



Artículo de revisión

CIRUGÍA ENDOSCÓPICA

Vol.9 No.4 Oct.-Dic. 2008

Importancia de los aspectos genéticos de la obesidad en la cirugía bariátrica

Alfredo Rivas,* David Velázquez*

Resumen

Objetivo: El objetivo de este trabajo es hacer una actualización y revisión de los resultados de investigación publicados hasta la fecha, que abordan la influencia que tiene la genética sobre la génesis de la obesidad y en los resultados a largo plazo de la cirugía bariátrica. **Metodología:** Se realizó una búsqueda y análisis de las publicaciones recientes relacionadas con las diferentes formas genéticas de la obesidad y sus implicaciones en la práctica quirúrgica bariátrica. **Resultados:** La identificación de los diferentes genes que están involucrados en la obesidad de origen monogénica, sindrómica y poligénica ha mejorado nuestro entendimiento de los mecanismos que la producen, así como del potencial efecto que estos genes tienen sobre los resultados de la cirugía bariátrica. Por ejemplo, en la obesidad de origen monogénico no existen informes en la literatura que hayan explorado el efecto que tiene la cirugía bariátrica. En pacientes con obesidad sindrómica la cirugía bariátrica ha mostrado eficacia discreta, en comparación con obesos sin evidencia de alteraciones genéticas. En cuanto a la obesidad de origen poligénico o multifactorial, existen algunos reportes donde se asocian ciertos polimorfismos de nucleótido único (SNPs) con una mayor pérdida de peso postoperatoria. **Conclusiones:** La genética tiene una contribución considerable en el desarrollo de las diferentes formas de obesidad. Igualmente, diferentes técnicas quirúrgicas enfocadas a la pérdida del exceso de peso han mostrado ser eficaces pero con resultados variables. Por esta razón, el cirujano deberá estar pendiente de la potencial aplicación de este conocimiento para la mejor selección y tratamiento del paciente al que se le indique cirugía bariátrica.

Palabras clave: Obesidad mórbida, genética en obesidad, cirugía bariátrica.

Abstract

Aim: The aim of this paper is to update and review the current scientific knowledge about the influence of genetics on obesity and its role on the long-term outcome of obesity surgery. **Methods:** Analysis and interpretation of recent literature regarding to the different genetic forms of obesity and its implications in the bariatric surgical practice. **Results:** The identification of genes involved in monogenic, syndromic and polygenic obesity, has improved our understanding about the mechanisms of its development as well as the potential effect of these genes over the outcome of obesity surgery. There are no reports in the literature about the effect of bariatric surgery in monogenic obesity. Surgery has demonstrated discreet results in patients with syndromic obesity in comparison with normal obese individuals. Regarding polygenic obesity there are some reports of certain single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with a greater weight loss in the postoperative. **Conclusions:** Genetics have a considerable contribution to the development of different forms of obesity. Similarly, several and different surgical techniques used for weight loss have demonstrated to be effective but variable on their results. For this reason, we strongly recommend surgeons to be aware of the potential applications of this field for better selection and treatment of obese patients.

Key words: Morbid obesity, genetics in obesity, bariatric surgery.

* Departamento de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

ABREVIATURAS

Índice de masa corporal (IMC), neuropéptido Y (NPY), proteína relacionada a Agouti (AGRP), receptor de ghrelina (GHSRs), receptor de leptina (LEPR), pro-opiomelanocortina (POMC), péptido YY (PYY), receptores de las melanocortinas 3 y 4 (MC3R y MC4R), adiponectina (ADIPOQ), receptor gama del proliférador activado de los peroxisomas (PPARG), receptores adrenérgicos beta 2 y 3 (ADRB2 y ADRB3), proteínas de desacoplamiento mitocondrial (UCP2 y UCP3), loci para rasgos cuantitativos (QTLs), factor de necrosis tumoral (TNFa), polimorfismos de nucleótido único (SNPs), interleucina-6 (IL-6), lipasa sensible a hormona (HSL), proteína fijadora de ácidos grasos (FABPs), ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (ENPP1), polipéptido N de ribonucleoproteína nuclear pequeña (SNRPN), gen 2 inducido por la insulina (INSIG2).

Correspondencia

Dr. David Velázquez-Fernández. Departamento de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga Núm. 15. Tlalpan 14000. Ciudad de México, México. Tel. 5487-0900, Ext. 2144. Fax: 5573-0778
E-mail: velazquezmerlin2004@yahoo.com.mx

En México, como en otros países en el mundo, la obesidad es considerada una verdadera epidemia que ha ido incrementando en los últimos años.¹⁻³ En la Encuesta Nacional de Salud 2006, el Instituto Nacional de Salud Pública registró una prevalencia de obesidad en escolares mexicanos del 26% para ambos géneros, siendo ligeramente mayor para las niñas. Se observó también que esta prevalencia aumentaba conforme incrementaba la edad y a través de los años (de 1990 a la fecha).³ Por otro lado, en los adultos mexicanos esta prevalencia fue mayor en mujeres (37.4%) que en varones (24.2%), aunque para sobrepeso la frecuencia fue mayor en varones (42.85%). Estos mismos autores señalaron que el incremento de la obesidad en los últimos siete años es alarmante en todos los grupos etáreos. Debido a esta situación, los autores sugieren la aplicación «urgente» de medidas o estrategias adecuadas de salud pública dirigidas a la prevención y detección de las causas de la obesidad en mexicanos.³

