

Genética y obesidad

Sonia Chávez Ocaña,* Mónica Sierra Martínez*

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud mundial que afecta progresivamente a cada continente del mundo. La obesidad es un trastorno heterogéneo y sus causas biológicas, complejas. El rápido aumento de la prevalencia de obesidad durante los últimos decenios se debe a importantes cambios en la sociedad (sedentarismo, educación), pero el individuo que se vuelve obeso a nivel individual depende en gran medida de la susceptibilidad genética. En esta revisión se evidencia que la obesidad es un trastorno fuertemente hereditario y proporciona una actualización sobre la base molecular de la obesidad. Hasta la fecha, en formas mendelianas de obesidad han participado nueve loci, otros 58 contribuyen a la obesidad poligénica; raras y comunes variantes estructurales han sido confiablemente asociadas con la obesidad. La mayoría de los genes de la obesidad permanecen al ser descubiertas, pero prometedoras tecnologías y la utilización del estudio minuciosos del fenotipo conducen al optimismo de la prevención de la obesidad en un futuro próximo. A largo plazo, la disección genética de la obesidad ayudará a caracterizar los mecanismos de la enfermedad, proporcionar nuevos objetivos para el diseño de drogas y conducir a un diagnóstico precoz, tratamiento y prevención de la obesidad.

Palabras clave: Loci, fenotipo, genotipo, polimorfismo, mendeliana.

ABSTRACT

Obesity is a global health problem that is gradually affecting each continent of the world. Obesity is a heterogeneous disorder, and the biological causes of obesity are complex. The rapid increase in obesity prevalence during the past few decades is due to major societal changes (sedentary lifestyle, over-nutrition) but who becomes obese at the individual level is determined to a great extent by genetic susceptibility. In this review, we evidence that obesity is a strongly heritable disorder, and provide an update on the molecular basis of obesity. To date, nine loci have been involved in Mendelian forms of obesity and 58 loci contribute to polygenic obesity, and rare and common structural variants have been reliably associated with obesity. Most of the obesity genes remain to be discovered, but promising technologies and the use of deep phenotyping lead to optimism to prevent obesity in the near future. In the longer term, the genetic dissection of obesity will help to characterize disease mechanisms, provide new targets for drug design, and lead to an early diagnosis, treatment, and prevention of obesity.

Key words: Loci, phenotype, genotype, polymorphism, Mendelian.

INTRODUCCIÓN

Los últimos cálculos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que en 2005 había en el mundo:

- Aproximadamente 1,600 millones de adultos (mayores de 15 años) con sobrepeso.
- Al menos 400 millones de adultos obesos.
- Al menos 20 millones de menores de cinco años con sobrepeso.

Aunque antes se consideraba un problema exclusivo de los países de altos ingresos, el sobrepeso y la obesidad aumentan considerablemente en los países de ingresos bajos y medios, sobre todo en el medio urbano.

Estos valores indican que el manejo del sobrepeso corporal y la obesidad en la población mundial requiere de particular atención en las acciones de salud pública, orientadas hacia el cumplimiento de las estrategias de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre nutrición y salud,¹ y para prevenir y controlar enfermedades crónicas con la inclusión de un régimen alimentario y actividad física.

Para 2025 se pronostican 333,000,000 de diabéticos en el planeta. Obesidad abdominal, hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica y resistencia a la insulina se combinan en el síndrome metabólico para generar la elevada prevalencia de enfermedad y mortalidad por afecciones crónicas en la adultez.²

EVOLUCIÓN Y OBESIDAD

Se acepta que el diseño del organismo humano (codificado en sus genes) es el resultado de millones de años de

* Servicio de Investigación, Hospital Juárez de México.



evolución biológica. La casi totalidad del genoma humano se formó durante la evolución preagrícola, se considera el óptimo, el que permitió la adaptación a modificaciones del medio a las que se enfrentaron los antecesores en cada etapa de la evolución.

La fuerza que mueve la evolución de los seres vivos es la selección natural. Es el proceso que permite la adaptación de los organismos a un ambiente en cambio continuo y favorece las correspondientes modificaciones de estructura y función. La selección natural sólo actúa a través del éxito reproductor; los dos mecanismos que permiten la variación genética necesaria para que ocurra la evolución son la mutación y la recombinación. Mediante la selección natural los alelos retenidos en el acervo genético son aquéllos que permiten un aumento de la supervivencia y favorecen el desarrollo y la maduración del individuo hasta la edad reproductora.

Desde la visión de la evolución biológica, si los genes que favorecen la obesidad están en el genoma, es porque en algún momento de la evolución hubo beneficio al poseer tales características. Por ejemplo, la gran eficacia para acumular en forma de grasa el exceso de energía ingerida sería beneficiosa en los jóvenes para garantizar una reproducción óptima, aunque ello representara un elemento negativo en edades avanzadas.²

Hace apenas unos cien años, con la Revolución Industrial, las condiciones de vida cambiaron drásticamente y hubo alejamiento definitivo del diseño evolutivo: se comenzó a ingerir una alimentación rica en calorías, hiperproteica, abundante en grasas saturadas y en hidratos de carbono de absorción rápida, de elevado índice glucémico. Además, el desarrollo de máquinas que facilitaron el trabajo y de vehículos que transportaban diariamente sin esfuerzo, redujo el nivel de actividad física; sin esfuerzo se conseguían los alimentos. En estas condiciones, el genotipo ahorrador, al someterse a condiciones muy alejadas del diseño para el que se desarrolló, se convirtió en promotor de enfermedad y se acrecentó la tendencia a la obesidad.³

Adicional al componente genético en el desarrollo de la obesidad, la influencia de factores ambientales es indiscutible y factores como la nutrición materna, velocidad de crecimiento en el primer año de vida, bajo nivel de actividad física y dieta, desempeñan una influencia determinante.

