

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Curso Nutrigenomica y Avanzado

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Dr. Jose Serrano Casasola

Departamento de Formación Instituto Nutrigenomica

Instituto 
NutriGenómica

Nutrigenómica y mecanismo de regulación de la saciedad

Índice

1. Fisiología de los mecanismos de regulación de la saciedad
2. Variaciones monogénicas relacionadas con la saciedad y el control de la ingesta
3. Variaciones en el sentido del gusto y la ingesta de alimentos
4. Polimorfismos relacionados con hormonas de saciedad intestinales
5. Estudios de análisis amplios del genoma e identificación de posibles vías implicadas
6. Sugerencia de tratamientos nutricionales
7. Conclusiones

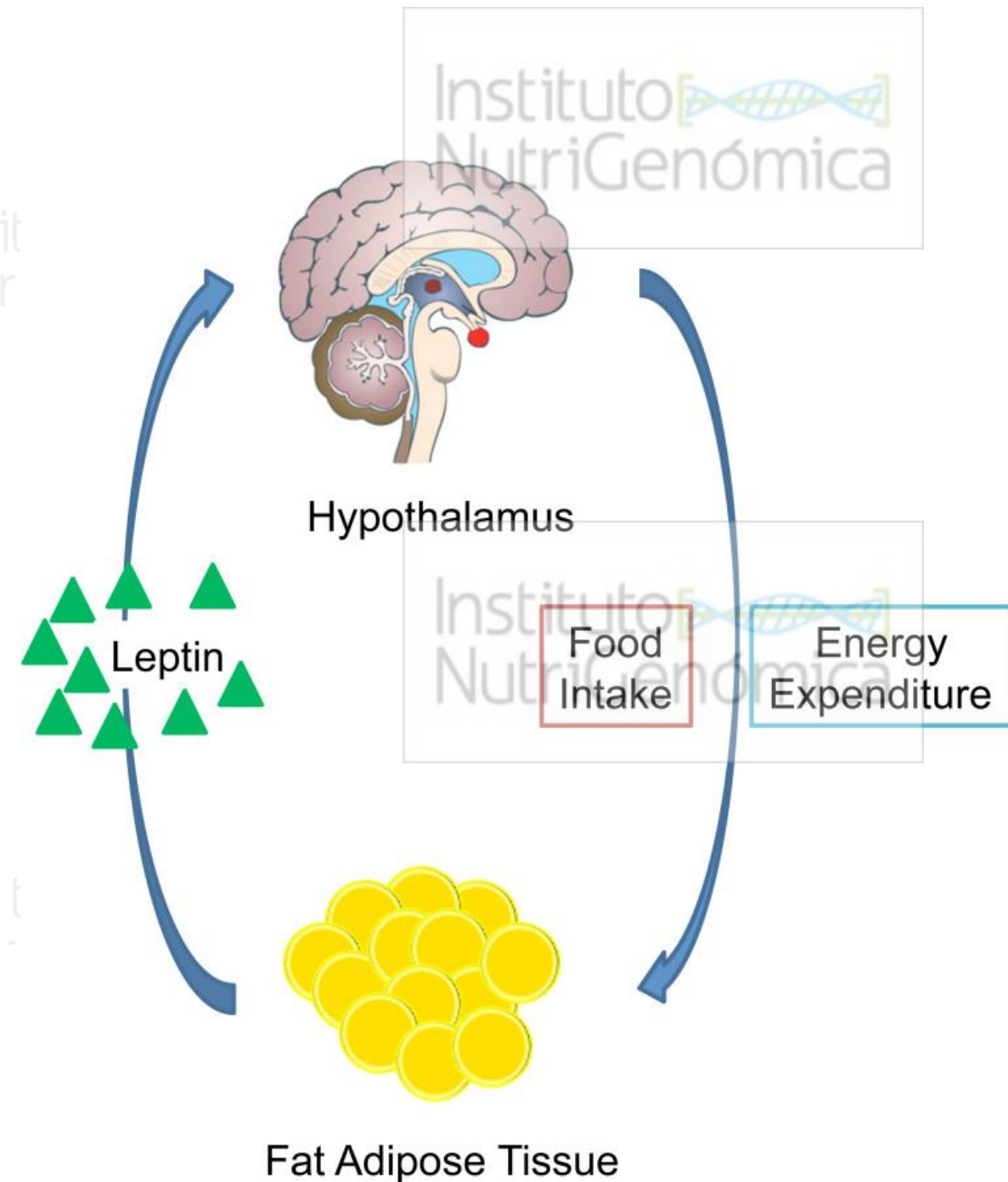
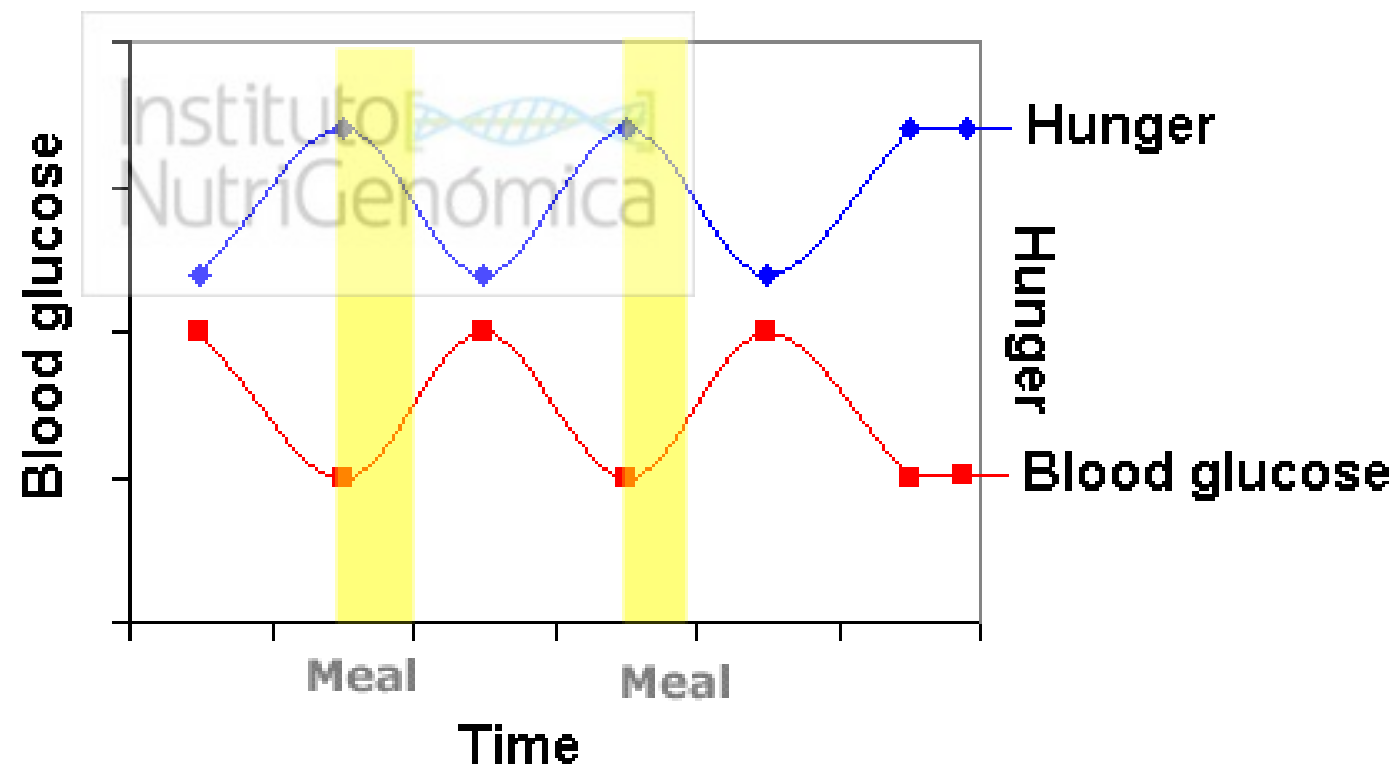
Entendiendo la saciedad, ¿cuál es su función?

- **Mejor aprovechamiento de los nutrientes**
 - Regulando la motilidad
 - Regulando las secreciones
 - Limita la cantidad de nutrientes que llegan el TGI, mejorando absorción
 - Evita efectos adversos del sobre-consumo
- **Evita niveles elevados de glicemia**
(control glicémico-hipotálamo)
- **Evita sobre-almacenamiento de nutrientes** (control tejido adiposo, leptina, adiponectina)
 - Insulinorresistencia
 - Hipertrofia adipocitos

REGULATION OF ENERGY INTAKE AND THE BODY WEIGHT: THE GLUCOSTATIC THEORY AND THE LIPOSTATIC HYPOTHESIS

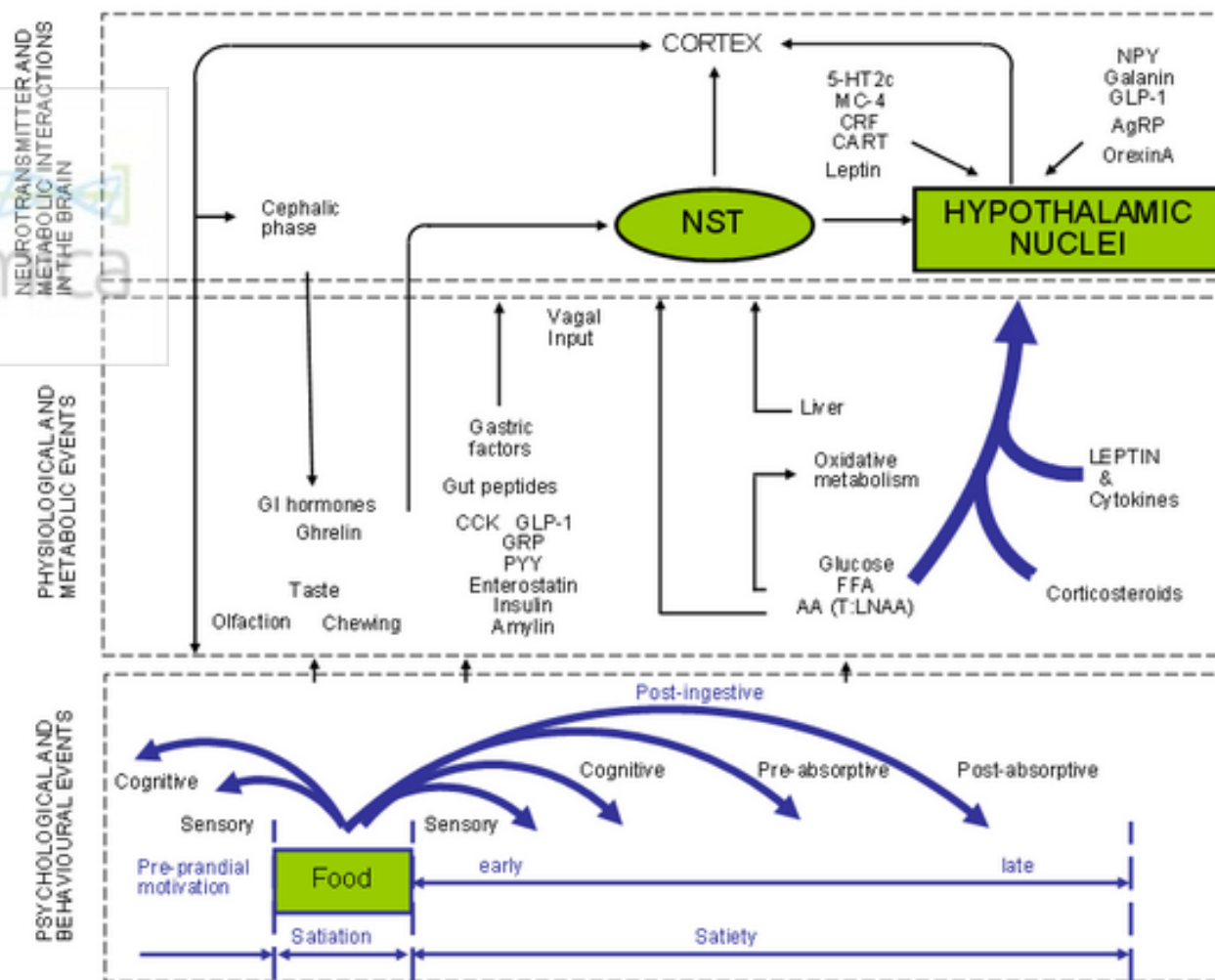
Jean Mayer, 1955

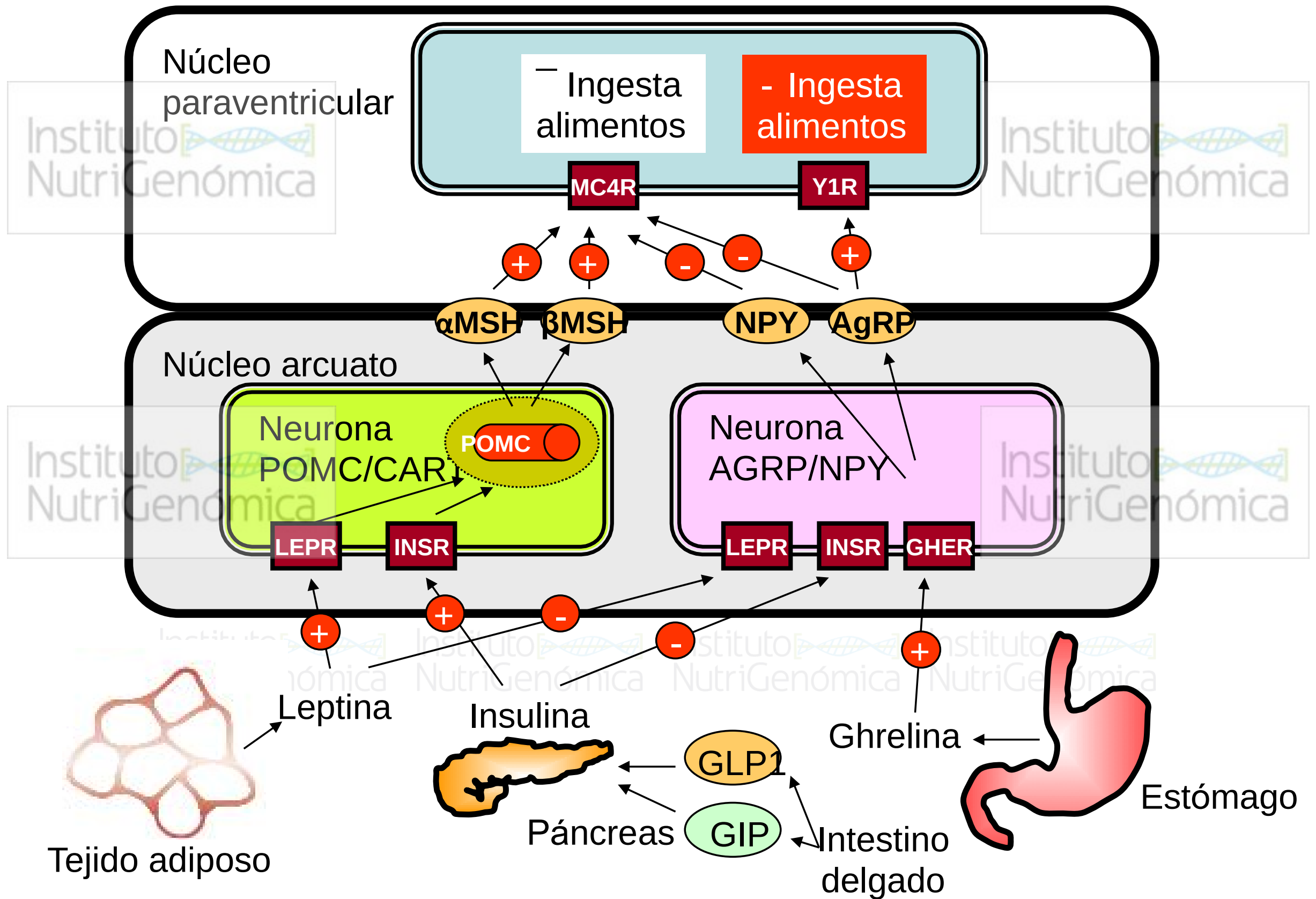
Glucostatic Theory of Hunger



Satiation: procesos que promueven el final de la ingesta de alimentos

Satiety: procesos postprandiales que afectan el tiempo de aparición del hambre, o el inicio de una nueva etapa de ingestión de alimentos





Nutrigenómica y mecanismo de regulación de la saciedad

Índice

1. Fisiología de los mecanismos de regulación de la saciedad
2. Variaciones monogénicas relacionadas con la saciedad y el control de la ingesta
3. Variaciones en el sentido del gusto y la ingesta de alimentos
4. Polimorfismos relacionados con hormonas de saciedad intestinales
5. Estudios de análisis amplios del genoma e identificación de posibles vías implicadas
6. Sugerencia de tratamientos nutricionales
7. Conclusiones

Rare genetic forms of obesity: Clinical approach and current treatments in 2016

(Huvenne et al, 2016)

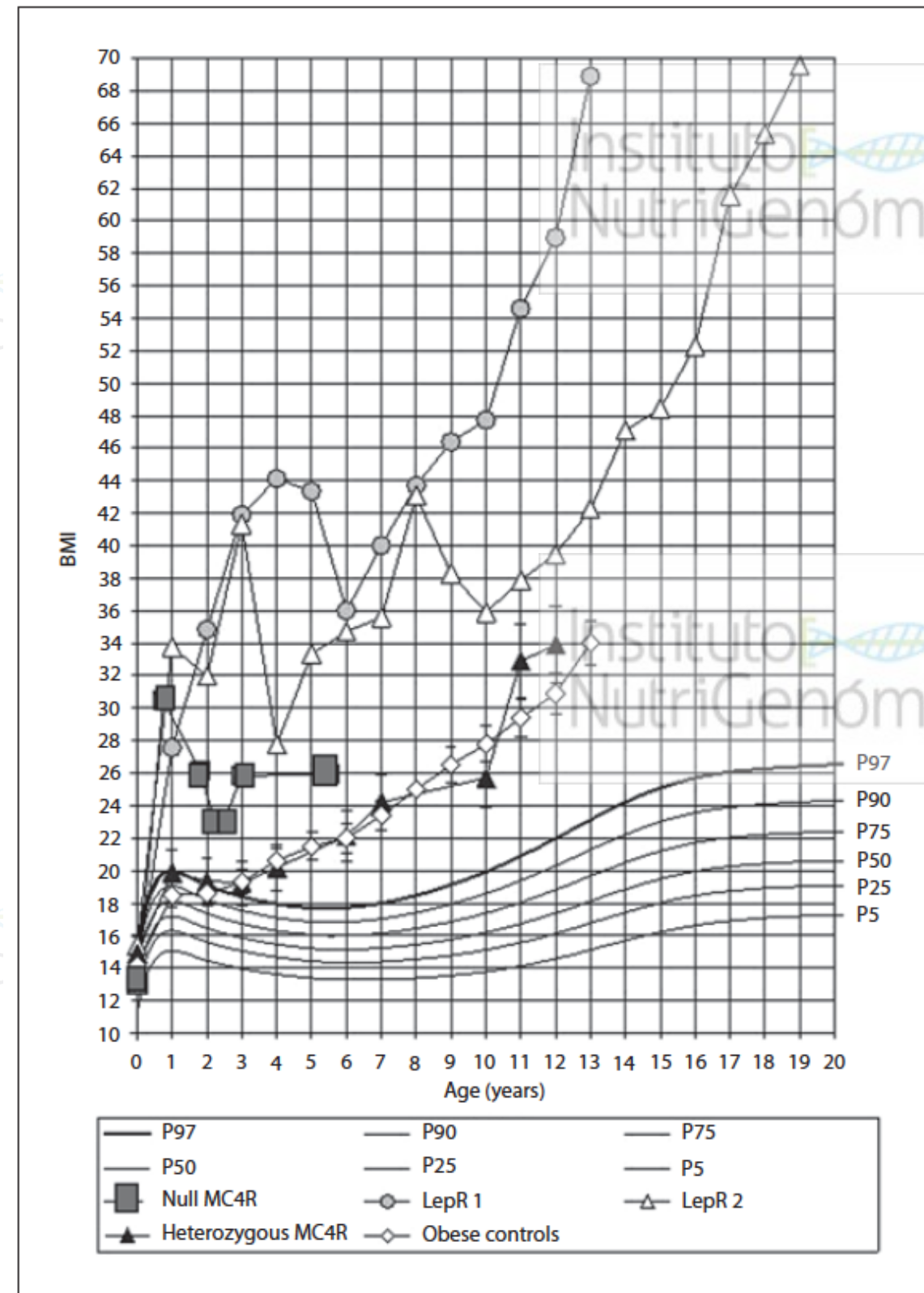
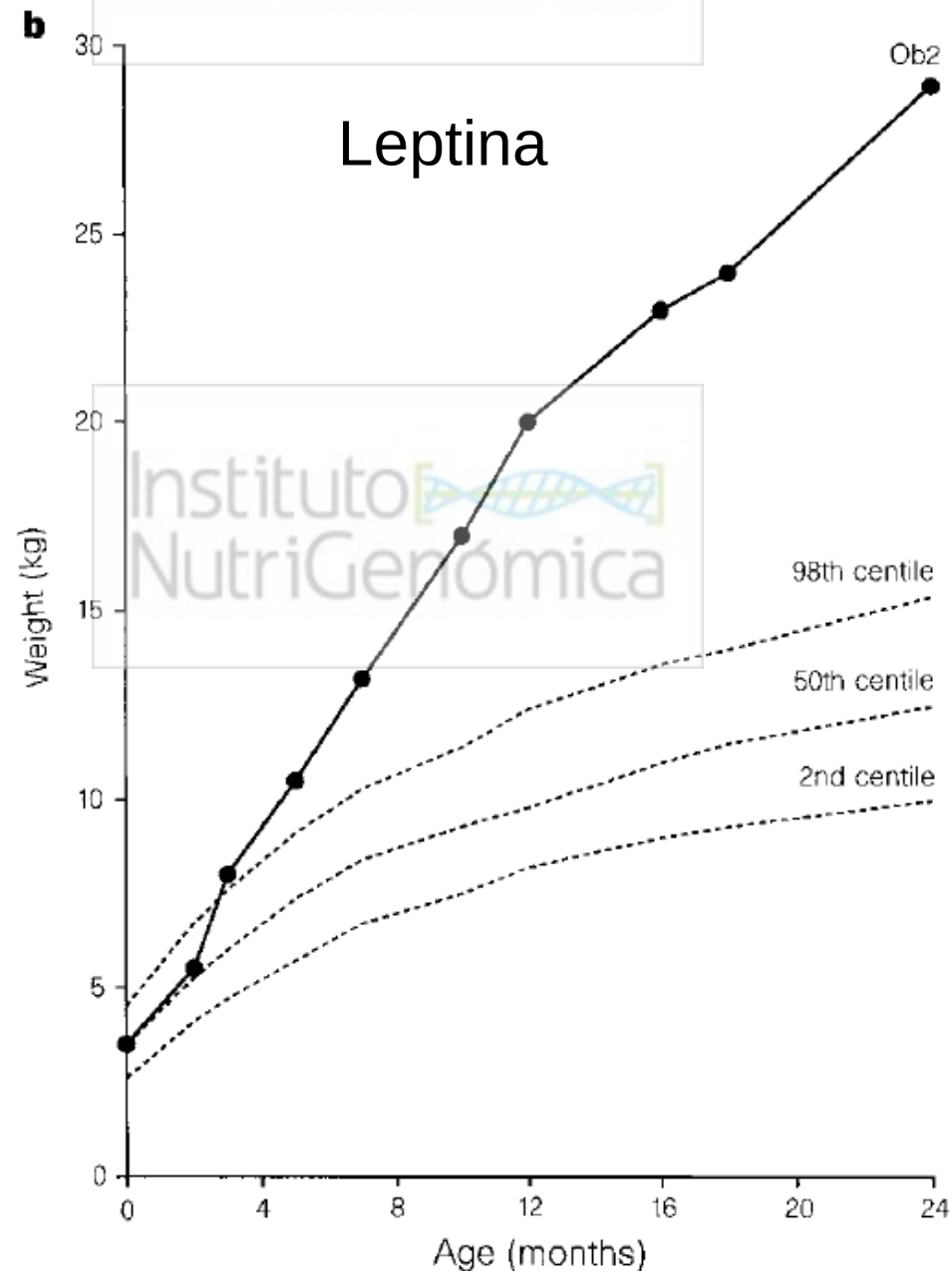
Obes Factss 2016:9:158-176

Gen	Tipo mutación	Prevalencia	Obesidad
Leptina	Homocigota	Menos de 100 pacientes diagnosticados en el mundo	Severa, desde los primeros días de vida
LEPR	Homocigota	2-3% de los pacientes con obesidad temprana severa	Severa, desde los primeros días de vida
POMC	Homocigota o heterocigota	Menos de 10 pacientes diagnosticados en el mundo	Severa, desde los primeros meses de vida
PCSK1	Homocigota o heterocigota	Menos de 20 pacientes diagnosticados en el mundo	Severa, ocurriendo durante la niñez
SIM1	Translocación entre chr 1922.1 y 6q16.2	Menos de 50 pacientes diagnosticados en el mundo	Severa, ocurriendo durante la niñez
NTRK2	Heterocigota	Menos de 10 pacientes diagnosticados en el mundo	Severa, desde los primeros meses de vida

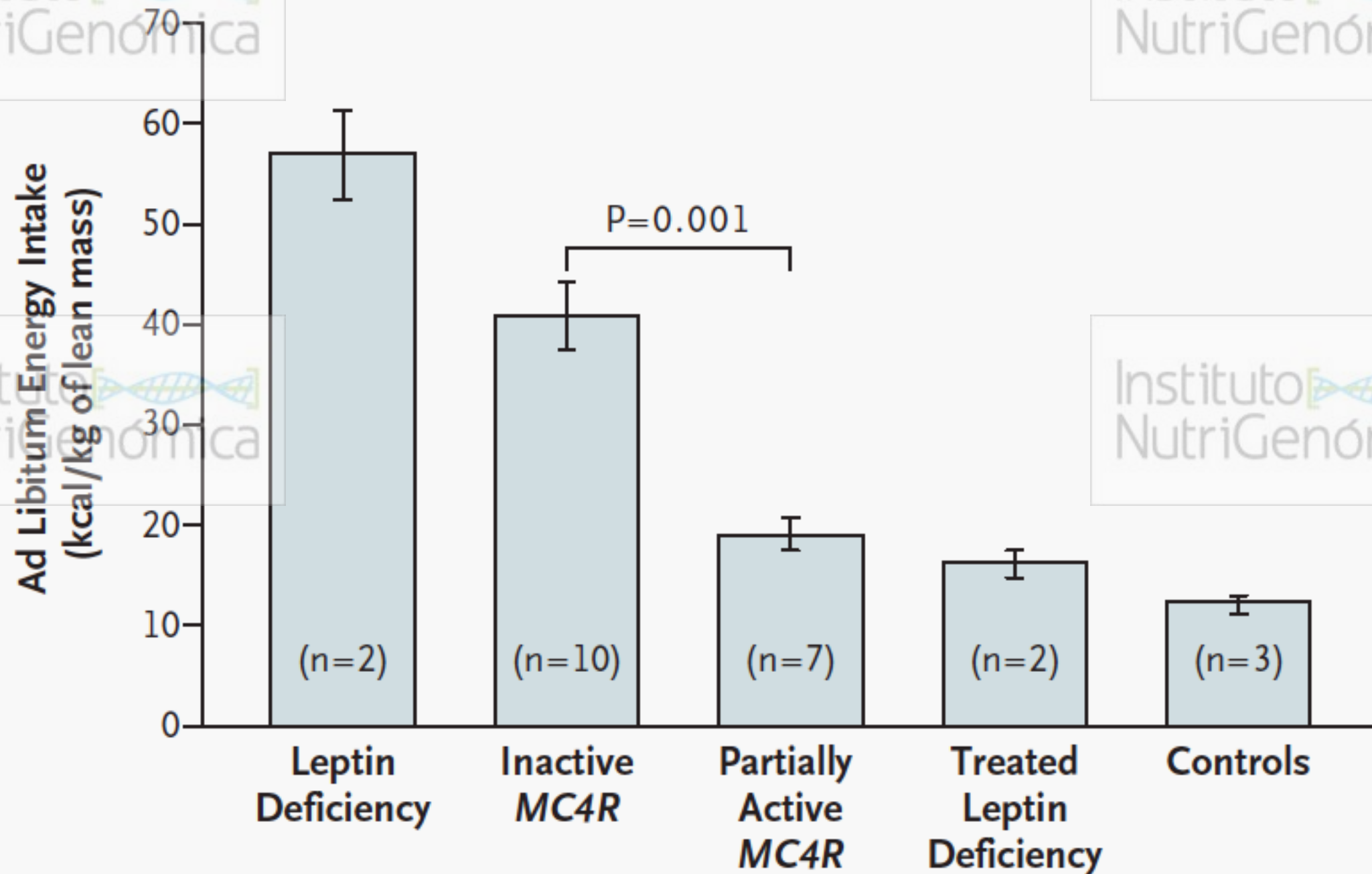
Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans

(Montague et al, 1997)

