

Asociación entre los factores de la conducta alimentaria y la expresión del gen *DRD2*: Un estudio en gemelos monocigotos mexicanos

Alma Genis-Mendoza^{1,2}, Humberto Nicolini², Carlos Alfonso Tovilla-Zárate^{3*}, María Lilia López-Narváez⁴ y Thelma Beatriz González-Castro⁵

¹Hospital Infantil Juan N. Navarro, Secretaría de Salud; ²Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Ciudad de México; ³Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Comalcalco, Villahermosa, Tab.; ⁴Hospital General de Yajalón, Secretaría de Salud, Yajalón, Tuxtla Gutiérrez, Chis.; ⁵Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Cunduacán, Villahermosa, Tab. México

Resumen

Introducción: La conducta alimentaria en el humano es una conducta compleja, con factores psicológicos, sociales y culturales. Esta se compone del deseo de comer (reforzamiento/recompensa) y del control del acto de comer (control inhibitorio). Se conoce que al bloquear los receptores D2 postsinápticos del núcleo accumbens, se induce la disminución de la conducta de antojo. Para probar esta hipótesis medimos la expresión del gen *DRD2* y correlacionamos la expresión con los factores de alimentación en un grupo de gemelos mexicanos. **Métodos:** Se incluyeron 18 parejas de gemelos monocigotos ($n = 36$), criados juntos (al menos hasta los 18 años de edad). Originarios de la Ciudad de México. A los cuales se les aplicó el instrumento Tres Factores de Alimentación. **Resultados:** Se observó una correlación significativa entre el factor «no controlado» y la expresión del gen *DRD2* ($p < 0.03$). **Conclusión:** Por lo tanto, nosotros proponemos que la expresión del gen *DRD2* en los individuos está correlacionada al tipo de factor de alimentación.

PALABRAS CLAVE: Conducta alimentaria. Expresión. Gen *DRD2*. Gemelos.

Abstract

Introduction: The feeding behavior in humans is complex, with psychological, social, and cultural factors. This pathology consists of the desire to eat (reinforcement/reward) and the control of the act of eating (inhibitory control). It is well known that blocking post-synaptic D2 receptors in the nucleus accumbens induces a decrease of craving behavior. Due to this, to test hypothesis we measured the expression of the *DRD2* gene and the expression of the type of feeding factor in a group of Mexican twins. **Methods:** In the study were included 18 pairs of twins ($n = 36$), reared together (at least up to 18 years old); native to Mexico City; to whom we applied the three factors of food instrument. **Results:** We observed a significant correlation between the “uncontrolled” factor and expression of the *DRD2* gene ($p < 0.03$). **Conclusion:** Therefore, we propose that the expression of the *DRD2* gene in subjects is a linkage to the type of feeding factor. (Gac Med Mex. 2016;152:329-33)

Corresponding author: Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx

KEY WORDS: Eating behavior. Expression. *DRD2* gene. Twins.

Correspondencia:

*Carlos Alfonso Tovilla-Zárate
División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco
Ranchería Sur, Cuarta Sección
C.P. 86650, Comalcalco, Villahermosa, Tab., México
E-mail: alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 06-02-2015
Fecha de aceptación: 20-04-2015

Introducción

La conducta alimentaria en el humano se ha transformado de ser una actividad principalmente fisiológica (obtención de requerimientos nutricionales), a ser una conducta compleja con matices y factores psicológicos, sociales y culturales¹.

Se sugiere que la progresiva industrialización-comercialización de los alimentos, unido a la falta de un control de la conducta alimenticia, conllevan tanto la inadecuada nutrición como el sobrepeso². De igual manera, el adecuado balance neurocognitivo en la conducta alimentaria entre el deseo de comer (reforzamiento/recompensa) y el control del acto de comer (control inhibitorio) es necesario para evitar el sobrepeso y que el debilitamiento del control inhibitorio, a favor del sistema de reforzamiento/recompensa, provocaría conductas compulsivas durante la alimentación³.