En 1,200,000 generaciones humanas, el genoma ha sido el mismo y sólo en 2-3 generaciones, con abundancia energética y modificación de los hábitos de vida, se ha producido el cambio en dieta, actividad física, figura corporal y prevalencia de enfermedades crónicas. La hipótesis etiológica del papel determinante de la nutrición materna en el desarrollo de obesidad posterior evidencia la importancia de comenzar la prevención del sobrepeso corporal de la

población desde la atención a la mujer en edad fértil. Niños que crecen en el útero de madres malnutridas se marcan fenotípicamente como fetos ahorradores, los cuales al nacer con bajo peso en un ambiente obesogénico, muestran un crecimiento rápido durante el primer año de vida, lo cual –lejos de ser saludable– en edades posteriores les conduce a intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, obesidad, diabetes y muerte por enfermedades crónicas. La obesidad es un trastorno hereditario.⁴

La historia familiar de la obesidad es un predictor de riesgo bien establecido para la obesidad en la infancia. El riesgo de un niño es 2.5-4 veces superior si uno de sus padres es obeso y diez veces mayor si ambos padres lo son, en comparación con que ambos padres sean de peso normal.⁴ El riesgo familiar de obesidad (proporción de riesgo a ser obeso para un individuo si un primer grado relativo es obeso, en comparación con individuos de la población que tienen peso normal sólo parientes de primer grado) está comprendida entre 1.5 y 5, dependiendo de la severidad de la obesidad.

La agregación familiar del tamaño del cuerpo del individuo no es un concepto reciente; Sir Francis Galton mencionó esta observación en su libro *Herencia Natural*, en 1889.⁵ Sin embargo, como la semejanza familiar puede explicarse por entornos compartidos, así como los factores genéticos, la influencia específica de genes en la determinación de aparición precoz de obesidad fue investigada 35 años atrás con la aparición de dobles y estudios familiares.

Más allá del body mass index (BMI, índice de masa corporal) también se han realizado estudios de heredabilidad en endofenotipos relacionados con la obesidad en personas jóvenes. Fuertes influencias genéticas han evidenciado rasgos intermedios como porcentaje de grasa corporal, circunferencia de cintura, comportamiento al comer, nivel de actividad física o gasto energético; todas ellas formas mendelianas de obesidad no sindrómica.⁵

Las formas monogénicas de obesidad se refieren a un trastorno de un único gen hacia una forma altamente penetrante de la enfermedad. El estudio de la obesidad humana extrema, causada por el defecto de un solo gen, ha proporcionado un vistazo en la regulación a largo plazo del peso corporal. Por ejemplo, defectos en ocho genes implicados en la diferenciación neuronal del núcleo paraventricular y en la vía de la leptina/melanocortina conducen a formas monogénicas de aparición precoz de obesidad severa, lo que demuestra el papel fundamental del sistema leptina-melanocortina crítico para balance de energía en los seres humanos. Los ocho genes son:⁶

- Leptina (LEP).
- Receptor de leptina (LEPR).
- Proopiomelanocortin (POMC).

- Factor neurotrófico de prohormona convertasa 1 (PCSK1).
- Receptor de melanocortina 4 (MC4R).
- Homólogo exclusivamente 1 (SIM1).
- Derivado del cerebro (BDNF), y
- Su receptor TrkB codificada por el gen de la tipo 2 del receptor neurotrophic tirosina kinasa (NTRK2).

VARIACIONES ESTRUCTURALES DEL GENOMA

En los últimos años, las tecnologías para explorar el genoma han llevado al descubrimiento de que las diferencias genéticas entre personas pueden derivar de segmentos perdidos o duplicados de cromosomas, denominados número de variantes de copias (CNVs) o variantes estructurales. El

CNVs contribuye significativamente a la arquitectura genética de la obesidad humana (Cuadro 1). Se han reportado raras deleciones del cromosoma 16p11 en aproximadamente 0.5-0.7% de las personas con obesidad severa en dos estudios independientes,⁶ el vínculo entre obesidad y deleciones en 6p11.2 se ha confirmado en tres informes de seguimiento. El intervalo deletado identificado en estos estudios abarca unos 30 genes. La proteína adaptadora de SH2B 1 (SH2B1) es un gen candidato para vincular la deleción de 16p11.2 con la obesidad. De hecho, SH2B 1 modula la sensibilidad de la leptina en ratones knock-out para Sh2b1 desarrollan hiperfagia y obesidad. Además, el locus de SH2B 1 fue recientemente asociado con la obesidad común por estudios de asociación de todo el genoma (GWAS).

Cuadro 1. Sesenta y un variantes génicas comunes en 58 loci asociados con obesidad (Genome-wide level of significance [$p < 5 \times 10^{-8}$]).

