

# Regulación neuroendocrina de la alimentación y su relación con la nutrigenética y nutrigenómica

**Asucena Cárdenas Villalvazo<sup>1</sup>**  
**Tzintli Meraz Medina**  
**Adán Sepúlveda Montes**

## Introducción

Los alimentos proveen nutrientes y energía para mantener al organismo funcional y saludable; sin embargo, algunas maneras de alimentarse pueden contribuir al desarrollo de obesidad y enfermedades. La elección de alimentos y la decisión de ingerirlos en determinadas cantidades son parte del comportamiento alimentario individual, para cuya regulación existe un sustrato biológico que ha sido explorado por las neurociencias desde hace décadas. No obstante, aún faltan explicaciones acerca de la relación entre la forma personal de comer, la obesidad y las enfermedades crónico-degenerativas. Recientemente, la ciencia de la nutrición explora nuevos dominios del conocimiento y la tecnología, como la genómica; así, han surgido la nutrigenética y la nutrigenómica, consideradas ahora como ramas de la medicina personalizada, que se dirigen al diseño de dietas individualizadas, lo que incrementa la efectividad de la asesoría nutricional para modificar las conductas de alimentación. Sus hallazgos conjuntos permiten entender la forma en que la alimentación contribuye al desarrollo de enfermedades, o a su prevención y

---

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Básicas Para la Salud, Centro Universitario del Sur, Universidad de Guadalajara. Correo electrónico: azucenac@cusur.udg.mx

tratamiento; de acuerdo a las propiedades bioactivas de los nutrientes y al genotipo individual. Además, colaboran con las neurociencias para profundizar en el análisis de las preferencias alimentarias, la conformación de la dieta, el establecimiento de hábitos alimentarios, la regulación de la cantidad de alimentos que se ingieren, así como del metabolismo, la regulación del peso corporal y su composición. Abordando a la nutrición y la salud como procesos dinámicos que resultan de la interacción del individuo con su ambiente. Atinadamente, los planes de estudio de las carreras de la salud, han incorporado temas básicos de biología molecular y genómica, proveyendo a los profesionales con nuevas herramientas para la prevención, el diagnóstico y la resolución de problemas de salud relacionados con la alimentación. La regulación neurofisiológica de la ingesta no suele abordarse, ni su relación con la nutrigenética y nutrigenómica; por ello, se expondrán brevemente en este capítulo, pudiendo contribuir a la formación de estudiantes de nutrición y otras carreras de la salud encaminadas a ofrecer asesoría alimentaria.

## **Procesos básicos en alimentación y nutrición**

El cuerpo humano requiere nutrientes para conformar su estructura celular y tisular, así como para obtener energía y realizar sus funciones vitales. Los nutrientes se obtienen de los alimentos y se clasifican en dos categorías: macronutrientes (proteínas, carbohidratos y grasas), y micronutrientes (vitaminas y minerales). Los alimentos proceden de los animales, vegetales u hongos; y según su naturaleza, también aportan agua, fibra y microorganismos para conformar la biota intestinal. Los nutrientes ejercen distintas funciones en el organismo, los primeros aportan energía o materiales de construcción tisular, los segundos catalizan funciones celulares. De todos los macronutrientes pueden sintetizarse moléculas energéticas mediante procesos de oxidación; el principal es el carbohidrato glucosa, del que se sintetiza mayoritariamente trifosfato de adenosina (ATP). Este transfiere fosfatos a otras moléculas para activar funciones celulares, y constituye la señal de inicio o paro del comportamiento alimentario. Tras décadas de investigación, se han establecido requerimientos de cada nutriente por etapa de vida y estado

fisiológico del individuo; y se conocen los efectos de su deficiencia o exceso sobre la salud. No obstante, recientemente la genómica nutricional ha revelado que tales necesidades dependen del genotipo, ya que ocurren interacciones gen-nutriente y nutriente-gen que pueden variar entre los individuos de una población. Lo que explica las diferentes respuestas a una misma dieta, y otros rasgos del fenotipo (metabolismo, peso y composición corporal, vulnerabilidad a enfermedades). A la vez, la genómica está aportando nuevos datos respecto a la influencia de los genes en la elección de alimentos, y otros aspectos del comportamiento alimentario que contribuyen al desarrollo de obesidad y su comorbilidad (Bonora *et al.*, 2012; Floris *et al.*, 2020).

El comportamiento alimentario es parte del proceso alimentario-nutricio, que incluye todas las actividades que la humanidad realiza para producir y obtener alimentos. Así como los procesos fisiológicos de ingestión y digestión (mecánica y química), absorción, distribución, asimilación celular y metabolismo de los nutrientes. La Norma Oficial Mexicana 043 (Secretaría de Salud, 2013) se refiere al comportamiento alimentario como:

El conjunto de procesos biológicos, psicológicos y sociológicos relacionados con la ingestión de alimentos, mediante el cual el organismo obtiene del medio los nutrimentos que necesita, así como las satisfacciones intelectuales, emocionales, estéticas y socioculturales que son indispensables para la vida humana plena. (p. 5)

Asimismo, define a la nutrición como: “El conjunto de procesos involucrados en la obtención, asimilación y metabolismo de los nutrimentos por el organismo, que en el ser humano tiene carácter bio-psico-social”. (p. 6)

En este contexto, la alimentación y nutrición humanas involucran diversos aspectos que interactúan para determinar la forma de relacionarse con la comida de cada persona, y los efectos de los alimentos sobre el estado nutricional y la salud (en sus dimensiones física, mental, psicológica y emocional). Actualmente, la ciencia de la nutrición enfrenta nuevos retos ante las modificaciones en la alimentación, pues luego de años de transición a la vida urbana y a la industrialización, la dieta se ha

redefinido, caracterizándose por su alto contenido de azúcares simples, grasas saturadas, sal, conservadores, saborizantes, colorantes, etcétera. Tales cambios se suman a conductas de consumo excesivo, asociadas al incremento de prevalencias de obesidad en niños y adultos, y de enfermedades crónico degenerativas. Desde un enfoque biopsicosocial, se delata la influencia de diversos factores socioeconómicos y geopolíticos, sobre la modificación de los patrones alimentarios regionales, y las elecciones alimentarias individuales; que rebasan a las instancias de salud, en la lucha contra la obesidad y su comorbilidad a nivel mundial (Apovian, 2016; Cannon y Leitzmann, 2005). El carácter multidimensional del proceso alimentario lo hace sumamente complejo, la obtención de alimentos implica conductas elaboradas sobre las que influyen factores biológicos y sociales, algunos de los cuáles se comentan brevemente enseguida

## **Una mirada al comportamiento alimentario**

Varias conductas componen al comportamiento alimentario, inicia con un estado de activación generalizada o “arousal”, y un enfoque atencional selectivo hacia los estímulos relacionados con alimentos. Se activan patrones motores de búsqueda de comida; en lo que se conoce como fase apetitiva, y patrones motores para la obtención, sujeción e ingestión de alimentos; en lo que se denomina fase consumatoria, esta incluye los procesos no voluntarios de digestión y absorción. Desde un enfoque biológico, el comportamiento alimentario es motivado por necesidades energéticas y nutricionales manifiestas en la sensación interna de hambre. Esta, al igual que la sed y el deseo sexual, constituyen “drives” o conductas motivadas dirigidas a una meta: conseguir alimentos, agua y pareja sexual, respectivamente. Las primeras dos son fundamentales para la supervivencia del individuo, la tercera lo es para la supervivencia de la especie; por lo que evolutivamente se establecieron circuitos neuronales especializados en la generación de respuestas autónomas y patrones motores específicos, que aseguran su obtención. Comparten el sustrato neuroanatómico y neuroquímico, y les subyace el placer como recompensa al logro de la meta, que sustenta el aprendizaje de conductas

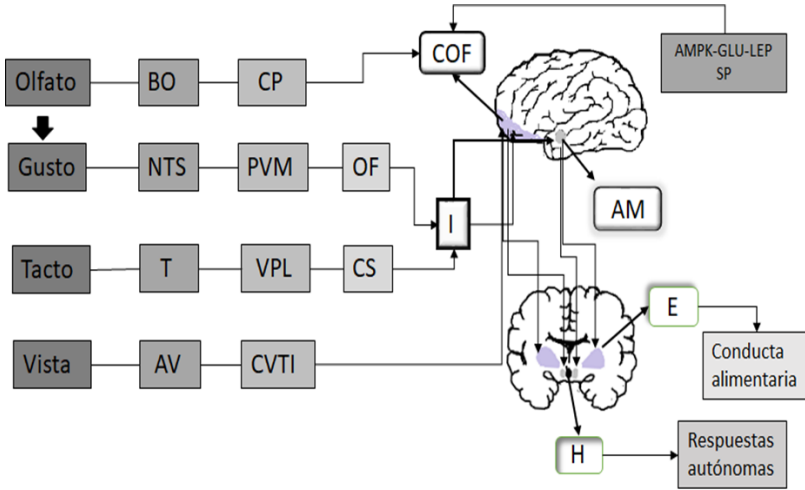
adaptativas ante las presiones medioambientales (Alcaráz, 2001; Grill *et al.*, 2006; Zheng *et al.*, 2009).

Así pues, el placer ha jugado un rol evolutivo contribuyendo a perfilar el comportamiento alimentario; ya que los alimentos proveen estímulos sensoriales derivados de sus características organolépticas, percibidas como estímulos visuales, olfatorios, gustativos y táctiles. Los órganos de los sentidos transducen las señales e inician el análisis de los rasgos químicos y físicos de los alimentos (color, forma, tamaño, olor, sabor, composición química, contenido nutrimental, textura y temperatura). Mediante un procesamiento sensorial polimodal se integran para componer el “flavor” y evocar sensaciones placenteras; ello adjudica la palatabilidad a los alimentos y promueve su consumo. Algunos alimentos, por el contrario, evocan sensaciones desagradables o se asocian a malestar; lo que lleva a evitar su ingestión en el futuro. De este modo, el sabor de los alimentos y el gusto por ellos guían las elecciones que componen la dieta; el ser humano puede discriminar entre los sabores dulce, salado, ácido, amargo y umami.

La percepción del sabor inicia cuando algunas sustancias químicas de los alimentos estimulan células receptoras en botones gustativos, la mayoría ubicados en las papilas de la lengua. Los receptores del sabor envían la información por axones aferentes de los nervios craneal, glossofaríngeo y vago, en su recorrido al sistema nervioso central (SNC) hacen sinapsis en neuronas del área gustativa del núcleo del tracto solitario (NTS) en el bulbo raquídeo, este constituye un núcleo de relevo de la información en el tallo cerebral, que la dirige hacia el núcleo postero-medial ventral del tálamo en el diencefalo. De ahí parten fibras a la corteza gustativa aledaña a la ínsula y el opérculo. Los estímulos sensoriales se analizan en áreas corticales primarias, secundarias y terciarias o de asociación, estos centros integradores agregan estímulos de olor, textura y temperatura; percibidos respectivamente por receptores del bulbo olfatorio en la nariz, táctiles y termorreceptores de la lengua y mucosas orales. Aunado a ello, en el hipocampo y la corteza prefrontal ocurre un procesamiento cognitivo, en el hipotálamo se incluyen señales energéticas homeostáticas, y en el sistema límbico se da una connotación emocional a la experiencia sensorial (Figura 1). Los humanos y otros animales, hemos evolucionado aprendiendo a identificar alimentos

ricos en energía, como los de sabor dulce y los más grasos, por lo que son preferidos (Chávez *et al.*, 2010; Egecioglu *et al.*, 2011; González *et al.*, 2006; Grill *et al.*, 2006; Krebs, 2009; Treesukosol *et al.*, 2011; Zheng *et al.*, 2009).