La literatura sugiere la implicación del sistema dopaminérgico en la regulación de la conducta alimenticia^{4,5}. El mecanismo propuesto tiene como hipótesis que personas que poseen una escasez de dopamina y/o de receptores dopaminérgicos podrían estar predispuestas al consumo de cualquier sustancia que active la liberación de dopamina. Entre los estimulantes usados con mayor frecuencia se observa: la comida, el alcohol, uso de opiáceos, y la nicotina. La utilización aguda de estas sustancias provoca una sensación de bienestar en el individuo³.

Algunos estudios han evaluado la asociación entre el receptor a dopamina *DRD2* y sugieren que este gen podría estar asociado con obesidad y trastornos en la conducta alimentaria⁶⁻⁹. En este sentido, se conoce que al bloquear los receptores D2 postsinápticos del núcleo accumbens, se induce la disminución de la conducta de antojo^{3,5,10}.

Por otro lado, la literatura clasifica la conducta alimentaria en tres factores: control cognitivo, comedores no controlados, y comedor emocional^{11,12}. En esta idea, se sugiere que sujetos con característica de control cognitivo prefieren comida «saludable», sin embargo pueden asociarse a excesiva restricción de alimentos^{11,13,14}. Individuos con característica «no controlados» prefieren comidas grasosas y saladas, estos sujetos suelen presentar compulsividad para comer. Finalmente, los individuos de tipo «emocional» tienden a comer más en respuesta a estrés y emociones^{15,16} y prefieren alimentos muy elaborados como pasteles y bocadillos¹⁴.

Por lo tanto, nosotros hipotetizamos que la expresión del gen *DRD2* en los individuos está correlacionada al tipo de factor de alimentación. Para probar esta hipótesis medimos la expresión del gen *DRD2* y correlacionamos la expresión con los factores de alimentación en un grupo de gemelos monocigotos mexicanos.

Método

Muestra

Se incluyeron 18 parejas de gemelos ($n = 36$), criados juntos (al menos hasta los 18 años de edad). Originarios de la Ciudad de México. Para probar la monocigotidad en los gemelos, a cada par se realizaron pruebas de ADN acorde al kit AmpF1STR identifier® (Applied Biosystem) según instrucciones del fabricante. Los sujetos se seleccionaron a partir del mes de julio de 2009 a agosto de 2010 en la clínica de estudios médicos Carracci, en la Ciudad de México.

Declaración ética

Este estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación del Grupo médico Carracci. Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio.

Colección de datos

Los sujetos de estudio fueron entrevistados para diagnosticar patología mental previa o actual según el DSM-IV¹⁷. Solo individuos sin patología psiquiátrica fueron incluidos en el estudio. Se obtuvo la información socio-demográfica y antropométrica de los sujetos. La información socio-demográfica fue obtenida en base a otros estudios reportados en la literatura¹⁸. Esta incluyó: Fecha de nacimiento, género, estado civil, ocupación, escolaridad y consumo de tabaco. Medidas antropométricas: Los parámetros antropométricos incluyeron peso, talla y presión arterial, acorde a la regla oficial mexicana. La medida fue colectada tal como es reportado en otros estudios¹⁹.

Medición de las conductas de alimentación

A los sujetos se les aplicó el instrumento Tres Factores de Alimentación²⁰ versión en español²¹. Este instrumento permite determinar tres factores: restricción cognitiva (capacidad de inhibir la tendencia a comer),

Tabla 1. Edad, índice de masa corporal y variación en el índice de masa corporal de la muestra de gemelos mexicanos

	Total n = 18 gemelos		Hombre n = 9 gemelos		Mujer n = 9 gemelos	
	Promedio	D.E.	Promedio	D.E.	Promedio	D.E.
Edad	28.6	7.45	28.73	7.61	28.83	7.44
IMC	24.95	4.93	24.76	5.12	24.57	4.89
Δ IMC	2.50	2.20	2.28	1.95	2.61	2.26

IMC: índice de masa corporal; Δ IMC: variación del índice de masa corporal; D.E.: desviación estándar.

no controlados (compulsividad para comer), y tipo emocional (dominancia de la experiencia de hambre para iniciar a comer).