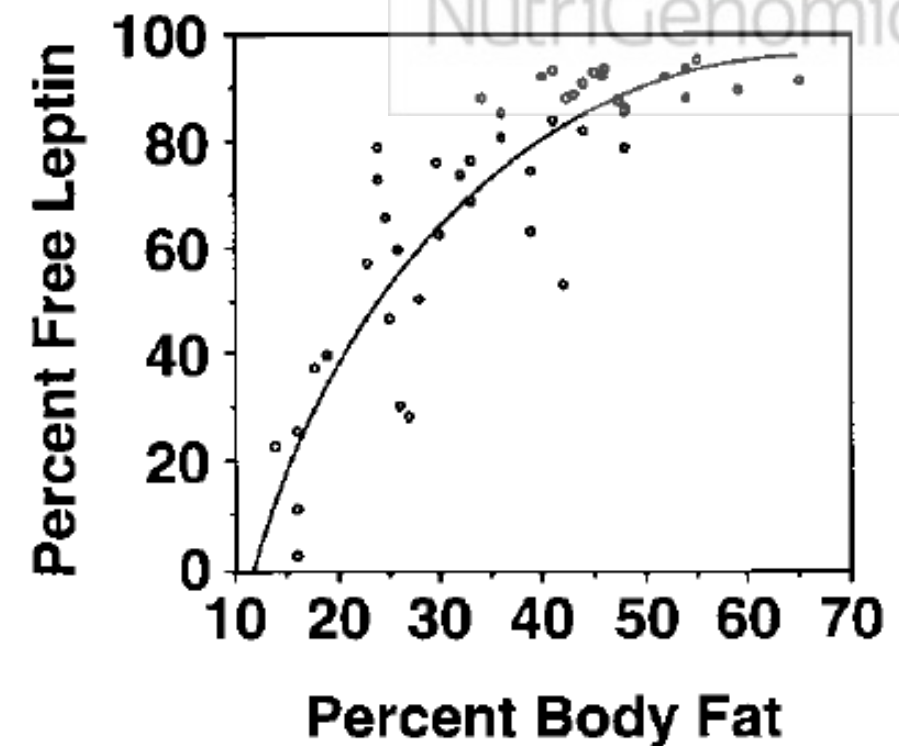
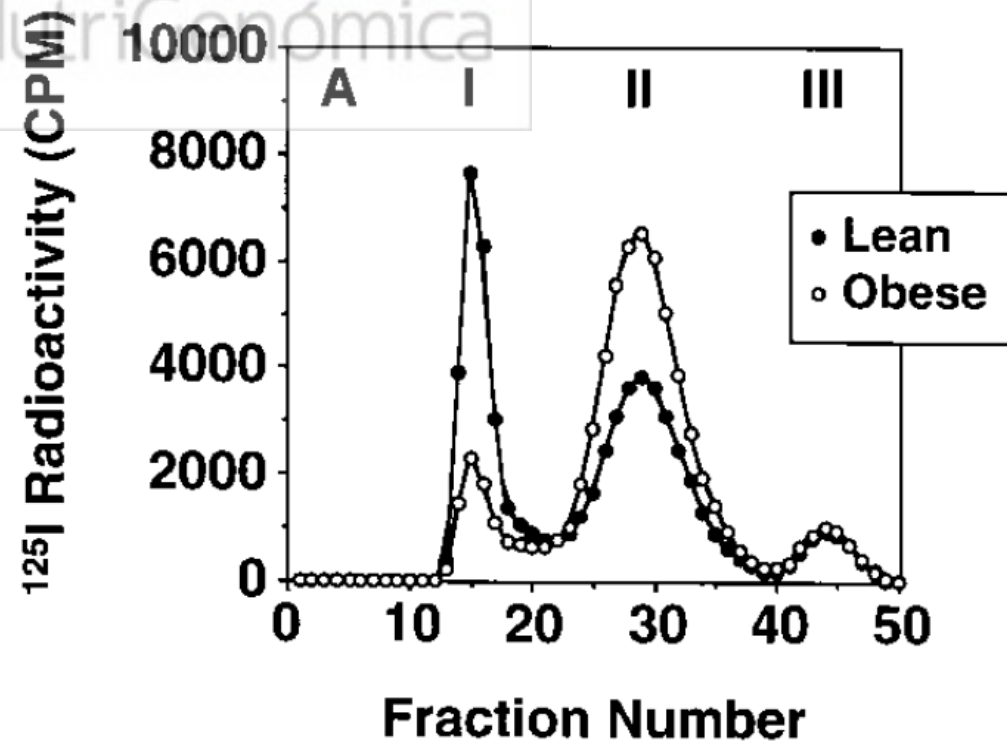
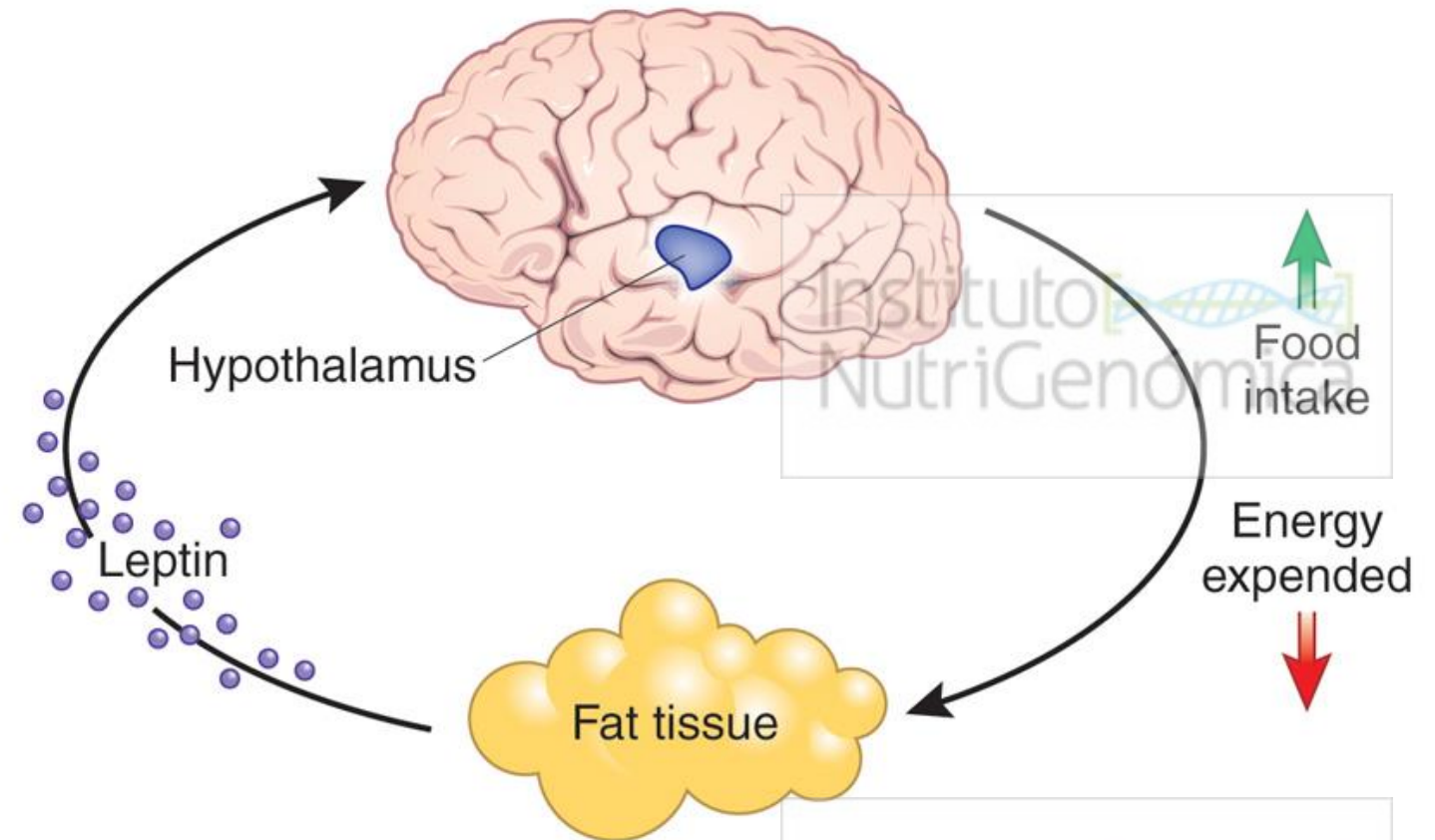
Nature, Vol 387, 903-908



Efecto de deficiencias en mecanismos de control de la saciedad en la ingesta de energía



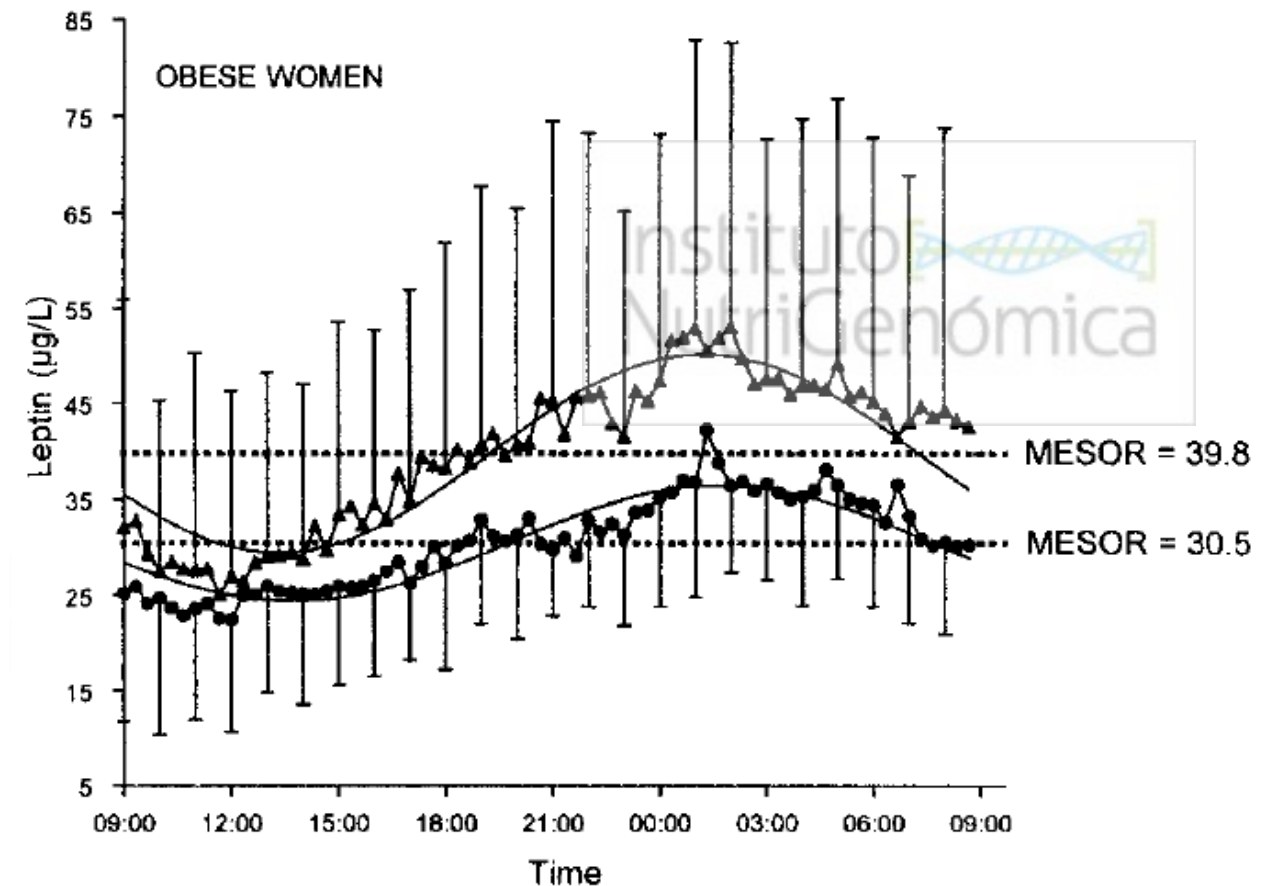
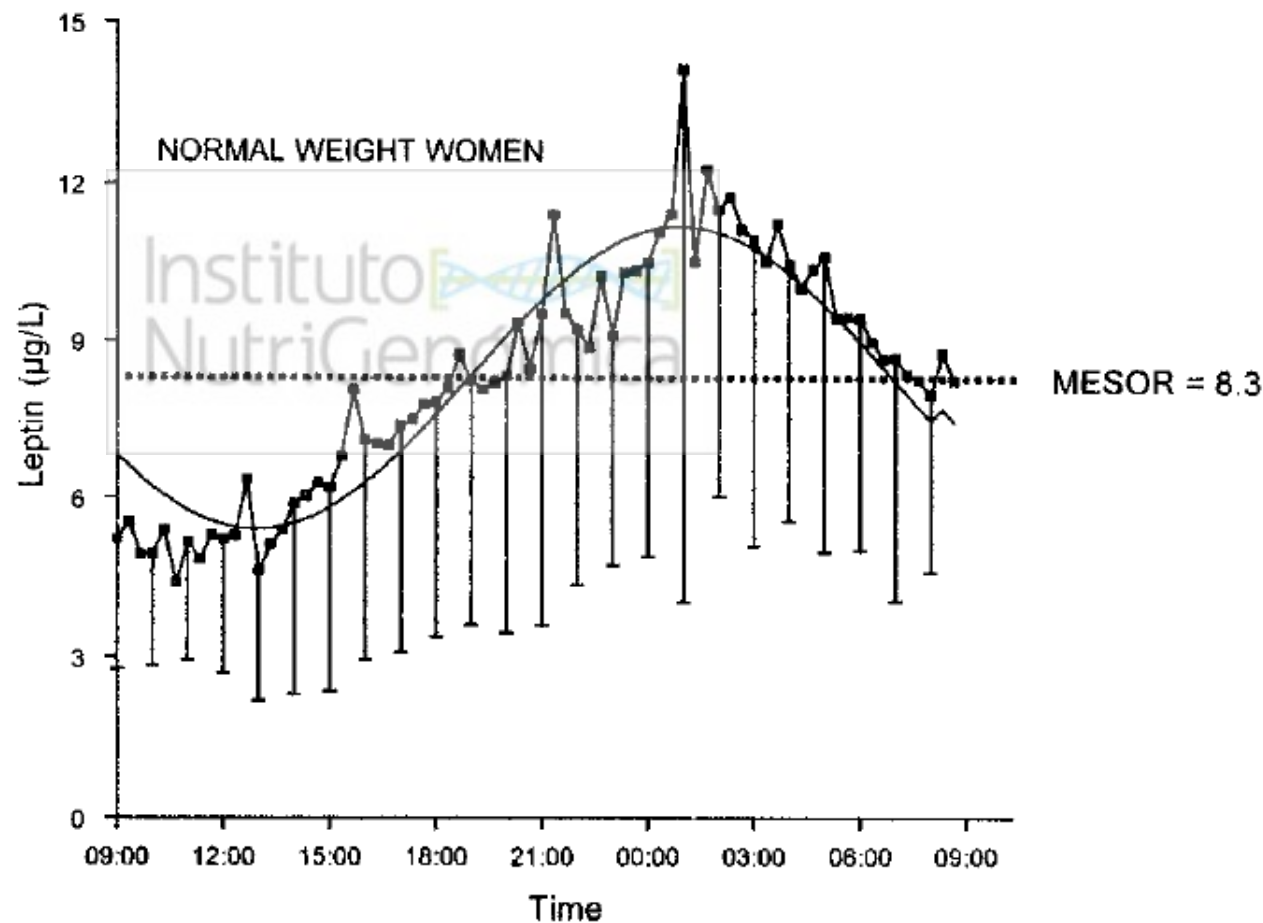
Fisiología de la leptina



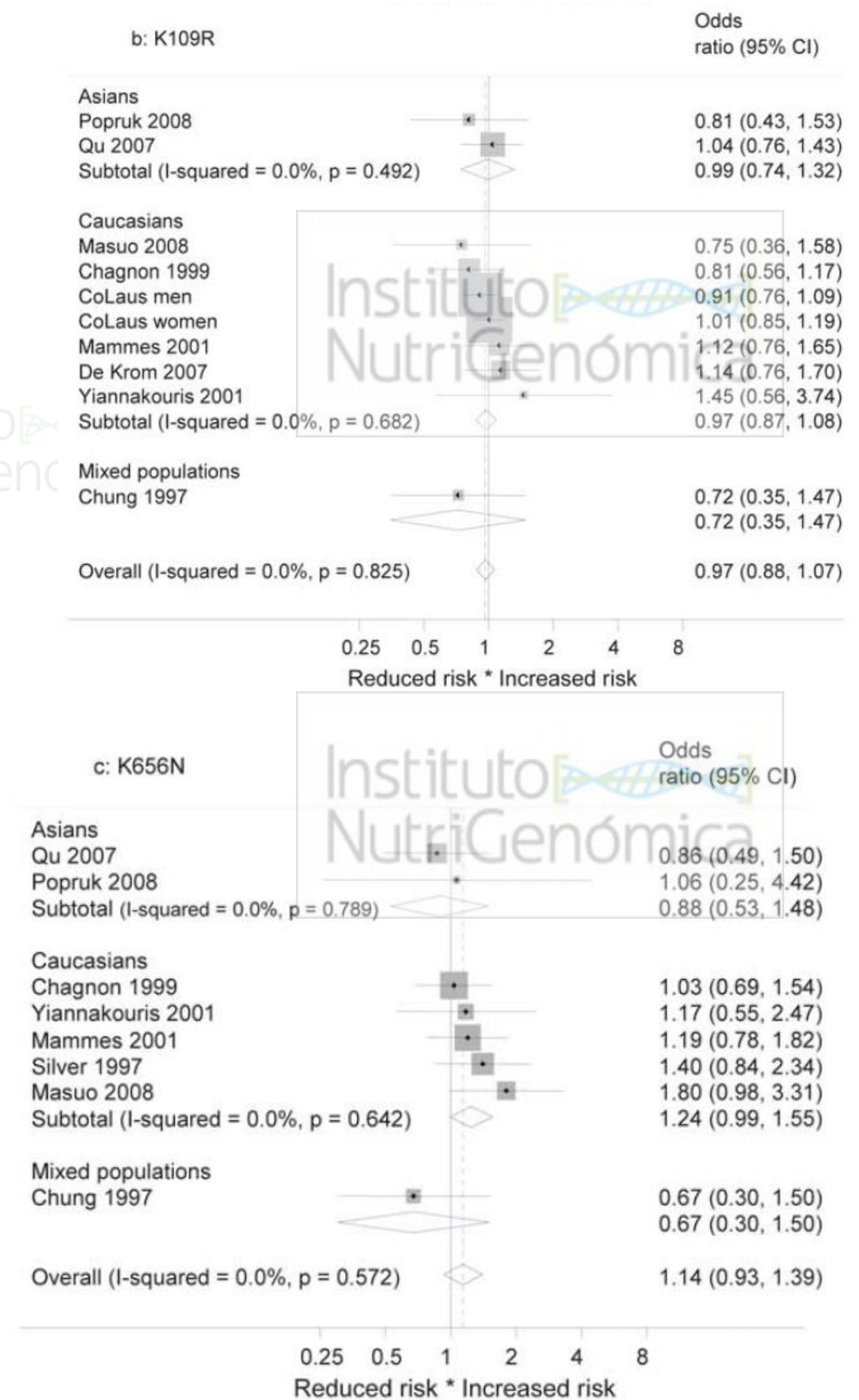
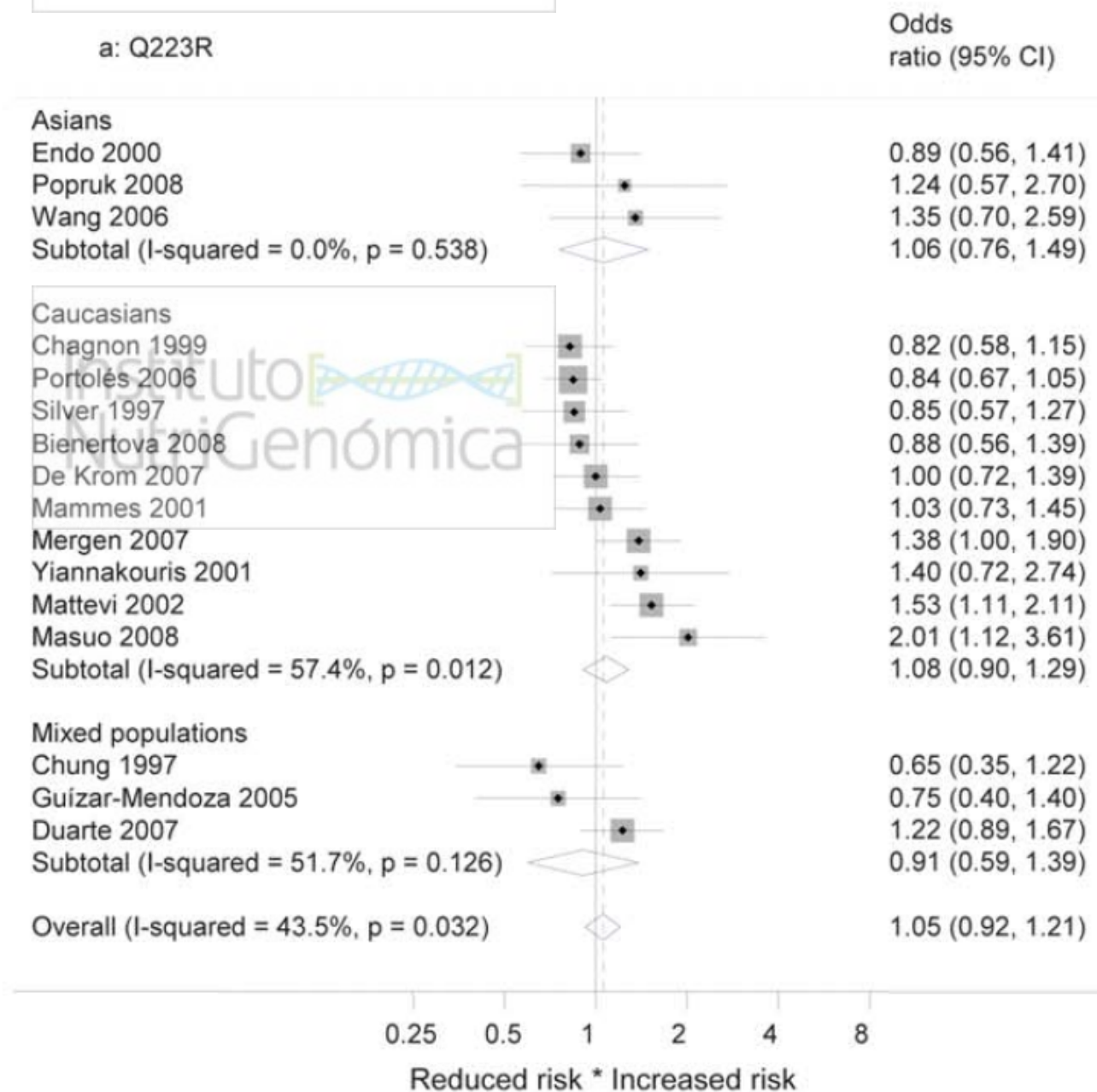
Circadian rhythm of plasma leptin levels in upper and lower body obese women: influence of body fat distribution and weight loss

(Langendonk et al, 1998)

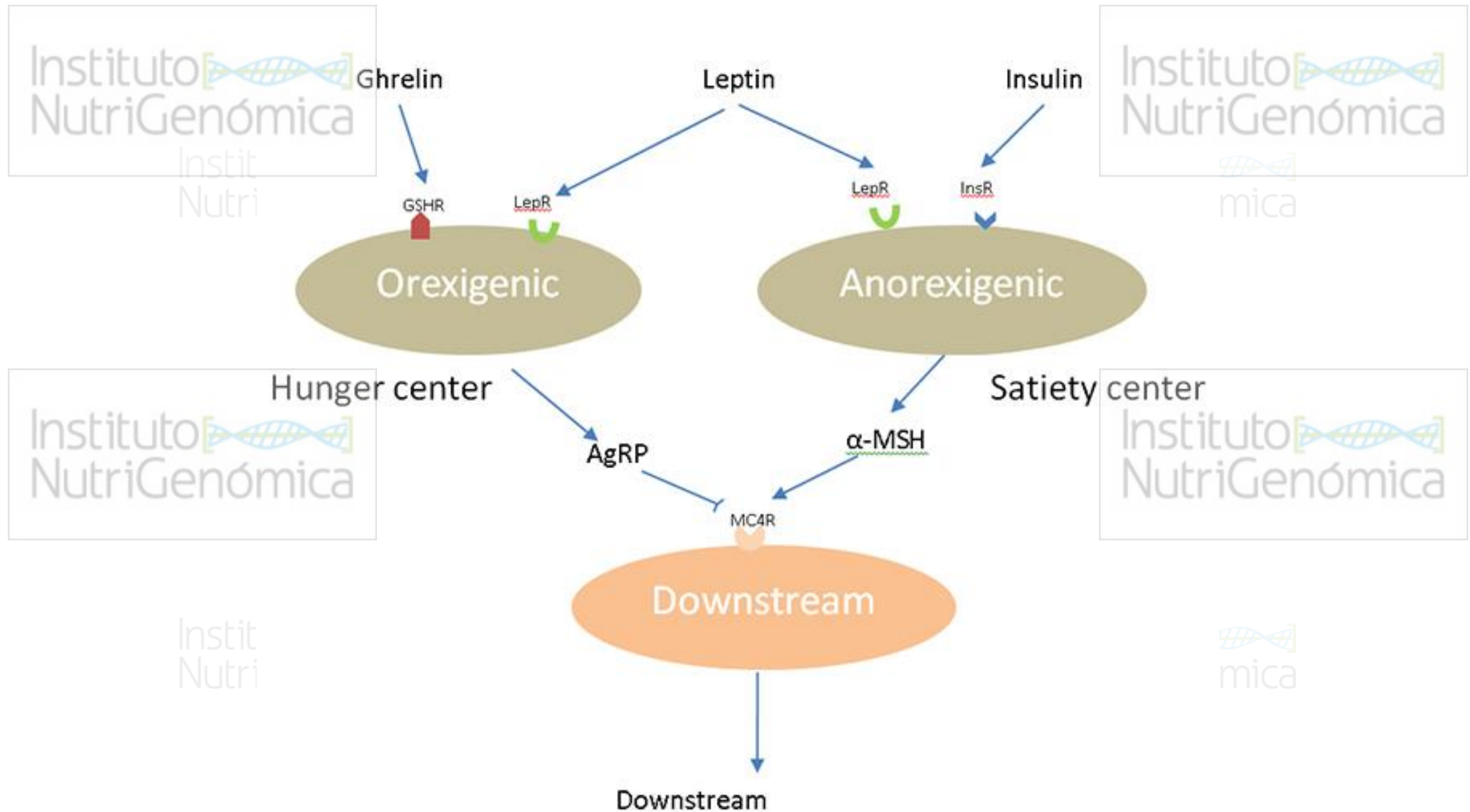
J Clin Endocrinol Metab 83:1706-1712



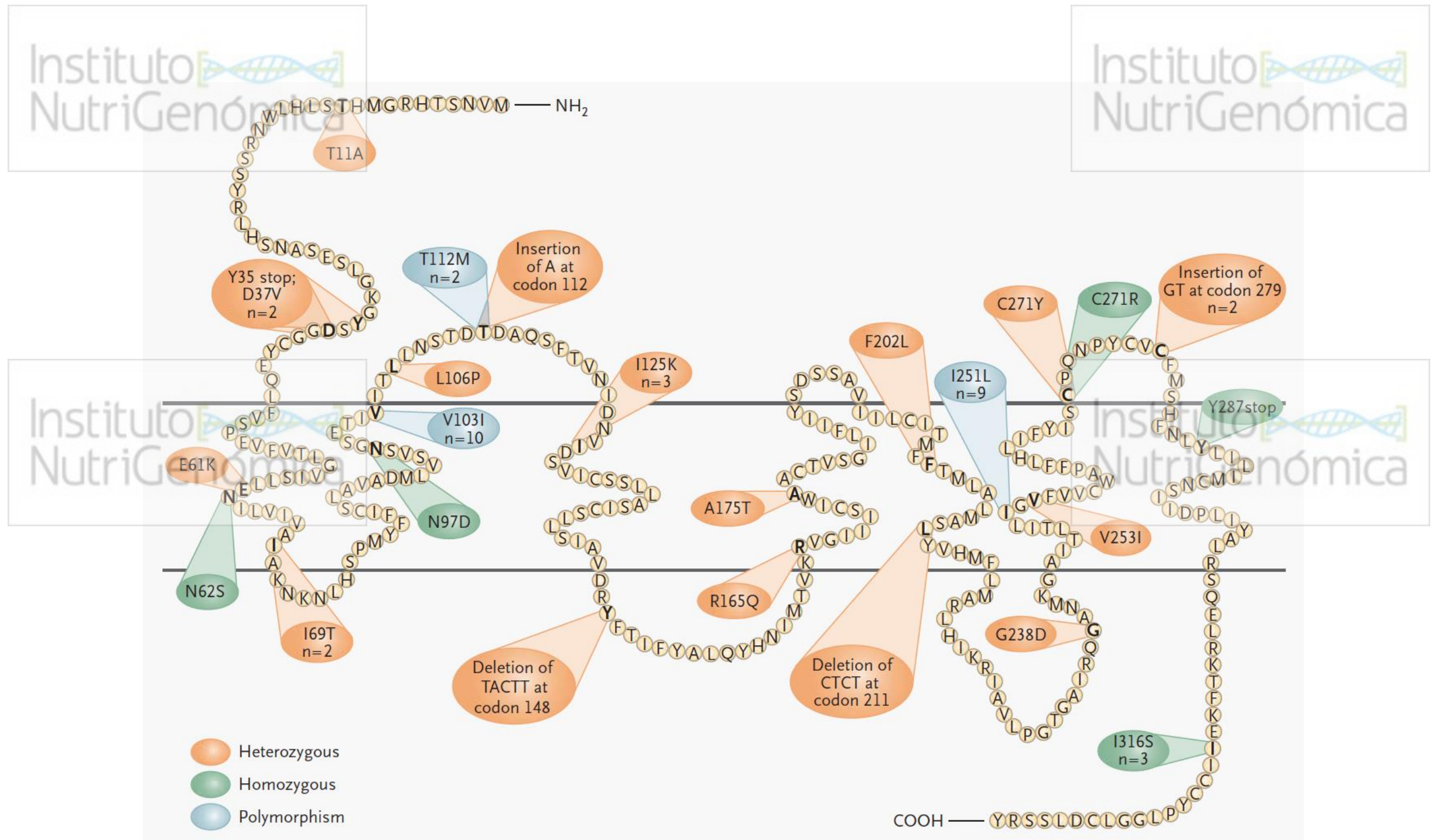
Association between variants of the Leptin Receptor Gene (LEPR) and overweight: A systematic review and meta-analysis

