

De la obesidad y su origen: Genes y ambiente

Laurence A. Marchat y Absalom Zamorano

INTRODUCCIÓN

Mientras 600 millones de individuos en el mundo enfrentan graves deficiencias energéticas y problemas de inanición, otros 300 millones de personas presentan un exceso energético crónico que provoca un aumento excesivo de peso conocido como obesidad. Esta patología se debe a la alteración del proceso biológico encargado de regular el peso corporal dentro de límites estrechos e individuales, provocando un desequilibrio entre la ingesta (consumo de alimentos) y el gasto de energía (actividad física). El cuerpo almacena la energía extra en el tejido adiposo (grasa), lo cual provoca un aumento de peso y representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de otras enfermedades.

El conocimiento sobre el por qué y cómo se desarrolla la obesidad es aun incompleto, pero los avances tecnológicos realizados durante los últimos 20 años han demostrado que la obesidad no es sólo un desorden del metabolismo, es una enfermedad muy compleja que involucra interacciones entre componentes genéticos y ambientales, tales como los malos hábitos alimenticios, la baja actividad física y el tabaquismo.

LA OBESIDAD EN EL MUNDO

La obesidad se puede medir de dos formas. La primera consiste en determinar la distribución de la grasa en el organismo, mediante la determinación del Índice Cintura Cadera o ICC, dividiendo el tamaño de la cintura (cm) por el de la cadera (cm). Un valor superior a 0.8 en mujeres y 1.0 en hombres, significa un exceso de grasa en la zona central

o abdominal. Pero el método más común para evaluar el sobrepeso es determinar el Índice de Masa Corporal o IMC, el cual se obtiene dividiendo el peso (kg) entre la estatura (m) elevada al cuadrado. Según los criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), un IMC de 18.5 a 24.9 kg/m² corresponde a un peso normal y un IMC superior a 30 kg/m² indica que el paciente sufre de obesidad (Tabla 1).

IMC	Conclusión
menor a 18.5 kg/m ²	Peso bajo
18.5 a 24.9 kg/m ²	Peso normal
25 a 29.9 kg/m ²	Sobrepeso
30 a 34.9 kg/m ²	Obesidad nivel I
35 a 39.9 kg/m ²	Obesidad nivel II
mayor a 40 kg/m ²	Obesidad nivel III o mórbida

Tabla 1. Evaluación del peso corporal (Clasificación de la OMS)