Figura 1. El procesamiento polimodal de estímulos sensoriales alimentarios



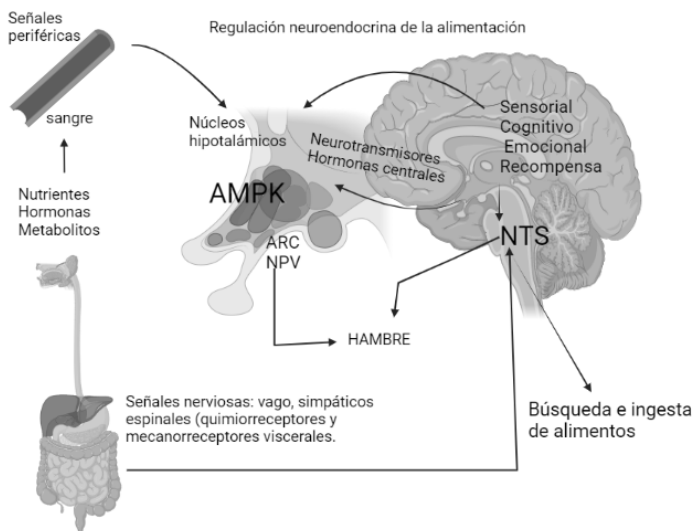
Fuente: Elaboración propia a partir de Alcaráz, 2001.

Nota: El procesamiento polimodal de estímulos sensoriales alimentarios se integra en la corteza orbitofrontal (COF), se les da una connotación emocional (placer) en la amígdala (AM) y otras estructuras límbicas, y se integran señales homeostáticas energéticas en el hipotálamo (H) para regular la conducta alimentaria. E: estriado, I: ínsula, VPL: núcleo ventral posterolateral, BO: bulbo olfatorio, T: tálamo, CVIT: corteza visual inferotemporal, CP: corteza piriforme, CS: corteza somatosensorial, OF: opérculo frontal, I: ínsula, AV: área visual, PVM: núcleo paraventricular medial, NTS: núcleo del tracto solitario, AMPK: cinasas del AMP (adenosina trifosfato), GLU: glucosa, LEP: leptina, SP: señales periféricas.

Las preferencias por lo dulce y la grasa aseguran un consumo de energía abundante, y se requiere un procesamiento cognitivo de diversos estímulos para consolidar el aprendizaje que permea la elección de alimentos. La incorporación de señales cognitivas depende del hipocampo, la corteza orbitofrontal (COF), la ínsula y el núcleo caudado; que no sólo analizan y establecen asociaciones entre el sabor y el contenido nutricional,

sino que agregan la información a la que el individuo tiene acceso, como saber si los alimentos son saludables o no, o tener educación formal en alimentación y nutrición. Asimismo, se aprenden hábitos alimentarios de acuerdo al estilo de vida familiar y la influencia cultural, que interactúan con las preferencias para conformar la dieta. A la vez, influyen la variedad, disponibilidad y costo de los alimentos; así como aspectos sociales relativos a horarios de trabajo, de estudio, de sueño y otros que alteran la distribución del tiempo para comer. La interacción social en torno a una comida (compañía y características del lugar donde se come) influye también, agregando factores psicológicos y emocionales que modulan el inicio, duración y fin de una comida, la elección de alimentos y la cantidad ingerida. De manera que el comportamiento alimentario es regulado por diversos estímulos internos y externos (Flanagan *et al.*, 2021; Zheng *et al.*, 2009), como puede verse en la Figura 2.

Figura 2. La inducción de la sensación de hambre



Fuente: Elaboración propia a partir de Zheng *et al.*, 2009.

Nota: La inducción de la sensación de hambre surge de necesidades energéticas que interactúa con numerosas señales homeostáticas del cuerpo, en los núcleos hipotalámicos arcuato (ARC) y paraventricular (NPV). Se incorporan diversos estímulos provenientes del ambiente externo, integradas en centros cognitivos y límbicos, que finalizan en el núcleo del tracto solitario (NTS) del tallo cerebral para organizar la respuesta comportamental de búsqueda e ingesta de alimentos

## Regulación energética del hambre y la ingesta de alimentos

Hemos visto que el comportamiento alimentario es modulado por diversas motivaciones, ya sean necesidades biológicas o psicológicas, o bien, ante presiones ambientales y socioculturales; sin embargo, en principio es motivado por necesidades energéticas manifiestas en la sensación interna de hambre, que es fundamental para la supervivencia del individuo, ya que contribuye a mantener la homeostasia. Esta significa constancia en las condiciones del medio interno en el que viven las células: temperatura, pH, osmolaridad, nutrientes, energía, metabolitos, etc. Para ello se cuenta con sistemas reguladores conformados por sensores, centros integradores y efectores. Los primeros procesan estímulos indicadores del estado del medio interno, y señales externas que reflejan la situación del individuo en su medio ambiente. Los centros integradores interpretan los estímulos y toman decisiones para responder ante las circunstancias activando a los efectores; estos generan las respuestas metabólicas o conductuales adaptativas, para mantener la homeostasia, la salud y la vida. En términos de nutrición, se requiere cierta concentración de cada nutriente disponible continuamente en la sangre, para proveer a las células de energía y materias primas. La disponibilidad de energía es la señal homeostática fundamental en la regulación de la ingesta de alimentos (homeostasia energética), en cuyo mantenimiento intervienen redes neuronales del tallo cerebral, el diencéfalo y la corteza cerebral que funcionan como sensores, centros integradores y efectores (Zheng *et al.*, 2009).

Ya se mencionó que el ATP es la principal molécula energética; está formado por una base nitrogenada llamada adenosina (A), con tres (T) fosfatos (P). Al transferir dos fosfatos, queda con uno, por lo que se denomina AMP; representa la energía ya utilizada y, al concentrarse en neuronas del núcleo arcuato (ARC) del hipotálamo, activa las enzimas sensoras llamadas cinasas del AMP (AMPK) que indican la necesidad de obtener más energía; para ello se activan efectores que 1) dan respuestas metabólicas (reducción del metabolismo y el gasto energético) para ahorrar energía en forma de grasa, que contribuyen a mantener o incrementar el peso corporal; 2) inducen la sensación de hambre, enfocando la atención del individuo en la comida, y 3) activan conductas



para obtener alimentos, no sin antes integrar diversos estímulos o señales internas y externas (incluso las de tipo psicológica y social ya comentadas). Por el contrario, al disminuir el AMP (en proporción se eleva ATP que representa energía disponible), se inactivan las AMPK, se inhiben tales respuestas y se activan las opuestas, como 1) acelerar el metabolismo promoviendo el gasto de energía, utilizando reservas de carbohidratos del hígado y músculos, así como lípidos de la grasa corporal, 2) suprimir la sensación de hambre, en vez de ello se establece una sensación de saciedad, y 3) se suprimen las conductas de obtención e ingesta de alimentos. Cuando la cantidad de energía que se adquiere es inferior a la que se gasta (balance negativo), no se forma grasa y se pueden perder tejidos al utilizarlos para generar energía; lo que puede llevar a perder peso corporal. Por el contrario, cuando se adquiere más energía de la que se gasta (balance positivo), se ahorra energía como grasa, se conservan tejidos y aumenta el peso (Bonora *et al.*, 2012). De modo que, el mantenimiento del balance energético subyace a la regulación del comportamiento alimentario y del peso corporal.

En el SNC se analizan de forma integrativa múltiples señales a la par de la concentración de AMP, generando estados de hambre-saciedad en un ciclo que se repite continuamente. Este ciclo es modulado por señales químicas centrales producidas en neuronas (neurotransmisores), señales periféricas provenientes del cuerpo (hormonas, péptidos reguladores, nutrientes y metabolitos), y del ambiente externo aportadas por el nervio vago y la circulación sanguínea. Algunas señales han sido examinadas con técnicas genómicas, mejorando la comprensión de los mecanismos reguladores y sus fallas, para explicar la conducta alimentaria no saludable y algunas causas de obesidad. En los siguientes apartados se hablará de algunas.

## **Regulación neuroquímica del ciclo hambre-saciedad**

En el apartado anterior se ha dicho que las neuronas del ARC detectan la falta de energía e inducen hambre (efecto orexigénico); por el contrario, cuando detectan que existe suficiente energía inducen saciedad (efecto anorexigénico). Para ello, estas neuronas secretan en alternancia

neurotransmisores antagónicos, como se muestra en la Figura 3. Ante la necesidad de energía, secretan dos neurotransmisores orexigénicos: el neuropéptido Y (NPY), y el llamado péptido relacionado con el gen agouti (AGRP por sus siglas en inglés). Ambos estimulan a neuronas del núcleo paraventricular (NPV) hipotalámico, el primero actúa en receptores de tipo Y1 (Y1r) y el segundo en receptores MC4 (RMC4). Así se activan efectores que inducen la sensación interna de hambre y el ahorro metabólico de energía, que como dijimos, contribuyen al aumento de peso. Por el contrario, ante la disponibilidad suficiente de energía, se estimulan otras neuronas que secretan dos neurotransmisores anorexigénicos, uno de ellos se ha denominado CART por sus siglas en inglés (transcriptasa regulada por cocaína y anfetaminas), ya que la transcripción del gen que codifica a esta proteína puede ser inducida experimentalmente por tales sustancias, lo que explica el efecto de estas en la conducta alimentaria. Fisiológicamente, diversas señales como la alta proporción ATP/AMP inducen la transcripción y la síntesis del neurotransmisor generando el estado de saciedad. El otro se denomina pro-opiomelanocortina (POMC), del que deriva la hormona estimulante de melanocitos ( $\alpha$ MSH); ambas componen al sistema melanocortina, supresor del hambre y activador de aceleradores del metabolismo, que elevan el gasto de energía y reducen el peso corporal (Baldini y Phelan, 2019; Grill, 2006; Thomas y Xue, 2018; Schwartz *et al.*, 2003).

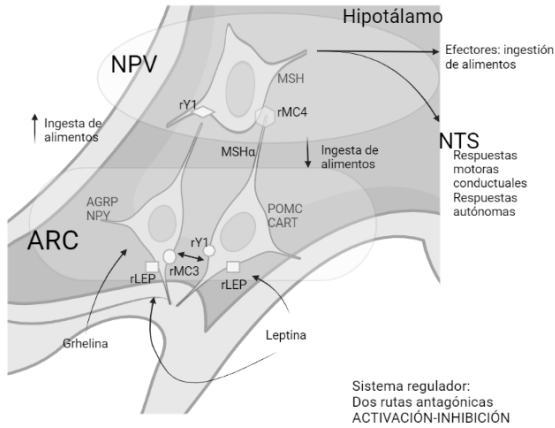
En la vía orexigénica, NPY y AGRP juegan roles complementarios; el primero induce hambre en la escala temporal de una comida, cuyo efecto dura minutos después de percibir y/o iniciar la ingestión de alimentos (transición de la fase apetitiva a consumatoria). Mientras que el segundo modula el tono del circuito de la alimentación sobre escalas temporales largas, interactúa con el sistema melanocortina para regular a largo plazo el balance de energía y el peso corporal. Sobre esta base reguladora de la ingesta de alimentos pueden influir numerosas sustancias de otras áreas encefálicas o corporales, como la leptina y la ghrelina que se aprecian en la Figura 3. Las señales son integradas en el hipotálamo, núcleos del tectum, corteza prefrontal y otras áreas de procesamiento sensorial y motor, hipocampo y otras áreas de procesamiento cognitivo, sistema límbico de procesamiento emocional, y NTS del tallo cerebral para organizar la salida motora comportamental.

Algunas señales se describen brevemente enseguida (Chen *et al.*, 2019; Grill *et al.*, 2006; Schwartz *et al.*, 2003; Thomas y Xue, 2018).

### **A) Señales centrales orexigénicas**

Varios neurotransmisores ampliamente distribuidos en el SNC son inductores de hambre; entre ellos, el ácido gamma aminobutírico (GABA) que funciona como inhibidor y regulador general de la transmisión sináptica, ejerce efecto orexigénico al ser captado por receptores tipo A y B (RGABA<sub>A</sub> y RGABA<sub>B</sub>) en neuronas de los núcleos ventromedial (NVM), dorsomedial (NDM) y NPV hipotalámicos, así como en los núcleos del rafe, el área tegmental ventral (ATV), el núcleo accumbens (ACC), y la sustancia nigra. GABA es sinérgico al NPY mediando la ingesta de alimentos inducida por neuronas AgRP. Por su parte, la noradrenalina (NA) es un neurotransmisor estimulador en el SNC y en las fibras postganglionares del sistema nervioso autónomo simpático del sistema nervioso periférico (SNP). Es secretada en la formación reticular del tallo cerebral, por neuronas del *locus cerúleos*; constituye el sustrato neuroquímico del “arousal” o activación generalizada, requerido para iniciar las conductas apetitivas. Asimismo, actúa en receptores beta (R $\beta$ ) de neuronas del NPV, en las que mediatiza el procesamiento de estímulos exteroceptivos de los alimentos (visuales, olfatorios, auditivos), captados por telerreceptores (vista y olfato) que retroalimentan la fase apetitiva para la búsqueda de comida, incluso escuchar acerca de comida la estimula. La NA captada en receptores alfa (R $\alpha$ ) mediatiza el procesamiento de estímulos interoceptivos al ingerir los alimentos (sabor, textura, temperatura) en la lengua y la boca, retroalimentando la fase consumatoria. A la vez es mediadora en vías de procesamiento de estímulos alimentarios que incluyen al ATV, la amígdala, el ACC y la COE, en las que promueve la ingesta preferente por carbohidratos en interacción con NPY (Baldini y Phelan, 2019; Konturek *et al.*, 2004; Turenius *et al.*, 2009).