Si bien es claro que los factores ambientales desempeñan un papel importante en el desarrollo de la obesidad, cada vez más trabajos de investigación demuestran que la genética tiene una contribución considerable para la obesidad,⁴⁻⁷ así como con algunos de sus fenotipos relacionados como diabetes mellitus tipo 2⁸ y el síndrome metabólico.^{1,9,10} De manera más relevante, algunos de estos estudios han revelado que las poblaciones hispanoamericana¹¹ y mexicana¹² parecen tener una mayor predisposición genética a la obesidad,¹³⁻¹⁵ aunque desde el punto de vista quirúrgico se demostró que sólo existe una leve diferencia en la pérdida de peso observada después de una derivación gastroyeyunal entre obesos caucásicos (100%) y Méxicoamericanos (95.7%).¹⁶

Desde el punto de vista genético, la obesidad puede clasificarse en tres grandes grupos: obesidad de origen monogénico (un solo gen es el responsable), de origen sindrómico (fenotipos particulares para aberraciones cromosómicas o genéticas) y obesidad de ori-

gen poligénico o multifactorial (en la que varios genes participan o interactúan para dar origen al fenotipo del obeso).^{1,17}

Desde el punto de vista funcional, la obesidad se considera un desbalance entre la ingesta alimentaria y el gasto energético, en el que señales endocrinas mediadas por hormonas y el sistema nervioso central regulan la distribución del exceso calórico ingerido y lo pueden almacenar en forma de tejido adiposo.¹⁸ Este desbalance entre el peso y la talla, da lugar a un índice de masa corporal (IMC) superior a los 30 kg/m², lo cual se define clínicamente como obesidad.¹⁹

El hipotálamo es la región del sistema nervioso central que ha sido vinculada directamente como el regulador central del apetito y la distribución grasa del cuerpo. Dentro del hipotálamo existen dos tipos de neuronas: las que producen señales orexigénicas, que inducen el apetito, y las anorexigénicas que lo inhiben. Estas dos vías se han propuesto como las de mayor importancia en la patogénesis de la obesidad.¹ Este conocimiento ha sido muy valioso ya que la mayoría de los genes hasta hoy estudiados se encuentran relacionados a estas dos vías o a las señales periféricas que intervienen en la homeostasis general del balance energético en el ser humano.¹ En la figura 1 se muestra la interacción entre las señales provenientes de diferentes tejidos periféricos como el estómago, intestino, páncreas y tejido graso con el hipotálamo y las neuronas efectoras.

Entre los genes relacionados a las señales orexigénicas se encuentran el gen del neuropéptido Y (NPY), la proteína relacionada a Agouti (AgRP), ghrelina y el receptor de ghrelina (GHS-Rs). Los genes relacionados a señales anorexigénicas son también diversos, entre los que se encuentran la leptina y su receptor (LEPR), la pro-opiomelanocortina (POMC), el péptido YY (PYY), la insulina y los receptores de las melanocortinas (MC3R y MC4R). Otro grupo de genes relacionados a señales periféricas y no

