

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen 12
Volume

Suplemento 3
Suplemento

Octubre-Diciembre 2004
October-December

Artículo:

¿Cuáles son las bases moleculares de 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](#)



www.Medigraphic.com



Fisiopatogenia de la obesidad

¿Cuáles son las bases moleculares de la obesidad?

Sergio A Godínez Gutiérrez

INTRODUCCIÓN

El análisis de la obesidad desde el punto de vista molecular, implica necesariamente reconocer el papel fisiopatológico que tiene el sistema endocrino en los fenómenos de adquisición de nutrimentos calóricos, su conversión metabólica posterior y la capacidad orgánica para almacenar o disponer de estos depósitos energéticos.

El funcionamiento del sistema hormonal ha venido siendo mejor conocido cada vez y las interacciones que se denominan propiamente endócrinas, parácrinas o autócrinas, representan sistemas abiertos y su selectividad funcional está determinada por la presencia de receptores para determinada hormona. En contraste, existen sistemas criptócrinos que involucran la secreción de una sustancia hormonal en un medio ambiente cerrado y requieren, obviamente un contacto intercelular especialmente íntimo, como sucede con los fenómenos de transferencia por segundos mensajeros hormonales intracitoplasmáticos, como por ejemplo, los nucleótidos cíclicos o el inositol trifosfato.

Los sistemas juxtácrinos presentan otra variante de interacción, en la cual la hormona es sintetizada por un precursor presente en la membrana, que luego se convierte en un péptido soluble que puede continuar ligado a la membrana, pero con capacidad biológica activa. Un ejemplo de este tipo de proteínas es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Finalmente, el sistema intracrino describe la síntesis hormonal y su ligadura con un receptor específico cuando ocurren en medios intracelulares, como el receptor de carbohidratos aromáticos responsable de la inducción de las enzimas que los metabolizan, o como ocurre con los andrógenos o los estrógenos.

La naturaleza bioquímica de las proteínas involucradas en la fisiopatología de la obesidad es muy variada y heterogénea y se pueden encontrar péptidos muy simples como la TRH, que es un tripéptido, hasta polipépti-

dos como la leptina de 16 kDa y 167 aminoácidos. Algunas de estas hormonas pueden tener efectos propios y luego modificarse sucesivamente, dando lugar a otras hormonas con efectos diferentes, como sucede con la pro-opiomelanocortina.

Ocasionalmente las hormonas de estructura diferente pueden compartir precursores con hormonas de otra naturaleza, como ocurre con la tirosina (catecolaminas y hormonas tiroideas) y el triptófano (serotonina y ácido hidroxindolacético).

Los lípidos son otro recurso para formar hormonas y entre estos derivados se pueden mencionar a los esteroides, las prostaglandinas y compuestos relacionados y algunas citocinas como el factor activador de las plaquetas.

La actividad hormonal concertada determina prácticamente la totalidad de las funciones biológicas y el metabolismo implica la obtención y transformación de materiales que permiten mantener niveles intracelulares adecuados de ATP.

Los ajustes metabólicos hormonalmente determinados, se establecen en una muy corta escala de tiempo (segundos o minutos). Otros mecanismos reguladores actúan en una escala temporal mucho más prolongada y en general implican el control de la obtención de energía a través de la ingesta y al gasto energético, el desequilibrio que ocurre entre estos elementos reguladores determina las patologías metabólicas entre las que encontramos a la obesidad.

EL CONTROL DE LA INGESTA

La teoría del lipostato está orientada a explicar la relativa estabilidad del peso corporal, mantenida a través de un mecanismo de retroalimentación que inhibe la posibilidad de disponer de energía externa, a través de la ingesta y aumento del consumo metabólico cuando el peso habitual es excedido. Esta teoría estableció predicciones de señales periféricas de saciedad, con influencia en los

centros cerebrales del control del apetito. Esta señalización fue comprobada en 1994 con el descubrimiento de la leptina, hormona producida en el tejido adiposo con propiedades de activación de saciedad.

La leptina es un péptido de 167 aminoácidos (aa) que incluye una secuencia de señalización de 21 aa. Es codificada por el gen OB que se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7, en la región 31.3 y contiene 3 exones (2 de ellos codificantes). El gen OB del ser humano es homólogo en 84% a la secuencia del gen OB murino.

