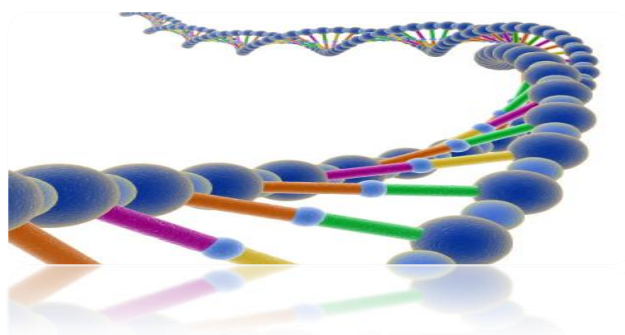




Facultad de  
Ciencias de la Salud  
y del Deporte - Huesca  
**Universidad Zaragoza**

TRABAJO FIN DE GRADO  
NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

# **BASES GENÉTICAS DE LA OBESIDAD: NUTRIGENÉTICA, EPIGENÉTICA, METAGENOMA Y OBESIDAD**



**Autora:**

Mariama Cire Bah

**Directora:** Patricia Meade. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza

Septiembre 2014

### **Agradecimientos**

De modo especial me gustaría dar las gracias a Patricia Meade directora oficial de este trabajo por su interés mostrado, esfuerzo y apoyo absoluto para llevar a cabo la presente revisión.

También aprovecho para agradecer a todo el profesorado del grado de Nutrición Humana y Dietética de la facultad ciencias de la Salud y del deporte de Huesca de la Universidad de Zaragoza.

Sin olvidar de agradecer a toda mi familia por su esfuerzo y apoyo incondicional tanto económico como emocional para que pudiera llevar a cabo esta carrera y por toda la paciencia que han tenido a lo largo de estos cuatro años de formación.

Sin menor a duda sin los compañeros de clase, algunos ya amigos y los amigos de siempre, muchas cosas no hubieran sido iguales, por lo tanto, también les agradezco por lo poco o mucho que me han aportado. Hoy día puedo decir que soy Dietista-Nutricionista gracias a las aportaciones directas o indirectas de todas estas personas. Muchas gracias a todos ellos.

## Resumen

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal originando un balance energético positivo que puede ser perjudicial para la salud. Su prevalencia a nivel mundial se incrementa cada día de forma acelerada llegando a alcanzar una incidencia de proporciones pandémicas. Este alto crecimiento puede ser debido principalmente a la existencia, en las últimas décadas, de una gran disponibilidad de alimentos, algunos de ellos altamente energéticos y a la disminución de la actividad física. No obstante, aunque de forma generalizada algunos indicadores de obesidad, como el índice de masa corporal, han aumentado en la mayoría de los países, algunos individuos parecen ser más susceptibles a estos cambios en el estilo de vida, mientras que otros son menos sensibles a desencadenar obesidad a pesar de vivir en un ambiente que predispone a la misma. Ello podría deberse en parte a diferencias genéticas entre individuos. Debido al gran impacto que en los últimos años han tenido los estudios que relacionan la obesidad con factores genéticos, mecanismos epigenéticos y el microbioma intestinal, en el presente trabajo se busca hacer una selección de los estudios que han aportado nuevo conocimiento en estas áreas. El objetivo de este trabajo consiste en realizar un estudio de los avances recientes en el conocimiento de la obesidad desde un punto de vista genético, con el fin de evaluar la influencia de los factores ambientales, las variantes genéticas, los factores epigenéticos y el microbioma intestinal sobre el desarrollo de la patogenia de la obesidad. Así, se desarrolló una revisión bibliográfica actualizada, valorando la fisiopatología, las bases genéticas y la clasificación genética de la obesidad como punto de introducción.

**Palabras claves:** Nutrigenética, Epigenética, Microbioma, Obesidad.

## Abstract

Overweight and obesity are defined as an excess or abnormal accumulation of fat, leading into a positive energetic balance that could be harmful for the human health. Its prevalence grows through an accelerated manner day by day worldwide, reaching an incidence of pandemic proportions. This extraordinary growing capacity could be explained due to the existence, in the last decades, of huge food availability, some of them high energetic and because of the decreasing level of exercise. Nevertheless, even though generally some obese indicators, as the corporal mass, have increased at most countries, some people seem to be more sensitive to these changes at their lifestyle, while some others are less sensible of having obesity even if their environment is unprepared for it. This could be explained because of genetic differences between human beings. Because of the impact that along the last years the studies that relate obesity to genetic factors, epigenetic mechanisms and intestinal microbiome have had, this project is focused into the selection of the studies that have revealed new knowledge in these areas. Main objective is to do a study of the recent developments about the obesity knowledge from a genetic point of view, having the main purpose of evaluating the environmental, genetic variations, epigenist and intestinal microbiome factors that have influence on the enhancement of the obese pathogen. A bibliographic revision has been established, evaluating the physiopathology, genetic bases, and genetic classification of the obesity as an initial point.

**Keywords:** Nutrigenetics, Epigenetic, Microbiome, Obesity

## ÍNDICE

I. LISTA DE ABREVIATURAS-----	1
II. INTRODUCCIÓN-----	2
III. JUSTIFICACIÓN-----	2
IV. OBJETIVOS-----	3
V. METODOLOGÍA-----	3
VI. CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DE LA OBESIDAD-----	4-12
1.1 CONCEPTO DE OBESIDAD-----	4-5
1.2 CLASIFICACIÓN DE OBESIDAD-----	5-6
EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD-----	6-8
1.3 COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD-----	8-10
1.4 TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD-----	10-12
1.5 PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD-----	12
VII. CAPÍTULO 2. REGULACIÓN DE LA INGESTA DE ALIMENTOS Y DEL BALANCE ENERGÉTICO-----	13-18
2.1 MECANISMO DE REGULACIÓN-----	13-15
2.2 HORMONAS Y PÉPTIDOS EN EL CONTROL DEL APETITO-----	15-18
VIII. CAPÍTULO 3. CLASIFICACIÓN GENÉTICA DE LA OBESIDAD-----	19-24
3.1 INTRODUCCIÓN-----	19-20
3.2 OBESIDAD MONOGÉNICA O MENDELIANA-----	20-22
3.3 OBESIDAD SINDRÓMICA-----	22-23
3.4 OBESIDAD POLIGÉNICA O COMÚN-----	24
IX. CAPÍTULO 4. GENÓMICA NUTRICIONAL DE LA OBESIDAD. NUTRIGÉNICA-----	25-30
4.1 INTRODUCCIÓN-----	25-26
4.2 CONCEPTO DE GENÓMICA NUTRICIONAL. NUTRIGÉNICA Y NUTRIGENOMICA-----	26-27
4.2 INTERACCIÓN GEN-NUTRIENTE-----	27-30
4.3 CONCLUSIÓN-----	30
X. CAPÍTULO 5. EPIGENOMA Y OBESIDAD-----	31-38
5.1 INTRODUCCIÓN-----	31-32
5.2 CONCEPTO DE EPIGENÉTICA Y MECANISMOS EPIGENÉTICOS-----	32-34
5.3 FACTORES DIETÉTICOS Y LA REGULACIÓN EPIGENÉTICA EN LA OBESIDAD Y OTRAS ENFERMEDADES METABÓLICAS-----	34-38
5.4 CONCLUSIÓN-----	38
XI. CAPÍTULO 6. MICROBIOMA Y OBESIDAD-----	39-46
6.1 INTRODUCCIÓN-----	39
6.2 CONCEPTO DE MICROBIOMA INTESTINAL-----	39-42
6.3 MICROBIOMA Y OBESIDAD-----	42-46
6.4 CONCLUSIÓN-----	46
XII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN FINAL-----	47
XIII. BIBLIOGRAFÍA-----	48-52

## I. ABREVIATURAS

IMC	Índice de masa corporal
OMS	Organización Mundial de la Salud
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
NVM	Núcleo ventromedial
DEXA	Absorciometría de doble fotón
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
NAOS	Estrategia para la Nutrición Actividad Física y Prevención de la Obesidad
AESAN	Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición
GLP-I	Péptido 1 análogo al glucagon
SNC	Sistema nervioso central
CCK	Colecistocinina
NP-Y	Neuropéptido Y
AgRP	Proteína r-agouti
MC3R	Receptor de melanocortina 3
MC4R	Receptor de melanocortina 4
POMC	Proopiomelanocortina
GIP	Polipéptido insulínico dependiente de glucosa
ATP	Adenosín trifosfato
ADP	Adenosin difosfato
FTO	gen asociado a masa grasa y obesidad
PPAR- $\gamma$	receptor activado por proliferadores de peroxisomas
PC1	Convertasa de prohormonas 1
NTRK2	Receptor neurotrópico tipo 2 de tirosina quinasas
$\alpha$ -MSH	Hormonas estimulante del melanocito
ACTH	Adrenocorticotropina
PWS	Síndrome de Prader-Willi
BBS	Síndrome Bardet-Biedl
BFLS	Börjeson-Forssman-Lehmann
GWAS	Estudios de asociación de genoma completo/ <i>Genome-Wide Association Studies</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
APOA	gen de la apolipoproteína
HDL	Lipoproteína de alta densidad
INSIG2	gen inducido por insulina 2
IGF2	Factor de crecimiento insulínico tipo 2
AGCC	Ácidos grasos de cadena corta
MCH	Hormona concentradora de melanina
NTRK2	Receptor neurotrópico tipo 2 de tirosina quinasas

## **II. INTRODUCCIÓN**

La obesidad es un síndrome caracterizado por un incremento generalizado de la grasa corporal a un nivel que compromete la salud por su alta asociación con otras patologías. En la mayoría de los casos es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico contribuyendo a un balance energético positivo. Es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) un serio problema de salud pública a nivel mundial con una gran trascendencia socio-sanitaria y económica. Su prevalencia a nivel mundial incrementa cada día de forma acelerada llegando a alcanzar una incidencia de proporciones pandémicas. Este alto incremento puede ser debido principalmente a la existencia, en las últimas décadas, de una gran disponibilidad de alimentos, la mayoría de ellos con alto valor calórico, y una disminución de la actividad física. La obesidad es una enfermedad multifactorial, determinados factores ambientales y culturales favorecen su aparición, y se ha demostrado que presenta una alta predisposición genética. Esto explica por qué, a pesar de que el desarrollo de la obesidad tiene una gran influencia de factores ambientales (estilo de vida), algunos individuos parecen ser más susceptibles que otros a desarrollar la obesidad a pesar de vivir en un ambiente que predispone a la misma. El objetivo de este trabajo consiste en realizar un estudio de la obesidad desde un punto de vista genético, evaluando la influencia de los factores ambientales, las variantes genéticas, los factores epigenéticos y el microbioma intestinal sobre el desarrollo de la patogenia de la obesidad.

## **III. JUSTIFICACIÓN**

Ante el creciente aumento de prevalencia de sobrepeso, obesidad y patologías asociadas, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, y del fracaso actual de la terapia generalizada de la obesidad basada en tratamiento dietético, farmacológico o quirúrgico, se plantea la necesidad de analizar la causa de dicho aumento de peso con el fin de poder plantear una terapia individualizada, eficaz y duradera, y así disminuir el aumento de la prevalencia de la obesidad. En este trabajo se analizan los avances recientes en el campo de la obesidad. Debido al gran impacto que en los últimos años han tenido los estudios que relacionan la obesidad con factores genéticos, mecanismos epigenéticos y el microbioma intestinal, en el presente trabajo se busca hacer una selección de los estudios que han aportado nuevo conocimiento en estas áreas.

## **IV. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

El objetivo de este trabajo consiste en realizar un estudio de los avances recientes en el conocimiento de la obesidad desde un punto de vista genético.

### **Objetivos secundarios**

Evaluar la influencia de la interacción entre los factores ambientales y las variantes genéticas como mutaciones o polimorfismos, en la predisposición para el desarrollo de la obesidad.

Evaluar los mecanismos epigenéticos como metilaciones del ADN o acetilación de histonas que se han asociado con el desarrollo de la patogenicidad de la obesidad.

Evaluar el papel del microbioma intestinal y sus modificaciones sobre el desarrollo de la patogenicidad de la obesidad.

Conocer el posible papel de las interacciones gen-dieta, los factores epigenéticos y la composición del microbioma en el tratamiento y prevención de la obesidad y patologías asociadas.

## **V. METODOLOGÍA**

Para lograr el objetivo propuesto, se realizó una revisión bibliográfica de estudios científicos recientes publicados en revistas científicas de interés general, consultando diferentes bases de datos actualizadas tanto nacionales como internacionales, como PubMed (Medline, National Library of Medicine, NIH, EE UU), SciELO (Scientific Electronic Library Online, Brasil) e Ibecs (Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud, España). Se seleccionaron varios artículos de revisión recientes (2010-2014) de cada uno de los apartados, además fueron revisados y analizados artículos científicos originales correspondientes a los hallazgos más relevantes en cada uno de los apartados.

El criterio de selección de los artículos de revisión y de los artículos originales fue según el grado de evidencia científica, el número de citaciones y el criterio personal de la profesora tutora de este trabajo.

## *Capítulo 1*

### *Generalidades de la obesidad*

---

- 1.1 CONCEPTO DE OBESIDAD
- 1.2 CLASIFICACIÓN DE OBESIDAD
- 1.3 COMPLICACIONES
- 1.4 EPIDEMIOLOGÍA
- 1.5 TRATAMIENTO
- 1.6 PROGRAMAS DE PREVENCIÓN

#### 1.1 DEFINICIÓN DE LA OBESIDAD

---

La obesidad es un exceso de tejido adiposo que origina un aumento de peso con respecto a lo que correspondería según el sexo, talla y edad. En función de la cantidad de grasa corporal, se define como sujetos obesos aquellos que presentan porcentajes de grasa corporal por encima de los valores considerados como normales que son del 12 al 20% en varones adultos, y del 20 al 30% en mujeres adultas (según la bibliografía consultada estos porcentajes puede cambiar) (1,2).

La obesidad es una enfermedad multifactorial que tiene efectos deletéreos y con frecuencia se asocia con trastornos crónicos como hipertensión, diabetes, dislipemias y enfermedades cardiovasculares. Todo esto añade importancia al problema que supone la obesidad en nuestro medio, tanto desde el punto de vista clínico como económico (2).

Conceptualmente, la obesidad se define como el aumento de las reservas energéticas del organismo en forma de grasa, originando un balance energético positivo. Es, por lo tanto, un incremento de la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo (4).

Desde un punto de vista antropométrico, se considera que una persona es obesa cuando su peso, con las limitaciones que comporta solo la valoración del peso, es superior al 120% del peso teórico o ideal, de acuerdo con las tablas de peso normal para una población determinada y teniendo en cuenta también la edad, el sexo y la altura del individuo. Si la evaluación del peso se realiza en función del índice de masa corporal (IMC), herramienta que correlaciona el peso con la altura, se podría decir que una persona padece de sobrepeso o es obesa cuando el IMC es igual o superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente (Tabla1). Estos criterios son los que sigue la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que en mayo de 1993 fueron adaptados por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Así, la OMS define la obesidad como el acumulo excesivo de energía en forma de grasa, que tiene efectos adversos en la salud y en la duración de la vida (1).

**Tabla 1. Clasificación del sobrepeso y la obesidad según el índice de masa corporal (IMC). SEEDO 2000 (6).**

	Valores de IMC ( $\text{kg/m}^2$ )
Peso insuficiente	<18.5
Normopeso	18.5 – 24.9
<b>Sobrepeso</b>	<b>25 – 29.9</b>
<b>Obesidad</b>	<b>30 – 34.9</b>
Obesidad grave	35 – 39.9
Obesidad mórbida	>40

## 1.2 CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD

La obesidad se puede clasificar en tres grandes apartados. La primera clasificación es según la etiología en la que destaca por su frecuencia, la obesidad esencial debida a una alteración de la regulación del ajuste del peso, o bien una alteración en la ponderostato. En este apartado también se incluyen las obesidades de origen endocrino, hipotalámico y las ocasionadas por fármacos. La segunda clasificación es según el IMC (Tabla1), mientras que la tercera clasificación depende de la topografía de la acumulación de la grasa (2).

Clasificación etiológica. Actualmente se sabe que la obesidad se produce cuando coincide en una misma persona la predisposición genética y factores ambientales desencadenantes. En este grupo se incluyen la obesidad esencial, es la más frecuente representando el 90% de la obesidad en la población española; la obesidad de origen endocrino; la obesidad ovárica; la obesidad por hiperfunción suprarrenal, con un aumento de la producción de glucocorticoides como sucede en el síndrome de Cushing; la obesidad secundaria a hipotiroidismo que cursa con incremento de peso; la obesidad de origen hipotalámico, que ha sido demostrada en modelos animales, pero es poco frecuente en humanos, se produce cuando se lesiona el núcleo ventromedial (NVM), esta lesión provoca hiperfagia, y como consecuencia obesidad, se asocia a traumatismos, tumores, infecciones y cirugía; la obesidad de origen genético, causada por anomalías cromosómicas y como consecuencia aparece en síndromes de rara aparición que cursan con obesidad entre otros síntomas (Prader Willi, Alstrom, Carpenter, Cohen Bardet-Biedl, entre otros); y por último, la obesidad secundaria a medicamentos, algunos fármacos pueden provocar o aumentar el grado de obesidad, es el caso de los glucocorticoides empleados como inmunosupresores para tratar enfermedades autoinmunes, la insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, antidepresivos tricíclicos, la amitriptilina, los estrógenos (anticonceptivos orales) y las hidracidas, empleadas en el tratamiento de la tuberculosis (2).

Clasificación según la disposición topográfica de la acumulación de grasas. La distribución de la acumulación de grasa puede tener un predominio superior, obesidad central o androide, o inferior, obesidad periférica o ginoide. En la primera, más propia de los varones, la grasa se acumula sobre todo en la región cervical, tronco y región supraumbilical y aumenta de modo notable la grasa abdominal profunda (obesidad visceral). Este tipo de acumulación de grasa es el que está ligado a las complicaciones metabólicas y cardiovasculares vinculadas a la resistencia insulínica y que da lugar al síndrome metabólico (diabetes mellitus tipo 2, dislipoproteinemias, hipertensión arterial). Por otra parte, en la obesidad periférica o ginoide, más propia de las mujeres, la grasa se acumula en la parte inferior del cuerpo, región infraumbilical del abdomen, caderas, región glútea y muslos. La diferenciación entre estos dos tipos de obesidad tiene gran importancia desde el punto de vista clínico para poder valorar el grado de riesgo metabólico y cardiovascular vinculado a la acumulación adiposa (2).

Clasificación según el número de adipocitos. El número de adipocitos puede aumentar en el transcurso de la vida y muy en especial durante la última etapa de la infancia y en la pubertad. En las obesidades de inicio puberal el número de adipocitos puede multiplicarse hasta por 5, este tipo de obesidad se denomina hiperplásica o hipercelular, consiste en una multiplicación de los adipocitos, suele iniciarse durante la infancia, y casi siempre el sobrepeso es superior al 75% del peso teórico. Contrariamente, cuando se inicia en la edad adulta o durante el embarazo se trata de una obesidad hipertrófica, con un incremento del tamaño de los adipocitos pero no de su número. La obesidad hiperplásica se corresponde en general a la obesidad central o androide y, con frecuencia, se acompaña de complicaciones metabólicas (diabetes mellitus tipo 2, hiperlipemia, hiperuricemia) o/y complicaciones vasculares (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, accidente cerebro vascular) (1).

