

M. Bueno

An Esp Pediatr 1998;49:558-560.

Recientes avances en el conocimiento de la homeostasis energética

Introducción

En los últimos años, la obesidad ha sido reconocida como un importante problema de salud en los países desarrollados.

Su prevalencia en la población adulta se sitúa en límites que oscilan entre el 10 y el 50%, en función de los criterios utilizados para su definición⁽¹⁾. Los datos del estudio NHANES III demuestran un aumento de su prevalencia en adolescentes del 5%, comparando los períodos 1976-1980 y 1988-1991⁽²⁾.

La obesidad nutricional es un desorden de etiología multifactorial en el que están estrechamente relacionados los factores genéticos y los ambientales, si bien las influencias de los cambios en el estilo de vida han hecho menos frecuente la obesidad genética originada por la acción de mutaciones de genes mayores⁽³⁾.

Hace menos de un año estudiábamos en un Editorial de Anales Españoles de Pediatría los avances en el conocimiento de genes candidatos al fenotipo obeso.⁽⁴⁾ En el último año el número de aportaciones científicas ha sido numeroso en este campo. En efecto, la búsqueda de genes relacionados con la obesidad nutricional, iniciada en el año 1950 por Ingalls et al.⁽⁵⁾, se ha visto notablemente incrementada, como se resume en la tabla I⁽⁶⁾.

La noción de que el cerebro regula la ingesta alimentaria es conocida desde la década de los cuarenta. Las prioridades actuales en la investigación de la obesidad humana se dirigen al mejor conocimiento de los factores “*estimuladores de la alimentación*”, como son el neuropéptido hipotalámico Y (NPY) y las denominadas **orexinas**, o por contra al estudio del factor “*inhibidor de la alimentación*” o **leptina**.

Extrapolando los datos que se conocen de diversos modelos experimentales, se estima que la obesidad humana es secundaria a una alteración de la regulación del sistema de asa central-periférica, que comprende corteza cerebral-hipotálamo-páncreas endocrino-corteza adrenal-tejido adiposo.

La leptina es una proteína expresada en el tejido adiposo blanco por el gen OB. Se trata de una auténtica hormona que actúa como mecanismo de retroalimentación negativo sobre el NPY y/o las orexinas. Ello permite mantener una homeostasis corporal normal entre ingesta y gasto energético (Fig. 1)⁽⁷⁾.

La acción de la leptina a nivel hipotalámico precisa de su acoplamiento a un receptor específico, expresado por el gen LEP-R,

Tabla I Designaciones y localizaciones de genes/regiones candidatos de obesidad

Gen candidato/región	Símbolo	Localización
Receptor leptina	LEPR	1p31
Factor α necrosis tumoral	TNFA	6p21.3
Leptina	LEP	7q32
Lipoproteín-lipasa	LPL	8p22
Carboxipeptidasa E	CPE	4q28
Receptor β -3-adrenérgico	ADRB3	8p11.1-p12
Prader-Willi	PWS	15q11-q13
Lipasa hepática	LIPC	15q21
Glucógeno sintetasa	GYS	19q13.3
Homólogo del ratón “Tubby”	TUB	11p15.4-p15.5
Homólogo del ratón “Agouti”	ASIP	20q11.2-q12
Proteína desacoplante	UCP1	4q31
Proteínas desacoplantes	UCP2, UCP3	11q13
Receptor γ activado proliferador peroxisoma	PPAR- γ	3p25
N/PY	NPYR5	4q31-32
Receptor a CCK	CCKAR	4p15.1
Receptor de melanocortina	MC3R	20q13
Receptor de melanocortina	MC4R	18q21.3-q22

que ha sido identificado en el cromosoma 1p31 humano.

Recientemente se han descrito dos niños, miembros de una misma familia, que estaban afectados de obesidad mórbida de comienzo precoz. En ambos casos se ha demostrado la presencia de una deleción en el codón 133 del gen de la leptina⁽⁸⁾. Estos casos son la primera evidencia genética de que la leptina es un importante regulador del balance energético en nuestra especie. Posteriormente, se ha estudiado una familia en la que varios de sus miembros, también afectados de obesidad mórbida de comienzo precoz, presentaban una mutación homocigota del gen LEPR. Estos pacientes eran del sexo femenino y tenían, además, retraso de la pubertad y deficiencia secretora de GH y de TRH⁽⁹⁾. La leptina se expresa, además, en otros tejidos, que no son objeto de este Editorial. Precisamente, su relación con la pubertad, se estudia en un Artículo Especial de este mismo número.

