EDITORIAL

Genes y obesidad

M. Bueno Sánchez

An Esp Pediatr 1997;46:1-2.

La etiología de la obesidad es múltiple y diversa. Síndromes genéticos o endocrinos son responsables de un 1% de la obesidad infantil; el 99% restante se corresponde con el concepto de obesidad nutricional, simple o exógena[1].

Los principales factores etiológicos relacionados con la obesidad nutricional se agrupan en factores genéticos («Nature») y factores ambientales («Nurture»). Figueroa y cols.[2] revisaron las relaciones entre la conocida dialéctica *Nature versus Nurture*. El estudio de la interacción entre genes y ambiente constituye el campo de la epidemiología genética[3].

Clásicamente se han considerado diferentes argumentos para demostrar la influencia de los factores genéticos en el determinismo de la obesidad nutricional. Existen datos sobre un **gasto enérgetico** bajo en niños de tres meses de edad que desarrollaron ulteriormente obesidad, comparados con lactantes no obesos[4,5]. También se ha comprobado un reducido gasto energético en reservas de indios americanos del sudoeste, lo que sugiere una contribución de la agregación familiar.

El estudio de Stunkard y cols.[6] realizado en una muestra de 540 adultos daneses que fueron **adoptados** durante la infancia, estima que las influencias genéticas tienen una contribución importante en la adiposidad del adulto, en tanto que los factores ambientales familiares no tuvieron efectos aparentes. Esta investigación utilizó como parámetro definitorio de adiposidad el índice de masa corporal.

Los datos obtenidos por Bouchard[7] en una muestra de doce pares de gemelos idénticos adultos y sanos para determinar si había diferencia en la respuesta a largo plazo de la **sobrealimentación**, sugieren que la similitud observada entre gemelos y la variación en la ganancia de peso y la distribución de la grasa tiene una marcada influencia de los factores genéticos.

La **enzima lipoproteín-lipasa** es esencial en el tejido adiposo ya que hidroliza los triglicéridos circulantes, generando ácidos grasos indispensables para la síntesis de triglicéridos en el adipocito. Datos obtenidos por Reitman y cols.[8] en indios americanos Pima, sugieren la existencia de diferencias genéticas en la actividad y expresión de la enzima.

La búsqueda de **genes** relacionados con la obesidad nutricional se inicia con los hallazgos comunicados por Ingalls y cols. en el año 1950[9]. Estos autores identifican un defecto genético que origina obesidad morbosa y diabetes tipo II en ratones obesos endogámicos, que comen continuamente y alcanzan un peso tres veces superior al de ratones normales. Además, con experimentos en parabiosis en los cuales el ratón mutante homozigoto *ob/ob* y el normal se conectan en circulación cruzada, se consigue la reducción de peso y la disminución del apetito del ratón obeso. Estos hallazgos sugieren que el ratón *ob/ob* carece de un factor sérico que regula la ingesta de nutrientes y su metabolismo; el ratón *ob/ob* no puede producir leptina y es por ello que no frena su voraz apetito[10].

Friedman y cols., recientemente han identificado la posición y secuenciación del gen *ob* del ratón obeso y su homólogo humano[11]. El gen *ob* se expresa únicamente en el tejido adiposo marrón y blanco y codifica una proteína con 167 aminoácidos de 16 KD, denominada **leptina**, del griego *leptos* que significa delgado. Green y cols.[12] han mapeado el gen *ob* en el cromosoma artificial de levadura (YAC) en la región 7q31.3. El rol del gen *ob* en el hombre es sólo conocido parcialmente. En sujetos obesos se ha encontrado una expresión incrementada del ARNm de la leptina, que era un 80% más alta en obesos que en sus controles[13,14]. La expresión del gen *ob* es un 75% más alta en mujeres obesas que en hombres obesos, lo que sugiere la influencia de las hormonas sexuales en su regulación. Las tasas plasmáticas elevadas de leptina se correlacionan estrechamente con el índice de masa corporal (IMB) en roedores y en humanos[15,16]. Recientemente, se ha comprobado en niños obesos que el incremento de su adiposidad está directamente asociado con tasas plasmáticas elevadas de leptina[17].

