

# **LA HEREDABILIDAD DE LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA**

## **HERITABILITY OF EATING DISORDERS**

**Ignacio Jáuregui Lobera<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Instituto de Ciencias de la Conducta (ICC)**

Correspondencia: Ignacio Jáuregui Lobera, ignacio-ja@telefonica.net

Instituto de Ciencias de la Conducta

C/ Fernando IV 24-26, CP: 41011, Sevilla

## **RESUMEN**

Estudios familiares, con gemelos y de adopción en los distintos Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) vienen mostrando consistentemente que los factores genéticos contribuyen a la varianza en cuanto a los factores responsables de tales trastornos. Además, endofenotipos y fenotipos componentes de los TCA han sido evaluados y proporcionan más información acerca de los factores genéticos que influyen en los TCA y en los criterios para su diagnóstico. Muchos de estos fenotipos han demostrado heredabilidad sustancial. Este trabajo muestra los métodos genéticos biométricos y los actuales resultados de los estudios de la familia y gemelos que investigan el papel de los genes y el ambiente en la etiología de TCA.

**Palabras clave:** genes, genética, trastornos de la conducta alimentaria.

## **ABSTRACT**

Family, twin, and adoption studies of Eating Disorders (ED) have consistently demonstrated that genetic factors contribute to the variance in liability to eating disorders. In addition, endophenotypes and component phenotypes of ED have been evaluated and provide further insight regarding genetic factors influencing ED and ED diagnostic criteria. Many of these phenotypes have demonstrated substantial heritability. This review shows the biometrical genetic methods and current findings from family and twin studies that investigate the role of genes and environment in the etiology of ED.

**Key words:** gens, genetic, eating disorders.

## **INTRODUCCIÓN**

Se han identificado diferentes genes y se han desarrollado hipótesis para explicar la influencia de éstos en los TCA a través de la interacción de los cambios del componente genético con las variables ambientales y su influencia probablemente mediada por variables psicológicas y por la pubertad. Pero, aún así, es necesario aclarar los mecanismos por los que suceden la contribución genética en este complejo proceso.

Se estima que durante la adolescencia, las variaciones genéticas son responsables del hasta el 85% de los factores de riesgo de síntomas de TCA y de preocupación con el peso y la forma del cuerpo, indicando con ello que estos factores tienen una importancia mucho mayor en la determinación de la etiología de los TCA, que los factores ambientales. La evidencia sugiere que el tipo de riesgo genético para los atracones puede estar mediado por el género y las estimaciones de heredabilidad de los síntomas de TCA son compartidos en una pequeña proporción por ambos géneros. Los estudios con gemelos, sugieren que la magnitud de los efectos genéticos y ambientales en los síntomas de TCA varía significativamente en las distintas edades siguiendo una trayectoria similar a la influencia de estos efectos durante la maduración sexual. Otros estudios destacan que los efectos genéticos sobre los síntomas de TCA muestran un aumento significativo en la estimación de la heredabilidad, sin que haya influencia genética antes de la pubertad pero con niveles importantes en la pubertad y después de la pubertad. Se sugiere que con la activación de las hormonas ováricas (estradiol sobre todo) en el inicio de la pubertad, también se registra un aumento de los factores genéticos. Algunos investigadores sugieren

que las motivaciones para la pérdida de peso son más significativas en niñas homocigotas para el polimorfismo en el gen transportador de la serotonina asociado con una mayor actividad de la monoamino oxidasa plaquetaria. Por otra parte, no se ha detectado ninguna interacción significativa entre la dieta restrictiva, la impulsividad y los genes de la serotonina para el atracón.

## **ESTUDIOS FAMILIARES**

Los estudios familiares evalúan el riesgo, a lo largo de la vida, de que un familiar de una persona con un TCA desarrolle un TCA en comparación con:

1 ) El riesgo general en la población para padecer un TCA

2 ) El riesgo de la enfermedad en familias de individuos (comparables)

sin ese TCA:

Los datos más relevantes aportados por estos estudios serían (1-3):

- Mayor prevalencia de AN en familiares (primer grado) de pacientes (3%-12%) en comparación con familiares de controles (0%–4%).
- Concretamente los familiares de pacientes con AN tienen 11,3 veces más riesgo de padecer AN que los familiares de los controles.
- La mayoría de los estudios han encontrado una incidencia aumentada de BN en familiares de pacientes con BN.
- El riesgo de BN en familiares en primer grado de pacientes con BN está entre 4,4 y 9,6 veces más que en el caso de los familiares de controles.

