

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **12**
Volume

Suplemento **3**
Suplemento

Octubre-Diciembre **2004**
October-December

Artículo:




Genética en la obesidad

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Fisiopatogenia de la obesidad

Genética en la obesidad

Juan Carlos López Alvarenga

INTRODUCCIÓN

Este capítulo presenta una visión moderna del problema de la obesidad desde la perspectiva genérica, e incluye la integración de mecanismos epigenéticos así como su expresión clínica en la obesidad. El reto actual de la biología molecular es la explicación mecanicista de cómo las interacciones entre genómica, proteómica y medio ambiente producen la enfermedad.

¿CÓMO SE LLEGA DE LA GENÉRICA EVOLUCIONISTA A LA GENÉRICA DE LA OBESIDAD?

Los seres vivos, clasificados como especies, tenemos en común la reproducibilidad de características propias. La clave para comprender este fenómeno son cuatro bases nitrogenadas: guanina, adenina, citosina y timina, son la estructura fundamental del ácido desoxirribonucleico (ADN), con la excepción de que el uracilo toma el lugar de la timina en el ácido ribonucleico (ARN).

Aunque la teoría evolucionista es exitosa porque explica la amplia variedad de la biósfera en nuestro planeta. La evolución de los seres vivientes comprende, en el inicio, una fase de formación de moléculas arcaicas como un continuo: una era de pre-ARN, era ARN y post-ARN. Hoy en día se considera que el ARN forma parte de las etapas iniciales de la vida, apareciendo posteriormente las proteínas y el ADN. La complejidad creciente de las moléculas arcaicas se debió al aumento de entropía terrestre gracias a la energía solar.

Las moléculas arcaicas seguramente mostraron catálisis con los metales de la Tierra recién formada, esta síntesis y ruptura (metabolismo) de moléculas apareció mucho antes que se formara la primera célula. Las cadenas de nucleótidos tienen capacidad de autoduplicación, por lo que tuvieron ventaja y llegaron a formar el ARN. Las bacterias (procariotas) fueron los primeros seres complejos y posteriormente aparecieron sus predadores, los eucariotas. A pesar de ser competidores entre ellos, algunas formas lograron simbiosis, por lo que esta bacteria primitiva vivió en el interior de los eucariotas y se transformó poste-

riormente en las mitocondrias, responsables de la obtención de energía en una forma eficiente. Los seres pluricelulares (metazoarios) aparecieron gracias a la conjunción o la multiplicación de los organismos eucariotas.

A medida que la complejidad de los seres vivos fue en aumento, la distancia genética entre las especies se fue haciendo mayor, pero manteniendo los patrones básicos durante la radiación adaptativa, es decir, las ramas derivadas de una especie que tiene que enfrentar diferentes medio ambientes separados geográficamente. Los chimpancés, los gorilas y los seres humanos tuvimos un antepasado común conocido como *Purgatorius*, muy parecido a los actuales lemures y contemporáneo de los dinosaurios. Esta especie tuvo que adaptarse de acuerdo a los diferentes ambientes determinados por la fractura vertical del continente africano conocido como Valle del Rift. Esta división de ecosistemas dio origen a los chimpancés y gorilas en el oeste y los homínidos en el este. La homología del genoma entre los mamíferos es cercana al 80%, pero entre homínidos puede llegar a 98-99%. Si la diferencia con otros antropoides es sólo de 1% del genoma ¿Qué es ese 1% que nos hace diferentes y cuál es esa diferencia? Éstas son algunas de las preguntas que investiga la biología molecular en nuestro tiempo.

