
Asociación entre el “food craving” y los genes del gusto en personas con obesidad

María Delfina Marín-Soto¹, Angel Miliar-García², Modesto Gómez-López²,
Ilicia González-Mundo³ y Víctor Ricardo Aguilera-Sosa⁴

¹Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Escuela Superior Atotonilco de Tula, Estado de Hidalgo, México.

²Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México.

³Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Santo Tomás, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México México.

⁴Sección de Posgrado e Investigación, Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Santo Tomás, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México.

Palabras clave: “food craving”; FCQ-Trade y FCQ- State; expresión de genes; obesidad.

Resumen. El “food craving” (FC) es un deseo incontrolable por ingerir alimentos en específico, se activa durante la fase de abstinencia de alimentos azucarados, salados y grasos. Se ha encontrado que se relaciona con obesidad (OB) y con trastornos del comportamiento de la alimentación, además de ser un factor negativo para la adherencia al tratamiento de la OB. Los *Food Cravings Questionnaires Trait (Trasgo)* y *State (S-estado)* son instrumentos validados, que miden rasgo-estado, son confiables, y con consistencia interna alta ($\alpha > 0,90$). El objetivo de esta investigación fue analizar diferencias entre sujetos normopeso (NP) y OB, en puntajes del FCQ Trait y State, y en la expresión génica de DRD2, TAS1R2, TAS1R3 y el TAS2R43. Se trató de un estudio correlacional, transversal de casos y controles, muestreo no probabilístico, y a conveniencia; con 20 sujetos NP y 20 sujetos OB, de ambos sexos entre 18-45 años, residentes de la Ciudad de México y del Estado de México. Se evaluaron el IMC, el FC y la expresión génica. Se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) en expresión relativa del TAS1R2, y correlación positiva entre el FCQ y expresión del TAS1R2 en OB; también se encontró que el FCQ-T y FCQ-S predicen la expresión génica de TAS1R2 y TAS2R43 en hombres, y en mujeres del TAS1R2, TAS2R43 y el DRD2. Esta investigación ayuda a comprender la asociación del FC, con el receptor del gusto dulce (TAS1R2), evidenciando el enlace con componentes moleculares, y su posible relación con adicción a alimentos azucarados.

Association between food craving and taste genes in people with obesity.

Invest Clin 2021; 62 (2): 119-131

Key words: food craving; FCQ-Trait & FCQ-State; gene expression; obesity.

Abstract. Food craving (FC) is an uncontrollable desire to eat specific foods, and it is activated during the withdrawal phase of eating foods, commonly sugary, salty or fatty. Comorbidity has been found with obesity (OB) and eating behavior disorders, as well as being a negative factor for adherence to OB treatments. Trait and State Food-Cravings Questionnaires, are validated instruments, that measure trait and state; both are reliable, with high internal consistency ($\alpha > 0.90$). The objective, was to analyze differences in normal weight and obese subjects, in scores of the FCQ Trait and State, and their correlation with gene expression DRD2, TAS1R2, TAS1R3 and TAS2R43. It was a correlational, cross-sectional study of cases and controls, non-probabilistic sampling, and at convenience; $n = 40$ adults, both sexes between 18-45 years, 20 normal weight and 20 obese, from Mexico City and the State of Mexico. BMI, gene expression and FC were evaluated. Significant differences were found ($p < 0.05$) in relative expression of TAS1R2, and positive correlation between FCQ and TAS1R2 expression in obese; in turn we found that FCQ-T and FCQ-S predict gene expression of TAS1R2 and TAS2R43 in men, and in women of TAS1R2, TAS2R43 and DRD2. This research offers new perspectives to understand the association between FC with the sweet taste receptor (TAS1R2), evidencing the link with molecular components, which together influence the explanation of the development of addiction to sugary foods in OB.

Recibido: 19-01-2021 Aceptado: 29-04-2021

INTRODUCCIÓN

El FC es una respuesta de búsqueda específica de alimentos de alta palatabilidad, dulces, grasos o amargos (1); cuya ingesta es por sí sola un reforzador que genera alta satisfacción; sin embargo, es de corto tiempo. El FC está enmarcado por factores fisiológicos, emocionales, cognitivos y conductuales, y es uno de los componentes del síndrome de abstinencia (2). Cuando los sujetos no logran consumir el alimento de deseo, se desatan respuestas psicológicas, como falta de placer, malestar, irritabilidad, decaimiento, ansiedad y altos deseos hedónicos. El FC es específico

y subjetivo, la “intensidad” genera que se busque consumir el alimento deseado (1, 3).

La etiología es multifactorial, los factores que lo predisponen son el medio ambiente, el aprendizaje, y el alimento/producto consumible de elección, que es el estímulo incondicionado; por su parte, la salivación, los procesos digestivos, y la activación de receptores del gusto, son las respuestas condicionadas. La continuidad, contingencia y frecuencia en repetición entre estímulo y respuesta incondicionada, provoca el aprendizaje (estímulo condicionado-respuesta condicionada), reforzado por el fuerte componente fisiológico y metabólico, que a su

vez se relacionan con elevados niveles de grelina, bajos de leptina y la activación de neuronas dopaminérgicas (4, 5).

El sexo y los estados de ánimo son variables que influyen en las puntuaciones altas de food craving; en hombres las puntuaciones altas se han asociado con estados de ánimo agradables, mayormente con felicidad. Por su parte, en mujeres se vincula a estados de ánimo desagradables como aburrimiento, soledad, molestia y/o depresión (6); estas diferencias se asocian también al tipo de alimento que se busca, según el sexo. Asimismo, debido a los cambios hormonales en las mujeres los niveles de craving varían durante el ciclo menstrual, con mayores niveles en la fase pre-menstrual (7).