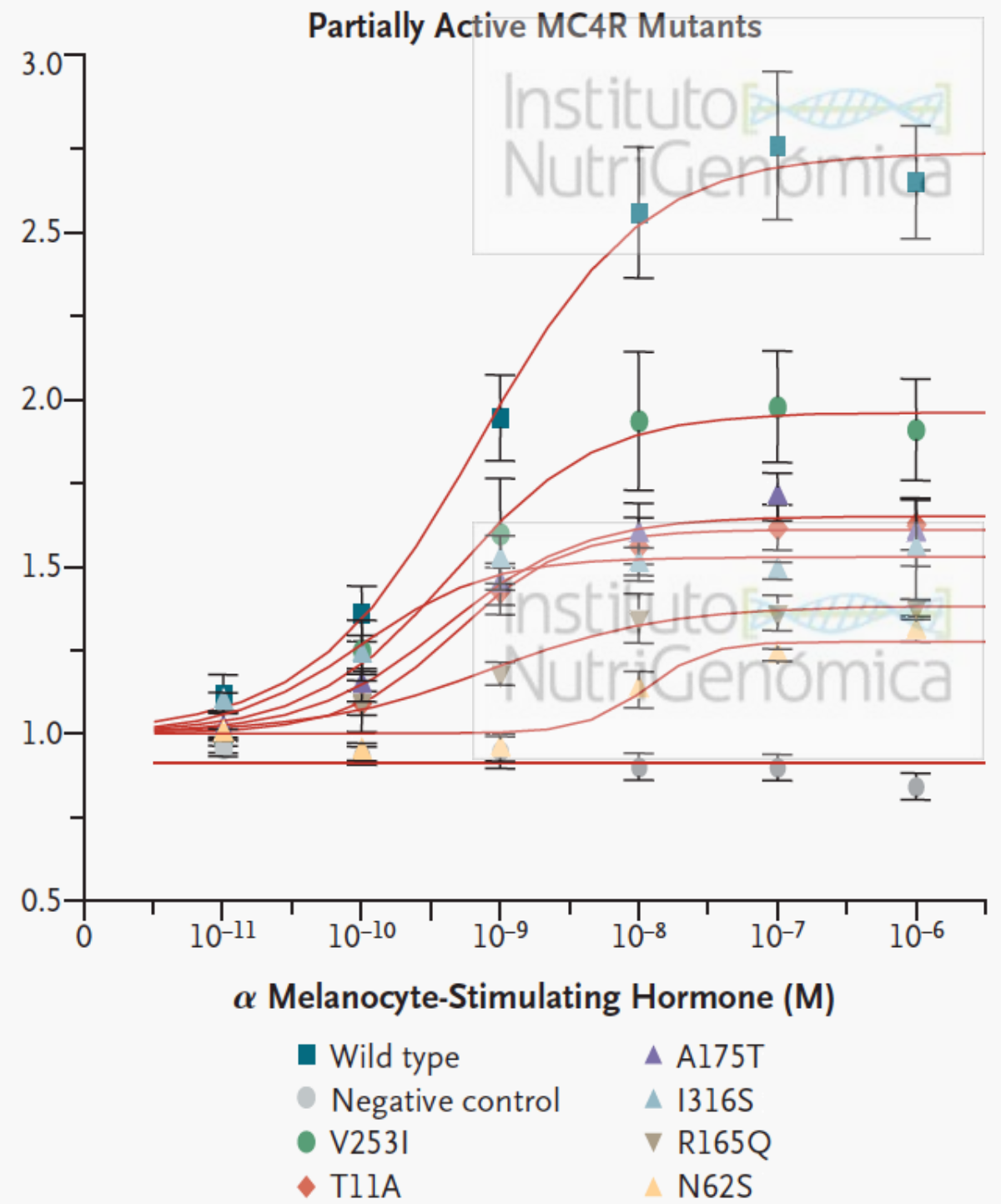
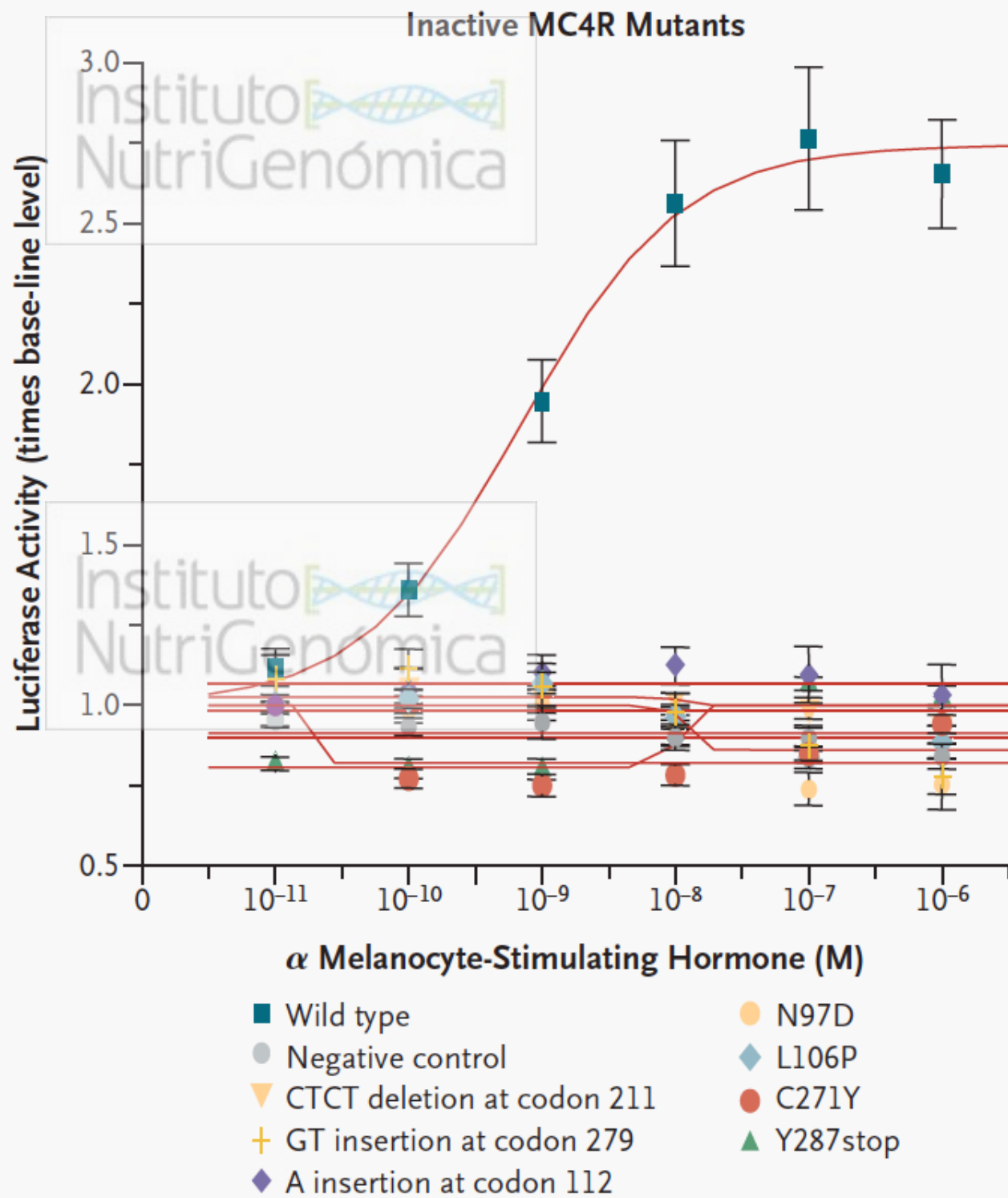


Fisiología del Receptor de la Melanocortina-4 (MC4R)



Variaciones genéticas en el gen MC4R



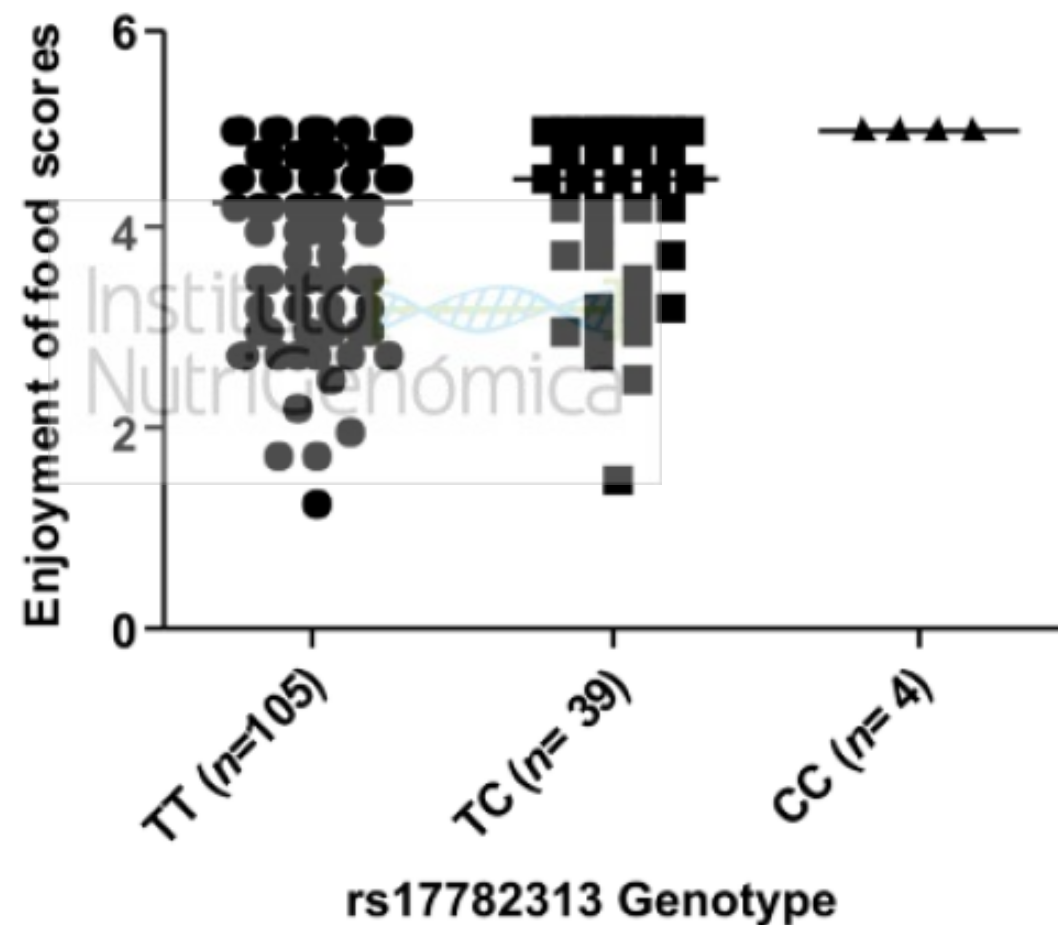


Melanocortin-4 receptor gene variants in Chilean families: association with childhood obesity and eating behavior

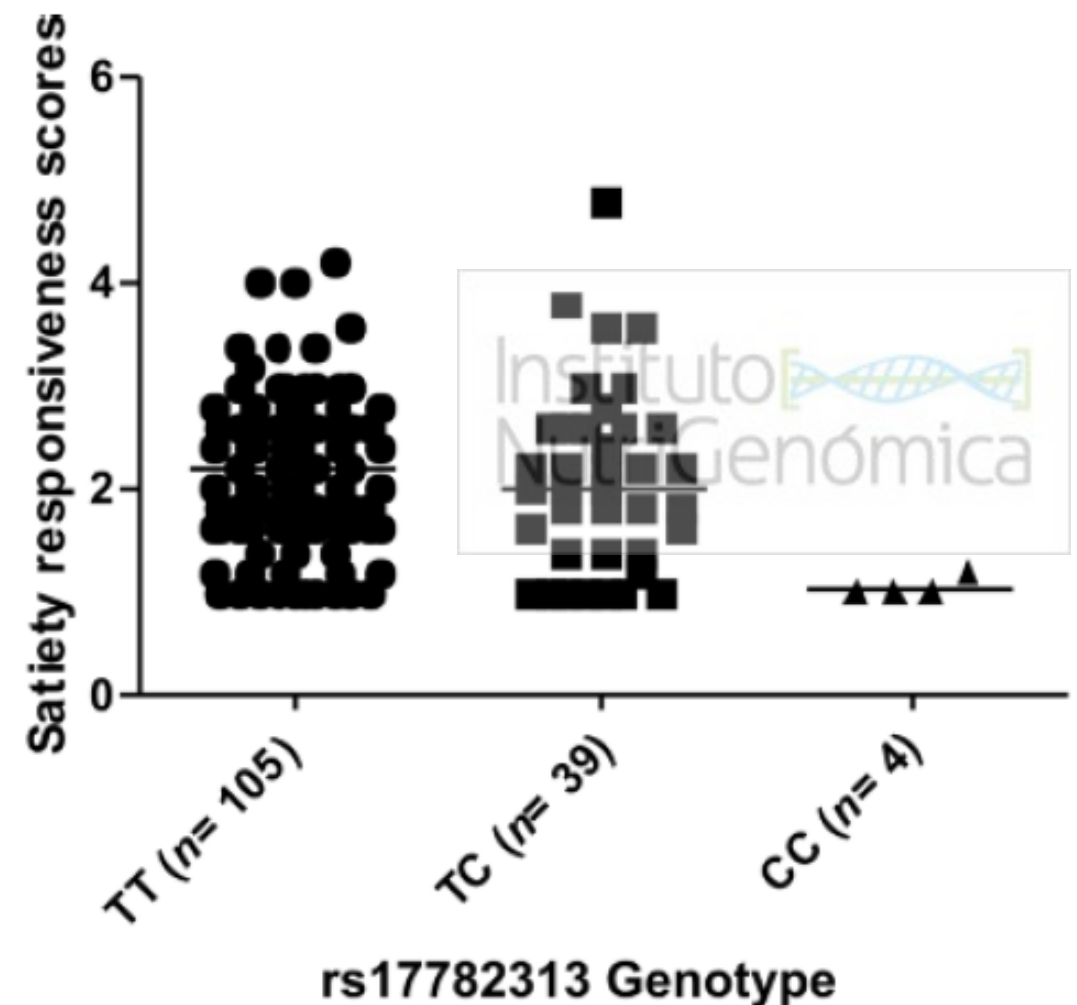
(Valladares et al, 2010)

Nutritional Neuroscience 13:71-78

A



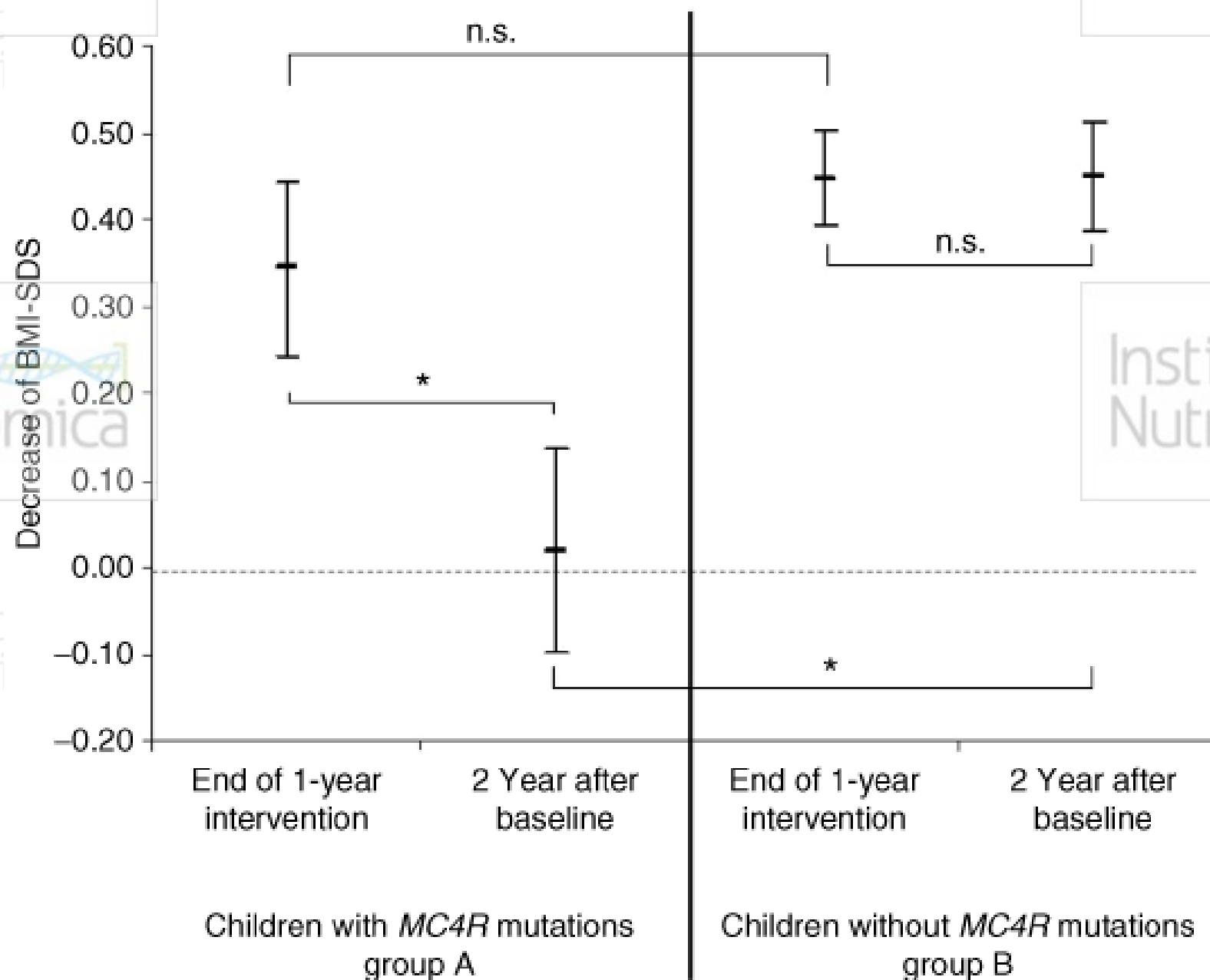
B



Lifestyle intervention in obese children with variations in the melanocortin 4 receptor gene.

(Reinehr et al, 2009)

Obesity 17:382-389



Five year outcome of bariatric surgery in a patient with melanocortin-4 receptor mutation

(Elkhenini et al, 2014)

Clinical obesity, 4:121-124

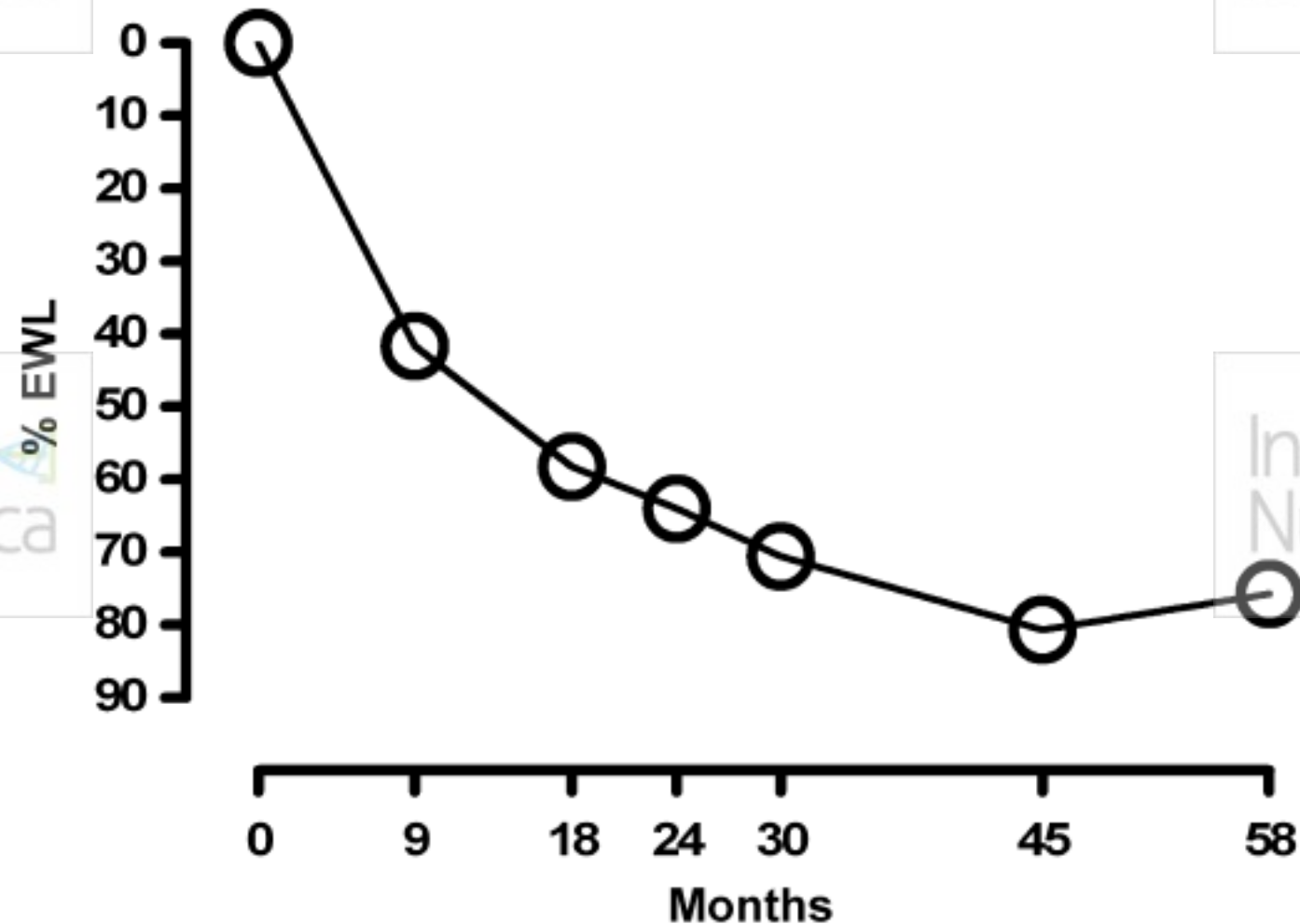
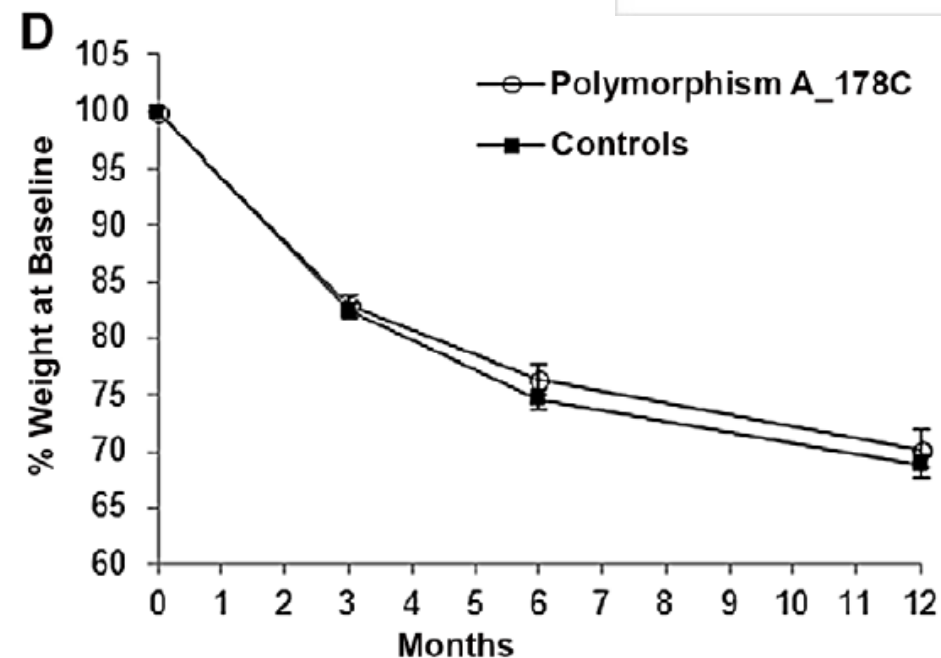
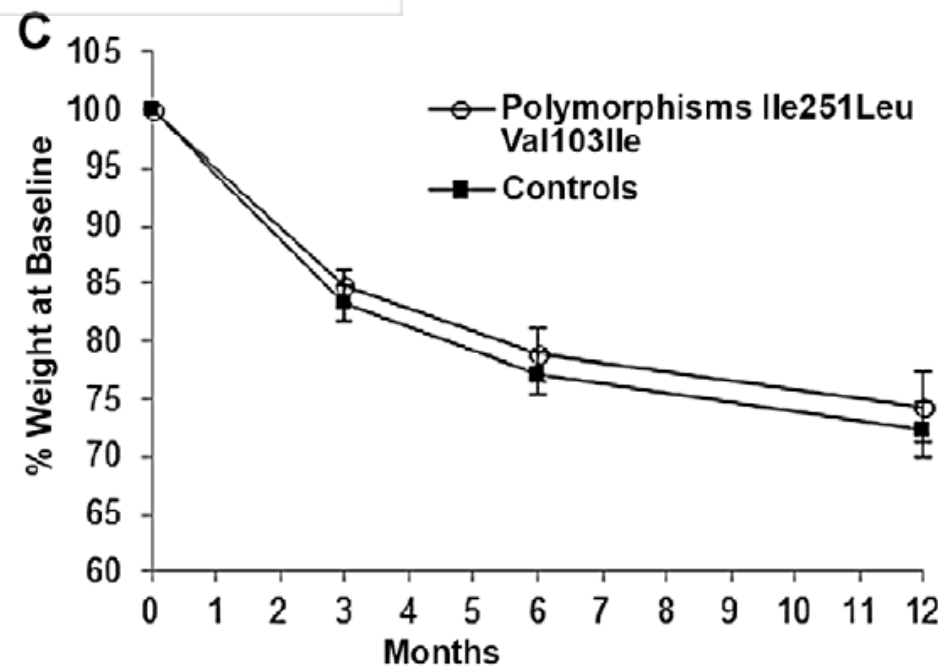
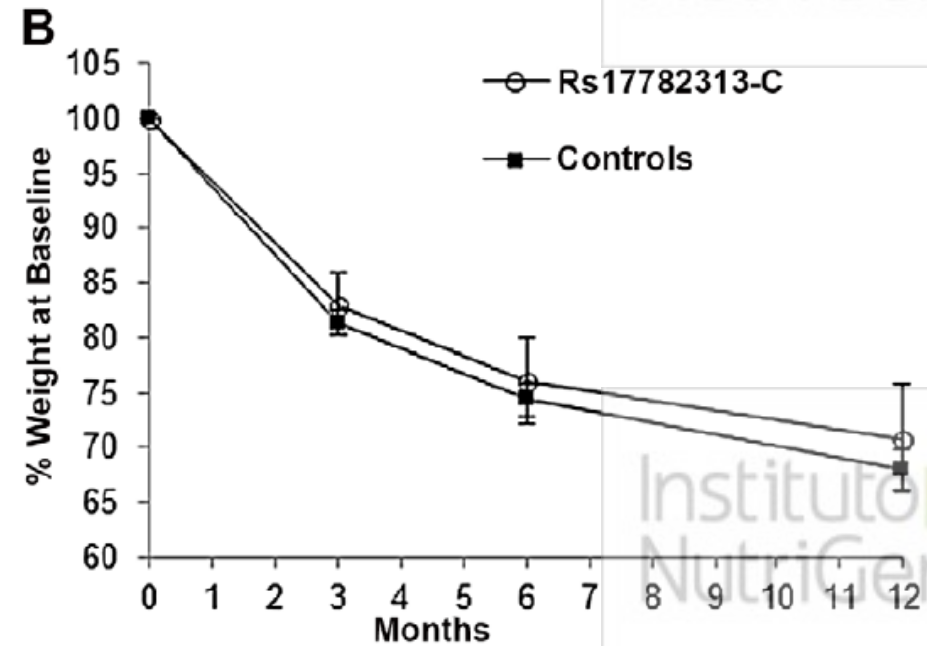
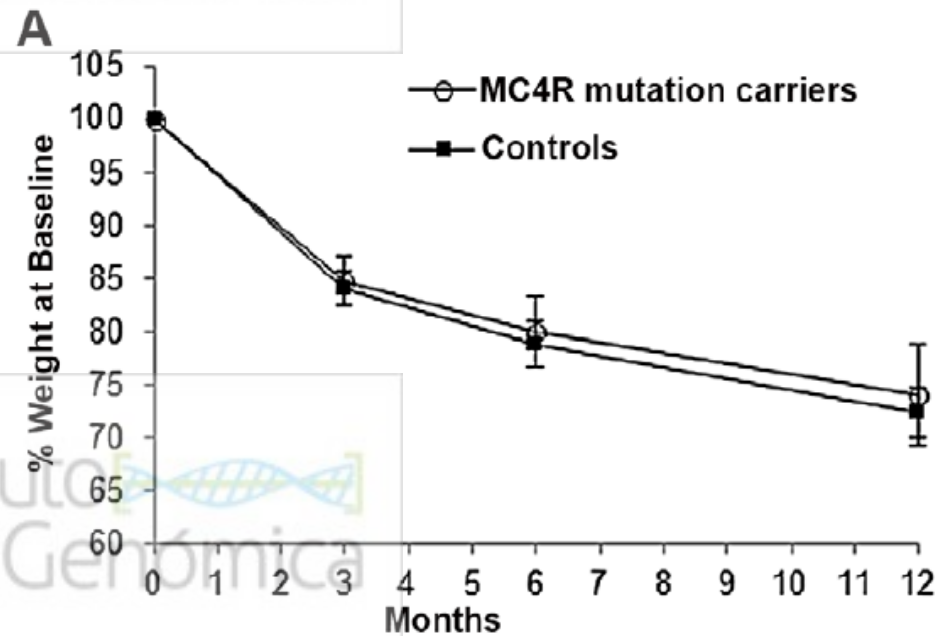


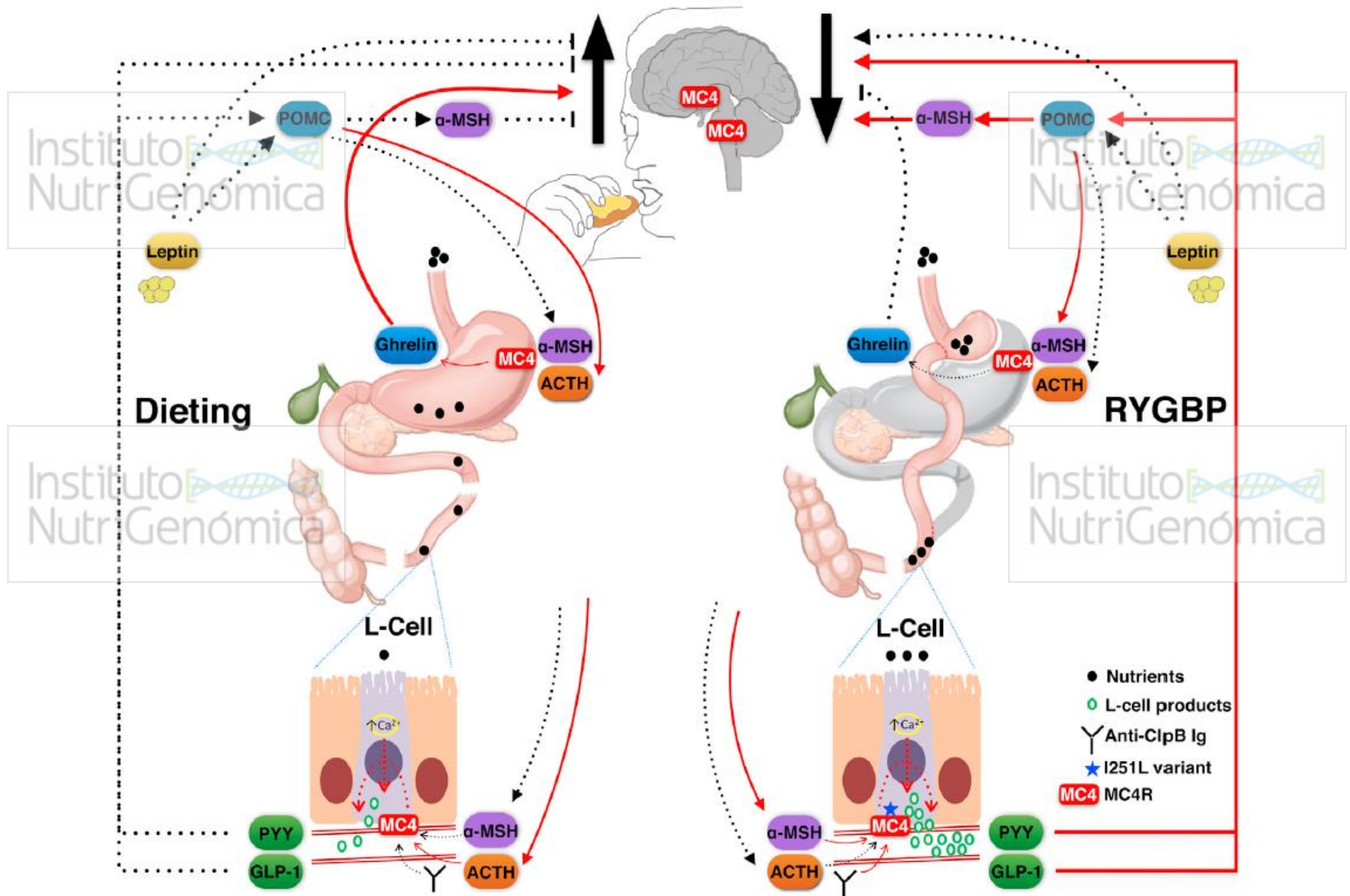
Figure 1 Weight loss following gastric bypass surgery in a man with severe super-obesity associated with melanocortin-4 receptor mutation. %EWL, percentage excess weight loss.

Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery

(Vallete et al, 2012)

PLOS ONE 7(11):e48221

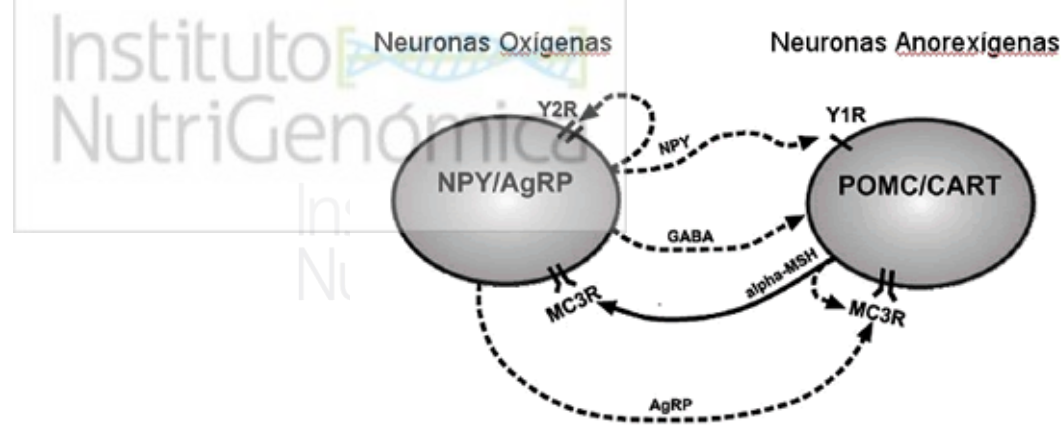




GAD2 gene sequence variations are associated with eating behaviors and weight gain in women from the Quebec family study.