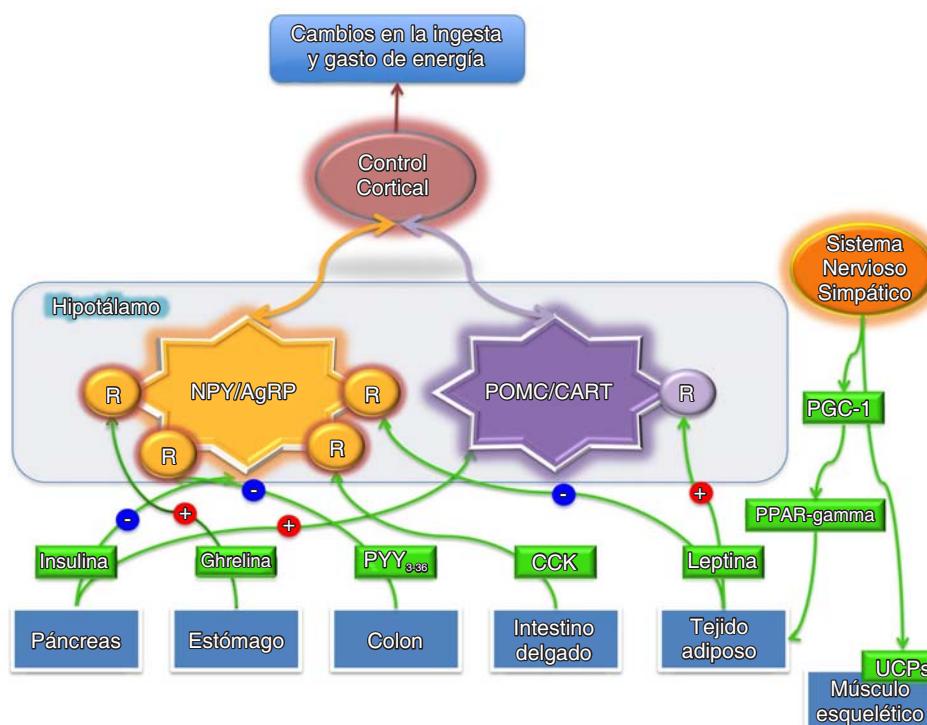


Figura 1. Vías de regulación del control en la homeostasis de energía. NPY -Neuropéptido Y, AgRP -Proteína relacionada a Agouti, POMC -Pro-opiomelanocortina, CART -transcrito relacionado con cocaína y anfetamina, CCK-colecistocinina, PYY₃₋₃₆-Péptido YY₃₋₃₆, PPAR-gamma -receptor gamma del proliférador activado de los peroxisomas, PGC-1 -coactivador del receptor gamma del proliférador activado de los peroxisomas, UCPs -proteínas de desacoplamiento mitocondrial, R -receptor. Modificado de Lektonov A. J Nutr Biochem. 2003;14(8):426-51 y Bell CG, Walley AJ, Froguel P. Nat Rev Genet 2005;6(3):221-34.

centrales, favorecen una adipogénesis incrementada como el gen de la adiponectina (ADIPOQ) y el receptor gama 2 del proliferador activado de los peroxisomas (PPARG2), o por el contrario, producen una mayor destrucción de adipocitos como los receptores adrenérgicos beta 2 y 3 (ADRB2 y ADRB3) y las proteínas de desacoplamiento mitocondrial (UCP2 y UCP3) entre muchos otros.

La cirugía bariátrica está recomendada por consenso en pacientes con un IMC igual o mayor a los 40 kg/m² (obesidad mórbida) o en pacientes con un IMC ≥ 35 kg/m² con comorbilidades asociadas. Ha sido ampliamente demostrada la ventaja de esta intervención en el pronóstico de la enfermedad de estos pacientes e incluso se ha observado la reversión de algunas comorbilidades como la hipertensión arterial o la hiperglucemia. Sin embargo, el cirujano desconoce con frecuencia cuáles son los aspectos genéticos que deben considerar al momento de evaluar a un individuo obeso, principalmente si éste cuenta con antecedentes familiares o sospecha de alteraciones genéticas.

A continuación se describen los 3 grupos de obesidad, los aspectos genéticos relacionados y la eficacia del tratamiento quirúrgico en cada uno de los mismos.

Obesidad de origen monogénico

Hasta el 2005, año en el que se reportó el mapa genético de la obesidad, se habían reconocido al menos 11 genes diferentes implicados en la obesidad humana de origen mendeliano.²⁰ Se considera que existe un origen mendeliano cuando un gen o su alteración ocasionan directamente un fenotipo obeso y puede transmitirse de una generación a otra, afectando a varios individuos dentro de una misma familia.

Hasta 2006 Mutch y cols.²¹ reportaron la existencia de aproximadamente 200 casos de obesidad en humanos debido a una alteración de origen monogénico descritos en la literatura. Estos casos se caracterizan por presentar obesidad extrema desde edades muy tempranas y frecuentemente se asocian a defectos del desarrollo, endocrinopatías y diversas alteraciones psiquiátricas o conductuales.²¹ Uno de los primeros genes reportados y asociados a este tipo de obesidad en humanos fue el gen de la leptina. Este gen que se encuentra en 7q31.3 se compone de tres exones y dos intrones que producen un péptido de 167 aminoácidos. Montague y cols.²² demostraron que la delección de una guanina en el codón 133 de este gen en dos niños consanguíneos dio por resultado un fenotipo de obesidad severa. De igual forma la mutación en el gen que codifica para el receptor de la leptina, localizado en el cromosoma 1p31, produce un receptor carente de dominios de transmembrana e intracelular.^{23,24} Esta mutación se ha asociado con la aparición de forma temprana de obesidad y la ausencia de desarrollo sexual secundario.

Las alteraciones en la síntesis de la pro-opiomelanocortina, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 2p23, originalmente fueron descritas por Krude et al. en dos pacientes con deficiencia congénita de ésta.²⁵ Estos autores reportaron que las mutaciones de este gen dieron como resultado una insuficiencia suprarrenal y pigmentación pelirroja del pelo. La deficiencia de POMC se asocia además a hiperfagia y obesidad de aparición temprana debido a la falta de activación del receptor de melanocortina 4 o MCR4.^{9,26,27} Creemers y cols.²⁶ encontraron dos nuevas mutaciones sin sentido en POMC (denominadas C28F y

L37F), en pacientes no consanguíneos con aparición temprana de obesidad, quienes a su vez tenían familiares obesos. Ambas mutaciones se encuentran en la región N-terminal de la proteína POMC, que se ha sugerido que es indispensable para la vía de señalización de esta proteína. Sin embargo, algunos estudios indican que estas mutaciones no reducen los niveles intracelulares de POMC, sino que reducen la capacidad de la misma para ser procesada y generar sus productos funcionales activos.

Hasta donde se sabe, la deficiencia del receptor 4 para la melanocortina es la enfermedad monogénica más frecuente que ocasiona obesidad. Se ha descrito que esta genopatía representa de 2 a 6% de todos los pacientes obesos.^{21,27,28} Sin embargo, se han descrito más de 70 diferentes tipos de mutaciones en MCR4, la mayoría de ellas relacionadas con un patrón de herencia dominante de obesidad.⁹

Hasta donde tenemos conocimiento, no existen reportes en la literatura del efecto que tiene la cirugía bariátrica en la obesidad de origen monogénico (*Figura 2*).