### 1.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

---

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que resulta de la interacción entre el genotipo y el ambiente. El sobrepeso y la obesidad están adquiriendo dimensiones epidemiológicas y constituyen en la actualidad uno de los principales problemas de Salud Pública a nivel mundial. Según datos del Estudio Delphi realizado en 1999, esta epidemiología es responsable de entre el 2% y el 6% del gasto sanitario directo de los países desarrollados, ya que aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónicas como la diabetes y enfermedades cardiovasculares. Estudios sobre la prevalencia indican que empezó a aumentar durante la década de los setenta del pasado siglo. Por entonces, la población obesa no superaba el 10% de la población total, a partir de ese momento comenzó a aumentar de forma descontrolada. Pero es a partir del año 2000 cuando se empieza a considerar una epidemia (4).

Recientemente se ha publicado en la revista *The Lancet* (9) un estudio realizado entre 1980 y 2008, en el que han participado más de 9 millones de personas mayores de 20 años a nivel mundial. En el que se concluyó que la prevalencia de la obesidad en el mundo se ha duplicado. En la actualidad, una o más de cada 10 personas la padecen, 502 millones de ciudadanos, de los que 205 millones son hombres y 297 millones son mujeres, según este mismo estudio, entre los países con mayores ingresos económicos, Estados Unidos presenta el IMC más elevado, mientras que Japón ocupa el último puesto.

Según los últimos informes de la OMS publicados en marzo del año 2013, la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y cada año mueren, como mínimo 2.6 millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso (7). Aunque anteriormente se consideraba un problema relacionado a los países de altos ingresos, en la actualidad la obesidad también es prevalente en los países subdesarrollados o emergentes.

En España, el IMC en hombres aumentó pasando de una media de 25 kg/m<sup>2</sup> en 1980 a 27.3 kg/m<sup>2</sup> en 2008 y en mujeres de 25.2 kg/m<sup>2</sup> a 26.3 kg/m<sup>2</sup>. Según las encuestas nacionales de salud, la obesidad ha ido aumentando paulatinamente hasta afectar de un 7.2% de la población masculina en el año 1987, a un 17.31% en 2009. El conjunto de datos epidemiológicos apunta a que la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso, está aumentando de forma preocupante, al igual que en otros países desarrollados (4).

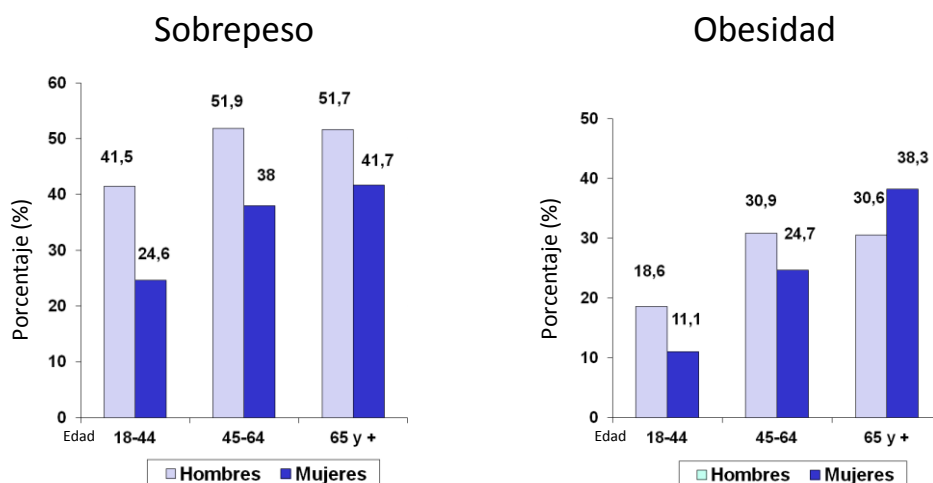
El estudio Enrica realizado sobre población española de mayores de 18 años con datos obtenidos entre los años 2008-2010 vuelve a poner de relieve la gravedad del problema de la obesidad, estableciendo una prevalencia de sobrepeso del 39% y de obesidad del 23%, es decir, el exceso de peso en grado de obesidad se ha incrementado en la última década pasando de un 15 a un 23% (Tabla 2) (12).

**Tabla 2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población adulta en España 2008-2010. SEEDO 2000 (12).**

<i>Estudio Enrica</i>	<i>Sobrepeso (%)</i>	<i>Obesidad (%)</i>
<b>Total</b>	39.4	22.9
<b>18-44 años</b>	33.4	15
<b>45-64 años</b>	44.9	27.8
<b>65 años o más</b>	46	35

En paralelo con el incremento del IMC se observa un incremento de la obesidad abdominal. Datos del mismo estudio muestran que un 36% de la población lo padece, y es más prevalente entre

las mujeres, alcanzando al 40% de la población y siendo las mujeres mayores de 65 años las más afectadas (Figura 1).



**Figura 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España por sexo y edad, 2008-2010.** Guitiérrez Fisac 2011 (12).

De acuerdo con el estudio EnKid 2003 la prevalencia de la obesidad entre niños y jóvenes de 2 a 24 años fue del 13.9%, con predominio de los hombres frente a las mujeres de un 15.6% a un 12%, respectivamente (10). Más recientemente, el Estudio Aladino 2011 realizado por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), llevado a cabo en casi 80000 niños de todas las comunidades autónomas con edades comprendidas entre 6 y 9 años, muestra una prevalencia de obesidad del 17.6% (11,4).

## 1.4 COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD

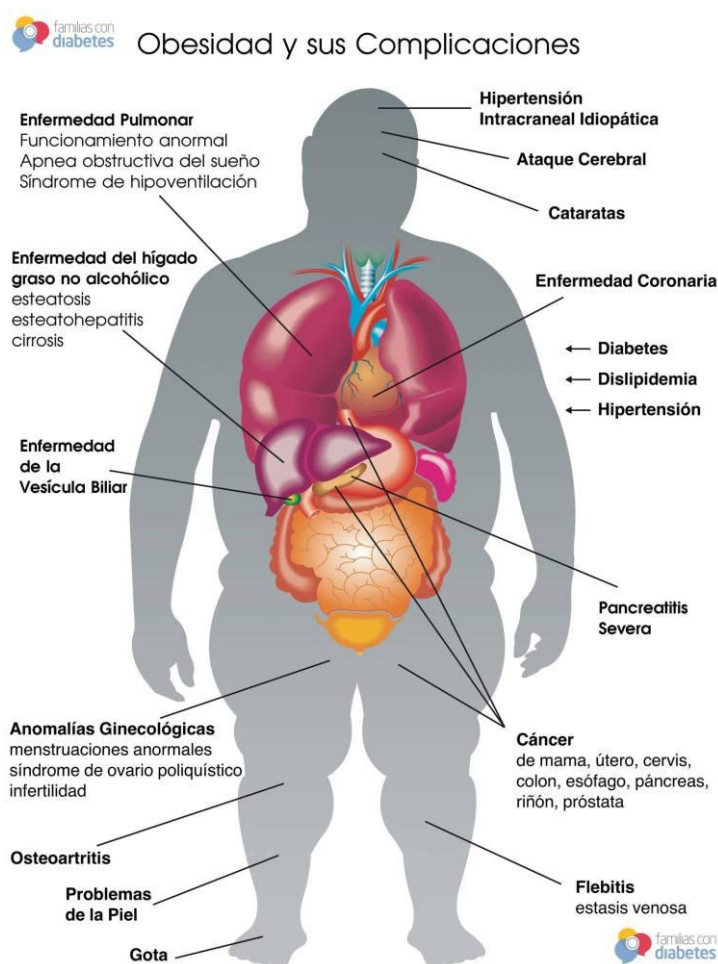
La obesidad es una enfermedad que desencadena a su vez otras enfermedades (Figura 2). En especial la obesidad androide o central se acompaña con más frecuencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, manteniendo una clara evidencia de causa y efecto. Otras complicaciones de la obesidad como las articulares y las digestivas son también frecuentes y guardan relación con la magnitud de la obesidad más que con la distribución regional del tejido adiposo. Sin olvidar otras, como las enfermedades psicológicas, alteraciones de la fertilidad, cáncer o trastornos psicosociales (4).

La aparición de enfermedades asociadas depende del grado de exceso de peso y de su localización. La prevalencia de estas comorbilidades crece conforme aumenta el IMC y el índice de

cintura-cadera. Algunos estudios muestran un aumento progresivo del riesgo relativo de muerte por cualquier causa en relación con el IMC. Así, se ha establecido que existe una clara relación inversa entre el IMC y la mortalidad con valores de IMC inferiores a  $25 \text{ kg/m}^2$ . En individuos con IMC mayor a  $35 \text{ kg/m}^2$ , el riesgo relativo de muerte por cualquier causa es superior a dos en comparación con el individuo de peso normal (4).

La circunferencia de la cintura como representante de los depósitos de grasa intraabdominales también es un buen parámetro para definir la morbilidad. A partir de 85 cm en el hombre y de 70 cm en la mujer el riesgo se eleva, siendo prácticamente el doble cuando superan los 102 y 88 cm, respectivamente.

En general, se puede decir que las complicaciones de la obesidad afectan a casi todos los órganos y sistemas del organismo (Figura 2) y repercuten de forma desfavorable sobre la salud en general, disminuyendo de modo importante la calidad de vida de las personas afectadas.



**Figura 2. Complicaciones de la obesidad.**

Las enfermedades vasculares que con mayor frecuencia se desarrollan en los pacientes obesos son la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, los accidentes cerebro vasculares y enfermedades venosas como la insuficiencia venosa de las extremidades inferiores. Las enfermedades metabólicas que con frecuencia acompañan a la obesidad son la diabetes mellitus tipo 2, hiperlipemia, e hiperuricemia y el síndrome metabólico. Entre las enfermedades digestivas que con mayor frecuencia se asocian a la obesidad hay que destacar la litiasis biliar, hepatopatías, hernia de hiato, pancreatitis, entre otras. El exceso de grasa tanto intraabdominal como subcutánea aumentan la presión sobre la pared torácica lo que supone un aumento del trabajo respiratorio. El trastorno respiratorio más importante asociado a pacientes obesos es el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Por otra parte, el exceso de peso supone una sobrecarga para todo el cuerpo pero fundamentalmente para las articulaciones que lo soportan, como columna vertebral, caderas, rodillas y tobillos, por lo que el riesgo de artrosis aumenta en los obesos y representa una parte muy importante de los costes atribuidos a la obesidad. Además de la artrosis, el dolor lumbar es habitual entre las personas obesas, limitándoles en sus actividades diarias. Además de lo anteriormente dicho, el exceso de peso y la obesidad aumentan el riesgo de padecer cánceres digestivos y de los órganos sexuales. Por último, las personas obesas sufren muy a menudo más presión social, incluso discriminación por su aspecto físico, llegando a desarrollar alteraciones psicosociales y trastornos de la conducta (1,4).

## 1.5 TRATAMIENTO INTEGRAL DE LA OBESIDAD

---

El tratamiento de la obesidad debe ser un proceso global, integrado e integral en el que se aborden simultáneamente todos los problemas que han llevado al sujeto a esta situación. Está dirigido a aumentar el gasto energético y disminuir la ingesta calórica desde todos los factores implicados.

Los principales objetivos terapéuticos de la obesidad deben ser, disminuir la grasa corporal sin perder la masa muscular; mantener la pérdida de peso lograda a largo plazo; prevenir las ganancias de peso futuras; disminuir los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares; mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de la persona (3).

### 1.5.1 TRATAMIENTO DIETÉTICO Y ACTIVIDAD FÍSICA

Una de las bases fundamentales en el tratamiento de la obesidad es la reducción de la ingesta calórica y el aumento de la actividad física. La prescripción de una dieta hipocalórica junto con la práctica de ejercicio físico, es la forma más habitual de tratar la obesidad (2).

En algunos casos de sobrepeso u obesidad leve, el incremento de la actividad física diaria acompañado de una dieta baja en calorías puede ser suficiente para conseguir la pérdida de peso

deseada. Salvo que no se pueda realizar ejercicio físico por problemas de salud o movilidad, es altamente recomendable la planificación de ejercicio físico regular, pues no sólo potencia la pérdida de peso acompañado de tratamiento dietético, si no que, aunque no se produzca pérdida de peso, la realización de ejercicio físico regular aporta grandes beneficios clínicos, mejora la tensión arterial, mejora el perfil de colesterol y triglicéridos, facilita la acción de la insulina y previene la diabetes, mejora la función respiratoria, etc (2).

### **1.5.2 MODIFICACIÓN DE LA CONDUCTA**

Con frecuencia, la obesidad se acompaña de alteraciones de la conducta o del estilo de vida que es imprescindible corregir para que no solo se alcancen los objetivos de reducción de peso sino para después poder mantenerlo a lo largo del tiempo.(2)

El objetivo de este tipo de tratamiento es ayudar al paciente a identificar y cambiar patrones anómalos de la conducta, principalmente relacionados con la ingesta de alimentos y con la actividad física, así como controlar situaciones que los desencadenan y que les ayudarán definitivamente a controlar el peso. (2)

Como conclusión se puede decir que el tratamiento dietético más indicado se debe basar en la adopción de un plan dietético hipocalórico equilibrado, combinado con la realización habitual de ejercicio físico y la aplicación de un plan de educación nutricional.

### **1.5.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

Los tratamientos no farmacológicos constituyen la primera aproximación del tratamiento de la obesidad, pero en ciertos casos debe considerarse el tratamiento farmacológico. El principal objetivo de la farmacoterapia de la obesidad lo constituyen los individuos que corren el riesgo de padecer otras enfermedades por presentar un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, y aquellos que tienen un IMC en 27 kg/m<sup>2</sup> con otras comorbilidades.(3)

La farmacoterapia de la obesidad se basa en el uso de fármacos que actúan como agentes saciantes (fibra dietética), fármacos inhibidores de la absorción de grasas (Orlistat) o agentes anorexígenos (Sibutramina) (3).

### **1.5.4 OTROS TRATAMIENTOS**

La cirugía constituye la opción más agresiva del tratamiento de la obesidad y, por lo tanto, solo debe utilizarse cuando la relación entre riesgo y beneficio es claramente favorable. El objetivo de la cirugía es corregir o controlar las patologías asociadas, que son la causa de la mortalidad precoz, y

mejorar la calidad de vida a través de una pérdida suficiente y mantenida del peso patológico con un mínimo de secuelas o complicaciones. Se dispone de distintas técnicas puesto que no existe una ideal, pueden dividirse en tres grandes grupos: técnicas malabsortivas, técnicas restrictivas y técnicas mecánicas (2).

## 1.6 PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD

---

### 1.6.1 ESTRATEGIA NAOS

La obesidad es una enfermedad crónica y como tal incurable. No existe fármaco alguno que actúe a modo de panacea haciendo desaparecer el exceso de peso-grasa y evitando su aparición en el futuro. Una vez instaurada la obesidad, lo único que puede hacerse es iniciar un tratamiento que, seguido de por vida, permite mantener bajo control la enfermedad y evite la aparición de enfermedades asociadas. Por eso existe conformidad en la afirmación de que “la mejor estrategia en la lucha contra la obesidad es su prevención” (2).

Con la finalidad de sensibilizar a la población y crear conciencia del grave problema de salud que supone la obesidad, así como fomentar un entorno favorable que ayude a mejorar los hábitos de alimentación de la población en general y en especial la infantil, e impulsar la práctica de ejercicio físico de forma regular, en el año 2005 en España se creó la estrategia para la Nutrición Actividad Física y Prevención de la Obesidad (NAOS) (2).

La estrategia elaborada desde el Ministerio de Sanidad y Consumo a través de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) pretende servir de plataforma a una amplia diversidad de estamentos que participan y colaboran en la prevención de la obesidad y actuar integrando los diferentes esfuerzos y aportaciones de cada uno de ellas (8).

El objetivo final de la Estrategia NAOS es invertir la tendencia creciente de la obesidad y con ello disminuir las enfermedades crónicas y causas de muerte asociadas al exceso de grasa. Para ello concentra su campo de intervención en cuatro ámbitos: ámbito familiar y comunitario, ámbito escolar, ámbito empresarial, ámbito sanitario (8).

Al igual que España puso en marcha la Estrategia NAOS, el resto de países del entorno europeo, estadounidense o asiático adoptaron diferentes medidas o estrategias preventivas.

## Capítulo 2

### Regulación de la Ingesta Alimentaria y del Balance Energético

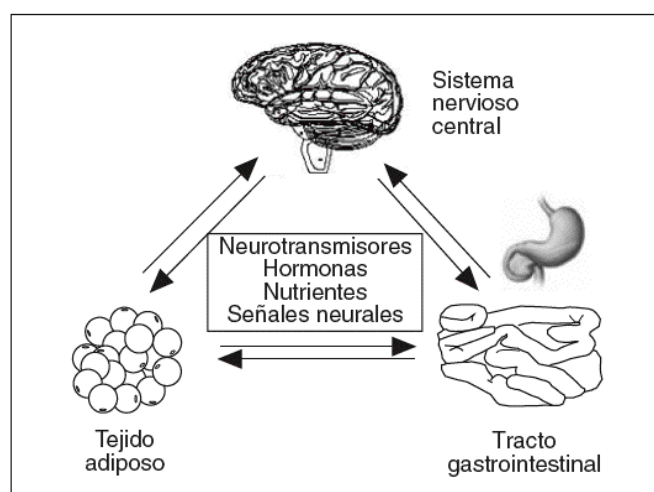
#### 2.1 MECANISMO DE REGULACIÓN

#### 2.2 HORMONAS Y PÉPTIDOS EN EL CONTROL DEL APETITO

#### 2.1 MECANISMO DE REGULACIÓN

Balance energético es el conjunto de mecanismos fisiológicos que permite mantener en equilibrio la ingesta y el gasto energético durante un tiempo determinado. El peso corporal se mantiene en unos límites estrechos a lo largo del tiempo, a pesar de que existe una importante variabilidad en la ingesta de alimentos y en el consumo energético. Esta variabilidad en los depósitos corporales de energía se mantiene mediante un sistema homeostático encargado de su control. En situación de balance energético positivo se sobrecarga esta capacidad reguladora del balance energético y se produce obesidad (2).

El sistema nervioso central recibe una serie de señales aferentes que le informan de la ingesta, del gasto energético, de la magnitud de los depósitos adiposos y de la utilización metabólica de los diferentes sustratos (Figura 3). Estas señales pueden ser sensoriales (vista, olfato y gusto); derivados del tracto gastrointestinal (ghrelina, GLP-I, colecistoquinina, enterostatina, bombesina...); en relación con los depósitos corporales de energía (leptina) y señales derivadas del metabolismo de los sustratos energéticos (glucosa, lactato, malonil-CoA...) (2).



**Figura 3. Sistemas involucrados en la regulación de la ingesta.** Salvador 2005 (13).

Se han identificado numerosas moléculas involucradas en el control hipotalámico del balance energético. Por una parte, en las vías anabólicas que estimulan la ingesta de alimentos y disminuyen el

gasto energético, conocidas como sustancias orexígenas (neuropéptido Y (NPY), hormona concentradora de melanina (MCH), péptido relacionado con agouti (AgRP)), o bien en las vías catabólicas que inhiben la ingesta y estimulan el gasto energético, llamadas sustancias anorexígenas (hormona estimulante de melanocitos (MSH) proopiomelanocortina (POMC), leptina, insulina, péptido YY (PYY), colecistoquinina (CCK) (14).