El gen ha sido definido como la unidad de transmisión de características fenotípicas desde que el monje austriaco Gregorio Mendel, en 1856, realizó experimentos con variantes de plantas de guisantes. El trabajo de Mendel quedó en el olvido, hasta que Carl Erich Correns, Erich Tschermak von Seysenegg y Hugo de Vries, redescubren la transmisión de caracteres hereditarios pero, con humildad y honestidad, dieron a conocer el trabajo del monje agustino. El laureado con el premio Nobel en 1933, Thomas Hunt Morgan (1866-1945), al igual que varios de sus contemporáneos, se opusieron a la teoría darwinista debido a que era imposible reproducirla a través de la experimentación. Consideraban que los cromosomas no podrían transmitir características hereditarias específicas. Pero los estudios realizados en *Drosophila* (mosca de la fruta), diseñados por el mismo Hunt y Calvin Blackman Bridges (1889-1938), mostraron que

las variaciones fenotípicas del insecto podrían ser rastreadas en los genes.

El conocimiento de la genética se ha modificado con el tiempo, si se le define como el estudio del efecto de genes aislados, en realidad tiene un pobre impacto sobre el quehacer del personal de salud o sobre la salud pública ya que, son muy pocos los sujetos que se beneficiarían de extender este conocimiento a todo el personal de salud. Pero en los últimos 15 años, el entendimiento de cómo es el funcionamiento de los genes ha derivado en el estudio de la genómica. El término "genómica" se refiere al estudio de las interacciones entre todos los genes del genoma humano, lo que lleva a terrenos muy amplios y ambiciosos, superando con mucho a la genética clásica.

La genómica puede aplicarse a condiciones comunes como cáncer de mama, cáncer colorrectal, infección por virus de inmunodeficiencia humana, tuberculosis. Enfermedades crónicas como obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 rara vez se asocian a herencia de tipo mendeliana (explicada por la alteración de un solo gen). Lo más frecuente es que participen muchos genes (herencia poligénica), cuya expresión debe regularse por señales intracelulares (mecanismos epigenéticos) que también tienen interacción con el ambiente.

Hoy en día, el conocimiento sobre los genes en seres humanos y otras especies, ha modificado la visión social. No se ha podido encontrar "genes de razas" que puedan marcar diferencias entre estos grupos humanos. Todos los seres humanos del planeta provenimos de un tronco común, con cientos de miles de variaciones en las bases moleculares pero que en esencia nos identifican como la humanidad.

¿CÓMO SE LOGRA LA REGULACIÓN DE LOS GENES?

La epigenética explica la variabilidad en la diferenciación celular del organismo, a pesar que nuestras células poseen la misma información genética. Los mecanismos que explican esta regulación tienen bases moleculares.

El ADN puede ser metilado en la posición 5 del anillo de pirimidina de un residuo de citosina. Esto ocurre con la citosina cercana a una guanina, por lo que se conoce como dinucleótido CpG, en esta notación la "p" representa un enlace fosfato entre citosina y guanina. La metilación produce regiones silenciosas en el ADN, siendo imposible expresar los genes ubicados en esa zona.

Otra forma de regular el ADN es a través de paquetes formados con histonas. La acetilación modifica la configuración de las histonas, y de acuerdo a ello, tienen mayor o menor afinidad por el ADN. El ADN empaquetado no es funcional, y de esta manera se reprime la expresión del

gen. La forma de regulación de la transcripción no es clara aunque existe evidencia que están íntimamente relacionados. Estos mecanismos epigenéticos mantienen la estabilidad funcional de los diferentes órganos, así, la represión de genes es indispensable para que se expresen sólo aquellos necesarios, de acuerdo a la función de cada célula.

Los exones del ARNm (ARN mensajero) pueden combinarse de diferentes maneras, gracias a un mecanismo de cortes alternativos (*alternative pre-mRNA splicing*). Las zonas de corte entre los intrones y los exones muestran especificidad y se les conoce como ESE (*exonic splicing enhancer*). Este mecanismo de cortes alternativos del ARNm permite hacer una expansión del proteoma en todos los metazoarios.

Otra manera de regulación génica es el ARN de interferencia. Éste es un mecanismo arcaico, que probablemente se utilizó como defensa en los primeros estadios de la vida. El ARN de interferencia se emplea actualmente para producir *knockout* de genes específicos para investigación. En este caso se requiere de una doble cadena de ARN complementario al ADN que se quiere bloquear, con lo que se logra silenciar la expresión génica.