Nearest gene	Polymorphism	Phenotype
FTO	rs1421085 / rs9939609	Body mass index, extreme obesity
MC4R	rs17782313	Body mass index, extreme and childhood obesity
PCSK1	rs6232	Extreme obesity
PCSK1	rs6234 / rs6235	Extreme obesity
CTNBL1	rs6013029	Body mass index
TMEM18	rs6548238	Body mass index, childhood obesity
GNPDA2	rs10938397	Body mass index
SH2B1	rs7498665	Body mass index
CTD15	rs11084753	Body mass index
MTCH2	rs10838738	Body mass index
NEGR1	rs2815752	Body mass index
NPC1	rs1805081	Extreme obesity
MAF	rs1424233	Extreme obesity
PTER	rs10598503	Extreme obesity
PRL	rs4712652	Extreme obesity
SEC16B	rs10913469	Body mass index
ETV5	rs7647305	Body mass index
AIF1	rs2844479	Body mass index
BDNF	rs6265	Body mass index
BDNF	rs925946	Body mass index
FAIM2	rs7138803	Body mass index
FTO	rs6499640	Body mass index
SDCCAG8	rs12145833	Childhood obesity
TNKS	rs17150703	Childhood obesity
TFAP2B	rs987237	Waist circumference, body mass index
MSRA	rs7826222	Waist circumference
LYPLAL1	rs4846567	Waist to hip ratio
NRXN3	rs10146997	Waist circumference, body mass index
C12orf51	rs2074356	Waist to hip ratio
GPRC5BB	rs12444979	Body mass index
POMC	rs713586	Body mass index
MAP2K5	rs2241423	Body mass index



GIPR	rs2287019	Body mass index
FANCL	rs887912	Body mass index
TNNI3K	rs1514175	Body mass index
LRRN6C	rs10968576	Body mass index
FLJ35779	rs2112347	Body mass index
SLC39A8	rs13107325	Body mass index
TMEM160	rs3810291	Body mass index
CADM2	rs13078807	Body mass index
LRP1B	rs2890652	Body mass index
PRKD1	rs11847697	Body mass index
MTIF3	rs4771122	Body mass index
ZNF608	rs48361333	Body mass index
PTBP2	rs1555543	Body mass index
TUB	rs4929949	Body mass index
HMGA1	rs206936	Body mass index
MC4R	rs7227255	Body mass index
RSPO3	rs9491696	Waist to hip ratio
VEGFA	rs6905288	Waist to hip ratio
TBX15/WARS2	rs984222	Waist to hip ratio
NFE2L3	rs1055144	Waist to hip ratio
GRB14	rs10195252	Waist to hip ratio
DNM3/PIGC	rs1011731	Waist to hip ratio
ITPR2/SSPN	rs718314	Waist to hip ratio
LY86	rs1294421	Waist to hip ratio
HOXC13	rs1443512	Waist to hip ratio
ADAMTS9	rs6795735	Waist to hip ratio
ZNRF3/KREMEN1	rs4823006	Waist to hip ratio
NISCH/STAB1	rs6784615	Waist to hip ratio
CPEB4	rs6861681	Waist to hip ratio

FORMAS POLIGÉNICAS DE OBESIDAD

La búsqueda de variantes de genes asociados con formas poligénicas de obesidad se basa en la hipótesis de variante común de enfermedad común. Esta hipótesis afirma que varios alelos de enfermedad común contribuyen a enfermedades comunes (cada variante en cada gen tiene un efecto modesto en el fenotipo de la enfermedad) y están bien representados en las poblaciones humanas.⁷ Se han utilizado tres enfoques principales para identificar variantes de nuevos genes asociados con la obesidad poligénica: gen candidato, vinculación de todo el genoma y estudios de asociación de todo el genoma.⁸

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DE TODO EL GENOMA

Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) son relativamente nuevos para los científicos, ayudan a identificar genes implicados en enfermedades humanas y han revolucionado la búsqueda de variantes genéticas co-

munes contribuyendo a enfermedades complejas. Este método interroga el genoma de polimorfismos de varios cientos de miles de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el genoma, identifica el SNP que ocurre con más frecuencia en personas con una enfermedad en particular que en aquéllos sin la enfermedad. Hasta junio 2010 se publicaron más de 900 asociaciones de todo el genoma (<http://www.genome.gov>).

En 2007, cuatro diferentes enfoques condujeron a la identificación de la variación en el intrón 1, del gen Fat de masa y obesidad asociados (FTO), como el principal contribuyente de la obesidad poligénica en las poblaciones de ascendencia europea.⁹

Las mutaciones en el gen de la Metilén FH₄ reductasa (MTHFR), las cuales son variables en la población (2% en judíos o 27 a 35% en mexicanos) y moduladas por la ingestión de folato, generan entre los portadores una permanente tendencia a la hiper-homocisteinemia, daño vascular y aterosclerosis. El suministro de ácido fólico no es entonces igualmente efectivo para los portadores de esa mutación.⁷

La leptina es una hormona segregada por el tejido adiposo blanco (grasa abdominal), pero también por mucosa

gástrica y muchos otros tejidos, la cual (mediada por el neuropéptido Y del hipotálamo) tiene efecto anorexígeno, es decir, mucha grasa abdominal provoca su elevación en la sangre, la cual envía mensajes anorexígenos, reduce la ingestión de alimentos y estimula el gasto energético. Posteriormente a su descubrimiento se creyó tener la clave del tratamiento de la obesidad. El posterior descubrimiento de que los obesos tienen niveles manifiestamente elevados de leptina contrarrestó esta teoría. Los obesos muestran un estado de resistencia a la leptina, estado de resistencia determinado genéticamente.⁹