- El TA también ocurre más en familiares de pacientes con TA que en familiares de controles .
- Se estima un riesgo entre 1.9-2,2 veces mayor.
- Sobre el trastorno purgativo no se han desarrollado estudios de familia , aunque en dos estudios de población se ha comprobado que el riesgo estimado, a lo largo de la vida, es de 1,1-5,3% para las mujeres.
- Los estudios de familias indican que la prevalencia de AN y BN (clínicas y subclínicas o incompletas) es elevada en familiares de pacientes en comparación con familiares de controles, lo que sugiere:

1) Los TCA se expresan en familias como un amplio espectro de patologías relacionadas con la alimentación.

2) Algunos factores predisponentes son compartidos entre los diferentes TCA.

## **ESTUDIOS DE GEMELOS**

Los estudios de gemelos son una herramienta útil para diferenciar los efectos de los genes y del ambiente sobre la conducta y la predisposición a enfermar. Debido a la identidad genética (ADN) de los gemelos MZ, las diferencias entre ellos pueden atribuirse al ambiente. Sin embargo, las similitudes entre gemelos podrían obedecer a los genes, al mismo ambiente y a la interacción genes-ambiente. Como otros hermanos, los gemelos DZ comparten la mitad de los genes pero gemelos DZ, al igual que los MZ, comparten el “ambiente” intrauterino y muchos sucesos a la misma edad (escolarización, etc.), de modo que lo ambiental es igual en MZ y DZ. No

obstante, se dice, los MZ tendrían un ambiente más parecido entre sí que los DZ. En cualquier caso habrá genes y ambiente compartidos.

El modelo matemático usado en estudios de gemelos es  $V = A^2 + C^2 + E^2$ , donde  $V$  = variabilidad en la predisposición,  $A$  = efecto genético aditivo,  $C$  = ambiente compartido y  $E$  = ambiente único.

Siguiendo el modelo, si un rasgo fuera enteramente debido al efecto genético dos gemelos MZ estarían correlacionados al 100% (comparten todo el material genético); en el caso de los DZ correlacionarían al 50% (comparten el 50% del material genético). Por su parte, un ambiente compartido contribuiría igual en el caso de MZ y DZ. Así, si MZ y DZ correlacionaran igual para un rasgo, ello debería obedecer a un ambiente compartido. Una mezcla de efecto genético y ambiental se deduce cuando la correlación de MZ es mayor que la de DZ pero menor del doble. Dos veces globalmente. La idea de ambiente único se refiere a las influencias a las que está expuesto uno solo del par de gemelos. Este ambiente hace disminuir las correlaciones tanto entre DZ como entre MZ.

Los datos más relevantes aportados por estos estudios son (4-9):

- En AN, MZ tienen mayor concordancia que los DZ.
- El efecto genético explica el 88% de la predisposición a AN y el resto es explicado por el concepto de ambiente único. No hay efecto de ambiente compartido.
- Otros estudios dan datos entre 28% y 74%, pero en algún caso el límite superior del IC llega al 95%.

- En el caso de la BN, distintos estudios estiman una heredabilidad del 58%-83%.
- En el TA se estima entre el 41%-57%.

### **Estudios de adopción**

Estos estudios permiten ver la contribución de lo genético y lo ambiental y son más potentes que los estudios de gemelos para analizar la influencia de lo ambiental compartido.

Supóngase que la familia de X y X comparten genes y que X es adoptado por la familia Y. En este caso X y familia Y comparten ambiente. Un rasgo o patología de X que aparezca en la familia X se debe a los genes; un rasgo o patología de X que aparezca en la familia Y se debe al ambiente. En este sentido sólo se ha llevado a cabo un estudio en TCA que ha mostrado una influencia genética del 59%-82% (10).

### **ENDOFENOTIPOS**

Los endofenotipos constituyen un punto intermedio entre el genotipo y el fenotipo, que permiten averiguar o predecir con qué probabilidad puede desarrollarse una enfermedad sin necesidad de un análisis genético (11-13).

Pueden considerarse como indicadores de vulnerabilidad latente, por ejemplo, a la anorexia; o características que marcan la presencia de predisposición genética a cierta enfermedad.

En general, son rasgos heredados objetivos y medibles en pacientes con ciertos trastornos y también en sus familiares asintomáticos.

También son rasgos que se pueden expresar y desencadenar por factores ambientales aunque están estrechamente ligados a factores genéticos hereditarios.