La regulación de proteínas es gracias a diversas vías intracelulares, que modificarán la actividad proteínica de acuerdo a agregar moléculas de hidratos de carbono, residuos de aminoácidos o plegamientos extra en la molécula. Además existe una regulación de su producción por la presencia de elementos respondedores en el ADN, la epigenética y la regulación del mismo ARNm.

¿SE HA IDENTIFICADO HERENCIA MONOGÉNICA EN LA OBESIDAD?

La existencia de obesidad relacionada a alteraciones en un solo *locus* es una prueba de la influencia fisiológica de algunos genes específicos, aunque la frecuencia es rara, y los mecanismos son múltiples. En esta sección se emplea la clasificación OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) para algunas de las alteraciones monogénicas asociadas a la obesidad.

El síndrome de Prader-Willi (PWS: MIM 176270) es una forma relativamente común de herencia monogénica en la obesidad. Son varios los mecanismos de transmisión, uno de ellos es la impronta, que es debida a una delección en el intervalo 15q11.2- q12. Lo notable de la impronta es que dependiendo de cuál de los padres posee el defecto, la expresión fenotípica puede ser diferente. Cuando la delección proviene de la madre se observa una disomía uniparental se expresa como síndrome de Angelman (MIM 105830) que se asocia a retardo mental,

convulsiones, *facies* y movimientos de marioneta. El fenotipo del PWS se asocia a retardo mental, hiperfagia, hipogonadismo hipogonadotrófico, saliva viscosa, trastorno obsesivo compulsivo y baja estatura. Estos síndromes tienen ocurrencia esporádica aunque el riesgo de presentar un hermano afectado es de 1:1,000 comparado con la población general 1:25,000. Un pequeño número de casos son alteraciones genéticas *de novo*. El síndrome de Bardet-Biedl (BBS MIM 209900, 600374, 603650, 600151) muestra herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por obesidad, hipogonadismo (primario y terciario), retardo mental, polidactilia, alteración renal estructural (displasia quística) y retinopatía pigmentosa. La asociación de fibrosis hepática y diabetes mellitus es frecuente en el BBS.

El síndrome de Alstrom (MIM 203800) es una alteración autosómica recesiva cuyo cuadro clínico es cercano al BBS, pero sin retardo mental, alteraciones en los miembros o hipogonadismo.

Probablemente los genes afectados en este síndrome estén asociados a vías de expresión muy parecidas al BBS.

El síndrome de Cohen (COH MIM 216550) muestra una transmisión autosómica recesiva, se caracteriza por obesidad, hipotonía, retardo mental moderado, dedos elongados, distrofia coriorretiniana. Esta alteración es más frecuente en finlandeses y judíos *Azkenazis*.

La leptina es una hormona secretada principalmente por los adipocitos, que ha sido investigada en los últimos años. La deficiencia de leptina (LEP MIM 164160) en humanos se describió por primera vez en una familia consanguínea de origen paquistaní. Los padres, que eran primos de primer grado, no manifestaron obesidad, pero dos de sus hijos mostraron obesidad extrema. A través de reacción de cadena polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) el ARNm de la leptina, obtenido de tejido adiposo, mostró una delección de guanina en el codón 133, lo que dio como resultado una señal de terminación. El gen de la leptina también puede estar determinado por el sexo genotípico, como se observa con la secreción de leptina por adipocitos estimulados con estrógenos (*in vitro*), fenómeno que se observa sólo en adipocitos de origen femenino y no en muestras tomadas de hombres. La testosterona tiene un efecto inhibitorio sobre el ARNm pero no modifica la concentración circulante de leptina.

El receptor de la leptina tiene 18 exones cuyas mutaciones, relacionadas a señales de terminación (LEPR MIM 601007), se ha descrito en muy pocas familias.

Otras alteraciones de genes únicos muy raros, son los defectos en la prohormona convertasa (PC1 MIM 162150), proopiomelanocortina (POMC), y el receptor 4 de la hormona estimulante de la melanina (MC4R).

