
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Genoma y ambiente en la génesis de la obesidad.

Genome and environment in obesity genesis.

Rolando A. Hernández Fernández.

Resumen

En las últimas décadas la obesidad se ha convertido en una epidemia mundial. Representa un factor de riesgo para condiciones con una alta mortalidad, como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer. Este artículo pretende poner al día las causas principales de su origen así como la relación entre el ambiente y el genoma en su desarrollo.

Palabras clave: Obesidad, control de apetito, peso corporal, leptina, receptor de leptina, proopiomelanocortina, prohormona convertasa, receptor 4 de melanocortina.

Abstract

In the last decades obesity has become a world epidemic. Obesity represents a risk factor for high-mortality conditions, as cardiovascular diseases, diabetes and cancer. This paper aims to update its main origin causes, as well as the relation between environment and genome in their development.

Keywords: Obesity, appetite control, body weight, leptin, leptin receptor, proopiomelanocortin, prohormone convertase, melanocortin 4 receptor.

Introducción

El par genoma ambiente es determinante en la existencia de los seres vivos, entre ellos los humanos. En él se expresa el par dialéctico de la posibilidad y la realidad. Todas las características vitales existen como posibilidad en el genoma y el ambiente realiza el tránsito hacia la realidad de una forma tan peculiar que, con la excepción de los gemelos univitelinos, no existen dos seres humanos iguales. Por lo tanto, las interacciones entre los miembros de ese par son determinantes en la regulación del peso corporal, una característica sobresaliente en el mantenimiento de la vida.

La obesidad constituye una condición demasiado frecuente en el mundo contemporáneo y su manifestación fenotípica fundamental es el aumento del peso corporal debido al incremento de los depósitos de lípidos en el tejido adiposo. En el año 2007 la mayoría de los adultos en Estados Unidos y muchos países desarrollados eran sobrepesos u obesos. Se estima que 1 600 millones de adultos en todo el mundo presentan un estado de sobrepeso (Índice de masa corporal [IMC] $> 25 \text{ kg m}^{-2}$) y 400 millones son obesos (IMC $> 30 \text{ kg m}^{-2}$).¹

Durante muchos años se ha discutido si existen factores genéticos que dictan la aparición de la obesidad o si se trata solamente del resultado de una conducta

determinada exclusivamente por el ambiente. En este trabajo exponemos una panorámica actualizada sobre los factores genéticos y ambientales en el origen de la obesidad. Primero se hará un breve resumen de los mecanismos que regulan el peso corporal, después un análisis de las condiciones ambientales que favorecen el sobrepeso y por último una descripción de los elementos genéticos demostrados en la génesis de la obesidad.

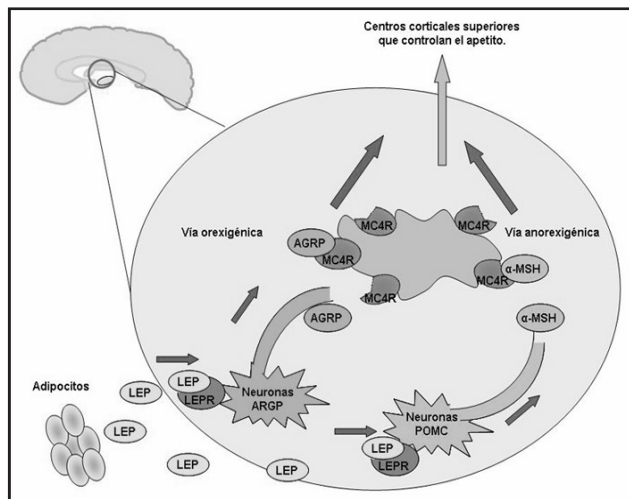
Regulación del peso corporal

Los dos factores fundamentales que determinan el peso corporal son la ingesta calórica y el gasto energético. Aún en estado de reposo absoluto el organismo consume una cantidad apreciable de energía en la realización de funciones vitales. El mejor indicador del estado de equilibrio entre esos dos factores es el peso corporal. No es de extrañar que durante la evolución se hayan creado mecanismos capaces de regular el peso corporal. Como la principal amenaza para la vida es la pérdida de peso por la limitación de alimentos estos mecanismos se han desarrollado en la dirección de evitar la pérdida de peso, aún con cierto grado de limitación de la ingesta. Estos mecanismos no son igualmente efectivos en evitar el aumento de peso, sino que más bien lo favorecen, pues disponer de buenas reservas energéticas es una garantía de

Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Titular. Departamento de Bioquímica del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana. Cuba.

sobrevivencia en los tiempos de escasez. El centro de regulación del peso corporal se encuentra en el hipotálamo y especialmente en su núcleo arqueado. Existen dos grupos de neuronas que se diferencian por la elaboración y secreción de mensajeros que intervienen en la regulación del apetito. Uno de ellos produce el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con Agouti (AGRP del inglés *AGouti Related Protein*) y por ello son denominadas neuronas NPY/AGRP y el segundo grupo es productor de pro-opio-melanocortina (POMC) y un transcripto relacionado con la anfetamina y la cocaína (CART del inglés *Cocaine- and Amphetamin-Related Transcript*) y nombradas neuronas POMC/CART.² Las primeras son estimuladoras del apetito (orexigénicas) y las segundas inhibitoras (anorexigénicas). Del funcionamiento armónico de estos dos grupos depende la intensidad del apetito y de éste el peso corporal. A la zona central del núcleo arqueado llegan las señales sobre el estado energético del organismo. A nivel sistémico la señal más importante es la leptina, una proteína segregada por el tejido adiposo cuyos niveles en sangre se relaciona con varios factores, de los cuales el más importante es el número de adipocitos y su contenido en lípidos. El otro componente del sistema es la insulina. Estas dos señales son anorexigénicas pero su acción es más efectiva a largo plazo. La estimulación por la insulina o la leptina en el núcleo arqueado activa las neuronas POMC/CART e inhibe las NPY/AGRP. Una revisión documentada sobre la regulación del apetito ha sido publicada recientemente.³ Un resumen de los mecanismos reguladores del peso corporal se representa esquemáticamente en la figura 1.

Figura 1. Control del peso corporal por el hipotálamo.



El aumento en el número o tamaño de los adipocitos estimula la secreción de la leptina (LEP) que viaja por la sangre hacia el hipotálamo. Dos tipos de neuronas hipotalámicas tienen receptores para leptina (LEPR), las que producen el péptido relacionado con agouty (AGRP) y las que producen pro-opiomelanocortina (POMC). Las primeras desencadenan vías que estimulan el apetito pero son inhibidas por la leptina, mientras que las segundas mediante la hormona estimulante de melanocitos de tipo alfa (α -MSH) inhibe el apetito y es estimulada por la leptina. La reducción del apetito debe provocar una disminución de la ingesta y con ello la tendencia a disminuir el peso, lo cual inhibe la secreción de la leptina y se estimula el apetito, y así sucesivamente se va regulando el peso corporal.

El aparato digestivo representa la puerta de entrada de los alimentos y debido a ello presenta una intensa y diversa actividad endocrina relacionada con el control del apetito y el peso corporal. El estómago y la primera porción del duodeno segregan un péptido llamado grelina, que parece ser el único factor estimulante del apetito. La secreción de grelina tiene un pico máximo aproximadamente una hora antes de la comida y cae bruscamente una hora después. El resto de los péptidos segregados por el tubo digestivo tienen un efecto anorexigénico. Entre ellos tenemos péptidos YY segregados por el intestino en el estado postprandial (especialmente PPY₁₋₃₆ y PPY₃₋₃₆); la obesostatina que suprime el apetito, inhibe la contracción yeyunal y produce pérdida de peso; el péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1 del inglés *Glucagon-Like Peptide*) que entre otras acciones inhibe el vaciamiento gástrico; la oxintomodulina que inhibe la secreción y vaciamiento gástricos; y por último la colecistokina que ha sido considerado clásicamente como un signo de saciedad. Recientemente se ha publicado una revisión sobre los péptidos del aparato digestivo.⁴ Toda esta trama de péptidos actúan sobre los núcleos del hipotálamo y determinan la excitación o inhibición de los grupos de neuronas, unas veces las orexigénicas y otras las anorexigénicas. Recientemente se ha comenzado a encontrar evidencias de la participación genética en el control del peso corporal. Jacquemont *et al.*⁵ ha mostrado que el estado hemicigótico de un segmento de ADN de ~ 600 kb de la región 16p11.2 donde se ubican 28 genes está fuertemente asociada con obesidad mórbida muy penetrante asociado con hiperfagia e incapacidades intelectuales. Sin embargo, la duplicación recíproca de mismo ADN se manifiesta por bajo peso con