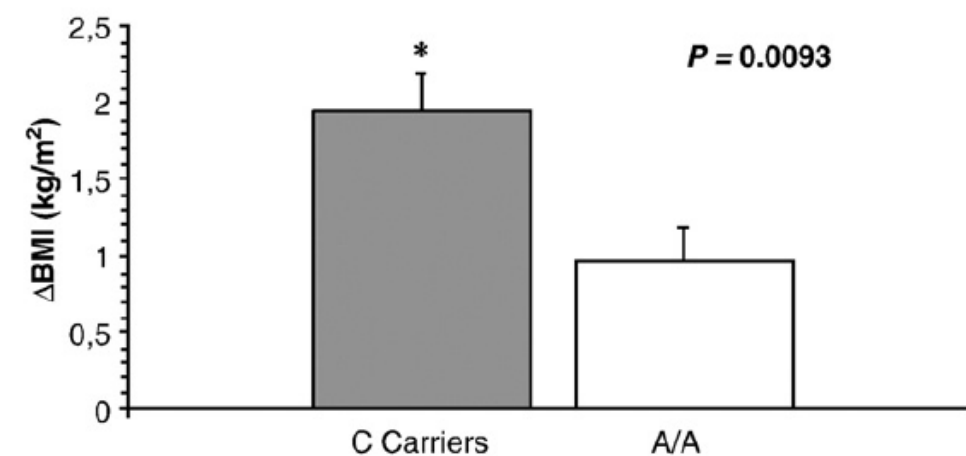
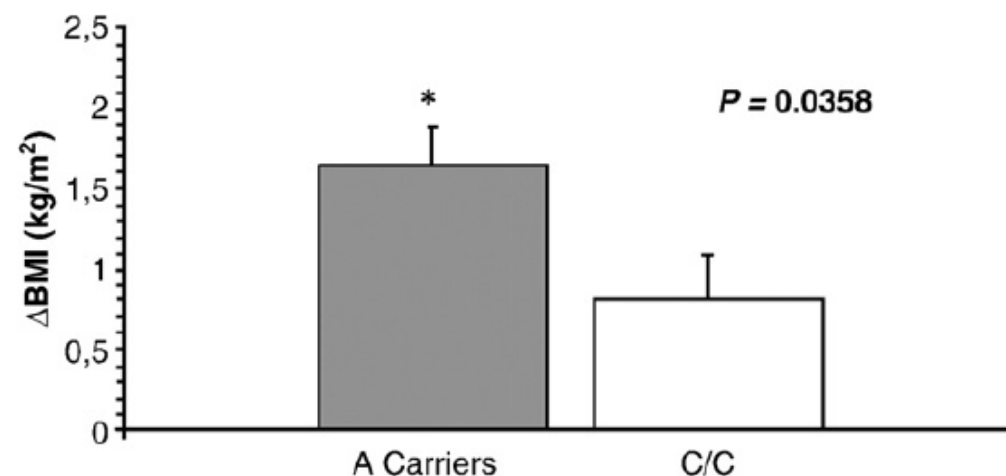
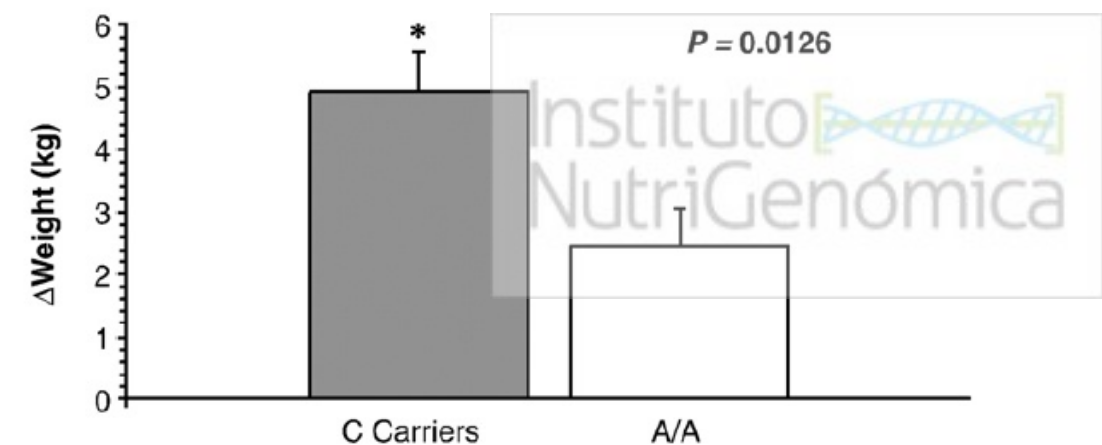
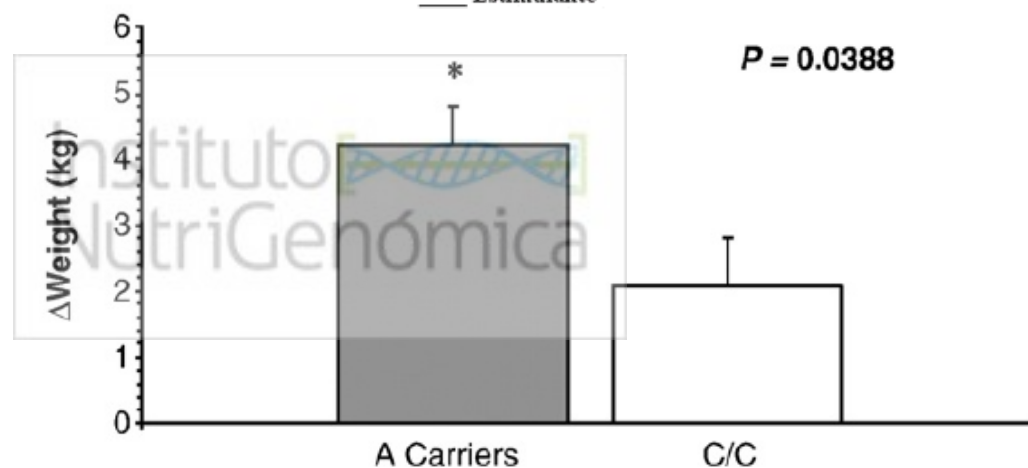
(Choquette et al, 2009)

Physiology & behavior 98:505-510



rs992990	C/C	A/C	A/A	p
Susceptibilidad al hambre	3,6	4,2	5,2	0,022
Susceptibilidad emocional	1,3	1,3	2,0	0,0015

rs7908975	A/A	C	p
Susceptibilidad situacional	1,8	2,3	0,011
Susceptibilidad emocional	1,3	1,6	0,031



Nutrigenómica y mecanismo de regulación de la saciedad

Índice

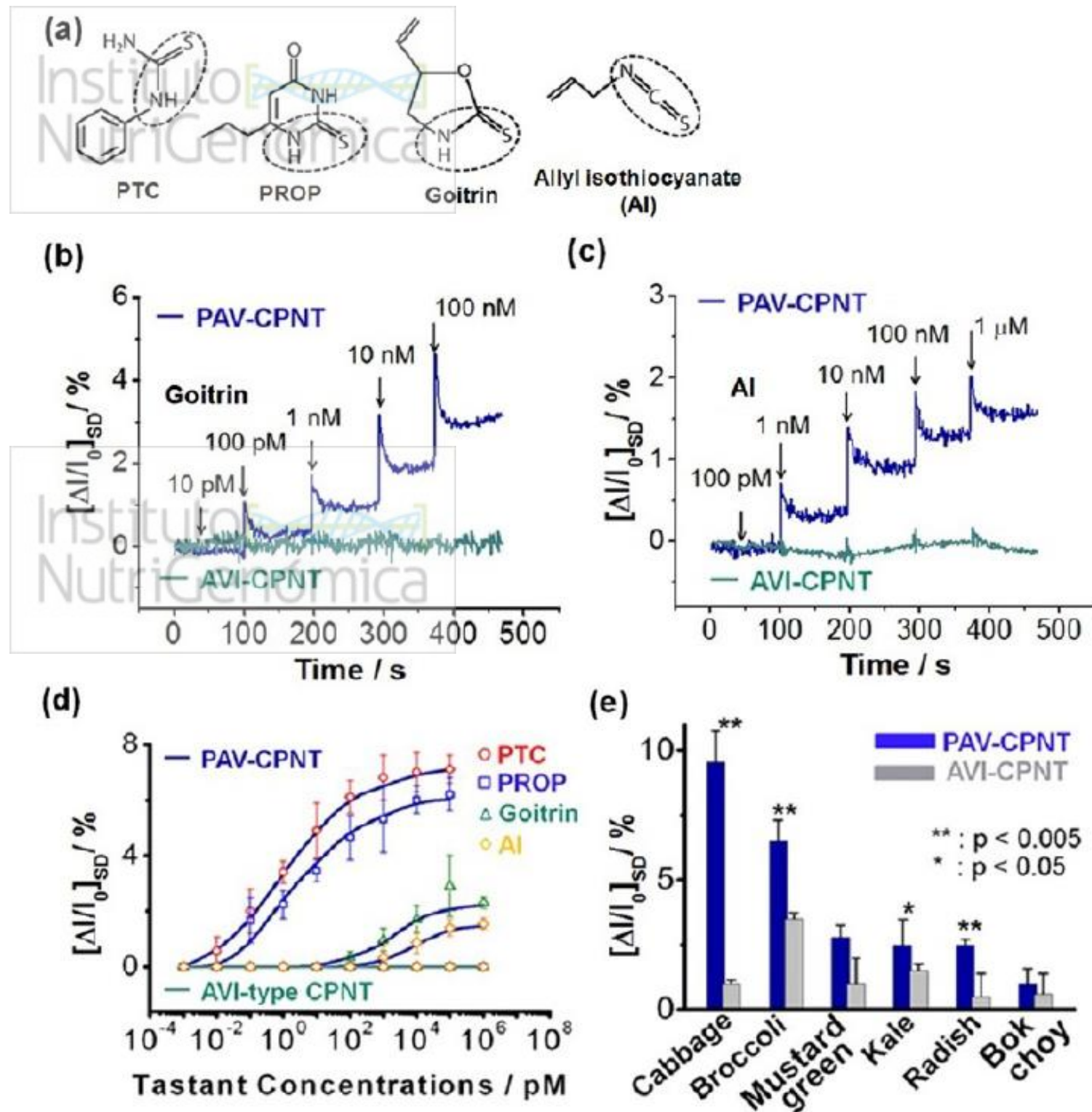
1. Fisiología de los mecanismos de regulación de la saciedad
2. Variaciones monogénicas relacionadas con la saciedad y el control de la ingesta
- 3. Variaciones en el sentido del gusto y la ingesta de alimentos**
4. Polimorfismos relacionados con hormonas de saciedad intestinales
5. Estudios de análisis amplios del genoma e identificación de posibles vías implicadas
6. Sugerencia de tratamientos nutricionales
7. Conclusiones

Relación entre los mecanismos de control de la saciedad con la percepción del sabor

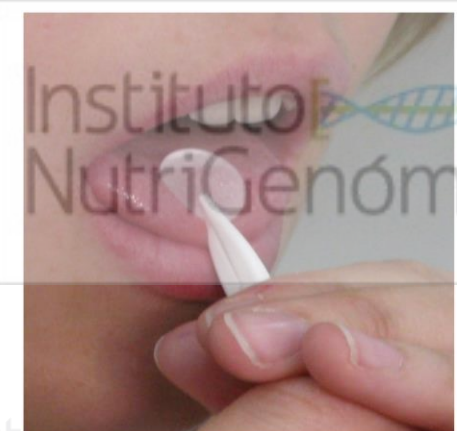
Comparison between values at 0800 and 2200 h in normal feeding (three meals)

	0800 h	2200 h	<i>P</i>
Leptin (ng/ml)	6.43 ± 0.74	8.77 ± 0.87	<0.001
Female subjects	8.83 ± 1.00	11.40 ± 1.00	<0.001
Male subjects	3.47 ± 0.66	5.51 ± 1.16	<0.001
Taste recognition thresholds (mmol/l)			
Sucrose	23.0 ± 2.5	38.2 ± 4.0	<0.001
Glucose	95.3 ± 7.7	156.9 ± 20.0	<0.001
Saccharin	0.087 ± 0.011	0.15 ± 0.03	<0.05
NaCl	24.8 ± 2.7	24.8 ± 4.0	NS
Citric acid	0.47 ± 0.06	0.57 ± 0.09	NS
QHCl	0.012 ± 0.001	0.013 ± 0.002	NS
MSG	4.2 ± 0.6	5.3 ± 0.8	NS

Variaciones genéticas en TAS2R38

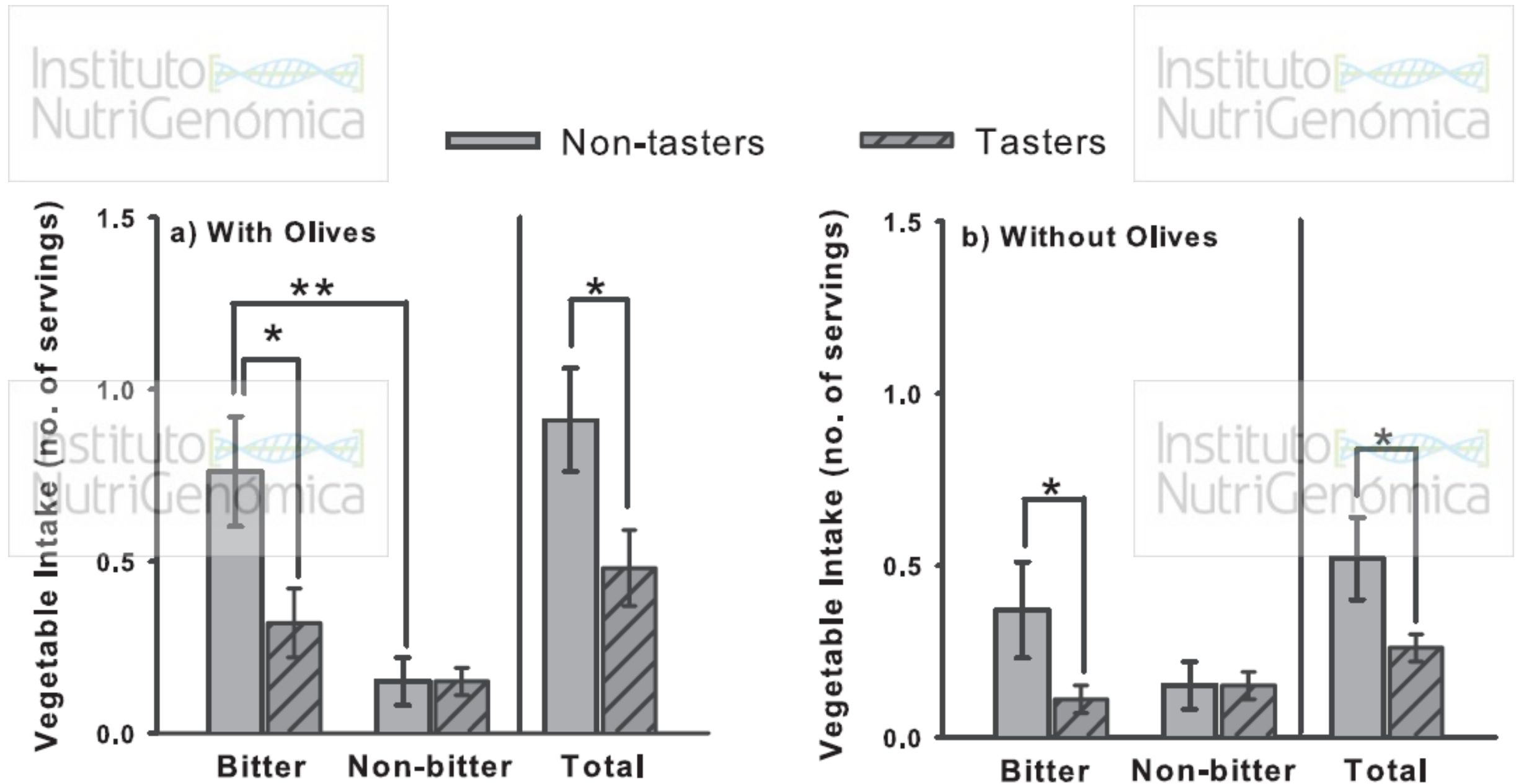


A paper screening test to assess genetic taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil. *Physiology & behavior* 2003, 78:625-633

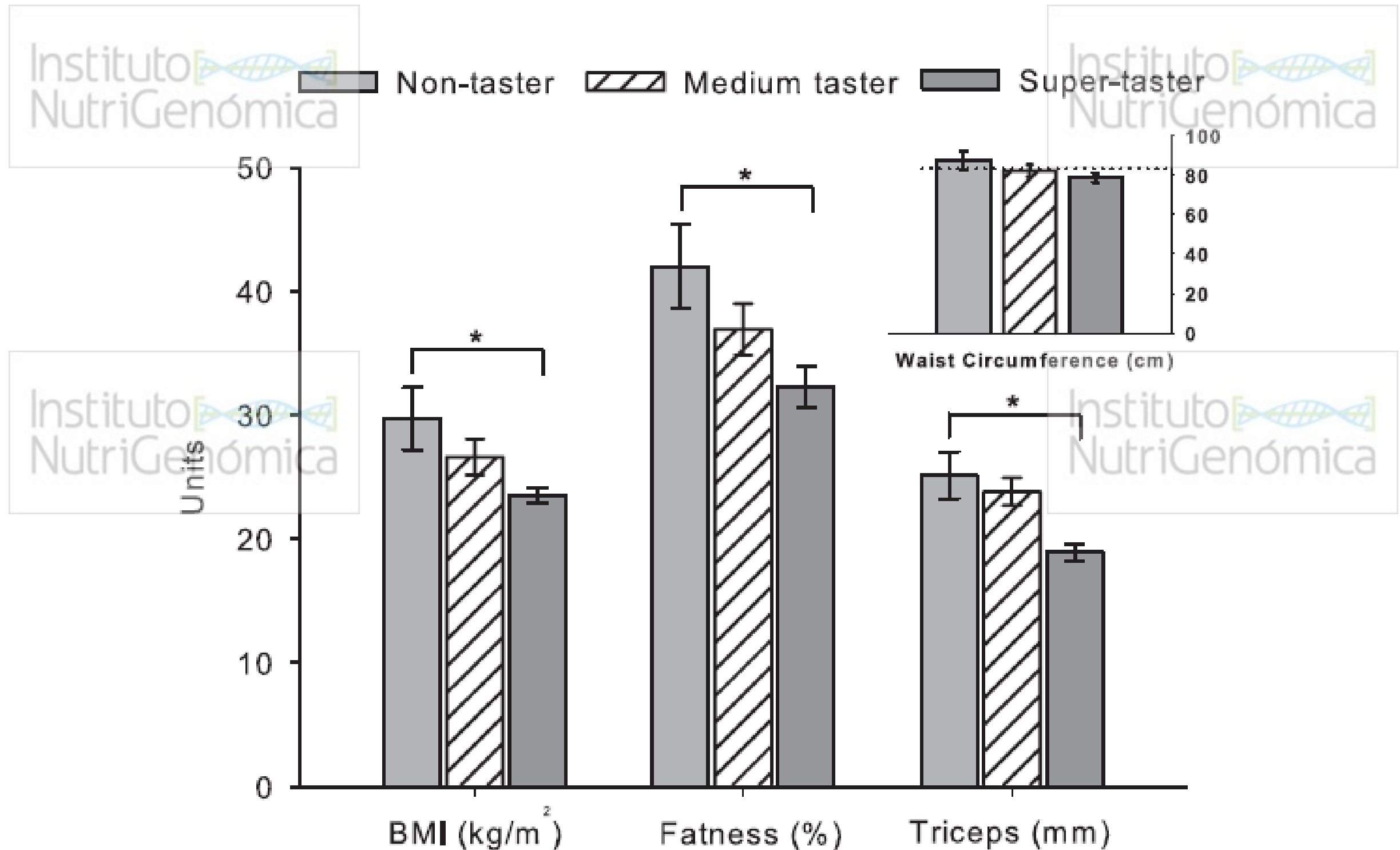


0,032 mM Homocigotos
0,32 mM Heterocigotos
3,2 mM Homocigotos

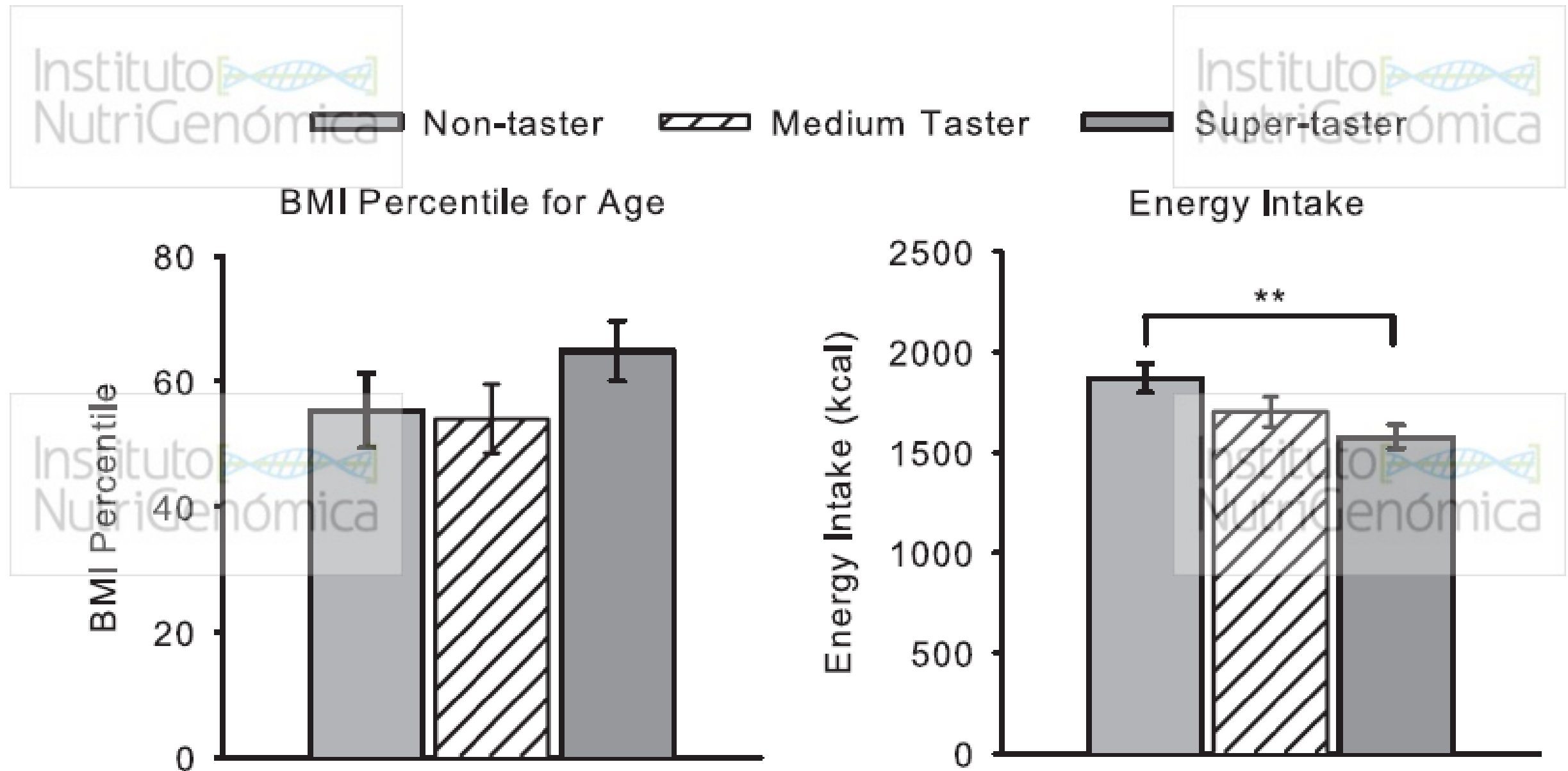
Implicaciones en selección de alimentos



Implicaciones en mujeres adultas



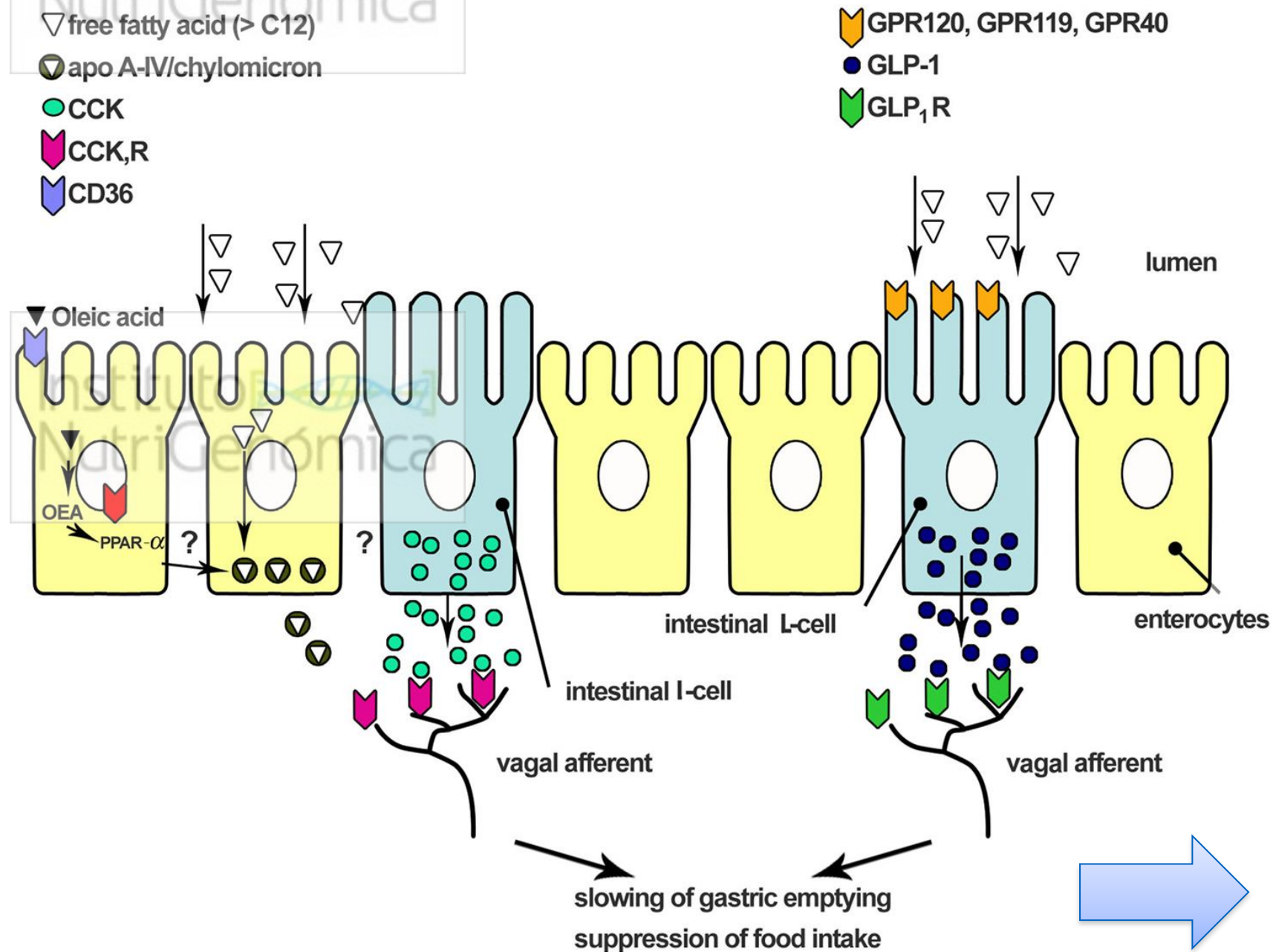
Implicaciones en adolescentes



Oral and gastrointestinal sensing of dietary fat and appetite regulation in humans: modification by diet and obesity

(Little & Feinle-Bisset, 2010)

Front Neurosci 4, 178-178.