¿EL MODELO DE OBESIDAD POLIGÉNICA EXPLICA MEJOR A LA MAYORÍA DE OBESOS?

La herencia monogénica no es una explicación adecuada para la obesidad en la mayoría de las personas. La obesidad es una enfermedad compleja, que debe estudiarse paso a paso: desde los genes, la expresión génica y las relaciones entre proteínas y hormonas. Además la interacción con el medio ambiente es parte de este modelo.

Los determinantes genéticos del grado de adiposidad y la distribución de grasa corporal se han demostrado en estudios con gemelos idénticos y estudios de adopción, encontrándose una heredabilidad entre 0.60 y 0.90. Debido a que la herencia de tipo mendeliana no explica la obesidad en la mayoría de las personas, la tendencia actual es a utilizar mediciones fenotípicas cuantitativas (QTL, *quantitative traits loci*) ya que las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad no se expresan como "todo o nada", más bien tienen muy variados grados de intensidad. Por ejemplo, no es conveniente clasificar la obesidad como "presencia-ausencia", más bien con una medición cuantitativa como el índice de masa corporal, grasa corporal total, grasa visceral o incluso, marcadores bioquímicos. Existen varios modelos matemáticos que utilizan estas características y es deseable que integren la acción del medio ambiente.

Tradicionalmente se ha presentado el análisis de ligamiento (linkage analysis) en forma de LOD score (*logarithm of the likelihood ratio for linkage*). Una calificación de LOD por arriba de 3 es equivalente a un valor de $p = 0.0001$, lo que es estadísticamente muy significativo.

Aunque el análisis de ligamiento es una herramienta para localizar regiones del cromosoma asociados a susceptibilidad, fue ideado para alteraciones mendelianas simples. En enfermedades complejas, este análisis carece de poder para identificar variantes etiológicas, por lo que muestra una moderada contribución para la comprensión de cómo se producen las enfermedades crónicas. En cambio, el análisis de desequilibrio en el ligamiento (LD, *linkage disequilibrium*) puede tener suficiente poder para identificar riesgos menores de 1.5.

La frecuencia fenotípica de distribución de la grasa corporal fue de los primeros aspectos que se investigaron en relación con la obesidad y la familia. La grasa visceral ha mostrado correlación con la grasa subcutánea y un índice de heredabilidad entre 50 a 70%. El mecanismo mediante el que la grasa visceral se asocia a resistencia a la insulina no es aún claro. Se ha asociado a una mayor tasa de lipólisis, así, los ácidos grasos libres estimulan la producción hepática de glucosa. Esta alta capacidad lipolítica es debida a mayor sensibilidad del estímulo adrenérgico. La grasa visceral expresa otras sustancias como PAI-I, interleuki-

na 6, TNF- α , que se han asociado a complicaciones de la enfermedad.

El estudio de los cromosomas muestra *locus* de susceptibilidad distribuidos en zonas muy distantes entre sí e incluso en diferentes cromosomas. Investigaciones realizadas en familias francesas muestran *locus* de susceptibilidad en el cromosoma 2p, 5q y 10p. La zona de riesgo en el cromosoma 2 está asociada al gen POMC, que podría estar mutado en sujetos con obesidad. Recientemente se ha descrito que el cromosoma 10 y el 20 muestran interacción entre *locus*, que se asocian en la obesidad extrema. El cromosoma 11 contiene los genes de las proteínas desacopladoras UCP2 y UCP3 que, en la actualidad, es controversial su papel etiopatogénico para la obesidad.

La relación entre obesidad y diabetes mellitus tipo 2 es explicada con bases moleculares. Es conocida la relación entre obesidad y resistencia a la insulina, el páncreas debe aumentar la producción de insulina para evitar la hiperglucemia. La efectividad del aumento de la producción de insulina está en relación con la expansión de células beta y el aumento de la actividad de la enzima glucolítica hexocinasa. Para ello, el factor $\beta\alpha$ /Akt1 debe estimular la proliferación de las células beta. El fallo subsecuente en estos mecanismos génicos, todavía poco comprendidos, conduce a diabetes tipo 2.