El mecanismo de acción molecular de la leptina implica una cascada de eventos regulatorios activada por la interacción entre la hormona y su receptor. El receptor de leptina es uno de los miembros de una superfamilia de receptores de citocinas entre los que se encuentran los receptores a prolactina y hormona del crecimiento. Posee un extenso dominio extracelular y un segmento transmembranal que se dimeriza cuando el dominio extracelular se liga con la leptina. Ambos monómeros del receptor dimerizado son fosforilados en residuos de tirosina del dominio intracelular por el sistema de Janus Kinasa (JAK). El residuo fosfotirosínico se liga posteriormente a 3 proteínas que tienen propiedades de señalización de la transducción y de activadores de la transcripción, denomina-

das STAT's 3, 5 y 6. Las STAT's luego son fosforiladas, a su vez por la propia JAK en residuos de tirosina y son transportadas al núcleo, en donde se ligan a secuencias específicas de ADN y estimulan la expresión génica.

La leptina es capaz de incrementar el catabolismo energético y la termogénesis en el tejido adiposo a través de la promoción de la síntesis mitocondrial de proteína desacoplante tipo 1 (UCP-1), que permite el flujo de protones a la matriz mitocondrial sin activación de complejo de ATP sintetasa. Este efecto de UCP-1 determina una continua oxidación de combustible (ácidos grasos en el adipocito) sin síntesis de ATP, disipando energía como calor. La leptina estimula la producción de UCP-1 alterando la transmisión sináptica de las neuronas del núcleo arcuato, hiperpolarizando ciertas neuronas, que luego se dirigen al tejido adiposo. En esta unión sináptica se incrementa la liberación de norepinefrina, que interactúa con receptores Beta-3 que estimulan la transcripción de UCP-1. El desacoplamiento en la transferencia de electrones que proviene de la fosforilación oxidativa produce termogénesis (Figura 1).

La leptina no es la única hormona que participa en la regulación de la ingesta o el peso corporal. La secreción de insulina relaja el tamaño y el volumen de las reservas de grasa (adiposidad) y el balance energético, además,

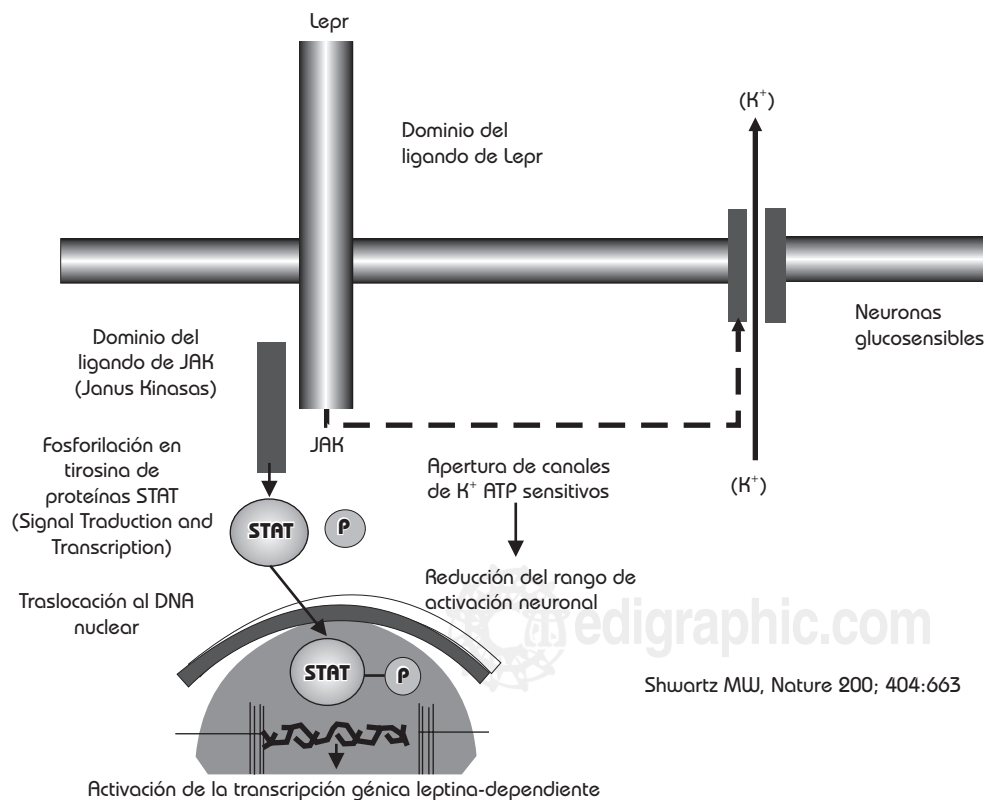


Figura 1. Efectos moleculares de la leptina

actúa a nivel hipotalámico inhibiendo los centros del apetito. Algunas señales periféricas derivadas del incremento de los procesos catabólicos a nivel de tejido adiposo, hígado o músculo, como la oxidación de los ácidos grasos pueden provocar pérdida de peso.