Figura 3. Las neuronas AGRP-NPY y POMC-CART



Fuente: Elaboración propia a partir de Schwartz *et al.*, 2003.

Nota: Las neuronas AGRP-NPY y POMC-CART son la base neuroquímica de la regulación del hambre y la saciedad en el núcleo arcuato (ARC), envían señales a neuronas del núcleo paraventricular (NPV), del que parten a otros centros integradores como el núcleo del tracto solitario (NTS), así como a la corteza prefrontal y otras áreas corticales de procesamiento sensorial y motor, al hipocampo y otras áreas de procesamiento cognitivo, además del sistema límbico.

Otro neurotransmisor general es acetilcolina (ACh), activadora en el SNC y contribuye a mantener el estado de conciencia. En el SNP media las funciones de vías sensoriales y motoras voluntarias; en vías del núcleo pedunculopontino interactúa con los neurotransmisores GABA y glutamato (GLU), un excitador general; mediando la salida motora comportamental de alimentación. Mientras que en fibras preganglionares autónomas simpáticas, y en fibras pre y postganglionares autónomas parasimpáticas, media las respuestas digestivas y metabólicas (González *et al.*, 2006; Konturek *et al.*, 2004; Turenus *et al.*, 2009).

Otra sustancia es el péptido galanina que secreta el NPV, interviene en la regulación de los patrones de alimentación diurna en el núcleo supraquiasmático (SQ) del hipotálamo, incrementa el consumo de alimentos al reducir las señales mecanorreceptoras provenientes de la pared gástrica (se distiende durante la ingesta de alimentos y envía señales saciatorias); al reducir tales señales permite comer mayor cantidad hasta una distensión máxima del estómago, e incrementa la ingesta

particular de alimentos ricos en grasa, por lo que está ligada a las preferencias alimentarias y la ganancia de peso. Mientras que las hipocretinas 1 y 2 (hcrt1 y hcrt2) son neuropéptidos llamados orexinas (A y B) por promover la ingesta de alimentos al contribuir a la sensación de placer por la comida. Se producen en el núcleo dorsolateral (NDL) del hipotálamo y generan su efecto en núcleos vecinos: área lateral hipotalámica (ALH), NPV, NDM y en el área perifornical (APF), donde se encuentran neuronas con receptores a hcrt1. Las orexinas juegan un rol integrador en un circuito complejo de moléculas señalizadoras en otros núcleos y áreas (ARC, NVM, locus coeruleus, núcleo tuberomamilar, ACC, núcleos del rafe medio y ATV). Estas áreas están involucradas en la producción de NA, histamina, dopamina (DA) y serotonina (5-HT), por lo cual la disminución de las hipocretinas altera distintos sistemas de neurotransmisión, incluso afecta a GABA y GLU. Además, los receptores a hcrt1 y hcrt2 también se encuentran en las capas IV a VI de la corteza cerebral, el hipocampo, taenia rectum subtalámico, tálamo paraventricular y medial, y el núcleo preteccional anterior; participando en variedad de procesos además de la alimentación, como la percepción del placer junto al neurotransmisor DA, ante diversos estímulos (Dagher, 2009; Egecioglu *et al.*, 2011; González *et al.*, 2006; López-Alonso *et al.*, 2009; Salamone *et al.*, 2007).

La DA es secretada en neuronas de la sustancia nigra, participa en procesos cognitivos (memoria y aprendizaje), y en el control fino de la motricidad. Además, es ampliamente reconocida como la principal mediadora del procesamiento de la sensación de placer ante los estímulos alimentarios y otros. Sus vías constituyen el sistema dopaminérgico de recompensa en el sistema límbico, base del aprendizaje para la repetición de conductas calificadas como agradables (substrato de la motivación). Es el mediador en la vía estriado cortical para el establecimiento de adicciones, incluidas a la comida y se asocia a obesidad. El placer subyace al aprendizaje y repetición de las conductas más pertinentes o efectivas para la adaptación; los individuos cuyo comportamiento ha sido exitoso sobreviven y se reproducen, heredando su genotipo y capacidad adaptativa.

Como se dijo párrafos atrás, el comportamiento alimentario al igual que la conducta de bebida y la conducta sexual, se centran en el placer

(recompensa al logro de la meta), así que la DA ha jugado un rol evolutivo determinante en el desarrollo de estas conductas. En la preferencia por el sabor dulce (que ha sido fundamental para la supervivencia), la DA actúa en receptores de tipo 3 y 4 (D3 y D4) de neuronas en el ACC, y potencializa la acción del NPY en el ARC, NPV, SQ y APF. Por ello se asocia a la hiperfagia (ingesta de grandes cantidades de comida), y a la alimentación hedónica (ingesta que no obedece a necesidades energéticas, y se enfoca principalmente en alimentos palatables); este tipo de alimentación es una de las causas comportamentales de obesidad y sobrepeso. Otros péptidos como las endorfinas y endocannabinoides (anandamida y el 2-AG o 2-araquidonoilglicerol), contribuyen con la DA en el concepto del placer. Actúan en receptores tipo 1 (RCB1) de neuronas en el NPV, NVM y ALH; así como en la amígdala y en la corteza entorrinal, interactúan con NPY y DA en el ACC, promoviendo la ingesta de carbohidratos, incluso en sujetos ya saciados, es decir, se sobreponen al sistema básico de regulación energética. Los endocannabinoides estimulan RCB1 en el núcleo parabraquial para inducir la ingesta de alimentos palatables, interactuando con orexina A. Algunas hormonas centrales con diferentes funciones, pueden tener efectos orexigenicos, como la hormona del crecimiento secretada por la glándula pituitaria y la hormona concentradora de melatonina secretada en la glándula pineal (Dagher, 2009; Egecioglu *et al.*, 2011; González-Jiménez y Schmidt, 2012; Salamone *et al.*, 2007; Tan y Tucker, 2019; Tomasi y Volkow, 2012).

## **B) Señales centrales anorexigénicas**

Algunos neurotransmisores ya mencionados pueden generar saciedad dependiendo del sistema en el que median, como la NA al actuar en  $R\beta$  del APF y el ALH, en la que interviene con la señal de GABA, en  $RGABA_A$  del sistema POMC/CART; en esta vía, también el GABA es anorexigénico. De manera similar, la NA es mediadora en la interface medular entre el sistema nervioso simpático y los centros reguladores de la ingesta de alimentos, ya que actúa en receptores adrenérgicos periféricos simpáticos de vías reticulares ascendentes, conectados a la sustancia gris periacueductal, al NVM del hipotálamo y al NTS que regula la salida motora comportamental. Algunas fibras aferentes simpáticas

liberan NA en el núcleo motor dorsal del nervio vago, interactuando con eferentes vagales (parasimpáticas) que transducen señales térmicas provenientes de la grasa gris dorsal, con efecto inhibitor del hambre. En otra vía, la NA activa receptores Ra del NPV y activa receptores a 5-HT<sub>1A</sub> con el mismo efecto inhibitor; la 5-HT es fundamental en la respuesta conductual de saciedad en el NPV, NVM, NDM y SQ, lo que regula el tiempo de consumo y el intervalo entre los períodos alimentarios, y alarga la duración del período de saciedad. La 5-HT es mediadora de la leptina (LEP) en el control de peso corporal a largo plazo, y es una señal periférica de saciedad que se comentará enseguida. Por su parte, la DA actúa en receptores RD1/RD2 para reducir la ingesta, en RD1 reduce la ingesta de alimentos ricos en grasa y alimentos palatables, e interviene en la regulación del tamaño de la porción y la duración de una comida. Cuando estimula RD2 reduce la ingesta de alimento endulzado, incluso luego de privación o en ayuno; en modelos animales específicos como ratas Zucker y ratas obesas por dieta palatable, reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal. Por otro lado, hormonas centrales como la oxitocina, la hormona liberadora de tirotropina y la hormona liberadora de adrenocorticotropa secretadas en la glándula pituitaria o hipófisis también ejercen efectos anorexigénicos (Baldini y Phelan, 2019; Egecioglu *et al.*, 2011; González-Jiménez y Schmidt, 2012; Schwartz, 2018; Halford y Blundell, 2000; López-Alonso *et al.*, 2009; Turenius *et al.*, 2009).

### C) Señales periféricas moduladoras del hambre y la saciedad

Numerosas señales periféricas corporales modulan el ciclo hambre-saciedad, algunas con efectos orexigénicos y otras anorexigénicos, como se ve en la Figura 4. Viajan en la sangre hasta centros integradores en el SNC, o bien, estimulan quimiorreceptores en las terminales del vago; principal nervio autónomo parasimpático del SNP. Señales químicas sanguíneas con la hormona grelina (ghrelina) secretada durante el ayuno por la mucosa gástrica, inhibe a la vía melanocortina (Figura 3) y estimula neuronas AGRP-NPY potencializando el efecto orexigénico, además de estimular la vía dopaminérgica retroalimentando la fase apetitiva. Otras hormonas secretadas en glándulas periféricas pueden contribuir a inducir hambre, como las tiroideas: T3 y T4, las adrenales:

adrenalina y glucocorticoides, y las gonadales: andrógenos y progestágenos, estos ligados al aumento de peso y adiposidad en las mujeres. La sangre también transporta nutrientes, uno esencial en la homeostasia energética es la glucosa (principal fuente de ATP), los cambios de su concentración (glucemia), son monitoreados en el ARC donde descensos sutiles inducen hambre. A través del nervio vago se envían al SNC señales orexigénicas de otra naturaleza, como las contracciones de hambre del estómago generadas por el ayuno; estas son transducidas en mecanorreceptores de terminales del vago cuyas ramificaciones se distribuyen en el sistema digestivo. Sus fibras conducen información al núcleo motor dorsal del vago (NMDV) situado en el complejo del área vagal dorsal del tallo cerebral. En este existen interneuronas conectando circuitos que establecen vías reflejas vago-vagales, para el control de las funciones gastrointestinales como la motilidad y secreción. Además, envía información al NTS (centro de relevo por el que pasa toda la información del tubo gastrointestinal), que luego de procesarla, la reenvía al ARC y al NPV para intervenir en el centro integrador de neuronas NPY-AGRP/CART-POMC. Así como al núcleo central de la amígdala para influir sobre la connotación emocional y el placer asociado a estímulos alimentarios; y al tálamo ventral para influenciar los centros autonómicos superiores de regulación de la ingesta (Bartness *et al.*, 2011; Konturek *et al.*, 2004; Schwartz, 2018; Nagase *et al.*, 2002).