El PPAR gamma (receptor activado de la proliferación de peroxisomas-gamma) ha sido implicado en la fisiopatología de ambas enfermedades. Un polimorfismo frecuente es el Pro12 Ala (sustitución de prolina por alanina en la posición 12 de la proteína) ha sido asociado a resistencia a la insulina, y los homocigotos a Pro12 muestran 1.25 veces más probabilidad de desarrollar diabetes.

Otro de los genes candidatos que asocian obesidad y diabetes es el gen de la calpaína 10 (CAPN10) localizado en el cromosoma 2q37 de mexicanos que han emigrado a los Estados Unidos. La calpaína es un tipo de proteína conocida como SNAREs y que están asociadas al tráfico intracelular de vesículas secretorias. El mecanismo de cómo las células beta del páncreas secretan la insulina y las modificaciones en la respuesta rápida a la glucosa es hoy en día, uno de los campos interesantes de la fisiopatología de la diabetes tipo 2 en el ámbito molecular. Las proteínas desacopladoras 1-3 (UCP 1-3) son miembros de una superfamilia de acarreadores mitocondriales. Estas proteínas, como su nombre lo indica, desacoplan la cadena transportadora de electrones del ciclo de Krebs, anteriormente eran conocidas como termogeninas. Aunque actualmente se conocen la UCP 4 y la UCP 5 (BMCP1, *brain mitochondrial carrier protein*), las tres primeras son las más estudiadas y parecen jugar algún papel todavía no claro en la fisiopatología de la obesidad.

Finalmente, se ha descrito que la regulación de genes de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa expresados en el adipocito influye sobre la reducción del peso en humanos.

Una forma novedosa de investigación son los SNPs (*single-nucleotide polymorphism*), que son diferencias de una sola base (polimorfismo). Por ejemplo, algunas personas pueden tener una citosina en un sitio específico de una cadena de DNA, pero otras pueden tener una guanina. Estas diferencias ocurren aproximadamente, una de cada 1,000 bases. La frecuencia de estas modificaciones es la que determina si se trata de mutaciones o polimorfismos, en forma arbitraria frecuencia menor o mayor de 1% en la población, respectivamente. Estas modificaciones de bases únicas pueden estar asociadas a la función de los genes y a la subsecuente expresión de enfermedad. La investigación sobre los SNPs tomará largo tiempo para poder determinar cuáles polimorfismos predominan en poblaciones específicas y así poder rastrear regiones de cromosomas que se asocian a susceptibilidad para enfermedades crónicas. En indios Pima, la expresión de UCP3 está asociada al gasto energético y la eficiencia metabólica. Algunos SNPs se han relacionado a estos hallazgos como un polimorfismo con sentido erróneo en el exón 3, una mutación que produce un codón de detención en el exón 4 y otro polimorfismo en el exón 6.

La función de estas zonas de los genes está aún por ser determinada, pero hay suficientes pistas que sugieren que los SNPs pueden inducir cambios en la expresión y regulación de estos genes.

¿CÓMO EL AMBIENTE INFLUYE SOBRE LA REGULACIÓN DE LOS GENES?

Los hombres hemos sobrevivido en la Tierra enfrentándonos a la adversidad con nuestras propias armas biológicas (herencia génica), pero también hemos presentado otra forma de herencia cuasi-génica, que son los memes, y gracias a ellos la herencia cultural. La capacidad de imitación da nuevas herramientas para la sobrevivencia. Nuestros genes están preparados para una guerra continua contra la inclemencia del medio ambiente y la escasez de alimentos. Ante los cambios modernos, la respuesta natural es a continuar el programa de supervivencia de todas las generaciones previas a las 7 últimas.

El medio ambiente, la producción de alimentos y el tiempo de esparcimiento con menor actividad física también son parte de nuestro estilo de vida que se ha modificado. La ingestión de energía promedio ha aumentado a través de los años. Antes muy pocas personas ingerían más de 2,000 Kcal al día, pero en los últimos años ésta ha sido la regla en la edad adulta, incluso en países en subdesarrollo.