Obesidad de origen sindrómico

Sobre las formas sindrómicas de la obesidad, hasta el momento en el OMIM se enlistan aproximadamente 210 diferentes síndromes clínicos que se asocian a obesidad en humanos. De manera característica en muchos de estos fenotipos se presenta retraso mental, que parecen ser más frecuente en estos patrones mendelianos de obesidad.

El más frecuente de estos síndromes clínicos es por mucho el síndrome de Prader-Willi (OMIM 176270) con una frecuencia de 1 en cada 15 a 25 mil nacimientos.^{1,23} Este síndrome, descrito por primera vez por el Dr. Prader en 1956, es debido con mayor frecuencia a una delección del alelo paterno del gen SNRPN (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N) localizado en 15q11.2 y se caracteriza por actividad fetal disminuida, obesidad, hipotonía muscular, retraso mental, talla baja, hipogonadismo hipogonadotrópico y braquidactilia. Uno de los genes candidatos potenciales como defecto causal de este síndrome es la ghrelina, hormona secretada por el estómago.²¹

El siguiente síndrome en frecuencia es el síndrome de Bardet-Biedl (OMIM 209900), con una frecuencia de 1 en cada 150 mil nacimientos vivos.^{23,29} Sin embargo, en algunas poblaciones como las árabes de Kuwait y los beduinos esta frecuencia se ha incrementado en 1 en cada 13,500 nacimientos. Este síndrome con patrón de herencia mendeliano autosómico recesivo es genéticamente muy heterogéneo, habiéndose vinculado al menos 9 loci en diferentes cromosomas. Este síndrome se asocia a retraso mental, polidactilia, hipogonadismo, diabetes tipo 2, cardiopatía congénita y enfermedad renal progresiva. Otros síndromes como el de Alström (OMIM 203800) y el de Cohen (OMIM 216550) son mucho menos frecuentes, con menos de 100 casos reportados en la literatura y muestran una gran heterogeneidad genética también. Una clave para la identificación clínica relativamente sencilla de estos síndromes es que se asocian frecuentemente a diferentes grados de retraso mental, actitudes psiquiátricas inusuales, talla baja, actividad física disminuida y deficiencia hormonal de origen central.

El papel de la cirugía bariátrica en obesidad sindrómica ha sido heterogéneo y pobremente caracterizado en la literatura (*Figura 2*) debido a la baja frecuencia de estos síndromes.³⁰ Se han empleado una diversa variedad de técnicas quirúrgicas en

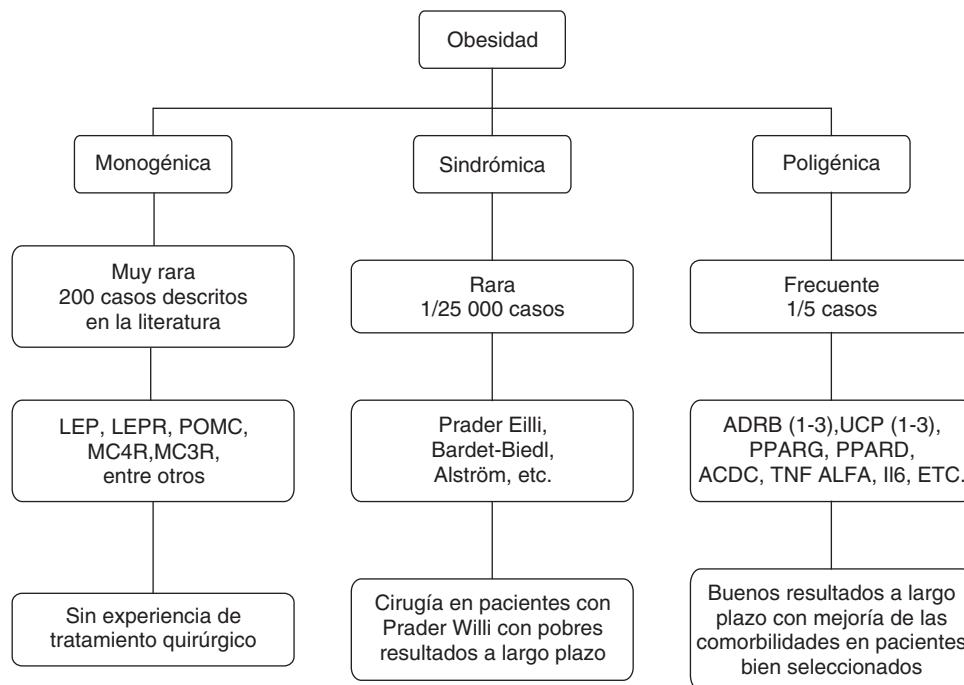


Figura 2. Genética de la obesidad. Modificado de Martínez-Hernández A, et al. Public Health Nutr. 2007;10 (10A):1138-44.