Regulación de secreción
de ghrelina, GLP-1 y
distensión gástrica

Oral sensitivity to oleic acid is associated with fat intake and body mass index

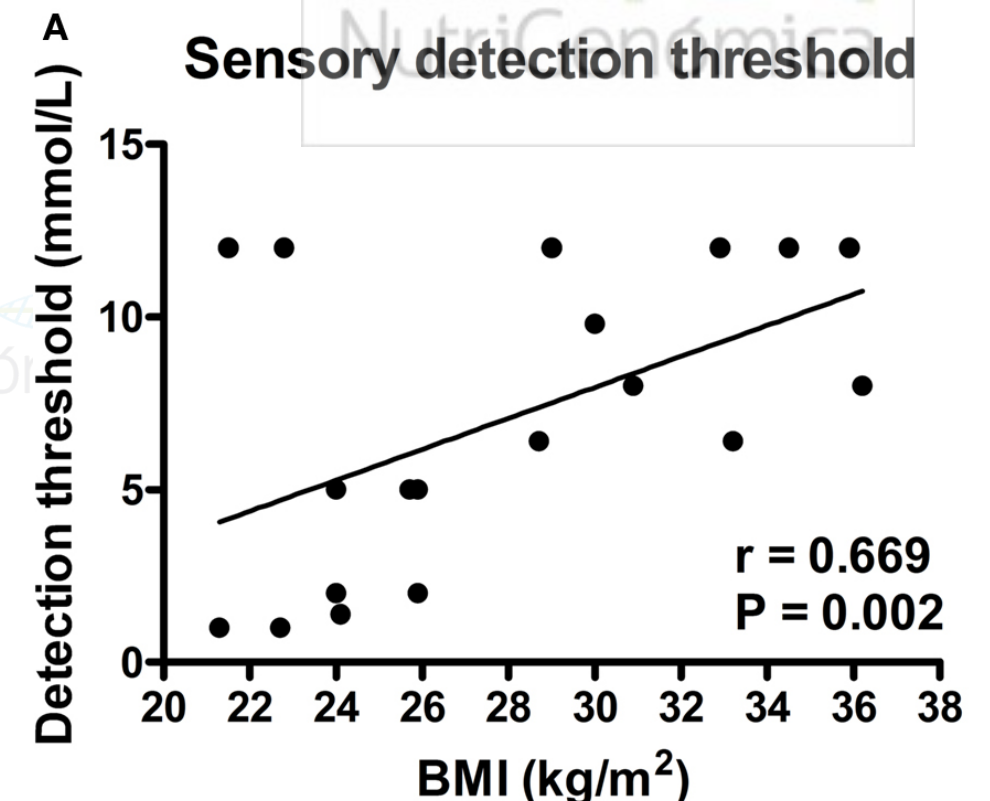
(Stewart et al, 2011)

Clinical Nutrition 30 (2011) 838-844

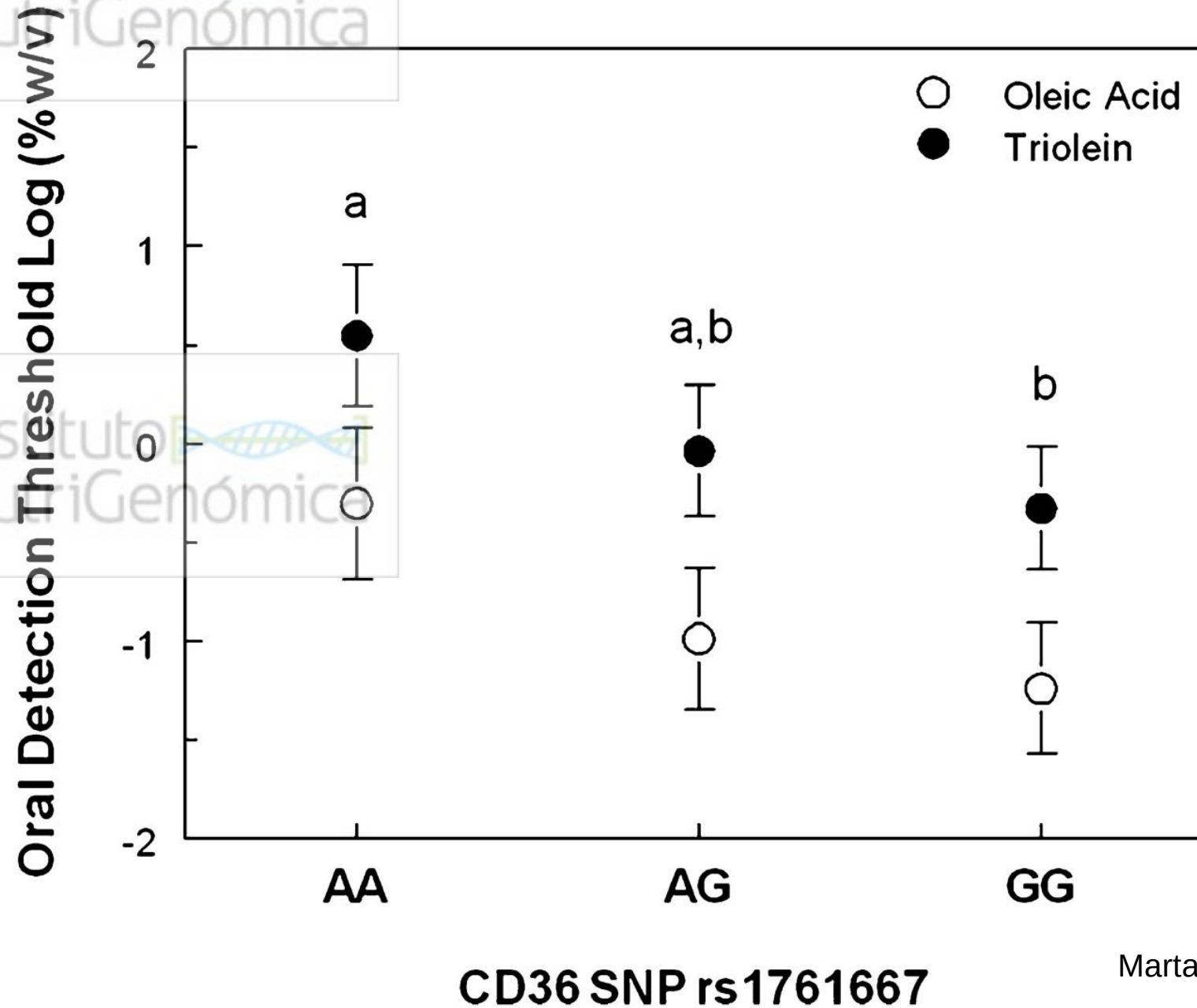
Nutriente/Alimento	Hiposensibles (n=38)	Hipersensibles (n=13)
Energía (kJ)	9355 ± 540	7188 ± 791
Grasas (g)	76 ± 4	62 ± 5
Lácteos enteros (g/día)	542 ± 64	396 ± 63
Carne (g/día)	229 ± 36	96 ± 30
Huevos (g/día)	53 ± 15	16 ± 6



	Hiposensibles		Hipersensibles	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
IMC	21,8 ± 0,6	23,9 ± 1,3	20,4 ± 0,6	22,3 ± 0,7



Oleic acid (open symbol) and triolein (closed symbol) detection thresholds in individuals who are homozygous for the allele associated with low (AA, n = 6) or high (GG, n = 8) CD36 expression levels and in heterozygous subjects (AG, n = 7).

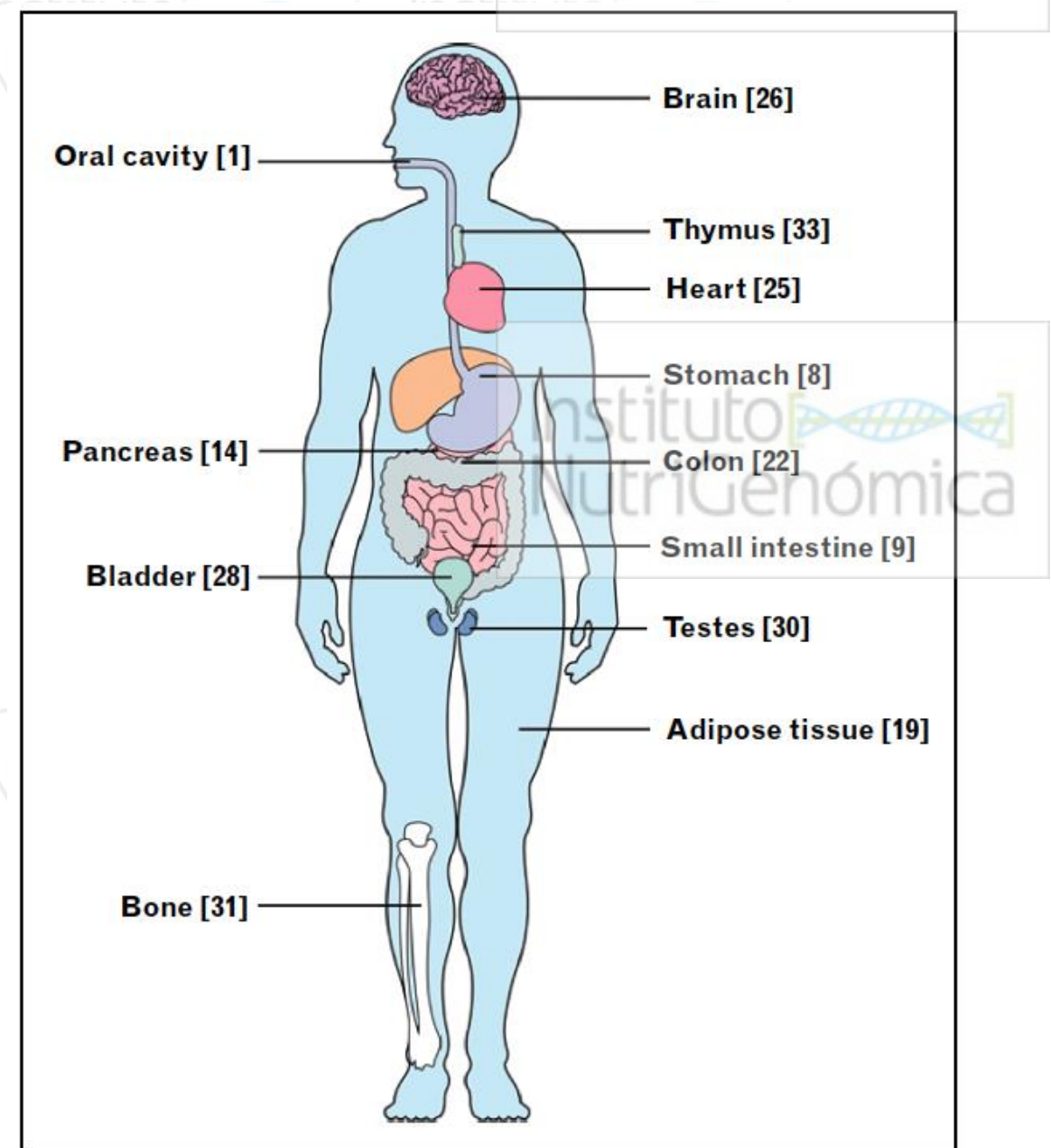
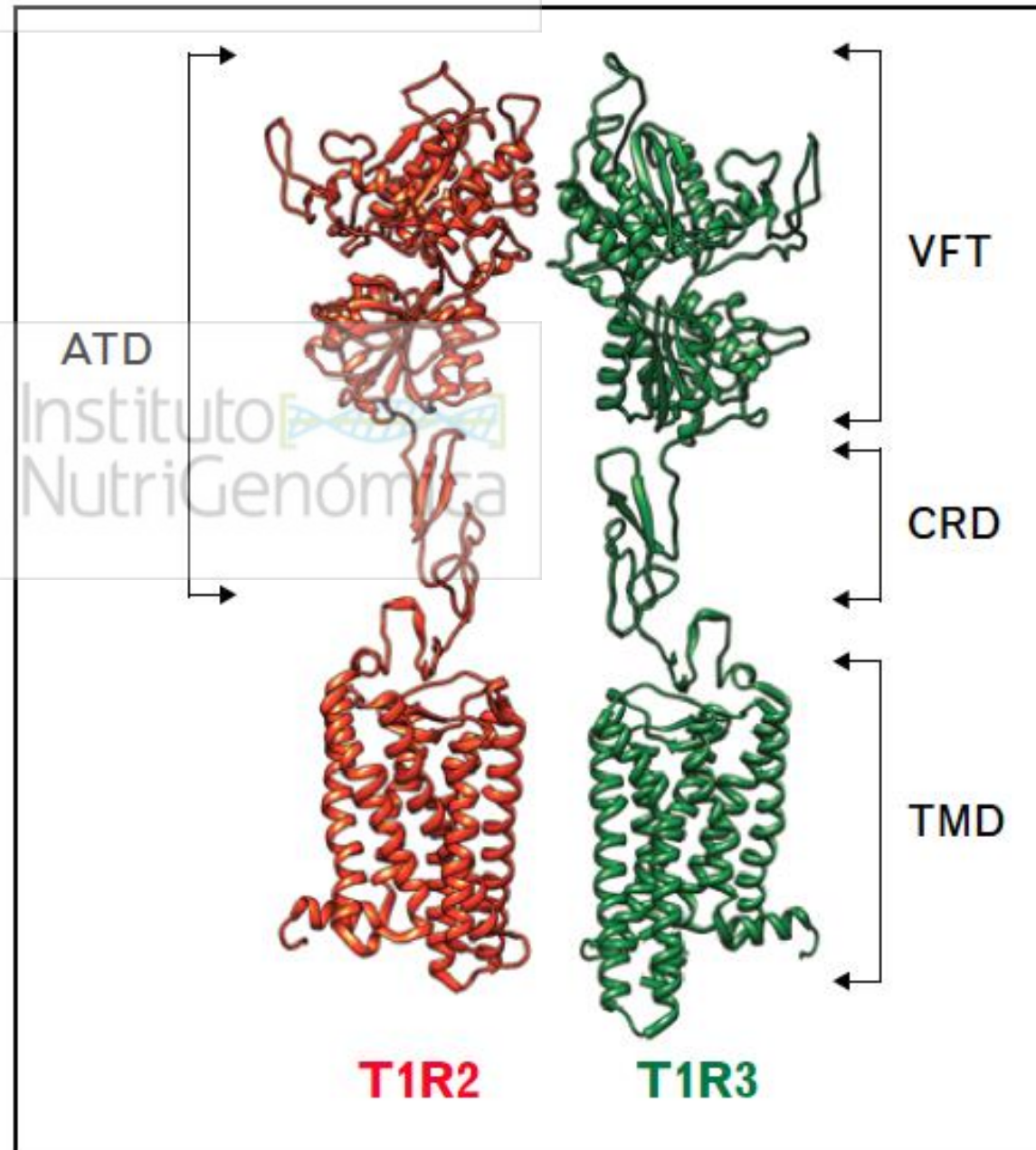


Marta Yanina Pepino et al. J. Lipid Res. 2011;53:561-566

Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues

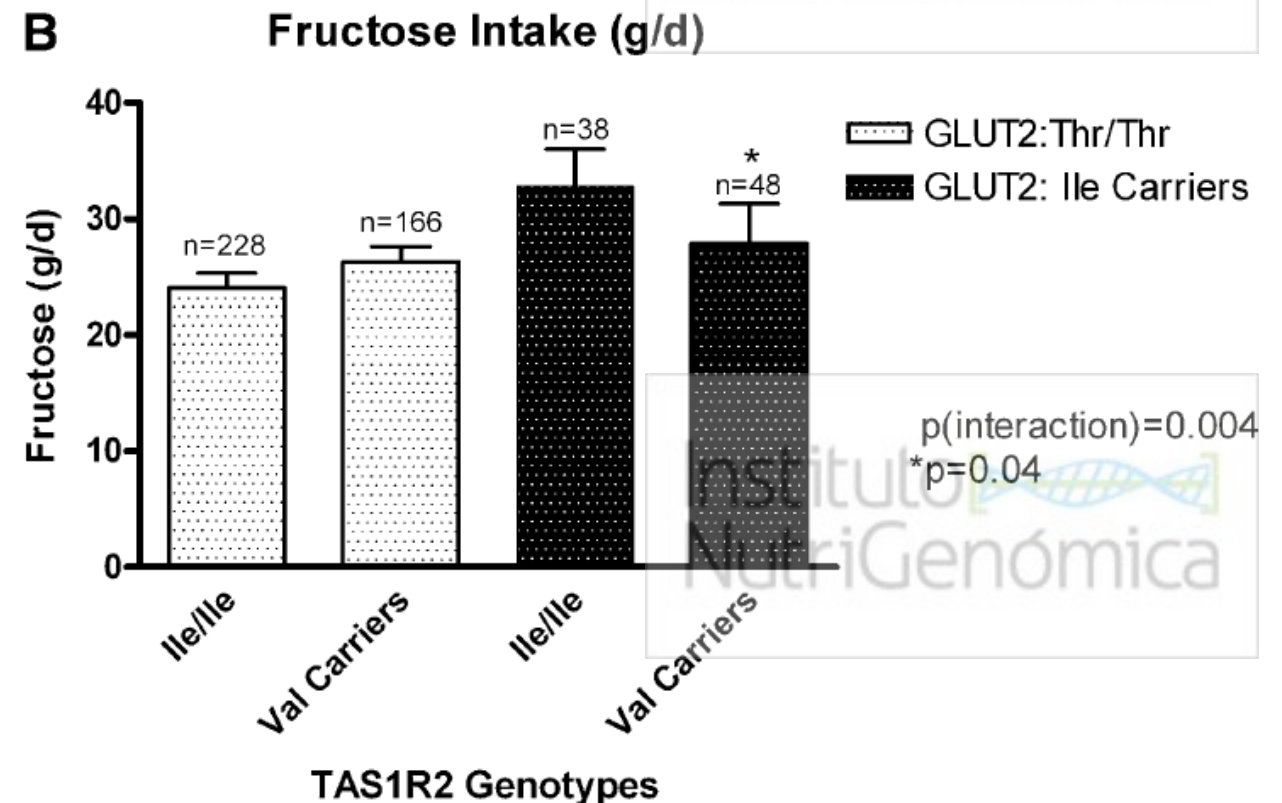
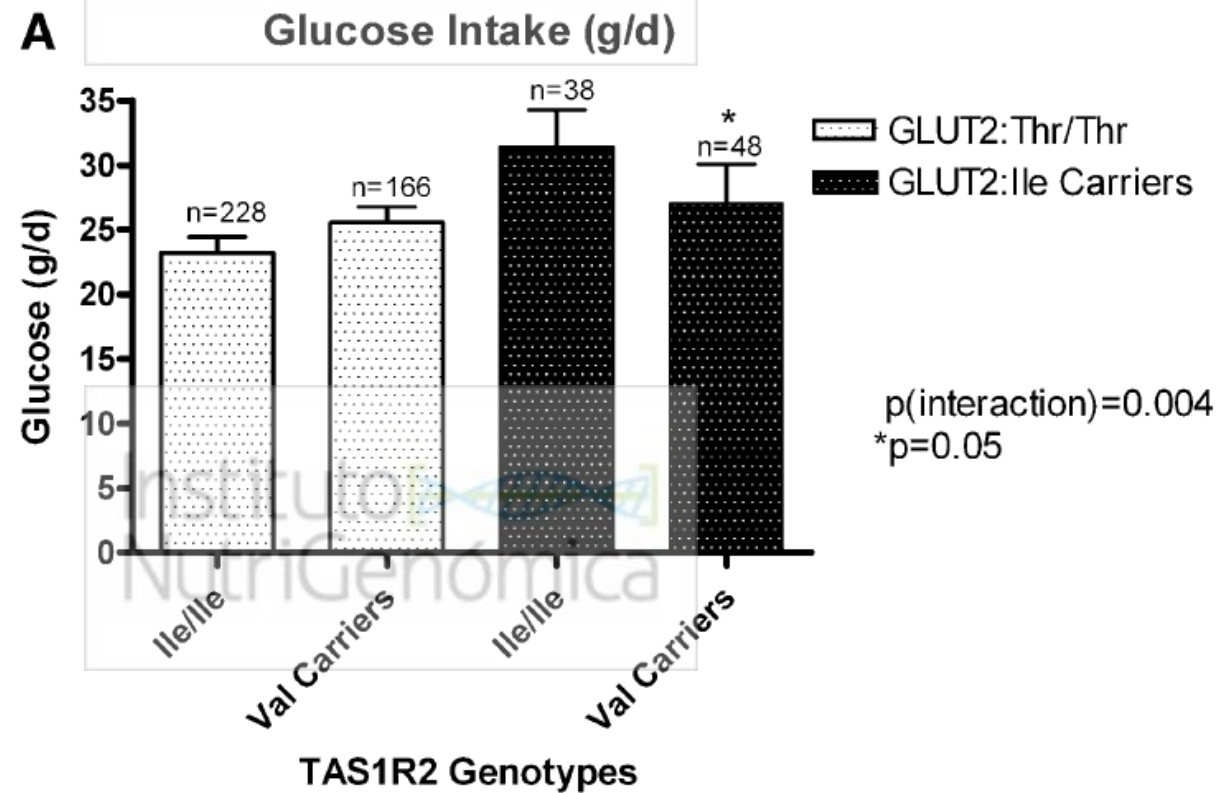
(Laffitte, 2014)

Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 17:379-85



Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations

(Eny et al, 2010)
Am J Clin Nutr. 92:1501-10



TAS1R2: rs35874116
GLUT2: rs5400

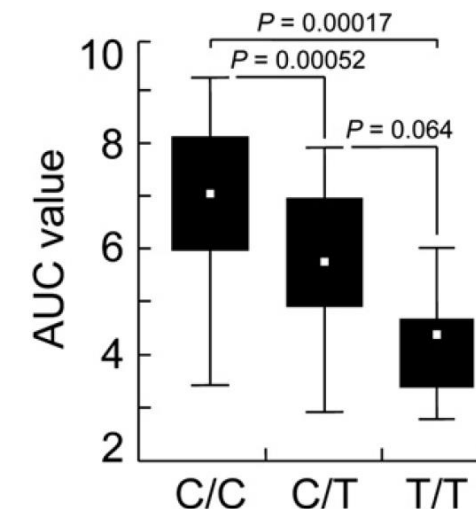
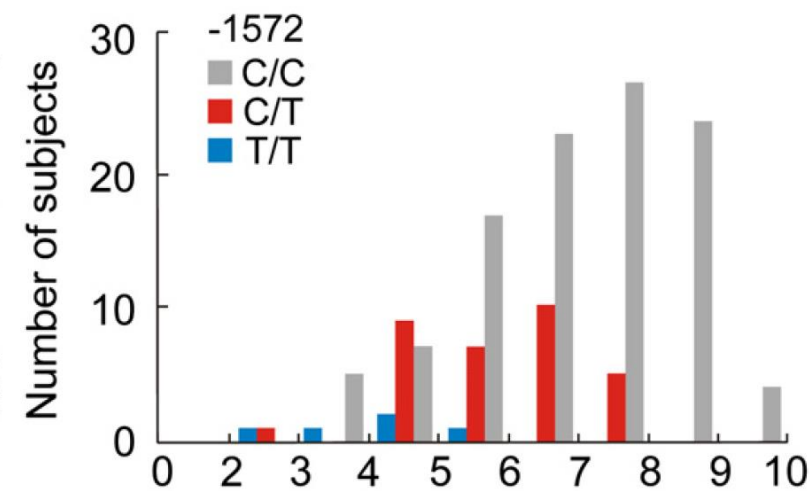
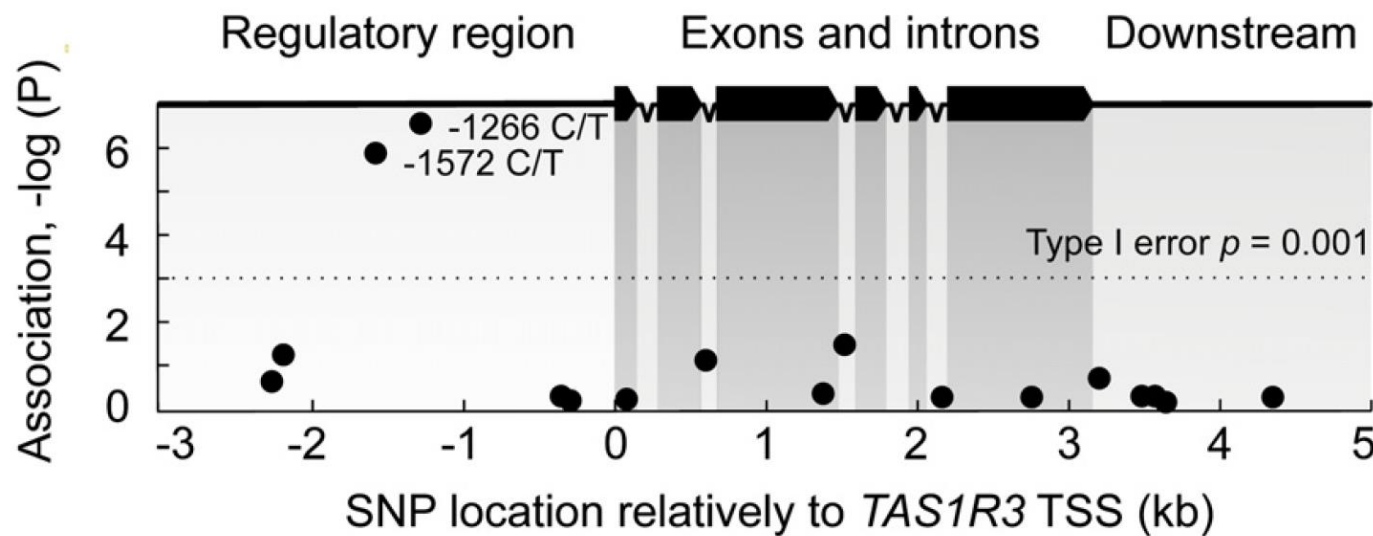
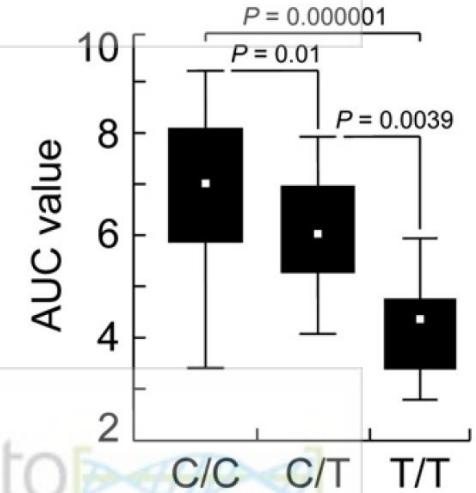
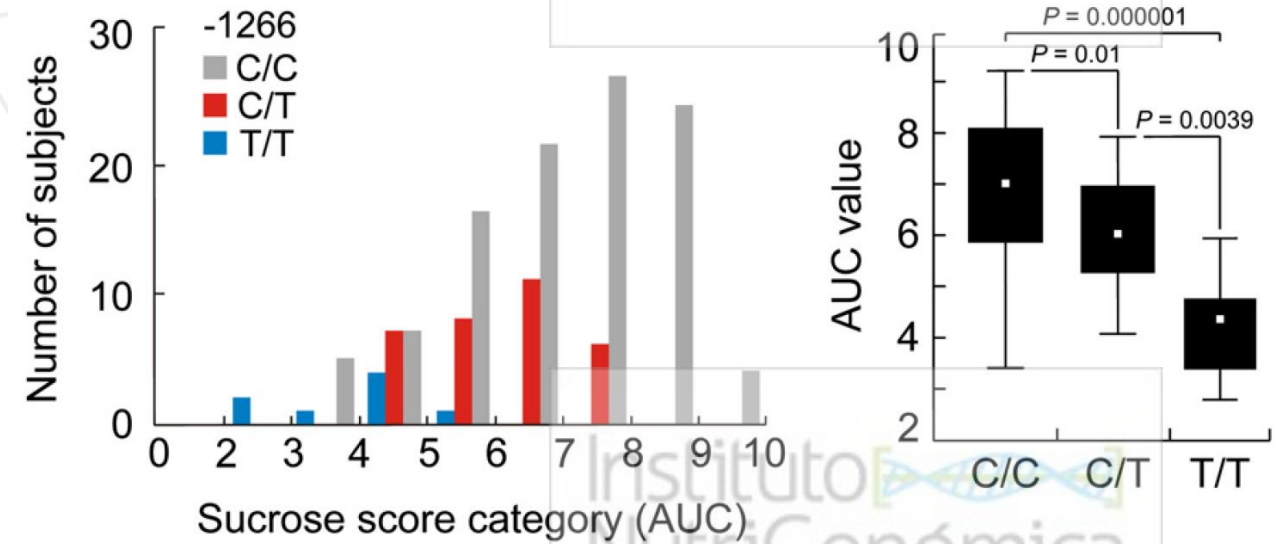
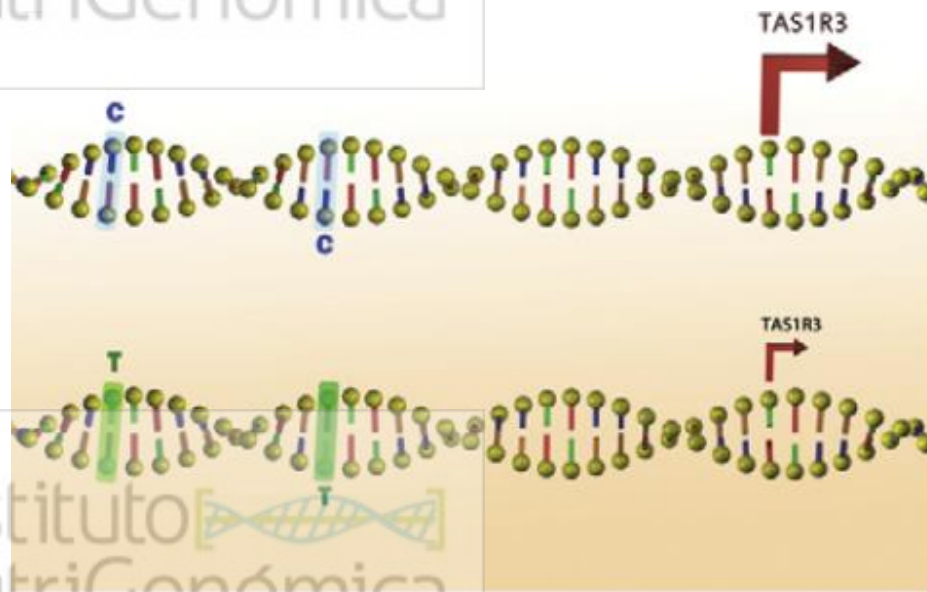
Comparison of 1-mo daily average servings from sugar-containing food groups for Ile191Val genotypes in overweight subjects in population 1¹

	Ile/Ile (n = 103)	Val carriers (n = 102)	P
Dairy products	1.39 ± 0.13	1.27 ± 0.14	0.15 ²
Total fruit	2.63 ± 0.23	1.90 ± 0.24	0.005 ³
Fruit juice	0.57 ± 0.12	0.42 ± 0.12	0.30 ³
Fruit	2.06 ± 0.19	1.48 ± 0.19	0.002 ³
Sweetened beverages	0.47 ± 0.07	0.44 ± 0.07	0.64 ²
Sweets	1.14 ± 0.11	0.98 ± 0.11	0.23 ³

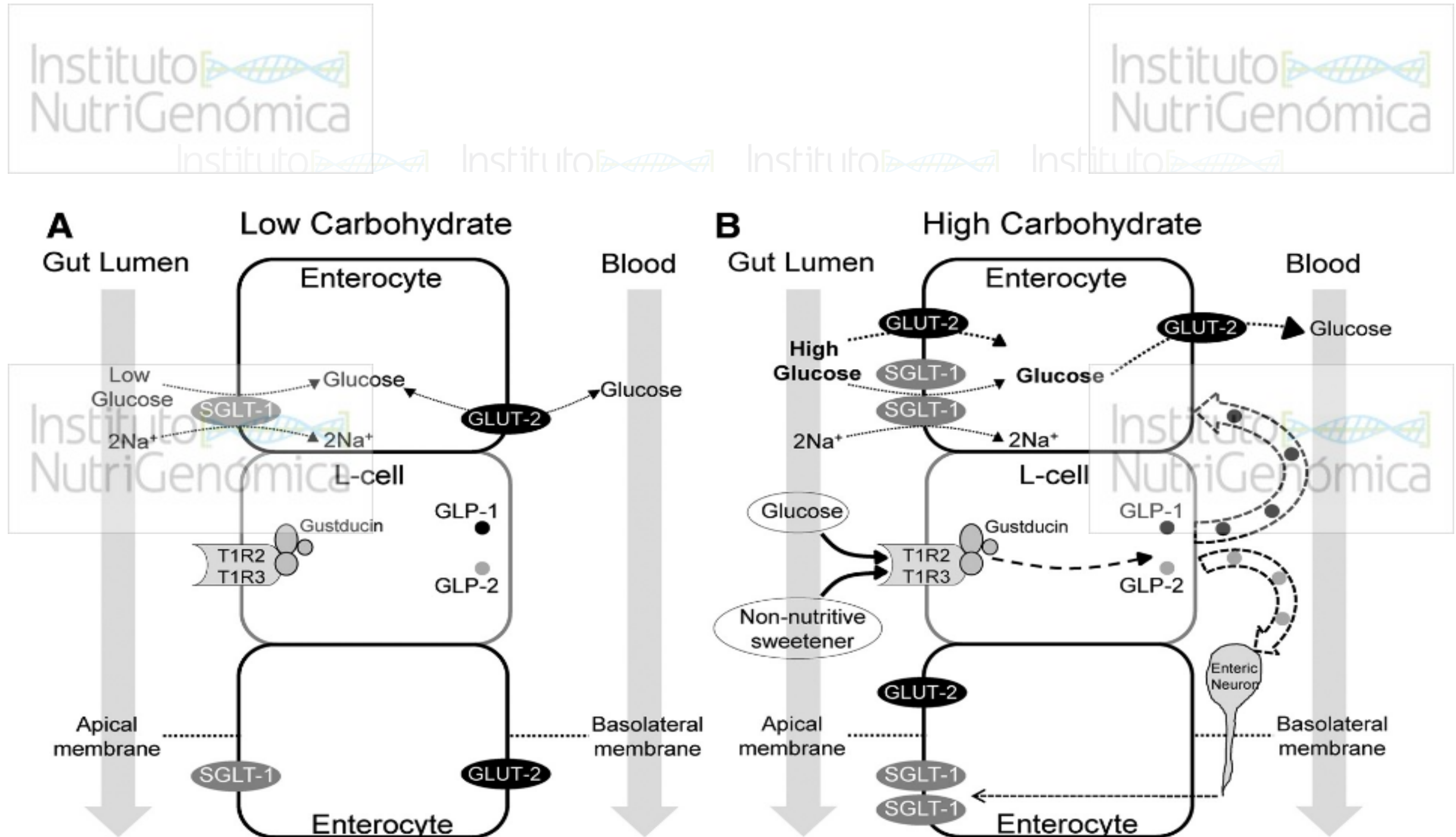
Allelic polymorphism within the TAS1R3 promoter is associated with human taste sensitivity to sucrose