defectos del crecimiento e incapacidad intelectual.

El ambiente obesogénico

En su estado primitivo el hombre era una animal que recolectaba alimentos y cazaba. Con el comienzo de la actividad agrícola y después con la domesticación y cría de animales para su consumo, la actividad física que garantizaba la alimentación disminuyó. La formación de las ciudades y el desarrollo del mercado acercaron los alimentos a los no productores directos, dedicados a faenas de poco consumo energético. En la misma medida que la producción de alimentos fue haciéndose más eficiente la actividad humana en su búsqueda fue disminuyendo cada vez más.

A todo lo anterior se añaden las comodidades de la vida moderna que imperceptiblemente reducen la actividad física. Ya no se camina, se usa el ómnibus o el automóvil, no se va al cine pues las películas se ven en la televisión, no hay que escribir grandes cartas e ir a la oficina de correos pues para eso existe el teléfono y recientemente el correo electrónico. Muchas labores que antes se hacían manualmente han alcanzado un alto grado de automatización.

Por otra parte, los alimentos están cada vez más al alcance de la mano y entre ellos los que poseen un alto contenido calórico que por lo demás suelen ser más baratos que los de alto contenido en proteínas. Esto ha hecho que en los últimos años la obesidad ha ido dejando de ser un problema exclusivo de los países desarrollados para emerger con fuerza en los países pobres. Esta situación ha sido denominada por algunos expertos como “un ambiente obesogénico”. Para un documentado estudio sobre la epidemiología de la obesidad ver el documentado trabajo de Ogden y cols.⁶

Sin embargo, la conducta alimentaria humana es altamente compleja. En ella intervienen indicaciones sociales, estímulos olfatorios, visuales y auditivos; conductas aprendidas por imitación y la respuesta ante estímulos de gratificación social o personal como el placer que produce la ingestión de algunos alimentos (factor hedonístico). Por tanto son variadas las fuerzas que intervienen en la conducta nutritiva habitual como la palatabilidad, la mercadotecnia, la publicidad y el estatus socioeconómico entre otras. Todas estas señales nutricionales no homeostáticas son integradas en estructuras de orden superior como el sistema límbico que se sabe influye sobre el hipotálamo.⁷

Cuba no escapa a esta situación. En un estudio realizado recientemente por el Instituto de Nutrición se detectó que el 42,46 % de la población cubana tiene

sobrepeso ($IMC > 30 \text{ kg m}^{-2}$) siendo más frecuente en el sexo femenino (47,09 %) que en el masculino (37,65 %).

Esto resulta alarmante si se tiene en cuenta que la obesidad es un factor de riesgo importante para enfermedades que se ubican entre las primeras causas de muerte a los niveles mundial y nacional, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo II, los accidentes cardiovasculares y el cáncer.

Los genes y la obesidad

La existencia de síndromes genéticos como el Prader-Willi (Figura 2), el Bardet-Biedl y otros que entre sus manifestaciones clínicas tienen la obesidad y teniendo en cuenta que en un mismo ambiente obesogénico hay grupos poblacionales que son susceptibles a desarrollar una obesidad mucho más intensa ($IMC > 40 \text{ kg m}^{-2}$) que otros,⁸ ha hecho sospechar de la participación genética en la génesis de la obesidad.

Figura 2. Obesidad de origen genético.



La foto muestra un adolescente con un síndrome Prader-Willi donde puede observarse la obesidad extrema que caracteriza al síndrome.