El aumento de la prevalencia de la OB podría estar relacionada con la incapacidad de los sujetos para inhibir el FC y, por lo tanto, la sobreingesta. Se ha identificado que el esfuerzo por inhibir la respuesta de ingesta ante el FC en sujetos con OB, aumenta el metabolismo de la glucosa en las áreas frontales, principalmente en la corteza cingulada anterior (8). A pesar de conocerse el puente que hay, del FC con procesos metabólicos específicos, como el de los polimorfismos, no se ha profundizado en el papel de la expresión génica, por ejemplo, la relación que puede haber entre los TASR, que son receptores acoplados a la proteína G, y que juegan un papel central en la recepción del sabor dulce y umami en humanos, con el FC y la OB (9).

La ingesta de bebidas azucaradas, grasas saturadas y trans, aunada a estilos de vida deficientes, y variantes genéticas, predisponen a la OB (10); un ejemplo de ello, es la relación de la sobreingesta de bebidas dulces con la variante del cromosoma 9p21; como consecuencia de esta variación, se ha encontrado alta predisposición a infarto al miocardio (11). En un estudio para identificar marcadores y su correlato con padecimientos médicos (12), en dónde participaron 328 personas con sobrepeso, y quienes recibían, como “parte de su tratamiento” un

antipsicótico por depresión se genotipificaron los marcadores del MC4R con los que se rastreó la asociación con los padecimientos médicos de los participantes, y se encontraron los siguientes genotipos: rs571312, rs17782313, rs489693, rs11872992 y rs8087522. Los resultados mostraron que el alelo C rs17782313, se relacionaba con depresión y con sobreingesta de alimentos azucarados.

El procesamiento a nivel central del gusto da como resultado la percepción de varios aspectos: calidad, intensidad, respuesta hedónica (agrado o desagrado), ubicación y persistencia. En el ser humano, el sentido del gusto y la percepción de sabores inicia en la estimulación de las células receptoras del gusto organizadas en papilas gustativas, los extremos apicales de estas células interactúan con sustancias químicas solubles; las señales que se originan de esta interacción se transmiten al cerebro a través de los nervios craneales VII, IX y X. Las proyecciones de orden superior desde el núcleo del tracto solitario incluyen el núcleo parabraquial, el área gustativa talámica, la corteza gustativa insular-opercular (primaria), el área gustativa cortical caudolateral orbitofrontal (secundaria), la amígdala, el hipotálamo y los ganglios basales. Esta amplia representación de la información del gusto en el cerebro probablemente sirve para integrar con señales interoceptivas, (hambre, saciedad, apetitos especializados) y exteroceptivas (visión, olfato, somatosensación) y para generar respuestas conductuales a los estímulos gustativos (13).

Se sabe que los receptores TAS1R1 y el TAS1R3 funcionan en combinación como receptores del sabor umami; TAS1R pertenecen a la familia de la clase C (glutamato/feromonas metabotrópicas) o a la familia del glutamato. Esta familia incluye tres proteínas, TAS1R1, TAS1R2 y TAS1R3; los tres genes TAS1R humanos están ubicados en el brazo corto del cromosoma 1 humano (1p36) en el orden TAS1R2 — TAS1R1 — TAS1R3. Las proteínas T1R tienen una es-

estructura secundaria que incluye siete hélices transmembrana que forman un dominio heptahelical, un extremo N extracelular grande y un dominio rico en cisteína conectado al dominio heptahelical. Estudios previos (9, 13, 15) demostraron que variaciones en la percepción correlacionaron con mutaciones en TAS1R3; los receptores de TAS1R1-TAS1R3 responden al L-glutamato, mezclado con el ribonucleótido IMP. Así, Kim, Ren, Reverter y Roura (16), construyeron una red reguladora para el gusto umami en porcinos e identificaron que el TAS1R1 y TAS1R3 son el primer conector de genes que coexpresan para el gusto umami. La mayoría de los TAS2R humanos se han asociado a la percepción del sabor amargo. La cantidad de compuestos que los humanos perciben como amargos es mucho mayor que la cantidad de genes TAS2R humanos, lo que implica que cada T2R humano responde a más de un ligando amargo (14).

Las variantes de empalme de los receptores metabotrópicos de glutamato mGluR4 y mGluR1 y el receptor del canal iónico de glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) están involucrados en la transmisión sináptica glutamatérgica en el cerebro y se han propuesto como receptores del gusto de mamíferos candidatos para sabor a umami o glutamato (17, 18). Huang y col. mostraron que el uso de dietas para “bajar de peso” modifican el efecto del genotipo MC4R rs7227255, en relación con el apetito en OB. Los datos sugirieron que este alelo impacta en mayor apetito y FC al consumir dieta rica en proteínas (19).

En otro estudio se mostró que el polimorfismo rs713598, el genotipo G/G, C/G o C/C, la sensibilidad sensorial, preferencias alimentarias, parámetros bioquímicos y composición corporal en OB se vinculan a un mayor umbral de percepción para sabores amargos y diferentes preferencias a la cerveza, mantequilla y carne (20).