El concepto de endofenotipo se refiere al fenotipo interno que clínicamente no es apreciable, pero que puede observarse de manera indirecta a través de las deficiencias que surgen en la ejecución de determinadas pruebas neuropsicológicas, por ejemplo.

Además de las pruebas neuropsicológicas, existen otras estrategias para poder identificar endofenotipos que incluyen no sólo las mediciones cognitivas, sino las neurofisiológicas, neuroanatómicas, de neuroimagen y bioquímicas; ya que tanto los pacientes como los familiares que no presentan la enfermedad comparten los endofenotipos (por ej. alteraciones estructurales en determinados núcleos o regiones cerebrales).

Para ser considerado endofenotipo, deben cumplirse:

- a) debe ser heredable
- b) estar asociado con un trastorno
- c) ser independiente del estado clínico
- d) mostrar co-segregación familiar.

Ello ha llevado a la búsqueda de genes candidatos, basada en varias premisas:

- a) La prevalencia de TCA es mas alta en mujeres (9:1)
- b) Se expresan habitualmente en la pubertad-adolescencia.
- c) El 20%-30% de casos de AN desarrollan BN, siendo infrecuente lo contrario.
- d) Hay gran tasa de comorbilidad con TOC, depresión y TAG.

Con relación a los genes candidatos, se acepta que, en general, cuanto más bajo es el número de vías patológicas reguladoras de un fenotipo, menos genes hay involucrados. Si perturbaciones sutiles en varias vías llevan a un TCA, mayor es la heterogeneidad y menor el efecto de algún alelo de predisposición. En los TCA se sugiere una base poligénica con pequeños efectos de distintos alelos.

Las alteraciones neurobiológicas que persisten tras la recuperación de un TCA pueden considerarse rasgos implicados en la etiología del TCA. En este sentido, estudios a largo plazo en AN han determinado que persisten alteraciones en las vías monoaminérgicas y en los mecanismos de regulación del peso. Por ello, genes involucrados en serotonina y dopamina, y en la regulación del peso son candidatos.

En cuanto al sistema serotoninérgico, en dicho sistema están implicados la enzima triptófano-hidroxilasa, el transportador de serotonina (5-HTT) y los receptores de serotonina (receptores 5-HT). Este sistema participa en funciones como la regulación del peso y la conducta alimentaria.

A día de hoy, algunos datos al respecto serían:

- a) En LCR se han encontrado niveles altos de 5-HIAA en pacientes recuperados de AN y BN a largo plazo, lo que sugiere una hiperfunción serotoninérgica como marcador de TCA.
- b) Algunos estudios confirmatorios involucran al gen del receptor 5-HT<sub>2A</sub> en AN y al alelo corto (S) del transportador de 5-HT como factor de riesgo de AN y BN.

En cuanto a la noradrenalina, se sabe que pacientes con AN y peso recuperado a largo plazo presentan bajo nivel en sangre. Por otro lado, el

hecho de presentar el alelo L4 o una variante ADN del transportador de NA (NET) duplica el riesgo de padecer AN.

Sobre el sistema dopaminérgico, se sabe que está implicado en AN y BN. El alelo 7 repetido del gen del receptor D4 de dopamina parece relevante en BN y TA, habiéndose comunicado resultados más controvertidos en AN. Por su parte, el gen de la COMT regula el catabolismo de DA y NE y su polimorfismo Val158Met aumenta la susceptibilidad para AN (14,15).

## **REGULACIÓN DEL PESO**

En 1994 se descubre la leptina (LP) y pronto se observa que en la AN hay menores niveles de LP que en grupos de control. Asimismo se establece que los niveles de LP correlacionan con el porcentaje de masa grasa corporal y con el IMC.

Un dato muy interesante es el aportado por algunos estudios en el sentido de que en la AN, tras la recuperación de peso, se mantienen niveles más bajos de LP. ¿Podría ser un marcador? De hecho, incluso hasta 10 años tras dicha recuperación se siguen manteniendo niveles bajos de LP y menor porcentaje de masa grasa corporal.

En la regulación del peso también se ha involucrado a 10 años tras dicha recuperación estudios en el sentido de que en la AN, tras la recuperación se ha involucrado al llamado agouti-related peptide (AGRP), péptido orexígeno que regula el balance de leptina al descender esta. Mutaciones que alteren su función se corresponden con inadecuadas señales en

el cerebro en caso de desnutrición. En el caso de la AN se han encontrado dos polimorfismos: alelo ALA67 aumentado y alelo 67THR aumentado.