El sistema nervioso central (SNC) regula el balance energético y el peso corporal mediante tres mecanismos: 1) efectos sobre el comportamiento, incluyendo la ingesta y la actividad física; 2) efectos sobre el sistema nervioso autónomo, que regula el gasto energético y otros aspectos del metabolismo; y 3) efectos sobre el sistema neuroendocrino, incluyendo la secreción de hormonas como la hormona del crecimiento, hormonas tiroideas, cortisol, insulina y estroides sexuales (2).

Este sistema de control del balance energético posee a su vez dos tipos de circuitos de información. Los mecanismos de control a corto plazo están involucrados en el inicio y en la finalización de las comidas. Este sistema regula el patrón de las diferentes comidas, respondiendo fundamentalmente a señales gastrointestinales y a las concentraciones plasmáticas de sustratos, como la glucosa y los aminoácidos. El principal determinante de la cantidad de las comidas es la saciedad, una respuesta a factores endocrinos y neurales, como la distensión del intestino y la secreción de péptido intestinal colecistocinina (CCK). Estas señales se transmiten al tronco cerebral caudal mediante el nervio vago, en donde se integran diferentes señales que llevan a la finalización de las comidas. La regulación de las comidas individuales no es suficiente para la regulación del balance energético durante períodos largos de tiempo, para ello se requieren señales a largo plazo que reflejen el estatus de los almacenamientos energéticos, la leptina y la insulina informan sobre los depósitos energéticos del organismo que regula la ingesta y el gasto a largo plazo (2).

El hipotálamo es el área cerebral que participa activamente en el control de la ingesta y el lugar donde se integra la información. Existen dos sistemas reguladores de la ingesta en el hipotálamo: un centro del hambre, localizado en el hipotálamo lateral y un centro de la saciedad situado en el hipotálamo ventromedial, la estimulación eléctrica de estas áreas ocasiona obesidad e hipofagia respectivamente. Además del hipotálamo existen otras áreas encefálicas como el núcleo del tracto solitario y el área póstrema, que también se encuentran implicados en la regulación de la ingesta, principalmente en la integración de las señales de saciedad (2).

Las señales periféricas actúan sobre dos grupos de neuronas peptidérgicas del núcleo arcuato del hipotálamo, que presentan acciones opuestas en la regulación del balance energético y se inhiben mutuamente. Están aquellas que inducen un incremento de la ingesta y un descenso del gasto con efecto anabólico (orexígenas) y aquellas con efecto catabólico que tendrían efecto contrario (anorexígenas) (2).

Las neuronas que presentan efecto anabólico se encuentran en la zona ventromedial y producen neuropéptido Y (NPY), capaz de aumentar la ingesta y disminuir el gasto energético. El neuropéptido Y es el orexígeno más potente que se conoce y su producción se inhibe por la acción de la leptina y se estimula por ghrelina (2).

Las moléculas que producen NPY coexpresan el péptido relacionado con agouti (AgRP) que es otra molécula con efecto anabólico que estimula la ingesta al inhibir competitivamente la acción de la hormona estimulante de melanocitos ( $\alpha$ -MSH) en sus receptores. Por otro lado, las neuronas con efecto catabólico producen proopiomelanocortina (POMC), como consecuencia del descenso de los niveles de leptina. La fragmentación de POMC da lugar a las melanocortinas que actúan sobre receptores específicos, siendo la MC3 y la MC4 las más directamente relacionadas con el control del balance energético. El estímulo de MC4 origina disminución de la ingesta e incremento del gasto energético. Por lo tanto, la falta de expresión de MC4 en animales y en humanos produce obesidad (se han descrito alteraciones del receptor de MC4 hasta en el 5% de los obesos mórbidos). La MC3 está más relacionada con el gasto energético (se ha descrito una mutación en humanos asociada a obesidad grave) (2,4,5).

La integración de todos los sistemas involucrados origina. Cambios de la capacidad motora, modulación del estatus hormonal y modificación del sistema nervioso autónomo. Estos cambios permiten modificar la ingesta, el gasto energético y la utilización metabólica de los nutrientes. La mayor parte de los fármacos que inhiben la ingesta modifican alguna de estas vías.

## 2.2 HORMONAS Y PÉPTIDOS QUE INTERVIENEN EN EL CONTROL DEL APETITO

---

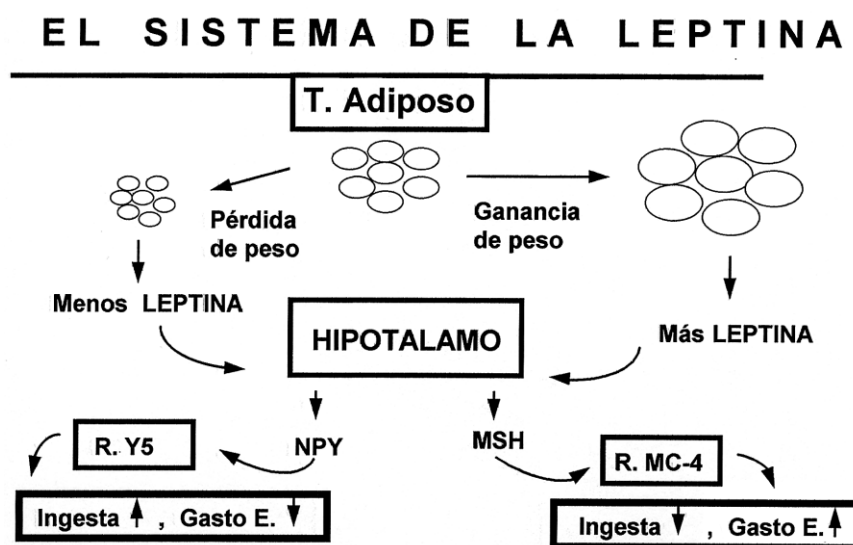
### 2.2.1 SEÑALES DE ADIPOSIDAD: LEPTINA E INSULINA

La insulina es un regulador a largo plazo de la ingesta, el balance energético y la adiposidad corporal. La secreción de insulina por las células pancreáticas en respuesta a la ingesta es un efecto coordinado, que resulta de la activación parasimpática que enerva el páncreas, el efecto directo de nutrientes, especialmente glucosa y aminoácidos, y la estimulación de hormonas incretinas como el polipéptido insulinoatrópico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1) (2).

En general, los individuos obesos secretan más insulina en respuesta a una determinada dosis de glucosa que los no obesos, y los niveles circulantes de insulina en un periodo de 24 horas son proporcionales al contenido de grasa corporal y a la ingesta reciente de carbohidratos y proteínas. Por otra parte, la estimulación eficiente de la secreción de insulina por glucosa requiere niveles elevados de ácidos grasos circulantes, cuyos efectos dependen de la longitud de la cadena y del grado de insaturación. Los efectos anorexígenos de la insulina implican interacciones con diversos neuropéptidos hipotalámicos que forman parte del sistema leptínico de regulación del comportamiento

alimentario, incluyendo el neuropéptido Y (NPY) y ligandos de las melanocortinas y sus receptores (Figura4). La insulina, además de inhibir la ingesta, también incrementa centralmente la actividad simpática y el gasto energético (2).

La leptina, se produce fundamentalmente en el tejido adiposo y es una de las principales señales de adiposidad. Modula la activación del sistema nervioso simpático, que regula la actividad termogénica a través de conexiones neuronales en el núcleo arcuato y neuronas preganglionares de la médula espinal. La disminución de los depósitos adiposos origina un descenso de los depósitos de leptina, que, a su vez, induce un aumento de ingesta y disminución del gasto energético (Figura 4).



**Figura 4. Sistema leptina.** NPY representa al neuropéptido Y, la diana hipotalámica que responde a la disminución de la concentración de leptina, y que al unirse al receptor específico Y5 condiciona aumentos en la ingestión de alimentos y disminución del gasto energético.  $\alpha$ -MSH representa la forma alfa de la hormona estimulante de los melanocitos, la diana hipotalámica que responde al aumento de la concentración de leptina, y que al unirse al receptor específico MC-4 da lugar a disminuciones de la ingestión de alimentos y a incremento del gasto energético. Vella 2005 (16).

Estudios en animales y en humanos observaron cómo la deficiencia de leptina o de su receptor, originaban hiperfagia y obesidad. Cuando se descubrió la leptina, se pensó que los obesos tendrían probablemente una deficiencia de esta hormona, que favorecería la ganancia de peso. Sin embargo la mayor parte de las personas obesas presentan un aumento de los niveles de leptina como reflejo del aumento del tejido adiposo.

La evidencia actual sugiere que podría existir en los obesos una resistencia a esta hormona a nivel del receptor o por cambios postreceptor. El aumento del tejido adiposo produce un incremento de la hormona y como consecuencia los receptores de leptina se saturan produciendo resistencia a la

acción de la misma. Esta saturación puede producirse a concentraciones no muy superiores a las fisiológicas.

### 2.2.2 SEÑALES GASTROINTESTINALES

El tracto gastrointestinal es capaz de informar sobre la ingesta de alimentos y participar sobre el balance energético a corto plazo. La ingesta de alimentos modifica la secreción de varias hormonas en el estómago y en el intestino delgado que participan en la regulación de la saciedad. Las más importantes son colecistoquinina (CCK), péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), ghrelina, péptido YY y secretina (2).

La colecistoquinina se segrega en respuesta a la ingesta de alimentos especialmente de grasas y proteínas, y posee importantes funciones en la regulación del funcionamiento del tracto gastrointestinal. Es una hormona anorexigenica, es decir, la infusión de colecistoquinina disminuye la ingesta (2).

El péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1) se segrega en respuesta a la ingesta y es uno de los factores reguladores de la saciedad postprandial. Se ha descrito que en la obesidad podría existir un descenso de la respuesta postprandial de GLP-1. Varios estudios sugieren que la administración de esta hormona es capaz de disminuir la ingesta energética, tanto en sujetos obesos como en delgados (2).

La ghrelina se produce en el estómago y en los tramos altos del intestino delgado. Sus niveles plasmáticos se incrementan justo antes de iniciar cada ingesta y descienden una vez que ésta se ha producido. Es una hormona capaz de estimular la ingesta a través de receptores específicos localizados en las células hipotalámicas que producen el neuropéptido Y. Los niveles plasmáticos de ghrelina se encuentran disminuidos en la obesidad y aumentan con el ayuno y situaciones de balance energético negativo (2).

La secreción del péptido YY se incrementa con la ingesta de alimentos especialmente cuando estos alcanzan los tramos distales del colon y del íleon. Este péptido induce un descenso de la motilidad intestinal que aumenta la sensación de saciedad y disminución de la ingesta. Además, actúa sobre aferentes neuronales que ascienden hasta el SNC. En estudios en animales se ha observado que inhiben las neuronas que producen NPY y AgRP, actuando sobre receptores Y2. Los niveles plasmáticos de péptido YY son bajos en los pacientes obesos en comparación con los delgados. La infusión intravenosa de un fragmento del péptido YY (PYY3-36) es capaz de disminuir la ingesta en sujetos obesos y en delgados y de inducir un descenso en la secreción de ghrelina (2).

### 2.2.3 PRODUCTOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO

La disponibilidad de productos energéticos por las células hipotalámicas puede actuar como señal metabólica y participar en el balance energético. El descenso de los niveles de glucemia, la ingesta y el aumento de ciertas moléculas (lactato, piruvato, 3-hidroxibutírico) pueden producir saciedad. La inhibición de la síntesis de ácidos grasos produce un aumento del malonil-Co-A, que es capaz de inhibir la ingesta, induciendo un descenso de NPY.

El metabolismo hepático de los principios inmediatos también es capaz de modular el balance energético. La inhibición de la oxidación de los ácidos grasos y de la producción de glucosa (gluconeogénesis y glucogenólisis) disminuye la relación ATP/ADP hepático y produce un aumento de la ingesta.

## Capítulo 3

### *Clasificación Genética de la Obesidad*

---

#### 3.1 INTRODUCCIÓN

#### 3.2 OBESIDAD MONOGENICA O MENDELIANA

#### 3.3 OBESIDAD SINDRÓMICA

#### 3.4 OBESIDAD POLIGÉNICA O COMÚN

#### 3.1 INTRODUCCIÓN

---

Hoy con mayor evidencia científica se va conociendo la implicación de los genes en el desarrollo de la obesidad. Se sabe que existen ciertos patrones genéticos que aportan mayor susceptibilidad a ganar peso y a desarrollar obesidad, pero para que ello ocurra es necesario un medio ambiente que lo favorezca, generalmente alimentos con alto valor calórico y un bajo gasto energético.

En el ser humano adulto se puede entender que la base genética explica entre el 30-40% la aparición de la obesidad (5). Estudiando la composición corporal parece que existe una importante correlación genética con la distribución de la grasa corporal o el gasto energético. Aunque se han descrito casos de obesidad relacionados con una mutación concreta en un solo gen (obesidad monogénica), la mayoría se deben a pequeñas modificaciones de muchos genes (polimorfismos), que no siguen una herencia mendeliana simple y que requieren la presencia de un ambiente determinado para manifestarse (4).

Estudios realizados con gemelos e hijos adoptados pusieron de manifiesto una mejor correlación del IMC entre los que tenían una base genética común que entre los que compartían medioambiente. Es decir, el IMC de los gemelos era más parecido entre sí, aunque vivieran en familias (ambientes) separadas. De igual forma el IMC de los hijos adoptados se parecía más al de los padres biológicos que al de los padres adoptivos.

Se ha estimado que el 25-35% de los casos de obesidad ocurren en familias en las que el peso de los padres es normal, aunque el riesgo es mayor si los padres son obesos. El riesgo de obesidad de un niño es cuatro veces mayor si uno de sus padres es obeso y ocho veces mayor si ambos lo son. Asimismo, el patrón de distribución de grasa corporal sigue también la misma tendencia que el observado en los padres. Es probable que el contenido corporal de grasa esté modulado durante la vida de una persona por una diversidad de efectos surgidos de interacciones entre genes, factores ambientales y estilo de vida. Estos efectos son el resultado de las diferencias en la sensibilidad a la exposición al ambiente según la individualidad genética y a los diferentes estilos de vida de un individuo a otro (4).

En un 40-80% de los casos de obesidad, existe por lo tanto una base genética heredada de una forma poligénica, es decir, a través de muchos genes implicados. Esta base genética puede actuar a través de diferentes mecanismos de forma aislada o combinados entre sí, favoreciendo lenta o bruscamente, ante un medio favorecedor, un aumento de peso hasta llegar a la obesidad. Todo está en los genes, desde la preferencia por determinados tipos de comida, cambios en el gasto energético basal, horas de sueño, tipo de actividad física que se realiza o el efecto térmico de los alimentos, pasando por el patrón de crecimiento, o la distribución de la grasa (5).

El reconocimiento de la influencia genética en el desarrollo de la obesidad ha llevado a investigar los posibles genes implicados en ella. El fin no es solo demostrar una relación causal, sino también determinar las posibles conexiones con las vías metabólicas implicadas en el control de la masa corporal y la distribución de éstas respecto a la composición corporal, así como obtener una mejora en las estrategias de prevención y de tratamiento de la obesidad.

Teniendo en cuenta la predisposición genética, la obesidad puede ser clasificada en tres categorías monogénica, sindrómica y poligénica.

### 3.2 LA OBESIDAD MONOGENICA O MENDELIANA

---

La obesidad monogénica es aquella que resulta de la alteración de un solo gen, es decir, alteraciones de algunos genes específicos. Fisiológicamente, este tipo de obesidad no es la causa de herencia más frecuente, debido a que tiene una incidencia muy baja, aproximadamente un 5% de los casos de obesidad mórbida en humanos que aparecen en la niñez y que generalmente suelen venir acompañados de diferentes trastornos neuroendocrinos, del desarrollo y alteraciones de la conducta. Hasta el día de hoy, unos 200 tipos de obesidad humana se han asociado a variaciones en un solo gen. A partir de diversos estudios han surgido varios genes que podrían ser los responsables: leptina, receptor de leptina, proopiomelanocortina (POMC), receptor de melanocortina 4 (MC4R), receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ), convertasa de prohormonas 1 (PC1) y receptor neurotrópico tipo 2 de tirosina quinasas (NTRK2). Estos genes regulan la síntesis de proteínas u hormonas implicadas en la regulación de la ingesta. Por lo tanto, si el gen está mutado y no se sintetizan estas sustancias, los efectos anorexizantes desaparecen y la persona come más cantidad y con mayor apetencia. Sin embargo, estos genes no solamente están implicados en manifestaciones monogénicas severas, sino que pueden estar presentes con elevada frecuencia en la población general y contribuir en cierta forma a aumentar el riesgo de obesidad (4,5).

Mutaciones en estos genes generan un cuadro de obesidad generalmente grave, de inicio muy precoz y con un incremento muy rápido de peso, acompañado de patrones de ingesta anómalos con tendencia a la voracidad y búsqueda continua de alimentos (4). Además, estos individuos presentan

fenotipos peculiares asociados a diferentes enfermedades endocrinas, generalmente alteraciones de la pubertad y disfunción gonadal (17).

La leptina es un péptido de 167 aminoácidos, con una secuencia de 21 aminoácidos que se escinde antes de que la leptina pase al sistema circulatorio. Su nombre procede del griego *leptos*, que significa delgado, y actúa como señal en el cerebro, informando sobre el tamaño de los adipocitos y actuando como factor saciante. Los ratones ob/ob presentan una mutación en el gen de la leptina, carecen de leptina sérica y presentan obesidad severa, en este modelo animal la administración central y periférica de leptina provoca una pérdida de apetito y una disminución del peso corporal mediada por una reducción del depósito graso. En los humanos con mutaciones severas en el gen de la leptina, también se ha observado una intensa hiperfagia, pero en menor medida.

En 1977, el grupo de O'Rahilly S de la Universidad de Cambridge, Reino Unido, publicó el primer caso de pacientes con mutación en la leptina, en dos primos de origen paquistaní extremadamente obesos (una niña de 8 años y 86 kg de peso y un niño de 2 años y 29 kg de peso). Ninguno de estos niños tenía niveles elevados de leptina plasmática, sin embargo, en ellos se encontró una mutación en el gen de la leptina denominado inicialmente gen ob. Esta mutación provoca que la proteína leptina esté truncada y/o inactiva y no funcione (18). Posteriormente, el mismo grupo probó la administración de leptina en otros niños con deficiencia de leptina, y observó, tras dos años de tratamiento, una reducción del peso y de la masa grasa, observando una importante reducción de la hiperfagia (19).

También se han descrito casos de obesidad monogénica debida a mutaciones en el gen del receptor de la leptina. Los únicos casos se encontraron en una familia de origen argelino, con tres miembros afectados. En estas personas se identificó una mutación que producía una proteína truncada e inactiva (20). Estos individuos eran homocigotos para la mutación y presentaban peso normal al nacer, pero con rápido incremento de peso en la infancia, hiperfagia severa y conducta agresiva. Los individuos afectados mostraban algunas alteraciones neuroendocrinas no encontradas en las personas afectadas por la deficiencia de leptina. En estas circunstancias, aunque los niveles de leptina circulantes eran elevados, ésta no ejercía su función al circular unida al receptor mutado. Por ello, el fenotipo de las personas con mutaciones en el receptor de la leptina era similar al que presentaban las personas con mutaciones en el gen de la leptina. Ambos tipos de mutaciones son muy raras en la población en general y se han descrito muy pocos casos. Analizando estos dos genes se han encontrado distintos polimorfismos que podrían estar relacionados con las medidas antropométricas o con el riesgo de obesidad, sin embargo su contribución no está del todo clara.