Análisis de expresión

El análisis de expresión genética se realizó en el laboratorio de genómica de las enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas del Instituto de Medicina Nacional. El ARN total fue extraído a partir de linfocitos usando el reactivo de trizol (Invitrogen, Toluca, México), de conformidad con las instrucciones del fabricante y cuantificado mediante fluorimetría usando el kit Quanta-iT Ribogreen Assay (Invitrogen). La lectura del ARN se cuantificó en el fluorómetro (Ex = 485 nm, Em = 538 nm). En todos los casos, el ARN fue evaluado por electroforesis en gel de agarosa, teñido con bromuro de etidio para evaluar su integridad (Nicolini, et al., 2012). La síntesis de ADNc se realizó a partir del kit SuperScript™ III First-Strand Synthesis Super-Mix (Invitrogen). Según instrucciones del fabricante. La expresión del gen *DRD2* se determinó en un equipo 7500 Real Time PCR System (Applied Biosystems) usando sondas TaqMan® Human *DRD2* FAM (Hs00241436-m1) en ensayos multiplex (por triplicado), usando como gen endógeno ARN ribosomal.

Para el análisis de la expresión genética se utilizó el método $2^{-\Delta\Delta CT}$ (Schmittgen, et al., 2007). El $2^{-\Delta\Delta CT}$ se ha utilizado para calcular la expresión relativa de los genes evaluados. Los datos del presente estudio se presentan como el cambio de la expresión de los genes diana en linfocitos de sangre periférica, normalizado con el gen endógeno (*18s*). Los datos de la PCR en tiempo real fueron representados como valores CT, donde CT se define como el umbral del ciclo durante la amplificación de PCR en la que se detectó por primera vez el producto. Se calculó el promedio CT para cada una de las muestras de cada uno de los pares de gemelos, del gen endógeno y del diana, la ΔCT se determinó

como (la media de los CT del gen diana de los triplicados) menos (la media de los valores de C). El $\Delta\Delta CT$ representa la diferencia entre los pares de gemelos, según los cálculos de la fórmula $\Delta\Delta CT = (\Delta CT \text{ de gemelos con mayor índice de masa corporal} - \Delta CT \text{ del otro gemelo})$.

El número de veces que se expresa un gemelo con respecto al otro se obtiene por medio de la fórmula $2^{-\Delta\Delta CT}$, en donde, si el valor obtenido se expresa más o menos con respecto a su gemelo, se define como aumento en expresión de ARN si el valor de $N \geq 1.0$ veces y disminución de la expresión de ARN si $N \leq 1.0$ veces (Nicolini, et al., 2012). El valor delta entre los gemelos se obtuvo tomando en cuenta el índice de masa corporal (IMC), de tal manera que el gemelo que tuvo mayor IMC se sobrepresó o subexpresó con relación al de menor IMC.

Análisis estadístico

Se usó estadística descriptiva para caracterizar la población estudio. Se determinó el coeficiente de variación (desviación típica entre la media, por 100) para homogeneizar los grupos en estudio. El coeficiente de correlación de Pearson se calculó para observar la correlación entre la expresión genética y el tipo de conducta alimentaria presentada en los individuos. El valor $p \leq 0.05$ se consideró significativo.

Resultados

De los 36 participantes, el 46.92% presentó sobrepeso y obesidad. La menor diferencia entre gemelos en el IMC fue de 0.43 y el máximo fue de 7.83. La edad promedio de la muestra fue 28.36 años \pm 7.45. Las características de edad y el IMC y la diferencia en el IMC de los gemelos incluidos en el estudio acorde al género se presenta en la tabla 1.

