

Un estudio del Río Hortega contribuye a identificar genes para combatir la obesidad

El hospital vallisoletano colabora en una investigación del INCLIVA de Valencia que permite dilucidar el impacto directo de las variantes genéticas asociadas con el estrés oxidativo en la regulación del Índice de Masa Corporal



Hospital Universitario Río HortegaE.M.

Diego González

02.08.2025

Es tratada por la Organización Mundial de Salud como la epidemia del siglo XXI, arrastrada por un ritmo de vida sin freno y con el pie pegado al acelerador que impide una correcta alimentación y un adecuado nivel de actividad física.

Obesidad suele ser consecuencia de esa desatención. Ocho letras que, más allá de la percepción de uno mismo, detalla una enfermedad que afecta a más de la mitad de la población adulta de Castilla y León. Pero si lo recurrente es concluir que el exceso de peso es consecuencia de una mala dieta, son múltiples las causas que pueden originar ese problema, como trastornos del sueño o el estrés. Otras, en cambio, van directas a las propias entrañas del cuerpo humano, con genes que pueden influir en la regulación del Índice de Masa Corporal (IMC) y, por

tanto, en la prevalencia de la obesidad, como ha determinado una investigación con una participación clave del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Antes de la estadística facilitada en el último año por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, dependiente del Ministerio de Consumo, el hospital vallisoletano ya se había implicado de fondo con la interacción de diversos genes con el IMC. El estudio iniciado en 1997 y que ahora pone en valor el Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, del Hospital Clínico Universitario de Valencia, tenía por propósito «investigar nuevos determinantes de enfermedades crónicas seleccionadas con énfasis en la salud cardiovascular en una muestra representativa de una población general de España». Al respecto, apuntaron que los factores de riesgo tradicionales no explicaban «completamente» el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, considerando «urgente» la identificación de nuevos factores y mecanismos.

Para ello nació el ‘Estudio Hortega’, que comenzó su primera fase hace ya 27 años a través del envío de cuestionarios validados por correo a 34.742 sujetos, seleccionando aleatoriamente a aproximadamente el 20% de la población general de 14 a 85 años de la lista de beneficiarios del sistema público de salud asignado al área de influencia del complejo vallisoletano, con una tasa de respuesta de aproximadamente el 33%.

En la fase II, el Río Hortega seleccionó aleatoriamente a 1502 sujetos de seis estratos definidos por edad y sexo entre los 11.423 participantes de la primera fase que respondieron a la encuesta por correo y se les envió por correo un segundo cuestionario ampliado, con 724 respuestas validadas. Luego, se realizó un examen piloto entre 495 encuestados, que fueron citados para una visita de examen en el consultorio médico.

Entre 2001 y 2003, que comprende la fase III, los 1502 participantes seleccionados inicialmente fueron invitados a la visita de examen basal del ‘Estudio Hortega’, con cerca del 17 % de la población adulta considerándose obesa, parámetro definido como un IMC igual o mayor a 30 kg/m². Se recogieron muestras biológicas que incluyeron orina, plasma y capa leucocítica para extracción de ADN y se almacenaron a -80 °C, con un seguimiento de los participantes hasta el 30 de noviembre de 2015 mediante la revisión de sus historiales médicos, que incluían registros de ingresos hospitalarios, visitas a consultorios médicos, información de farmacia y análisis de laboratorio, tanto de Atención Primaria como Especializada.