Antagónicamente, numerosas señales periféricas contribuyen a suprimir el hambre y la ingesta; ya que durante la comida (fase consumatoria) se van generando y paulatinamente inhiben a las vías orexigénicas o estimulan a las vías anorexigénicas en un proceso llamado saciación. Estas señales postingestivas provienen de los alimentos, de la distensión y motilidad del tubo gastrointestinal, de secreciones del tracto gastrointestinal, de nutrientes a medida que se absorben y de sus metabolitos. De manera que se adicionan señales secuencialmente en el transcurso de la comida, hasta establecer la saciedad y detener la ingesta. El tipo de nutrientes en los alimentos (principalmente carbohidratos, proteínas y grasas) es detectado desde la boca por quimiorreceptores; además, evolutivamente el sabor está asociado al contenido nutricional y desde el inicio de la ingesta se generan señales anticipatorias de saciedad. Simultáneamente, las señales de sabor y textura producen una saciedad



específica, que consiste en una reducción del deseo o apetito por cada alimento que compone el platillo; al percibirse repetidamente el mismo sabor, o al cambiar la sensación táctil. Ya que al pasar el tiempo cambian la percepción de temperatura y textura de los alimentos; por ejemplo, un corte de carne de res (salado y rico en grasas saturadas), es servido caliente y al inicio es agradable, pero al pasar el tiempo se enfría y las grasas se van solidificando, por lo que la textura en la boca puede ser desagradable y el individuo siente saciedad de ese alimento. Mientras que puede continuar comiendo el resto del platillo (ensalada, por ejemplo), y el postre (un helado de crema contiene grasas, pero son de otro tipo, y los azúcares y sabores agregados lo hacen agradable a baja temperatura). El contenido nutrimental de los alimentos también se detecta en el tubo digestivo y el hígado en quimiorreceptores del nervio vago; durante la digestión, absorción y al llegar a la circulación porta-hepática, de manera que los centros integradores cerebrales reciben información durante toda la fase consumatoria, como se aprecia en la Figura 4, así contribuyen a generar saciedad específica (Alcaráz, 2001; Keller *et al.*, 2012; Schwartz, 2018).

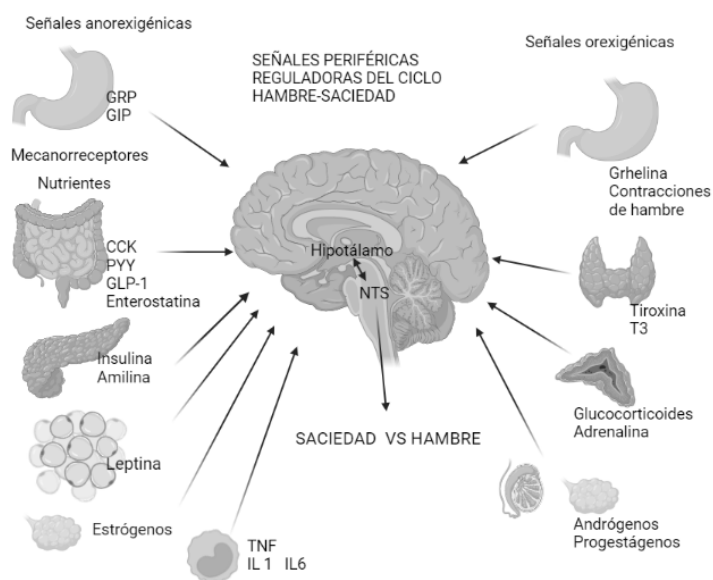
La distensión y motilidad del tracto gastrointestinal se transducen en terminales del vago, estas señales viajan a neuronas del complejo vagal dorsal donde incrementan la expresión génica del factor de transcripción c-Fos, que induce la señalización al NTS e hipotálamo regulando la cantidad de alimento ingerido en una comida, la duración del estado de saciedad, y el inicio del siguiente ciclo de alimentación. Para ello es determinante el tiempo que tardan en vaciarse el estómago y el duodeno; a su vez, el vaciado depende de la cantidad y tamaño de proteínas, la cantidad y tipo de grasas, el pH y la osmolaridad del contenido del estómago (quimo). Por lo que una comida ligera y de fácil digestión, desocupa rápido al estómago y duodeno, permitiendo sentir hambre en pocas horas. Este efecto es mediado por hormonas y péptidos del tubo digestivo con acción parácrina y endocrina, o mediante el vago. Una de ellas es la CCK, que reduce la velocidad del vaciado gástrico, con lo que prolonga la duración de la saciedad y el período entre una comida y la siguiente, al igual que la hormona pancreática amilina que reduce la ingesta actuando en el área postrema. Las aferentes vagales expresan receptores a CCK de tipo 1 (CCK1) en neuronas del NTS; al recibir

estimulación por CCK incrementan la expresión genética del factor de transcripción c-Fos, enviando señales a centros hipotalámicos: inhibitoras a neuronas AGRP-NPY y estimulantes a neuronas POMC-CART, con un efecto saciatorio. El péptido intestinal YY, secretado al final del intestino delgado (y en el páncreas), tiene efectos a corto y mediano plazo; ya que reduce la cantidad de alimento ingerida en ese momento al actuar en receptores de aferentes vagales, sumado a la señal de distensión gástrica para reducir la duración de la comida y detener la ingesta; cuyos efectos continúan para reducir la cantidad total ingerida en 24 horas. La enterostatina (pentapéptido de activación de la enzima lipasa del páncreas), secretada en la mucosa del intestino ante la presencia de lípidos, es mediadora en las vías aferentes parasimpáticas que transitan por el NTS para inhibir la ingesta de alimentos, principalmente los que son ricos en grasa. En modelos animales (ratas Osborne-Mendel), se ha observado que la concentración de enterostatina influye sobre las preferencias de alimentos, evitando o limitando la ingesta de los más grasos. Por otro lado, inhibe los efectos orexigénicos de la galanina reduciendo el hambre. La bombesina, el péptido similar al glucagón tipo1 (GLP-1), algunas citosinas, el péptido regulador gástrico (GRP) y otros secretados en el estómago y/o intestino disminuyen la ingesta (Busetto *et al.*, 2021; González *et al.*, 2006; González-Jiménez y Schmidt, 2012; Keller *et al.*, 2012; Konturek *et al.*, 2004; Nagase *et al.*, 2002; Thomas y Xue, 2018; Rushing *et al.*, 2000).

A medida que se van absorbiendo nutrientes hacia la sangre y linfa, alcanzan el hígado donde estimulan terminales del vago, que envían aferencias al NTS y al hipotálamo informando del contenido nutricional en cada comida. Asimismo, nutrientes y metabolitos (como las cetonas) circulan en la sangre; además de la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos también constituyen señales saciatorias en el SNC. La absorción intestinal de carbohidratos eleva la glucemia, la glucosa es monitoreada en células B del páncreas (contienen AMPK), estimulando la secreción de hormonas amilina e insulina, similares entre sí. La amilina, además de su rol en el vaciado gástrico, actúa en el SNC para reducir la ingesta y, a largo plazo, puede contribuir a bajar el peso corporal. La insulina viaja en sangre al ARC donde inhibe a células AGRP-NPY y estimula a POMC-CART, mientras en otras áreas inhibe vías dopaminérgicas,

reduciendo el efecto placentero de los alimentos y su ingesta. Por otro lado, el incremento de la glucemia puede ocurrir en circunstancias no alimentarias, al liberarse de almacenes hepáticos (glucogenólisis) o por su síntesis a partir de aminoácidos corporales (gluconeogénesis) ante el ayuno prolongado, o tras eventos estresantes por efecto de hormonas cortisol o corticosterona, inhibiendo el hambre al corto plazo (González-Jiménez y Schmidt, 2012; Rushing *et al.*, 2000).

Figura 4. Regulación del ciclo hambre-saciedad



Fuente: González-Jiménez y Schmidt, 2012.

Nota: Nutrientes, señales de distensión del tubo digestivo, péptidos reguladores y hormonas del tracto digestivo, otras hormonas y sustancias inmunológicas, pueden influir en la regulación del ciclo hambre-saciedad, de acuerdo a su concentración en sangre.

Una señal periférica anorexigénica bastante conocida es la leptina; esta hormona reguladora del peso corporal a largo plazo es secretada por los adipocitos y; refleja la cantidad de energía almacenada en los depósitos de grasa corporales (señal de adiposidad): a mayor acumulación de grasa, mayor secreción de leptina para contrarrestar al balance energético positivo. La leptina estimula aferentes vagales que expresan

receptores LEPTR alcanzando el área postrema del NTS, donde estimula al factor de transcripción STAT3 interviniendo la síntesis de reguladores para reducir el tamaño de la comida. Simultáneamente, viaja en la sangre para llegar al sistema melanocortina del hipotálamo, donde estimula neuronas POMC-CART, mientras inhibe a neuronas AGRP-NPY, como se aprecia en la Figura 3, el gen *OBRb* codifica sus receptores en el ARC. Además, inhibe vías dopaminérgicas reduciendo el efecto placentero (hedónico) de los alimentos y la ingesta. La leptina potencia el efecto saciatorio de CCK e insulina, para inhibir el hambre, establecer el estado de saciedad y prolongarlo (Baldini y Phelan, 2019; Clavijo y Carvajal, 2010; González-Jiménez y Schmidt, 2012; Grill *et al.*, 2006; Halford y Blundell, 2000).

En las mujeres las hormonas gonadales estrogénicas modifican las preferencias alimentarias y reducen el hambre; al aumentar su concentración en la sangre en la fase preovulatoria del ciclo ovárico; a la vez, se asocian a mayor concentración de leptina. Mientras que en los hombres es mayor, al parecer por influencia de los andrógenos (González-Jiménez y Schmidt, 2012; Jéquier y Tappi, 1999).

Las hormonas del tubo digestivo reaccionan también a los cambios en el balance energético, en humanos se ha evidenciado que al perder peso con dietas restrictivas (balance negativo forzado), se alteran el metabolismo y la biota intestinal, se reduce la secreción de CCK, PYY, GLP-1 y otros péptidos anorexígenicos, mientras aumenta la ghrelina. De manera que estas señales periféricas se suman a las centrales para potencializar la vía orexigénica AGRP-NPY, haciendo que el “drive” de alimentación supere otras motivaciones, que obligan al individuo a comer (realimentación) hasta recuperar el peso perdido en el conocido rebote tras la dieta. En un sistema de regulación tan complejo, las posibilidades de ser disfuncional para muchas personas, por lo que el control de la ingesta se dificulta, predisponiéndolos a desarrollar conductas de alimentación no saludables y obesogénicas. Aunado a ello, la anticipación al placer generada por aprendizaje, ante la experiencia de ciertos alimentos y su efecto reforzador; puede influir en la inducción del apetito o “antojo” por alimentos palatables. Ya sea que se sume a la sensación de hambre (por necesidades energéticas y nutricionales), o en ausencia de hambre (saciedad), puede sobreponerse a los

mecanismos de regulación del balance energético e inducir la ingesta. Puede haber una lucha interna, entre procesos cognitivos como saber que no se deben ingerir tales alimentos (o no en una cantidad indebida) y el deseo de obtener el placer esperado en tales alimentos. Ello complica la toma de decisiones en la que participa la DA. Estas interacciones ocurren entre circuitos hipotalámicos y circuitos neuronales mesocorticolímbicos (corteza prefrontal - sistema límbico - hipocampo). Algunas personas presentan alimentación hedónica como resultado de fallas en este proceso y suelen presentar un fenotipo comportamental obesogénico, fenotipo físico de obesidad, y ambos se asocian a cierto genotipo predisponente que recién se está dilucidando desde la genómica (Busetto *et al.*, 2021; Egcioglu *et al.*, 2011; Thomas y Xue, 2018).

### **Aplicaciones de la genómica en la regulación de la ingesta y el peso corporal**

La adaptación de un individuo a la dieta es determinante del éxito al intentar controlar el peso corporal; sin embargo, cada persona puede responder de manera diferente y única a la misma dieta, a pesar de que sus características y objetivos sean similares. Al respecto, hace algunas décadas se empezó a dar importancia a tales diferencias en la respuesta a una dieta, no sólo respecto al control del peso y la composición corporal, si no al desarrollo de enfermedades relacionadas con la alimentación. De acuerdo a estudios epidemiológicos, la dieta se asocia a la prevalencia de obesidad y enfermedades crónico-degenerativas, muchas de las cuales se originan en una particular relación gen-nutriente o nutriente-gen. Sin embargo, tales asociaciones no se presentan de igual manera entre las personas, formando parte del fenotipo individual (Hernández, 2013; Palou y Bonet, 2013; Remely *et al.*, 2015).