El coeficiente de variación más homogéneo de los tres factores de alimentación fue el tipo no controlado

Tabla 2. Correlación entre los factores de alimentación y la expresión del gen *DRD2* en población mexicana

Factores de alimentación	Correlación de Pearson	Significancia (2 colas)
Restricción cognitiva	0.005	0.97
No controlado (impulsividad)	-0.36	0.03
Emocional	-0.03	0.84

(38.18). Mientras que el tipo restricción cognitiva (42.74) y tipo emocional (48.27) fueron mayores.

Al estudiar la muestra de manera independiente, se observó una correlación significativa entre el factor «no controlado» y la expresión del gen *DRD2* ($p < 0.03$) (Tabla 2). Al analizar el aporte gemelar, la expresión del gen *DRD2* no se correlacionó significativamente con los tipos de alimentación.

Discusión

El objetivo del estudio fue correlacionar la expresión del gen *DRD2* y los factores de alimentación en gemelos monocigotos mexicanos. Individuos que presentaron el factor «no controlado» presentaron mayor expresión del gen *DRD2*. La expresión del gen *DRD2* ha sido ampliamente estudiada en el humano, y ha sido consistentemente relacionada con diversas conductas incluyendo las adictivas^{3,22}. Recientemente se considera la alimentación excesiva como una conducta adictiva³. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa la relación de los perfiles de expresión de gen *DRD2* y conductas alimentarias en población mexicana. Los resultados indican que esta relación es específica para el gen *DRD2*, ya que otros estudios no han encontrado esta relación con otros subtipos de receptores como el *DRD3*²³.

Los resultados presentados en este trabajo están acorde a los reportados en la literatura³. En el sentido que la expresión genética del gen *DRD2* se encuentra directamente relacionada con la compulsividad, que es la principal característica del factor «no controlados». Es decir, a mayor expresión del gen *DRD2*, mayor conducta de compulsividad al comer; por tanto, mayor predisposición a tener sobrepeso u obesidad. La literatura sugiere que la conducta puede participar en la expresión génica²⁴. Sin embargo, en el análisis por gemelos no observamos correlación

estadísticamente significativa entre la expresión de *DRD2* y los factores de alimentación. Nosotros consideramos que el tamaño de la muestra ($n = 18$ gemelos) puede influir en el resultado. Por lo que son necesarios estudios que evalúen esta correlación utilizando n de mayor tamaño.

Una fortaleza del estudio es el tipo de muestra que se empleó: gemelos monocigotos. Este tipo de estudios aporta datos sobre la homogeneidad de la carga genética-parental-ambiental que se puede conseguir en una muestra con gemelos criados juntos y las conductas alimentarias²⁰. De igual manera, este abordaje del sobrepeso y obesidad y su correlación con la expresión génica abre la posibilidad a alternativas de tratamiento farmacológico o genómico⁵. Por otro lado, algunas limitaciones en el estudio son: 1) el tamaño de la muestra. 2) Los datos perinatales de los gemelos como es nacer con obesidad y su correlación con la expresión de *DRD2* no fueron incluidos en el estudio.

En conclusión, los resultados de este estudio presentan evidencia de la participación de la vía dopaminérgica y la satisfacción en la alimentación. Esta evidencia debe ser considerada en los esfuerzos al controlar el peso corporal en la población en general. Futuros estudios con mayor tamaño de muestra son necesarios para replicar estos resultados.

Agradecimientos

Al Instituto de Ciencia y Tecnología del Distrito Federal (ICYTDF), por el financiamiento otorgado a este proyecto (ICYTDF/282/2009).