(Fushan et al, 2009)

Curr Biol 19:1288-1293



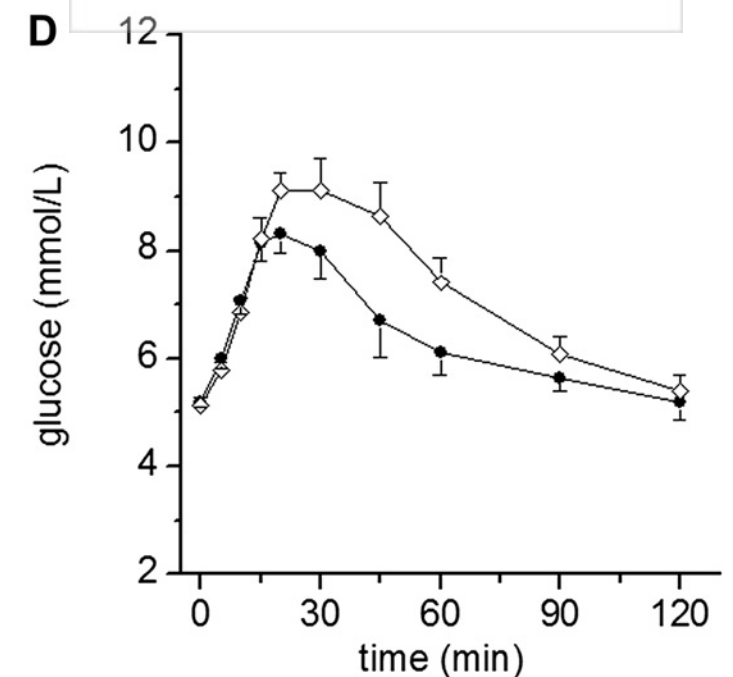
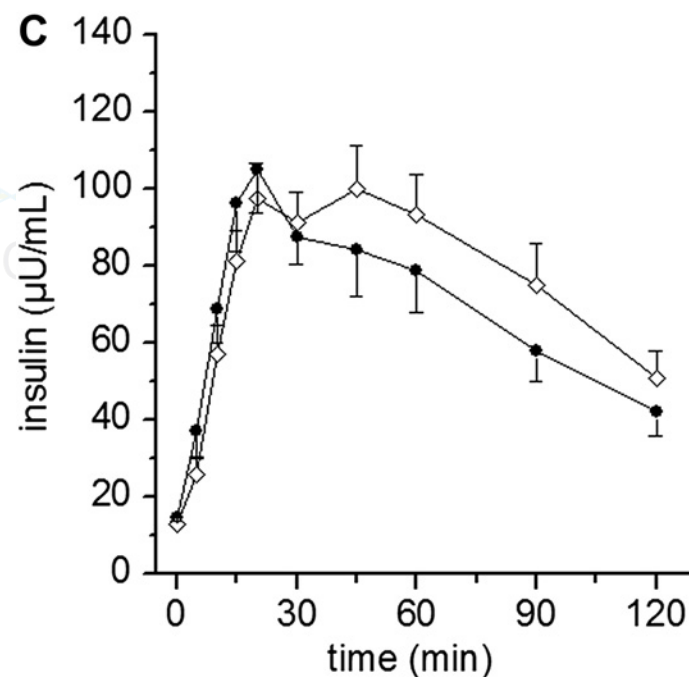
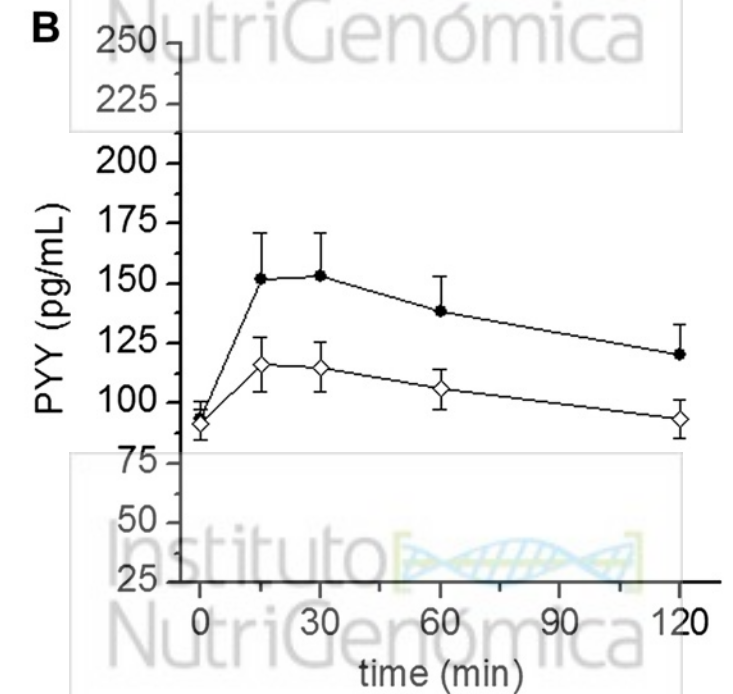
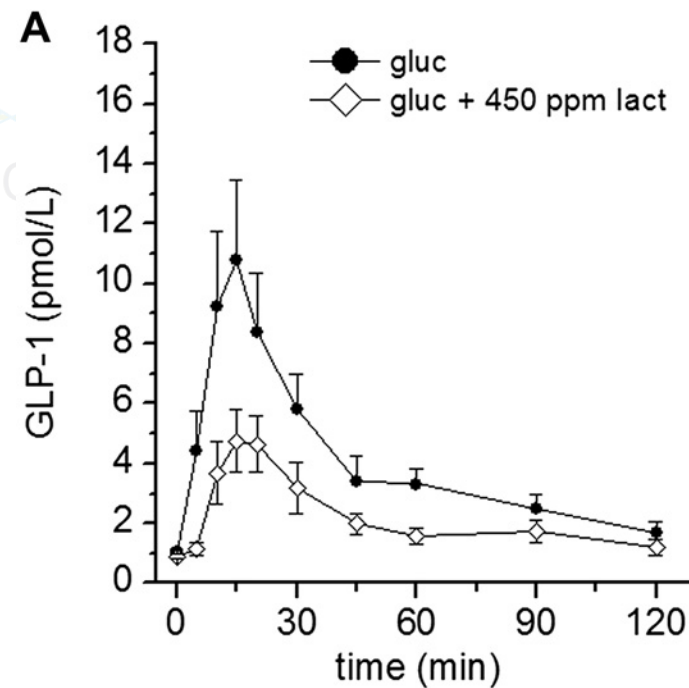
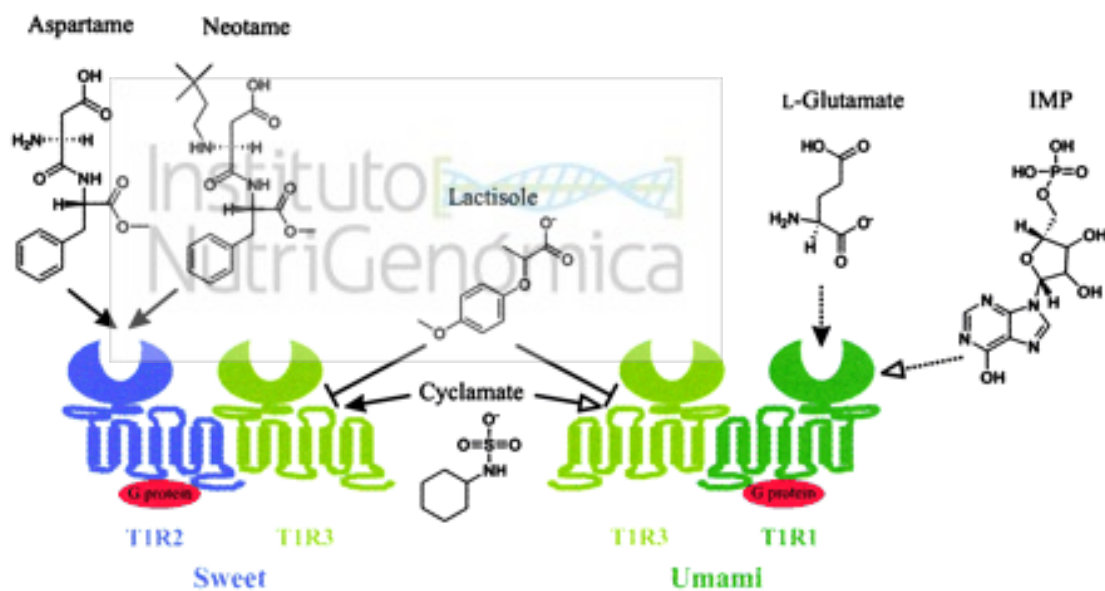
Importancia de la percepción del dulzor en parámetros de saciedad



The functional involvement of gut-expressed sweet taste receptors in glucose-stimulated secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and peptide YY (PYY)

(Steinert et al, 2011)

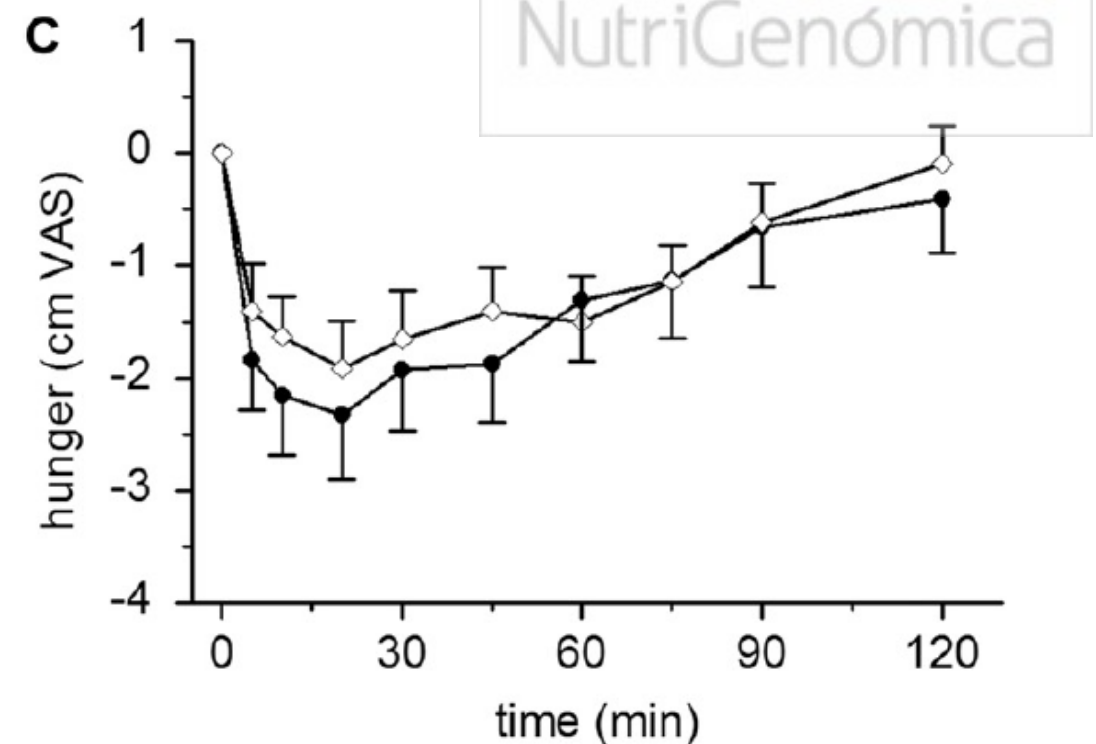
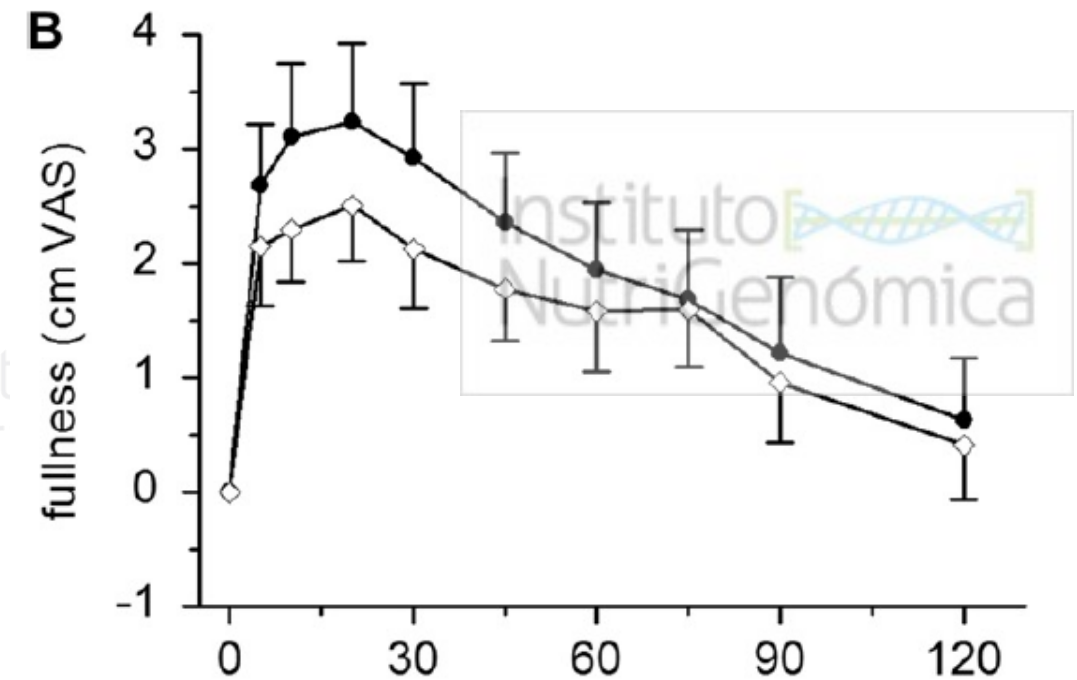
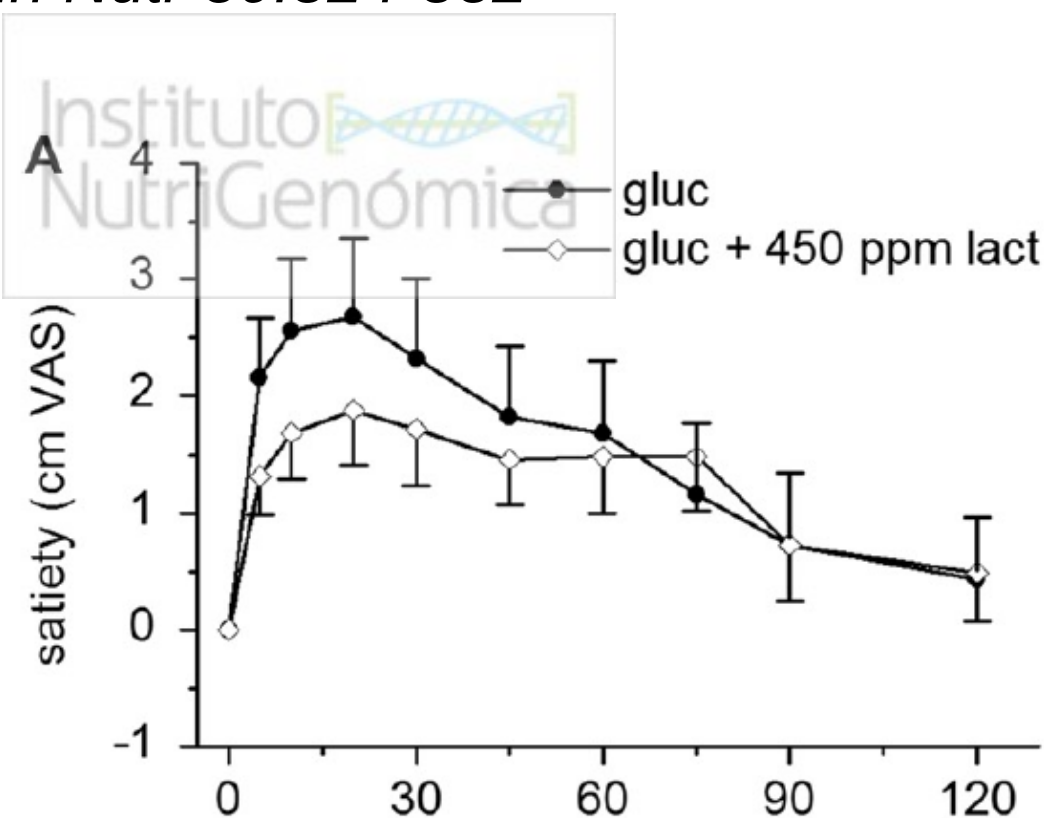
Clin Nutr 30:524-532



The functional involvement of gut-expressed sweet taste receptors in glucose-stimulated secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and peptide YY (PYY)

(Steinert et al, 2011)

Clin Nutr 30:524-532



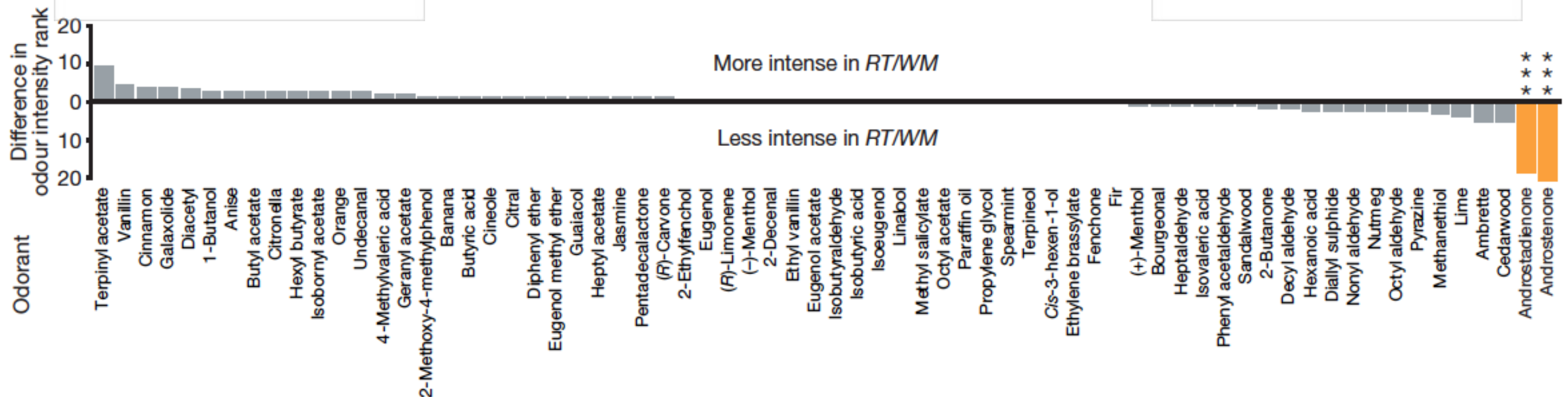
Association between olfactory receptor genes, eating behavior traits and adiposity: Results from the Quebec Family Study.

(Choquette et al, 2012)

Physiology & Behavior 105:772-776

OR7D4
rs2878329

	A	(G/C)
Hambre	3,3	4,2
BMI	26,9	28,2
Circunferencia cintura (cm)	86,4	90,4
% Grasa corporal	26,9	28,9



Nutrigenómica y mecanismo de regulación de la saciedad

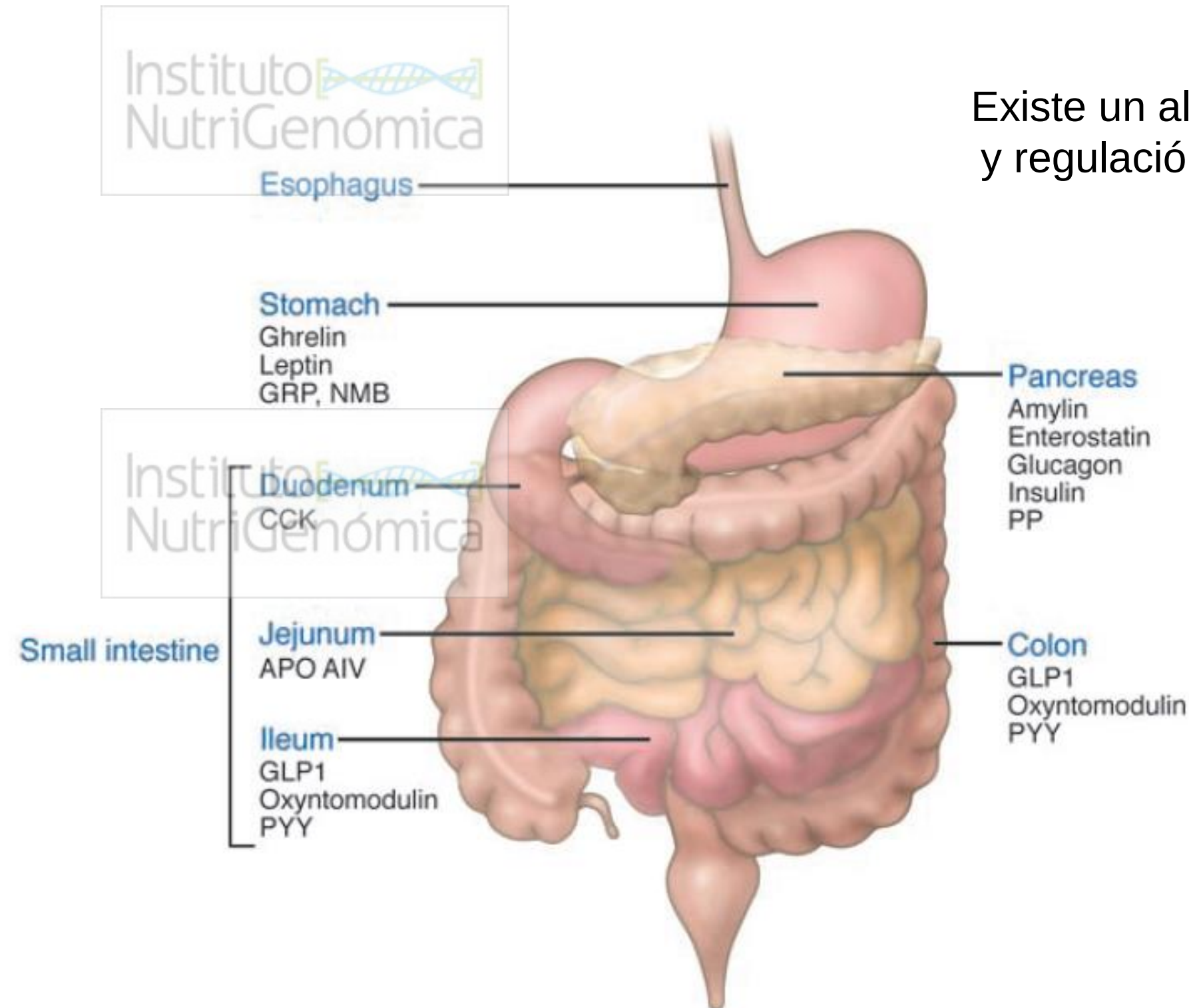
Índice

1. Fisiología de los mecanismos de regulación de la saciedad
2. Variaciones monogénicas relacionadas con la saciedad y el control de la ingesta
3. Variaciones en el sentido del gusto y la ingesta de alimentos
- 4. Polimorfismos relacionados con hormonas de saciedad intestinales**
5. Estudios de análisis amplios del genoma e identificación de posibles vías implicadas
6. Sugerencia de tratamientos nutricionales
7. Conclusiones

Fisiología de la secreción de hormonas de saciedad intestinales

Existe un alto interés en el funcionamiento y regulación de las hormonas intestinales

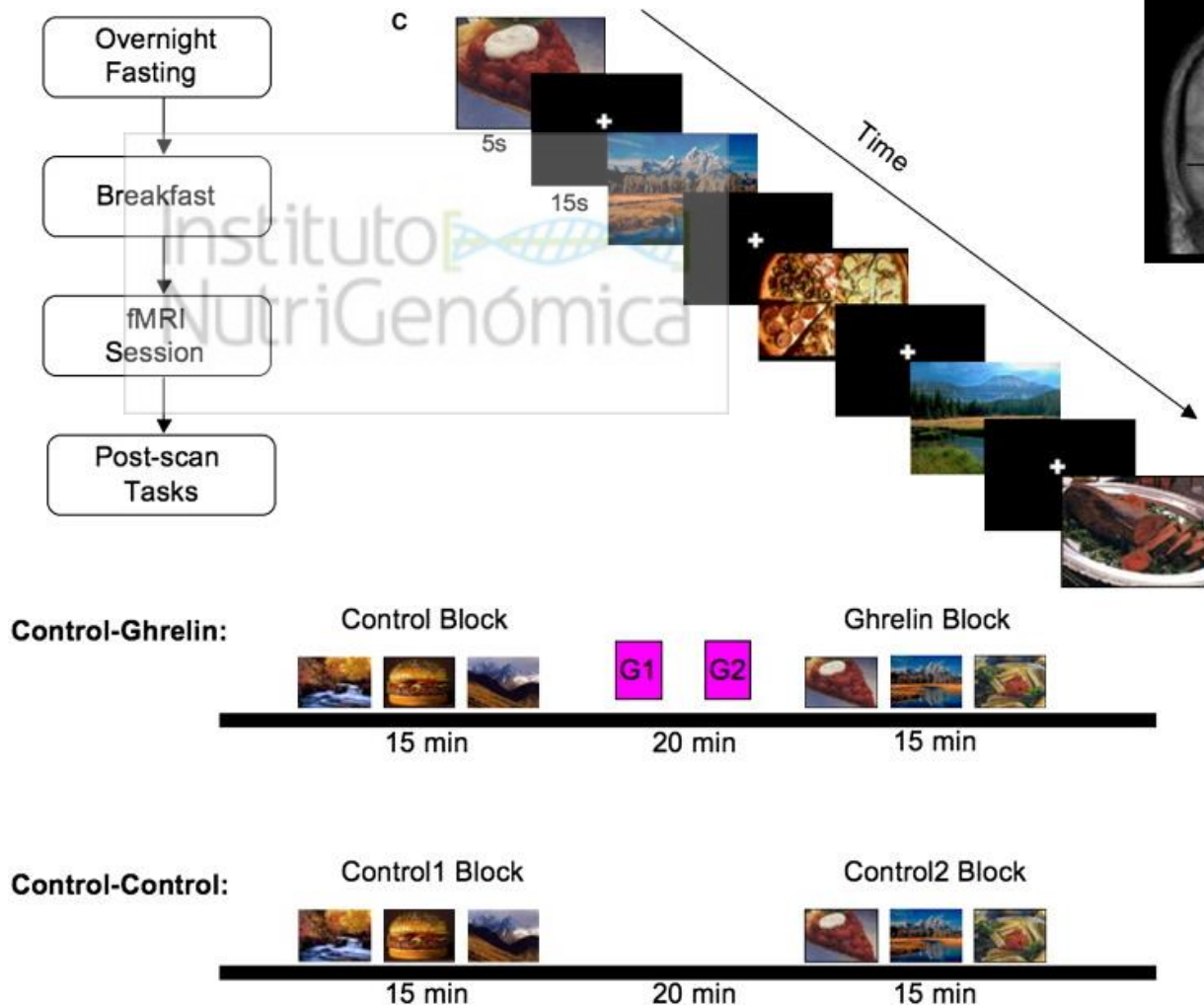
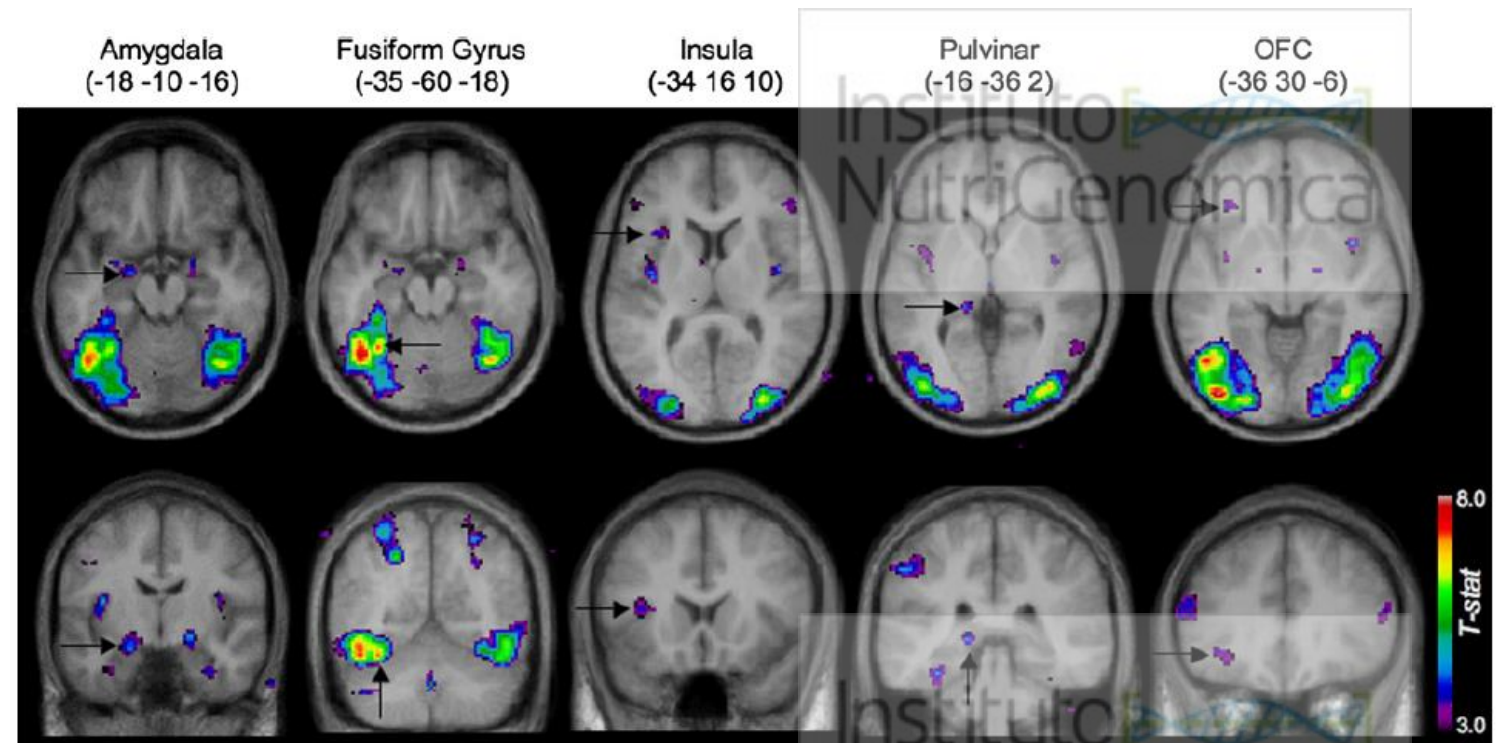
1. Acciones a corto plazo
2. Efecto elevado en señales de saciedad
3. No inducen resistencia
4. Mayor órgano endocrino (+ 20 hormonas)



Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior

(Malik et al, 2008)