El fenotipo es resultado de la interacción de los genes (genotipo) con los factores ambientales a los que está expuesto un individuo desde su gestación; así se determinan su estructura y funcionamiento corporal, su comportamiento y su predisposición a enfermedades. La dieta es un factor ambiental que influye en el genotipo y es determinante de salud o enfermedad; por ello, la nutrición del siglo XXI o nutrición molecular

tiende hacia la prevención y tratamiento de enfermedades mediante el estudio conjunto de la nutrición y del genoma, en lo que se denomina genómica nutricional. Los avances en las tecnologías de biología molecular y genética han permitido el estudio del genoma. Este constituye el conjunto de instrucciones (código genético) para sintetizar las proteínas que forman a un individuo; incluye al total de ácido desoxirribonucleico (ADN) de una célula, que contiene más de 35000 genes. Cada gen puede regular la síntesis de una a tres proteínas distintas y, en conjunto, dirigen la síntesis de más de 10 mil proteínas necesarias para la estructura y función de cada célula; se transmiten de los padres a los hijos y determinan todas las características de un individuo. Ello implica la transcripción del gen (ADN) en un filamento de ácido ribonucleico (ARN), que funciona como mensajero (ARNm) al llevar el código al citoplasma para su traducción en los ribosomas; esto consiste en construir una cadena de aminoácidos colocados en el orden que dicta el gen (código genético) para formar cada proteína. Así, el genoma dirige el desarrollo y caracterización de cada ser humano, las funciones del organismo toda su vida, y regula la forma en que el cuerpo interactúa con el medio ambiente, incluyendo la forma en que responde a la dieta (Cannon y Leitzmann, 2005; Hernández, 2013).

Al estudiar el genoma humano se ha descubierto que la secuencia de bases en el ADN es idéntica en un 99.9% de individuos en la población, pero se han encontrado variaciones en la secuencia de pares de bases y alelos de algunos genes, estas variaciones en el “genotipo” conllevan a sintetizar proteínas con algunas diferencias, y con ello generan variaciones en el fenotipo. El cambio en la secuencia de bases es una mutación génica; si ocurre en genes funcionales somáticos, es permanente, heredable y se presenta en más del 1% de la población, se considera como un polimorfismo. La mayoría de polimorfismos consisten en el cambio en bases nitrogenadas: A (adenina), T (timina), C (citosina) o G (guanina) en un solo nucleótido del ADN, conocidos como SNP por sus siglas en inglés (single nucleotide polymorphism). Algunos de estos cambios consisten en la sustitución de una base por otra; la falta de una base, o bien, la adición de una base que no corresponde a ese lugar o loci en el filamento de ADN analizado (que corresponde a un cromosoma determinado). Tal modificación puede heredarse de uno de los padres

(se encuentra sólo en uno de los dos alelos de un gen que porta un individuo), o puede heredarse de ambos padres (se encuentra en los dos alelos). Se estima que existen más de 50 millones de SNPs de los cuáles se conocen aproximadamente la mitad. Otro tipo de polimorfismos consisten de cambios en secuencias de bases, donde algunos fragmentos se repiten erróneamente por lo que son llamados VNTR por sus siglas en inglés (variants number of tandem repeats). Existen bases de datos que reúnen los hallazgos internacionales al respecto, por ejemplo, la página *web*: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismo>, del National Human Genome Research Institute (Hernández, 2013; Ordovás y Corella, 2008).

En genómica, polimorfismo es igual a diversidad en los genomas de una especie, con presencia de dos o más variantes de una secuencia específica de ADN, que puede producirse entre diferentes personas o poblaciones. La variabilidad genética implica variaciones en las proteínas sintetizadas a partir de los genes con polimorfismo, que pueden no funcionar adecuadamente alterando las funciones del cuerpo, incluyendo las que regulan el comportamiento alimentario. La variabilidad genética se ha correlacionado con las respuestas al ambiente, a fármacos y a la dieta, así como a la predisposición a desarrollar obesidad y enfermedades. Los estudios del genoma además han permitido desarrollar herramientas de diagnóstico y fundamentado el manejo nutricional individualizado, para prevenir o tratar patologías mediante cambios en la dieta y el estilo de vida. Además, ha promovido el diseño de productos biotecnológicos y de tratamientos médicos específicos para potencializar la medicina (Berthoud y Morrison, 2008; Hernández, 2013; Palou y Bonet, 2013).

El estudio del genoma también ha complementado la comprensión del comportamiento alimentario y de la regulación del peso corporal, así como entender el origen de alteraciones en la alimentación, de la obesidad y de enfermedades asociadas a la dieta. En la nutrición molecular se consideran fundamentales las interacciones genes-ambiente, y se estudia la influencia conjunta de la susceptibilidad genética y el comportamiento ambiental o no genético, de acuerdo a ciertos principios: 1) Bajo ciertas circunstancias y en algunos individuos, la dieta puede ser un factor de riesgo importante para varias enfermedades, 2) las sustancias químicas

comunes en la dieta alteran de manera directa o indirecta la expresión genética o la estructura genética, 3) la influencia de la dieta en la salud depende de la constitución genética del individuo, 4) algunos genes o sus variantes normales comunes son regulados por la dieta, lo cual puede jugar un papel en las enfermedades crónicas, y 5) las intervenciones dietéticas basadas en el conocimiento de los requerimientos nutricionales, el estado nutricional y el genotipo pueden ser utilizadas para desarrollar planes de nutrición individualizados, que optimicen la salud y prevengan o mitiguen enfermedades crónicas (Kaput y Rodríguez, 2004).

Así pues, la nutrigenética y la nutrigenómica son ramas de la medicina personalizada orientadas al diseño de dietas individualizadas, con el fin de incrementar la efectividad de la asesoría nutricional en la prevención de enfermedades. Al igual que la ciencia de la nutrición se origina en estudios del campo bioquímico, fisiológico y farmacológico; la ciencia de la nutrigenética aplica los fundamentos de la farmacogenética a los nutrientes, de acuerdo al conocimiento de los polimorfismos y de las observaciones en la práctica clínica, intenta personalizar la nutrición con base en el genotipo del individuo, en el que su fenotipo (metabolismo de los nutrientes y respuesta a la dieta) es fundamental. En el sentido inverso, se ha descubierto que algunos componentes de la dieta desempeñan un papel clave en la regulación de la expresión genética, los nutrientes pueden metabolizarse por rutas primarias o secundarias, y de ese modo alterar la concentración de sustratos o intermediarios reguladores de la expresión de los genes. Los propios nutrientes son sustancias biológicamente activas y pueden actuar como ligandos para la activación de factores de transcripción que favorecen la síntesis de receptores, pueden afectar directamente a las rutas de transducción de señales, pueden influir en las rutas de señalización celular de modo positivo o negativo. Para su análisis, la genómica incluye a las ómicas, entre ellas se encuentra la nutrigenómica, que intenta explicar a nivel molecular los mecanismos por los que la dieta incide en la salud de un individuo según su genotipo, contribuyendo a la comprensión de los efectos de los nutrientes sobre la expresión génica y sobre la estructura y función celular. Y para el estudio específico de las interacciones nutriente-gen, se han desarrollado tecnologías ómicas como la transcriptómica (estudia la expresión genética mediante el análisis del ARNm), la



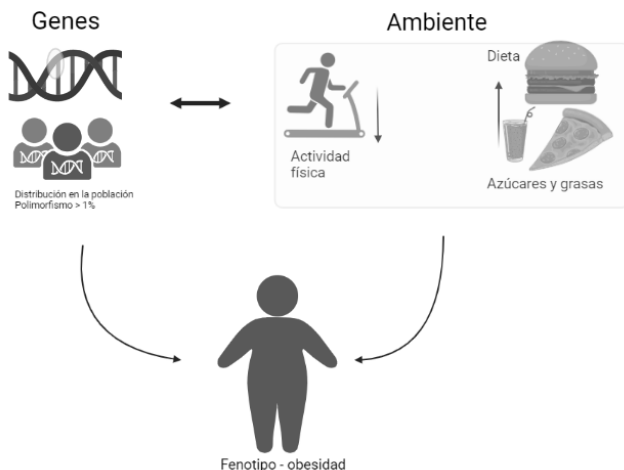
proteómica (estudia al proteoma o las proteínas del genoma), y la metabólica (estudia al metaboloma o los productos del metabolismo). Cada una enfocadas en diferentes niveles de análisis del genoma, a través de su expresión que, junto a los estudios en microensayos genéticos o “microarrays” y la capacidad bioinformática actual, han permitido el análisis de miles de datos e información compleja simultáneamente, que puede ser aplicada clínicamente (Floris *et al.*, 2020; Hernández, 2013; Kaput y Rodríguez, 2004; Ordovás y Corella, 2008; Remely *et al.*, 2015).

Ahora bien, los factores que pueden incidir en la expresión de los genes y el fenotipo individual, incluyen procesos y estímulos de diferente origen, algunos internos o propios del organismo y otros externos, como se muestra en la Figura 5. Los factores internos incluyen rutas metabólicas, el balance neuroendocrino y la actividad hormonal. Mientras que los externos, pueden ser los nutrientes y otros componentes bioactivos alimentarios (dieta), la actividad física y el estrés, etcétera. En algunos individuos, un factor interno implica mutaciones hereditarias, que como hemos dicho antes, si se presentan en el 1% o más de la población son considerados polimorfismos; es decir, que ya contiene en su ADN alteraciones en la secuencia de bases de uno o más genes. A ese genotipo se agregan otros factores para determinar el fenotipo, que puede ser saludable o no. Entre los problemas de salud ya asociados a polimorfismos específicos, y a la vez relacionados con la dieta, se encuentran la predisposición a desarrollar diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, hiperlipidemias, enfermedades inmunológicas, degenerativas del sistema nervioso, y metabólicas, incluyendo la predisposición a la obesidad, las intolerancias a la lactosa, el gluten, cafeína y alcohol, así como a lesiones por deportes, o la capacidad o potencial para ciertos deportes, y su efecto sobre el control del peso corporal y la adiposidad (Floris *et al.*, 2020; Hruby *et al.*, 2016).

Una de las formas en que los factores externos como la dieta pueden determinar la salud del individuo es la epigenética (Remely *et al.*, 2015); esta es la regulación de la expresión de los genes atribuida a cambios en la estructura de la cromatina, sin alterar la secuencia de bases del ADN. Los mecanismos moleculares de la epigenética son explicados por la epigenómica, al analizar la participación de los nutrientes en procesos de metilación y acetilación del ADN. Por ejemplo, el bajo peso al nacer

conlleva la metilación de ADN en el tejido adiposo subcutáneo, que influye en la predisposición a la obesidad y a enfermedades en la edad adulta, como la diabetes mellitus tipo II. Sin embargo, el riesgo se potencializa si la dieta ha sido alta en grasa durante la vida del individuo. Las modificaciones epigenéticas son específicas de un tejido y pueden ser reversibles; incluyen procesos de control de enzimas y moléculas involucradas en la absorción, distribución y metabolismo de nutrientes. Por ejemplo, se ha descubierto que el tejido mamario es sensible al ambiente alimentario en dependencia del genotipo y la etapa de vida. Ya que el consumo de una dieta alta en grasa saturada (de origen animal), durante la pubertad y la edad adulta de mujeres, incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama en la etapa de pre-menopausia. Sin embargo, reduciendo la ingesta de grasa y el peso corporal en la posmenopausia disminuye tal riesgo. Otro ejemplo, es el efecto protector de una dieta rica en carotenoides, fibras, ácido fólico y fitoesteroles (estos últimos reducen el colesterol), en etapas de pre-menopausia y pos-menopausia ante el estrés oxidativo y el riesgo cardiovascular. Además, practicar ejercicio en la menopausia se traduce en metilaciones extensas en el ADN del tejido adiposo subcutáneo, y en el músculo esquelético que mejoran el metabolismo de grasas. Por ello, los efectos epigenéticos de los nutrientes se han convertido en objeto de estudio de la nutriepigénica y la nutriepigénica, con propósitos terapéuticos, utilizando la dieta o nutrientes específicos prevenir enfermedades. Los ácidos grasos dietarios oleico, palmítico, araquidónico y otros interactúan con los factores de transcripción PPAR en la regulación génica del metabolismo de lípidos, así como en la expresión en la vía AGRP-NPY. Existen numerosas evidencias de la interacción nutriente-gen al probar alimentos funcionales (vegetales, frutas, vino tinto, té verde y chocolate negro), que contienen compuestos bioactivos: curcumina, epigallocatequinas, sulforafanos, resveratrol, genisteína, quercetina y otros polifenoles, omegas, folato y otras vitaminas B, etcétera. Protegen al ADN del estrés oxidativo (radicales libres), o intervienen en la metilación y acetilación y otros procesos de regulación de la expresión génica (Choi y Friso, 2010; Floris *et al.*, 2020; Kaput y Rodríguez, 2004; Palou y Bonet, 2013; Remely *et al.*, 2015; Thomas y Xue, 2018).