En un estudio reciente realizado en población española en el que se ha analizado el riesgo de obesidad asociado a dos variantes, en el gen de la leptina (254G>A) y en el gen de su receptor (Q223R), no se encontró asociación significativa del polimorfismo presente en el promotor de la

leptina con el riesgo de obesidad, sin embargo, la variante del receptor de la leptina sí se asoció con un menor riesgo de obesidad (21).

La proopiomelanocotina (POMC) es una molécula precursora de varios péptidos activos del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, que incluyen la hormona estimulante de melanocitos ( $\alpha$ -MSH), adrenocorticotropina (ACTH), y  $\beta$ -endorfinas. En los individuos con deficiencia de POMC se ha observado hiperfagia a edad temprana, y se han descrito casos de homocigotos y de heterocigotos con mutaciones en este gen, contribuyendo a formas hereditarias de obesidad.

Por último en este apartado de obesidad monogénica, hay que destacar las mutaciones del receptor de melanocortina 4 (MC4R), que se expresa principalmente en el hipotálamo donde induce una señal de saciedad. Su modo de transmisión es dominante y se han descrito más de 90 mutaciones que son consideradas la causa monogénica más frecuente de obesidad. En adultos obesos la prevalencia de estas mutaciones es de 1%-6% en personas con obesidad severa desde la infancia. Por lo tanto, las mutaciones en el MC4R dan lugar a una menor señal de saciedad, que se manifiesta clínicamente como hiperfagia, obesidad antes de los 5 años de edad, acumulación de masa grasa y magra, elevada densidad mineral ósea y talla elevada, estos tres últimos representan su principal diferencia con respecto a la deficiencia de leptina. Algunas de las variantes identificadas incluyen una inserción en el nucleótido 100, que genera un codón de terminación prematuro en la posición 37 (18,20). La mayoría de las mutaciones descritas en este receptor tienen como resultado la pérdida de función, ya sea por cambios en un aminoácido o cambios en el marco de lectura.

La obesidad monogénica es una forma de obesidad muy poco frecuente, y generalmente muy grave. Resulta de la alteración de un solo gen implicado en la regulación de la ingesta principalmente, y con menor frecuencia, en alteraciones del gasto energético.

### 3.2 LA OBESIDAD SINDRÓMICA

---

La obesidad sindrómica, desde el punto de vista de la etiología genética, se refiere a la obesidad observada en diferentes fenotipos patológicos asociados a otras enfermedades. Está relacionada con síndromes genéticos que muestran fenotípicamente la obesidad, es decir, la obesidad se manifiesta como un síntoma de la enfermedad. Como en el caso de la obesidad monogénica, la incidencia es baja y la etiología de la enfermedad es independiente del ambiente en el que se encuentra el individuo (5). Algunos de estos síndromes se asocian a anormalidades cromosómicas y otros son formas monogénicas. Entre otros se pueden mencionar los siguientes.

Síndrome de Prader-Willi (PWS). Es la obesidad sindrómica de herencia monogénica más común, con una incidencia aproximada de 1:15.000/ 30.000 nacidos vivos (22). La mayoría se debe a la delección de una región del cromosoma 15 (15q11-q13) paterno presentando una pérdida de la

expresión de los genes transmitidos por vía paterna, sin embargo, algunos casos se asocian a una disomía uniparental materna en esta misma región causada por la presencia de dos cromosomas maternos sin el alelo de origen paterno. Esta situación puede ser debida a una trisomía 15 embriológica precoz, es decir, dos cromosomas 15 maternos y uno paterno, seguido de la pérdida del cromosoma paterno. El fenotipo PWS ocurre cuando estos genes paternos están ausentes o afectados, teniendo como manifestaciones clínicas la obesidad generalizada moderada o intensa de comienzo temprano, entre el primero y el cuarto año de vida, caracterizada por estatura corta, conductas anormales, hiporreflexia, hipogonadismo, hiperfagia, retardo mental y comúnmente presentan alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa. Además, en estos pacientes hay una notable elevación de la leptina plasmática, una disminución en la secreción de la hormona del crecimiento (GH), y valores de ghrelina muy elevados con respecto a otros tipos de obesidad. Como se ha comentado anteriormente, el péptido de ghrelina tiene una función orexigénica, es decir, incrementa la ingesta de alimentos mediante vías periféricas y centrales. Estos pacientes no suelen superar los 30 años de edad (23).

Síndrome Bardet-Biedl (BBS). Es un trastorno poco frecuente en población caucasiana con una prevalencia aproximada de 1:140.000-160.000 nacidos vivos. Es una alteración autosómica recesiva o digénica, en la que tres o más alelos interactúan para el desarrollo de la enfermedad o para modificar la severidad o edad de inicio de las manifestaciones clínicas (24). Genéticamente es muy heterogéneo, ya que puede estar generado por alteraciones genéticas en hasta 12 genes. Los principales genes asociados a este síndrome son el BBS1 localizado en el cromosoma 11q13 y el BBS2 localizado en el cromosoma 16q2. Los mecanismos a través de los cuales estas anomalías causan obesidad no se conocen (25). Cursa con obesidad central la cual aparece a partir de los 2 años de edad, acompañada de problemas auditivos, visuales y diabetes mellitus asociada a resistencia a la insulina.

Síndrome Alström. Es un síndrome raro autosómico recesivo, genéticamente homogéneo, caracterizado por una obesidad central asociada a hiperfagia, que habitualmente comienza en el primer año de vida. La disrupción genética se debe a una translocación balanceada en el cromosoma 2p13 y por un pequeño número de mutaciones sin sentido y de marco de lectura.

Börjeson-Forssman-Lehmann (BFLS). Se produce por mutaciones en el gen PHF6 localizado en el cromosoma Xq26, se asocia con obesidad central en la niñez, baja estatura y ginecomastia. Además, se ha descrito hipopituitarismo e hipoplasia del nervio óptico en hermanos con BFLS, lo que sugiere un defecto de desarrollo de la línea media que podría tener un efecto potencial sobre los núcleos hipotalámicos involucrados en el balance de energía (23).

### 3.4 OBESIDAD POLIGÉNICA

---

Por último, la obesidad poligénica o común, resulta de la alteración de varios genes y su interacción con el medio ambiente. La mayoría de los genes implicados en este tipo de obesidad se han obtenido a partir varios estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *Genome-Wide Association Studies*). Los resultados obtenidos en estos estudios muestran una gran variación, esto puede ser debido a la interacción entre varios genes y el ambiente, y además a las diferencias en el diseño del estudio y las poblaciones analizadas (21).

En contraste con la obesidad monogénica, en el que cada mutación induce sólo una susceptibilidad, la obesidad poligénica requiere la presencia de otras variantes o bien de un medio ambiente obesigénico para determinar el fenotipo. Estudios recientes sobre genomas en familias, empiezan a establecer vínculos entre diferentes polimorfismos y el desarrollo de obesidad.

El *Human Obesity Gen Map* identificó alrededor de 600 loci posiblemente implicados en la obesidad. Pero debido a la incapacidad de reproducir los resultados obtenidos en los diferentes estudios, solo un pequeño porcentaje de genes forma parte de la lista actual de posibles genes susceptibles a la obesidad (5). Entre 1996-2006, una década de intensa investigación realizada utilizando enfoques de genes candidatos y el análisis de ligamiento de genes culminaron con la identificación de 127 genes candidatos de susceptibilidad para producir obesidad (22). Sin embargo, alrededor de 50 de estos genes han sido validados como genes implicados en el desarrollo de obesidad mediante estudios de asociación de genoma completo (GWAS). Uno de los estudios más importantes realizado en los últimos años, puso de manifiesto la asociación de variantes genéticas con diferentes medidas de adiposidad como el peso corporal, el IMC, el tipo de obesidad y el porcentaje de grasa corporal (27-29).

En la primera y segunda oleada de GWAS, realizados utilizando el IMC como medida de adiposidad se identificaron el gen asociado a masa grasa y obesidad (FTO) y el gen del receptor de melanocortina 4 (MC4R), como principales genes susceptibles para producir obesidad (30). Posteriormente, en una tercera y cuarta oleada utilizando la misma medida de adiposidad, se identificaron varios genes susceptibles para producir obesidad, pero con menor asociación. (31,32). Por otra parte, también se realizó una serie de GWAS usando la circunferencia de la cintura-cadera y el porcentaje de grasa corporal como medidas de adiposidad y se identificaron otros nuevos genes susceptibles para producir obesidad (33-35).

Los genes asociados a la obesidad poligénica se han identificado principalmente mediante GWAS, debido a que estos estudios se suelen centrar en asociaciones entre polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Se han identificado varios genes susceptibles para producir obesidad, pero en muy pocos se ha demostrado realmente su asociación, hacen falta más estudios al respecto.

## Capítulo 4

### Genómica Nutricional de la Obesidad. Nutrigénética

#### 4.1 INTRODUCCIÓN

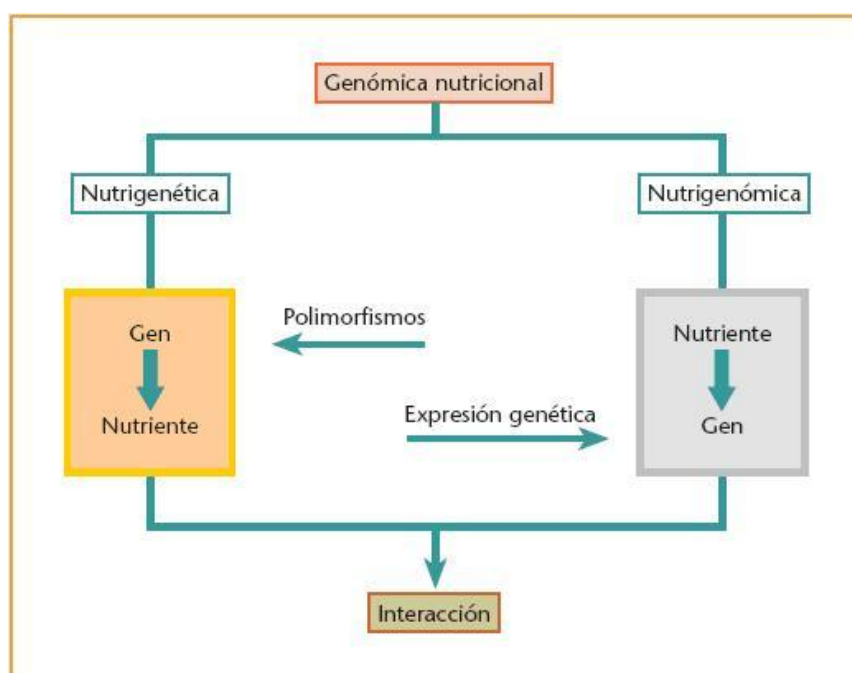
#### 4.2 CONCEPTO DE GENÓMICA NUTRICIONAL. NUTRIGÉNÉTICA Y NUTRIGÉNOMICA

#### 4.3 INTERACCIÓN GEN-NUTRIENTE

#### 4.4 CONCLUSIÓN

#### 4.1 INTRODUCCIÓN

Según muchos autores, entre ellos Héctor Bourges, el estado nutricional es un fenotipo resultante de la interacción entre la información genética de cada persona, su medio físico, biológico, social y emocional. Los factores ambientales involucrados en la homeostasis de los organismos son varios, entre ellos el más importante, es la dieta, que influye en la incidencia de enfermedades crónicas más comunes, como la obesidad y diabetes (5).



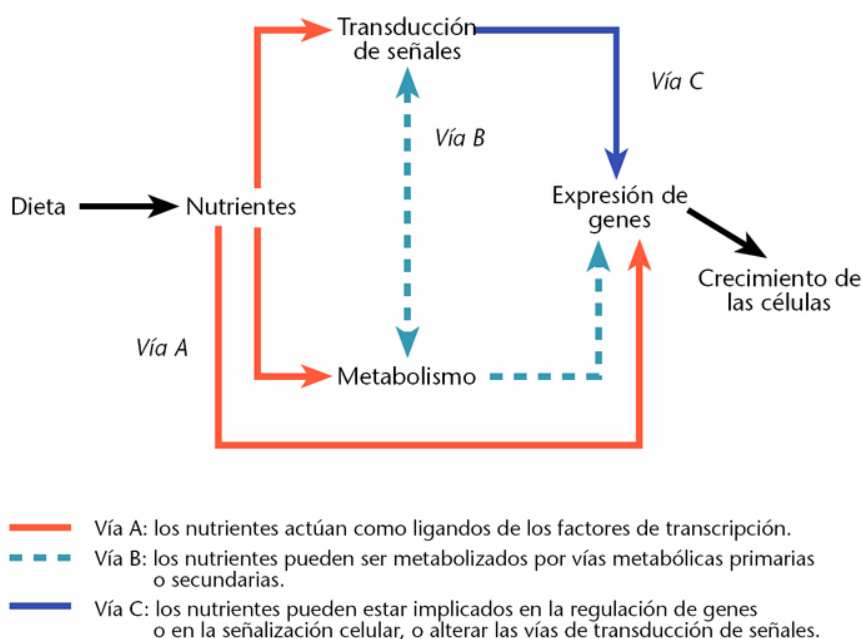
**Figura 5. Genómica nutricional e interacción gen-nutriente.** Gómez Ayala 2007 (36).

La genómica nutricional es básicamente el estudio de las interacciones entre el genoma y los nutrientes (Figura 5), entendiendo genoma como un concepto amplio que abarca no sólo al ADN, sino también al conjunto de ARN y proteínas que se producen a partir de la información contenida en el ADN (transcriptoma y proteoma) y al conjunto de metabolitos que se incorporan con la dieta y/o se

producen a través de la actividad del metabolismo (metaboloma). Por lo tanto, se puede decir que existen múltiples posibles combinaciones entre nutrientes, ADN, ARN, proteínas y metabolitos, cuya interacción con las células del cuerpo humano y su efecto en la salud constituye el principal objetivo de la genómica nutricional. Actualmente, la genómica nutricional se centra principalmente en dos campos de investigación claramente diferenciados (Figura 5), la nutrigenómica y la nutrigenética.

## 4.2 CONCEPTO DE GENÓMICA NUTRICIONAL. NUTRIGÉNÉTICA Y NUTRIGÉNOMICA

La nutrigenómica, es el estudio de la influencia de los nutrientes sobre la expresión de genes involucrados en una gran variedad de procesos celulares que incluyen transporte celular, mecanismos de transducción de señales, transcripción y replicación del ADN. En el que los nutrientes pueden interactuar con el genoma y modular la expresión génica (Figura 6). De aquí que los nutrientes puedan utilizarse para manipular una respuesta metabólica individual y disminuir la predisposición a las enfermedades relacionadas con la dieta (36,89).



**Figura 6. Destino y papel de los nutrientes en las células.** Los componentes de la dieta pueden influir alterando la expresión genética de manera directa o indirecta. Gómez Ayala 2007 (36).

La nutrigenética, dedicada al estudio de la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes, aumentando o disminuyendo el riesgo a padecer enfermedades relacionadas con la nutrición. En la interacción dieta-enfermedad, incluye la identificación y caracterización de variantes génicas asociadas o responsables de las diferentes respuestas a nutrientes.

Por lo que, la nutrigenética hace referencia al análisis de variaciones genéticas entre individuos y su respuesta clínica a nutrientes específicos. Estas variaciones individuales se dan como polimorfismos (polimorfismo de un solo nucleótido SNP), definidos como la diferencia en la secuencia del ADN en individuos, que pueden determinar el estado de salud y que se presentan en más del 1% de la población.

## 4.2 INTERACCIÓN GEN-NUTRIENTE (Interacción nutrigenética)

---

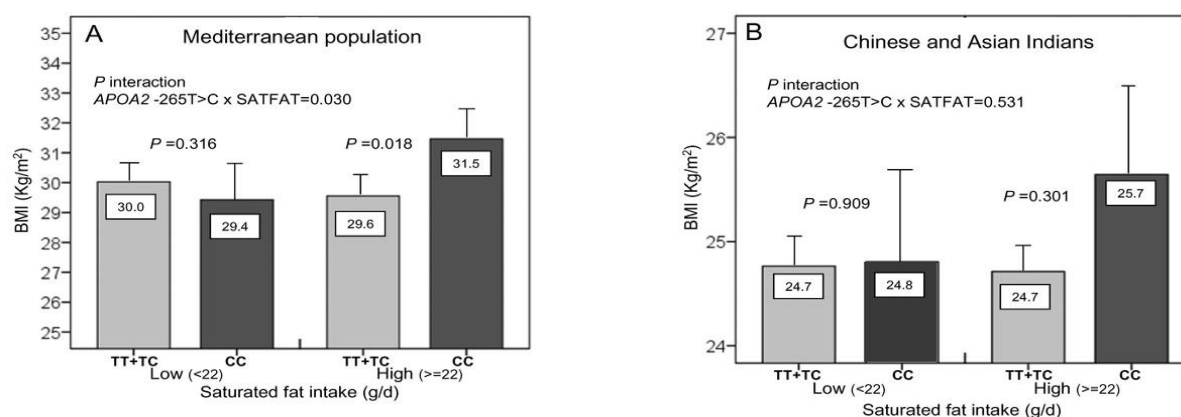
Los componentes de la dieta pueden influir alterando la expresión genética de manera directa o indirecta. Por lo que los nutrientes pueden actuar como ligandos para favorecer la activación de factores de transcripción que favorezcan la síntesis de receptores; o metabolizarse por rutas metabólicas primarias o secundarias, y de ese modo alterar la concentración de substratos o intermediarios; y los nutrientes también pueden influir de modo positivo o negativo en las rutas de señalización celular (Figura 6).

La identificación de variantes genéticas asociadas a las diferentes respuestas del organismo a la dieta y a los nutrientes, tanto en termino de calidad como cantidad, ha sido muy relevante en el campo de la obesidad, donde un gran número de genes han sido investigados por su participación en el control del balance energético y en la cantidad de la grasa corporal. Muchos estudios han examinado la asociación de los polimorfismos (SNPs) o haplotipos, (combinaciones específicas de polimorfismos en un solo alelo) en algunos genes o fenotipos (IMC, índice de cintura-cadera, porcentaje de grasa corporal, grasa abdominal, entre otros) asociados a la obesidad (21).

La mayoría de los estudios indican que los genes susceptibles para producir obesidad tienden a interactuar preferentemente con ácidos grasos saturados, y en menor medida con ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, para promover el aumento de peso. 37,38). Además, estudios más recientes han demostrado que una mayor ingesta, exactamente mayor o igual a dos raciones al día de bebidas azucaradas, interactúan con genes de susceptibilidad a la obesidad (39).

Hasta el día de hoy, se han identificado muchas variantes genéticas que pueden interactuar con componentes de la dieta y causar obesidad. Sin embargo, la mayoría de los autores coinciden que probablemente los mejores genes de susceptibilidad a la obesidad que pueden interactuar con macronutrientes de la dieta y promover un balance energético positivo son el gen de la apolipoproteína A-II, (APOA2), el gen de la apolipoproteína A-V (APOA5), el gen de la masa grasa y de la obesidad (FTO), y el gen inducido por insulina 2 (INSIG2). Debido a la creciente cantidad de información sobre este tema, y la limitación en cuanto a extensión del trabajo, en la presente memoria se analizaron los hallazgos más recientes relacionados únicamente con estos cuatro genes (40,21).