Las proteínas desacopladoras de la termogénesis (UCPs) de las membranas mitocondriales ofrecen evidencias adicionales del determinismo genético en las discusiones etiológicas de la obesidad. La UCP del tejido adiposo marrón se encuentra en la zona 4p28-q31 del genoma humano. La variante 3826 A-G, en la región del promotor de este gen, se encuentra asociada con reducción del mRNA de la UCP y una menor pérdida de peso en sujetos sometidos a una dieta hipocalórica, alteraciones típicas del fenotipo obeso. También se ha observado una interacción del receptor β_3 -adrenérgico y el gen de la UCP respecto a la tasa metabólica basal y la ganancia y pérdida de peso en sujetos obesos.¹⁰

Dentro de los genes adrenorreceptores se encuentra la familia de proteínas catecolamina-sensibles (β_2 , β_3) que estimulan la lipólisis al nivel de grasa visceral. Estas proteínas desempeñan un papel determinante sobre el gasto energético mediante la estimulación de la termogénesis mediada por UCP. El receptor β_3 -adrenérgico está codificado en la región 8p12-p11.2. La mutación en el codón 64 del dominio intracelular de este receptor, que da lugar a una sustitución de triptófano (Trp) por arginina (Arg) en esta posición 64 (Trp64Arg), se ha asociado con obesidad y otras alteraciones del síndrome metabólico, con alteraciones de la función lipolítica, menor TMB, aumento de las concentraciones de leptina y también efecto aditivo con el 3826^A-G de la UCP.¹¹

El receptor β_2 -adrenérgico (5p31-q32) es el principal receptor lipolítico en el tejido adiposo blanco. El polimorfismo Gln27Glu se observa en formas comunes de obesidad en humanos.

El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) es una citosina mediadora en la respuesta inflamatoria en adipocitos normales y en el músculo esquelético de sujetos no obesos (6p21.3). Éste se encuentra sobreexpresado en el tejido adiposo de obesos e induce apoptosis en las células adiposas, donde también estimula la lipólisis. El polimorfismo G308A en la región del promotor de este gen se asocia a obesidad y resistencia a la insulina y duplica el riesgo en los portadores de conversión a diabetes tipo 2. La presencia concomitante de polimorfismo G308A en el TNF- α y

C124G en la interleukina-6, en pacientes obesos con tolerancia a la glucosa desajustada, eleva dos veces el riesgo de evolucionar hacia una diabetes tipo 2 en comparación con otros genotipos.¹¹

La calpaína-10 (CAPN-10) pertenece a la familia de las cisteín-proteasas no lisosómicas, activada por el calcio y con expresión en todos los tejidos. Se observa actividad transcripcional elevada en islotes pancreáticos, músculos e hígado, lo cual sugiere que participa en la regulación de la secreción y acción de la insulina y en la producción hepática de glucosa. Las secuencias intrónicas SNP-44 y SNP-43 (que alteran la regulación transcripcional del gen) están relacionadas con la susceptibilidad a diabetes tipo 2. El genotipo GG para SNP-43 se asocia con resistencia a la insulina. Los indios Pima de México y Arizona, una de las poblaciones con mayor prevalencia de diabetes y obesidad en el mundo, expresan una disminución del mRNA de CAPN-10 en músculo esquelético.¹²

La glucoproteína PC-1 (ENPP1) es una glucoproteína de membrana que inhibe la actividad tirosin-cinasa del receptor de la insulina. Variantes en el gen de ENPP1 (cromosoma 6q22-23) se asocian con obesidad, incremento del riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2. La variante Lys121Gln (k121q) en el exón 4 del gen de ENPP1 se asocia con hiperleptinemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico.

El factor de fragmentación del DNA que induce muerte celular o CIDEA (*cell death-inducing DNA fragmentation factor-like effector A*) es una familia de proteínas proapoptóticas implicadas en la regulación del peso corporal. Éste también se ha considerado como gen candidato en la patogénesis de la obesidad en humanos (18p11.21). Los ratones *knockout* para el gen CIDEA son resistentes a obesidad y diabetes inducidas por la dieta. El cromosoma 18p11.21 está en una región que contiene un locus de susceptibilidad para diabetes tipo 2 en conexión con la obesidad. Existe una asociación entre obesidad y la variante V115F del gen de CIDEA.

Adicionalmente, se encuentra la familia de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs), receptores nucleares pertenecientes a la familia de factores de transcripción, que funcionan de forma similar a los receptores esteroideos, y que están vinculados a múltiples funciones del metabolismo glucídico y lipídico. Ellos son activados por ligandos que regulan la expresión de diversos genes implicados en el metabolismo de lípidos y glucosa. El PPAR γ se localiza en el cromosoma 3p25 y se expresa en tejido adiposo. Éste es un receptor de ligandos específicos (ácidos grasos y prostanoïdes, fármacos antidiabéticos orales que estimulan la diferenciación de adipocitos y mejoran la sensibilidad a insulina) para cada una de las



isoformas, es el responsable de la diferenciación de los adipocitos y de la expresión de diversos genes. Las tiazolidinodionas disminuyen la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia mediante su interacción con el receptor de PPAR γ . Estos receptores tienen una presencia siete veces superior en el miocito que en la célula adiposa. Su concentración también es elevada en el cardiomiocito, en las células beta del páncreas, hepatocito, riñón y tejido vascular. Su función fundamental radica en el control de la grasa ectópica, función regulada por la hormona leptina.