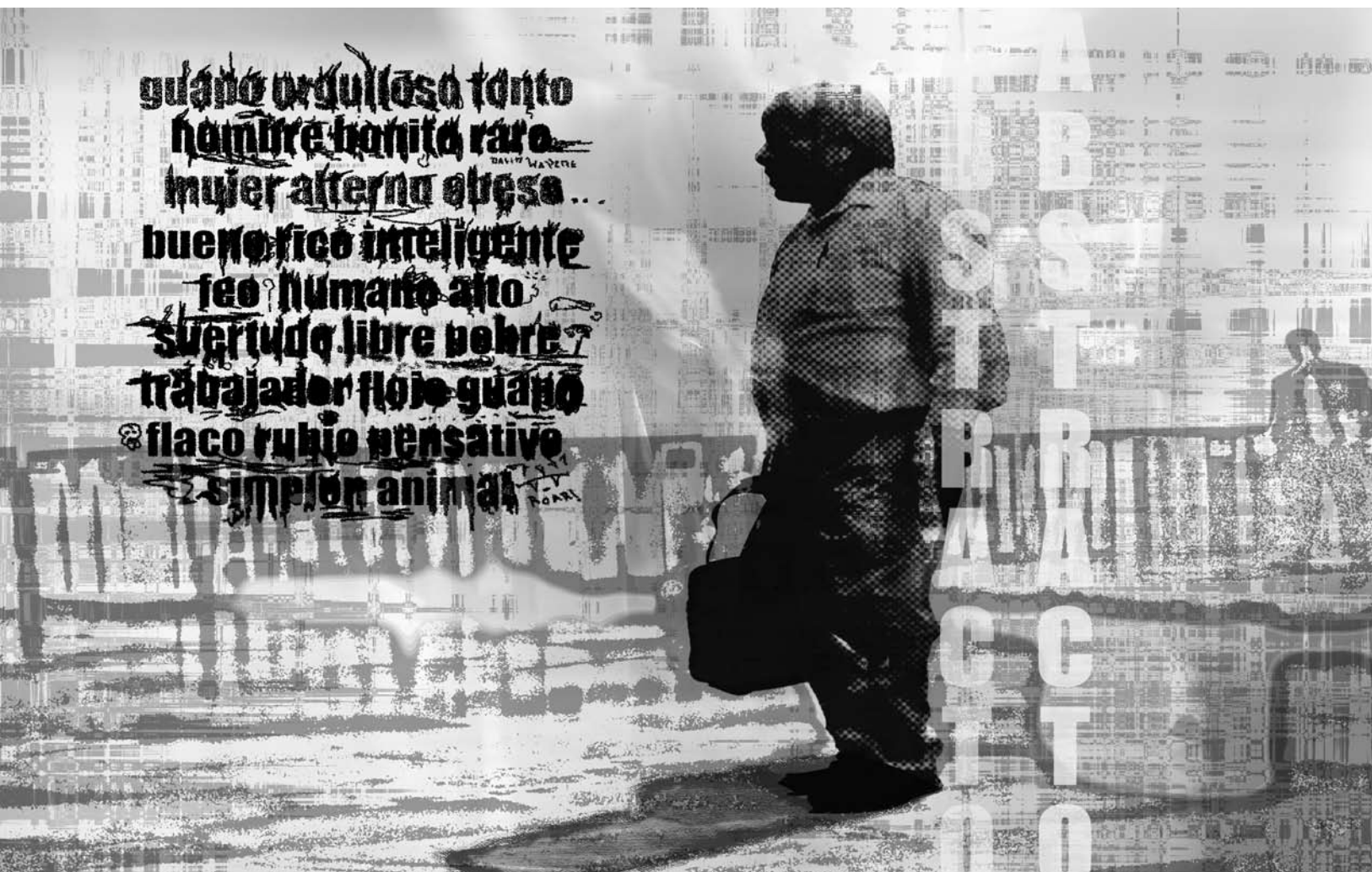
Según la OMS, la prevalencia de gordura corporal y obesidad, es decir la proporción mundial de individuos con sobrepeso y obesos, ha aumentado considerablemente en la última década, tanto en países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Se considera que mil millones de personas adultas en el mundo tienen sobrepeso, de las cuales 300 millones son clínicamente obesas. Estas cifras revelan que los diferentes países están sucumbiendo ante una epidemia global de obesidad a pesar del conocimiento ostensible de sus efectos nefastos en la salud y el ámbito social. En países como México, en general se presta mayor atención a los problemas de desnutrición que a los de mala nutrición por exceso. Sin embargo, los cambios que el país

ha experimentado en los últimos años y el proceso de transición epidemiológica por el cual atraviesa, explican el hecho de que la malnutrición por exceso es ahora un problema de salud pública importante. La creciente urbanización y el desarrollo económico han producido cambios en las condiciones y estilos de vida, lo que ha generado modificaciones en la dieta y en los patrones de actividad física de la población mexicana, contribuyendo así al aumento de la prevalencia de obesidad. De acuerdo a datos publicados en la Encuesta Nacional de Nutrición llevada a cabo por el Instituto Nacional de Salud Pública y la Secretaría de Salud, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de cinco años en México fue de 5.4% en 1999. En niños entre 5-11 años la prevalencia de obesidad fue de 27.2%, mientras que en mujeres en edad fértil (12-49 años), 52.5% fueron clasificadas con sobrepeso u obesidad, 30.8% se clasificaron en sobrepeso y 21.7% se clasificaron como obesas. En el año 2005, la OMS reportó una prevalencia de obesidad de aproximadamente 24% y 35% en hombres y mujeres mayores a 15 años, respectivamente, ocupando nuestro país el segundo lugar después de los Estados Unidos de América. Asimismo, para el año 2015, se calcula que tendremos una prevalencia de obesidad superior a 35% y 48%, en hombres y mujeres mayores a 15 años, respectivamente.