Las orexinas son dos nuevos neuropéptidos que activan receptores de membrana de las proteínas acopladoras G.

Estos péptidos se expresan exclusivamente en el hipotálamo lateral y posterior del cerebro de rata. La administración al ani-

Catedrático de Pediatría Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.
C/ Domingo Miral, s/n. 50009 Zaragoza

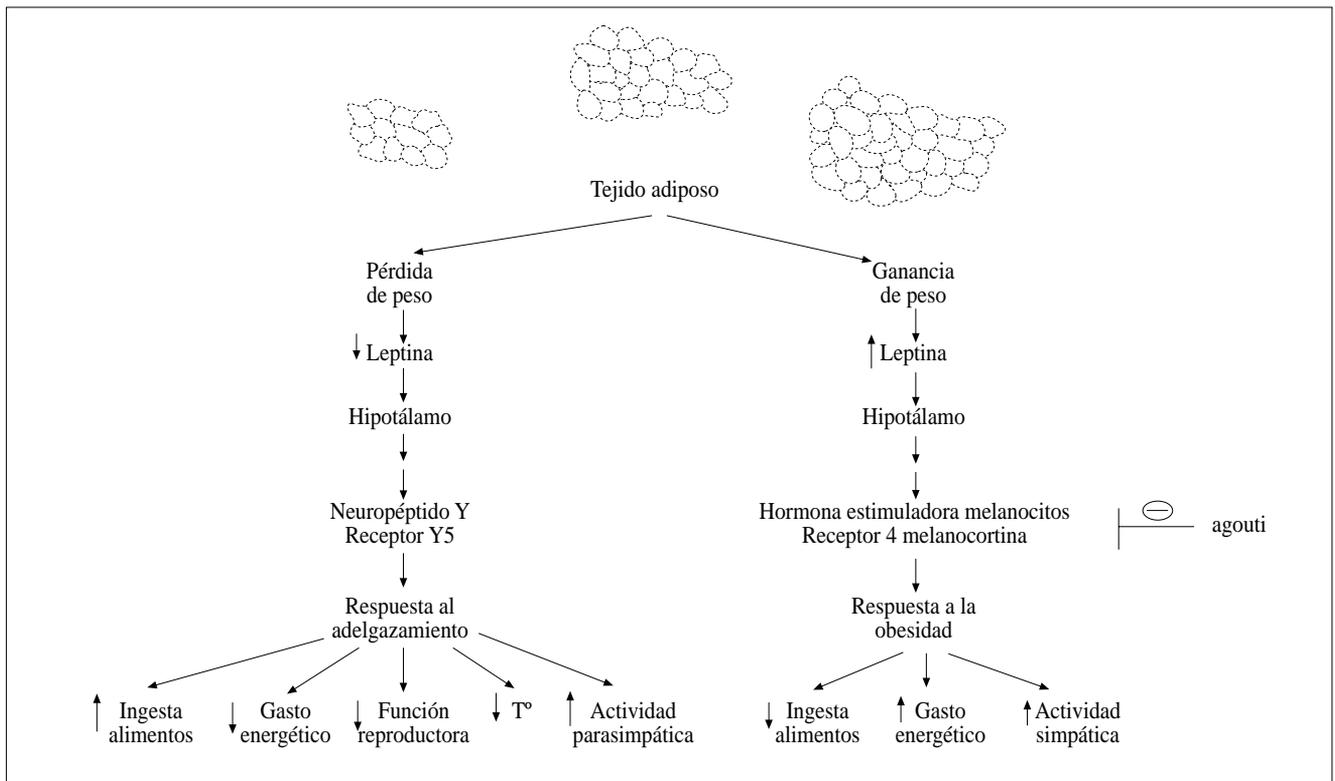


Figura 1. Alfabeto del control del peso. (Friedman JM. Nature 1997; 385:119-120).

mal estimula el consumo de alimentos, lo que sugiere su acción como mediadores de los mecanismos que regulan la conducta alimentaria⁽¹⁰⁾.