En México se evaluaron diferentes genotipos del TAS1R2 (Ile/Ile, Ile/Val y Val/Val) receptor del dulce (Ile191Val) en adul-

tos de ambos sexos y los correlacionaron con registros de alimentos de tres días y química sanguínea. Observaron que el genotipo Val/Val se asoció con sobreingesta de hidratos de carbono y aumento de triglicéridos (21); datos confirmados en infantes (22).

Yeh y col. (5) indagaron en la relación entre Food Craving Inventory, Power of Food, IMC y el DRD2 en universitarios asiáticos-americanos. Encontraron diferencias en antojos de carbohidratos y comida rápida en el Food Craving Inventory y asociación al alelo del DRD2.

En un trabajo con gemelos monocigóticos, hallaron correlación de compulsividad para comer y predisposición al sobrepeso y OB (23). Sin embargo, hay pobre información del papel de la expresión génica y su relación entre el FC, por ello el objetivo de esta investigación fue correlacionar los puntajes de los Cuestionarios de Food Craving (FCQ) en su versión rasgo (FCQ-Trait) y estado (FCQ-State) con la expresión de los genes DRD2, TAS1R2, TAS1R3 y TAS2R43 en sujetos con OB comparados con sujetos normopeso (NP).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trató de un estudio correlacional, transversal de casos y controles, muestreo no probabilístico, y a conveniencia; la investigación se realizó en el Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Santo Tomás.

La muestra estuvo compuesta por sujetos entre 18-45 años, n=40, 20 NP y 20 OB, que participaron de manera voluntaria e informada. Para su selección, se realizó una convocatoria abierta en redes sociales y con volantes en las estaciones del metro (Delegaciones Miguel Hidalgo, Azcapotzalco y Cuauhtémoc de la Ciudad de México). Los interesados se comunicaron al departamento de investigación del CICS-UST (Instituto Politécnico Nacional) y agendaron cita para evaluación; posteriormente, leyeron y firmaron el consentimiento informado. Como *Criterios*

de selección se consideró su disposición para participar, normopeso ($IMC \geq 18.5$), obesos ($IMC \geq 30$); perfil lipídico normal para el grupo control y no presentar menopausia. Como *Criterios de no inclusión* se utilizó el consumo de alcohol/drogas, que no estuvieran menstruando durante la toma de sangre, tomar medicamentos y estar fuera del rango de IMC.

A cada participante se les dio una cita y acudieron en ayuno de 12 horas para la toma de muestras de sangre, realizadas por el Laboratorio HEARTCLIN CBMLAB. Se obtuvieron dos tubos de ensayo; un tubo BD Vacutainer SST, para química sanguínea de 6 elementos y el BD Vacutainer con EDTAK2, para el análisis de ácidos nucleicos. Posteriormente, se hicieron mediciones antropométricas y de los Cuestionarios de Food Craving (FCQ Treat y State) validados en México (24). Estos cuestionarios, de 37y 15 ítems respectivamente, evalúan el FC como rasgo y estado en frecuencia y en el momento mediante escala Likert. Asistieron un total de 86 personas de ambos sexos, de los cuales 40 cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente, los participantes fueron asignados a cada grupo: NP=20 y OB=20.

Consideraciones bioéticas

En apego a las normas éticas de la Declaración de Helsinki, y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, categoría II que considera investigación con riesgo mínimo los estudios que emplean riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos/psicológicos, de diagnósticos/tratamientos rutinarios. Protocolo aprobado por Comité de Ética del CICS-UST: CEI-CICS-00.

Evaluación del "food craving" como rasgo y estado

Los FCQ son instrumentos sensibles y adaptables a los cambios contextuales, que se han validado en diferentes países de América y Europa. En México el FCQ-T fue validado y estandarizado y su coeficiente de fiabilidad

es de 0,97; evalúa el FC como rasgo de personalidad (24), a través de 4 subescalas: anticipación y refuerzo por comer, pérdida de control, respuesta fisiológica y emociones positivas. Comprende 37 ítems que puntúan en escala Likert: (1) nunca, (2) raramente, (3) algunas veces, (4) a menudo, (5) casi siempre y (6) siempre.

El FCQ-State también fue validado y estandarizado en población mexicana, cabe resaltar que está por publicarse por este grupo de investigación; su coeficiente de fiabilidad es de 0,95, evalúa el FC como estado; está compuesto de 4 subescalas: emociones placenteras, pérdida de control, deseo intenso y respuesta fisiológica. Está integrado por 15 ítems, que puntúan en escala Likert: (1) completamente en desacuerdo, (2) un poco en desacuerdo, (3) neutral, (4) un poco de acuerdo y (5) completamente de acuerdo.

Análisis de la expresión génica relativa

El ARN total se aisló de las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) utilizando el reactivo TRIzol, siguiendo las indicaciones del proveedor (TriPure Isolation Reagent; Roche Applied Science, Indianapolis, IN, USA). Para determinar la integridad del RNA, se hizo un gel de agarosa al 1,5% y se observó mediante exposición a luz ultravioleta. La concentración y pureza del RNA aislado fue cuantificado en un espectrofotómetro NanoDrop, al medir la densidad óptica a 260 y 280 nm. Se sintetizó cDNA mediante el kit de Invitrogen (CA USA) y la concentración se determinó por nanoespectrofotometría.

Los ensayos cuantitativos en tiempo real de la reacción en cadena de polimerasa (qPCR) se realizaron utilizando cebadores de oligonucleótidos específicos usando el software de diseño de Universal Probe Library de Roche.