Existen ejes hormonales de control del apetito y saciedad, perfectamente definidos, uno de ellos encuentra su origen de producción en el núcleo arcuato y es el del neuropéptido Y (NPY) con la proteína relacionada con el gen agouti (AGRP). Las neuronas responsables de expresar AGRP pueden co-expresar NPY.

El NPY es un polipéptido de 36 aa que se codifica en el gen ubicado en la región 15 del brazo corto del cromosoma 7 y que se produce en respuesta a condiciones de balance energético negativo: ayuno, diabetes, exposición prolongada al frío, ejercicio físico intenso y lactancia. Las infusiones de agonistas del NPY en el sistema nervioso central estimulan el apetito, incrementando por lo tanto la ingesta calórica; además provoca disminución de la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal y la presión arterial en períodos de ayuno. Una deficiencia total del NPY (por knockout de gen) mejora la obesidad en el ratón OB, sin embargo los ratones homocigotos para el knockout génico del NPY presentan apetito normal y aumentan la hiperfagia después de ayuno prolongado.

Una pérdida parcial de la función de NPY como ocurre en el modelo de knockout del receptor NPY Y1 con otros

subtipos intactos del receptor, no induce cambios compensatorios inmediatos determinando una deficiencia funcional rápidamente aparente.

El péptido relacionado con el gen agouti (AGRP) es una proteína de 132 aa, codificada en el gen localizado en la región 22 del brazo largo del cromosoma 16 y representa un antagonista neural endógeno del receptor de melanocortina. La hiperexpresión de AGRP provoca hiperfagia y obesidad.

La proopiomelanocortina (POMC) es un polipéptido precursor de múltiples proteínas y citocinas con propiedades específicas como ACTH, beta y gamma lipotropina, alfa, beta y gamma MSH, beta endorfina y péptido del lóbulo intermedio relacionado con corticotropina (CUIP). De estos derivados, hasta el momento se ha comprobado que la hormona melanocito estimulante (MSH), proteína de 22 aa codificada en el gen localizado en la región 23.3 del brazo corto del cromosoma 2, es la responsable de los efectos en el control del apetito y saciedad. En este sentido, AGRP y el transcrito relacionado con agouti (ART), antagonistas selectivos de los receptores de MSH tipo 4 (POMC 4) estimulan el apetito, mientras que los agonistas de POMC 4 inhiben el apetito dependiente de NPY (Figura 2).

El transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) es una proteína de 48 aa involucrada en el control del apetito, promoviendo en conjunto con la leptina fenóme-