Con independencia de cual sea la alteración en el sistema de regulación energética, es necesario que, previamente, el tejido adiposo se expanda para poder desarrollar el fenotipo obeso. El tamaño y número de los adipocitos se regula de forma coordinada. Cuando se produce aumento de peso, el número y tamaño de los adipocitos aumenta. Las células inmaduras del tejido adiposo, preadipocitos, se replican y diferencian hacia células maduras. Recientemente ha sido clonado y caracterizado el **receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ** (PPAR γ), que está situado en el núcleo del adipocito y es activado por un ligando específico, la prostaglandina J2. Hasta el momento se han identificado dos isoformas del receptor, una corta (PPAR γ 1) y otra larga, específica del adipocito maduro (PPAR γ 2)⁽¹¹⁾.

Se conoce menos acerca de las bases moleculares del gasto energético. Los avances más importantes se han concretado en el estudio de la proteína mitocondrial UCP1 ("uncoupling protein") que desempeña un importante papel en la generación de calor y en el consumo energético. En humanos, se han clonado los homólogos UCP2⁽¹²⁾ y UCP3⁽¹³⁾. Estas proteínas, también denominadas **termogeninas**, obligarían a las células a quemar grasa, a cambio de provocar un ligero aumento de la temperatura corporal.

Un importante número de otros neuropeptidos y monoami-

nas modulan la ingesta energética y el depósito de la grasa corporal: serotonina, norepinefrina, dinorfina, galanina y hormona estimulante de los melanocitos. La deficiencia de leptina y lesiones en el hipotálamo, originan hiperfagia y disminuyen la actividad del sistema nervioso simpático. El término MONA LISA es un acrónimo de las iniciales de la expresión anglosajona **Most Obesities Known Are Low In Sympathetic Activity**.⁽¹⁴⁾

En conclusión, las formas más comunes de obesidad humana obedecen a interacciones entre genes múltiples, factores ambientales y patrones de conducta o estilo de vida. La búsqueda de genes candidatos a la obesidad humana permite esperar que den lugar a la aparición de nuevos fármacos de síntesis que puedan incorporarse a los programas terapéuticos.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

Bibliografía

- 1 Van Gaal LF, Zhang A, Steijaert MM, De Leeuw IH. Human obesity: From lipid abnormalities to lipid oxidation. *Int J Obes* 1995; **19**:3:21-26.
- 2 Division of Health Examination Statistics, National Center for Health Statistics; Division of Nutrition and Physical Activity, National Center for Chronic disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention. Obesity Prevalence by Age, US. *Morb Mort Wkly Rep* 1997; **46**:134-137.
- 3 Bueno M. Alteraciones de la conducta alimentaria en los países desarrollados: Obesidad frente a Anorexia nerviosa. XX Congreso Español Extraordinario de Pediatría Tomo II, p.p. 405-414. Málaga-Torremolinos

- Junio 1998.
- 4 Bueno M. Genes y obesidad. *An Esp Pediatr* 1997; **46**:1-2.
 - 5 Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, new mutation in house mouse. *J Hered* 1950; **41**:317-318.
 - 6 Comuzzie AG, Allison DB. The Search for Human Obesity Genes. *Science* 1998; **280**:1374-1377.
 - 7 Friedman JM. The alphabet of weight control. *Nature* 1997; **385**:119-120.
 - 8 Montague CT, Farooqi IS, Whiteheart JP et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; **387**:903-908.
 - 9 Clement K, Vaisse Ch, Lahlou N et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; **392**:398-401.
 - 10 Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al. Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior. *Cell* 1998; **92**:573-585.
 - 11 Vidal-Puig A, Considine RV, Jimenes-Liñan M et al. Peroxisome Proliferator-Activated receptor gene expression in human tissues. *J Clin Invest* 1997; **99**:2416-2422.
 - 12 Fleury C, Neverova M, Collins S et al. Unclouping protein 3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue specific expression. *FEBS Letters* 1997; **408**:39-42.
 - 13 Solanes G, Vidal-Puig A, Crujic D, Flier J, Lowell B. The human uncoupling protein-3 gene. *J Biol Chem* 1997; **41**:25433-25436.
 - 14 Bray GA, York DA. The MONA LISA hypophesis in the time of leptin. *Rec Prog Hormone Res* 1998; **53**:95-118.
 - 15 Bray GA. Obesity: a time bomb to be defused. *Lancet* 1998; **352**:160-161.
 - 16 Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; **351**:737-742.
 - 17 Chagnon YC, Pérusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1997 updates. *Obes Res* 1998; **6**:76-92.
 - 18 Martín-Municio A. De Rubens a la leptina. *ABC* 1998, 5 agosto, p.3.