los pacientes con síndrome de Prader-Willi, incluyendo vagotomía troncular sin piloroplastia, la colocación de balón gástrico inflable por endoscopia para reducir el volumen gástrico³¹ y procedimientos quirúrgicos con cierta malabsorción que van desde el bypass gástrico³² hasta la derivación biliopancreática.^{33,34} Aunque las pequeñas series de casos han informado de éxito a corto plazo con la cirugía bariátrica, su utilidad en el largo plazo no es concluyente. Dada la pobre respuesta observada en los pacientes después de la cirugía bariátrica, el enfoque que se recomienda es aquel basado en dieta hipocalórica con suplementación mineral, el acceso restringido a la alimentación, y un régimen de ejercicio diario.³⁰

Obesidad de origen poligénico o multifactorial

La obesidad de origen poligénico o multifactorial es por mucho la forma más frecuente de obesidad. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 se sabe que aproximadamente uno de cada 3 ó 4 mexicanos padecen obesidad,³ de los que se esperaría que una proporción importante fuera de origen multifactorial. En esta forma de obesidad, la enfermedad se origina por múltiples mutaciones o polimorfismos genéticos que hacen al individuo «susceptible» para el desarrollo de obesidad.¹⁸ Otros factores como el estilo de vida y la oferta o disponibilidad de alimentos incrementa este riesgo potencial hasta convertir a una persona no obesa en una obesa.³⁵ Si bien esto se cree que sea la mejor y más plausible explicación para la obesidad y su forma más frecuente de presentación, hasta la fecha existe una falta de replicabilidad en diferentes poblaciones. Sin embargo, se reconoce que para la mayoría de las enfermedades complejas la interdependencia de los factores genéticos con los ambientales da por resultado la amplia gama de fenotipos reconocibles. La utilidad práctica de poder determinar a los individuos más susceptibles o en mayor riesgo, indudablemente podría jugar un papel

crítico de prevención y/o tratamiento temprano en pacientes con una mayor susceptibilidad al desarrollo de obesidad. Sin embargo, existe tanta heterogeneidad genética y alélica que esta empresa parece muy complicada. En el mapa genético de la obesidad humana (versión 2005) se determinan al menos 127 genes candidatos para esta enfermedad, aunque se han implicado más de 600 loci en el desarrollo de la obesidad por otros métodos como escaneo genómico y mapeo de loci para rasgos cuantitativos (QTLs) tanto en animales como en seres humanos.^{20,36}

La identificación de genes de susceptibilidad para obesidad o genes candidatos en una muestra de pacientes con fenotipo muy definido o delimitado ha sido también una estrategia ampliamente utilizada en el pasado. Por ejemplo Dahlman y cols.¹⁸ revisaron los genes que han sido estudiados con esta estrategia y que regulan el tejido adiposo humano. En esta revisión los autores hacen un esfuerzo por integrar los perfiles de expresión y análisis de ligamiento que tuvieron como objetivo el identificar nuevos genes de susceptibilidad para obesidad. En este artículo los autores proponen 9 genes como de particular interés en la adipogénesis humana: PPARG, INSIG2, ADRB2, ADRB3, HSL, UCP2, ENPP1, LEP y el factor de necrosis tumoral (TNFa).

Por otro lado se han estudiado algunos genes que participan en la lipólisis como los genes que codifican para ADRB2 y ADRB3. El producto de estos genes es un receptor que se une a las catecolaminas para producir lipólisis. Polimorfismos de nucleótido único (SNPs) que afectan la función de estos receptores han sido frecuentemente reportados en pacientes con sobrepeso u obesidad. Un polimorfismo no sinónimo de ADRB3 (Trp64Arg) se ha asociado a ganancia de peso (y adiposidad) en pacientes obesos debido a una tasa metabólica basal y lipólisis disminuida. Así mismo el polimorfismo Gln27Glu del ADRB2 se ha relacionado al desarrollo de obesidad en ciertas poblaciones. En los hombres, el alelo 27Glu se ha asociado con un incremento en el IMC y en la grasa subcutánea, mientras que en las mujeres,

además del incremento del IMC, mayor cantidad de grasa corporal y un mayor índice cintura-cadera.

En la mitocondria ocurren varios mecanismos de liberación de energía y respiración celular. Se han vinculado algunos transportadores de membrana mitocondrial como UCP1-3 a la génesis de la obesidad debido a un malfuncionamiento del gasto calórico y mayor frecuencia de adiposidad. Estos transportadores disipan el gradiente electroquímico de protones, liberando la energía almacenada en forma de calor. Su disfunción no tiene implicaciones directas sobre el IMC, sino más bien en la adaptación del individuo al ayuno. Un SNP del promotor del gen UCP2 en la posición -866 que afecta su expresión se ha asociado a obesidad, a mayor cantidad de grasa visceral y disminución del gasto calórico en indios Pima. Sin embargo, este hallazgo no se ha validado en otras poblaciones.

