bastard JP, Jardel C, Bruckert E. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3338-42.
- Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mulloly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res*. 2003;11:1048-52.
- De Luis DA, Aller R, Izaola O, González Sagrado, Conde R, Perez Castrillón JL. Effects of lifestyle modification on adipocytokine levels in obese patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12:33-9.
- De Luis DA, Aller R, Gonzalez Sagrado M, Izaola O, Conde R. The effects of a low fat versus a low carbohydrate diet on adipocytokines in obese adults. *Hormone Res*. 2007;67:296-300.
- De Luis DA, Aller R, Izaola O, Conde R, Gonzalez M. Modulation of the response to a lifestyle modification in obese patients by ala54thr polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene. *Ann Nutr Metab*. 2006;50:354-60.
- De Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Influence of ALA54THR polymorphism of FABP-2 on weight loss and insulin levels secondary to two hypocaloric diets: a randomized clinical trial. *Diab Res Clin Pract*. 2008;82:113-8.
- De Luis DA, González Sagrado M, Izaola O, Terroba MC, Cuelar L, Conde R, et al. Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein-2 on clinical results of biliopancreatic diversion. *Nutrition*. 2008;24:300-4.
- Otobe S, Clement K, Dina C. A genetic variation in the 5' flanking region of the UCP3 is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity. *Diabetologia*. 2000;43:245-9.
- De Luis DA, Aller R, Izaola O, Conde R, Gonzalez M. Modulation of adipocytokines response and weight loss to a lifestyle modification in obese patients by -55ct polymorphism of Ucp3 gene. *Horm Metab Res*. 2008;40:214-8.
- De Luis DA, Pacheco D, Aller R, González Sagrado M, Izaola O, Terroba MC, et al. Influence of -55CT polymorphism of UCP3 gene on surgical results of biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2008;DOI10.1007/s11695-008-9510-2.
- Thomas GN, Tomlinson B, Chang JCN, Young RP, Critchley JAJH. The Trp64Arg polymorphism of the beta 3 adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;25:545-51.
- De Luis DA, González Sagrado M, Aller R, Izaola O, Conde R, Gonzalez M. Influence of trp64arg polymorphism of beta3adrenoreceptor gene in insulin resistance, adipocytokines and weight loss secondary to a lifestyle modification in obese patients. *Eur J Intern Med*. 2007;18:587-92.
- Dalziel B, Gosby AK, Richman RM, Bryson JM, Caterson ID. Association of the TNF alpha -308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity. *Obes Res*. 2002;10:401-7.
- De Luis DA, Aller R, Izaola O, González M, Conde R, Romero E. Influencia del polimorfismo G308A del factor de necrosis tumoral alfa en la resistencia a la insulina en pacientes obesos tras pérdida de peso. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:401-4.
- De Luis DA, Pacheco D, Aller R, González Sagrado M, Izaola O, Terroba MC, et al. Influence of G308 polymorphism of Tumor necrosis alpha gene on surgical results of biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2008 Jun 20 [epub ahead print].
- De Luis DA, Perez Castrillón JL, Dueñas A. Leptin and obesity. *Minerva*. 2008 [en prensa].
- De Luis DA, Aller R, Izaola O, Conde R, González M. Influence of lys656asn polymorphism of leptin receptor gene in leptin response and weight loss secondary to a lifestyle modification in obese patients. *Arch Intern Med*. 2006;37:854-9.
- De Luis DA, Aller R, Izaola O, González Sagrado M, Conde R. Influence of lys656Asn polymorphism of leptin receptor gene on leptin response secondary to two hypocaloric diets: a randomized clinical trial. *Ann Nutr Metab*. 2008;52:209-14. a-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol*. 2007;7:1006-12.