El PPAR γ es uno de los candidatos potenciales que pueden predisponer a la obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, bajas concentraciones de colesterol-HDL y, en consecuencia, al desarrollo del síndrome metabólico. Las mutaciones en el gen PPAR γ están vinculadas a obesidad, diabetes y dislipidemia.¹³

La resistina es una hormona del tejido adiposo con impacto significativo sobre la resistencia a la insulina y la homeostasis de la glucosa. Sus tejidos diana son el tejido adiposo, el músculo esquelético, hígado y cerebro. Su suministro genera hiperglucemia y resistencia a la insulina. Su secreción por el tejido adiposo está regulada por tiazolidinodionas (ligandos específicos de los receptores PPAR γ). Los antagonistas de PPAR γ tienen un efecto beneficioso sobre la resistencia a la insulina. Ratones *knockout* para el gen PPAR γ 2, sometidos a dieta alta en grasas, presentan hipertrofia de adipocitos, pero no una mayor resistencia a la insulina que los sometidos a una dieta normal. Se ha sugerido que PPAR γ 2 está asociado a los efectos adversos de dietas ricas en grasas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

El receptor PPAR γ 2 Pro12Pro es activado por proliferadores de peroxisomas, el cual protege contra la ubicación de la grasa ectópica en músculo esquelético, cardiomiocito, células beta del páncreas, hepatocito y riñón. Mediante la acción de estos receptores se eleva selectivamente la actividad de la Acil-CoA oxidasa, la carnitil-palmitoil-transferasa y, paralelamente, la termogénesis inducida por estimulación selectiva de la proteína desacopladora UCP.^{11,13}

Los ácidos grasos polinsaturados omega-3 y omega-6 disminuyen la acumulación grasa en el miocardio y en las células beta del páncreas, mediante su acción sobre los PPAR γ 2 Pro12Pro; así mejoran la insulino-sensibilidad. Esto significa que la presencia de este receptor (determinada genéticamente) convierte de hecho a algunos individuos susceptibles y capaces de modular la deposición de grasa ectópica en estas localizaciones y relativamente resistentes a la intolerancia a la glucosa. Este es un ejemplo típico de la nueva línea de nutrigenética. Sin embargo, en la población caucásica es muy frecuente el polimorfismo PPAR γ 2

Pro12Ala, en el cual se sustituye el aminoácido prolina (Pro) por la alanina (Ala) en el loci de este PPAR γ 2.

Este polimorfismo se presenta en 15 a 20% de hombres caucásicos, los cuales tendrían, ya de hecho, una predisposición determinada genéticamente, para la no-respuesta a los moduladores de la redistribución de la grasa ectópica. Esto significaría que 15 a 20% de la población caucásica es susceptible de no responder al suministro de ácidos grasos polinsaturados (PUFA), no se produce la elevación de la beta oxidación de los ácidos grasos que ellos suelen generar, ni en el miocito, el hepatocito o las células beta del páncreas. Esta población, siempre tiene una susceptibilidad incrementada a la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Este es un ejemplo típico de cómo una modificación genética tiene influencia determinante sobre la prevalencia futura de síndrome metabólico y afecciones cardiovasculares.¹⁴

La elevación del efecto lipotóxico de los ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans a nivel de la célula beta del páncreas se comprobó en 56 sujetos con sobrepeso corporal en Uruguay, sin antecedentes de diabetes tipo 2, sin tratamiento medicamentoso alguno y con dieta. Se sometió a todos a una dieta rica en dichos ácidos grasos. Se observaron modificaciones del metabolismo glucídico y lipídico en 50% de los sujetos con polimorfismo PPAR γ 2 Pro12Ala, mientras que sólo aparecieron en 10% de los sujetos que no tenían ese polimorfismo. Éste es un ejemplo típico de la nueva línea de nutrigenética.¹⁴

Se han documentado evidencias adicionales de este tipo sobre el polimorfismo de apo E y el aumento del colesterol del alelo épsilon-4 (más elevado en poblaciones con alta ingestión de grasas [Finlandia] que en Japón o Sudán). También se ha informado sobre una asociación entre un polimorfismo en el gen receptor de LDL e hipertensión, pero sólo en sujetos con sobrepeso u obesos, sobre la presencia simultánea de la variante 3826G de la UCP y la variante Arg64 del receptor β_3 -adrenérgico asociada a la ganancia de peso en diferentes poblaciones y sobre una fuerte asociación entre peso corporal, IMC, circunferencia de cintura y el polimorfismo Gln27Glu del gen receptor β_2 -adrenérgico en sujetos sedentarios, pero no en activos.¹⁵

El primero en popularizar el concepto de enfermedades del adulto de origen fetal (FOAD) fue el Dr. David Barrer; el concepto ha recibido considerable atención. La hipótesis de FOAD sostiene que durante el desarrollo temprano existe un profundo impacto de riesgo para desarrollar enfermedades en la vida adulta: peso bajo, pobre crecimiento fetal y pobre nutrición se han ligado a enfermedad coronaria, hipertensión, obesidad y resistencia a la insulina, hasta la fecha múltiples estudios han podido replicar estos resultados.¹⁶

Posibles integradores moleculares de sistemas circadianos y metabólicos en el CNS

Ciertos análisis moleculares de la interacción entre las vías metabólicas y circadianos han surgido principalmente de estudios en el hígado y otros tejidos periféricos, pero aún es incierto si mecanismos similares también acompañarían estos procesos dentro del cerebro. Una pregunta es si los metabolitos específicos que varían de acuerdo con la hora del día y estado nutricional (ayuno frente a la alimentación), también pueden afectar la función de detección de energía. Por ejemplo, la oscilación de 24 h en los niveles de glucosa y FAs puede influenciar la expresión de genes circadianos y rítmica transcripcional dentro de las neuronas hipotálamo implicadas en la homeostasis de glucosa, ingesta de alimentos y gasto de energía.