La mezcla de reacción se preparó siguiendo las recomendaciones de Roche Diagnostics, GmbH. Se utilizó el termociclador Light Cycler Nano Real-Time PCR System (Roche Diagnostics, Mannheim, Ger-

many) con los siguientes ajustes para cada ensayo: un paso de desnaturalización inicial durante 10 minutos a 95°C y 45 ciclos de 10 segundos a 95°C, 35 segundos a 60°C 4 segundos a 72°C y 30 segundos a 40°C. Cada ensayo qPCR incluyó una curva estándar de cuatro puntos de dilución en serie para cada gen. Los niveles de ARNm se normalizaron a la expresión del gen constitutivo 18S. La determinación de la expresión se llevó a cabo mediante el cálculo de delta-delta CT y una normalización con la fórmula $2^{-\Delta\Delta CT}$ para PCR en tiempo real en donde el valor 2 corresponde a la reacción de eficiencia qPCR (curva de rango dinámico o diluciones del gen constitutivo).

Se utilizaron las medidas de tendencia central, de dispersión, prueba de Levene, T de Student, correlaciones de Pearson y regresiones lineales con el método de paso por paso.

RESULTADOS

La media de edad fue de $23,8 \pm 5,47$, el 65% fueron mujeres ($n=26$). El 50% vivía en Ciudad de México y 50% en el Estado de México.

Resultados Normopeso

El promedio de IMC fue de 21,15 (DS=1,52), glucosa, 79,55 (DS=7,79) mg/dL, colesterol, 156,5 (DS=21,53) mg/dL, triglicéridos 99,25 (DS=57,62) mg/dL. Las puntuaciones del FCQ-T fueron de 95,4 (DS=35,28) (niveles altos), y del FCQ-S de 40,95 (DS=11,87) (niveles medios).

Resultados Obesos

El promedio de IMC fue de 33,59, glucosa, 84,65 (DS=6,31) mg/dL, colesterol total, 160,5 (DS=27,89) mg/dL, triglicéridos, 157,95 (DS=79,77) mg/dL. En el FCQ-T la puntuación total fue de 108,6 (DS=38,28) (niveles altos), en el FCQ-S la puntuación total fue de 38,65 (DS=11,13).

En el grupo NP no se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre las puntuaciones de los FCQ y la expresión génica; sin embargo, en OB, la glucosa correlacionó con expresión del TAS1R2 ($r= -0,531$, $p= 0,03$), con la puntuación total del FCQ-T de manera negativa y moderada ($r= -0,531$, $p=0,01$); con la subescala de anticipación negativamente ($r= -0,494$, $p=0,02$), con la subescala de control ($r= -0,567$, $p=0,009$), y por último con la subescala de respuesta fisiológica ($r= -0,552$, $p=0,01$).

Al dividir por sexo, se observó en hombres una correlación ($r= 0,66$, $p=0,01$) entre la subescala de emociones del FCQ-T y la expresión relativa del gen TAS2R43, y del TAS1R2 con subescala del FCQ-S fisiológico ($r= -0,753$, $p=0,01$).

En mujeres, la glucosa se correlacionó con la subescala del FCQ-T deseo ($r= -0,398$, $p=0,04$), los triglicéridos con la expresión relativa del TAS1R3 ($r=-0,401$, $p=0,04$), la puntuación total del FCQ-S con la expresión relativa del gen TAS2R43 ($r= -0,398$, $p=0,04$), mientras que la subescala deseo del FCQ-S con la expresión relativa del gen TAS2R43 ($r= -0,460$, $p=0,02$). Por último, la subescala FCQ-S respuesta fisiológica, con la expresión del DRD2 ($r= -0,455$, $p= 0,02$).

Comparación entre grupos

Se realizaron los análisis de comparación de medias entre el grupo NP y OB como se muestra en la Tabla I, se contrastaron los puntajes totales del FCQ-T y FCQ-S para ambos grupos; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas ($p>0,05$). Respecto a la expresión relativa de los genes TAS1R3, TAS2R43 Y DRD2, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas al hacer el análisis entre grupos. Sin embargo, en la expresión relativa del TAS1R2 si se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$), mayor en sujetos con OB (0,12393 y DS=0,12065).

TABLA I
COMPARACION DE MEDIAS ENTRE GRUPOS.

	Normopeso (n=20)	Obesidad (n=20)	p
Puntajes FCQ-T	95,40 (DS=35,28)	108,6 (DS=38,28)	0,264
Puntajes FCQ-S	40,95 (DS=11,87)	38,65 (DS=11,13)	0,531
Expresión TAS1R2	0,00005 (DS= 0,00007)	0,12393 (DS=0,12065)	0,005
Expresión TAS1R3	0,17498 (DS=0,256459)	0,11828 (DS=0,10674)	0,367
Expresión TAS2R43	0,06824 (DS=0,16041)	0,09363 (DS=0,22379)	0,688
Expresión DRD2	0,12651 (DS= 0,19882)	0,19982 (DS=0,25216)	0,685

Se encontraron diferencias de medias en la expresión del TAS1R2, en negritas.

Comparación de medias por sexo

Se compararon las medias por sexo entre hombres y mujeres como se muestra en la Tabla II, se analizaron los puntajes totales del FCQ-T y del FCQ-S, las expresiones relativas de los genes TAS1R2, TAS1R3, TAS2R43 Y DRD2 y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

En la página siguiente se muestran los resultados de los modelos de regresión lineal encontrados para la expresión génica, y el FC Sate y Trate (Tabla III, Fig. 1 y Fig. 2).