Gen de la apolipoproteína A-II (APOA2). Es un miembro de la multigénica familia de apolipoproteínas (APOA1, APOA2, APOA4 y APOA5). Se encuentra situado en el cromosoma 1q21-q23, un lugar en el que estudios previos de ligamento han localizado una zona relacionada con el consumo de alimentos, fundamentalmente aporte energético global y grasa (40). Este gen codifica la apolipoproteína A-II, asociada principalmente con la lipoproteína de alta densidad (HDL) que modula la actividad de la lipoproteína lipasa para influir en la lipogénesis en hígado y la lipólisis del tejido adiposo. Las alteraciones en este gen están más relacionadas con la diabetes y con hiperlipemias. (41), (42). Uno de los primeros estudios realizados sobre este gen y su relación con la obesidad, indicó que los individuos homocigotos para la variante  $-265T>C$  en el promotor del gen APOA2 (polimorfismo rs5082) habían aumentado las medidas de adiposidad, como el peso corporal, el IMC y la circunferencia de la cintura. Además, en estos individuos se observó un mayor consumo de alimentos compuestos por grasa y proteína, en comparación con los individuos homocigotos normales o heterocigotos para esta variante del gen (43). En estudios posteriores se identificó una asociación entre individuos homocigotos afectados por la misma variante del gen y el consumo de más de 22g al día de grasa saturada en comparación con los individuos homocigotos normales o heterocigotos para esta variante del gen (Figura 7), en estos individuos se asoció el consumo de más de 22g al día de grasa saturada con un mayor IMC. No se encontró la misma asociación con la grasa insaturada (44).



**Figura 7. Efecto de la interacción entre el gen APOA2 en el polimorfismo  $-265T>$  y el consumo de grasa saturada sobre el IMC. A) sujetos mediterráneos y B) chinos y asiáticos indios. Fredriksson 2004 (44).**

Gen de la apolipoproteína A-V (APOA5). Se descubrió en el año 2001, a partir del análisis del genoma completo (Pennacchio et al (23). Este gen codifica para la apolipoproteína A-V, asociada principalmente a la enfermedad cardiovascular. La APOA5 es clave en la modulación del metabolismo de los triacilglicerolos (TG) y también puede modificar los niveles de otros componentes del metabolismo altamente relacionados con los triacilglicerolos, influyendo el proceso de síntesis y

secreción de partículas ricas en TG. Este gen se localiza en el cromosoma 11q23, donde se han descrito distintos polimorfismos, muchos de ellos formando haplotipos. Los dos polimorfismos más estudiados son el polimorfismo -1131T>C, en el promotor del gen, y el polimorfismo 56C>G. Múltiples estudios han relacionado estos polimorfismos con mayores concentraciones plasmáticas de triglicéridos (47) y su participación en el almacenamiento y movilización de los lípidos intracelulares (48). Sin embargo, hacen falta más estudios sobre la participación de la APOA5 en la regulación del peso corporal y en la obesidad. Recientemente, en participantes en el estudio de Framingham se ha descrito una interacción entre el polimorfismo -1131T>C en el promotor del gen de la APOA5 y el riesgo de obesidad en función de la grasa consumida. Esta interacción también se ha relacionado con IMC elevados; por ejemplo, los individuos homocigotos para el alelo mayoritario T, incrementan su IMC a medida que aumentan su consumo de grasa. Por otro lado, los portadores del alelo minoritario C, un mayor consumo de grasa no se asocia con el mismo incremento en el IMC que en los homocigotos para el alelo T. Así, según los mismos estudios, cuando el consumo de grasa total es superior al 30% del aporte energético diario total, los portadores el alelo C, poseen un menor riesgo de obesidad (43). Debido a que las apolipoproteínas comparten similares estructuras genéticas, también la APOA4 se ha implicado en la regulación de la saciedad y el riesgo de obesidad en varios estudios (50).

Genes INSIG2 y FTO. A diferencia de otras variantes genéticas relacionadas con la obesidad, estos genes se han relacionado fuertemente con la obesidad y representan los principales genes asociados a esta patología. Se han identificado mediante *microrrays* de alta densidad, donde se encontraron asociaciones entre determinados marcadores situados dentro o alrededor de algún gen y los fenotipos de obesidad analizados, concluyendo que existe asociación entre dicho gen y el desarrollo de obesidad. Sin embargo, los mismos estudios concluyeron la necesidad de nuevos estudios debido al problema de los falsos positivos.

El gen INSIG2 (gen inducido por insulina 2) se localiza en el cromosoma 2q14 y codifica para una proteína de 225 aminoácidos que participa en dos vías implicadas en la regulación de la síntesis de colesterol, ácidos grasos y triacilglicerolos en el hígado y otros órganos. En el 2006, mediante la realización de un estudio de barrido genómico para el genotipado de unos 100.000 SNPs en 1.071 participantes en el Estudio Framingham, se encontró que la variante CC del polimorfismo rs7566605, cercano al gen INSIG2 tiene una asociación muy fuerte con la obesidad y, por lo tanto, mayor riesgo de desarrollarla (52,53). Estos hallazgos fueron confirmados en cuatro de cinco cohortes analizadas, incluyendo diferentes poblaciones tanto americana, como europea y afroamericana. Por otra parte, el Instituto Europeo de Biomedicina ha descrito que la presencia de la variante CC de este polimorfismo predispone al desarrollo de obesidad y está asociada a un IMC mayor y un 40% más de probabilidad de desarrollar obesidad. No obstante, estudios posteriores realizados en otras cohortes fueron incapaces de replicar los hallazgos iniciales (24).

El gen FTO (el gen de la masa grasa y de la obesidad) se ha localizado en el cromosoma 16q12.2 codifica la producción de una proteína nuclear con actividad demetilasa de ácidos nucleicos (dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato), encargada de la desmetilación de nucleótidos en el ARN. Se localiza principalmente en el hipotálamo y en el páncreas y su acción se ha relacionado con procesos bioquímicos y fisiológicos como la reparación del ADN, la homeostasis de la temperatura y la regulación del almacenamiento de lípidos y del tejido adiposo (55). Recientemente se han descrito varios polimorfismos en genes relacionados con la obesidad, aunque también con la susceptibilidad a la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. En otro estudio se ha sugerido que cambios en este gen podrían influir en los mecanismos de la ingesta y saciedad y que su alteración repercutiría en el aumento de tejido adiposo y masa corporal (56). Información obtenida por el Instituto Europeo de Biomedicina hace referencia a la existencia de dos principales variantes de este gen relacionadas directamente con la obesidad. Los individuos que presentan la variante AT del polimorfismo 9939609 presentan un riesgo del 31% de desarrollar obesidad respecto a la población general; en individuos con la variante AA, el riesgo es un 70% superior a la población general, además en estos individuos hay un destacado incremento del riesgo de diabetes. La asociación de este polimorfismo con variantes del gen INSIG2, incrementa el riesgo de desarrollar obesidad mórbida. Un primer estudio indicó que los niños (4-10 años de edad) con la pérdida de función de la variante A del gen FTO (rs9939609) presentan mayor peso corporal e IMC, esta pérdida de función también se ha asociado con un aumento de la ingesta de energía, lo que indica en estos individuos una preferencia por los alimentos hipercalóricos, responsables de su aumento de peso (57). Otro estudio indicó que niños afectados con la misma variante AA tienden a consumir un mayor porcentaje de calorías en forma de grasa y con una pérdida de control de la ingesta en comparación con individuos homocigotos normales para esta variante. Sin embargo, a diferencia de estos estudios, un reciente estudio realizado en cinco países europeos demostró que la variante A del gen FTO (rs9939609) no interacciona con factores de la dieta aunque esté asociado con el IMC, y la circunferencia de la cintura (60).

### 4.3 CONCLUSIÓN

---

Interacciones complejas entre genoma y factores ambientales pueden modular la expresión de genes implicados en el metabolismo determinando la susceptibilidad de desarrollar patologías crónicas como obesidad, lo que se ha planteado como un nuevo futuro en la configuración de tratamiento, dietético especialmente, en obesidad y como medida de prevención de patologías crónicas. Sin embargo, dada la complejidad de realización de estudios epidemiológicos y el coste de las pruebas de determinación genética, ¿será posible determinar el genoma de las personas a fin de prevenir el desarrollo de patologías como la obesidad y configurar un tratamiento individualizado, más eficaz, una vez instaurada la enfermedad?

## Capítulo 5

### *Epigenoma y Obesidad*

---

#### 5.1 INTRODUCCIÓN

#### 5.2 CONCEPTO DE EPIGENÉTICA Y MECANISMOS EPIGENÉTICOS

#### 5.3 FACTORES DIETÉTICOS Y LA REGULACIÓN EPIGENÉTICA EN LA OBESIDAD Y OTRAS ENFERMEDADES METABÓLICAS

#### 5.4 CONCLUSIÓN

---

#### 5.1 INTRODUCCIÓN

---

El aumento excesivo de peso se debe principalmente a las interacciones entre factores ambientales, predisposición genética y el comportamiento individual. No obstante, se está haciendo cada vez más evidente que las diferencias interindividuales en la susceptibilidad de la obesidad dependen también de factores epigenéticos. En la actualidad existe una creciente evidencia que apoya que la epigenética constituye uno de los mecanismos por los que los nutrientes y compuestos metabólicos afectan a rasgos de enfermedades metabólicas (5). Cada vez más los mecanismos epigenéticos se están considerando como buenos candidatos para explicar el papel de la dieta y otros factores ambientales de los padres o de los abuelos, y la influencia de la nutrición perinatal, en la salud posterior de los individuos (62). Estas marcas epigenéticas están implicadas en el cáncer, enfermedad en la que se centran principalmente los estudios actuales de epigenética. Sin embargo, la asociación de la epigenética con las enfermedades metabólicas crónicas no transmisibles como la obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, también están siendo objeto de estudio (5).

Diferentes factores de riesgo no nutricionales asociados a la obesidad también parecen estar relacionados con modificaciones epigenéticas, concretamente la hiperglucemia, la inflamación, la hipoxia y el estrés oxidativo. Actualmente, la investigación epigenética en relación con la obesidad se centra básicamente en la búsqueda de marcas epigenéticas que se podrían utilizar como biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico de la obesidad y otras enfermedades no transmisibles. Algunas de estas marcas podrían ser heredables de uno (síndrome de Prader-Willi, siendo la copia materna la que en este caso se encuentra silenciada) o ambos padres portadores. Algunas marcas epigenéticas pueden ser afectadas por factores ambientales en el útero y periodos perinatales incluyendo la dieta materna, el flujo sanguíneo uterino, la lactancia o el comportamiento de enfermería durante el parto (63,64). Otras marcas epigenéticas podrían ser adquiridas durante el proceso de envejecimiento. Por lo tanto, el ambiente y los factores dietéticos en estas etapas necesitan ser estudiados a fondo. Otro objetivo de la epigenética en el estudio de la obesidad es presentar algunos factores ambientales relacionados con la obesidad que podrían modular la expresión génica al afectar mecanismos epigenéticos. Por último, la sugerencia de posibles mecanismos por los cuales las alteraciones epigenéticas predisponen a la

obesidad podrían ser neutralizados por el uso de fármacos o favoreciendo la ingesta de compuestos en la dieta (protectores capaces de modular procesos epigenéticos).

## 5.2 CONCEPTO DE EPIGENÉTICA Y MECANISMOS EPIGENÉTICOS

---

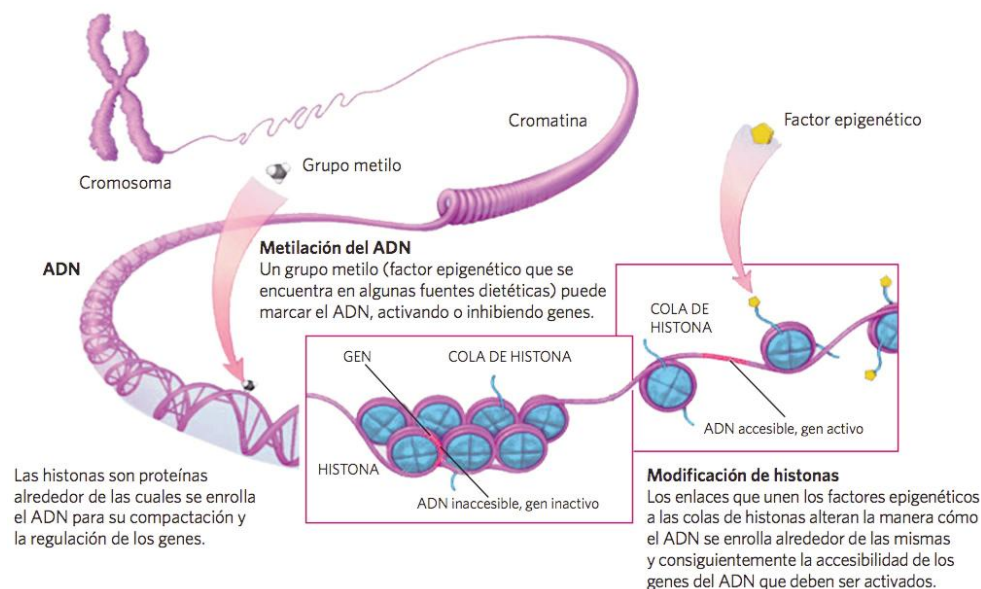
Varios estudios realizados en personas nacidas durante la hambruna holandesa del invierno de 1944, indican que existe una mayor predisposición a la obesidad en los niños al ser comparados con sus hermanos nacidos antes o después de esta hambruna (65). Esta mayor predisposición a la obesidad también se ha observado en estudios similares realizados en niños nacidos durante otras hambrunas, como lo ocurrido en la República de Biafra durante los años 1968-1970 (66). A partir de estos hechos se empezó a buscar la relación existente entre la falta de nutrientes de una madre gestante y la salud posterior de su hijo, incluso en sus descendientes.

La visión a finales del siglo XX de la ciencia de la herencia era que el ADN contenía toda la información heredable y esta información se transmitía sin cambios, por lo tanto, se descartaba la visión “lamarckista” de la herencia de los caracteres adquiridos, que adjudicaba a los organismos vivos la capacidad de pasar a la descendencia los caracteres adquiridos en vida. Esta creencia hacía referencia al hecho de que padecer una enfermedad, por ejemplo el sarampión, puede inmunizar al que la ha padecido, pero no a sus hijos. Por lo que, de acuerdo a esa teoría nada de lo que una persona hace en vida sería transmitido biológicamente a sus descendientes. Sin embargo, estudios realizados en los supervivientes de la hambruna holandesa, así como otros estudios realizados en otras poblaciones similares, demostraron que determinados efectos ambientales sí podían heredarse de padres a hijos, e incluso a nietos. Este hecho era favorecido por la interacción entre componente genético (heredable) y componente ambiental (en principio no heredable).

Anteriormente Conrad Waddington había propuesto que el ambiente era capaz de producir una influencia significativa en los genes para determinar el desarrollo celular. Este mismo autor en 1942 denominó epigenética a la interacción entre genes y ambientes para producir un determinado fenotipo (67). Sin embargo, el término epigenética es una teoría aristotélica del desarrollo, que postula que los órganos de un embrión se forman de la nada, por medio de inducción por parte del ambiente.

El uso actual de la epigenética hace referencia al estudio de todos aquellos cambios heredables que no implican modificación de la secuencia del ADN, el conjunto de estos cambios epigenéticos a nivel del genoma se denomina epigenoma. Cada vez más y con mayor evidencia se sabe que los cambios epigenéticos (no de la secuencia) pueden también modificar un determinado fenotipo, pero no a través del cambio de la forma o de la función del producto de la actividad génica (como lo hacen los cambios en la secuencia del ADN), sino a través de la alteración de la secuencia temporal de dicha actividad y la cantidad de producto generado. En un concepto más amplio, se definen como cambios

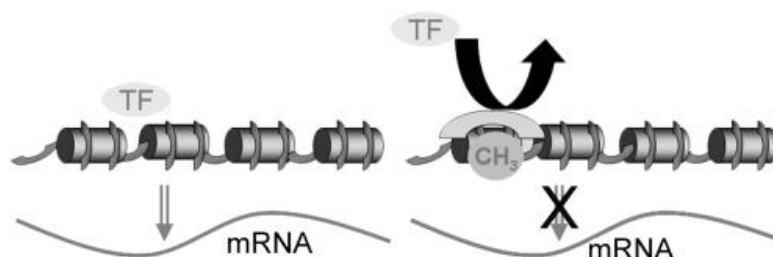
epigenéticos aquellas alteraciones del ADN que no implican la modificación de su secuencia de bases nucleicas. Estos cambios consisten en marcas químicas que influyen en la función génica, es decir, en la determinación de donde y cuando un determinado gen debe activarse. Estos cambios incluyen la metilación del ADN, la modificación de las histonas y la remodelación de la cromatina dependiente de ATP (Figura 8). Recientemente se ha descubierto la implicación de nuevos mecanismos epigenéticos como los complejos de proteína tipo Polycomb o la silenciación genética mediada por ARN no codificante (microARN) (5).



**Figura 8. Mecanismos epigenéticos de control de la actividad del ADN. (68)**

Los mecanismos de metilación del ADN y de modificación de las histonas son los más ligados a la nutrición y la epigenética. La metilación del ADN consiste en la incorporación por medio de un enlace covalente de un grupo metilo en el carbono 5 de una de las bases nitrogenadas del ADN (Figura x), concretamente la citosina, convirtiéndose ésta en una 5-metilcitosina. Aunque esta metilación no afecta a la estructura del ADN el grupo metilo provoca dos efectos, por un lado ocupa un espacio importante alrededor de la estructura tridimensional del ADN, impidiendo la unión a este de factores de transcripción implicados en la activación génica y la síntesis de las moléculas del ARN que posteriormente serán traducidos a proteínas, y por otra parte, atrae a proteínas que tienen gran afinidad por el grupo metilo y que están asociadas con la inactivación de genes y la compactación del ADN en cromatina. El mecanismo de metilación se da principalmente en unas pequeñas regiones del ADN ricas en nucleótidos que contienen las bases de citosina (C) y guanina (G). Estas regiones están formadas por secuencias CG repetidas varias veces y se conocen como islas CpG. Las citosinas en las

islas CpG están desmetiladas si los genes están expresándose, la metilación de los sitios CpG en los promotores de los genes puede inhibir la expresión de un gen (Figura 9). En cuanto a las histonas, consisten en una cadena de aminoácidos plegada sobre sí misma formando una estructura tridimensional. Estas cadenas poseen unas colas terminales que sobresalen del nucleosoma, y que pueden sufrir modificaciones químicas (metilación, acetilación, fosforilación o ubiquitinación), alterando de esta manera el grado de compactación del ADN (5).