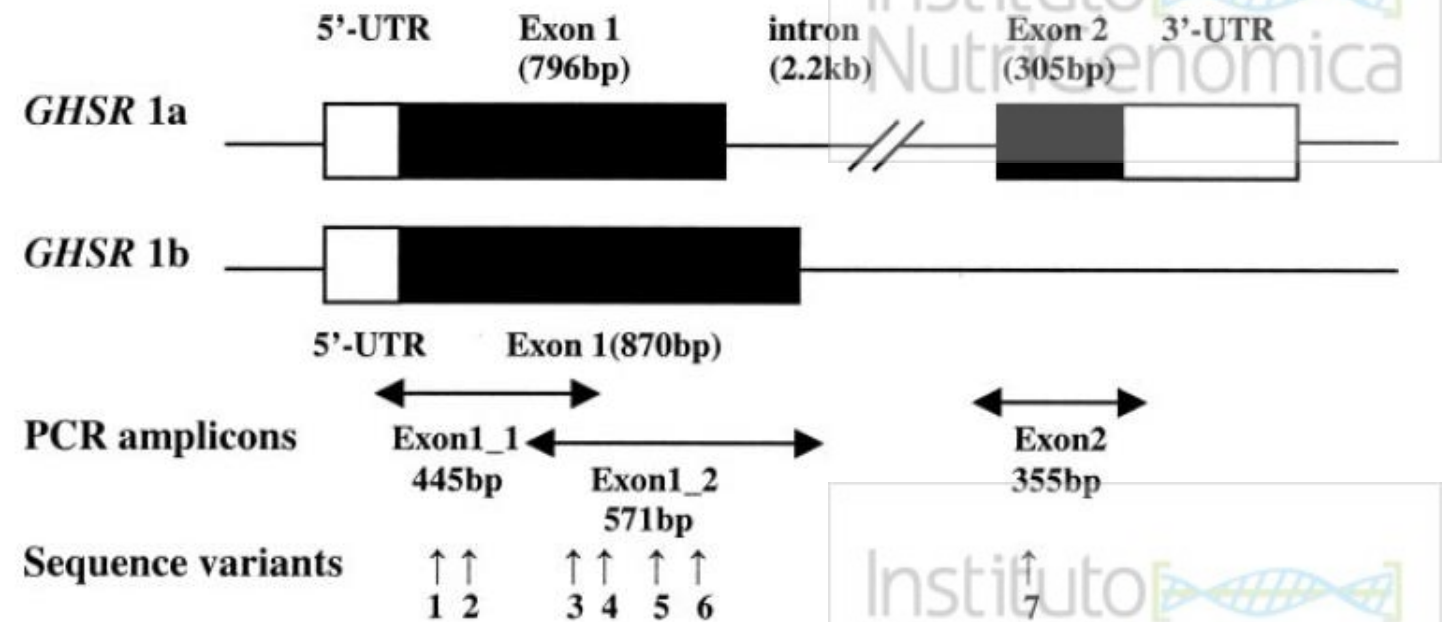
Cell Metabolism 7:400-409



Ghrelin Receptor Gene: Identification of Several Sequence Variants in Extremely Obese Children and Adolescents, Healthy Normal-Weight and Underweight Students, and Children with Short Normal Stature

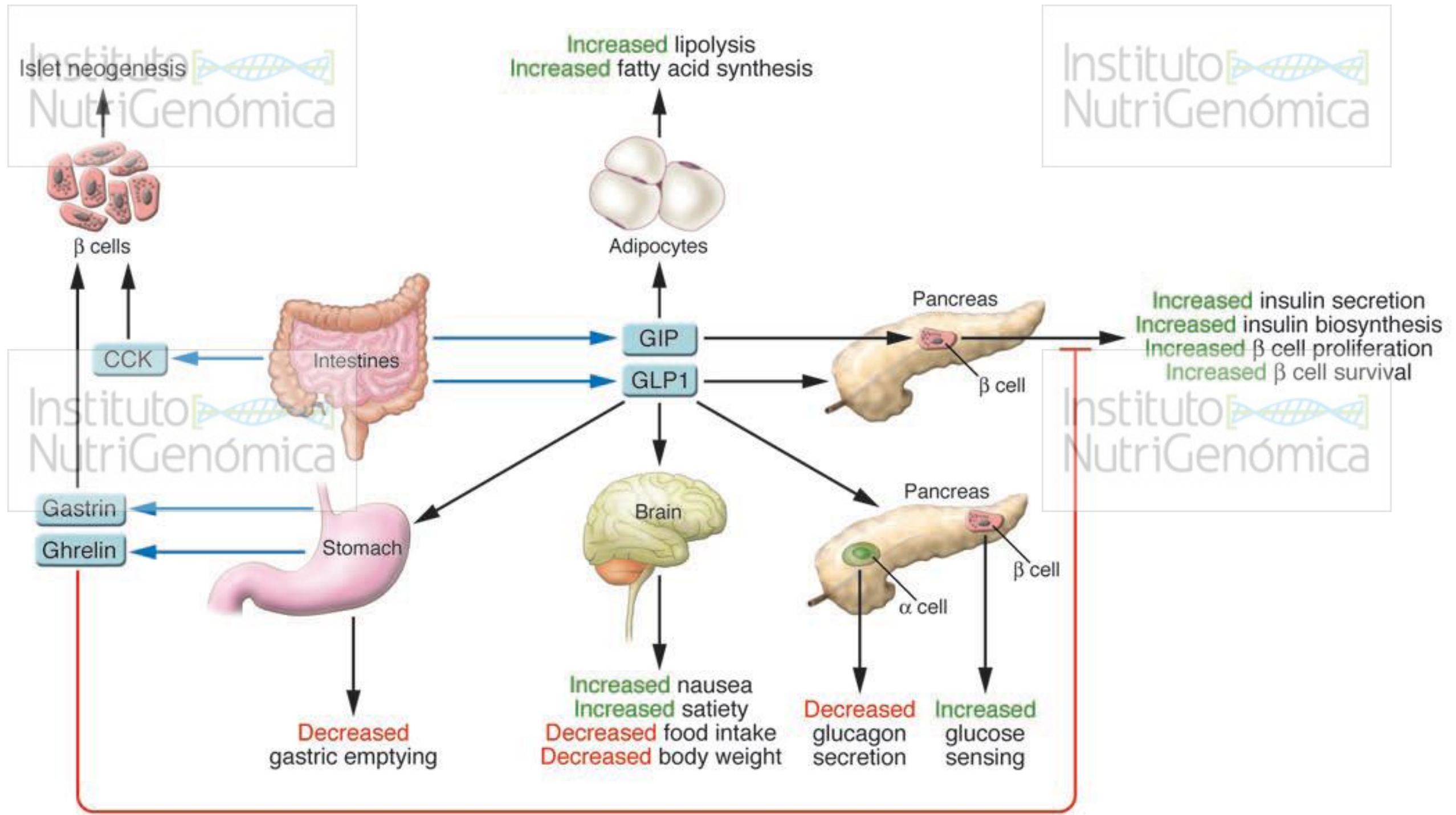
(Wang et al, 2004)

J Clin Endocr Metabol 89:157-162



	Genotype frequencies		
	TT	TC	CC
Extremely obese children and adolescents (n = 746)	397 (53.2)	296 (39.7)	53 (7.1)
Underweight students (n = 232)	116 (50.0)	95 (41.0)	21 (9.0)
Normal-weight students (n = 96)	53 (55.2)	33 (34.4)	10 (10.4)
Children with short normal stature (n = 43)	28 (65.1)	12 (27.9)	3 (7.0)

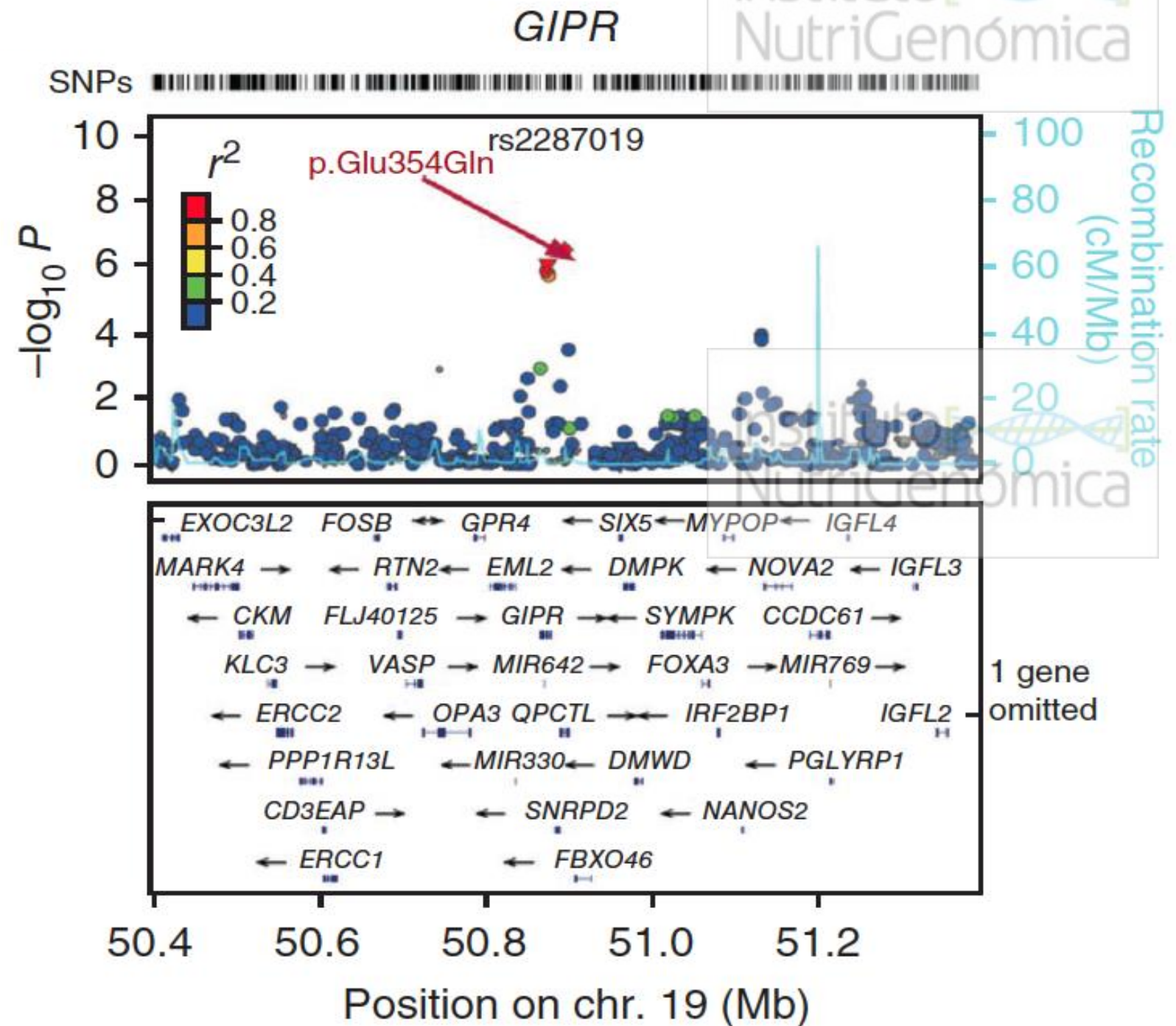
Fisiología de las incretinas



Association analyses of 249,796 individuals reveals 18 new loci associated with body mass index

(Speliotes et al, 2010)

Nat Genet 42:937-948

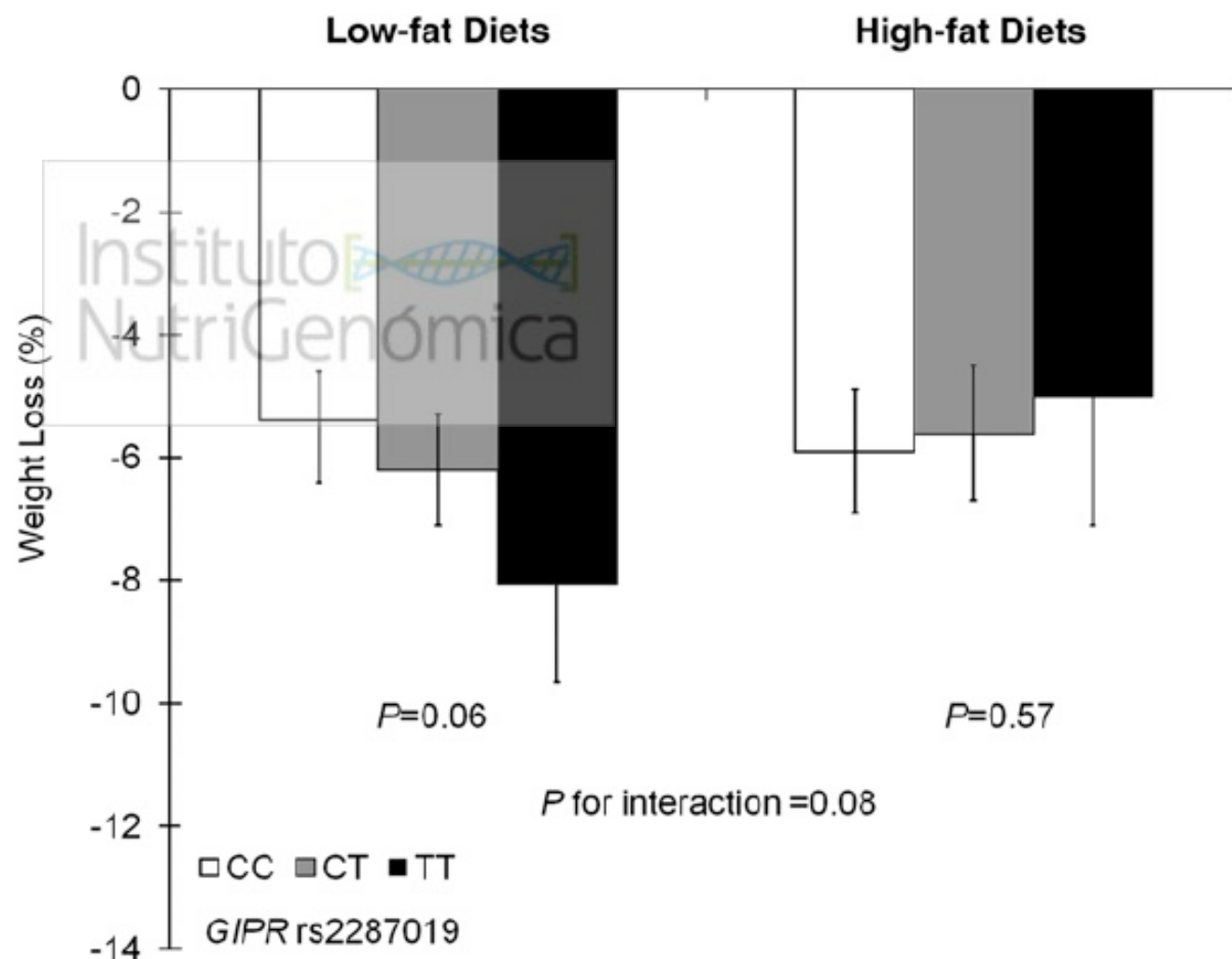


Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial.

(Qi et al, 2012)

Am J Clin Nutr 95:506-513

A All Participants



Distribución macronutrientes

	Baja grasa	Alta grasa
Grasas	20%	40%
Proteínas	15-25%	15-25%
Carbohidratos	65-55%	45-35%

Nutrigenómica y mecanismo de regulación de la saciedad

Índice

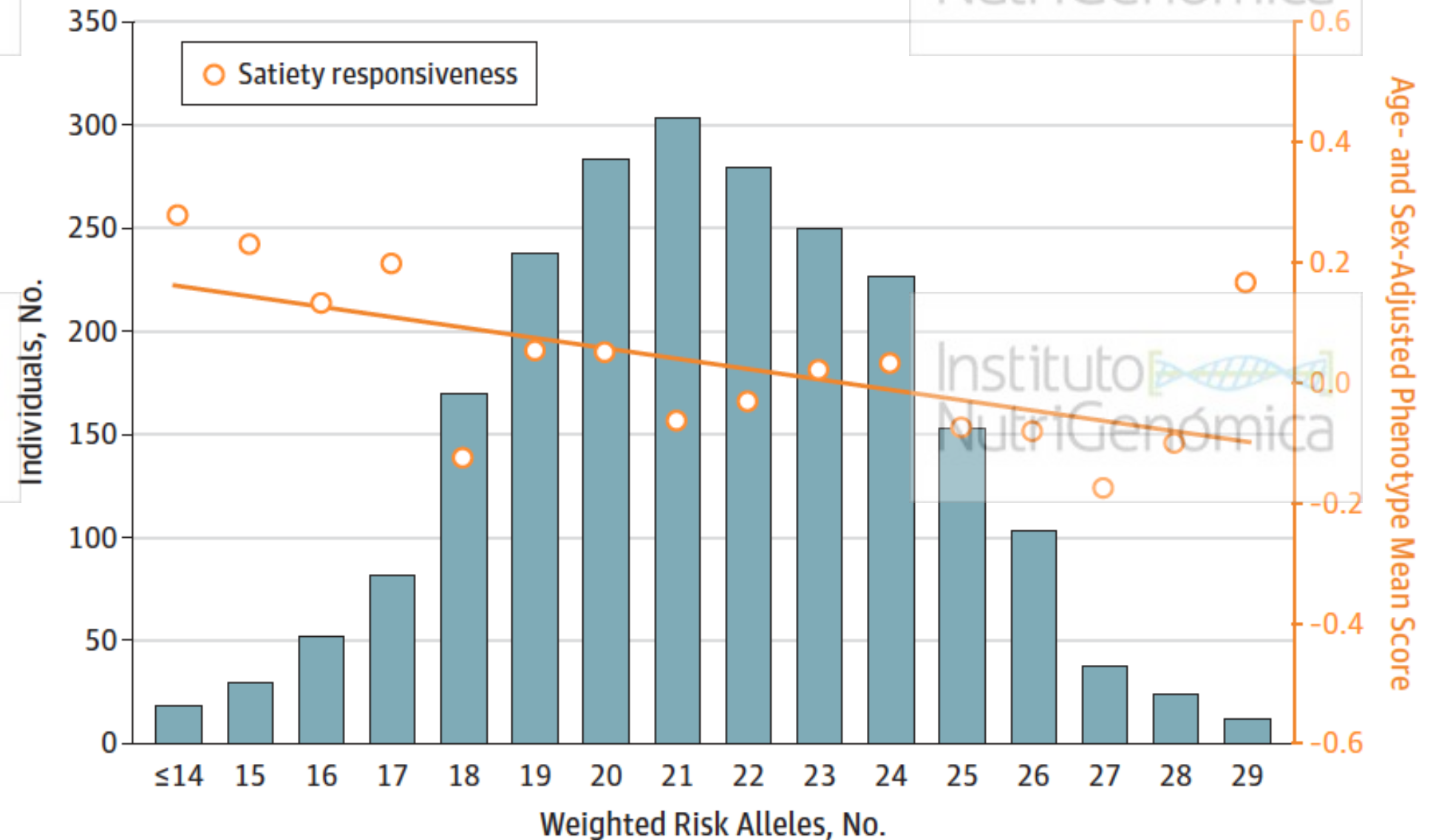
1. Fisiología de los mecanismos de regulación de la saciedad
2. Variaciones monogénicas relacionadas con la saciedad y el control de la ingesta
3. Variaciones en el sentido del gusto y la ingesta de alimentos
4. Polimorfismos relacionados con hormonas de saciedad intestinales
5. Estudios de análisis amplios del genoma e identificación de posibles vías implicadas
6. Sugerencia de tratamientos nutricionales
7. Conclusiones

Satiety mechanism in genetic risk of obesity

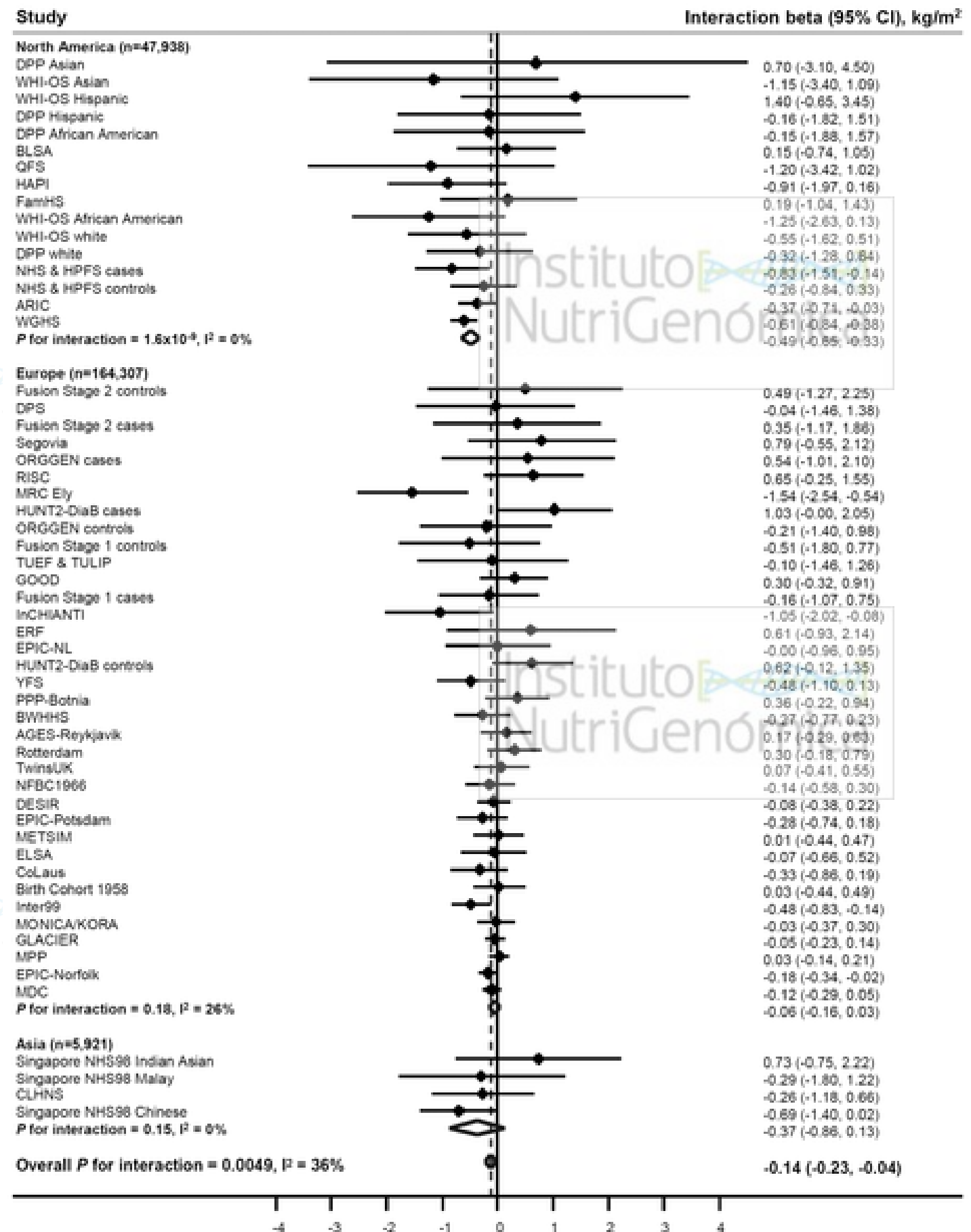
(Llewellyn et al, 2014)

JAMA Pediatr 168(4):338-344

rs9939609 (FTO)
rs2867125 (TMEM18)
rs571312 (MC4R)
rs10938397 (GNPDA2)
rs10767664 (BDNF)
rs2815752 (NEGR)
rs7359397 (SH2B1)
rs3817334 (MTCH2)
rs29941 (KCTD15)
rs543874 (SEC16B)
rs987237 (TFAP2B)
rs7138803 (FAIM2)
rs10150332 (NRXN3)
rs713586 (POMC)
rs12444979 (GPRC5B)
rs2241423 (MAP2K5)
rs1514175 (TNNI3K)
rs109968576 (LRRN6)
rs887912 (FANCL)
rs13078807 (CADM2)
rs1555543 (PTBP2)
rs206936 (NUDT3)
rs9568856 (OLFM4)
rs9299 (HOXB5)
rs2112347 (FLJ35779)
rs4836133 (ZNF608)
rs4929949 (RPL27A)
rs3810291 (TMEM160)
rs2890652 (LRP1B)
rs9816226 (ETVB5)
rs13107325 (SLC39A8)
rs4771122 (MTIF3)
rs11847697 (PRKD1)
rs2287019 (QPCTL)



Forest plot of the effect of the interaction between the FTO rs9939609 SNP and physical activity on BMI in a random effects meta-analysis of 218,166 adults.



Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, Sharp SJ, Sonestedt E, et al. (2011)
Physical Activity Attenuates the Influence of FTO Variants on Obesity Risk:
A Meta-Analysis of 218,166 Adults and 19,268 Children. PLoS Med 8(11):
e1001116. doi:10.1371/journal.pmed.1001116
<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=info:doi/10.1371/journal.pmed.1001116>

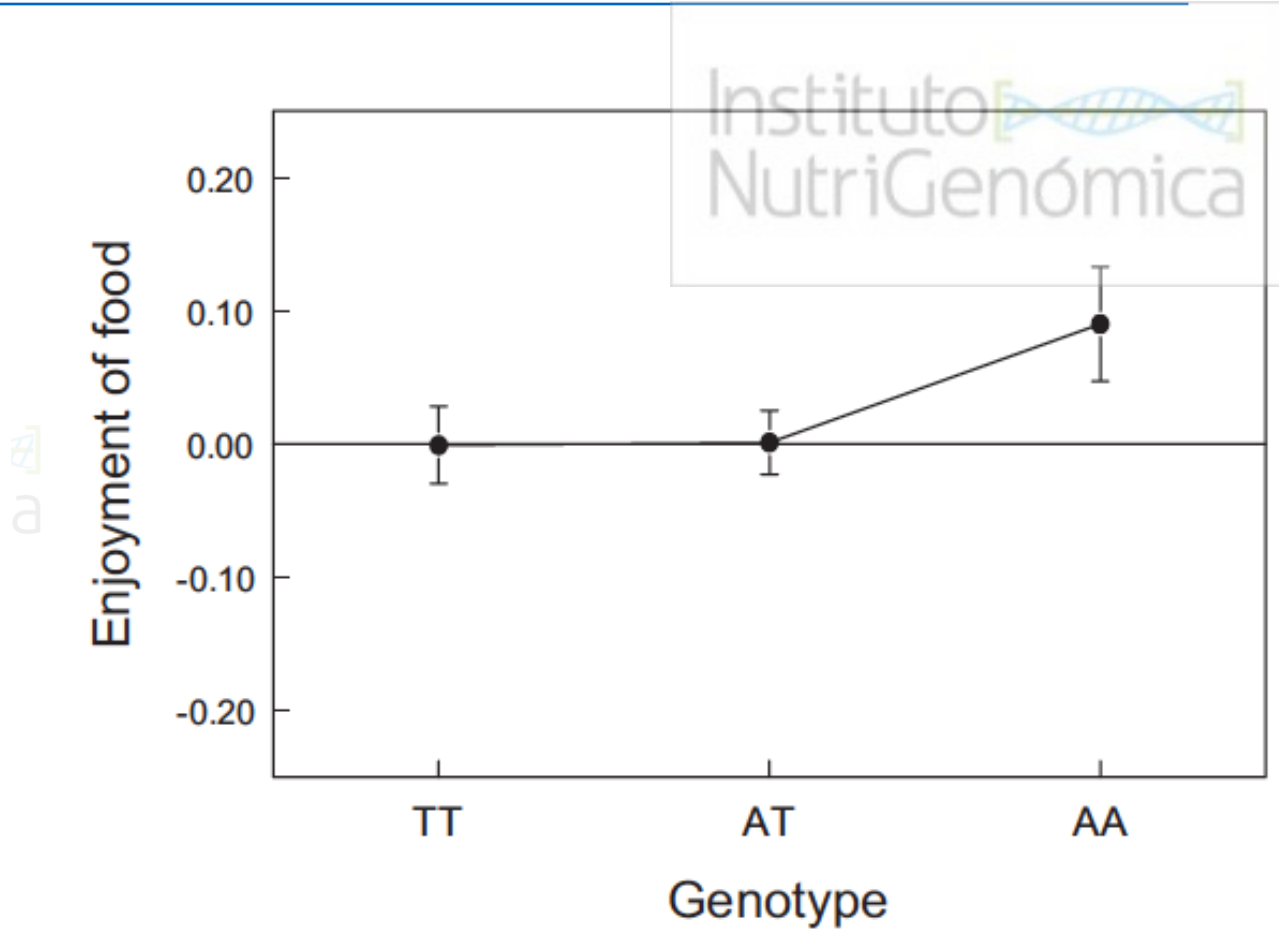
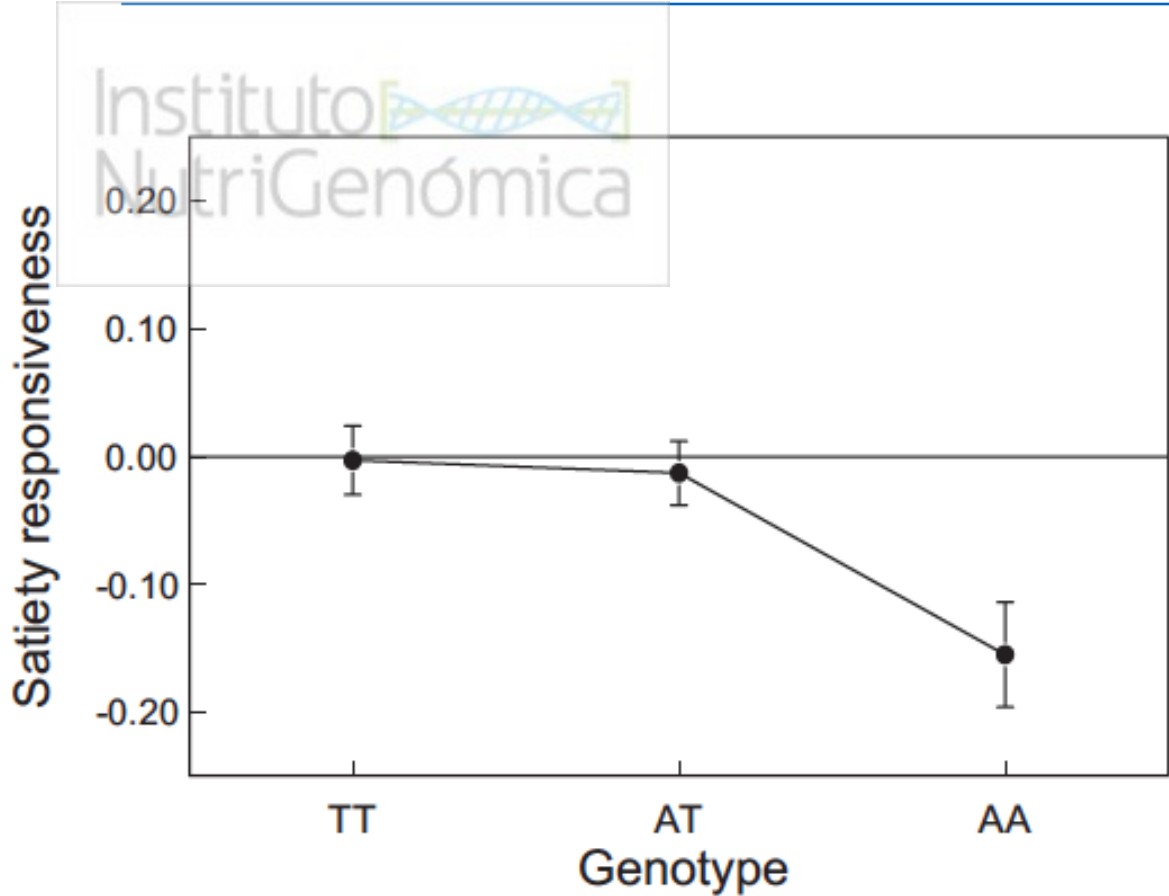
Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety

(Wardle et al, 2008)

J Clin Endocrinol Metab 93(9):3640-3643.