Autores como Walley y cols.³⁶ han resumido a partir de numerosas publicaciones los genes con asociaciones más positivas al fenotipo de obesidad publicadas en la literatura. Los autores incluyen en una lista genes como PPARG, ADRB2 y 3, que han sido involucrados directamente con el fenotipo obeso. Además los mismos autores sugieren que algunos de estos genes podrían servir como biomarcadores para la presencia o ausencia de enfermedades concomitantes con el fenotipo de obesidad como lo son la resistencia a la insulina, la DM2, cáncer, neumopatía y otras.³⁶

Existen varios reportes en la literatura sobre el análisis de genotipificación de SNPs de susceptibilidad que identificaron algunos genes candidatos que podrían explicar la mayor incidencia de obesidad en grupos de México-americanos o hispano-americanos.^{13,15} Una publicación sobre la especial susceptibilidad de la población mexicana para la obesidad, es la de Villalobos et al.¹⁴ En este estudio los autores estudiaron la asociación de algunos SNPs del gen FTO que había sido recientemente asociado a obesidad en otras poblaciones, con obesidad en la población mexicana. Villalobos y colaboradores determinaron que diferentes SNPs (rs9939609, rs1421085 y rs17817449) se asociaron con la presencia de obesidad en particular con obesidad grado III, además de que los niveles de RNA mensajero de FTO fueron significativamente mayores en el tejido adiposo subcutáneo de los sujetos con obesidad grado III en comparación con personas delgadas.¹⁴

Por otro lado algunos estudios han tratado de establecer la relación entre la presencia de polimorfismos de genes asociados a obesidad y el resultado en la cirugía bariátrica. De Luis y colaboradores trataron de correlacionar la pérdida de peso y el control metabólico con la presencia del polimorfismo 55C-T en la región promotora del gen UCP3 en 40 pacientes a quienes se les practicó derivación biliopancreática,³⁷ sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los portadores de la forma silvestre del gen y los portadores del polimorfismo en la respuesta metabólica a la cirugía. De igual forma, estos mismos autores no encontraron correlación al evaluar el polimorfismo G308A del factor de necrosis tumoral, ni el polimorfismo Ala54Trh del gen FABP2.^{38,39}

Chen y colaboradores⁴⁰ evaluaron la pérdida de peso en pacientes a quienes se les colocó una banda gástrica ajustable o se les practicó bypass gástrico laparoscópico y eran portadores del polimorfismo Ala55Val en el exón 4 del gen de UCP2, que se asocia con obesidad mórbida. Los pacientes obesos mórbidos con cualquiera de los dos genotipos, TT o CT, experimentaron una mayor pérdida de peso en comparación con los pacientes con el genotipo CC a los 12 meses de la colocación de

la banda (pérdida de 12.2 unidades frente a 8.1 unidades de IMC) y a los 24 meses (pérdida de 13.1 unidades frente a 9.3 unidades de IMC). Sin embargo, este fenómeno no se observó en los pacientes después del bypass. La mayor pérdida de peso se observó en los pacientes en quienes se les practicó bypass, sin embargo este procedimiento se asoció también a una mayor frecuencia de complicaciones postoperatorias que la colocación de la banda.

Como mencionamos anteriormente, la leptina, adiponectina e IL6 son consideradas como señales de adiposidad y se sabe que varios SNPs pueden influir en los niveles circulantes de estos mensajeros. Poitou y colaboradores⁴¹ analizaron los datos de 65 pacientes obesos sometidos a cirugía de bandeo gástrico, quienes fueron genotipificados para LEP+19A→G, LEP-2548G→C, IL6-174G→C, APM1-11377C→G y APM1-11391G→A, encontrando que todos los polimorfismos salvo IL6-174G→C se asociaron con modificaciones de las concentraciones basales circulantes de las señales producidas por el tejido adiposo. Durante la pérdida de peso, los portadores de la variante de genotipo LEP-2548 y 19 se caracterizaron por una tendencia hacia una menor concentración de leptina circulante. Además la pérdida de peso se asoció a un aumento de la concentración de IL6 ($16.9\% \pm 12.2$) en los portadores del genotipo IL6-174 C/C, mientras que los portadores de los genotipos C/G o G/G mostraron una disminución en la concentración de IL6.⁴¹

Scheimann y cols.³⁰ analizaron los resultados de la cirugía bariátrica en cuatro pares de gemelos monocigóticos. Dos pares de gemelos tuvieron una respuesta muy similar a la cirugía. Los otros dos grupos de gemelos difirieron en los resultados de pérdida de peso, posiblemente debido a diferencias en el abordaje quirúrgico y el apoyo social. Si bien la genética ejerce una fuerte influencia sobre la pérdida de peso y mantenimiento, esta serie demuestra el potencial efecto de apoyo social postoperatorio y el manejo postoperatorio en la pérdida de peso a pesar de una carga genética idéntica.^{30,42}

Evidencias recientes sugieren de manera interesante que la actividad metabólica de la microflora intestinal puede facilitar la extracción de calorías de la dieta y podría ayudar al almacenamiento de estas calorías en el tejido adiposo del huésped. Estos resultados fueron determinados por el análisis de la flora bacteriana intestinal de ratones obesos y posteriormente de seres humanos. La flora bacteriana del fenotipo obeso se determinó que incluye menos Bacteroides y más Firmicutes que la de sus homólogos no obesos, lo que sugiere que las diferencias en la extracción de calorías de los alimentos ingeridos puede deberse a la composición de la microflora intestinal.^{43,44} Además el lipopolisacárido bacteriano derivado de la microflora intestinal podría actuar como un factor de respuesta inflamatoria y asociarse a la presencia de síndrome metabólico. La evidencia existente justifica una investigación más a fondo de la ecología microbiana del intestino humano y apunta a que la modificación de la microflora intestinal podría ser un medio práctico de mucha utilidad para tratar a las personas que tienen sobrepeso u obesidad, incluso posterior a una intervención quirúrgica.⁴³⁻⁴⁵