OBESIDAD Y MORTALIDAD

La obesidad no es sólo un problema estético, es un padecimiento grave, ya que existe una relación directa entre la cantidad de grasa corporal y la susceptibilidad a las enfermedades degenerativas. En general, se considera que el riesgo de mortalidad aumenta de manera significativa cuando el IMC es superior a 25 kg/m². Por sí sola, la gordura corporal puede provocar hipertensión y enfermedad cardiovascular. También se ha relacionado con el desarrollo de algunos cánceres (en particular el cáncer del pulmón), principalmente debido a la difícil detección temprana por el estado obeso del paciente. La obesidad es considerada como un factor de riesgo para diversos desórdenes respiratorios, incluyendo la apnea del sueño, y los pacientes obesos sufren con frecuencia de trastornos psicosociales, tales como depresión, ansiedad o baja autoestima, entre otros. Pero el ejemplo más importante de cómo la obesidad puede favorecer el desarrollo de enfermedades degenerativas, lo constituye la diabetes tipo 2 que está relacionada con desórdenes circulatorios y enfermedades cardiovasculares, y es la causa más común de ceguera en las personas de más de 60 años. La obesidad es la antesala de la diabetes. La probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2 es 40-90 veces mayor en las personas

Hombre en amarillo, 2006



con un IMC de 35 kg/m² en comparación con las que presentan un IMC de 22 kg/m². Además, el riesgo es mayor en la mujeres obesas que en los hombres obesos.

Los efectos de la obesidad sobre la salud parecen revertirse cuando el individuo baja de peso, lo que demuestra que es la obesidad por sí sola, y no otro factor genético asociado, la que aumenta la sensibilidad a estas enfermedades degenerativas. Los mecanismos por los que la obesidad conduce al desarrollo de una enfermedad, es un área de intensas investigaciones científicas básicas, aplicadas y clínicas. De esta manera, al describir la relación entre la obesidad y las enfermedades asociadas, sería posible desarrollar terapias para controlar las consecuencias de la obesidad. Así, numerosos trabajos se han enfocado a esclarecer la conexión entre la obesidad y la diabetes, y hoy se proponen dos hipótesis: i) los altos niveles de ácidos grasos que circulan en la sangre de las personas obesas podrían estar compitiendo con la glucosa circulando. Esto podría conducir a la existencia permanente de altos niveles de glucosa sanguínea, una elevada secreción de insulina para tratar de conducir la glucosa al interior de las células y como consecuencia, una resistencia a la insulina dando lugar al desarrollo de la diabetes; ii) por otra parte, algunos de los productos secretados por el tejido graso, por ejemplo el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la adiponectina o la resistina, podrían interactuar de manera activa con la insulina para generar resistencia a la insulina o promover insensibilidad a la misma, dando como resultado el desarrollo de la diabetes. Por lo tanto, identificar y bloquear las señales que unen obesidad y diabetes podría ser una terapia efectiva contra la diabetes causada por obesidad.

GENÉTICA DE LA OBESIDAD:

OBESIDAD MONOGÉNICA Y OBESIDAD POLIGÉNICA

Como se mencionó anteriormente, la obesidad no es sólo el resultado de malos hábitos alimenticios y una falta de actividad física, también se debe a la expresión de factores genéticos que conlleven a alterar los mecanismos biológicos de regulación del peso corporal. Comúnmente, se considera que existen dos formas de obesidad: la obesidad monogénica, que se debe a un solo gen disfuncional adquirido naturalmente y es a la vez severa y poco frecuente, y la obesidad poligénica causada por alteraciones en varios genes y que representa la forma más frecuente de la enfermedad.