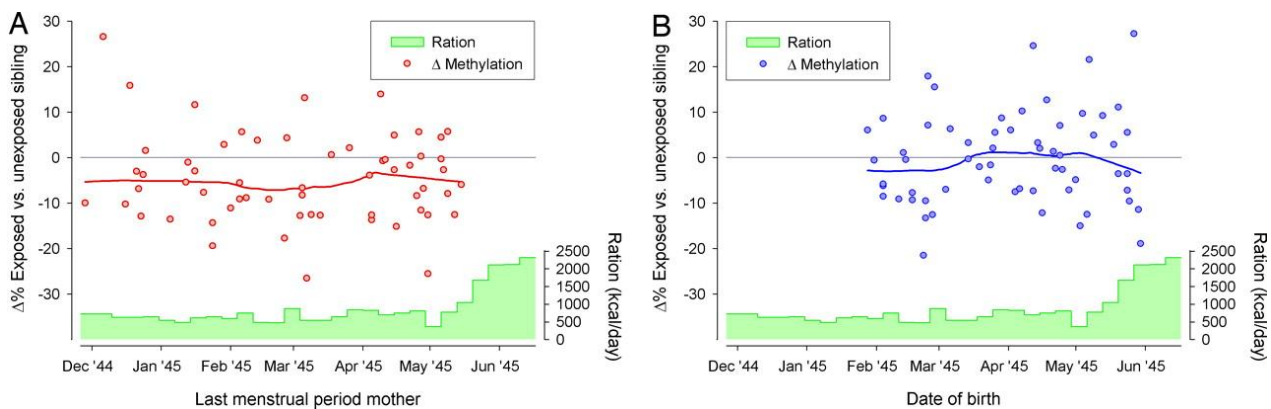


**Figura 9. Las marcas epigenéticas alteran la expresión génica.** Normalmente, los factores de transcripción se unen a regiones promotoras de ADN e inducen la expresión de genes para producir ARNm. Sin embargo, cuando están metiladas las islas CpG en el promotor, se impide el acceso del factor de transcripción al ADN, y se inhibe la expresión del gen. ARNm, ARN mensajero; TF, factor de transcripción. Zeisel 2009 (62).

### 5.3 FACTORES DIETÉTICOS Y REGULACIÓN EPIGENÉTICA EN LA OBESIDAD Y OTROS TRASTORNOS METABÓLICOS

En los últimos años, varios estudios han relacionado diferentes patrones dietéticos, nutrientes y componentes de los alimentos con procesos epigenéticos que regulan la expresión de genes y pueden contribuir a una mayor susceptibilidad a desarrollar obesidad y otros trastornos metabólicos (21). (Referencias) Muchos estudios epidemiológicos, sobre todo en animales, han vinculado la nutrición temprana subóptima y un pobre crecimiento en el útero, con mayor riesgo de hipercolesterolemia, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y obesidad en la edad adulta (69,70). Existen evidencias que apoyan que, tanto la restricción calórica como las dietas bajas en proteínas, inducen modificaciones epigenéticas y alteraciones metabólicas que persisten en el adulto. Por lo tanto, una restricción de la ingesta durante el embarazo se considera un factor de riesgo que se acompaña con modificaciones epigenéticas como la disminución de la metilación del gen IGF-2/H19 (factor de crecimiento insulínico tipo 2) (71). La restricción energética también induce cambios en las modificaciones de histonas (72). El primer ejemplo de asociación entre restricción de energía preconcepcional y la metilación del ADN en seres humanos proviene del análisis profundo de las personas nacidas durante la hambruna holandesa de 1944-1945. Estos estudios mostraron cambios epigenéticos asociados con la exposición prenatal a la hambruna. En este estudio en concreto se demostró que los individuos que

fueron expuestos prenatalmente a la hambruna tenían, seis décadas después, menos metilación del ADN en el gen IGF2 en comparación de sus hermanos no expuestos (Figura 10 y Tabla 3) (73).



**Figura 10. Diferencia en la metilación del gen IGF2 entre los individuos expuestos prenatalmente a la hambruna y sus hermanos del mismo sexo.** A) La exposición periconcepcional: diferencia en la metilación de acuerdo al último período menstrual de la madre antes de la concepción del individuo expuesto a la hambruna. B) La exposición final de la gestación: diferencia en la metilación de acuerdo con la fecha de nacimiento del individuo expuesto a la hambruna. La descripción de la diferencia en la metilación de acuerdo con las fechas estimadas de concepción y nacimiento se indica con una curva (rojo o azul). Las raciones promedio distribuidas (en kcal/día) entre diciembre de 1944 y junio 1945 se representan en verde. Heijmans 2008 (73).

Table 2.

*IGF2* DMR methylation among individuals exposed to famine late in gestation and their unexposed, same-sex siblings

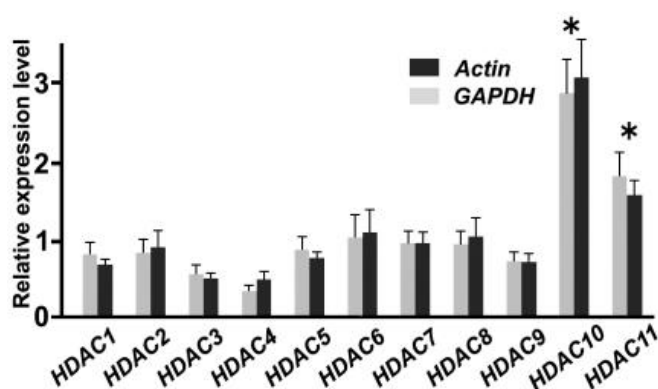
<i>IGF2</i> DMR methylation	Mean methylation fraction (SD)				Relative change exposed	Difference in SDs	<i>P</i>
	Exposed ( <i>n</i> = 62)		Controls ( <i>n</i> = 62)				
Average	0.514	0.045	0.519	0.036	−0.9%	−0.12	.64
CpG 1	0.460	0.044	0.464	0.048	−0.9%	−0.09	.68
CpG 2 and 3	0.462	0.039	0.471	0.039	−1.7%	−0.21	.46
CpG 4	0.602	0.085	0.612	0.073	−1.5%	−0.12	.30
CpG 5	0.529	0.060	0.531	0.060	−0.3%	−0.02	.77

*P* values were obtained using a linear mixed model and adjusted for age.

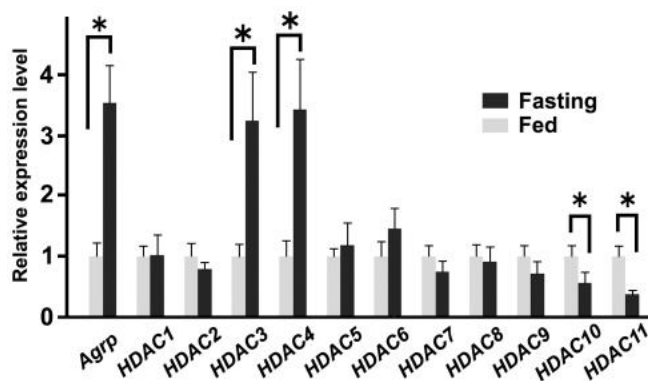
**Tabla 3. Metilación en el gen IGF2 DMR entre las personas expuestas a la hambruna periconcepcional y sus hermanos del mismo sexo no expuestos.** La fracción media de metilación del IGF2 DMR basado en los cinco sitios CpG era 0.488 entre los hermanos expuestos y 0.515 entre los hermanos no expuestos. Por lo tanto, la exposición periconcepcional se asoció con una metilación 5.2% menor, correspondiente a 0,48 desviaciones estándar (DE) de los controles. La asociación fue independiente del sexo. Heijmans 2008 (73).

Muchos autores basándose en estos estudios sugieren que estos cambios epigenéticos podrían ayudar a explicar por qué la prevalencia de la obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares es mayor en los barrios de menor ingreso económico y está aumentando de manera significativa en las zonas menos desarrolladas del mundo.

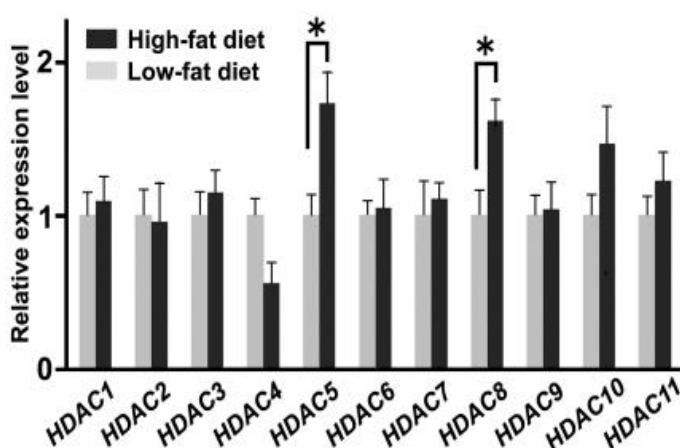
En respuesta a las dietas altas en grasa, en roedores se ha demostrado que a largo plazo tiene un efecto sobre el estado de metilación de genes relacionados con la regulación de la ingesta, como la leptina en el tejido adiposo o el receptor de melanocortina 4 en el cerebro (74,75), lo que contribuye a cambios en la expresión génica. En otro estudio similar se ha examinado la expresión de los miembros de la familia de HDAC (histona deacetilasas) en el hipotálamo medial de ratones en respuesta al ayuno y una dieta alta en grasas. En respuesta al ayuno, se incrementaron los niveles de expresión de HDAC3 y HDAC4, mientras que disminuyeron los niveles de HDAC10 y HDAC11, además disminuyó el número de células positivas para las histonas H4 y H3 y la histona acetilada en la subdivisión ventrolateral del hipotálamo ventromedial. Por otra parte, la exposición a una dieta rica en grasa durante cuatro semanas produce un aumento de expresión de las histonas desacetilasas HDAC5 y HDAC8. Por lo tanto, las HDAC pueden estar implicadas en los perfiles de expresión de genes alterados en el hipotálamo medial bajo diferentes estados metabólicos (76). Estos estudios sugieren que las dietas hipercalóricas alteran los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de genes implicados en el control del apetito y el metabolismo energético.



**Figura 11.a. La expresión de HDAC en el hipotálamo medial de ratones alimentados.** El hipotálamo medial de ratones alimentados mostró niveles similares de expresión de HDAC1-9. La expresión de HDAC10 y HDAC11 fue significativamente más alta en comparación con el resto de HDAC. Los niveles de expresión de HDAC (n = 10) se normalizaron usando los niveles de expresión de GAPDH (barras grises) o  $\beta$ -actina (barras negras). \* $P < 0.05$ . Funato 2011 (76).



**Figura 11.b. El ayuno afecta la expresión de ciertos miembros de la familia HDAC en el hipotálamo medial.** Después de 16 horas de ayuno, los niveles de expresión de HDAC3 y HDAC4, se incrementaron en el hipotálamo medial, y los niveles de HDAC10 y HDAC11 disminuyeron en comparación con los niveles medidos en condiciones de alimentación (8-10 ratones por grupo). Los datos se presentan como el nivel de expresión con respecto a la condiciones de alimentación. \* $P < 0.05$ . Funato 2011 (76).



**Figura 11.c. Una dieta alta en grasas afecta la expresión de ciertos miembros de la familia HDAC en el hipotálamo medial.** Después de 4 semanas con una dieta alta en grasa, los niveles de expresión de HDAC5 y HDAC8 aumentaron en comparación con los medidos en los ratones alimentados con una dieta baja en grasa (8-10 ratones por grupo). Los datos se presentan como un nivel de expresión relativa a la condición de la dieta baja en grasa. \* $P < 0.05$  Funato 2011 (76).

El origen de otras enfermedades metabólicas en el adulto también se ha relacionado con el exceso de nutrición materna, como la hipertensión arterial o la resistencia a la insulina y la diabetes. La evidencia de estudios en animales y humanos indican que la obesidad materna aumenta el riesgo para la descendencia en el desarrollo de la obesidad y la alteración de la composición corporal en la infancia y la edad adulta y además, también tiene un impacto en la salud cardiometabólica de la descendencia con la desregulación del metabolismo de la glucosa y/o homeostasis de la insulina, y el desarrollo de la hipertensión y disfunción vascular (77). Estas alteraciones en la descendencia se deben, al menos en parte, a las modificaciones epigenéticas que persisten durante la vida adulta. La sobrealimentación neonatal altera los patrones de metilación del ADN de la región promotora del hipotálamo del principal neuropéptido anorexígeno, proopiomelanocortina (POMC) (78). El consumo materno de una dieta rica en grasa puede cambiar marcas epigenéticas en el cerebro de la descendencia y alterar la expresión génica de los genes relacionados con el circuito de recompensa mesocorticolímbico y sistemas neurotrasmisores (dopamina y opioides) que participan en la regulación central de la ingesta de alimentos, induciendo una preferencia por los alimentos ricos en azúcares y grasas (79). Este tipo de experimentos no es fácil de lograr en seres humanos, pero se ha publicado recientemente que la dieta “prudente” caracterizada por un alto consumo de verduras y frutas, puede proteger contra la hipometilación del ADN observado en un patrón de dieta occidental caracterizado por un alto consumo de carnes, lácteos, grasas, y patatas (80).

Estos resultados demuestran que la obesidad no solo es el producto de un desequilibrio de la ingesta y del gasto energético, sino que los mecanismos epigenéticos pueden tener un papel importante. Estos mecanismos podrían interactuar con la edad, los antecedentes genéticos, los factores dietéticos y otras influencias ambientales para crear diferencias interindividuales en la regulación del apetito y la predisposición de la obesidad.

Con lo que respecta a los donantes de metilo, se ha realizado pocos estudios tanto en animales como en seres humanos. Por lo tanto, se necesitan estudios de intervención a largo plazo para entender y demostrar los beneficios y riesgos de los donantes de metilo en relación con el desarrollo de la obesidad. No obstante, en la India, una combinación de una dieta alta en folato y bajas concentraciones de vitamina B12 en la dieta materna se correlacionó con un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y obesidad en la descendencia (81).

Además de los cambios de metilación que tienen lugar en el periodo preconcepcional y en la lactancia, recientemente se ha publicado que la pérdida de peso en seres humanos adultos debido a dietas hipocalóricas, altera el patrón de metilación de diferentes genes en el tejido adiposo. En ratones adultos, esta restricción calórica se asocia a alteraciones de las vías orexigénicas favoreciendo los atracones (82).

## 5.4 CONCLUSIÓN

---

La epigenética, como anexo de unión entre dieta y enfermedad, tiene gran futuro a la hora de comprender cómo los factores ambientales influyen en la aparición de enfermedades complejas, como la obesidad. En estos momentos parece que los nutrientes pueden influir en procesos fisiológicos y patológicos a través de mecanismos epigenéticos, para la expresión génica. La modalidad de estos procesos a través de la dieta puede ayudar a prevenir enfermedades y mantener la salud de una manera mucho más fisiológica que muchas farmacoterapias. Sin embargo, es difícil precisar el efecto de los nutrientes en la programación epigenética y su asociación con procesos patológicos debidos a las múltiples interacciones de estos con otros nutrientes y otros factores ambientales.

Como la gestación y la lactancia son los periodos de vida más susceptibles a modificaciones epigenéticas que persisten en la vida adulta, la mayoría de los estudios se han realizado durante estos periodos, y especialmente en roedores, por lo tanto, es necesario una mayor investigación en modelos animales y estudios de intervención en humanos para definir con precisión el efecto de los mecanismos epigenéticos sobre el desarrollo de enfermedades complejas.

De acuerdo a la bibliografía consultada, los únicos estudios claros realizados en humanos que podría mostrar una clara evidencia entre mecanismos epigenéticos (metilación del ADN) en periodo prenatal y el desarrollo posterior de obesidad, son los realizados en población afectada por la hambruna holandesa del 1944-1945, o en otras poblaciones similares (65,66).

## Capítulo 6

### Microbioma y Obesidad

---

#### 6.1 INTRODUCCIÓN

#### 6.2 CONCEPTO DE MICROBIOMA INTESTINAL

#### 6.3 MICROBIOMA Y OBESIDAD

#### 6.1 INTRODUCCIÓN

---

La obesidad es un estado grave de salud asociado con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes. Actualmente es clasificada por la OMS como la pandemia del siglo XXI, llegando a afectar a más de la mitad de la población mundial. Junto con los factores ambientales y los riesgos heredados, la microbiota intestinal desempeña un papel importante en la digestión y absorción de nutrientes. El intestino de los seres humanos está compuesto principalmente por dos grupos de bacterias: *Bacteroidetes* y *Firmicutes* y otras poblaciones en menor proporción. El estudio de la relación entre la obesidad y la ecología de la microbiota intestinal puede proporcionar tratamientos significativos y biomarcadores de susceptibilidad al aumento de peso (5).

Se ha estimado que los microbios en nuestro cuerpo colectivamente representan a 100 trillones de células, diez veces el número de las células humanas, y se sugiere que codifican 100 veces más genes que nuestro propio genoma (85). La mayoría de los microbios que residen en el intestino, tienen una influencia profunda en la fisiología y nutrición humana, y son cruciales para la vida humana (86,87). Además, los microbios intestinales contribuyen a la obtención de energía a partir de los alimentos. Cambios en microbioma intestinal pueden estar asociados con enfermedades intestinales o la obesidad (85).

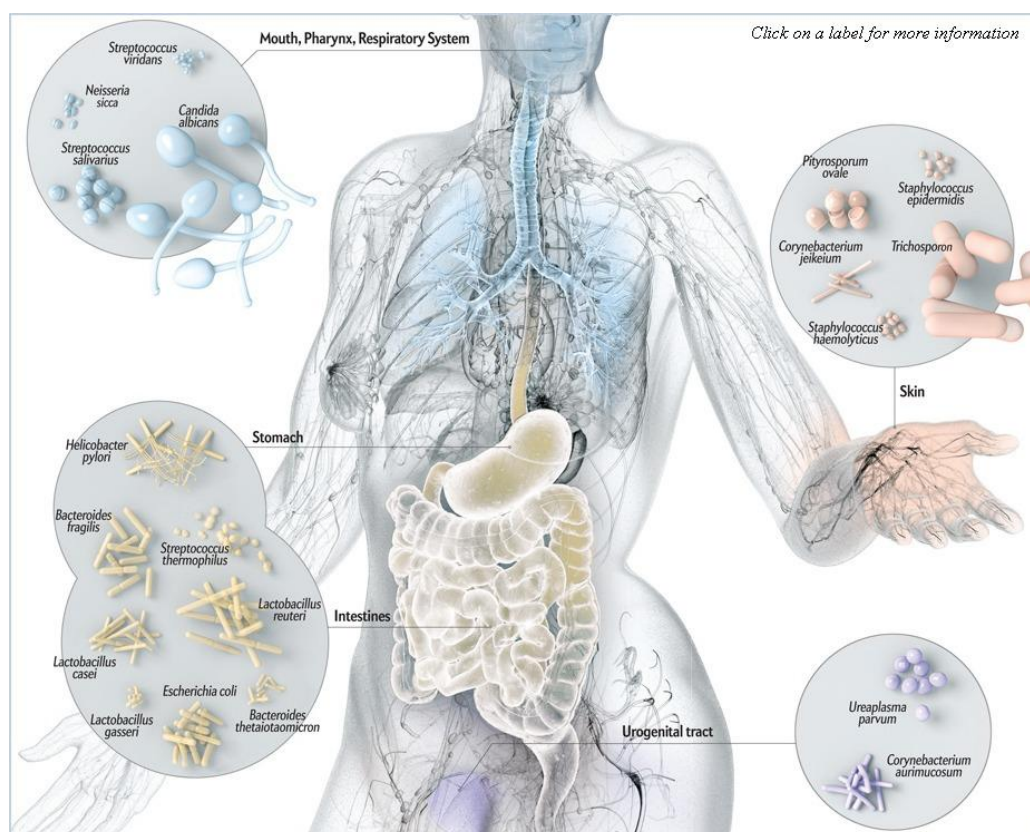
#### 6.2 CONCEPTO DE MICROBIOMA INTESTINAL

---

Nuestro cuerpo posee alrededor de  $10^3$  células humanas, y en él se aloja una cantidad diez veces superior de microorganismos, la mayor parte de los cuales residen en el tracto digestivo, concretamente en el intestino grueso. Sus funciones varían desde la fermentación de nutrientes no digeribles, hasta otras acciones menos relacionadas con la alimentación, como la actividad del sistema inmune, o la maduración del sistema nervioso, a través de la secreción de moléculas neuroactivas. Así, microbioma se define como el conjunto de microorganismos localizados de manera normal en distintos sitios de nuestro organismo.