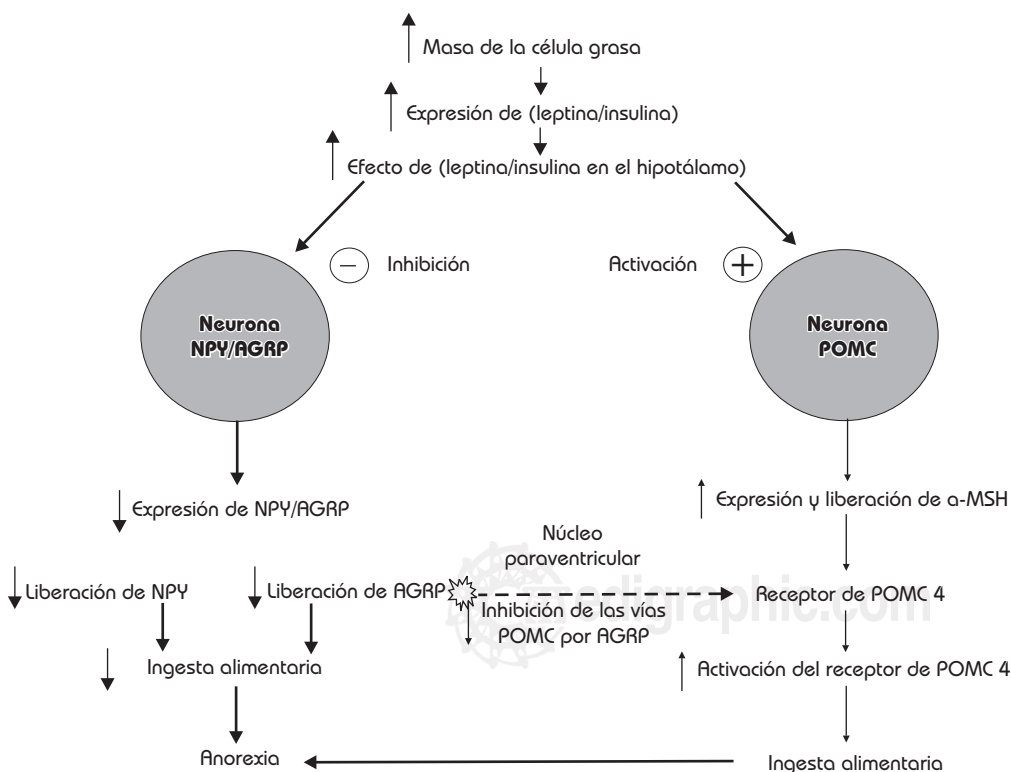


Figura 2. El eje NPY/AGRP en el control del apetito.

nos de saciedad. En modelos animales, los estados de ayuno determinan una reducción de la expresión del ARNm del CART en el núcleo arcuato del hipotálamo, área del SNC donde se encuentran los centros reguladores del apetito.

Después de la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos o grasas, se produce la secreción por el páncreas de una proteína denominada Pre Pro Glucagón, a partir del cual se produce un péptido relacionado con glucagón tipo 1 (GLP-1), cuyas principales funciones consisten en estimular la secreción de insulina glucosa-dependiente, suprimir la secreción de glucagón, inhibir el vaciamiento gástrico y la secreción ácida y estimular la neogénesis de las células beta pancreáticas. Recientemente se ha encontrado una reducción de peso en humanos diabéticos y no diabéticos, relacionada con una disminución del apetito y la ingesta, provocados por la administración de esta proteína, probablemente por activación de vías centrales involucradas en el control del apetito; sin embargo, su mecanismo de acción no ha sido totalmente descrito.

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) proteína de 41 aa codificada en la región 12 del brazo largo del cromosoma 8, desempeña un importante papel en la regulación del balance energético. Este sistema que incluye al CRH, péptidos afines al CRH y a los receptores a

CRH, forma parte de una red funcional neural que conecta sistemas centrales y periféricos moduladores de los mecanismos de depósito y disposición de energía del organismo. La CRH y péptidos afines, como las urocortinas tipos II y III, ejercen sus efectos mediante acoplamiento con receptores pertenecientes al grupo de receptores G, conocidos para este caso como CRHR1 y CRHR2, que al ser activados producen fenómenos anorécticos y termogénicos.

Los mencionados péptidos sostienen una muy interesante relación entre sí. Las neuronas de NPY y las de POMC expresan la isoforma alargada del receptor de leptina. En los animales obesos deficientes de leptina o de su receptor hiperexpresan ARNm de NPY y AGRP, mientras que la expresión del ARNm de POMC se encuentra depletada. De manera similar los incrementos de la expresión de NPY y AGRP y la reducción de la expresión de POMC, provocada por la privación calórica puede ser prevenida por la administración de leptina en animales sometidos al ayuno prolongado.

La figura 3 establece una posible relación funcional entre las proteínas, producto de los genes involucrados en los fenómenos del apetito y saciedad.