TABLA II
COMPARACIÓN DE MEDIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES DEL GRUPO DE OBESOS.

	Hombres (n=8)	Mujeres (n=12)	p
Puntajes FCQ-T	110 (DS=34,76)	97,69 (DS=38,03)	0,982
Puntajes FCQ-S	43,79 (DS=13,42)	37,65 (DS=9,80)	0,106
Expresión TAS1R2	0,05813(DS=0,08229)	0,05926 (DS=0,12244)	0,982
Expresión TAS1R3	0,112729 (DS=0,12439)	0,6489 (DS=0,22559)	0,429
Expresión TAS2R43	0,005003(DS=0,008451)	0,12397 (DS=0,23211)	0,064
Expresión DRD2	0,21396 (DS=0,30901)	0,13656 (DS=0,16639)	0,321

No se observan diferencias entre hombres y mujeres del grupo de obesos.

TABLA III
MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL DE VARIABLES METABÓLICAS Y “FOOD CRAVING”.

Grupo	Variable Dependiente	Variable Predictora	B	r ²	p
Hombre	TAS1R2	Fisiológico -S	-0,26	0,566	0,019
	TAS2R43	Emociones -T	0,002	0,392	0,010
Mujer	TAS1R2	IMC	0,017	0,609	0,008
		Glucosa	-0,006	0,804	0,003
	TAS2R43	Deseo -S	-0,009	0,212	0,021
	DRD2	Fisiológico -S	-0,036	0,207	0,026

B= Beta estandarizada, r² = R cuadrada , p = significancia.

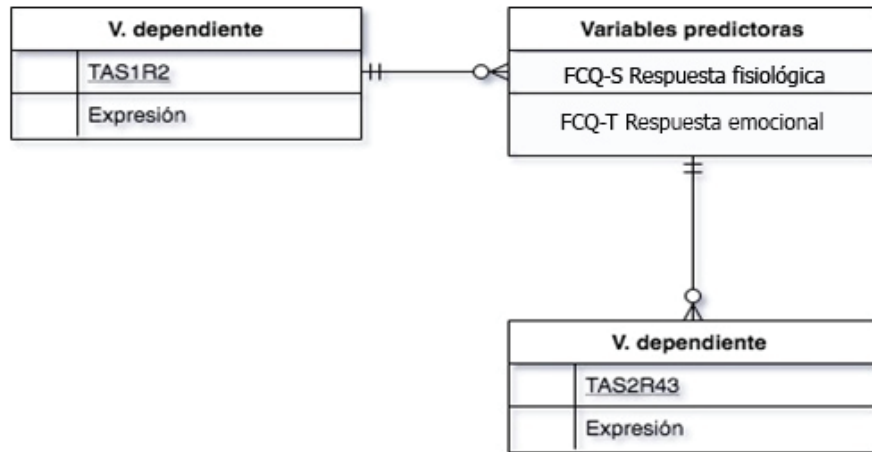


Fig. 1. Modelo de regresión lineal hombres.
 Se encontraron dos modelos para hombres, ambos estadísticamente significativos.

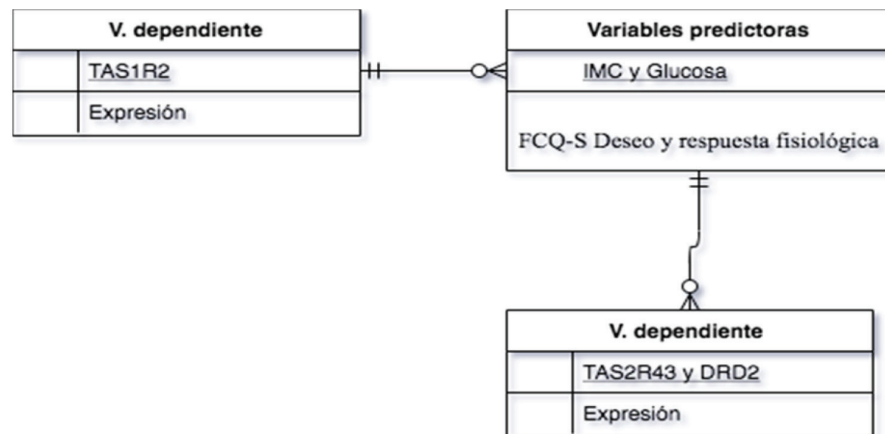


Fig. 2. Modelo de regresión lineal mujeres.
 Se encontraron tres modelos para mujeres estadísticamente significativos.

DISCUSIÓN

Puntuaciones de “food craving” en Normopeso y Obeso

Las puntuaciones obtenidas en los FCQ tanto de los participantes NP como en los de OB, fueron similares, lo que sugiere que en ambos grupos, con frecuencia anhelan un alimento en específico y experimentan un deseo/urgencia por consumirlo. Dichos puntajes muestran que los participantes tienen un FC alto, independientemente de su IMC y del sexo. Los puntajes del FCQ-T y FCQ-S obtenidos en sujetos NP y OB arrojaron niveles altos; por lo tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas para este factor; no obstante, en el FCQ-T hay una tendencia a la alza en OB, como se observa en los promedios.