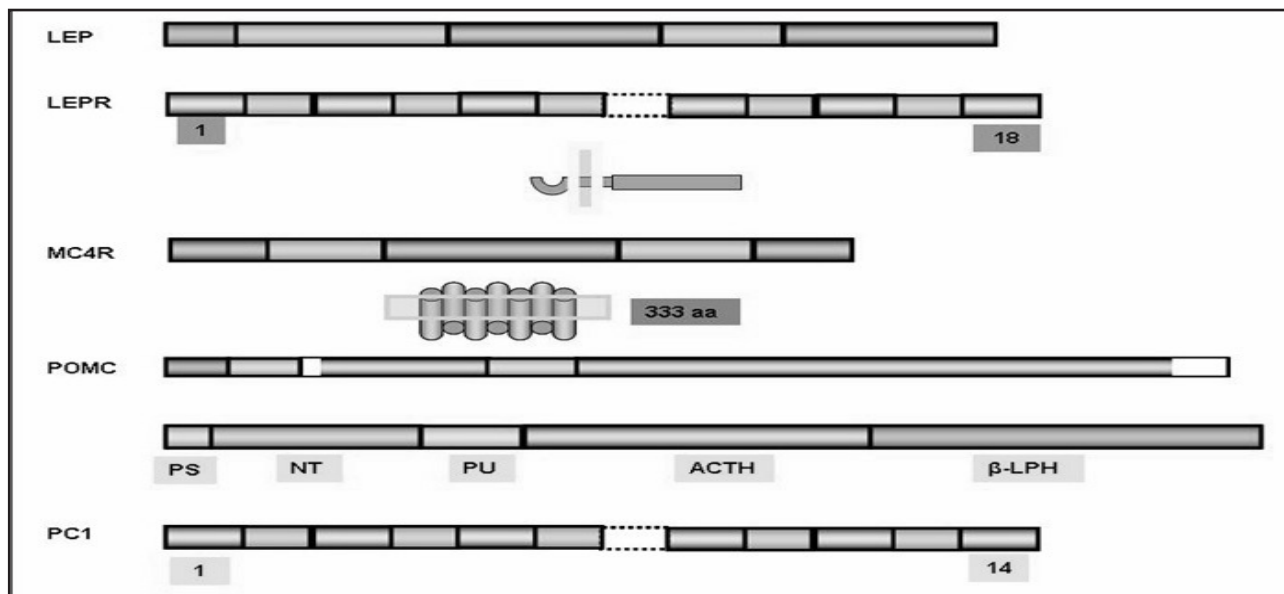
La mirada se dirigió hacia los genes cuyos productos están más implicados en los mecanismos reguladores del peso corporal. Estos “genes candidatos” fueron examinados en busca de alteraciones consistentes que pudieran explicar el fenotipo obeso a partir de esas anomalías.

De todos los genes examinados solamente se obtuvieron resultados con el LEP (de la leptina),

LEPR (receptor de la leptina), POMC (de la pro-opiomelanocortina), el PC1 (prohormona convertasa 1), MC4R (receptor 4 de la melanocortina) y el SIM1 (Single minded) todos relacionados con el control

del apetito y el sistema de transducción del BDNF (del inglés *Brain-Derived Neurotrophic Factor*). Un resumen de la estructura y algunas características de estos genes se representa en la figura 3.

Figura 3. Estructura de los genes relacionados con la génesis de la obesidad.



Los exones están representados en magenta y los intrones en naranja claro. Las abreviaturas empleadas están definidas en el texto. Las líneas discontinuas en el gen LEPR indican que no se representan todos los exones. Para el gen POMC se representa además el ARN mensajero con sus dos productos primarios, la ACTH y la β-LPH.

Mutaciones en dos genes relacionados con la vía de transducción de señales de la leptina han sido identificadas como causa de obesidad genética. Ellos son LEP y LEPR.