La perturbación de la homeostasis metabólica con una dieta alta en grasas es suficiente para alterar la longitud de periodo y amplitud de actividad locomotora. Estas observaciones indican que los cambios en el metabolismo de FA, *per se*, pueden alterar la función del gen de reloj dentro de las neuronas marcapasos SCN o interrumpir la comunicación entre escena y escena extra de neuronas. Factores nutrientes adicionales que participarían en oscilaciones circadianas de las neuronas de la escena y escena extra incluyen AMPK, SIRT1 y blanco mamífero de rapamicina (mTOR).

La AMPK hipotálamo está regulada por el estado de nutrientes y hormonas como la leptina e insulina (7) y la manipulación de su expresión altera el peso de cuerpo y la ingesta de alimentos; sin embargo, todavía se desconoce el impacto de la AMPK en control de CNS de comportamiento locomotor y ritmos fisiológicos. NPY y cobertura POMC neurona específica de la subunidad de $\alpha 2$ de AMPK, resultados en fenotipos magros y obesos, respectivamente, por lo que será interesante saber si AMPK también participa en la actividad de sincronización y alimentación a través de acciones dentro de estos grupos celulares. SIRT1 también puede representar un mecanismo adicional de acoplamiento del flujo de nutrientes con actividad rítmica de las neuronas hipotálamo, como la detección de nutrientes deacetilasa está presente dentro de las neuronas del arco y DMH/LHA.

Un mediador potencial final involucrado en la detección de la energía y la función circadiana en la CNS es mTOR, un regulador de la síntesis de proteínas presentes en las neuronas de arco; modula la ingesta de alimentos. El mTOR se expresa también dentro de las neuronas marcapasos de la escena, donde su expresión es activada por la luz. Además, la activación de mTOR provoca fase restablecimiento del SCN, mientras que la inhibición de mTOR altera ligera inducción del gen periodo dentro de la escena del animal intacto. Así, el metabolismo de aminoácidos

puede participar en el arrastre del reloj maestro y en la organización temporal de la alimentación.¹⁸

La directa evidencia genética en seres humanos ha vinculado el reloj molecular con sueño, a través de la clonación posicional de mutaciones que causan el síndrome de fase de sueño familiar de avanzada, que se caracteriza por la aparición precoz de sueño y despertar. En la población general, los estudios de observación han encontrado que sueño corto, privación de sueño y pobre calidad del sueño están asociadas a la diabetes, síndrome metabólico, hypoleptinemia, aumento del apetito y obesidad. Un estudio reciente mostró que sueño-duración se correlaciona con la magnitud de la pérdida de peso como grasa, en respuesta a la restricción calórica; traviesas de cortos parecen tener más dificultades para perder grasa en comparación con traviesas de largos a pesar de una cantidad similar de pérdida de peso.

La narcolepsia (un trastorno del sueño en el que los pacientes se presentan con extrema somnolencia diurna debido a la pérdida de neuronas productoras de hipocretina) se ha asociado con IMC elevado y aumento de la incidencia de obesidad.

El NES (*night eat syndrome*) es otra instancia que interrumpe los patrones rítmicos de dormir y comer correlato con alterado metabolismo y obesidad. Pacientes con NES consumen mucho más de su ingesta diaria de energía durante la noche, aunque su ingesta de alimentos diaria total es similar a la de los sujetos de control. También tienen ritmos anormales de hormonas metabólicas, incluyendo aumento nocturno, disminución de leptina, un cambio de fase en insulina, cortisol y la grelina e invertido 24 h el ritmo de glucosa en la sangre. Curiosamente, el patrón nocturno de comer observado en los pacientes NES es una reminiscencia de alteraciones de la alimentación en el ratón mutante del reloj. Estos animales exhiben mayor alimentación durante el periodo normal de sueño junto con mayor susceptibilidad a la obesidad inducida por la dieta.^{17,18} Un objetivo importante es determinar si las consecuencias adversas metabólicas del sueño-pérdida (y alteraciones de alimentación) son debido a los ritmos circadianos interrumpidos *per se*, el sueño alterado o alguna combinación de los dos. No obstante, las anteriores observaciones en humanos demuestran esa sincronización de alimentación, ayuno y activo y periodos de descanso con la constancia de peso de cuerpo de influencias ambientales ciclo luz/oscuridad.

MICROBIOMA INTestinal Y OBESIDAD

Información reciente sugiere que la flora microbiana intestinal podría desempeñar un papel importante en la obesidad y enfermedades relacionadas (Figura 1).