Expresión relativa de genes en Normopeso y Obeso

Respecto a diferencias de medias entre NP, OB y expresión relativa se encontró significancia en el grupo OB en expresión del TAS1R2. Lo que contrasta con los resultados obtenidos con Han, Keast y Roura (25) quienes indicaron que TAS1R2 y TAS1R3 están relacionados con sensibilidad al sabor dulce. En los genes TAS1R3, TAS2R43 y DRD2, no hubo diferencias estadísticamente significativas. Cuando se analizó entre NP y OB y sexo, no se encontraron diferencias, aunque se observaron tendencias a la alza en TAS1R2, TAS1R3 y TAS2R43 en mujeres, mientras que en el DRD2 se observó en hombres.

En el grupo NP no se observaron asociaciones estadísticamente significativas; sin embargo, en OB la expresión relativa de TAS1R2 es inversamente proporcional a la glucemia. También se asoció positivamente con colesterol; por tanto, si aumenta este, aumenta también el TAS1R2. Este efecto se puede explicar por la relación metabólica que existe entre el transporte de colesterol y el ambiente proinflamatorio y oxidante relacionado con los mecanismos de glucotoxicidad y lipotoxicidad presentes en el paciente

con sobrepeso u obesidad (26, 27). Estos resultados contrastan con hallazgos de Ramos-López y col. (21), realizados en población mexicana; el TAS1R2 (Ile191Val) se asocia a hipertriglicidemia y con mayor ingesta de carbohidratos, lo cual obedece al efecto metabólico de la insulina sobre la lipoproteína lipasa. Los sujetos con una dieta predominante en glúcidos y alimentos ultraprocesados con alto índice glucémico tienden a desarrollar cierto grado de resistencia a la insulina que puede reflejarse en incremento en triglicéridos (28). La glucosa correlaciona negativamente con subescalas del FCQ-T (anticipación y refuerzo por comer, y el factor pérdida de control); es decir, a medida que aumenta la glucosa en sangre, disminuye la anticipación de emociones placenteras que se generan tras la ingesta, disminuyendo el control por consumir.

Sistemas neuropsicológicos involucrados en el FC y su relación con los genes del gusto

Desde la neuropsicología se ven involucrados tres sistemas: recompensa, emocional asociativo y toma de decisiones (29). En este caso se puede comprobar cómo están involucrados estos circuitos; el primero, el circuito de recompensa (29) se pone en acción al consumir alimentos azucarados, pues se activa el área tegmento-ventral liberando dopamina al núcleo de accumbens: a mayor consumo de alimentos azucarados disminuye la expresión del receptor del gusto dulce TAS1R2, el sujeto requerirá mayor cantidad para obtener el mismo placer, se necesitará liberar más dopamina para experimentar el mismo efecto. En la presente investigación se observa una tendencia a la alza en el receptor de dopamina D2 en OB. Asimismo, al segmentar por sexo se obtuvieron correlaciones para hombres en expresión relativa del TAS2R43 con subescala emociones positivas y negativamente con la subescala respuesta fisiológica del FCQ-T. En las mujeres, la glucosa correlacionó negativamente con la subescala de deseo intenso del FCQ-T. Destacando por otra parte, que a medi-

da que aumentan los triglicéridos, disminuye la expresión del TAS1R3; no hay información en la literatura respecto a los triglicéridos y el TAS1R3, mecanismo que podría estar involucrado en esta relación inversa de los triglicéridos y la expresión de TAS1R3. Chen y col. (15) proponen que el receptor TAS1R3 podría estar regulado a la baja en aquellos sujetos que presentan hipertigliceridemia secundaria a resistencia a insulina en un ambiente obesogénico (30). Los resultados de esta investigación en relación con las diferencias entre las preferencias por sexo son consistentes con los datos observados en la literatura (6).

El segundo sistema es el emocional asociativo (29), una vez que comienza a asociarse y se ha conferido valor hedónico, la amígdala proyecta hacia la región basolateral donde iniciará el condicionamiento a las señales que predicen el consumo.

Los modelos de regresión contribuyeron a reafirmar los hallazgos de las correlaciones. Resultaron dos modelos explicativos para hombres, en el primero la subescala respuesta fisiológica del FCQ-S predice la expresión relativa del gen TAS1R2; es decir, cuando el FC surge como respuesta fisiológica ante la evocación de recuerdos (o el estímulo físico) del alimento relacionados con el consumo, impacta en la expresión relativa del gen TAS1R2. En el segundo, la subescala emociones positivas del FCQ-T predice la expresión del gen TAS2R43; por lo tanto, cuando el consumo se asocia con emociones positivas, éstas se magnificarán brindando una sensación de alivio lo que predice la expresión relativa del TAS2R43 que está relacionado con el gusto amargo; es decir, con la probable búsqueda de alimentos amargos.

Como ya se mencionó, la glucosa correlacionó negativamente con la subescala de anticipación y refuerzo por comer del FCQ-T; en este punto, ya se ha reforzado el placer al consumir alimentos dulces. La amígdala también proyectará al núcleo centromedial, al sistema endócrino y al hipotálamo, proporcionando una ruta para que la amígdala acceda al control automático y a la conduc-

ta refleja implicada en la respuesta; en este estudio se encontró que la asociación es negativa, pues al consumir esos alimentos se ha establecido una conducta refleja. En este sistema se ve involucrada la formación hipocampal pues presenta conexiones aferentes a la cubierta del núcleo de accumbens. El hipocampo está involucrado en ubicar el contexto en el que se consumió el craving, para volver a consumirlo.