La leptina es una proteína de 16 kDa que es segregada por el tejido adiposo. Sus niveles en sangre se correlacionan con el número y especialmente con el tamaño de los adipocitos. El gen de la leptina (LEP) fue localizado en 7q31.3 con una extensión de 650 kb y consta de tres exones separados por dos intrones; el primero de 10,6 kb y el segundo de 2,3 kb.⁹ La proteína está codificada en los exones 2 y 3. El promotor presenta varios sitios reguladores incluyendo CRE (del inglés *Cyclic AMP Response Element*), GRE (del inglés *Glucocorticoids Response Element*), SP-1 y CCATT/E (la E por enhancer = potenciador). El primer exón codifica la zona 5'-UTR del ARNm.

Las mutaciones en el gen LEP como causa de obesidad fueron descritas por primera vez en 1977 en una familia pakistaní con un borramiento de G133 que produce un cambio en el marco de lectura que origina una proteína truncada que no es segregada.¹⁸ Posteriormente se encontraron tres miembros de una familia turca con una mutación puntual (C→T) en el

codón 105 que también generaba un producto no apto para la secreción.¹⁰

Los niños con deficiencia de leptina tienen peso normal al nacimiento que aumenta rápidamente durante la primera infancia. Presentan hiperfagia que, en niños algo mayores, lleva a una conducta agresiva especialmente cuando se ven privados de alimentos. Este cuadro está asociado con hipotiroidismo hipotalámico e hipogonadismo hipogonadotrópico.

El receptor de leptina, cuyo gen está localizado en 1p31¹¹ se asemeja a los receptores de citocinas, con un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembranal y un dominio intracelular. La unión de la leptina al receptor promueve su dimerización y el reclutamiento de enzimas de la familia JAK (del inglés *Janus Kinase*) que fosforilan al receptor en sitios específicos que sirven para el reclutamiento de las proteínas de la familia STAT (del inglés *Signal Transducer and Activator of Transcription*) que son fosforiladas por las JAK. Las proteínas STAT fosforiladas forman dímeros que son transportados al núcleo celular donde se unen a promotores de genes específicos regulando la transcripción.

Solamente se ha descrito una mutación del gen LEPR

en una familia argelina en la cual se producía un empalme anormal del transcrito primario que daba lugar a una forma truncada del receptor que solamente presentaba el dominio extracelular. Esta forma era capaz de unirse a la leptina y circular en sangre. El cuadro clínico por deficiencias del receptor es similar al de la deficiencia de leptina.

Existen al menos tres genes cuyos productos intervienen en la transducción de señales de las melanocortinas cuyas mutaciones originan obesidad de origen genético. Son ellos POMC, PC1 y MC4R.

El gen POMC está localizado en la región cromosómica 2p23.3 y está formado por tres exones. El codón ATG se encuentra al inicio del segundo exón y el TGA en la parte final del tercero. Toda la prohormona está codificada en el exón 3. Este gen es uno de los pocos genes eucariontes que tiene carácter policistrónico.

La transcripción da origen a un ARNm que se traduce en un largo polipéptido que contiene varias zonas. En el extremo amino terminal aparece el péptido señal que indica que ese mensajero debe traducirse en ribosomas unidos al retículo endoplásmico. A continuación se encuentra el dominio aminoterminal que de acuerdo con su procesamiento puede dar origen a dos péptidos: el γ 3-MSH (del inglés *Melanocyte Stimulating Hormone*) o el γ 1-MSH. A continuación hay un péptido de unión seguido por la ACTH y termina con la β -LPH (del inglés *LiPotropin Hormone*). El procesamiento del polipéptido para dar origen a cada una de esas hormonas independientes tiene lugar mediante la acción de la PC1. Por su parte la ACTH puede ser escindida (también por PC1) en los péptidos α -MSH y CLIP (del inglés *Corticotropin-Like Intermediate lobe Peptide*) y el β -LPH se escinde en γ -LPH y la β -endorfina. Por último γ -LPH es escindido dando lugar a β -MSH.

Las mutaciones observadas en el gen pueden abolir la expresión total del gen o modificar específicamente alguno de los péptidos codificados en él.