Los primeros datos acerca de las bases genéticas de la obesidad monogénica se obtuvieron en los años 50 a partir

del estudio de una colonia de ratones de laboratorio. Este trabajo mostró que algunos animales adultos llegaban a pesar el triple que sus hermanos normales y desarrollaban complicaciones metabólicas muy semejantes a la diabetes tipo 2 que aflige a los humanos en su madurez o vejez. Posteriormente, se identificó el gen *ob* (obeso), cuya mutación es responsable de la obesidad severa hereditaria en esos animales. Al cruzar ratones heterocigotos *ob⁻/ob⁺* de peso normal y analizar su descendencia, se determinó que 25% de esta era homocigoto *ob⁻/ob⁻* y con sobrepeso, demostrando de esta manera el carácter recesivo de la mutación del gen *ob*. Posteriormente, la evaluación de más modelos naturales de ratones con sobrepeso y la transferencia del conocimiento generado al humano, permitió asociar la obesidad con aproximadamente 200 mutaciones localizadas en 11 genes distintos.

De manera interesante, la mayoría de estos genes codifican para proteínas relacionadas con la transmisión de información del tejido adiposo al cerebro, para regular el equilibrio entre saciedad y apetito. En este modelo lipostático de control del peso corporal, la región hipotálmica del cerebro es considerada como una especie de central reguladora que dirige y armoniza la producción de toda una serie de factores hormonales que participan en la regulación del equilibrio energético del organismo. La hormona leptina producida por el tejido adiposo tiene como función informar al hipotálamo sobre los depósitos de grasa en el cuerpo para desencadenar las respuestas moleculares adecuadas. Existen diferentes vías efectoras centrales que involucran células nerviosas (neuronas) de primer y segundo orden y una red compleja de proteínas conocidas como neuropéptidos, para generar respuestas adaptativas en el consumo de energía (apetito y saciedad) y en el gasto energético (termogénesis) en respuesta a la información aferente proveniente de las señales de adiposidad periféricas. Así, la liberación sistémica de leptina (e insulina, otra hormona importante en el mecanismo molecular de la obesidad) por el tejido graso y su subsiguiente interacción en el hipotálamo con receptores específicos de superficie celular (LEPR y ISR, respectivamente), estimula la prohormona convertasa 1 (PC1) en las neuronas catabólicas que residen en el núcleo arcuato hipotalámico (ARC), para la catálisis del proopiomelanocortina (POMC) y la producción de melanocortinas como la α -melanocito estimulante (α -MSH). Esta última ejerce sus acciones catabólicas por medio de la activación de receptores de melanocortina (MC4R) localizados en el núcleo periventricular del hipotálamo para generar una