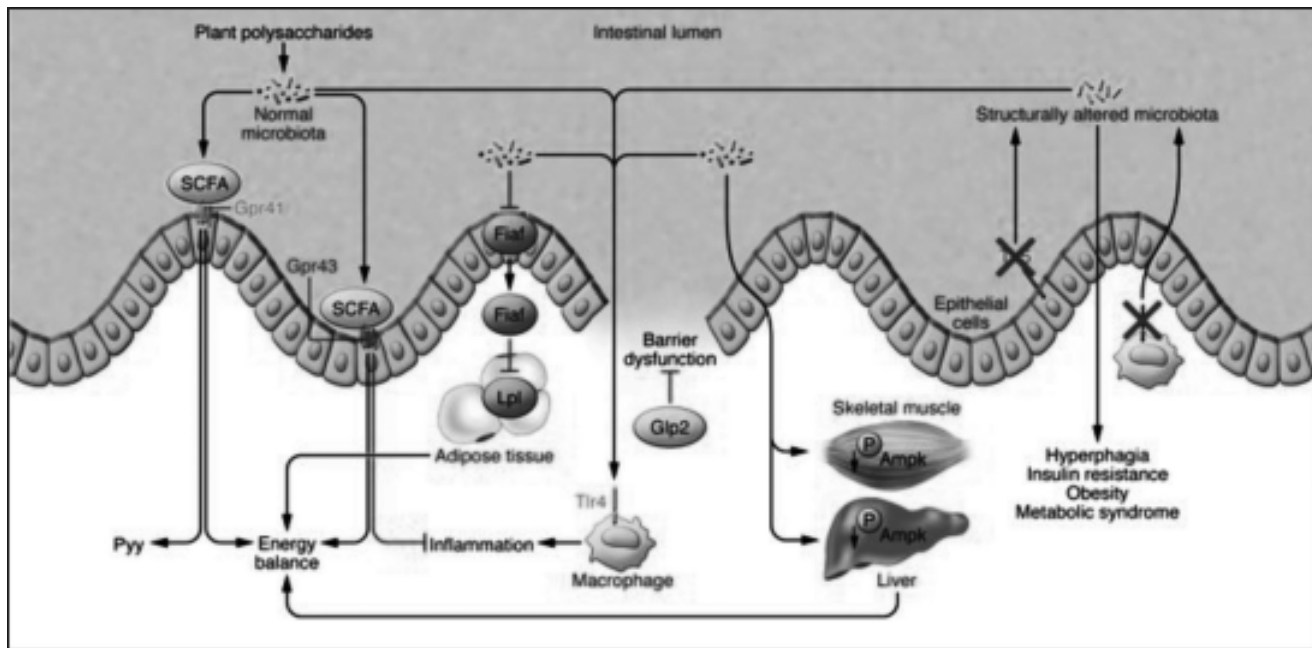


Figura 1. La microbiota regula las funciones metabólicas. Fuente: Tilg, et al.¹⁹

El intestino humano alberga una comunidad microbiana enormemente compleja, diversa y vasta, denominada microflora intestinal o microbiota. La microbiota del intestino humano constan de al menos 1,014 bacterias y archaea, compuesto de aproximadamente de 1,100 especies prevalentes, con aproximadamente 160 especies por persona. En su totalidad, la microflora, se estima, contiene 150 veces más genes que nuestros propios genomas. Además de aportar importantes funciones beneficiosas (por ejemplo, digestión de polisacáridos de la planta, lo contrario, indigesto), este ecosistema independiente tiene un enorme potencial para las interacciones fisiológicas y patológicas con el anfitrión; la microbiota impulsa el desarrollo del sistema inmunitario mucoso y sistémico, y controla la regeneración del epitelio intestinal.¹⁹

La microbiota intestinal beneficia al huésped de muchas maneras, entre ellas, contribuye a la capacidad de extraer calorías –de lo contrario, indigeribles–, polisacáridos comunes en la dieta a través de enzimas como hidrolasas glucósido y otros que no están codificados en el genoma humano. Estudios en ratones libres de gérmenes revelan que la microbiota intestinal aumenta la adiposidad principalmente por la extracción de energía, aumento de alimentos y regulando el almacenamiento de grasa; ratones libres de gérmenes están protegidos de obesidad y síndrome metabólico. Específicamente, la convencionalización (restauración de la flora intestinal convencional) de ratones libres de gérmenes resultó en un aumento sustancial de la grasa

corporal, triglicéridos hepáticos, glucosa plasmática en ayunas y resistencia a la insulina. La presencia de una población microbiana mejora la absorción intestinal de monosacáridos, resultando en un aumento de lipogénesis *de novo* y acumulación de triglicéridos hepáticos y tejido adiposo.

Aparte de los efectos generales de la microbiota sobre la utilización de alimentos, se ha reportado que los ratones ob/ob cosechan energía de los alimentos más eficientemente que animales salvajes tipo magro. Un análisis de secuenciación de metagenómicos y reconstrucción de la vía metabólica de la flora intestinal distal de los ratones ob/ob revela que los cambios en la abundancia relativa de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* estaban asociados con un conmutador en el potencial metabólico de la microbiota que confiere la tripa ob/ob microbiome una mayor capacidad para cosechar energía de la dieta. Este rasgo de la obesidad era transmisible a través de trasplantes fecales de obesos (en comparación con obesos) a ratones libres de gérmenes. Los ratones OB/ob también albergan más archaea metanogénica, que puede aumentar la eficiencia de la fermentación bacteriana a través de la eliminación de H₂.¹⁹ Estudios con *Methanobrevibacter smithii* y *Bacteroides thetaiotaomicron* revelan que la co-colonización no sólo mejora la eficiencia, sino también cambió la especificidad de la fermentación de polisacáridos bacterianos, aumentó la adiposidad en comparación con ratones colonizados con cualquier organismo solo.