FTO rs9939609

	TT (n=1209)	AT (n=1641)	AA (n=487)	Significancia
BMI	17,18	17,78	17,91	p=0,059
BMI (SD score)	-0,123	0,073	0,242	p < 0,001



An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children

(Cecil, 2008)

N Engl J Med 359:2558-2566

FTO rs9939609

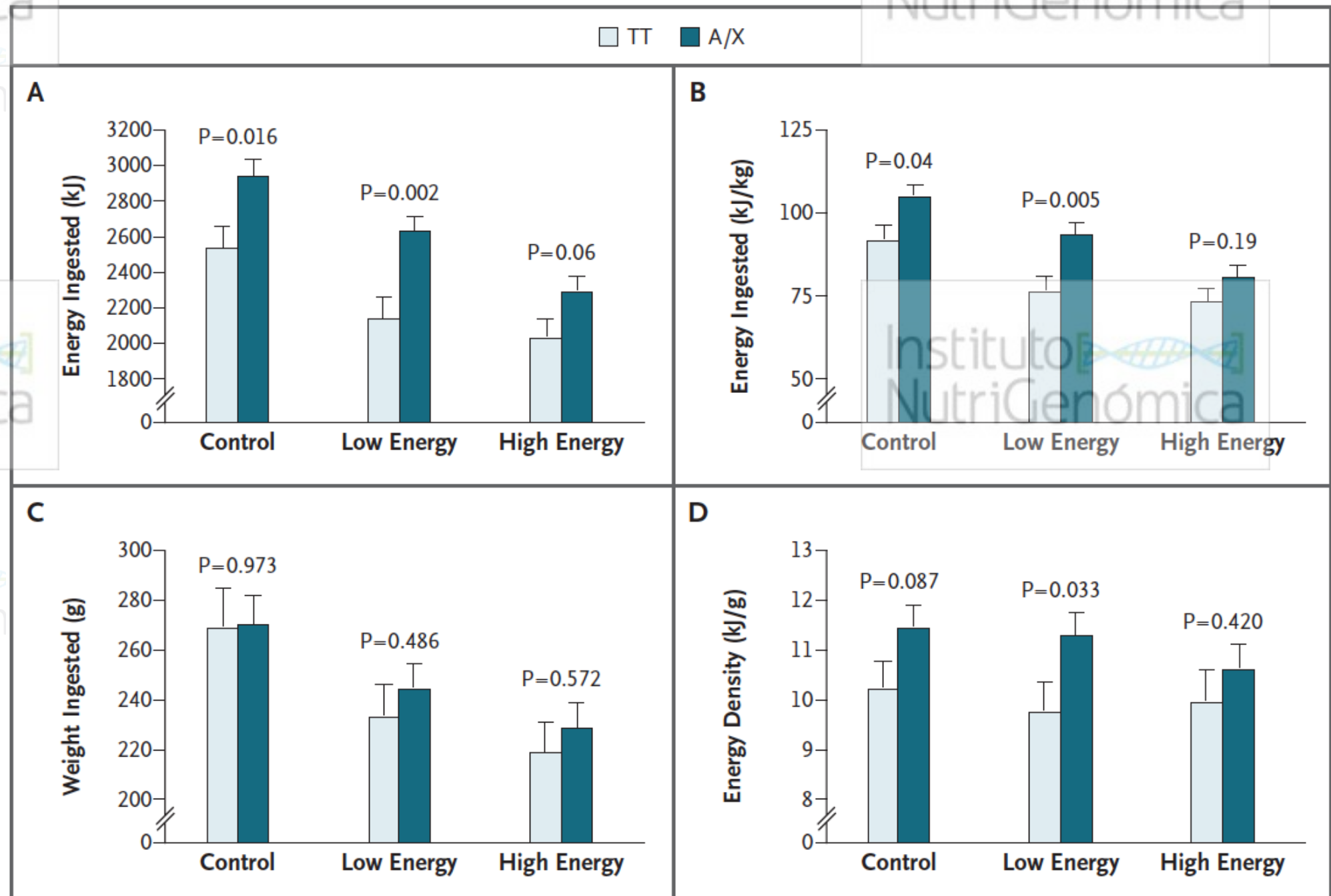
BMI

TT (n=1016) 17,09

AT (n=1322) 17,17

AA (n=388) 17,58

Signif. p=0,003



Nutrigenómica y mecanismo de regulación de la saciedad

Índice

1. Fisiología de los mecanismos de regulación de la saciedad
2. Variaciones monogénicas relacionadas con la saciedad y el control de la ingesta
3. Variaciones en el sentido del gusto y la ingesta de alimentos
4. Polimorfismos relacionados con hormonas de saciedad intestinales
5. Estudios de análisis amplios del genoma e identificación de posibles vías implicadas
6. Sugerencia de tratamientos nutricionales
7. Conclusiones

Improving glucose tolerance by reducing weight gain in a polygenic obese mouse model: use of a high protein diet

(Blair et al, 2015)

Horm Metab Res, 47:184-193

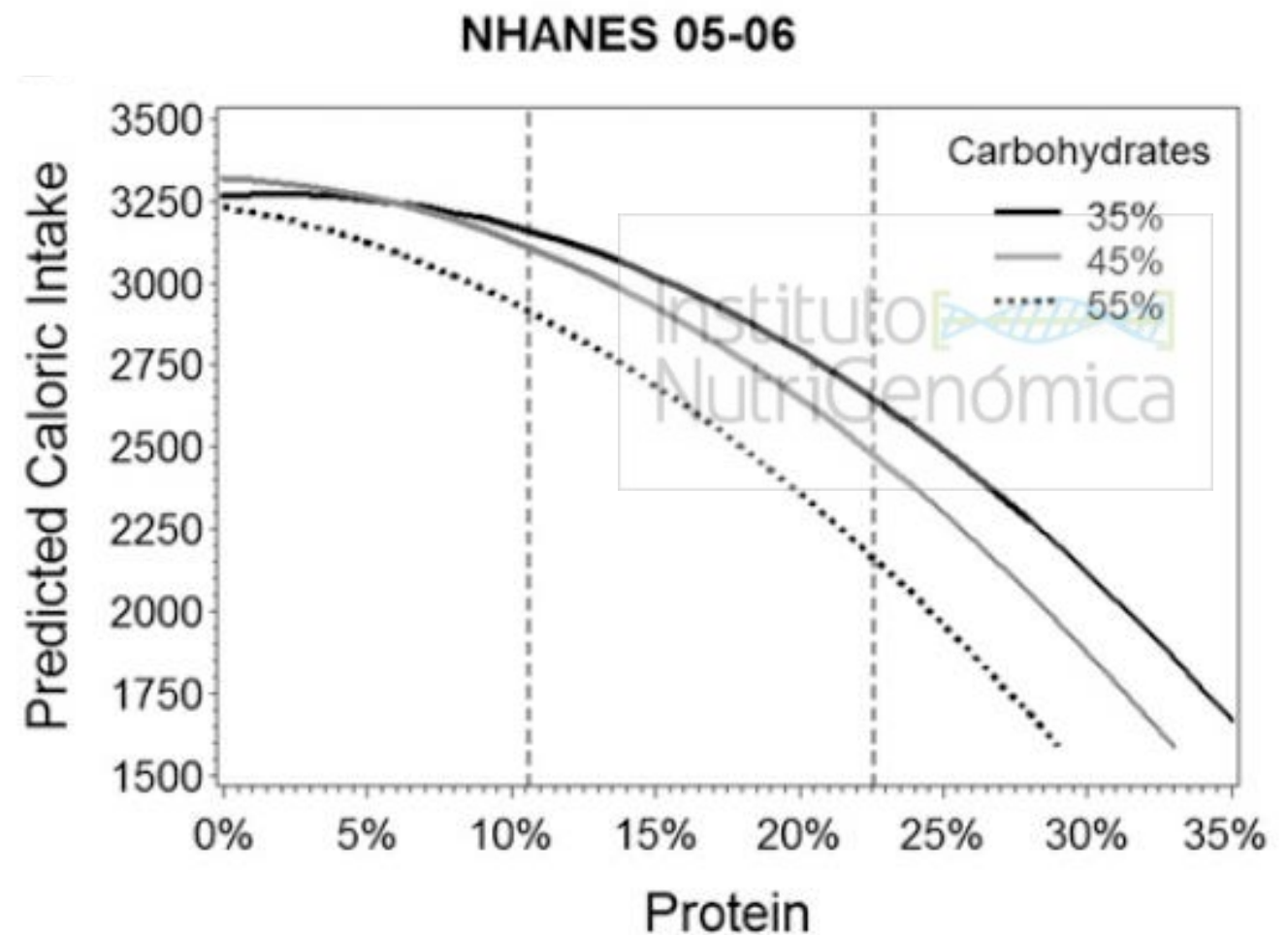
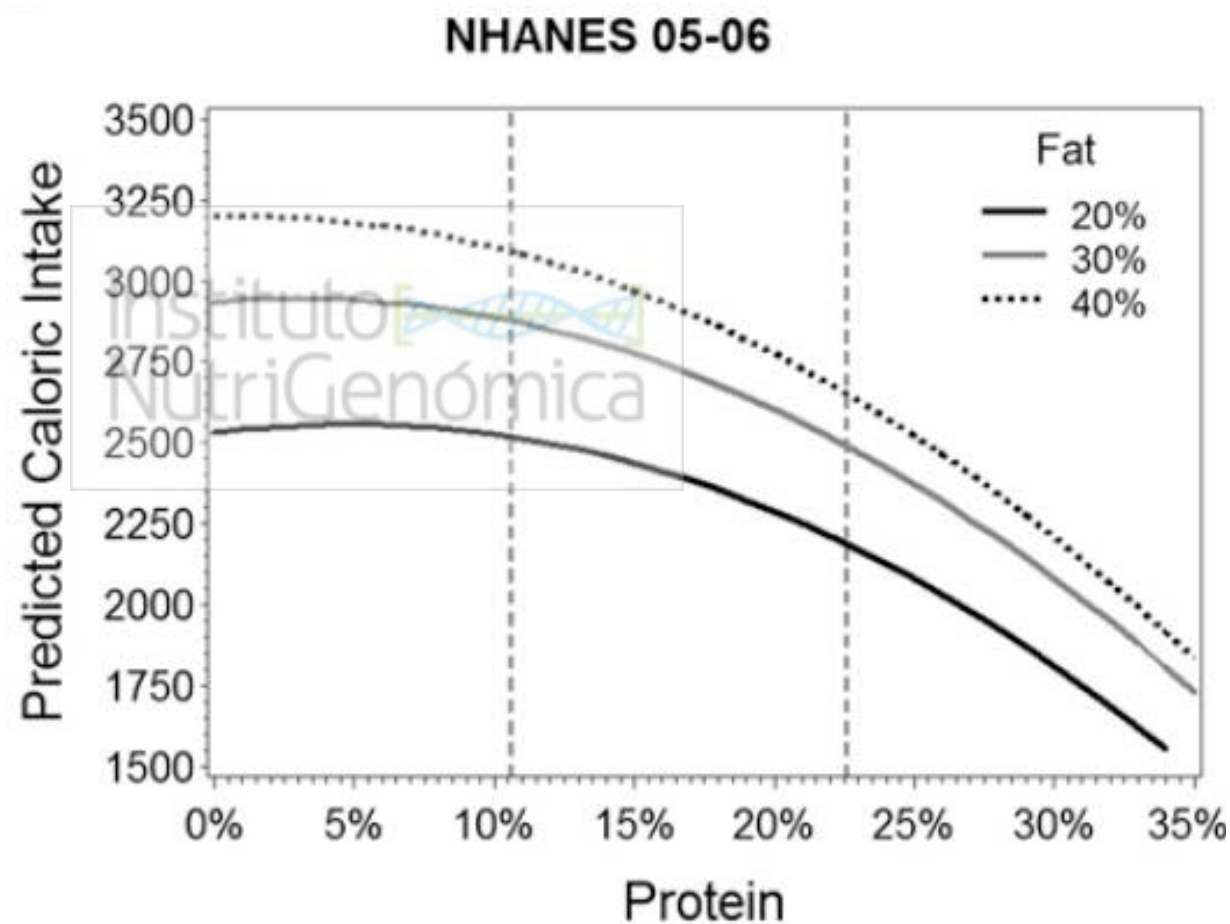
Hipótesis: Un individuo seguirá comiendo hasta que ingiera los necesidades de proteínas. Por lo tanto, en dietas con bajo contenido en proteína puede resultar en una ingesta elevada de carbohidratos y grasas.



Trends in carbohydrate, fat and protein intakes and association with energy intake in normal-weight, overweight and obese individuals: 1971-2006.

(Austin et al, 2011)

Am J Clin Nutr 93:836-843.



Improving glucose tolerance by reducing weight gain in a polygenic obese mouse model: use of a high protein diet

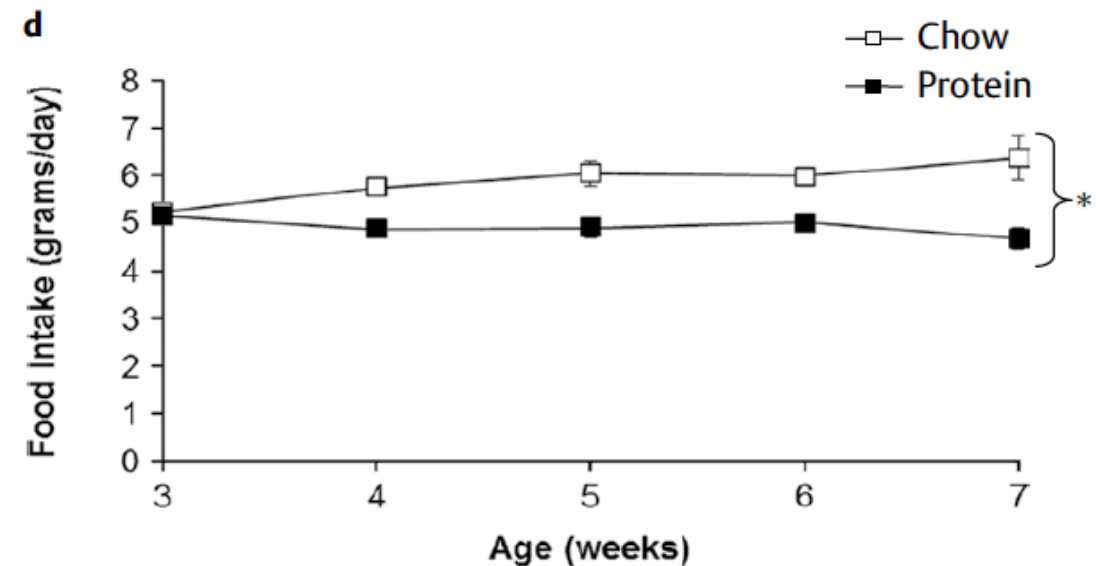
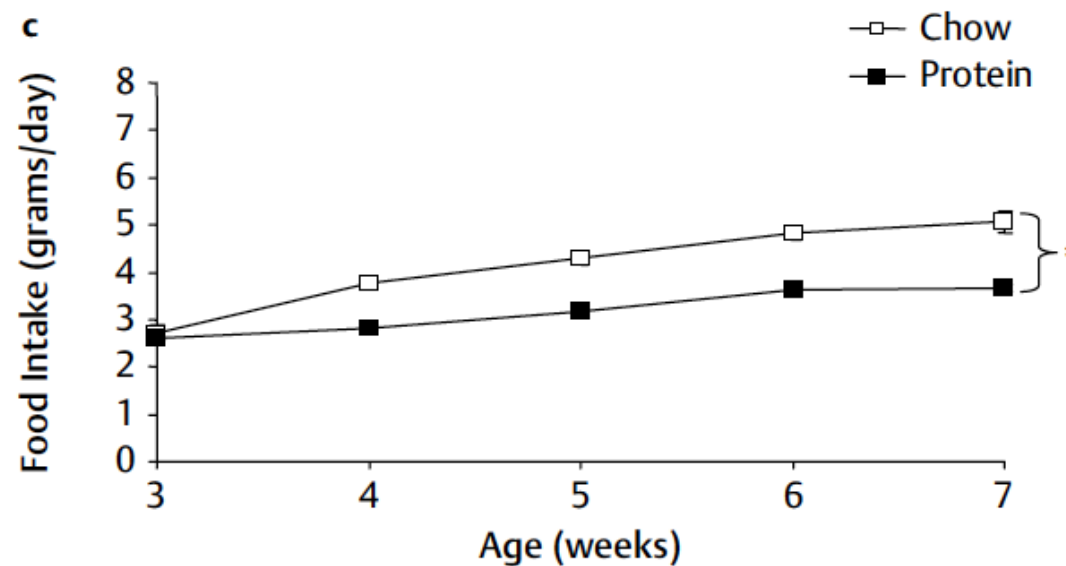
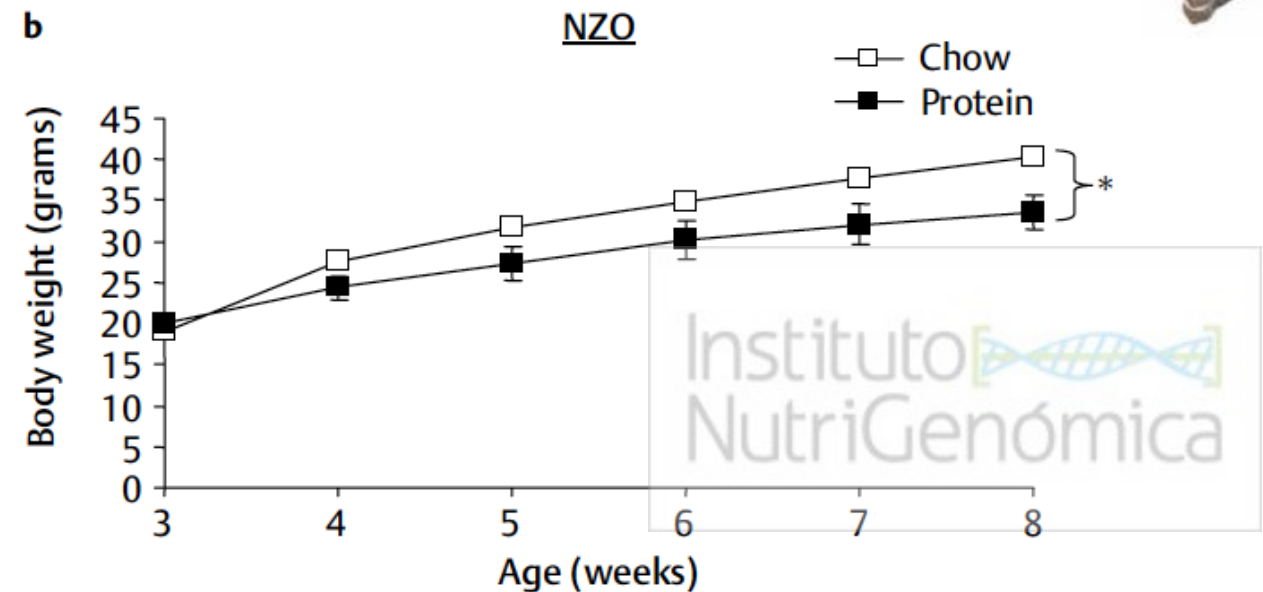
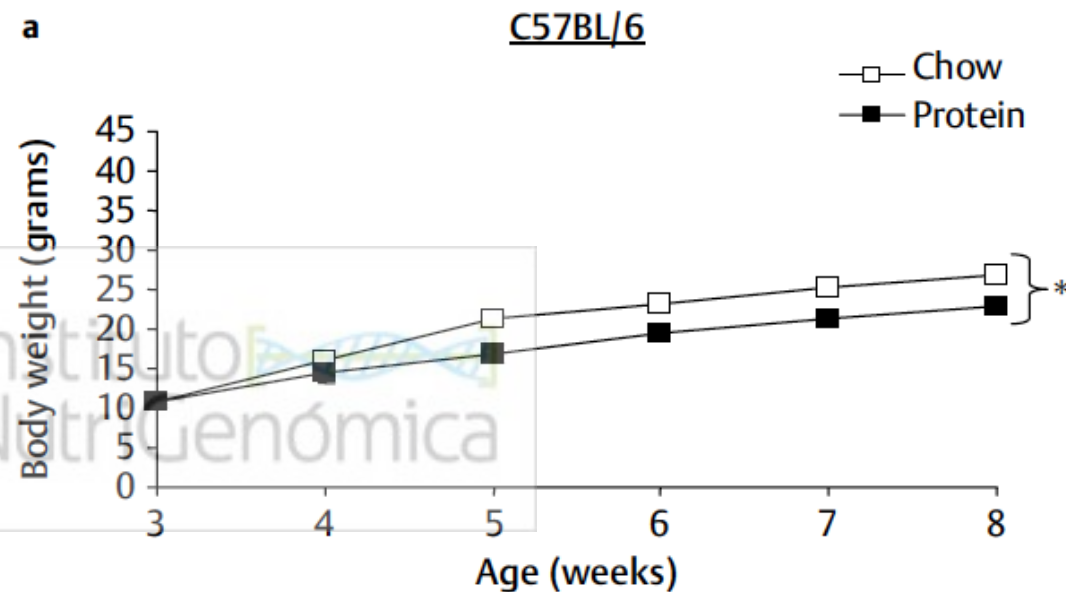
(Blair et al, 2015)

Horm Metab Res, 47:184-193

New Zealand Obese (NZO)

Pctp, Tbc1d1, Zfp69, Ifi202b,

Lepr, Abcg1, Nmur2,



Tendencias en alimentos funcionales contra la obesidad: ingredientes funcionales, alimentos tecnológicamente modificados y dietas completas

(Serrano et al, 2008)

Revista de Española de Nutrición Comunitaria 14:193-200

A. Reducción de la densidad energética del alimento	•Disminuyendo el contenido de grasas •Sustituyendo azúcares simples por edulcorantes sin valor energético •Incrementando el contenido de fibra •Incrementando el contenido de agua
B. Modificación tecnológica-sensorial	•Modificación de textura •Disminuyendo la densidad (incrementando el contenido de aire)
C. Modificación del contenido de macronutrientes para producir saciedad	•Aumentando el contenido de proteínas
D. Modificación del índice glicémico del alimento	•Incorporando fibras o ingredientes que retrasen la absorción de hidratos de carbono en el intestino delgado.
E. Incorporación de ingredientes funcionales	•Inhibiendo la sensación de apetito (bloqueando señales orexigénicas o potenciando señales anorexigénicas) •Limitando la biodisponibilidad de nutrientes, utilizando inhibidores de la acción de enzimas digestivas. •Estimulación del gasto energético (termogénesis) •Modificaciones en la composición de la microbiota colónica
F. Dietas completas	•Elaboración de alimentos/platos nutricionalmente equilibrados y completos que puedan sustituir algún tiempo de comida y que combinen varios ingredientes funcionales que favorezcan un mejor control de la ingesta de energía y nutrientes así como el gasto metabólico.

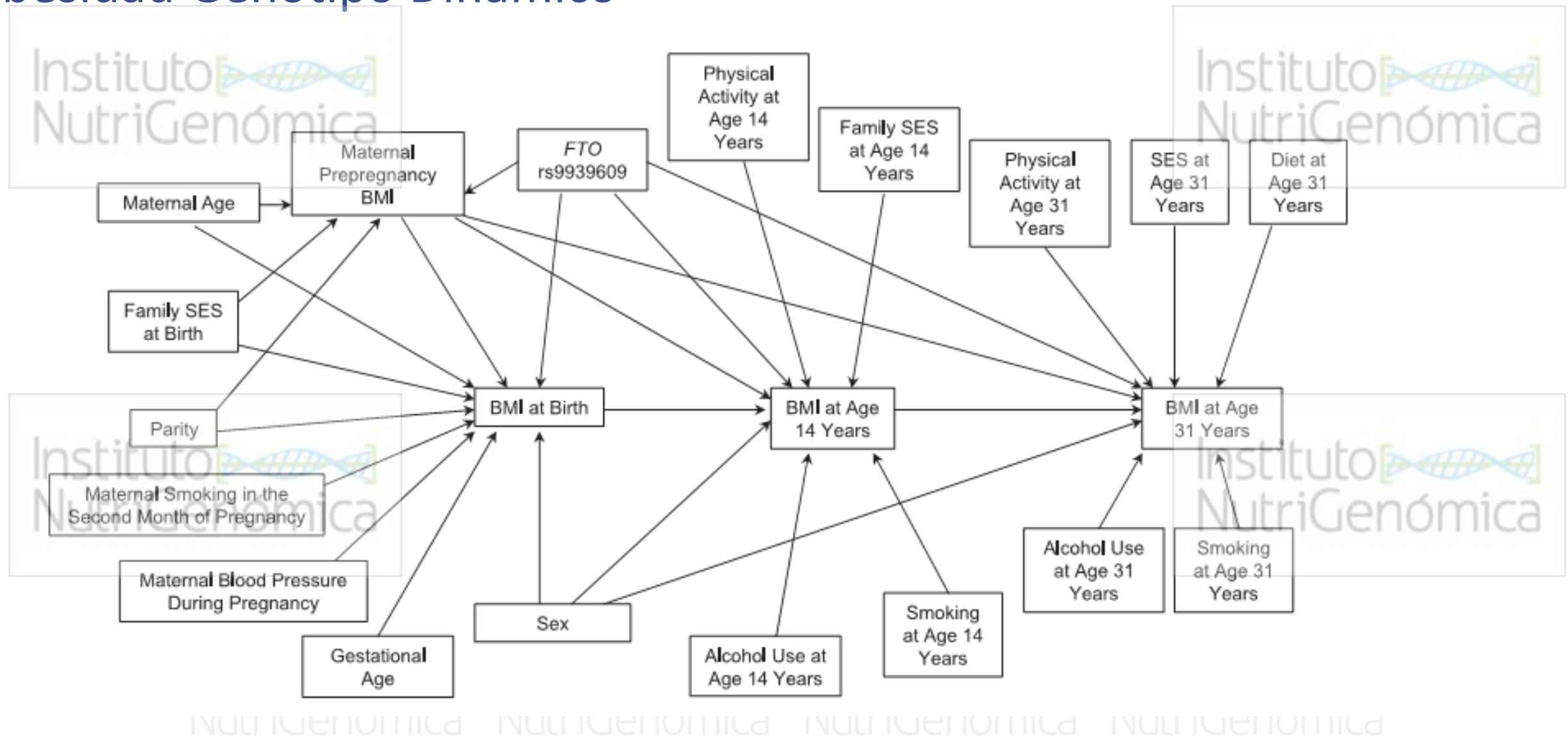
Nutrigenómica y mecanismo de regulación de la saciedad

Índice

1. Fisiología de los mecanismos de regulación de la saciedad
2. Variaciones monogénicas relacionadas con la saciedad y el control de la ingesta
3. Variaciones en el sentido del gusto y la ingesta de alimentos
4. Polimorfismos relacionados con hormonas de saciedad intestinales
5. Estudios de análisis amplios del genoma e identificación de posibles vías implicadas
6. Sugerencia de tratamientos nutricionales
7. Conclusiones

Conclusiones

Obesidad Genotipo Dinámico



Una paradoja de la sensación de hambre, es que las personas obesas que siguen una dieta baja en calorías, tienden a decrecer su apetencia a los alimentos

Instituto 
NutriGenómica

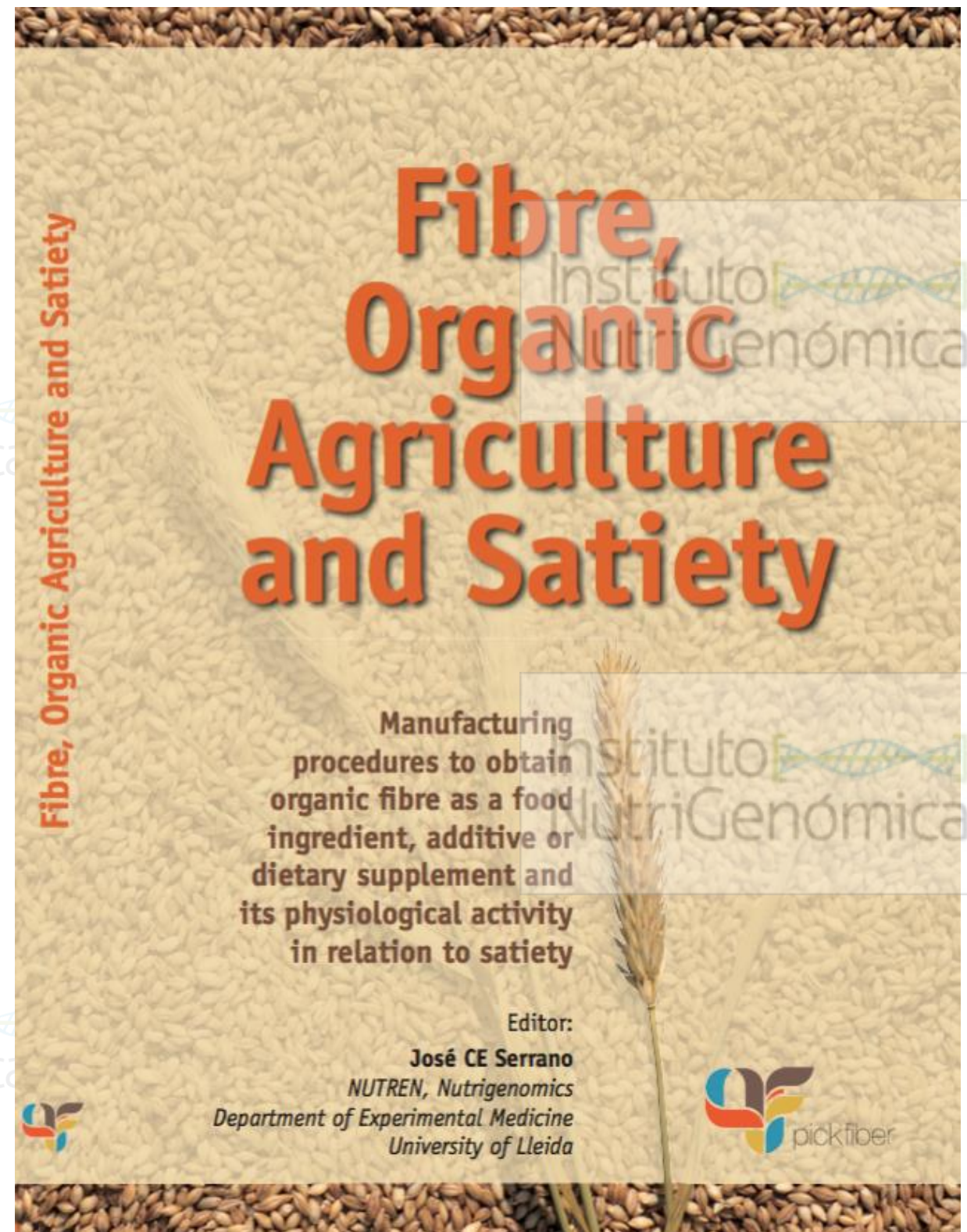
Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica

Instituto 
NutriGenómica



https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEwjn1KTOy_LOAhXDVhoKHbkhDrYQFggoMAI&url=http%3A%2F%2Fwww.nutren.udl.cat%2Fftp%2Fpdf%2FPICKFIBERHandbook_printed.pdf&usq=AFQjCNHD-MMyNGR7JGCtxlKbdn4VnUQZww