La menor actividad física y la ingestión de grandes cantidades de alimentos con alta densidad energética forman parte de un mundo en la abundancia que no ha tenido suficiente tiempo para suprimir la expresión de genes relacionados a la supervivencia de un mundo con escasez de alimentos. Estos genes han sido considerados en la teoría del "gen ahorrador". En época de escasez de alimentos aumentan la eficiencia energética, por lo que con poca ingestión de energía, se logran mantener las funciones del organismo. Sin embargo, en presencia de un ambiente de abundancia, la cantidad de energía es excesiva y se almacena en forma de grasa. Algunos genes, como el de la leptina, cumplen con estas características, pero no explican el fenómeno de la obesidad en su totalidad. En algunos estudios, cerca de dos terceras partes de la varianza del índice de masa corporal está determinado genéticamente. La tasa metabólica y el cociente respiratorio han mostrado un fuerte componente genético en las familias, lo que debe estar relacionado a la actividad del sistema simpático.

También se ha descrito la teoría opuesta del "fenotipo ahorrador", que propone que la programación *in utero* explica la mayor parte del síndrome metabólico. Esta hipótesis sugiere que el bajo peso al nacer va a modificar la programación celular en cuanto a gasto energético y producción de insulina, asociándose a obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en la edad adulta.

¿PODRÍA HABER TRATAMIENTOS DE INGENIERÍA GENÉTICA PARA LA OBESIDAD?

El tratamiento de la obesidad, diabetes mellitus y dislipidemias ha sido, en buena parte, basado en medicamentos, recomendaciones en la calidad de la ingestión de energía y ejercicio. Es poco probable que los métodos de investigación farmacológica tradicional puedan descubrir otro medicamento con mayor eficiencia que los actuales. Nuevos campos se están abriendo, como es el caso de la terapia génica y la farmacogenómica. Recientemente, Lee y col., han demostrado que un vector viral tipo adenovirus, al que se le ha implantado un plásmido, puede expresar un análogo de la insulina en ratas con destrucción pancreática inducida con estreptozocina o por autoinmunidad (NOD mice). El vector indujo la expresión hepática del análogo de la insulina, con lo que la diabetes remitió durante algunos días.

En el campo de la obesidad, las ratas *ob/ob* son obesas y estériles debido a la ausencia de leptina, el tratamiento con leptina recombinante no sólo disminuye de peso al animal, sino que también recupera su capacidad reproductora. El tratamiento en humanos obesos, utilizando leptina recombinante pegilada (polímeros de etilenglicol con diversos pesos moleculares), modifica el

apetito aunque muestra un efecto modesto sobre la composición o el peso corporal, no mejor que el tratamiento farmacológico convencional.

Es reciente el informe de la introducción de vectores virales en hipotálamo de ratas. Estos virus son capaces de codificar leptina transgénica en los núcleos ventromedial y paraventricular. El efecto en la expresión de leptina transgénica fue el aumento de ghrelina y gasto energético, mediado por la UCP1 en el tejido adiposo pardo.

CONCLUSIÓN

El estudio de la obesidad como enfermedad monogénica es insuficiente para explicar la pandemia actual de esta enfermedad. El modelo de análisis genómico incluye la interacción de los diversos genes entre sí y con el medio ambiente, lo que es más amplio que el análisis desde la genética clásica. La evolución explica el fenómeno de la pandemia de obesidad y diabetes tipo 2 como consecuencia de la disminución en la actividad física y la abundancia en la ingestión energética. Estos cambios se han dado en un período muy corto (últimos 200 años), tiempo que no ha sido suficiente para modificar la carga genética que nos ha permitido sobrevivir ante la escasez de alimentos desde hace 250,000 años. Sin embargo, la pobreza de los países en desarrollo, que se manifiesta como desnutrición *in utero* y durante la infancia temprana, contribuye al fenotipo de obesidad y diabetes tipo 2 en la edad adulta. El tipo de obesidad estará determinado por la carga genética y de acuerdo al ambiente, la expresión génica puede modificarse. La terapia génica ofrece alternativas novedosas que pueden reinstalar la respuesta insuficiente a hormonas como la leptina o ghrelina.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine. *N Engl J* 2002; 347: 1512-1520.
- Rakyan V, Preis J, Morgan H, Whitelaw E. The marks, mechanism and memory of epigenetic states in mammals. *Biochem J* 2001; 356: 1-10.
- Maniatis T, Tasic B. Alternative pre-mRNA splicing and proteome expansion in metazoans. *Nature* 2002; 418: 236-243.
- Hannon GJ. RNA interference. *Nature* 2002; 418(8): 245-251.
- Leibel R, Chva SC, Rosenbaum M. Obesity. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D, Childs B, Kinzler KW et al. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8 ed. McGraw-Hill, New York. 2001: 3965-4028.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Ran H, Wareham NJ et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
- Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European Journal of Endocrinology* 2000; 143: 293-311.