La primera descripción de mutaciones en el gen POMC data de 1998. Krude¹² encontró un paciente heterocigótico compuesto para dos mutaciones sin sentido, esto es, que forman codones de terminación y otro homocigótico para una mutación en 5'-UTR que introducía un condón de iniciación fuera de fase de lectura e interfería con la iniciación de la traducción.

La deficiencia completa de expresión del gen se caracteriza por bajos niveles de ACTH circulante y por lo tanto existe también una hipocortisolemia. Esto da como resultado la aparición de hipoglicemia, ictericia persistente y susceptibilidad a las infecciones. Paradójicamente la hipocortisolemia se acompaña de

obesidad y no de pérdida de peso como es lo habitual y los pacientes tienen una hiperfagia incontrolable. La ausencia de MSH hace que los pacientes presenten piel pálida y pelo rojizo.

En una familia de heterocigóticos para el gen POMC el rasgo más característico fue el sobrepeso o la obesidad, mostrando que la falta de un alelo funcional es suficiente para el incremento del peso corporal.

En cuanto a mutaciones que alteran solamente uno de los péptidos, se ha identificado una mutación con cambio de lectura Tyr221Cys en β -MSH.¹³ Esta forma presenta disminuida su capacidad de unión al receptor MC4R y es incapaz de activar la vía de transducción de señales de ese receptor. Los niños con esta mutación presentaban obesidad e hiperfagia y aumento del crecimiento lineal, características de la deficiencia de MC4R. Estos estudios apoyan la idea de que el β -MSH desempeña una importante función en la homeostasis energética.

Las prohormonas convertasas (PHC) son serin-endopeptidasas que intervienen en el procesamiento de varias hormonas entre ellas la pro-opiomelanocortina, la proinsulina, el proglucagón y la progastrina. Su gen se ha localizado en la región cromosómica 5q15-q21 y está formado por 14 exones. La propia enzima es sintetizada como un zimógeno que experimenta dos eventos autocatalíticos, el primero en el retículo endoplásmico y el segundo dentro de las vesículas de secreción de la vía regulada generando una enzima totalmente activa de 66 kDa que se mantiene en los gránulos de secreción maduros.

Uno de los primeros casos descritos con alteraciones del gen PC1 consistía en un heterocigótico compuesto portando en uno de los alelos el cambio Gly593Arg que borraba uno de los sitios de corte proteolítico en el procesamiento de la enzima, mientras el otro alelo tenía un cambio A→C en la posición +4 del sitio donante del intrón 5 que daba como resultado un salto de exón con un corrimiento del marco de lectura y la aparición de un codón de terminación en el dominio catalítico de la enzima. Otras mutaciones han sido descritas posteriormente.

El fenotipo mutado se caracteriza por obesidad de aparición temprana, hipogonadismo hipogonadotrópico, hipoglicemia posprandial, hipocortisolemia y evidencias de defectos en el procesamiento de POMC y de la proinsulina. También puede aparecer disfunción del intestino delgado y elevados niveles de proglucagón y progastrina, evidenciando el papel de la enzima en el procesamiento de estas hormonas.

De los cinco receptores de melanocortina solo el 4

(MC4R) parece estar implicado en los mecanismos reguladores del apetito y el peso corporal.¹⁴ Se trata de un típico receptor acoplado a proteínas G, con el extremo aminoterminal hacia el espacio extracelular, un dominio transmembranal que atraviesa siete veces la membrana y el extremo carboxilo terminal citoplasmático. La proteína está formada por 333 aminoácidos y está totalmente codificada por un solo exón del gen que está localizado en la región cromosómica 18q22. El 80 % de las mutaciones asociadas a la obesidad se localizan en ese exón y producen una proteína incapaz de ser trasladada a la membrana plasmática.

Los estudios de prevalencia muestran que en la población general de personas de origen caucásico con IMC >30 kg m⁻² es de 1,0 % a 2,5 % con lo cual se convierte en la enfermedad genética más frecuente.¹⁵ El fenotipo mutado se caracteriza por una hiperfagia incontrolada que comienza desde el nacimiento y lleva al aumento de la masa grasa. Existe un crecimiento acelerado. A diferencia de los otros casos estudiados, en estos pacientes también se produce un aumento de la masa magra, de la mineralización del tejido óseo, por lo cual los pacientes suelen ser muy corpulentos. La mayoría muestra un aumento de los niveles de insulina en sangre. Se han descrito heterocigóticos obesos y otros que son solamente portadores, lo cual puede indicar la influencia de otros factores en el desarrollo de la obesidad.