*Figura 5.* La regulación del peso y las enfermedades relacionadas con la alimentación, desde la perspectiva de la nutrigenética y la nutrigenómica



*Fuente:* Elaboración propia empleando Biorender.com

*Nota:* La interacción de los genes y el ambiente, en particular la dieta, deriva en el fenotipo individual, la genómica ha descubierto polimorfismos que generan diferencias entre los individuos de una población. La nutrigenética y la nutrigenómica exploran las diferentes respuestas de la población a la dieta y los mecanismos de acción de los nutrientes sobre los genes, en la regulación del peso y las enfermedades relacionadas con la alimentación.

En el sentido opuesto, algunas interacciones gen-nutriente hacen diferente la respuesta individual a la dieta y predisponen a enfermedades relacionadas con la alimentación; por ejemplo, los que codifican la síntesis de transportadores de colesterol. El ABCA1 normalmente contribuye a la síntesis del HDL que promueve el transporte de colesterol a la adrenal para su utilización. Una variante encontrada en mujeres mexicanas provoca bajos niveles de HDL, reduce su función de transporte y permite el depósito de colesterol en membranas de células endoteliales por LDL aumentando el riesgo cerebro y cardiovascular. Asimismo, variantes del gen APOB aunados a la ingesta de ácidos grasos saturados animales y vegetales: palmítico, láurico, butírico y mirístico, elevan el colesterol y la proteína LDL en sangre, lo que se traduce en alto riesgo de ateromas y enfermedad cardiovascular, cáncer y metástasis.

No todos los ácidos grasos saturados de la dieta son perjudiciales, ante la variante de APOB el consumo de ácido graso esteárico contenido en el cacao-chocolate, no eleva los niveles de LDL-colesterol. Variantes en el gen ABCG8 afectan los niveles de esteroides y estanoles de origen vegetal (aceites, semillas, aguacate) por defectos del metabolismo de estos lípidos. El gen ABCG5 aumenta la LDL al ingerir grasas de yema de huevo, por lo que en ambos casos se debe reducir la ingesta de tales alimentos, cerca de 500 enfermedades metabólicas se deben a mutaciones que suprimen la síntesis de enzimas, como la galactosemia o la fenilcetonuria, cuyo tratamiento consiste en eliminar el sustrato (galactosa o fenilalanina respectivamente) de la dieta (Floris *et al.*, 2020; Hazard y Patel, 2007; Heianza y Qi, 2017).

Por otra parte, las interacciones entre el metabolismo individual de acuerdo al genotipo y la dieta, pueden modificar los requerimientos de algunas personas a cada nutriente. Por ejemplo: los genes FADS 1 y 2 (enzimas desaturadas de ácidos grasos) regulan el metabolismo de ácido linolénico y ácido linoleico, que son esenciales (no se sintetizan en el cuerpo y deben ser ingeridos en la dieta); son precursores de ácidos grasos poliinsaturados (omega 3 y 6). Al ingerirlos se desaturan y elongan en el organismo para producir ácido docosahexaenoico (DHA), eicosapentaenoico (EPA), araquidónico (ARA) y otros omegas. Estos son fundamentales para la estructura y función de las membranas celulares, con efecto protector del ADN y benefician a los sistemas inmune, nervioso y cardiovascular. Algunas personas presentan polimorfismos en estos genes por lo que no elongan ni desaturan a los precursores, y se agudiza la carencia de omegas 3 y 6. La deficiencia altera niveles de LDL, HDL, triglicéridos, colesterol total, glucosa en ayuno y otros valores que incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, mentales, crónicas como diabetes tipo II, autoinmunes, alergias, entre otras. Además, su carencia en la leche materna impacta negativamente el desarrollo cognitivo de los neonatos. Por lo que estas personas requieren mayor ingesta en la dieta o suplementación de DHA, EPA, etcétera, que el resto de la población (Hernández, 2013; Floris *et al.*, 2020; Kaput y Rodríguez, 2004).

Algunas variantes de genes se asocian al desarrollo de obesidad al interactuar con la dieta, como en el promotor del gen APOA2-265, que

predispone al desarrollo de obesidad en adolescentes. Además, se asocia a obesidad por consumo de grasa saturada (si supera 10% de la energía de la dieta, aproximadamente 22 g/día). Mientras que un consumo de grasa saturada inferior deja a esta variante sin efecto obesogénico, más aún si la dieta es rica en ácidos grasos poliinsaturados. El gen CREG1 polimórfico, se asocia a obesidad por dieta alta en grasa, causando adiposidad subcutánea y visceral, resistencia a insulina, dislipidemias e inflamación sistémica (por actividad elevada del factor de transcripción NF-kB, que regula la síntesis de sustancias del sistema inmune); a su vez, está asociada a enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer. En ambos casos, se debe limitar el consumo de grasa saturada para evitar que se expresen fenotípicamente estos polimorfismos. Mientras que el rs894160 del gen PLIN combinado con una dieta baja en hidratos de carbono complejos (vegetales, cereales integrales), aumenta el riesgo de obesidad central (mayor perímetro de cintura) y el riesgo cardiovascular; para evitar este efecto la dieta debe ser rica en ese tipo de carbohidratos y reducida en los simples o azúcares (Endo *et al.*, 2022; Zaki *et al.*, 2014).

Es necesaria una asesoría específica individual que logre cambios en el comportamiento alimentario, mejorando la dieta y los hábitos de alimentación. Lo que es un reto para el personal de salud y nutrición, dada la complejidad del comportamiento alimentario humano, que como hemos dicho depende de la interacción de diversos factores internos y externos. Algunos factores internos de regulación son imperantes y combinados con factores externos como la disponibilidad de alimentos palatables energéticos en abundancia, parecen sobreponerse a cualquier razonamiento o voluntad, como lo han demostrado algunos hallazgos de la genómica.

## **Los genes y el control del hambre, la ingesta y el peso corporal**

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés) y la investigación genética de rasgos antropométricos han contribuido a conocer algunos determinantes genéticos de la obesidad, problema de salud actual que ha alcanzado niveles de pandemia. Se han identificado genes asociados a la regulación del peso corporal en 97

loci, reconocidos como determinantes del índice de masa corporal del individuo, pero solo representan el 2.7% de los genes responsables de la variación interindividual. Asimismo, se han identificado genes determinantes de la composición y complejidad corporal, como la circunferencia abdominal, el índice cintura-cadera, y otros importantes como indicadores de riesgo cardiovascular asociados a la obesidad, así como genes que multiplican el riesgo de diabetes tipo 2 en descendientes de indígenas americanos, comparados con los de ascendencia europea. Las interacciones con genes que influyen en el comportamiento alimentario y los patrones alimenticios, por ejemplo, con la ingesta de cada uno de los macronutrientes, y de micronutrientes como la vitamina B; o asociados a las preferencias por alimentos, y la frecuencia de consumo, como los alimentos fritos que incrementan el riesgo genético a la obesidad, además de la interacción con otros factores como el sedentarismo y el tiempo dedicado a mirar televisión o la actividad física (Bastarrachea *et al.*, 2006; Heianza y Qi, 2017; Hruby *et al.*, 2016; Kaput y Rodríguez, 2004; Krebs, 2009; Palou y Bonet, 2013).

Hemos visto que una vez que se ingieren alimentos y se absorben nutrientes en la fase consumatoria, se va suprimiendo el hambre para dar lugar a la saciación, y gradualmente al establecimiento del estado de saciedad que puede durar varias horas; este sistema puede fallar prolongando el hambre y la ingesta con el consecuente aumento de adiposidad y peso corporal. El estudio del genoma ha permitido identificar genes que codifican la síntesis de neurotransmisores y hormonas reguladoras del ciclo hambre-saciedad, de las preferencias alimentarias, de la ingesta, del metabolismo y del peso corporal; reconociendo en algunos individuos el origen polimórfico de estas fallas. Algunos polimorfismos de genes ya conocidos son los que codifican la síntesis de los neurotransmisores y hormonas reguladoras: NPY, AGRP, POMC, CART, MSH, LEP; otros que codifican la síntesis de los receptores a tales sustancias; y algunos que regulan el desarrollo ontogénico y el funcionamiento de los sistemas de la homeostasia energética. A su vez, los estudios de nutrigenómica revelan los mecanismos de la interacción ambiente-genes mediante técnicas de transcriptómica; por ejemplo, se ha evidenciado que la privación de alimento por 48 horas induce el incremento de la concentración de ARNm para la síntesis de la hormona hipocretina, de

ese modo se intensifica la sensación de hambre consecuente al ayuno. La privación interfiere en la función del factor de transcripción STAT3 en la vía leptinérgica. Otros estudios han facilitado demostrar programas rítmicos transcripcionales y postranscripcionales en centros de control bioenergético, como la síntesis de neurotransmisores en las neuronas AGRP del núcleo ARC, así como de receptores a péptidos reguladores periféricos en el NTS que monitorean rítmicamente el estatus energético del organismo; y en el área postrema en la que intervienen en el control alimentario dentro de ritmos circadianos. Así la nutrigenómica contribuye con el desarrollo de ciencias como la cronobiología que han cobrado importancia promoviendo una alimentación congruente con los biorritmos del individuo. En modelos animales, se ha demostrado que la delección genética que evita la secreción de ambos orexigénicos NPY y AGRP simultáneamente, o de la síntesis de sus receptores tiene poco efecto en la reducción de la ingesta de alimento o del peso corporal; lo mismo se observa cuando sólo se suprimen los genes codificantes de NPY o de sus receptores; ya que no se produce el fenotipo delgado esperado. El fenotipo delgado es entonces atribuido al sistema melancortina (CART y POMC-MSH), en el que algunas variantes de los genes que codifican la síntesis y secreción de POMC y/o  $\alpha$ -MSH, o de sus receptores, provocan defectos en la señalización anorexigénica asociados a obesidad (Chen *et al.*, 2019; Flanagan *et al.*, 2021; Grill *et al.*, 2006; Hernández, 2013).

Ahora bien, para el adecuado funcionamiento del sistema orexigénico AGRP-NPY y del sistema anorexigénico POMC-CART, es necesaria la correcta función de neuronas y una conectividad eficiente entre ellas en los núcleos ARC-NPV, para lo cual es fundamental un desarrollo ontogénico normal. Durante etapas embrionarias, fetales y posnatales tempranas ocurren procesos de proliferación, migración, diferenciación y sinaptogénesis neuronal del sistema nervioso, y se han identificado genes reguladores en tales procesos; dos de ellos, SIM1 y ART2 son reconocidos por regular la diferenciación neuronal en el núcleo ARC, determinando la efectividad de la señalización anorexigénica por POMC. Ciertos polimorfismos alteran el desarrollo y producen fenotipos obesos; por ejemplo, la variante p.D134N del gen SIM1 provoca obesidad monogénica, caracterizando a los individuos como

hiperfágicos, se presenta desde el nacimiento en niños y niñas por lo que desarrollan obesidad temprana; este polimorfismo ha sido encontrado en familias de etnias en países como Pakistán, Turquía, Algeria, India y otros. En otros genes como FTO y KIAA005, las variantes se asocian a obesidad infantil y diabetes tipo II, variantes del gen FTO están relacionados con metilaciones del ADN que alteran la expresión de genes reguladores del peso corporal. La vía NPY-AGRP promueve el anabolismo (asimilación de nutrientes y construcción de tejidos con ganancia de peso corporal), mientras la vía POMC-CART es catabólica ya que promueve el gasto de energía y la utilización de tejidos lo que lleva a perder peso), evolutivamente ha sido vital el anabolismo, por lo que suele ser la vía que mejor conserva su eficiencia funcional, ante cambios ambientales e incluso ante mutaciones de genes reguladores; por lo que las variantes génicas en la vía catabólica se hacen más fácilmente evidentes, con recuperación de peso por realimentación o en el fenotipo obeso (Baldini y Phelan, 2019; Gerken *et al.*, 2007; González *et al.*, 2018; Heianza y Qi, 2017; Hernández, 2013).