Las neuronas de NPY y POMC expresan el gen del receptor de glucocorticoides (GR) y éstos a su vez, pueden

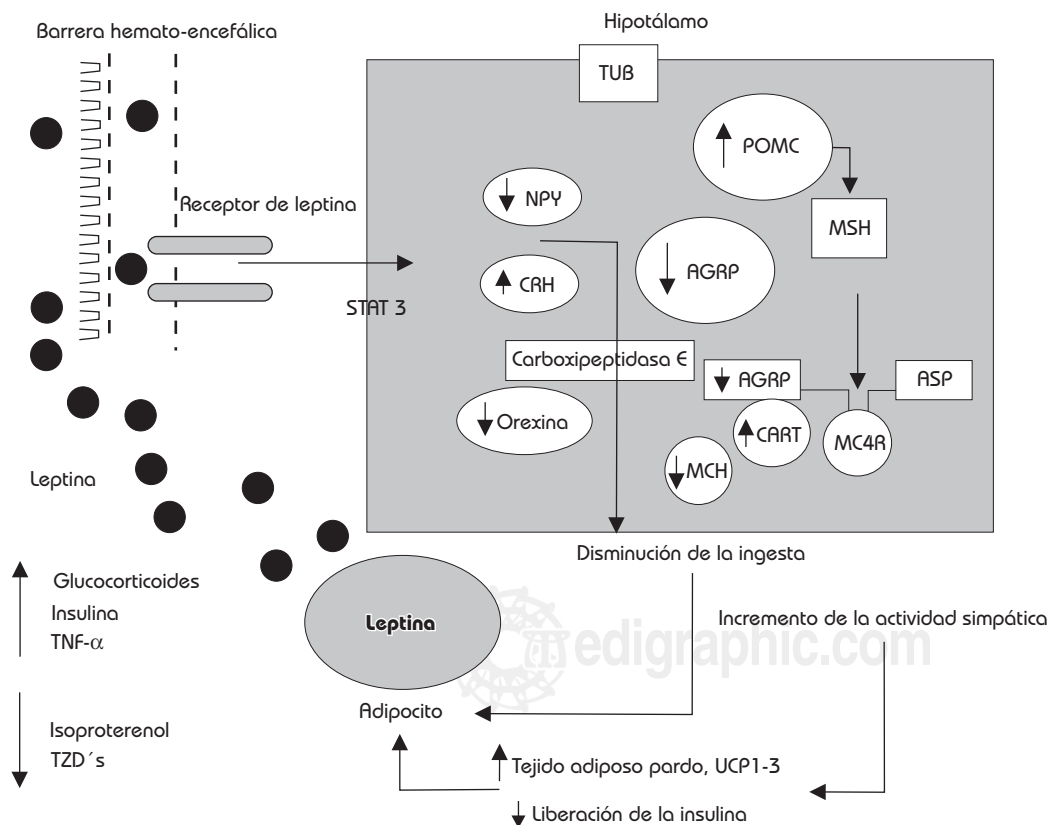


Figura 3.

regular la expresión en el hipotálamo de los genes de NPY y POMC. La adrenalectomía previene la expresión del ARNm del NPY inducido por el ayuno y la sustitución de glucocorticoides recupera esta capacidad de defensa contra el ayuno. La adrenalectomía reduce la obesidad de los animales deficientes en leptina o en el receptor de leptina.

MUTACIONES GENÉTICAS QUE AFECTAN LA INGESTA ALIMENTARIA

La obesidad puede ser el resultado exclusivamente de la alteración que sufra uno o más de los componentes del balance energético: obtención de calorías, gasto energético y distribución de los depósitos calóricos. La obtención de calorías depende del contenido energético de los alimentos y del volumen y la frecuencia con la que se dispone de los mismos, la cual a su vez, debería estar determinada por la necesidad de reponer depósitos de energía orgánica; sin embargo, en este sentido intervienen la recompensa hedónica alimentaria y la palatabilidad de las comidas.

La privación alimentaria determina una serie de cambios metabólicos orientados a la búsqueda de energía que incluyen, una disminución en la glucemia, reducción en los niveles de insulina, leptina, péptidos gastrointestinales como la colecistocinina o los relacionados con la bombesina, incremento en la glucagonemia y alteraciones en la actividad de los diferentes grupos neuronales involucrados en el control del apetito (orexigénicos): NPY, norepinefrina, AGRP, orexinas, MCH, péptidos opioides y anorexigénicos: CRH, NSH, CART, dopamina, serotonina. Estos cambios químicos se llevan a cabo de una manera secuencial y orquestada, y las alteraciones genéticamente determinadas en estas funciones pueden estar involucradas en la definición de los cambios de peso corporal.