Otro de los genes implicados en la génesis de la obesidad es SIM1 (del inglés *Single minded 1*) que ha sido localizado en la región cromosómica 6q16.3-q21 que codifica una proteína de 766 aminoácidos con masa molecular de 85 kDa y que actúa como un factor de transcripción específico del hipotálamo. La proteína presenta hacia la región N-terminal un dominio bHLH y dos dominios PAS (PAS1 y PAS2) y otro del tipo HST y hacia el extremo C-terminal una región rica en serina. Al parecer está implicada en los mecanismos de transducción de señales de alguno de los mediadores químicos que intervienen en el control del apetito. Holder *et al.*¹⁶ mostraron que en ratones este gen se expresa en el riñón en desarrollo y en el sistema nervioso central y es esencial en la formación de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo que, como ya fue mencionado participan en la regulación del peso corporal.

En los humanos el borramiento total o parcial de SIM1 trae como consecuencia la aparición, bien de un fenotipo similar al Prader-Willi, bien de una forma de obesidad de instalación temprana que está asociada con una excesiva ingestión de alimentos similar a la

hiperfagia observada en modelos en ratones.¹⁷

Existe, al menos, otra vía de transducción que participa en la regulación del peso corporal al nivel del sistema nervioso central. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF del inglés *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) regula el desarrollo, la sobrevivencia y la diferenciación de neuronas por medio de su receptor de alta afinidad Kinasa B relacionada con la tropomiosina (TrkB del inglés *Tropomyosin-Related Kinase B*). Se ha demostrado que su expresión se reduce durante el ayuno y su administración en ratones produce pérdida de peso. También está implicado en la memoria y otros aspectos conductuales.

Se ha reportado el caso de un niño con una mutación de cambio de lectura en TrkB con obesidad severa, deficiencia de la memoria a corto plazo y retardo del desarrollo.¹⁸ El descubrimiento de un inversión paracéntrica 46,XX, inv(11)(p13p15.3)¹⁹ donde se encuentra el locus BDNF, que anula su expresión, y que se manifestaba clínicamente por hiperfagia y obesidad así como deficiencias cognoscitivas y de memoria con conducta hiperactiva, ha puesto de manifiesto que la vía BDNF→TrkB también está implicada en la regulación del peso corporal.

En 2007 dos grupos identificaron el gen FTO (del inglés, *Fat and obesity associated*) que presentaba una variante inequívocamente asociado al IMC y con alto riesgo para la obesidad.²⁰ FTO se expresa en el cerebro con altos niveles en núcleos del hipotálamo implicados en la regulación del balance energético.

En estudios a grandes grupos de obesos solamente se ha podido relacionar el IMC y la obesidad con variantes del gen FTO. Esto puede interpretarse bien como que existen otros genes implicados en el proceso, bien que la mayoría de los obesos son producto de factores ambientales como el exceso de la ingesta calórica y la falta de actividad física.

Conclusiones

La obesidad es un problema al nivel mundial, especialmente por constituir un riesgo para la aparición de enfermedades con una alta mortalidad, como la diabetes mellitus tipo II, la hipertensión arterial, los accidentes cardiovasculares y el cáncer. La vida moderna con la facilidad para la adquisición de alimentos de alto contenido calórico y la tendencia cada vez más acentuada hacia el sedentarismo motivada por las comodidades de la civilización actual, contribuye a fomentar un ambiente cada vez más propenso al desarrollo de la obesidad, que algunos han denominado “ambiente obesogénico”.