Modelos explicativos para el FC y la expresión de genes

Asimismo, se encontraron tres modelos explicativos para mujeres. En el primero, el IMC y la glucosa en sangre ayudan a predecir la sobreexpresión del TAS1R2. En el segundo modelo, la subescala deseo intenso predice la expresión relativa del TAS2R43; es decir, cuando se experimenta urgencia y deseo por consumir se predice la sobreexpresión del TAS2R43 relacionado con el gusto amargo. En el tercero, la subescala del FCQ-S respuesta fisiológica cuando el FC surge como respuesta fisiológica ante la evocación de recuerdos (o el estímulo físico) condicionados al consumo se predice la expresión relativa del gen DRD2. Los tres modelos son estadísticamente significativos y se ajustan con los datos observados. Cabe resaltar que estos hallazgos son novedosos y contribuyen a comprender la influencia de las variables comportamentales sobre la modulación de la expresión de los genes del sabor. El sistema de toma de decisiones (29), que correlaciona negativamente con glucosa y subescalas de control de ambos cuestionarios, se explica por la importancia que tiene el aprendizaje a consumir el alimento azucarado: se ha experimentado placer y se ha reforzado. La corteza cingulada procesa las demandas cognitivas; es decir, al pensar en alimento y sensaciones placenteras, prestar atención a estímulos condicionados al consumo, se proyectará al núcleo de accumbens y la amígdala, ya habrá registro de la información emocional (placer) y guiará la conducta para consumir. No

obstante, aunque la mayoría de los estudios han sido en modelos animales, esta investigación muestra resultados novedosos respecto a la asociación del FC, la glucosa y el receptor del gusto dulce TAS1R2 en humanos, evidenciando que el FC es un fenómeno complejo con componentes moleculares, comportamentales, y de aprendizaje que influyen en el desarrollo de la adicción en sujetos con obesidad.

La corteza orbito-frontal es la responsable del control de la conducta; en esta investigación se observó que al aumentar el consumo de productos azucarados disminuye el control sobre el mismo. Para finalizar, entre las áreas corticales entra en juego la ínsula que en situaciones de abstinencia regula la inhibición de la conducta; además, está relacionada con el aprendizaje fisiológico de estados agradables.

Este estudio abre nuevas perspectivas en la comprensión del gusto por el sabor dulce, amargo y cómo se asocia con el receptor de dopamina, y cuál es su papel en la elección de alimentos en sujetos OB y NP. Se recomienda ampliar la muestra para poder observar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Asimismo, se sugiere profundizar en la investigación de los receptores de sabor dulce y amargo para comprender más su comportamiento en humanos. Del mismo modo se recomienda sensibilizar a los profesionales de la salud en materia del comportamiento adictivo en OB para brindar intervenciones específicas y con mayor efectividad en los usuarios.

Se ha observado que el azúcar provoca activación del FC, búsqueda compulsiva de alimentos y síndrome de abstinencia en modelos animales, pues se observó que al dar acceso a ratas al azúcar de manera intermitente, el consumo es excesivo y generan tolerancia, como en el abuso de drogas (30).

Para próximas investigaciones se sugiere ampliar el tamaño de la muestra, dado que esa fue una de las limitantes de esta investigación.

REFERENCIAS

1. **Tiggemann M, Kemps E.** The phenomenology of food cravings: the role of mental imagery. *Appetite*. 2005;45(3):305-313. doi: 10.1016/j.appet.2005.06.004.
2. **López Durán A, Becoña Iglesias E.** El craving en personas dependientes de la cocaína. *An Psicol* 2006; 22(2):205-211. Disponible en: <https://revistas.um.es/analesps/article/view/25811>
3. **Franssen S, Jansen A, Schyns G, van den Akker K, Roefs A.** Neural correlates of food cue exposure intervention for obesity: a case-series approach. *Front Behav Neurosci* 2020; 21;14:46. doi: 10.3389/fnbeh.2020.00046.
4. **Hallam J, Boswell RG, DeVito EE, Kober H.** Gender-related differences in food craving and obesity. *Yale J Biol Med* 2016 27;89(2):161-173.
5. **Yeh J, Trang A, Henning S, Wilhalme H, Carpenter C, Herber D, Li Z.** Food cravings, food addiction, and a dopamine-resistant (DRD2 A1) receptor polymorphism in Asian American college students. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016;25(2):424-429. doi: 10.6133/apjcn.102015.05.
6. **Lafay L, Thomas F, Mennen L, Charles MA, Eschwege E, Borys JM, Basdevant A; Fleurbaix Laventie Ville Santé Study Group.** Gender differences in the relation between food cravings and mood in an adult community: Results from the fleurbaix laventie ville santé study. *Int J Eat Disord* 2001;29(2):195-204. doi: 10.1002/1098-108x(200103)29:2<195::aid-eat1009>3.0.co;2-n.
7. **McVay MA, Copeland AL, Newman HS, Geiselman PJ.** Food cravings and food cue responding across the menstrual cycle in a non-eating disordered sample. *Appetite* 2012;59(2):591-600. doi: 10.1016/j.appet.2012.07.011.
8. **Potenza MN, Grilo CM.** How relevant is food craving to obesity and its treatment? *Front Psychiatry* 2014; 19 (5):164. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00164.
9. **Ben Shoshan-Galeczki Y, Niv MY.** Structure-based screening for discovery of sweet compounds. *Food Chem* 2020; 15; 315:126286. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126286.