En cuanto al receptor 4 de melanocortina (MC4R), en algunos casos de obesidad se observan mutaciones en MC4R que conllevan menor función del receptor. Dicha mutación aparece en algunos pacientes con BN y TA.

El brain-derived neurotrophic factor (BDNF) actúa con relación a MC4R y se expresa en hipotálamo para la regulación del peso y la regulación de la ingesta. SE ha observado que personas con bajos niveles séricos de BDNF presentan una conducta alimentaria aberrante.

En resumen, en AN se han observado niveles bajos de LP, niveles bajos de BDNF y, en pacientes recuperados de peso, niveles altos de BDNF.

En la regulación del peso también está involucrado el sistema endocannabinoide: tanto cannbinoides exógenos (THC) como endógenos aumentan la ingesta activando el receptor cannabinoide 1 (CNR1). En este sentido, el alelo repetido 14 se transmite en ANP pero no en ANR mientras que el alelo repetido 13 aparece más ligado a la ANR (16).

## **REFERENCIAS**

1. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W. Males with anorexia nervosa: a controlled study of eating disorders in first-degree relatives. *Int J Eat Disord*. 2001; 29:263–269.
2. Strober M, Lampert C, Morrell W, Burroughs J, Jacobs C. A controlled family study of anorexia nervosa: evidence of familial aggregation and

- lack of shared transmission with affective disorders. *Int J Eat Disord.* 1990; 9:239–253.
3. Strober M, Morrell W, Burroughs J, Salkin B, Jacobs C. A controlled family study of anorexia nervosa. *J Psychiatr Res.* 1985; 19:239–246.
  4. Treasure, J.; Holland, A. Genetic vulnerability to eating disorders: evidence from twin and family studies. In: Remschmidt, H.; Schmidt, M., editors. *Child and Youth Psychiatry: European Perspectives.* Hogrefe & Huber; New York: 1989. p. 59-68.
  5. Neale, M.; Cardon, L. *Methodology for the Study of Twins and Families.* Kluwer Academic Publisher Group; Dordrecht, the Netherlands: 1992.
  6. Plomin, R.; DeFries, JC.; McClearn, GE.; Rutter, M. *Behavioral Genetics.* 3. W.H. Freeman & Co; New York: 1994.
  7. Bulik C, Sullivan P, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen N. Prevalence, heritability and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatr.* 2006; 63:305–312.
  8. Bulik CM, Thornton LM, Root TL, Pisetsky EM, Lichtenstein P, Pedersen NL. Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample. *Biol Psychiatry.* 2010; 67:71–77.
  9. Kortegeard LS, Hoerder K, Joergensen J, Gillberg C, Kyvik KO. A preliminary population-based twin study of self-reported eating disorder. *Psychol Med.* 2001; 31:361–365.
  10. Klump KL, Suisman JL, Burt SA, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on disordered eating: An adoption study. *J Abn Psychol.* 2009; 118:797–805.

11. Bulik CM, Hebebrand J, Keski-Rahkonen A, Klump KL, Reichborn-Kjennerud T, Mazzeo SE, Wade TD. Genetic epidemiology, endophenotypes, and eating disorder classification. *Int J Eat Disord.* 2007; 40(Suppl):S52–60.
12. Gershon ES, Goldin LR. Clinical methods in psychiatric genetics. I. Robustness of genetic marker investigative strategies. *Acta Psychiatr Scand.* 1986; 74:113–118.
13. Portela de Santana ML1, da Costa Ribeiro Junior H, Mora Giral M, Raich RM. Epidemiology and risk factors of eating disorder in adolescence: a review. *Nutr Hosp.* 2012;27:391-401.
14. Lauzurica N, Hurtado A, Escartí A, Delgado M, Barrios V, Morandé G, Soriano J, Jáuregui I, González-Valdemoro MI, García-Camba E, Fuentes JA. Polymorphisms within the promoter and the intron 2 of the serotonin transporter gene in a population of bulimic patients. *Neurosci Lett.* 2003;352:226-30.
15. Fuentes JA, Lauzurica N, Hurtado A, Escartí A, Barrios V, Morandé G, Soriano J, Jáuregui I, González-Valdemoro MI, García-Camba E. Analysis of the -1438 G/A polymorphism of the 5-HT2A serotonin receptor gene in bulimia nervosa patients with or without a history of anorexia nervosa. *Psychiatr Genet.* 2004;14:107-9.
16. Bastarrachea RA, Cole SA, Comuzzie AG. Genómica de la regulación del peso corporal: mecanismos moleculares que predisponen a la obesidad. *Med Clin (Barc)* 2004;123:104-17.