En estos casos lo que más se ha recomendado es un cambio en el “estilo de vida”, es decir, modificar los hábitos alimentarios y de actividad y la llamada terapia de conducta. Los resultados de los diferentes procedimientos para modificar el estilo de vida han sido discutidos recientemente.²¹ En casos extremos el uso de medicamentos puede ser indicado aunque el paciente debe ser advertido de que el tiempo de tratamiento es prolongado aún con los mejores resultados.²²

La implicación genética en la génesis de la obesidad demostrada hasta el momento es limitada y es de

esperar que estudios poblacionales más amplios lo confirmen. La búsqueda de una terapia adecuada para los obesos de origen genético debe ser una línea de trabajo de los científicos del tema en los próximos años. Sin embargo, teniendo en cuenta que más del 90 % de los obesos no son de causa genética, las indicaciones en el sentido de ingerir una dieta balanceada y desarrollar ejercicios físicos sistemáticos siguen siendo válidas tanto para el tratamiento como para la prevención de la obesidad y con ella de sus complicaciones.

Referencias bibliográficas

1. Ahima RS. Obesity: Much Silence Makes a Mighty Noise. *Gastroenterology*. 2007;132:2085-2086.
2. Tolle V, Low MJ. In Vivo Evidence for Inverse Agonism of Agouti-Related Peptide in the Central Nervous System of Proopiomelanocortin-Deficient Mice. *Diabetes*. 2008;57:86-94.
3. Coll AP, Farooqi IS, O’Rahilly S. The Hormonal Control of Food Intake. *Cell*. 2007;129:251-262.
4. Wren AM, Bloom SR. Gut Hormones and Appetite Control. *Gastroenterology*. 2007;132:2116-2130.
5. Jacquemond S, Reymond A, Zufferey F, Harewood L, Walters R G, Kutalik Z, *et al*. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 11p11.2 locus. *Nature*. 2011;478:97-102.
6. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology*. 2007;132:2087-2102.
7. Niswender, KD, Beech BM. Obesity: Increasing Awareness of Novel Environmental Factors. *Diabetes*. 2008;57:1786-1787.
8. Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science*. 2003;299:856-858.
9. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T, *et al*. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem*. 1995;270:27728-27733.
10. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*. 1998;18:213-215.
11. Winick JD, Stoffel M, Friedman JM. Identification of microsatellite markers linked to the human leptin receptor gene on chromosome 1. *Genomics*. 1996;36:221-222.
12. 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;19:155-157.
13. Lee YS, Challis BG, Thompson DA, Yeo GS, Keogh JM, Madonna ME, *et al*. A POMC variant implicates β -melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metab*. 2006;3:135-140.
14. Yeo GS, Farooqi IS, Challis BG, Jackson RS, O’Rahilly S. The role of melanocortin signalling in the control of body weight: evidence from human and murine genetic models. *QJM*. 2000;93:7-14.
15. Larsen LH, Echwald SM, Sorensen TI, Andersen T, Wulff BS, Pedersen O. Prevalence of mutations and functional analyses of melanocortin 4 receptor variants identified among 750 men with juvenile-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:219-224.
16. Holder JL, Jr, Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Hum Molec Genet*. 2000;9:101-108.
17. Faivre L, Cormier-Daire V, Lapierre JM, Colleaux L, Jacquemont S, *et al*. Deletion of the SIM1 gene (6q16.2) in a patient with a Prader-Willi-like phenotype. (Letter) *J Med Genet*. 2002;39: 594-596.
18. Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, O’Rahilly S, Farooqi IS. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci*. 2004;7:1187-1189.
19. Gray J, Yeo GSH, Cox JJ, Morton J, Adlam A-L R, Keogh JM, *et al*. Hyperphagia, Severe Obesity, Impaired Cognitive Function, and Hyperactivity Associated With Functional Loss of One Copy of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene. *Diabetes*. 2006;55:3366-3371.
20. Loos, RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*. 2008;9:246-50.
21. Wadden TA, Butryn ML, Wilson Ch. Lifestyle Modification for the Management of Obesity. *Gastroenterology*. 2007;132:2226-2238.
22. Bray GA, Ryan DH. Drug Treatment of the Overweight Patient. *Gastroenterology*. 2007;132:2239-2252.