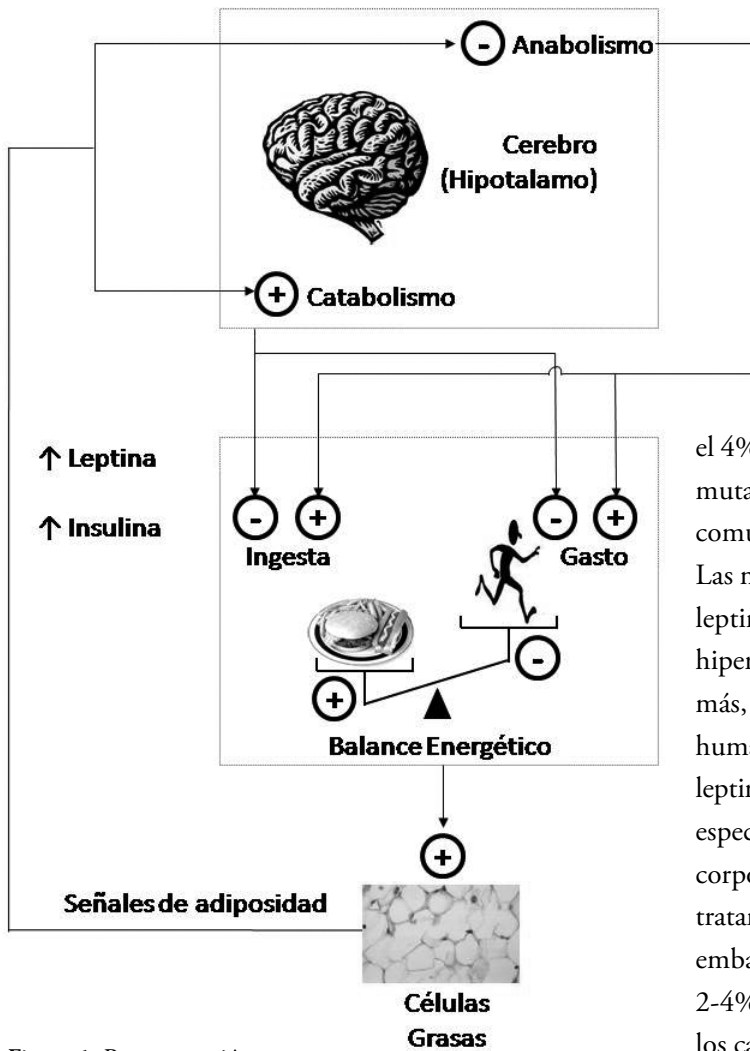


Figura 1. Representación esquemática de la vía hipotalámica de señales leptina-melanocortina involucradas en la regulación del equilibrio energético del organismo.

señal de saciedad y así reprimir el apetito. Por otro lado, la unión de la leptina o insulina a su receptor específico en las neuronas anabólicas, inhibe la expresión del neuropéptido Y (NPY) importante en el estímulo de la ingesta. Por otra parte, estas neuronas sintetizan la proteína relacionada con la proteína Agouti (PRAg) que ejerce sus efectos anabólicos compitiendo con las señales de melanocortina en MC4R, estimulando el apetito (Figura 1).

Dicho lo anterior, esta vía de transmisión de información del tejido adiposo al cerebro llamada vía hipotalámica de señales leptina-melanocortina, puede ser definida como una secuencia de reacciones bioquímicas altamente reguladas que permite mantener el equilibrio entre la estimulación y la inhibición del apetito, en función del gasto energético, para controlar el estado de los depósitos grasos y el peso del organismo. Por lo tanto, cualquier defecto en uno de

los factores moleculares que participan esta vía da como resultado una alteración de la homeostasis energética. Así, se han identificado por lo menos cinco formas de obesidad humana monogénica que involucran mutaciones en proteínas de la vía hipotalámica de señales leptina-melanocortina, por ejemplo leptina, receptor de leptina, POMC, PC1 y MC4R, independientemente de los factores ambientales. La mutación más frecuentemente identificada involucra el gen *Mc4r* que causa hasta el 4% de los casos de obesidad mórbida. En general, es una mutación autosómica dominante que causa una obesidad común, ya que no se asocia con disfunción hipofisaria. Las mutaciones recesivas en los genes que codifican para la leptina, los receptores de leptina, PC1 y POMC, provocan hiperfagia voraz y obesidad en los niños homocigotos. Además, las similitudes en las formas de obesidad en ratones y humanos con mutaciones homólogas en la vía de señales leptina-melanocortina demuestran su conservación entre las especies, destacan su supremacía en la regulación del peso corporal e identifican al MC4R como un posible blanco de tratamientos farmacológicos para controlar la obesidad. Sin embargo, las mutaciones en un único gen representan sólo 2-4% de los casos de obesidad humana, y en la mayoría de los casos, la etiología de la obesidad es de origen multifactorial o poligénico.

El estudio de las bases moleculares de la obesidad poligénica consiste principalmente en la búsqueda e identificación de mutaciones y polimorfismos genéticos en genes candidatos, es decir en genes relacionados con la obesidad debido a su papel en la homeostasis energética, por ejemplo en la regulación de la ingesta, del gasto energético o del metabolismo de lípidos y glucosa. Entre ellos se incluyen los genes que codifican para las proteínas desacoplantes, los receptores adrenérgicos $\beta 2$ y $\beta 3$, el receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ , el TNF- α , entre otros. La otra estrategia para dilucidar las bases genéticas de la obesidad poligénica involucra el análisis comparativo de los genomas de familias con varios miembros obesos, para detectar regiones cromosómicas que pudieran tener una relación con esta patología. En este caso, no hay presunción acerca de la función de los genes, se trata de una búsqueda abierta para identificar genes de susceptibilidad. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios realizados coincidieron en identificar algunas regiones candidatas (también llamadas loci) principalmente en los cromosomas 2, 3, 10, 11 y 20, a pesar de las diferencias que existen entre poblaciones y

factores ambientales. Las evidencias demuestran que los factores genéticos tienen un papel crucial en la regulación del estado de los depósitos grasos y del peso del organismo dentro de un ambiente dado. También indican que un número reducido de loci podría determinar el riesgo genético de desarrollar obesidad en la población humana. En base a estos datos, se propone que la obesidad es una enfermedad oligogénica, cuya expresión puede ser modulada por numerosos genes que interactúan entre ellos y con los factores ambientales, tales como el tipo de alimentación, la actividad física y el tabaquismo.