A continuación se describen algunas de las mutaciones que afectan de manera principal la ingesta alimentaria:

- Knockout de POMC en modelos murinos causa obesidad; sin embargo, estos animales sufren muertes tempranas secundarias a insuficiencia suprarrenal.
- Mutaciones de los receptores de melanocortina: El receptor tipo 1 se expresa en piel, el tipo 2 es el receptor de HACT y se expresa en suprarrenales, los tipos 3 y 4 son expresados en el SNC, predominantemente en el hipotálamo. Los homocigotos para una mutación funcional del receptor tipo 4 presentan obesidad e hiperfagia grave, los heterocigotos presentan un cuadro más atenuado.
- Mutaciones de la proteína señalizadora agouti (ASP): ASP bloquea los efectos de MSH en el receptor a la melanocortina del folículo piloso, cambiando el mensaje de la hormona para color del pelo negro (eume-

lanina) al amarillo (feomelanina). El locus agouti en el cromosoma 2 de modelos murinos ha sido definido por una extensa serie de mutaciones dominantes y recesivas que afectan el color del pelo y la adiposidad. La expresión del alelo dominante Ay produce pelo amarillo por actuar como un antagonista de los receptores a MSH tipo 1 (MC1R) en el folículo piloso, bloqueando la síntesis de melanina y en el cerebro como antagonista de MC4R provocando hiperfagia y obesidad. A nivel hipotalámico los niveles de ARNm de AGRP se encuentran elevados más de diez veces en el ratón ob y db, comparados con otros modelos sin obesidad. La proteína es un potente antagonista de MC3R y MC4R (receptores putativos de MSH), pero es un antagonista débil para MC1R por lo tanto provoca obesidad, pero no coloración amarilla en el pelo de estos modelos.

- La colecistocinina (CCK) proteína de estructura variable, pero habitualmente de 8 aa es codificada en el gen ubicado en la región 21 del brazo corto del cromosoma 3 y se produce en las células de la mucosa intestinal. Ejerce efectos de saciedad por interacción con receptores CCK-A expresados en neuronas vagales aferentes proyectadas hacia el cerebro. Existe un modelo murino (OLEFT) que presenta una delección en la región del promotor y en los 2 primeros exones para el gene del receptor CCK-A, determinando la ausencia de este transcrito. Este tipo de ratas desarrolla obesidad tardía y alteraciones de la tolerancia a la glucosa en los modelos machos, secundarias al incremento en el volumen de la ingesta aunque existe reducción en el número de comidas, secundario a la pérdida de la señal de saciedad por CCK.
- Algunos tipos específicos de sub-receptores a serotonina son los mediadores del efecto de saciedad que se obtiene al administrar serotonina vía intracerebroventricular, entre ellos han sido identificados 3: 5HT1A, 1B y 2C. La pérdida de la función del sub-receptor tipo 2C por knockout génico provoca incremento de la ingesta alimentaria, ganancia de peso e incremento de algunos depósitos específicos de tejido graso subcutáneo. Este incremento de la adiposidad es completamente revertido por la supresión de alimento, sugiriendo que la ganancia de peso en este caso es secundaria a la hiperfagia.
- La familia de los receptores a NPY pertenece a la clase de los receptores G y está compuesta por 5 miembros: NPY 1R, NPY 2R, NPY 3R/CXCR4, NPY 5R y NPY 6R. Los mediadores de los efectos de NPY en la estimulación de la ingesta alimentaria, vasoactividad y actividad psicomotora son NPY 1R, NPY 2R y NPY 5R, siendo el mediador dominante a nivel de control de ingesta NPY 5R y su restricción mediante knockout génico induce hiperfagia y obesidad.

- La mutación que afecta el gen codificador de la leptina se presenta de manera recesiva y consiste en una secuencia de terminación prematura en el segundo exón del gen. Esta mutación determina una proteína truncada incapaz de ser secretada. Los niveles de ARNm de leptina en tejidos se encuentran elevados, y los alelos deficientes en leptina se caracterizan por obesidad grave de aparición temprana, deficiente desarrollo estatural, insulino-resistencia grave, hiperfagia, hipometabolismo, esterilidad e hipotiroidismo.
- El modelo de mutación del receptor a leptina consiste en una sustitución simple de nucleótido determinando un aporte nuevo a partir del corte con 106 nucleótidos, que se inserta cerca de la terminación 3', conformando una isoforma proteica más larga pero funcionalmente inactiva. El fenotipo consiste en obesidad, hiperfagia, hiperinsulinemia secundaria a proliferación masiva de células beta pancreáticas con grados variables de intolerancia a la glucosa.