CONCLUSIÓN

La obesidad es actualmente una urgencia de salud en nuestro país y una epidemia global. Existen diversas causas que producen obesidad, sin embargo se ha demostrado que el papel de

la genética es relevante. Desde el punto de vista genético y en orden decreciente de frecuencia la obesidad puede ser de origen poligénica o multifactorial, sindrómica y monogénica. No existen informes en la literatura del efecto que tiene la cirugía bariátrica en la obesidad de origen monogénico. La cirugía bariátrica ha demostrado una eficacia discreta pero con resultados variables en pacientes con obesidad sindrómica bien seleccionados. En cuanto a la obesidad de origen poligénico, algunos aspectos genéticos podrían jugar un papel

que todavía está por validarse en ensayos prospectivos y con una mejor metodología. Al día de hoy parece que la población mexicana tiene una especial susceptibilidad genética para la obesidad que debería ser considerada más que desde el punto de vista quirúrgico desde la perspectiva de salud pública. Sin embargo, el cirujano deberá estar pendiente de la potencial aplicación de esta nueva metodología en la mejor selección y tratamiento del paciente a quien se recomienda cirugía bariátrica.

REFERENCIAS

- Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005; 6(3): 221-34.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295(13): 1549-55.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepulveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. 2006. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. 2006*.
- Liu YJ, Liu XG, Wang L, Dina C, Yan H, Liu JF, Levy S, Papasian CJ, Drees BM, Hamilton JJ, Meyre D, Delplanque J, Pei YF, Zhang L, Recker RR, Froguel P, Deng HW. Genome-wide association scans identified CTNNBL1 as a novel gene for obesity. *Hum Mol Genet* 2008; 17(12): 1803-13.
- Saunders CL, Chiodini BD, Sham P, Lewis CM, Abkevich V, Adeyemo AA, de Andrade M, Arya R, Berenson GS, Blangero J, Boehnke M, Borecki IB, Chagnon YC, Chen W, Comuzzie AG, Deng HW, Duggirala R, Feitosa MF, Froguel P, Hanson RL, Hebebrand J, Huezo-Dias P, Kisselbach AH, Li W, Luke A, Martin LJ, Nash M, Ohman M, Palmer LJ, Pelttonen L, Perola M, Price RA, Redline S, Srinivasan SR, Stern MP, Stone S, Stringham H, Turner S, Wijmenga C, Collier DA. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity* 2007; 15(9): 2263-75.
- Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, Najjar S, Nagaraja R, Orru M, Usala G, Dei M, Lai S, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Ehret GB, Fink AA, Weder AB, Cooper RS, Galan P, Chakravarti A, Schlessinger D, Cao A, Lakatta E, Abecasis GR. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007; 3(7): e115.
- Stunkard AJ. Genetic contributions to human obesity. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1991; 69: 205-18.
- Grarup N, Andersen G, Krarup NT, Albrechtsen A, Schmitz O, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Hansen T, Pedersen O. Association testing of novel type 2 diabetes risk alleles in the JAZF1, CDC123/CAMK1D, TSPAN8, THADA, ADAMTS9, and NOTCH2 loci with insulin release, insulin sensitivity, and obesity in a population-based sample of 4,516 glucose-tolerant middle-aged Danes. *Diabetes* 2008; 57(9): 2534-40.
- Martínez-Hernández AEL, Moreno-Moreno MJ, Martí A. Genetics of Obesity. *Public Health Nutrition* 2007; 10(10A): 1138-44.
- Rasche A, Al-Hasani H, Herwig R. Meta-analysis approach identifies candidate genes and associated molecular networks for type-2 diabetes mellitus. *BMC Genomics* 2008; 9: 310.
- Kumanyika S. Ethnic minorities and weight control research priorities: Where are we now and where do we need to be? *Prev Med* 2008; [Epub ahead of print].
- Bates LM, Acevedo-García D, Alegría M, Krieger N. Immigration and generational trends in body mass index and obesity in the United States: results of the National Latino and Asian American Survey, 2002-2003. *Am J Public Health* 2008; 98(1): 70-7.
- Bensen JT, Hsu FC, Brown WM, Sutton BS, Norris JM, Tracy RP, Jenny NS, Saad MF, Haffner S, Bowden DW, Langefeld CD. Association analysis of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Hispanics and African Americans: the IRAS family study. *Hum Hered* 2004; 57(3): 128-37.
- Villalobos-Comparan M, Teresa Flores-Dorantes M, Teresa Villarreal-Molina M, Rodriguez-Cruz M, García-Ulloa AC, Robles L, Huertas-Vázquez A, Saucedo-Villarreal N, López-Alarcón M, Sánchez-Muñoz F, Domínguez-López A, Gutiérrez-Aguilar R, Menjivar M, Coral-Vázquez R, Hernandez-Stengele G, Vital-Reyes VS, Acuna-Alonzo V, Romero-Hidalgo S, Ruiz-Gómez DG, Riano-Barros D, Herrera MF, Gómez-Pérez FJ, Froguel P, García-García E, Teresa Tusie-Luna M, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity* 2008; 16(10): 2296-2301.
- Voruganti VS, Goring HH, Diego VP, Cai G, Mehta NR, Haack K, Cole SA, Butte NF, Comuzzie AG. Genome-wide scan for serum ghrelin detects linkage on chromosome 1p36 in Hispanic children: results from the Viva La Familia study. *Pediatr Res* 2007; 62(4): 445-50.
- Guajardo-Salinas GE, Hilmy A, Martínez-Ugarte ML. Predictors of weight loss and effectiveness of Roux-en-Y gastric bypass in the morbidly obese Hispano-American population. *Obes Surg* 2008; 18(11): 1369-75.
- Ichihara S, Yamada Y. Genetic factors for human obesity. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65(7-8): 1086-98.
- Dahlman I, Arner P. Obesity and polymorphisms in genes regulating human adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(11): 1629-41.
- Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, Chevallier JM, Favretti F, Finer N, Fingerhut A, Garcia Caballero M, Guisado Macias JA, Mittermair R, Morino M, Msika S, Rubino F, Tacchino R, Weiner R, Neugebauer EA. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2005; 19(2): 200-21.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006; 14(4): 529-44.
- Mutch DM, Clement K. Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet* 2006; 2(12): e188.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387(6636): 903-38.
- Chung WK, Leibel RL. Molecular physiology of syndromic obesity in humans. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16(6): 267-72.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392(6674): 398-401.
- Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19(2): 155-7.