La obesidad también es característica de algunos síndromes genéticos considerados como *trastornos* sindrómicos de la obesidad. El síndrome Prader-Willi es el trastorno autosómico dominante más frecuentemente ligado a la obesidad; el 70% de los pacientes tiene anomalías de varios genes localizados en el cromosoma 15 heredado del padre, el 30% tiene una disomía materna en dicho cromosoma. El síndrome Bardet-Biedl se debe a mutaciones en los cromosomas 16 (región 16q21) y 15 (región 15q22) que están involucradas en la resistencia a insulina. Otras formas sindrómicas de la obesidad incluyen el síndrome de Cohen, Borjeson, la Osteodistrofia hereditaria de los síndromes de AllBright, Wilson Turner y Alstrom. La mayoría de estas formas sindrómicas se han relacionado con diferentes regiones cromosómicas pero la identificación precisa de los genes causales ha sido muy difícil debido a la rareza extrema de estas mutaciones en la población mundial.

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

A pesar de la importancia de la obesidad a nivel mundial, los tratamientos farmacéuticos contra esta enfermedad son limitados e poco efectivos. En la mayoría de los casos, sólo permiten mantener la pérdida de peso cuando están asociados a dieta y ejercicios. El modelo lipostático de homeostasis de energía demuestra que los tratamientos anti-obesidad basados en el incremento de la termogénesis o el bloqueo de la formación de tejido adiposo, conllevan a la aparición de hiperfagia adaptativa debido a la disminución del mecanismo de retroalimentación negativo de las señales de adiposidad. Por otra parte, las terapias basadas en fármacos que puedan detener la aparición de células adiposas por medio de la eliminación completa del tejido graso deben ser consideradas con precaución, ya que la eliminación de la fuente de leptina podría inducir la aparición de síntomas



Silencio, 2007

relacionados con la diabetes. Debido a que el peso corporal está regulado principalmente por el cerebro, y más específicamente por el hipotálamo, es probable que sea necesario el empleo de agentes de acción central para combatir la obesidad. Así, una de las estrategias para tratamientos futuros podría ser el mejoramiento del transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica, la utilización de moléculas que mimetizan péptidos catabólicos (por ejemplo MC4R) o bien bloquean los péptidos anabólicos para aumentar la sensación de saciedad y así reprimir el apetito.

Además de la medicina alopática, se utilizan actualmente distintas terapias complementarias para controlar la obesidad. La acupuntura es una antigua medicina natural que procede de China en la cual se propone que la aplicación de finas agujas en zonas específicas del cuerpo, es capaz de regular el equilibrio del mismo y recuperar la salud. En el tratamiento de la obesidad, la acupuntura regula el apetito, la movilidad intestinal, el metabolismo y factores emocionales como el estrés. Además aumenta la actividad neuronal del hipotálamo y los niveles de endorfina β y serotonina en

el plasma y el tejido cerebral. Otros métodos, tales como los suplementos alimenticios, la homeopatía o la hipnoterapia, también podrían tener una cierta efectividad en la reducción del peso corporal.