POLIMORFISMO GENÉTICO Y OBESIDAD

Cualquier cambio estructural de un alelo que lo difiera del alelo normal, precisamente por ese cambio se le denomina polimorfismo genético. Un requisito estadístico del polimorfismo es que debe existir al menos en 1% de la población general. Estos polimorfismos pueden estar asociados a una patología, o bien ser un factor de riesgo importante para la misma se distribuyen en proporciones distintas en la población y en la mayor parte de los casos el cambio estructural consiste en la sustitución de una base.

Los alelos polimórficos poseen distintas mutaciones que alteran la función de una proteína, por lo que se producen cambios en el fenotipo. Si comparamos los mapas de restricción o las secuencias del ADN de estos alelos también serán polimorfos, en el sentido de que cada mapa o secuencia será diferente a las demás.

La forma alélica también puede ser polimorfa por sí misma, aunque no se traduzca en cambios fenotípicos. Pueden existir múltiples versiones de la forma normal de un gen con diferencias en sus secuencias que no alteran su función y por lo tanto no producen variantes fenotípicas. Una población puede presentar un amplio polimorfismo en lo que respecta a su genotipo. En un locus determinado pueden existir distintas variantes de secuencia, algunas de las cuales se harán patentes por provocar cambios en el fenotipo mientras que otras pasarán desapercibidas ya que no presentan efectos visibles.

Así, pueden existir cambios continuos en un locus como los que producen modificaciones en la secuencia del ADN pero no afectan la secuencia proteínica, los que alteran la secuencia proteínica sin provocar cambios en su fun-

ción, los que generan proteínas con actividades distintas y los que originan proteínas carentes de función.

La identificación de marcadores genéticos asociados a la obesidad ha sido posible gracias al estudio de los polimorfismos, los cuales permiten conocer de manera temprana las posibilidades de aparición de la patología en estudio.

A continuación se describen algunos polimorfismos genéticos involucrados en el control molecular del apetito y saciedad:

- El doble polimorfismo de Thr6Lys + Val61Ile en el gen codificador de MC3R puede afectar la adiposidad corporal en la infancia por disminución en el número de sitios ligando-funcionales de MC3R.
- Los sujetos portadores de la forma homocigota del polimorfismo -1438G del receptor a la serotonina 5-HT2A presentan obesidad predominantemente abdominal. Fisiopatológicamente se podría involucrar a la desestabilización del sistema serotonina-hipotálamo-hipófisis adrenal, secundaria a la exposición a factores de stress en aquellos sujetos con vulnerabilidad genética, conferida por el mencionado polimorfismo.
- En lo que se refiere a la ghrelina se han estudiado los efectos fenotípicos de 2 polimorfismos: Arg51Gln y Met72, determinándose que Arg51 se encuentra asociada con disminución en los niveles plasmáticos de ghrelina, pero no con obesidad y la variante Met72 parece proteger contra la acumulación de grasa y sus co-morbididades. Probablemente a través de la disminución de la señalización de ghrelina a nivel hipotalámico, determinando un balance energético negativo, favorecido además por una estimulación del eje somatotrópico (GH-IGF-1).
- El polimorfismo Lys109Arg de la leptina se asocia a bajos índices de masa corporal y a tensiones arteriales bajas, en tanto que en mujeres postmenopáusicas portadoras del polimorfismo Asn656 se presenta un incremento sustancial de la grasa abdominal. El polimorfismo Gln 223Gln de la leptina se relaciona asimismo con incremento de la grasa abdominal total.

CONCLUSIONES

El estudio molecular de los fenómenos biológicos que determinan la ingesta y saciedad representa en el presente académico, la posibilidad de encontrar respuestas razonables a una serie de dudas que se plantea el clínico para establecer de manera profunda y hasta cierto punto incontrovertible, la génesis de las alteraciones que a este nivel, determinan la capacidad facilitada para incrementar la ingesta, o bien la posibilidad de controlar la ingesta, una vez que se ha conseguido el objetivo estrictamente energético.