Hemos mencionado antes que en el procesamiento de regulación del ciclo hambre-saciedad por AGRP-NPY y POMC-CART, participa la  $\alpha$ -MSH: hormona estimulante de los melanocitos (células que producen melanina, pigmento que dan color al pelo y la piel). En modelos animales es bien conocido el fenotipo llamado AGOUTI, por el color del pelo marrón-rubio, el equivalente en humanos se debe a un polimorfismo del gen que codifica para la síntesis de POMC, de la cual deriva la hormona estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ -MSH) que actúa normalmente en receptores MC1, MC3 y MC4 en el ARC para inducir saciedad. El gen polimórfico no permite establecer la saciedad, perpetúa el hambre y produce un fenotipo con hiperfagia y obesidad desde la infancia, además con pelo rubio o rojizo por la escasa melanina, independiente del factor racial. En el procesamiento de regulación del ciclo hambre-saciedad por AGRP-NPY y POMC-CART, interviene además el gen de la proteína convertasa-1 (PCSK1), que también influye en el procesamiento de numerosas prohormonas como la proinsulina, una vez que esta alcanza su estructura final es la hormona insulina, que ejerce efectos anorexigénicos. De manera que variantes del gen PCSK1 alteran la función central de inhibición del hambre y la ingesta, y se asocian a obesidad. El gen



UCP2 por sus siglas en inglés (mitochondrial uncoupling proteins 1-5) se asocia a obesidad mórbida en adultos, en el proceso de realimentación y recuperación del peso corporal a pesar de cirugía de bypass (Baldini y Phelan, 2019; Bastarrachea *et al.*, 2006; Saleh *et al.*, 2002).

Uno de los genes y sus variantes más conocidos son los que codifican la síntesis y secreción de la señal anorexigénica periférica fundamental: leptina (LEP), o de sus receptores (LEPTR). El primero codifica la síntesis de leptina en los adipocitos para inhibir la vía orexigénica (AGRP-NPY) y activar la vía anorexigénica (POMC-CART). Como se vio en la Figura 3, la leptina actúa en receptores LEPTTR, por lo que la deficiencia de leptina o la resistencia a leptina (falta de receptores) hace fallar la inducción de saciedad (no suprime el hambre) causando hiperfagia y obesidad a edad temprana. Con frecuencia el gen LEP se encuentra polimórfico en mujeres de ascendencia mexicana, causando una menor producción de leptina. En la misma vía de señalización, el gen FTO contribuye a la regulación del ciclo hambre-saciedad en el hipotálamo, su polimorfismo rs17817449 (variante identificada en población mexicana y chilena), no funciona correctamente por lo que no se suprime el hambre. De igual modo, el gen que codifica al receptor MC4 de la vía anorexigénica de melanocortina, cuya variante mexicana es deficiente, conlleva a fallas en el establecimiento de la saciedad, además de afectar la respuesta individual a los alimentos y a la actividad física. Mientras que polimorfismos en el haplotipo A2 provocan obesidad con niveles altos de leptina (asociados a resistencia), lo que interactúa con otros mecanismos, ya que la leptina elevada afecta la percepción del gusto por lo dulce, incrementando la preferencia alimentaria por los azúcares que aportan más energía y contribuyen a la obesidad. Por otro lado, un factor ambiental puede ejercer un efecto indirecto sobre el fenotipo, por ejemplo: la reducción de horas de sueño, o invertir los horarios de sueño-actividad, activa genes para la síntesis de proteína C reactiva, al incrementarse en el plasma secuestra a la leptina, obstruye su función anorexigénica en el núcleo ARC y se desinhiben el hambre y la ingesta, así que dormir menos, con baja calidad o de día puede contribuir a la hiperfagia y la obesidad (Baldini y Phelan, 2019; Clavijo y Carvajal, 2010; Gerken *et al.*, 2007; González *et al.*, 2018).

El genotipo determina el valor reforzador que se da a un alimento determinado, en interacción con factores como la palatabilidad de los alimentos y su disponibilidad. Al respecto se ha demostrado que ciertas variantes en los genes codificantes del receptor 2 a dopamina (RD2), causan menor eficiencia en la generación de sensaciones placenteras (resistencia a DA), inducen hiperfagia de alimentos palatables o alimentación hedónica (por placer se sobrepone al balance energético positivo), y provocan obesidad. Por ejemplo, el polimorfismo TaqIA en el gen RD2, provoca una densidad de receptores inferior a la normal por lo que el individuo requiere una mayor estimulación para generar el efecto de placer, induciendo una alta ingesta de alimentos ricos en azúcares y grasas. De modo similar, variantes en el gen CD36 inducen preferencia por alimentos ricos en grasa, por variaciones en la percepción de la textura y el “flavor” dependiente del contenido graso de los alimentos, con mayor consumo y obesidad. Estos fenómenos subyacen en algunos individuos a la realimentación y recuperación de peso perdido tras dietas restrictivas (Barnard *et al.*, 2009; Busetto *et al.*, 2021; Egecioglu *et al.*, 2011; Keller *et al.*, 2012; Tan y Tucker, 2019).

La percepción del sabor y su influencia en las preferencias alimentarias varían entre individuos, debido a polimorfismos en genes que determinan el número de papilas fungiformes en la lengua (sensibilidad al sabor) y en genes que modulan la intensidad del efecto placentero; ambos determinantes del fenotipo gustativo. Por ejemplo, los genes T1R1, T1R2 y T1R3 codifican la síntesis de quimiorreceptores sensores a carbohidratos en boca, estómago intestinal y SNC, algunos como *Tas1R2* y *Tas1R3* perciben el sabor dulce, y sus variantes reducen la sensibilidad al sabor, por lo que requieren mayores concentraciones para lograr percibirlo. El gen *Tas1R3* determina el 16% de la variabilidad en la sensibilidad a la sacarosa. La variante rs307355 está asociada a menor sensibilidad a la sucrosa; para lograr el efecto placentero requieren elevados consumos que inducen obesidad. La variante Ille191Va también se asocia a la preferencia por alimentos de sabor dulce, induciendo la ingesta de grandes cantidades de alimentos palatables, que provocan sobrepeso u obesidad. El gen que codifica para la síntesis del receptor GNAT3 ( $\alpha$ -gustducina) determina el 13% de la variabilidad en la sensibilidad al sabor dulce entre los individuos, y

sus polimorfismos se asocian al aumento en el consumo de azúcares. Por otra parte, los genes SLC2A2 y SLC2A4 codifican para la síntesis de proteínas transportadoras de glucosa, y algunas variantes se asocian al consumo preferente de azúcares. El gen codificante del transportador de glucosa GLUT3 regula la preferencia por fructosa y glucosa, así como por bebidas endulzadas con tales azúcares, cuyo consumo suele ser elevado e induce obesidad. Por otro lado, la leptina normalmente inhibe la preferencia por el sabor dulce al alterar la transducción del sabor en los botones gustativos, como parte de sus mecanismos para evitar el aumento de adiposidad; sin embargo, las variantes LEP A19G (19GG) y LEPR R109K (109KK) se asocian al gusto por este sabor, contribuyendo a su preferencia, al consumo elevado de alimentos azucarados y a la obesidad (Eny *et al.*, 2010; Fushan *et al.*, 2010; Mizuta *et al.*, 2008; Tan y Tucker, 2019; Treesukosol *et al.*, 2011).

Variantes del gen que codifica al receptor a melanocortina 4 (MC4R) regulan la sensibilidad a la percepción táctil en la boca y lengua de la textura de los alimentos y de su temperatura; algunas se han asociado a preferencia por alimentos palatables que aportan energía en exceso. Otros genes regulan el metabolismo de carbohidratos y lípidos, y pueden influir en la regulación de la adiposidad y peso corporal asociados a las preferencias. Como el gen CREG que mencionamos predispone a obesidad por ingesta de grasa, mientras otros genes predisponen a obesidad por ingesta de carbohidratos. Así pues, las diferencias individuales en el número de receptores gustatorios debidos a polimorfismos en ciertos genes, están ligados a la generación de conductas adictivas a la comida, y a la alimentación hedónica que provocan obesidad, en quienes presentan polimorfismos de genes reguladores del metabolismo ahorradores de energía. Ya que algunos individuos pueden poseer polimorfismos que les aseguran un metabolismo rápido con el que gastan los excesos de energía aportados por el azúcar y la grasa, y no desarrollan obesidad. La nutrigenética revela el origen de las preferencias alimentarias, permite anticipar factores de riesgo comportamentales, conformación de dietas monótonas o con excesos, para prevenir el desarrollo de obesidad, carencias nutricionales o enfermedades relacionadas con la alimentación (Berthoud y Morrison, 2008; Endo *et al.*, 2022; Tan y Tucker, 2019).

Evolutivamente, el metabolismo y la conducta se han adaptado para sobrevivir, por lo que existen genes ahorradores de energía, incluso genes que inducen comportamientos de acaparamiento de comida en humanos y otros animales; actualmente, la abundancia de alimentos palatables muy energéticos dificulta resistirse a la influencia de tales genes. Aunado a ello, en cada individuo se conjugan historia de vida y contexto con sus estados internos, para configurar una particular manera de relacionarse con la comida, además de sus preferencias gustativas y de responder de forma individual a los nutrientes de acuerdo a su genotipo. Algunos individuos pueden presentar combinaciones de genotipos con variantes inductoras de preferencias por alimentos dulces y/o grasosos, además de polimorfismos asociados a defectos de la saciedad, y sumar otros genes polimórficos que les hacen aumentar su adiposidad y peso corporal al ingerir carbohidratos o grasas, que en conjunto determinan el fenotipo de obesidad poligenética, la más frecuente en la población y muy común en los mexicanos. Además, se añaden polimorfismos que predisponen a enfermedades dependientes de la forma de alimentarse, incrementando su vulnerabilidad a la diabetes, infartos, cáncer y otras. En ciertas ocasiones, los polimorfismos tienen efectos positivos; por ejemplo, el gen VGF codifica la síntesis del péptido nonacronímico, se expresa normalmente durante el ayuno para inducir hambre, mientras que un polimorfismo de este gen altera la secreción del péptido o la anula, evitando el efecto orexigénico y reduciendo la ingesta de alimentos, lo que mantiene a los sujetos portadores delgados, saludables y longevos. No es así para la mayoría de polimorfismos, por lo que es necesario identificarlos y establecer estrategias de abordaje de la problemática que generan en el comportamiento alimentario, la obesidad y las enfermedades que se les asocian. Así, la nutrigenética le apuesta a la nutrición personalizada, en la que se requiere prestar atención a las características individuales: *a*) sociodemográficas (sexo, edad, tiempo, recursos económicos, accesibilidad a productos, nivel de estudios, etc.), *b*) conductuales y psicoculturales (estilo de vida, preferencias alimentarias, adaptación a la dieta o dificultades en su seguimiento, etc.), y *c*) fenotípicas (estado fisiológico, metabolismo, peso, presencia o ausencia de hipercolesterolemia, hiperglucemia, enfermedades, etc.)

estrechamente ligadas a su genotipo (Bartness *et al.*, 2011; Flanagan *et al.*, 2021; Floris *et al.*, 2020; Remely *et al.*, 2015).

## Conclusiones

Los estudios de nutrigenética y nutrigenómica complementan a las neurociencias en el análisis de las individualidades del comportamiento alimentario, así como las interacciones entre el genotipo poblacional y su alimentación influida por factores culturales, para prever su vulnerabilidad a la alimentación inadecuada, a la obesidad y a las enfermedades; así como para prever el éxito en la adaptación a la dieta y lograr mayores efectos de la intervención nutricional. La comprensión del origen genético de ciertos patrones de alimentación y su relación con la salud de individuos o grupos poblacionales, es determinante para el diseño de estrategias de atención, por lo que debe ser parte del conocimiento y herramientas de los profesionales de salud y nutrición.