A pesar de que se estima que en el ser humano el microbioma está compuesto por alrededor de mil especies de microorganismos diferentes, la teoría microbiana de la enfermedad se centra

principalmente en el estudio y caracterización de los microorganismos causantes de enfermedad, como por ejemplo *Salmonella*, *Yersinia Pestis* y el virus del Ébola. En 1985 se realizó el primer estudio que clasificaba las bacterias presentes en una muestra a través de la secuenciación de un fragmento de ARN presente en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Y en 1999 se realizó el primer estudio de identificación de los microorganismos presentes en una persona sana. Hoy se asume que es necesario el conocimiento del metagenoma (Figura 12) (conjunto del material genético contenido en los organismos presentes en una zona definida con unas características propias) (89) para poder llegar a comprender como funciona nuestro organismo, y esta necesidad es mucho más evidente a la hora de estudiar la genómica nutricional. En el ser humano viven alrededor de mil especies de bacterias que contienen su propia información genética, y entre estas, 3.3 millones intervienen en el procesado de los alimentos. Aunque su información genética no procede de nuestro organismo se puede considerar como parte de nuestro metagenoma (91).

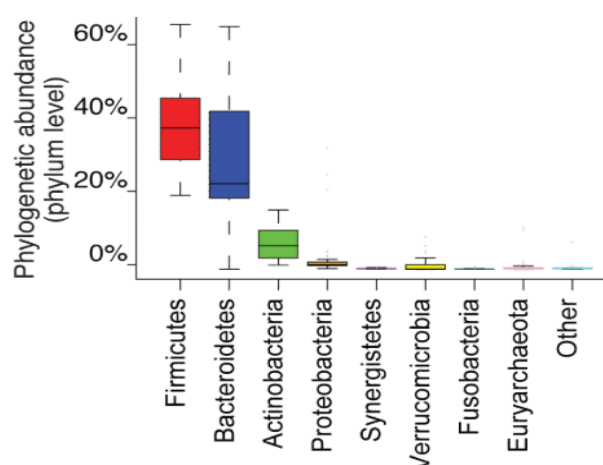


**Figura 12. Metagenoma humano.** Gorman 2012 (90).

El microbioma intestinal humano se compone principalmente de bacterias, que se agrupan en un biofilm mucoso que puede llegar a cubrir completamente la superficie del epitelio intestinal. En este biofilm se da la interacción entre los microorganismos presentes en la luz del intestino y las

células del cuerpo humano existiendo un equilibrio inestable entre la capacidad invasiva de los microorganismos y el sistema inmunitario humano. Este microbioma puede llegar a constituir el 40-50% del volumen de la materia presente en el tracto digestivo, con importantes efectos a nivel nutricional, fisiológico e inmunomodulador. Algunas de estas especies tendrán un papel más importante en la descomposición de los nutrientes presentes en la luz intestinal, mientras que otras destacarán más en los mecanismos de protección frente a agentes patógenos (5).

El estudio de la diversidad del microbioma intestinal se ha realizado a través de los análisis del material genético presente en las heces. Inicialmente, el estudio de la secuencia del rARN 16s era el más utilizado. No obstante, actualmente, gracias a las nuevas técnicas de lectura del genoma, es posible analizar los genomas enteros de los organismos presentes en este tipo de muestras. Uno de los primeros estudios realizados con este tipo de aproximación reveló los tres grupos de bacterias más frecuentes en el microbioma intestinal humano, *Firmicutes* (40%), *Bacteroidetes* (20%) y *Actinobacteria* (5%) (Figura 13) (92). Estas bacterias al mismo tiempo pertenecen a tres enterotipos diferentes.



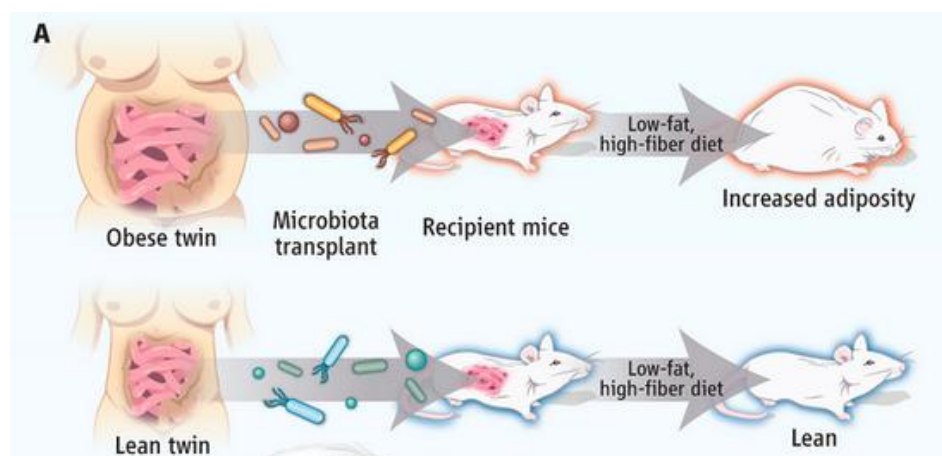
**Figura 13. Perfil filogenético del microbioma intestinal humano.** Arumugam 2011 (92).

Además de identificar los géneros bacterianos que caracterizan a cada uno de los enterotipos, el estudio también analizó las vías metabólicas propias de cada uno de ellos. Cada enterotipo tiene diferentes formas de obtener energía de los nutrientes disponibles en el tracto digestivo, además de facilitar la digestión de carbohidratos y proteínas, también son capaces de sintetizar vitaminas. Existen, por lo tanto, unas diferencias metabólicas entre enterotipos. La información del enterotipo que posee cada persona en su tracto gastrointestinal puede contribuir a la elaboración de dietas personalizadas. También es posible la optimización del enterotipo individual a través de la ingesta de

pre-probióticos, según los requerimientos nutricionales individuales, denominados por el genoma y el epigenoma (92).

### 6.3 PAPEL E INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA PATOGENIA Y TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

En 2006, el grupo de investigación de Jeffrey Gordon encontró una asociación significativa entre la composición del microbioma y la obesidad en humanos. Este descubrimiento tuvo un gran impacto en la comunidad científica, por sus claras implicaciones terapéuticas (85). Desde el 2004 ya se conocía que al trasplantar el microbioma de ratones normales a ratones mantenidos en un ambiente estéril, estos últimos incrementaban su grasa corporal sin un aumento de su ingesta calórica (Figura 14). Esto era debido, a que el microbioma ayuda a procesar y digerir muchos nutrientes que sin ellos no es posible digerir. Por tanto, la nueva presencia de un microbioma desarrollado en los ratones trasplantados aumentaba la cantidad de energía extraída de los alimentos ingeridos, y de ahí se explica el aumento de la cantidad de grasa corporal. Se sabía también que las diferencias en el microbioma de ratones genéticamente obesos frente a los no obesos se centraban en los dos grupos principales de bacterias del microbioma *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (Figura15). Así, los ratones obesos tenían hasta un 50% menos de *Bacteroidetes* y, por tanto, más *Firmicutes* que sus parientes no obesos.

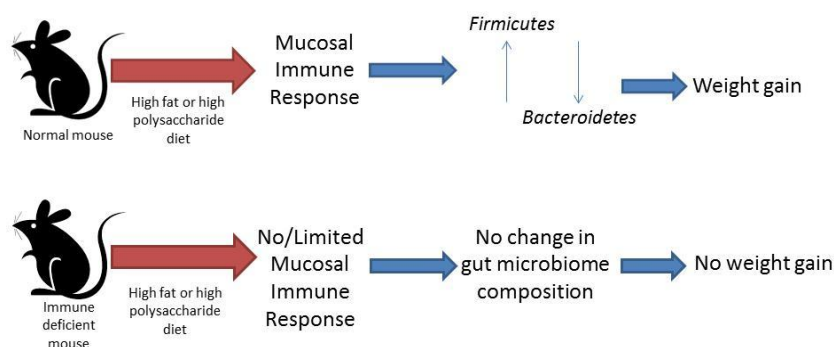


**Figura 14.** El papel del microbioma intestinal sobre la composición corporal (95)

En un estudio comparativo, Gordon y su equipo de colaboradores encontraron que en los seres humanos se repetía el mismo patrón: las personas obesas tenían más *Firmicutes* y menos *Bacteroidetes* en su microbioma que las personas no obesas (85). En un estudio paralelo realizado por el mismo equipo, encontraron la explicación al comparar una muestra de ADN extraído de bacterias de ratones obesos y no obesos, en este estudio observaron que el metagenoma de los ratones obesos contenía una

mayor cantidad de genes relacionados con el metabolismo y degradación de carbohidratos, así consiguen catalizar los carbohidratos complejos de una manera mucho más eficiente que los ratones no obesos, proporcionando así a sus hospedadores una mayor cantidad de moléculas fácilmente absorbibles por el intestino, por lo tanto una mayor cantidad de calorías partir de la misma cantidad de alimento (85).

A partir de estos estudios, se llegó a la conclusión de que la población de bacterias del microbioma está íntimamente conectada con la alimentación, comidas ricas en polícarbohidratos aumentarán la proporción en el microbioma de bacterias eficientes en la degradación de estos compuestos proporcionando al individuo que las contiene unos carbohidratos más sencillos y fáciles de absorber (Figura 15). Sin embargo, en mismo estudio de enterotipos y obesidad citado anteriormente no se encontró una asociación significativa entre la proporción de *Firmicutes* en el intestino y el índice de masa corporal (92).



**Figura 15.** Un mecanismo general para el aumento de peso en ratones normales alimentados con una dieta alta en polisacárido o dieta alta en grasa en comparación con los ratones con una deficiencia del sistema inmune de la mucosa alimentados con una dieta similar. Upadhyay 2012 (93,94)

### 6.3.1 TIPO DE DIETA, MICROBIOTA INTESTINAL Y OBESIDAD

Los metabolitos de los polisacáridos de la dieta, azúcares simples y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), son producidos por la hidrólisis y la fermentación llevada a cabo por la microbiota intestinal (83,84). Los metanógenos (procariotas capaces de producir metano) en el intestino desempeñan un papel importante en la fermentación y producción de AGCC, con el resultado de obtención de energía y en última instancia aumento de peso corporal (97). En un estudio realizado en voluntarios se cuantificaron los AGCC fecales en tres grupos de población, personas no obesas, personas con sobrepeso y personas obesas (Tabla 4). Los investigadores encontraron que la

concentración de AGCC fecales era significativamente mayor en la cohorte de obesos en comparación con las otras dos cohortes (96).

**Tabla 4. Media de la concentración de AGCC (mmol/l) y el contenido bruto de energía (kJ/g) en las heces secas de voluntarios con diferente índice de masa corporal. Schwartz 2010 (96).**

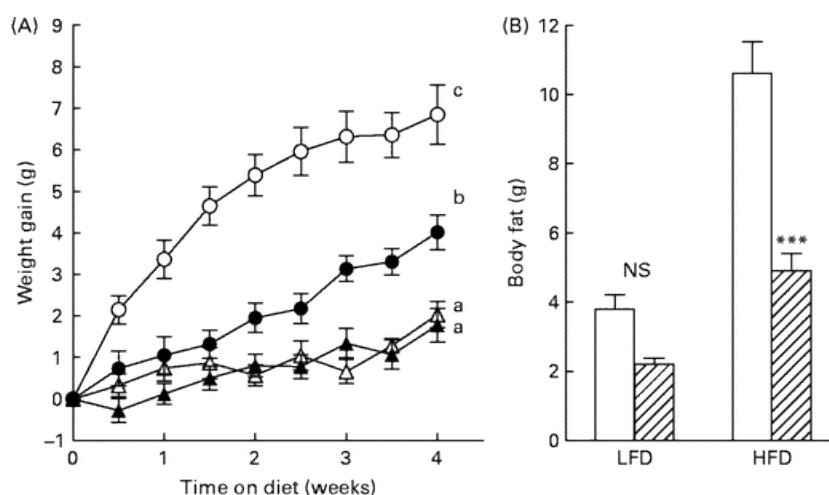
BMI	Category	n	Acetate	Propionate	Iso-butyrate	Butyrate	Iso-valerate	Valerate	Total SCFA	Energy
18.5–24.9	Normal	30	50.5 ± 12.6	13.6 ± 5.2	1.8 ± 0.9	14.1 ± 7.6	2.7 ± 2.1	1.9 ± 0.7	84.6 ± 22.9	21.7 ± 1.3
25–30	Overweight	35	56.0 ± 18.2	18.3 ± 7.9*	1.6 ± 0.9	18.5 ± 10.1	2.3 ± 1.7	2.0 ± 1.1	98.7 ± 33.9*	21.6 ± 1.6
>30	Obesity	33	59.8 ± 18.3	19.3 ± 8.7*	1.7 ± 1.2	18.1 ± 10.0	2.8 ± 2.0	2.3 ± 1.1	103.9 ± 34.3*	21.6 ± 1.6

\*Significant increase in comparison to lean volunteers ( $P < 0.05$ ).

En otro estudio realizado en el año 2010 (98), se evaluó la influencia de diferentes tipos de dieta sobre el microbiota intestinal en relación al aumento de peso corporal. El estudio se realizó en ratones libres de gérmenes y ratones convencionales, estos fueron expuestos a una dieta alta en grasa (dieta occidental comercial) y una dieta baja en grasa (Figura 16). Como resultado, no encontraron ninguna diferencia en el peso corporal entre las dos poblaciones en la dieta baja en grasa, sin embargo, bajo la exposición a la dieta alta en grasa los ratones libres de gérmenes aumentaron de peso y grasa corporal en comparación con los ratones convencionales. Además, los ratones libres de gérmenes ganaron significativamente más peso en la dieta alta en grasa que en la dieta convencional. Posteriormente, los investigadores examinaron la composición fecal del ratón convencional y encontraron que no difería entre ambas dietas, la proporción de *Firmicutes* aumentó tanto en la dieta baja en grasa como en la occidental, con disminución proporcional de *Bacteroides*. Estos resultados les llevaron a la conclusión de que la ausencia de microbiota no proporciona protección contra la obesidad inducida por la dieta y la composición de la dieta tiene un impacto significativo en la composición microbiana (98). Estos resultados fueron contradictorios a las observaciones y conclusiones observados en otros estudios, como en el caso del estudio realizado por Bäckhed en el año 2007, en el que informaron que los ratones libres de gérmenes están protegidos frente a la obesidad inducida por la dieta (99).

Los prebióticos, *bifidobacterias* y *lactobacillus*, promueven la producción de AGCC, y la función de la barrera del intestino. En un estudio realizado del 2007 (100) se evaluó el efecto de *Bifidobacterium* en la modulación del tono inflamatorio y el desarrollo de la resistencia a la insulina y obesidad. Como resultado encontraron que al añadir *Bifidobacterium* se antagoniza el estado proinflamatorio producido por la microbiota intestinal en respuesta a la dieta alta en grasa, que normalmente predispone a un individuo a la resistencia a la insulina y a la obesidad. En otro estudio Everad y su equipo investigaron el efecto de la administración de prebióticos en ratones obesos y diabéticos, encontraron que la administración de prebióticos disminuyó los *Firmicutes* y

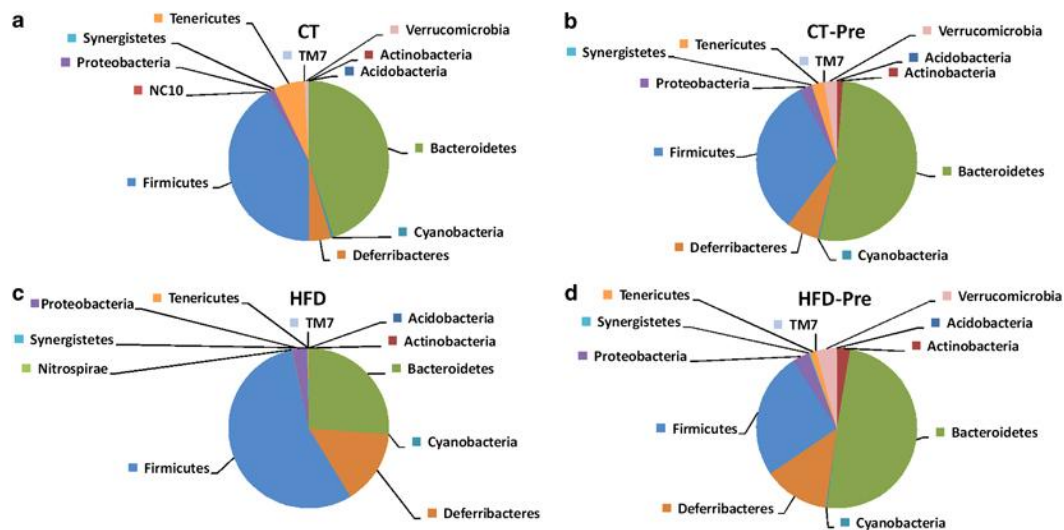
proporcionalmente aumentó los *Bacteroides* en ratones genéticamente susceptibles. Además, encontraron que los prebióticos mejoran la tolerancia a la glucosa, la reducción de la adiposidad, y la inflamación de bajo grado. Estos resultados llevaron a los autores a concluir que la modulación de la microbiota con prebióticos, mejora la homeostasis de la energía en ratones obesos y diabéticos (101).



**Figura 16.** Aumento de peso (A) y cantidad de grasa corporal (B) en ratones convencionales (VC) y ratones libres de gérmenes (GF) después de 4 semanas con la dieta baja en grasa semi-sintética (LFD) y la dieta alta en grasas (HFD), respectivamente. Valores medios con sus errores estándar se trazan, n 7. a, b, c Los valores medios en la semana 4 con diferentes letras fueron significativamente diferentes ( $P \leq 0.05$ ).\*\*\* Los valores medios fueron significativamente diferentes en comparación con los ratones GF ( $P < 0.001$ ). (A) - △ -, GF LFD; - ○ -, GF HFD; - ▲ -, CV LFD; - ● -, CV HFD. (B) □, GF; ▨, CV. Bäckhed 2007 (98).

Por otro lado, los probióticos (*Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus* y *Enterococcus*) son administrados para reconstruir la flora intestinal. En un estudio realizado por Kakooda y colaboradores (102) se evaluó los efectos de *Lactobacillus* (LG2055) sobre la adiposidad abdominal en adultos obesos, encontraron que los que recibieron LG055 tuvieron una reducción significativa de grasa visceral y subcutánea en comparación con los que no recibieron el tratamiento. Además, se observó una disminución significativa de las medidas de peso corporal, como el IMC y cintura-cadera, por lo tanto los autores concluyeron que el probiótico LG2055 tiene una influencia beneficiosa sobre los trastornos metabólicos debido a los efectos sobre la adiposidad abdominal, peso corporal y otras medidas de reducción.

Un análisis de la secuenciación metagenómica reveló que una dieta alta en grasa y el tratamiento prebiótico afectan significativamente al microbioma intestinal en diferentes niveles taxonómicos (Figura 17) (103).