Desde luego existe la necesidad de ampliar y perfeccionar el estudio con los fenómenos inherentes al metabolismo, depósito y disposición posterior de nutrientes calóricos hasta su conversión final y este trabajo sólo representa una pequeña muestra de participación molecular en el fenómeno complejo del balance energético.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Labrie F. Intracrinology, *Mol. Cell Endocrinol* 1991; 78: C113-C118.
- Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM. Platelet activating factor. *J Biol Chem* 1990; 265: 17381-17384.
- Gong D-W, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J Biol Chem* 1996; 271: 3971.
- Freetake HC. Uncoupling Proteins: beyond brown adipose tissue. *Nutr Rev* 1998; 56: 185-189.
- Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M, Hokfelt T. The neuropeptide Y/Agouti gene-related protein brain circuitry in normal, anorectic and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15043-15048.
- Jolicœur FB, Michaud JN, Rivest R, Menard D, Gaudin D, Fournier A, St Pierre S. Neurobehavioral profile of Neuropeptide Y. *Brain Res Bull* 1991; 26: 265.
- Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996; 381: 415.
- Ollmann MM, Wilson BD, Yang YH, Jkerns JA, Chen Y, Gantz J, Barsh GS. Antagonism of central melanocortin receptors *in vitro* and *in vivo* by agouti-related protein. *Science* 1997; 278: 135. — Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 1997; 385: 165.
- Tachibana T et al. *Neurosci Lett* 2003; 337(3): 131-134.
- Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon Like Peptide-1 as a regulator of food intake and body weight: Therapeutic Perspectives. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 269-279.
- Richard D, Lin Q, Timofeeva E. The corticotropin releasing factor family of peptides and CRF receptors: Their roles in the regulation of energy balance. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 189-197.
- Mizuno TM, Kleppoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV. Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and (corrected) in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes* 1998; 47: 294.
- Dubuc PU, Carlisle HJ. Food restriction normalizes somatic growth and diabetes in adrenalectomized ob/ob mice. *Am J Physiol* 1988; 255: R787.
- Yaswen L, Diehl N, Brennan MB, Hochgeschwender U. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. *Nat Med* 1999; 5: 1066-1070.
- Huszar D, Lynch CA, Fairchil-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Beckmeier LR, Gu W, Kesterson R, Boston BA, Cone RD et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor resulting in obesity in mice. *Cell* 1997; 88: 131.
- Silvers WK. The agouti and extension series of alleles, umbrous and sable. In: Silvers, Willlys, eds. *The Coat Colors of Mice*. New York, Springer-Verlag 1979: 6.
- Ollmann MM, Wilson BD, Yang YH, Jkerns JA, Chen Y, Gantz J, Barsh GS. Antagonism of central melanocortin receptors *in vitro* and *in vivo* by agouti-related protein. *Science* 1997; 278: 135.
- Moran TH, Katz LF, Plata-Salaman CA, Schwartz GJ. Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *Am J Physiol* 1995; 274: 787.
- Tecott LH, Sun LM, Akana SE, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman ME, Julius D. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995; 374: 542.
- Marsh DJ, Hollopeter G, Kafer KE, Palmiter RD. Role of Y5 neuropeptide Y receptor in feeding and obesity. *Nat Med* 1998; 4: 718.
- Leibel RL, Chung WK, Chua SC. The Molecular Genetics of rodent single gene obesities. *J Biol Chem* 1997; 272: 31937.
- Aubert R, Herzog J, Camus M-C, Guenet J-L, Lemonnier D. Description of a new model of genetic obesity: the dbpas mouse. *J Nutr* 1985; 15: 327.
- Panduro A, Bastidas BE, Rincón AR. *Diagnóstico molecular en biología molecular en la clínica de Arturo Panduro*, ed. Mc-Graw Hill, México, 2000; 8: 82-92.
- Feng N, Aguilera G, Liu J, Alderwailles D, Yanovsky J. Association between partially inactivating polymorphisms of the melanocortin 3 receptor (MC3R) and Pediatric obesity. *Obes Res* 2003; 11: A1.
- Rosmond R, Bouchard C, Björntorp P. 5-HT_{2A} receptor gene promoter polymorphism in relation to abdominal obesity and cortisol. *Obes Res* 2002; 10: 585-589.
- Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Pérusse L, Rankinen T, Tschöp M, Heiman ML, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Sjöström L, Bouchard C. Role of Polymorphisms in Obesity Based on Three Different Studies. *Obes Res* 2002; 10: 782-791.
- Rosmond R. Association studies of genetic polymorphisms in central obesity: a critical review. *Int J Obes* 2003; 27: 1141-1151.