CONCLUSIÓN

La obesidad es un problema de salud pública que asocia componentes genéticos y ambientales, y afecta de manera creciente a todos los países del mundo. La utilización de las nuevas tecnologías moleculares aclara rápidamente las bases moleculares de esta compleja enfermedad metabólica y nuestro conocimiento acerca de los factores genéticos, biológicos y bioquímicos que regulan la obesidad es cada vez más completo. Se sabe que las personas pueden volverse obesas como resultado directo de alteraciones genéticas en la vía hipotalámica de señales leptina-melanocortina, así como en algunas regiones cromosómicas. Sin embargo, debemos tener claro que la obesidad tiene un fuerte componente ambiental y que la educación del paciente acerca de su propia enfermedad sigue siendo la herramienta fundamental para su control. La regulación del peso corporal requiere de una buena higiene de vida, en particular una dieta planificada y equilibrada, que contenga porciones adecuadas de cada grupo de la pirámide alimenticia (cereales y tubérculos; frutas y verduras; leguminosas y alimentos de origen animal; grasas y azúcares) distribuidas en sus comidas a lo largo del día para cubrir las necesidades nutricionales del cuerpo. También es necesario romper con la inactividad física asociada a la vida urbana para aumentar nuestro gasto energético y mantener una mejor salud corporal general. •

Bibliografía

<http://www.who.int>

Encuesta Nacional de Nutrición 1999. *Estado nutricional de niños y mujeres en México*. Ed. Rivera Dommarco J. y col. (<http://www.insp.mx/enn/>).

Froguel P, Boutin P, 2001. *Genetics of pathways regulating body weight in the development of obesity in humans*. *Exp. Biol. Med.*, 226(11): 991-996.

Mutch D.M., Clement K., 2006. *Unraveling the genetics of human obesity*. *PLoS Genet.*, 2(12): e188.

Speakman J.R., 2004. *Obesity: the integrated roles of environment and genetics*. *J. Nutr.*, 134(8 Suppl): 2090S-2105S.

Glosario

Anabolismo (biosíntesis): Es la parte del metabolismo encargada de la síntesis de moléculas orgánicas (biomoléculas) complejas a partir

de otras más sencillas obtenidas principalmente de la ingestión de alimentos, con requerimiento de energía química.

Catabolismo: Es la parte del metabolismo que consiste a transformar las moléculas orgánicas complejas (biomoléculas) que ingerimos, en moléculas sencillas y energía química. El catabolismo es el proceso inverso del anabolismo.

Célula: Es la unidad funcional fundamental de la materia viva, capaz de vivir independientemente como entidad unicelular, o bien, formar parte de una organización mayor, como un organismo pluricelular.

Cromosoma: Es cada uno de los pequeños cuerpos en forma de bastoncillos en que se organiza el genoma en el núcleo de la célula.

Disomía: Hace referencia a la presencia de dos copias de cada cromosoma en las células, una copia proveniente del padre y otra de la madre.

Dominante / recesivo: El gen dominante es el que es capaz de manifestarse aun en un estado heterocigoto. Mientras que debe existir dos copias de un gen recesivo para que se pueda expresar.

Gen: Es la unidad básica de herencia de los seres vivos, secuencia lineal de ácido desoxirribonucleico (ADN) que contiene la información genética necesaria para la síntesis de proteínas con una función celular específica.

Homeostasis: Es el conjunto de mecanismos por el que todos los seres vivos tienden a alcanzar una estabilidad en la composición bioquímica de su medio interno, incluyendo líquidos, células y tejidos.

Homocigoto / heterocigoto: La mayoría de las células de un organismo humano poseen dos copias de cada cromosoma por lo que son diploides. Un organismo es homocigoto con respecto a un gen dado cuando posee dos copias idénticas de ese gen en el par de cromosomas homólogas correspondientes. Al contrario, si cada uno de los cromosomas tiene una copia distinta del gen, se habla de un gen heterocigoto.

Locus: Es el lugar donde está un gen en un cromosoma. Plural: loci.

Metabolismo: Es el conjunto de reacciones químicas que se llevan a cabo en las células, para la obtención e intercambio de materia y energía con el medio ambiente y síntesis de macromoléculas a partir de compuestos sencillos con el objetivo de mantener los procesos vitales.

Mutación: Es un cambio en la secuencia de un gen que generalmente produce un cambio en la secuencia de la proteína correspondiente y las características o funciones que tenga.

Mutación autosómica dominante: Se refiere a que alteraciones en una sola copia de un gen pueden causar una enfermedad.

LAURENCE A. MARCHAT y ABSALOM ZAMORANO son profesores investigadores adscritos a la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Posgrado en Biomedicina Molecular, del Instituto Politécnico Nacional.