Esa muestra sirvió al INCLIVA para estudiar la posible asociación de un total de 723 variantes genéticas presentes en 212 genes implicados en obesidad, niveles de estrés oxidativo, presión arterial, inflamación y metabolismo lipídico. «Nuestros hallazgos indican una asociación robusta entre genes específicos y parámetros de

IMC y estrés oxidativo. Se identificaron interacciones significativas relacionadas con el IMC entre genes y parámetros de estrés oxidativo, que tienen un impacto multifactorial en la modulación del estrés oxidativo y en el IMC», recoge el estudio con el título Interacción genética entre el estrés oxidativo y el Índice de Masa Corporal en una población española, publicado en la revista Redox Biology

En la investigación, en la que ha colaborado el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, liderado por el doctor Juan Carlos Martín Escudero, se precisa que el aumento del estrés oxidativo puede resultar de un aumento del IMC y, a su vez, la actividad de ciertos genes -como los productores de radicales libres- puede ser susceptible a alteraciones en respuesta al estrés oxidativo, lo que influye en el IMC. «Por lo tanto, estos genes pueden influir en el estrés oxidativo tanto directamente como indirectamente a través de su función en la regulación del IMC. Asimismo, los cambios en los niveles de estrés oxidativo pueden modificar el impacto de las variaciones en estos genes», explican.

En este contexto, también se vincula el estrés oxidativo al proceso inflamatorio, con un papel en el desarrollo de un estado crónico. O a la presión arterial, con genes que ejercen una influencia en la retención de líquidos y el desequilibrio cardiovascular. Y finalmente, las alteraciones en el metabolismo lipídico también se asocian con cambios tanto en el IMC como en los niveles de estrés oxidativo, modificando la acumulación de grasa.

Además, se han asociado más genes con la obesidad y la regulación del estrés oxidativo, como el ACE , BANK1 , BDNF , CLCN6 , CPT1A , CYB5B , DDIT3 , FABP2 , LDLRAD4 , LPL , MTTP , NDUFS1 , NDUFS2 , PPARD , TFAP2B y TNF. «A pesar de estos hallazgos, una proporción considerable de genes asociados a la obesidad en otras poblaciones no mostró una asociación en la población española, como se evidenció en nuestros estudios previos. Esto puede sugerir diferencias en las características entre la población española y otras poblaciones, en particular en términos de antecedentes genéticos y factores ambientales», se señala en el estudio.

«La red de interacciones revela dos sistemas directamente asociados con el estrés oxidativo (Fig. 3 C). El primer sistema consiste en genes que pertenecen a la categoría de regulación del estrés oxidativo, que incluyen enzimas prooxidantes (NDUFS1 , NOX3, RAC1 y XDH) y enzimas antioxidantes (CAT, GCLC, GPX1 , GPX4 y TXN2). Estas enzimas juegan un papel fundamental en la producción y eliminación de ROS, respectivamente. Cuando las enzimas prooxidantes se activan en exceso, como ocurre en casos de inflamación crónica, mutaciones en estos genes o desequilibrios metabólicos, crean un entorno propenso al daño

celular. El aumento de la producción de ROS por cualquiera de estos mecanismos puede resultar en la formación de 8-oxo-dG», resalta el estudio.

«Por el contrario, el segundo sistema está compuesto por genes asociados con la obesidad, incluyendo ADIPOQ , EGR1 , FOS , GATA2 , IKBKE , SREBF1 , TFAP2A . Muchos de estos genes son factores de transcripción que regulan el metabolismo y la inflamación. La obesidad se asocia con una inflamación crónica de bajo grado, que aumenta la producción de ROS y, por lo tanto, contribuye al daño del ADN. Además, los procesos inflamatorios generados por la obesidad también potencian la acumulación de 8-oxo-dG, debido a la activación de vías de señalización que aumentan la producción de ROS», añaden.

Con todo ello, y sugiriendo una investigación genética futura, el resultado de la investigación concluye que el aumento de los niveles de estrés oxidativo puede causar daño celular, alterar biomoléculas como el ADN, los lípidos y las proteínas, y contribuir al desarrollo de diversas enfermedades, como las cardiovasculares, las neurodegenerativas y el cáncer. A su vez, muestran genes que podrían constituir nuevas dianas terapéuticas para disminuir la obesidad, convertida en una epidemia silenciosa con cada vez más afectados.