También ha sido localizado el receptor hipotalámico de la leptina codificado por el gen *db*[18].

Los mecanismos hipotalámicos por los que la leptina disminuye el apetito y aumenta la actividad física no son bien conocidos, si bien datos recientes indican que los péptidos colecistoquinina (CCK) y el neuropéptido NPY pueden actuar como mediadores de señales para la leptina. Las concentraciones elevadas de leptina en adultos obesos, aun en presencia de un apetito aumentado y un gasto energético disminuido, sugieren la existencia de resistencia central a la leptina.

Otros genes relacionados con la obesidad en modelos experimentales con roedores son: el «diabetic» (*db*) situado en el cromosoma 4; el «yellow» (A^4) en el cromosoma 2; el «fatty» (*fat*) en el cromosoma 8; y, finalmente, el «tubby» (*tub*) en el cromosoma 7[19]. El ratón *db/db* tiene mutaciones en el receptor de leptina.

Aunque en la especie humana aún no se han comprobado mutantes del gen *ob*, este camino puede ser una fuente de futuras drogas antiobesidad[20]. Cabe deducir que al igual que en los

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

roedores, las mutaciones del gen *ob* originan apetito voraz y una importante disminución de la actividad física. Por ello, no es irreal especular que la administración de leptina debe hacer reversible la obesidad. No obstante, los datos actuales en obesos humanos recuerdan más la situación del ratón *db*/*db*, que la del *ob*/*ob*.

Sinha y cols. demuestran que la leptina tiene un ritmo de secreción con oscilaciones circadianas y ultradianas. También han comprobado que la mayoría de leptina circula en su forma libre en sujetos obesos, que presentarían resistencia a esta fracción; en sujetos magros, la leptina circula ligada a una proteína específica y no es eficaz en los receptores cerebrales para realizar sus acciones inhibitorias sobre la ingesta de alimentos en situaciones de suplencia adecuada o de deprivación[21,22].

Recientemente, Caro et al. sugieren que la leptina penetra en el cerebro mediante un sistema de trasporte saturable. La capacidad de transporte es más baja en personas obesas, originando un mecanismo de resistencia a la leptina[23].

En resumen, los descubrimientos del gen *ob*, de su producto la *leptina* y del receptor cerebral de ésta, amplían nuestro conocimiento sobre las bases moleculares de la obesidad nutricional y sobre los mecanismos que regulan la ingesta de alimentos y el peso corporal (Fig. 1). Todo ello podría conducir a nuevas estrategias terapéuticas en este importante problema de salud cada vez más frecuente en los países desarrollados[24].

Por ello, podría aceptarse con Bray, que asistimos a una nueva época en la interpretación de la obesidad: leptina y leptinomanía[25].