**Figura 17 Respuesta del microbioma intestinal al tratamiento con probióticos.** (a) ratones alimentados con la dieta control (CT) (n = 9), (b) ratones alimentados con dieta tratada con prebióticos (CT-Pre), (c) ratones alimentados con dieta alta en grasa (HFD) y (d) ratones alimentados con dieta alta en grasa y tratados con prebióticos (HFD-Pre) (n = 10). Everard 2011 (101)

## 6.4 CONCLUSIÓN

La evidencia revisada sugiere que la microbiota intestinal desempeña un destacado papel en la regulación de la homeostasis energética, digestión y absorción de nutrientes y en el desarrollo de la obesidad y trastornos metabólicos asociados. Por otra parte, sugieren que la manipulación de la flora intestinal puede ser una vía terapéutica contra la obesidad y sus complicaciones asociadas. Sin embargo, esta teoría es muy reciente y la mayor parte de los estudios existentes se han realizado en modelos animales. Por lo tanto, son necesarios más estudios tanto en seres humanos como en animales para comprender y describir el funcionamiento del microbioma en situaciones no patológicas y posteriormente en las diferentes situaciones patológicas como la obesidad.

## **XII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN FINAL**

De acuerdo a los datos epidemiológicos analizados, el sobrepeso y la obesidad están adquiriendo dimensiones epidemiológicas y constituyen en la actualidad uno de los principales problemas de Salud Pública a nivel mundial. Anteriormente solo afectaba a países desarrollados, pero cada vez más hay mayor prevalencia en países en vía de desarrollo.

Hoy con mayor evidencia científica se va conociendo la implicación de los genes en el desarrollo de la obesidad. La bibliografía consultada muestra la existencia de una importante correlación entre factores genéticos y composición de la grasa corporal o el gasto energético.

La obesidad poligénica es la forma de obesidad más común, resulta de la interacción entre SNP y factores ambientales, la dieta es el factor ambiental más influyente. En muchos artículos revisados se ha destacado la mayor interacción de la grasa saturada y no de la insaturada o mono insaturada con factores genéticos para favorecer el desarrollo de obesidad.

Hasta la fecha de hoy se han identificado varios genes susceptibles para producir obesidad, pero en muy pocos se ha demostrado realmente su asociación, por lo tanto hacen falta más estudios al respecto dada la complejidad de la realización de estudios epidemiológicos y el coste de las pruebas de determinación genética.

Con lo que respecta a la influencia de las marcas epigenéticas en el desarrollo de la obesidad, muchos autores basándose en los pocos estudios realizados en humanos sugieren que los cambios epigenéticos podrían ayudar a explicar por qué la prevalencia de la obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, es mayor en los barrios de menor ingreso económico y está aumentando de manera significativa en las zonas menos desarrolladas del mundo. Sin embargo, por los escasos estudios realizados hasta el momento, las diferencias interindividuales y las múltiples interacciones existentes entre mecanismos epigenéticos y factores ambientales, hacen falta más estudios para establecer una clara evidencia.

El estudio de la influencia del microbioma intestinal en el desarrollo de patología complejas como la obesidad es un tema muy reciente, la totalidad de los estudios revisados en este trabajo fueron publicados en el último año. Por lo tanto, son necesarios más estudios de intervención a largo plazo tanto en animales como en humanos para comprender el funcionamiento del microbioma en el desarrollo de patologías como la obesidad.

### XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Foz M, Formiguera X. Obesidad. 1ª ed. Hartcourt-Brace. 1998.
2. Moreno B, Moreno S, Alvarez J. La Obesidad en el Tercer Milenio. 3ª ed. Médica Panamericana. 2006.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacología. 6ª ed. Elsevier. 2008.
4. Monereo-Megías S, Iglesias-Bolaños P, Guijarro de Armas G. Nuevos Retos en la Prevención de la Obesidad: Tratamientos y Calidad de Vida. 1ª ed. Fundación BBVA. 2012.
5. De Lorenzo D, Enrique-Serrano JC, Portero M, Pamplona R. Nutrigenómica y Nutrigenética. Hacia la Nutrición Personalizada. 1ª ed. Libbooks. 2011.
6. Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida y de las Enfermedades Metabólicas. [seco.org/index.php/información-pacientes/ique-es-la-obesidad](http://seco.org/index.php/información-pacientes/ique-es-la-obesidad). [portal en internet]. [actualizado;citado1998-Jul-18]. Disponible en: <http://www.seco.org/index.php/informacion-pacientes/ique-es-la-obesidad>
7. World Health Organization. [who.int/features/factfiles/obesity/en/](http://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/). [portal en internet]. [actualizado Tuesday, September 02, 2014 5:31:35 PM; citado 1998-Jun-05]. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>
8. Nutrición y Estrategia NAOS. [naos.aesan.msssi.gob.es/naos/estrategia/que-es](http://naos.aesan.msssi.gob.es/naos/estrategia/que-es). [portal en internet]. [actualizado, Monday, May 05, 2014 10:49:46 AM; citado Jun 20, 2006]. Disponible en: [http://www.naos.aesan.msssi.gob.es/naos/estrategia/que\\_es/](http://www.naos.aesan.msssi.gob.es/naos/estrategia/que_es/)
9. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-67
10. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. *Med Clin (Barc)*. 2003 121(19):725-32.
11. Ortiz-Moncada R, Alvarez-Dardet C, Miralles-Bueno JJ, Ruíz-Cantero MT, Dal Re-Saavedra MA, et al. Social determinants of overweight and obesity in Spain in 2006. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137(15):678-84.
12. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev*. 2012; 13(4):388-92.
13. Palou A, ML. Bonet, C. Picó, AM. Rodríguez. Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med univ navarra/vol.2004; 2004, (2):36-48*.
14. Vaquero MP. Genética, Nutrición y Enfermedad. 1ª ed. Edimsa. 2008.
15. Salvador J, Frühbeck G. Regulación de la ingesta alimentaria: una perspectiva clínica. *Revista endocrinología y nutrición*.2005, 0922(05)71040-8
16. Vella, JC. Leptina, neuropeptidos, y conducta alimentaria. *Revista de Diagnóstico Biológico*. 2005, 54 (4): 293-300.
17. .Stephen O'Rahill and I. Sadaf Farooqi. Genetics of obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006; 361(1471): 1095–1105.

18. Montague CT1, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997; 387(6636):903-8.
19. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al.. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999; 341(12):879-84
20. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998; 392(6674):398-401
21. Carole A. Conn & Roger A. Vaughan & William S. Garver. *Nutritional Genetics and Energy Metabolism in Human Obesity*. 2:142–150.
22. Delrue MA, Michaud JL. Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clin Genet*. 2004; 66(2):83-93.
23. Miguel-Soca PE, Cruz-Lage LA, García-Niebla LM. Obesidad sindrómica. *Ciencias Holguín*, octubre-diciembre 2009; Año XV
24. Bueno-Sánchez M. Endocrinología pediátrica en el siglo XXI. El modelo de la obesidad: pasado, presente y futuro. *An Pediatr* 2004; 60(2):26-9:
25. Tejero ME. Genética de la obesidad. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. Vol.65 no.6,2008
26. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC. The human obesity gene map: The 2005 update. *Obesity*. 2006;14:529–644.
27. Day FR, Loos RJR. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011;4:222–38.
28. Fernandez JR, Klimentidis YC, Dulin-Keita A. Genetic influences in childhood obesity: recent progress and recommendations for experimental designs. *Int J Obes*. 2012;36:479–84.
29. Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. *Nat Genet*. 2010, 41:139–40. (¿?).
30. Loos RJF, Lindgren CM, Li S . Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*. 2008;40(6):768–75.
31. Meyre D, Delplanque J, Chevre JC. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet*. 2009;41:157–9.
32. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42:937–48.
33. Heard-Costa NL, Zillikens MC, Monda KL. NRXN3 is a novel locus for waist circumference: A genome-wide association study from the CHARGE consortium. *Plos Genet*. 2009; 5(6):e10000539.
34. Lindgren CM, Heid IM, Randall JC. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution. *Plos Genet*. 2009;5(6):e1000508.
35. Heid IM, Jackson AU, Randall JC. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet*. 2010;42(11):949–60.
36. Gómez-Ayala AE. *Nutrigenómica y nutrigenética*. Offarm vol 26. 2007
37. Corella D, Arnett DK, Tucker KL. A high intake of saturated fatty acids strengthens the association between the fat mass and obesity-associated gene and BMI. *J Nutr*. 2011;141:2219–25.

38. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. 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.
39. Qi Q, Chu AY, Kang JH. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Eng J Med.* 2012;367:1387–96.
40. Collaku A, Rankinen T, Rice T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, et al. Genome-wide linkage scan for dietary energy and nutrient intakes: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(5):881-6.
41. Castellani LW, Goto AM, Lusis AJ. Studies with apolipoprotein A-II transgenic mice indicate a role for HDLs in adiposity and insulin resistance. *Diabetes.* 2001; 50(3):643-51.
42. Warden CH, Daluiski A, Bu X, Purcell-Huynh DA, De Meester C, Shieh BH, et al. Evidence for linkage of the apolipoprotein A-II locus to plasma apolipoprotein A-II and free fatty acid levels in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90(22):10886-90.
43. Corella D, Arnett DK, Tsai MY. The -256T>C polymorphism in the apolipoprotein A-II gene promoter is associated with body mass index and food intake in the genetics of lipid lowering drugs and diet network study. *Clin Chem.* 2007; 53:1144–52.
44. Corella D, Peloso G, Arnett DK. APOA2, dietary fat, and body mass index. Replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med.* 2009; 169:1897–906.
45. Corella D, Tai ES, Sorli JV. Association between the APOA2 promoter polymorphism and body weight in Mediterranean and Asian populations: replication of a gene-saturated fat interaction. *Int J Obes.* 2011; 35:666–75.
46. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek, JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, Krauss RM, Rubin EM. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science.* 2001 Oct 5;294(5540):169-73
47. Pennacchi LA, Olivera M, Hubacek, JA, Cohn JC, Cox DR, Fruchart JC, et al. An lipoprotein.influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing.Science .2001,294:169-73.
48. Shu X, Chan J, Ryan RO, Forte TM. Apolipoprotein A-V association with intracellular lipid droplets. *J Lipid Res.* 2007; 48(7):1445-50.
49. Corella D, Lai CQ, Demissie S, Cupples LA, Manning AK, Tucker KL, Ordovas JM, et al. APOA5 gene variation modulates the effects of dietary fat intake on body mass index and obesity risk in the Framingham Heart Study. *J Mol Med, (Berl).* 2007;85(2):119-28
50. Tso P, Liu M, Kalogeris TJ, Thomson AB. The role of apolipoprotein A-IV in the regulation of food intake. *Annu Rev Nutr.* 2001;21:231-54.
51. Tso P, Liu M. Apolipoprotein A-IV, food intake, and obesity. *Physiol Behav.* 2004; 83(4):631-43.
52. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A, Illig t,et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science.* 2006; 312(5771):279-83.
53. Herbert A, Lenburg ME, Ulrich D, Gerry NP, Schlauch K, Christman MF. Open-access database of candidate associations from a genome-wide SNP scan of the Framingham Heart Study. *Nat Genet.* 2007; 39(2):135-6.
54. Dina C, Meyre D, Samson C, Tichet J, Marre M, Jouret B, Charles MA, et al. Comment on "A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity" *Science.* 2007; 315(5809):187.
55. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJF. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 2009; 41(1).

56. Haga R , Bailey SD , Desbiens K , Belisle A , Montpetit A , C Bouchard, et al. Variantes genéticas de FTO influencia adiposidad, sensibilidad a la insulina, los niveles de leptina, y la tasa metabólica en reposo en el Estudio Familiar Quebec. *Diabetes*. 2008; 57 (4): 1147-1150.
57. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CN. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*. 2008; 359(24):2558-66
58. Cecil JE, Tavendale R, Watt PI. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med*. 2008;359:2558–66
59. Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalingam K. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90:1483–8.
60. Vimalaswaran KS, Angquist L, Hansen RD. Association between FTO variant and change in body weight and its interaction with dietary factors: The DioGenes study. *Obesity*. 2012;20(8):1669–74.
61. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: Progresses and perspectives. *Molecular Aspects of Medicine* 34 (2013) 782–812
62. Zeisel, S.H., Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr*. 2009; 89:1488S–1493S.
63. Hanley, B, Dijane J, Fewtrell, M., Grynberg, A., Hummel, S., Junien, C., Koletzko, B. et al. Metabolic imprinting, programming and epigenetics - a review of present priorities and future opportunities. *Br. J.Nutr*. 2010, 104:S1–S25.
64. Hanson, M., Godfrey, K.M., Lillycrop, K.A., Burdge, G.C., Gluckman, P.D, et al. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog. Biophys. Mol. Biol*. 2011, 106, 272–280.
65. Kyle UG , Pichard C. The Dutch Famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006 .9(4):388-94
66. Hult M, Tornhammar P, Ueda P, Chima C, Bonamy AK, Ozumba, et al. B. Hypertension, diabetes and overweight: looming legacies of the Biafran famine. *PLoS One*. 2010; 5(10):e13582.
67. Eva, Jablonka and Ehud Lamm. Commentary: The epigenotype—a dynamic network view of development. *Int. J. Epidemiol*. 2012; 41 (1):16-20.
68. National Institutes of Health. [commonfund.nih.gov/epigenomics/figure](http://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure). [Portal en internet]. [actualizado Tuesday, September 02, 2014, 5:41:47 PM; citado 2006-Apr-10]. Disponible en: <http://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure>
69. Martin-Gronert, M.S, Ozanne, S.E. Mechanisms linking suboptimal early nutrition and increased risk of type 2 diabetes and obesity. *J. Nutr*. 2010; 140 (3)662–666.
70. Seki Y, Williams L, Vuguin P.M, Charron, M.J, Minireview: Epigenetic programming of diabetes and obesity: Animal Models. *Endocrinology* 2012; 153 (3) 1031–1038.
71. Zhang S, Rattanaray L, MacLaughlin SM, Cropley JE, Suter CM, Molloy L, Kleemann D, et al. Periconceptional undernutrition in normal and overweight ewes leads to increased adrenal growth and epigenetic changes in adrenal IGF2/H19 gene in offspring. *FASEB J*. 2010. 24(8):2772-82.
72. Wheatley, K.E., Nogueira, L.M., Perkins, S.N., Hursting, S.D. Differential effects of calorie restriction and exercise on the adipose transcriptome in diet-induced obese mice. *J. Obes*. 2011; 26,5417.
73. Heijmans, B.T, Tobi, E.W., Stein, A.D, Putter, H, Blauw, G.J., Susser, E.S., Slagboom, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A*. 2008; 105 (44), 17046–17049

74. Widiker, S, Karst, S, Wagener, A., Brockmann, G.A. High-fat diet leads to a decreased methylation of the Mc4r gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. *J. Appl. Genet.* 2010;(2)51, 193–197.
75. Milagro, F.I., Campión, J., García-Díaz, D.F. Goyenechea, E., Paternain, L., Martínez, J.A. High fat diet-induced obesity modifies the methylation pattern of leptin promoter in rats. *J. Physiol. Biochem.* 2009;(1)65, 1–9.
76. Funato, H., Oda, S., Yokofujita, J., Igarashi, H., Kuroda, M. Fasting and high-fat diet alter histone deacetylase expression in the medial hypothalamus. *PLoS One.* 2011. 6(4):e18950
77. Amanda J Drake, Drake AJ1, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction.* 2010; 140(3):387-98
78. Plagemann, A., Roepke, K., Harder, T., Brunn, M., Harder, A., Wittrock-Staar, M., et al. Epigenetic malprogramming of the insulin receptor promoter due to developmental overfeeding. *J. Perinat. Med.* 2010; 38 (4) 393–400
79. Vucetic, Z., Kimmel, J., Totoki, K., Hollenbeck, E., Reyes, T.M. Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. *Endocrinology* 2010;151 (10) 4756–4764.
80. Zhang, F.F., Morabia, A., Carroll, J., Gonzalez, K., Fulda, K., Kaur, M, et al. Dietary patterns are associated with levels of global genomic DNA methylation in a cancer-free population. *J. Nutr.* 2011b; 141 (3) 1165–1171.
81. Yajnik, C.S., Deshpande, S.S., Jackson, A.A., Refsum, H., Rao, S., Fisher, D.J, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia* . 2008 51(3), 29–38.
82. Pankevich., DE, Teegarden SL, Hedin AD, Jensen CL, Bale TL. Caloric restriction experience reprograms stress and orexigenic pathways and promotes binge eating. *J Neurosci.* 2010; 30(48):16399
83. Parekh,PJ, ArusiE, VinikAI, JohnsonDA. The role and influence of gut microbiota in pathogenesis and management of obesity and metabolic syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014; 5:47
84. Korpela K, Flint HJ, Johnstone AM, Lappi J, Poutanen K, Dewulf E, et al. Gut microbiota signatures predict host and microbiota responses to dietary interventions in obese individuals. *PLoS One.* 2014; 9(6):e90702
85. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; (7122) 444: 1022–1023
86. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005. 307(5717)
87. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr.* 2002 ;22:283-307
88. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070–11075.
89. Apuntes Biología Molecular y Nutrición Humana. Facultad Ciencias de la Salud y del Deporte de Huesca. Universidad de Zaragoza. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Prof. Patricia Meade.
90. Gorman C. *Scientific American* May 15, 2012
91. Junjie Qin, Ruiqiang Li, Jeroen Raes, Manimozhiyan, Arumugam, Kristoffer Solvsten Burgdorf, Chaysavanh Manichanh, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *ature* 2010; 464, 59-65.

92. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473(7346).
93. El País. Blogs Society. [blogs.elpais.com/microbichitos/2013/12/somos-lo-que-nuestras-bacterias-nos-ordenan-html](http://blogs.elpais.com/microbichitos/2013/12/somos-lo-que-nuestras-bacterias-nos-ordenan-html) . [portal en internet]. [actualizado, Tuesday, September 02, 2014 citado. 2001-Mar-05]. Disponible en: <http://blogs.elpais.com/microbichitos/2013/12/somos-lo-que-nuestras-bacterias-nos-ordenan-html>.
94. Upadhyay, V., Poroyko, V., Kim, T., Devkota, S., Fu, S., Liu, D., Tumanov, AV. et al. Linfotóxina regula respuestas comensales para permitir la obesidad inducida por la dieta." *Nature Immunology*, 2012; 13(10):947-53.
95. The Human Gut Microbiome and Obesity. [portal en internet]. [actualizado, Tuesday, September 02, 2014 citado. 26-Feb-1990]. Disponible en: [https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/The\\_Human\\_Gut\\_Microbiome\\_and\\_Obesity](https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/The_Human_Gut_Microbiome_and_Obesity).
96. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (SilverSpring)* .2010;18(1):190 -5
97. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G. et. al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500(7464):541-6 500 (7464):541-6
98. Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, Loh G, Klaus S, Blaut M. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr*. 2010; 104(6):919-29
99. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JJ. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(3):979-84
100. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* .2007; 50(11):2374–83.
101. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to pre-biotics in genetic obese and diet induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011; 60(11):2775–86
102. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*.2010; 64(6):636–43.
103. Everard A, Lazarevic V, Gaia N, Johansson M, Ståhlman M, Backhed F, Delzenne NM, Schrenzel J, François P, Cani PD. Microbiome of prebiotic treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J*. 2014. 10.1038/ismej.2014.45.