10. Heianza Y, Qi L. Gene-diet interaction and precision nutrition in obesity. *Int J Mol Sci* 2017; 18(4):787. doi: 10.3390/ijms18040787.
11. Zheng Y, Li Y, Huang T, Cheng HL, Campos H, Qi L. Sugar-sweetened beverage intake, chromosome 9p21 variants, and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Am J Clin Nutr* 2016;103(4):1179-1184. doi: 10.3945/ajcn.115.107177.
12. Yilmaz Z, Davis C, Loxton NJ, Kaplan AS, Levitan RD, Carter JC, Kennedy JL. Association between MC4R rs17782313 polymorphism and overeating behaviors. *Int J Obes (Lond)* 2015;39(1):114-120. doi: 10.1038/ijo.2014.79.
13. Bachmanov AA, Beauchamp GK. Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr* 2007;27:389-414. doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111329.
14. Bachmanov AA, Bosak NP, Lin C, Matsumoto I, Ohmoto M, Reed DR, Nelson TM. Genetics of taste receptors. *Curr Pharm Des* 2014;20(16):2669-2683. doi: 10.2174/13816128113199990566.
15. Chen Q, Alarcon S, Tharp A, Ahmed O, Estrella N, Greene T, Rucker J, Breslin P. Perceptual variation in umami taste and polymorphisms in TAS1R taste receptor genes. *Am J Clin Nutr* 2009;90(3):770S-779S. doi: 10.3945/ajcn.2009.27462N
16. Kim J, Ren D, Reverter A, Roura E. A regulatory gene network related to the porcine umami taste receptor (TAS1R1/TAS1R3). *Anim Genet* 2016;47(1):114-119. doi: 10.1111/age.12374.
17. San Gabriel A, Uneyama H, Yoshie S, Torii K. Cloning and characterization of a novel mGluR1 variant from vallate papillae that functions as a receptor for L-glutamate stimuli. *Chem Senses* 2005;30 (Suppl 1):i25-26. doi: 10.1093/chemse/bjh095.
18. Schier LA, Spector AC. The functional and neurobiological properties of bad taste. *Physiol Rev* 2019; 99(1):605-663. doi: 10.1152/physrev.00044.2017.
19. Huang T, Zheng Y, Hruby A, Williamson D, Bray G, Shen Y, Sacks F, Qi L. Dietary protein modifies the effect of the MC4R genotype on 2-year changes in appetite and food craving: the POUNDS Lost Trial. *J Nutr* 2017;147(3):439-444. doi: 10.3945/jn.116.242958.
20. Perna S, Riva A, Nicosanti G, Carrai M, Barale R, Vigo B, Allegrini P, Rondanelli M. Association of the bitter taste receptor gene TAS2R38(polymorphism RS713598) with sensory responsiveness, food preferences, biochemical parameters and body-composition markers. A cross-sectional study in Italy. *Int J Food Sci Nutr* 2017; 24:1-8. doi: 10.1080/09637486.2017.1353954.
21. Ramos-Lopez O, Panduro A, Martinez-Lopez E, Roman S. Sweet taste receptor TAS1R2 polymorphism (Val191Val) is associated with a higher carbohydrate intake and hypertriglyceridemia among the population of West Mexico. *Nutrients* 2016; 19;8(2):101. doi: 10.3390/nu8020101.
22. Melo S, Agnes G, Votolo M, Mattevi V, Campagnolo P, Almeida S. Evaluation of the association between the TAS1R2 and TAS1R3 variants and food intake and nutritional status in children. *Genet Mol Biol* 2017;40(2):415-420. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0205.
23. Genis-Mendoza A, Nicolini H, Tovilla-Zárate CA, López-Narváez ML, González-Castro TB. Association between the feeding behavior factors and the expression of DRD2 gene: a study of Mexican monozygotic twins. *Gac Med Mex* 2016;152(3):329-33.
24. Marín-Soto MD, León CV, Pérez-Vielma NM, Castillo-Ramírez M, Miliar-García Á, Murillo-Tovar MM, Méndez-Peña B, Aguileira-Sosa VR. Intense craving for appetizing foods: validation and standardization of the Food Cravings Questionnaire-Trait in Mexico. *Gac Med Mex* 2020;156(1):27-33. doi: 10.24875/GMM.19005358.
25. Han P, Keast RSJ, Roura E. Salivary leptin and TAS1R2/TAS1R3 polymorphisms are related to sweet taste sensitivity and carbohydrate intake from a buffet meal in healthy young adults. *Br J Nutr* 2017;118(10):763-770. doi: 10.1017/S0007114517002872.
26. Abedini A, Derk J, Schmidt AM. The receptor for advanced glycation endproducts is a mediator of toxicity by IAPP and other proteotoxic aggregates: Establishing and exploiting common ground for novel amyloidosis therapies. *Protein*

- Sci 2018;27(7):1166-1180. doi: 10.1002/pro.3425. PMID: 29664151.
27. **Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, Cnop M.** Recent insights into mechanisms of β -cell lipo- and glucolipototoxicity in Type 2 diabetes. *J Mol Biol* 2020 6;432(5):1514-1534. doi: 10.1016/j.jmb.2019.09.016.
28. **Howles PN.** Cholesterol absorption and metabolism. *Methods Mol Biol* 2016;1438:177-197. doi: 10.1007/978-1-4939-3661-8_11.
29. **Muñoz MÁ, Sanjuan R, Fernández-Santaela MC, Vila J, Montoya P.** Aspectos neuropsicológicos del craving por la nicotina *Adicciones* 2011;23(2):111-123.
30. **Lennerz B, Lennerz JK.** Food addiction, high-glycemic-index carbohydrates, and obesity. *Clin Chem* 2018;64(1):64-71. doi: 10.1373/clinchem.2017.273532.