- Cassell PG, Hitman GA. Genetics of Type 2 Diabetes. In: Shafrir E, Raz I. *Diabetes: Perspectives and Advances in Diagnosis and Treatment*. London: Martin Dunitz 2002.
- Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray GJ, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995; 96: 88-98.
- Bray GA. Health Hazards Associated with Overweight. In: Bray GA. *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity*. Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co. 1998: 69-103.
- Ferranini E, Barret EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983; 72: 1737-1747.
- Arner P. Catecholamine-induced lipolysis in obesity. *Int J Obes* 1999; 23 (Suppl): 10-13.
- Alessi MC, Peiretti E, Morange P, Heru M, Nalbone G, Vague J. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46: 860-867.
- Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppock SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes* 1998; 22: 1145-1158.
- Hager J, Dina C, Francke S, Dubois S, Houari M, Vatin V et al. A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. *Nat Genet* 1998; 304-308.
- Dong C, Wang S, Li W-D, Li D, Zhao H, Price A. Interacting genetic loci on chromosomes 20 and 10 influence extreme human obesity. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 115-124.
- Bell GI, Polonsky K. Diabetes mellitus and genetically programmed defects in b-cell function. *Nature* 2001; 414: 788-791.
- Altshuler D. The common PPAR γ_2 Pro12 Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genet* 2000; 26: 76-80.
- Turner M, Arvan P. Protein traffic from secretory pathway to the endosomal system in pancreatic b-cells. *The Journal of Biological Chemistry* 2000; 19: 14025-14030.
- Engeli S, Bohnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K et al. Regulation of 11 β -HSD genes in human adipose tissue: influence of central obesity and weight loss. *Obes Res* 2004; 12: 9-17.
- Scbrauwen P, Xia J, Bogardus C, Pratley RE, Ravussin E. Skeletal muscle uncoupling protein 3 expression is a determinant of energy expenditure in Pima indians. *Diabetes* 1999; 48: 146-149.
- Argypopoulos G, Brown A, Willi SM, Zhu J, He Y, Reitman M et al. Effects of mutations in the human uncoupling protein 3 gene on the respiratory quotient and fat oxidation in severe obesity and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1998: 1345-1351.
- Ravussin E, Bogardus C. Energy balance and weight regulation: genetic versus environment. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl 1): S17-S20.
- Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
- Lee HC, Kim S-J, Kim K-S, Shin H-C, Yoon J-W. Remission in models of type 1 diabetes by gene therapy using a single-chain insulin analogue. *Nature* 2000; 408: 483-488.
- Mounzih K, Lu R, Chehab FF. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinology* 1997; 138: 1190-1193.
- Westerterp-Plantega MS, Saris WHM, Hukshorn CJ, Campfield LA. Effects of weekly administration of pegylated recombinant human OB protein on appetite, energy metabolism in obese men. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 426-434.
- Bagnasco M, Dube MG, Kalra PS, Kalra SP. Evidence for the existence of distinct central appetite, energy expenditure, and ghrelin stimulation pathways as revealed by hypothalamic site-specific leptin gene therapy. *Endocrinology* 2002; 143: 4409-4421.