26. Creemers JW, Lee YS, Oliver RL, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D, Keogh J, Herber S, White A, O'Rahilly S, Farooqi IS. Mutations in the amino-terminal region of proopiomelanocortin (POMC) in patients with early-onset obesity impair POMC sorting to the regulated secretory pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11): 4494-9.
27. Farooqi IS. Monogenic human obesity. *Front Horm Res* 2008; 36: 1-11.
28. Farooqi IS. Monogenic human obesity syndromes. *Prog Brain Res* 2006; 153: 119-25.
29. Chung WK, Power-Kehoe L, Chua M, Leibel RL. Mapping of the OB receptor to Tp in a region of nonconserved gene order from mouse and rat to human. *Genome Res* 1996; 6(5): 431-8.
30. Scheimann AO, Butler MG, Gourash L, Cuffari C, Klish W. Critical analysis of bariatric procedures in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(1): 80-3.
31. De Peppo F, Di Giorgio G, Germani M, Ceriati E, Marchetti P, Galli C, Ubertini MG, Spera S, Ferrante G, Cuttini M, Cappa M, Castelli Gattinara G, Rivosecchi M, Crino A. BioEnterics intragastric balloon for treatment of morbid obesity in Prader-Willi syndrome: specific risks and benefits. *Obes Surg* 2008; 18(11): 1443-9.
32. Kobayashi J, Kodama M, Yamazaki K, Morikawa O, Murano S, Kawamata N, Kawamura I. Gastric bypass in a Japanese man with Prader-Willi syndrome and morbid obesity. *Obes Surg* 2003; 13(5): 803-5.
33. de Almeida MQ, Cercato C, Rascovski A, Goldbaum TS, de Figueiredo DA, Matsuda M, Zilberman B, Villares SM, Halpern A. Results of biliopancreatic diversion in two patients with Prader-Willi syndrome. *Obes Surg* 2005; 15(6): 901-4.
34. Papavramidis ST, Kotidis EV, Gamvros O. Prader-Willi syndrome-associated obesity treated by biliopancreatic diversion with duodenal switch. Case report and literature review. *J Pediatr Surg* 2006; 41(6): 1153-8.
35. O'Rahilly S, Farooqi IS. Genetics of obesity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361(1471): 1095-105.
36. Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet* 2006; 15 Spec No 2 R124-130.
37. de Luis DA, Pacheco D, Aller R, González Sagrado M, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Conde R, Martín T, Pérez Castrillon JL. Influence of -55CT Polymorphism of UCP3 Gene on Surgical Results of Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg* 2008 [Epub ahead of print].
38. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 on weight loss and insulin levels secondary to two hypocaloric diets: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(1): 113-8.
39. de Luis DA, Pacheco D, Aller R, González Sagrado M, Izaola O, Terroba MC, Cuéllar L, Conde R, Martín T. Influence of G308A Polymorphism of Tumor Necrosis Factor Alpha Gene on Surgical Results of Biliopancreatic Diversion. *Obes Surg* 2008 [Epub ahead of print].
40. Chen HH, Lee WJ, Wang W, Huang MT, Lee YC, Pan WH. Ala55Val polymorphism on UCP2 gene predicts greater weight loss in morbidly obese patients undergoing gastric banding. *Obes Surg* 2007; 17(7): 926-33.
41. Poitou C, Lacorte JM, Coupage M, Bertrais S, Bedel JF, Lafon N, Bouillot JL, Galan P, Borson-Chazot F, Basdevant A, Coussieu C, Clement K. Relationship between single nucleotide polymorphisms in leptin, IL6 and adiponectin genes and their circulating product in morbidly obese subjects before and after gastric banding surgery. *Obes Surg* 2005; 15(1): 11-23.
42. Hagedorn JC, Morton JM. Nature versus nurture: identical twins and bariatric surgery. *Obes Surg* 2007; 17(6): 728-731.
43. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(4): 460-9.
44. Raoult D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(8): 631-4.
45. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008; 3(4): 213-23.