Bibliografía

1. Sánchez-Carracedo D, Raich R, Figueras M, Torras J, Mora M. Adaptación preliminar del cuestionario de alimentación de Stunkard y Messick (Three Factor Eating Questionnaire, TFEQ) con una muestra española universitaria. *Psicología Conductual*. 1999;7:393-413.
2. Tudor-Locke C, Bell RC, Myers AM, et al. Controlled outcome evaluation of the First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type II diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:113-9.
3. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:15037-42.
4. Carpenter CL, Wong AM, Li Z, Noble EP, Heber D. Association of dopamine D2 receptor and leptin receptor genes with clinically severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:E467-73.
5. Blum K, Chen AL, Chen TJ, et al. Activation instead of blocking mesolimbic dopaminergic reward circuitry is a preferred modality in the long term treatment of reward deficiency syndrome (RDS): a commentary. *Theor Biol Med Model*. 2008;5:24.
6. Genis-Mendoza AD, Tovilla-Zárate CA, Nicolini H. Avances en genómica de los trastornos de la conducta alimentaria. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2013;42:350-5.
7. Groleau P, Steiger H, Joobner R, et al. Dopamine-system genes, childhood abuse, and clinical manifestations in women with Bulimia-Spectrum Disorders. *J Psychiatr Res*. 2012;46:1139-45.
8. Noble EP, Noble RE, Ritchie T, et al. D2 dopamine receptor gene and obesity. *Int J Eat Disord*. 1994;15:205-17.

A. Genis-Mendoza, et al.: Asociación entre los factores de la conducta alimentaria y la expresión del gen *DRD2*

9. Wang TY, Lee SY, Chen SL, et al. Association between *DRD2*, 5-HTTL-PR, and *ALDH2* genes and specific personality traits in alcohol- and opiate-dependent patients. *Behav Brain Res.* 2013;250:285-92.
10. Finlayson G, King N, Blundell J. The role of implicit wanting in relation to explicit liking and wanting for food: implications for appetite control. *Appetite.* 2008;50:120-7.
11. Chacko SA, Chiodi SN, Wee CC. Recognizing disordered eating in primary care patients with obesity. *Prev Med.* 2015;72:89-94.
12. Karlsson J, Persson LO, Sjostrom L, Sullivan M. Psychometric properties and factor structure of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) in obese men and women. Results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:1715-25.
13. Beiseigel JM, Nickols-Richardson SM. Cognitive eating restraint scores are associated with body fatness but not with other measures of dieting in women. *Appetite.* 2004;43:47-53.
14. de Lauzon-Guillain B, Basdevant A, Romon M, Karlsson J, Borys JM, Charles MA. Is restrained eating a risk factor for weight gain in a general population? *Am J Clin Nutr.* 2006;83:132-8.
15. Cappelleri JC, Bushmakina AG, Gerber RA, et al. Psychometric analysis of the Three-Factor Eating Questionnaire-R21: results from a large diverse sample of obese and non-obese participants. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:611-20.
16. Ozier AD, Kendrick OW, Leeper JD, Knol LL, Perko M, Burnham J. Overweight and obesity are associated with emotion- and stress-related eating as measured by the eating and appraisal due to emotions and stress questionnaire. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:49-56.
17. APA. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV). American Psychiatric Association. Editorial Masson, España; 1995.
18. Narain R, Sardana S, Gupta S, Sehgal A. Risk factors associated with tobacco habits among adolescents: a cross-sectional school-based study. *Natl Med J India.* 2013;26:197-202.
19. Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Peralta Jimenez Y, et al. Prevalence of Anxiety and Depression among Outpatients with Type 2 Diabetes in the Mexican Population. *PLoS One.* 2012;7:e36887.
20. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res.* 1985;29:71-83.
21. Jauregui-Lobera I, Garcia-Cruz P, Carbonero-Carreno R, Magallares A, Ruiz-Prieto I. Psychometric properties of Spanish version of the Three-Factor Eating Questionnaire-R18 (TFEQ-Sp) and its relationship with some eating- and body image-related variables. *Nutrients.* 2014;6:5619-35.
22. Gardner EL. Addiction and brain reward and anti-reward pathways. *Adv Psychosom Med.* 2011;30:22-60.
23. Bruins-Slot L, Gorwood P, Bouvard M, et al. Lack of association between anorexia nervosa and *D3* dopamine receptor gene. *Biol Psychiatry.* 1998;43:76-8.
24. Myhre R, Kratz M, Goldberg J, et al. A twin study of differences in the response of plasma ghrelin to a milkshake preload in restrained eaters. *Physiol Behav.* 2014;129:50-6.