Diversos caminos del huésped, procedentes principalmente de las células epiteliales, se han caracterizado en los últimos años porque pueden mediar los efectos de la microbiota sobre el metabolismo. Estos factores incluyen la Fiaf, Ampk, Gpr41, Gpr43, Glp2, el sistema endocannabinoide y más. La interacción de la microbiota intestinal con el huésped y su regulación mutua, se convertirá en uno de los temas importantes de la investigación biomédica y proporcionará más información en la interfaz de microbiota, metabolismo, síndrome metabólico y obesidad. Una mejor comprensión de la interacción entre ciertas dietas y el microbioma del intestino humano debe ayudar a desarrollar nuevas directrices para la alimentación de los seres humanos en distintos momentos en su vida, ayudar a mejorar la salud humana global y establecer los medios para prevenir o tratar diversas enfermedades relacionadas con la alimentación.

Por último, la mayoría de los datos discutidos aquí se basan en estudios murinos, comúnmente utilizando animales genéticamente libres de gérmenes. Su relevancia en la biología humana requerirá mucho más investigación.

CONCLUSIÓN

Se han identificado nueve loci de formas mendelianas de obesidad no sindrómica y 58 loci sólidamente se han asociado con obesidad poligénica, pero estos loci explican una pequeña fracción de la heredabilidad para la obesidad. Esta información reciente pone en evidencia que las poblaciones incluidas en el cambio de hábitos de las últimas 2-3 generaciones del ser humano, están equipadas de desigual forma con un genoma diferente para afrontar el cambio. Los programas de intervención que se estructuren para sobrepeso corporal de poblaciones deben considerar estas diferencias genéticas.

Parece que estamos sólo en el fin del comienzo de la búsqueda de variantes genéticas que predisponen a la obesidad. Tecnologías y metodologías innovadoras se presentaron detalladamente aquí con optimismo, y no cabe duda de que se vivirán prolíficos descubrimientos en la genética de la obesidad humana en los próximos años. El tiempo necesario para pasar de descubrimientos científicos a aplicaciones clínicas es a menudo subestimado, pero en el largo plazo, ayudará a la exhaustiva disección genética de la obesidad para caracterizar los mecanismos de la enfermedad, proporcionar nuevos objetivos para el diseño de fármacos y conducir a un eficiente diagnóstico, tratamiento y prevención de la obesidad.

REFERENCIAS

1. Estrategia y plan de acción regionales sobre la nutrición en la salud y el desarrollo, 2006-2015. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Washington, D.C.:47o. Consejo Directivo. 58a. Sesión del Comité Regional. CD47/18; 2006.
2. McMille C, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity and programming. *Physiol Rev* 2005; 85: 571-633.
3. Preventing childhood obesity. Health in the balance. Committee on prevention of obesity in children and youth. Food and Nutrition Board. Board on Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine of the National Academies. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2005. ISBN 0-309-09315-5.
4. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *L7*
5. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA* 1986; 256(1): 51-4, *ancet* 2011; 377(9765): 557-67
6. Mustelin L, Silventoinen K, Pietilainen K, Rissanen A, Kaprio J. Physical activity reduces the influence of genetic effects on BMI and waist circumference: a study in young adult twins. *Int J Obes* 2009; 33(1): 29-36.
7. Malis C, Rasmussen EL, Poulsen P, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Astrup A, Vaag AA. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obes Res* 2005; 13(12): 2139-45.
8. Jarick I, Vogel CI, Scherag S, Schafer H, Hebebrand J, Hinney A, Scherag A. Novel common copy number variation for early onset extreme obesity on chromosome 11q11 identified by a genome-wide analysis. *Hum Mol Genet* 2011; 20(4): 840-85.
9. Choquet H, Meyre D. Molecular basis of obesity: current status and future prospects. *Curr Genomics* 2011; 1232(3): 154-68.
10. Fenech M. Genome health nutrigenomics: nutrition and the science of optimal genome maintenance. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13(Suppl.): S15.
11. Stover P. Influence of human genetic variation on nutritional requirements. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(Suppl.): S436-S442.
12. Palou A, Bonet ML, Picó C. Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med Univ Navarra* 2004; 48(2): 36-48.
13. Hegele RA, Cao H, Harris SB. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 P12A and type 2 diabetes in



- Canadian Oji-Cree. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2014-9.
14. Pisabarro RE, Sanguinetti C, Stoll M, Prendez D. High incidence of type 2 diabetes in peroxisome-proliferator-activated receptor gamma 2 Pro12Ala carriers exposed to a high chronic intake of trans fatty acids and saturated fatty acids. *Diabetes Care* 2004; 27(9): 2251-2.
15. Hernández T, Ruiz-Álvarez V. Obesidad, una epidemia mundial. Implicaciones de la genética. *Rev Cub Invest Biomed* 2007; 26(3).
16. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2011; 41(6): 158-76.
17. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon J. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474(7351): 327-36.
18. Huang W, Moynihan-Ramsey K, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest* 2011; 121(6): 2133-41.
19. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2011; 121(6): 2126-32. Doi: 10.1172/JCI58109 [Epub 2011].

Solicitud de sobretiros:

Dra. Sonia Chávez
Servicio de Investigación
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
C.P. 07760, México, D.F.
Correo electrónico:
soncargen@yahoo.com.mx