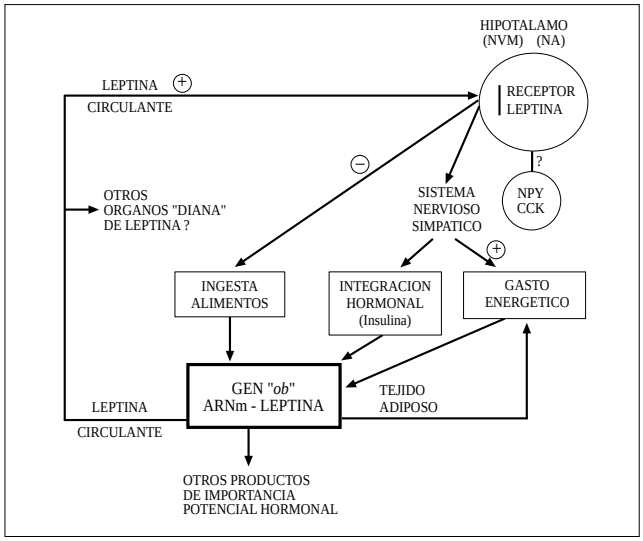

Figura 1. Mecanismo hipotético de regulación de la leptina. El tejido adiposo secreta la proteína *"ob"* (leptina) que circula por sangre, alcanzando a través de la barrera hematoencefálica, el núcleo ventromedial (NVM) del hipotálamo. La leptina precisa un receptor específico que es codificado por el gen *"db"*. Como consecuencia de este enlace se estimula al neuropéptido Y (NPY) en el "nucleus arcuate", lo que conlleva la supresión del apetito y el estímulo de la secreción de norepinefrina, a partir de las terminales del sistema nervioso simpático. La leptina puede tener, además, otros órganos diana. *(Lönnqvist F. QJ Med 1996;89:327-332).*

Bibliografía

1 Bueno M. Nutrición infantil y desarrollo de la obesidad. En: Borrajo E, López M, Pajarón M, Morán J (eds). Nuevas perspectivas en nutrición infantil. Madrid: Ediciones Ergon, 1995; págs. 475-484.

2 Figueroa-Colón R, von Alment TK, Suskind RM. Childhood Obesity: Nature versus Nurture. En: Giorgi PL, Suskind RM, Catassi C (eds). The Obese Child. *Pediatr Adolescence Med*, Basel, Karger 1992;**2**:1-20.

3 Sorensen TIA. The Genetics of Obesity. *Metabolism* 1995;**44**:4-6.

4 Roberts SB, Savage J, Coward WA y cols. Energy expediture and intake in infants born to lean and overweight mothers. *N Engl J Med* 1988;**318**:461-466.

5 Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC y cols. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1988;**318**:467-472.

6 Stunkard AJ, Sorensen TLA, Hanis C y cols. An Adoption Study of Human Obesity. *N Engl J Med* 1986;**314**:193-198.

7 Bouchard C. Heredity and regional fat distribution during growth. En: Human growth: Basic and clinical aspects. Hernández M, Argente J (eds). Amsterdam: Elsevier Sci Pub, 1992; págs. 227-232.

8 Reitman JS, Kosmakos FC, Howard BV y cols. Characterization of lipase activities in obese Pima Indians, decreases with weight reduction. *J Clin Invest* 1982;**70**:791-797.

9 Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, new mutation in house mouse. *J Hered* 1950;**41**:317-318.

10 Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetología* 1978;**14**:141-148.

11 Friedman JM, Leibel RD, Siegel DS, Walsh J, Bahary N. Molecular mapping of the mouse ob mutation. *Genomics* 1991;**11**:1054-1062.

12 Green ED, Maffei M, Braden VV y cols. The human obese (ob) gene: expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, genetic maps of chromosome 7. *Genome Res* 1995;**5**:5-12.

13 Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overeexpression of the obese (ob) gene in human obese subjects. *Nature Medicine* 1995;1:950-953.

14 Hamilton BS, Paglia D, Kwan AYM, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nature Medicine* 1995;**1**:953-956.

15 Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley R y cols. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine* 1995;**1**:1155-1161.

16 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A y cols. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New Engl J Med* 1996;**334**:291-295.

17 Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum Leptin Children With Obesity: Relationship to Gender and Development. *Pediatrics* 1996;**98**:201-203.

18 Tartaglia L, Dembski L, Weng X, Deng N y cols. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;**83**:1263-1271.

19 Anderson LB. Genes and Obesity. *Ann Med* 1996;**28**:5-7.

20 Lönnqvist F. The obese (ob) gene and its products leptin - a new route toward obesity treatment in man? *QJ Med* 1996;**89**:327-332.

21 Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Caro JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Inves*t 1996;**97**:1344-1347.

22 Sihna MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J y cols. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996;**98**:1277-1282.

23 Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, et al. Decreased cerebrospinal-fluid serum leptin ration in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;**348**:159-161.

24 Schwartz MW, Seeley RJ. The new biology of body weight regulation. *J Am Diet Assoc* 1997;**97**:54-58.

25 Bray GA. Leptin and leptinomania. *Lancet* 1996;**348**:140-141.