## Referencias

- Alcaráz, R. V. (2001). *Estructura y función del sistema nervioso. Recepción sensorial y estados del organismo*. Manual Moderno.
- Apovian, C. M. (2016). Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden. *American Journal of Management Care*, (22) S176-S185 <https://www.ajmc.com/view/obesity-definition-comorbidities-causes-burden>
- Baldini, G., & Phelan, K. D. (2019). The melanocortin pathway and control of appetite- progress and therapeutic implications. *Journal of Endocrinology*, 241(1), R1-R33. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0596>
- Barnard, N. D., Noble, E. P., Ritchie, T., Cohen, J., Jenkins, D. J., Turner-McGrievy, G., Gloede, L., Green, A. A., & Ferdowsian, H. (2009). D2 dopamine receptor Taq1A polymorphism, body weight, and dietary intake in type 2 diabetes. *Nutrition*, 25, 58-65.
- Bartness, T. J., Keen-Rhinehart, E., Dailey, M. J., & Teubner, B. J. (2011). Neural and hormonal control of food hoarding. *American*

- Journal of Physiology*, 301, R641-R55 <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00137.2011>
- Bastarrachea, R., Kent, J. W., Williams, J. T., Cai, G., Cole, S. A., & Comuzzie, A. G. (2006). The genetic contribution to obesity. En Bray, G. A, Ryan, D. H. (Eds.), *Overweight and the metabolic syndrome: from bench to bedside*. Springer.
- Berthoud, H. R., & Morrison, C. (2008). The brain, appetite, and obesity. *Annual Review Psychology*, 59, 55-92. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093551>
- Bonora, M., Patergnani, S., Rimessi, A., De Marchi, E., Suski, J. M., Bononi, A., Giorgi, C., Marchi, S., Missiroli, S., Poletti, F., Wieckowski, M. R., & Pinton, P. (2012). ATP synthesis and storage. *Purinergic Signalling*, 8, 343-357. <https://doi.org/10.1007/s11302-012-9305-8>
- Busetto, L., Bettini, S., Makaronidis, J., Roberts, C. A., Halford, J. C. G., & Batterham Y. R. (2021). Mechanisms of weight regain. *European Journal of Internal Medicine*, 93, 3-7.
- Cannon G., & Leitzmann, C. (2005). The new nutrition science project. *Public Health Nutrition*, 8(6A), 673-694. <https://doi.org/10.1079/PHN200581>
- Chávez, O. H., Vega, G. V. J., Sierra, A. D., Ramírez, F. S., & Hernández, M. Y. (2010). Fisiología del gusto. *Oral*, 11(35), 625-631. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=32967>
- Chen, Y., Essner, R. A., Kosar, S., Miller, O. H., Lin, Y., Mesgarzadeh, S., & Knight, Z. A. (2019). Sustained NPY signaling enables AgRP neurons to drive feeding. *Research Advance Neuroscience*. <https://doi.org/10.7554/eLife.46348>
- Choi, S., & Friso, S. (2010). Epigenetics: A new bridge between nutrition and health. *American Society for Nutrition. Advances in Nutrition*, 1, 8-16. <https://doi.org/10.3945/an.110.1004>
- Clavijo, M. M., & Carvajal, G. C. F. (2010). Obesidad y resistencia a la leptina. *Gaceta Médica Boliviana*, 33(1), 63-88. <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v33n1/a13.pdf>
- Dagher, A. (2009). The neurobiology of appetite: hunger as addiction. *International Journal of Obesity*, 33, S30-S33. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.69>

- Egecioglu, E., Skibicka, K., P., Hansson, C., Alvarez-Crespo, M., & Friberg, P. A. (2011). Hedonic and incentive signals for body weight control. *Reviews in endocrine metabolic disorder*, 3, 141-151. <https://doi.org/10.1007/s11154-011-9166-4>
- Endo, Y., Hashimoto, M., Kusudo, T., Okada, T., Takeuchi, T., Goto, A., & Yamashita, H. (2022). CREG1 improves diet-induced obesity via uncoupling protein 1-dependent manner in mice. *Genes Cells*, 27, 202-213. <https://doi.org/10.1111/gtc.12920>
- Eny, K. M., Wolever, T. M., Corey, P. N., & El-Sohemy, A. (2010). Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct population. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92, 1501-1510. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29836>
- Flanagan, A., Bechtold, D. A., Pot, G. K., & Johnston, J. D. (2021). Chrono-nutrition: From molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns. *Journal of Neurochemistry*, 157, 53-72. <https://doi.org/10.1111/jnc.15246>
- Floris, M., Cano, A., Porru, L., Addis, R., Cambedda, A., Idda, M. L., Steri, M., Ventura, C., & Maioli, M. (2020). Direct-to-Consumer Nutrigenetics Testing: An Overview. *Nutrients*, 12, 566. <https://doi.org/10.3390/nu12020566>
- Fushan, A. A., Simons, C. T., Slack, J. P., & Drayna, D. (2010). Association between common variation in genes encoding sweet taste signaling components and human sucrose perception. *Chemical Senses*, 35, 579-592. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjq063>
- Gerken, T., Girard, Y. C., & Tung, C. J. (2007). The obesity-associated gene FTO encodes for a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*, 328, 1469-1472. <https://doi.org/10.1126/science.1151710>
- González, H. M. E., Ambrosio, M. K. G., & Sánchez, E. S. (2006). Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Medigraphic VIII*, 3. <https://documentop.com/regulacion-neuroendocrina-del-hambre-la-saciedad-medigraphic/5a006a521723ddce7420e165.html>
- González-Jiménez, E., & Schmidt, J. (2012). Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético; factores y mecanismos

- implicados. *Nutrición Hospitalaria*, 27(6), 1850-1859. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6099>
- González, R. A., Becerra, M. S., Bascuñán, M. C., Rojas, R. G., Márquez, A. J. L., & Pacheco V. A. (2018). Polimorfismo rs17817449 del Gen FTO y su Influencia en variables antropométricas de jóvenes chilenos. rs17817449 Polymorphism of the FTO Gene and its influence on anthropometric variables of Young Chileans. *International Journal of Morphology*, 36(4), 1280-1284. <https://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v36n4/0717-9502-ijmorphol-36-04-01280.pdf>
- Grill, H. J. (2006). Distributed neural control of energy balance: contributions from hindbrain and hypothalamus. *Obesity. A Research Journal*, 14(S8), 216S-221S. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.312>
- Halford, J. C., & Blundell, J. E. (2000). Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Annals of Medicine*, 32(3), 222-232. <https://doi.org/10.3109/07853890008998829>
- Hazard, S. E., & Patel, S. B. (2007). Sterolins ABCG5 and ABCG8: regulators of whole body dietary sterols. *Pflugers Archives*, 453(5), 745-752. <https://doi.org/10.1007/s00424-005-0040-7>
- Heianza, Y., & Qi, L. (2017). Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity. *International Journal of Molecular Science*, 18, 787. <https://doi.org/10.3390/ijms18040787>
- Hernández, F. R. A. (2013). Genoma y ambiente en la génesis de la obesidad. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*, 7(1). <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2013/cgc131a.pdf>
- Hruby, A., Manson, J. E., Qi, L., Malik, V. S., Rimm, E. V., Sun, Q., Willett, W. C., & Frank, B. (2016). Determinants and Consequences of Obesity. *AJPH Special Section: Nurses' Health Study Contributions*, 106(9), 1656-1662. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303326>
- Jéquier, E., & Tappy, L. (1999). Regulation of Body Weight in Humans. *Physiology Review*, 79, 451-480. <https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.2.451>
- Kaput, J., & Rodriguez, R. L. (2004). Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiology and Genomics*, 16, 166-177. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00107>
- Keller, K. L., Liang, L. C., Sakimura, J., May, D., van Belle, C., Breen, C., Driggin, E., Tepper, B. J., Lanzano, P. C., Deng, L., & Chung, W. K.



- (2012). Common variants in the CD36 gene are associated with oral fat perception, fat preferences, and obesity in African Americans. *Obesity (Silver Spring)*, 20(5), 1066-1073. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.374>
- Konturek, S. J., Konturek, J. W., Pawlik, T., & Brzozowski, T. (2004). Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 55, 137-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082874/>
- Krebs, J. R. (2009). The gourmet ape: evolution and human food preferences. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90, 707S-711S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462B>
- López-Alonso, V. E., Mancilla-Díaz, J. M., Rito-Domingo, M., Escartín-Pérez, R. E., & Jiménez-Fujarte, A. G. (2009). Caracterización de la conducta alimentaria inducida por agonistas 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A y 5-HT2C. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 35, 13-30. <https://www.redalyc.org/pdf/593/59312304003.pdf>
- Mizuta, E., Kokubo, Y., Yamanaka, I., Miyamoto, Y., Okayama, A., Yoshimasa, Y., Tomoike, H., Morisaki, H., & Morisaki, T. (2008). Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Research*, 31, 1069-1077. <https://www.nature.com/articles/hr2008136>
- Nagase, H., Nakajima, A., Sekihara, H., York, D. A., & Bray, G. A. (2002). Regulation of feeding behavior, gastric emptying, and sympathetic nerve activity to interscapular brown adipose tissue by galanin and enterostatin: the involvement of vagal-central nervous system interactions. *Journal of Gastroenterology*, 37, 118-127. <https://doi.org/10.1007/bf03326430>
- Ordovás, J. M. *et al.*, & Corella, D. (2008). La revolución del genoma humano. ¿Qué significa genómica, epigenética, nutrigenómica, metabolómica? En Arola, L., Arroyo, E., Baiges, I., Bermejo, M., Boada, J., Belmonte, S. *Genética, Nutrición y Enfermedad*. EDIMSA. <http://www.genutren.es/actividades/LibroGenutren.pdf>
- Palou, A., & Bonet, M. L. (2013). Challenges in obesity research. *Nutrition Hospitalary*, 28, 144-153. <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/6930.pdf>

- Remely, M., Lovrecic, L., de la Garza, A. L., Migliore, L., Peterlin, B., Milagro, F. I., Martinez, A. J., & Haslberger, A. G. (2015). Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients. *British Journal of Pharmacology*, 172, 2756-2768. <https://doi.org/10.1111/bph.12854>
- Rushing, P. A., Hagan, M. M., Seeley, R. J., Lutz, T. A., & Woods, S. C. (2000). Amylin: a novel action in the brain to reduce body weight. *Endocrinology*, 141, 850-853. <https://doi.org/10.1210/endo.141.2.7378>
- Salamone, J. D., Correa, M., Farrar, A., & Mingote, S. M. (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology*, 191(3), 461-482. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0668-9>
- Saleh, M., Wheeler, M., & Chan, C. (2002). Uncoupling protein-2: evidence for its function as a metabolic regulator. *Diabetologia*, 45, 174-187. <https://doi.org/10.1007/s00125-001-0737>
- Schwartz, J. G. (2018). Roles for gut vagal sensory signals in determining energy availability and energy expenditure. *Brain Research*, 15, 151-153. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.04.004>
- Schwartz, M. W., Woods, S. C., Seeley, R. J., Barsh, G. S., Baskin, D. G., & Leibel, R. L. (2003). Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain? *Diabetes*, 52, 232-238. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.232>
- Secretaría de Salud (2013). NOM-043-SSA2-2012 de los servicios básicos de salud, promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. *Diario Oficial de la Federación*, 22 de enero de 2013. <https://www.cndh.org.mx/DocTR/2016/JUR/A70/01/JUR-20170331-NOR37.pdf>
- Tan, S. Y., & Tucker, R. M. (2019). Sweet taste as a predictor of dietary intake: A systematic review. *Nutrients*, 11(1), 94. <https://doi.org/10.3390/nu11010094>
- Thomas, M. A., & Xue, B. (2018). Mechanisms for AgRP Neuron-Mediated Regulation of Appetitive Behaviors in Rodents. *Physiology Behavior*, 190, 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.10.006>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Striatocortical pathway dysfunction in addiction and obesity: differences and similarities. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. <https://>

- [www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10409238.2012.735642?JournalCode=ibmg20](http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10409238.2012.735642?JournalCode=ibmg20)
- Treesukosol, Y., Smith, K. R., & Spector, A. C. (2011). The functional role of the T1R family of receptors in sweet taste and feeding. *Physiology Behavior*, *105*(1), 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.030>.
- Turenus, C. I., Htut, M. M., Prodon, D. A., Ebersole, P. L., Ngo, P. T., & Lara, R. N. (2009). GABA (A) receptors in the lateral hypothalamus as mediators of satiety and body weight regulation. *Brain Research*, *1262*, 16-24. <https://europepmc.org/article/MED/26442599>
- Zaki, M. E., Amr, K. S., & Abdel-Hamid, M. (2014). Evaluating the association of APOA2 polymorphism with insulin resistance in adolescents. *Meta Gene*, *2*, 366-373. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2014.04.007>
- Zheng, H., Lenard, N. R., Shin, A. C., & Berthoud, H. R. (2009). Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *International Journal of Obesity*, *33*, S8-S13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2838178/pdf/nihms-180298.pdf>