

Genética y Obesidad

Sandra Martínez Romero

El desequilibrio entre la ingesta y gasto energético, que origina la obesidad está influenciado por una predisposición genética, además de las posibles interacciones con el medio ambiente y los estilos de vida (dieta actividad física etc).

Se estima que un 30% de los pacientes obesos tienen padres con peso normal, pero el riesgo aumenta en 40% si uno de los padres es obeso y un 80% si ambos padres son obesos, por tanto existe una genética heredada del 40% aproximadamente; Estudios realizados en hermanos gemelos han demostrado que los gemelos univitelinos muestran mayor similitud en cuanto al peso y ala cantidad de grasa subcutánea que los gemelos bivitelinos.

Se han identificado 2 tipos de herencia involucrados en la obesidad una es la herencia monogénica o mendeliana es decir alteraciones de algunos genes específicos. la cual se ha Identificado no ser la causa de herencia mas frecuente involucrada en la obesidad. siendo así que el modelo de obesidad poligénica explica mejor a la mayoría de los obesos.

La herencia monogénica explica algunos de los casos de obesidad como algunos síndromes que tienen como caracteriscas la obesidad.

El síndrome de Prader-Willi es una forma relativamente común de herencia monogénica en la obesidad con una incidencia de 1:15,000, el cual se asocia a una delección de una región del cromosoma 15 (15q11-q13) paterno y tiene como manifestaciones clínicas la obesidad generalizada moderada o intensa de comienzo del primero al cuarto año de vida, estatura corta, conductas anormales, hiporreflexia, hipogonadismo, hiperfagia, retardo mental y comúnmente presentan alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa. Estos pacientes rara vez superan los 30 años, debido a complicaciones como diabetes, alteraciones respiratorias (apnea del sueño) y alteraciones card iovasculares.

Otra anomalía de origen genético es el síndrome de Cohen, el cual muestra una transmisión autosómica recesiva siendo más frecuente en poblaciones orientales, caracterizando clínicamente con obesidad troncal de comienzo aproximadamente a los 5 años de edad, hipotonía, bajo coeficiente intelectual y retraso puberal, acompañándose de alteraciones faciales características como incisivos prominentes, raíz nasal elevada y mandíbula pequeña.

El Síndrome de Alstrom-Hallgren es una

alteración recesiva autosómica que cursa con obesidad troncal la cual aparece a partir de los 2 años, acompañada de problemas auditivos (sordera), visuales (retinitis) y diabetes mellitus asociada a resistencia a la insulina.

Otras alteraciones de origen monogénico ocasionan obesidad desde la infancia sin la presencia de más manifestaciones que la obesidad, esto es debido a mutaciones en regiones cromosómicas específicas atribuidas a diferentes mecanismos como: aumento de la ingesta energética, disminución del gasto calórico o un reparto de la energía ingerida a favor del aumento de los depósitos grasos. De estas alteraciones el caso mas estudiado es el de la leptina y su receptor.

Leptina y receptor de leptina

La identificación del gen ob encontrado en el cromosoma 6 de los roedores y mas tarde la donación del mismo permitió conocer un péptido compuesto de 167 aminoácidos, el gen humano esta localizado en el cromosoma 7q31 y recibe el nombre de leptina (que viene del griego *leptos*: delgado). La leptina es producida exclusivamente por el adipocito.

El gen db, encontrado en el cromosoma 4 del ratón engloba el receptor de la leptina y la deficiencia de este se encuentra en el ratón db/db. este receptor de la leptina también ha sido donado y su estructura pertenece ala clase I de la familia de receptores de la citoquina.

Las alteraciones en esta hormona y su receptor pueden ser diversas, ya sea por alteraciones en su producción o propias de su receptor.

Como ya se mencionó, la leptina es secretada y sintetizado por el adipocito como respuesta a la alimentación para así suprimir el apetito a través de una acción via hipotalamica una vez en el hipotálamo llega al núcleo arcuato, al núcleo ventromedial, al núcleo dorsomedial y posiblemente a otras áreas del cerebro relacionadas con el balance de energía iniciando una cascada de señales específicas que inhiben muchos neuropéptidos orexigénicos, así vemos que la leptina disminuye la producción de neuropepetido Y. de la hormona concentradora de melanina, la hormona liberadora de corticotropina, el sistema de melanocortina con la propio melanocortina. A través de esto la leptina ejerce su efecto disminuyendo la ingesta y por lo tanto el peso corporal, aumentando la oxidación de grasa y el gasto energético favoreciendo así el adelgazamiento.

El neuropeptido Y, se produce en el núcleo arcuato y es liberado por el núcleo paraventricu-

lar del hipotálamo se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro y al unirse a sus receptores Y1 y Y5 aumenta la ingesta de alimentos y estimula la secreción de insulina por vía parasimpática, concomitantemente el neuropéptido Y aumenta la actividad del eje hipotalamo-hipofisis-suprarrenal que resulta de un aumento de cortisol. Las consecuencias metabólicas de estos cambios hormonales son un incremento del tejido adiposo y de la actividad lipogénica del hígado debido a la hiperinsulinemia además de disminución de la utilización de glucosa por el músculo debida a resistencia a la acción de la insulina.

Otro neuropéptido presente en varias áreas del cerebro es la hormona concentradora de melanina, que tiene también un efecto orexigénico.

La hormona liberadora de corticotropina además de su papel controlador del eje hipotalamo-hipofisis-suprarrenal, tiene un efecto central que induce a un balance negativo y a pérdida de peso al producir una reducción en la ingesta y aumentarla termogénesis.

La proopiomelanocortina es un polipéptido producido por las neuronas hipotalámicas del núcleo arcuato. Es regulada en forma positiva por la leptina es la precursora de varias moléculas diferentes de melanocortinas entre las que se encuentran la betaendorfina y la hormona estimulan-tes de melanocitos. Se han estudiado en ratas observándose una reducción en la ingesta alimentaría. Siendo estas las alteraciones monogénicas más importantes.

Obesidad poligénica

La obesidad de origen poligénico explica de mejor manera la obesidad, este modelo estudia los genes, las expresiones genéticas, las relaciones entre hormonas y proteínas así como la interacción con el medio ambiente.

En este sentido los procesos científicos indican que hay una base genética transmisible implicada en el mantenimiento del peso corporal a través de:

1. Rutas mediadas por neuropéptidos y otras moléculas que a través de diversos receptores participan en la regulación del apetito.
2. Mecanismos diversos que actúan modulando las variaciones del metabolismo basal, el efecto térmico de los alimentos o la actividad física espontánea.
3. Señales que regulan la utilización metabólica de los nutrientes energéticos así como el aumento de los depósitos grasos y el mantenimiento del peso corporal.
4. Los genes implicados en la regulación de la actividad de las catecolaminas, ya sean como hormonas o neurotransmisores.
5. Receptores adrenérgicos 133. cuyo gen se ha

encontrado en humanos como una mutación que ocasiona un reemplazo de triptofano por arginina (Trp64Arg). Este es el receptor principalmente involucrado en la regulación de la termogénesis y la lipólisis del tejido adiposo, en los humanos se localiza principalmente en el tejido adiposo del tracto gastrointestinal. Por otra parte, se ha determinado que este tipo de receptor inhibe la acción de la insulina como regulador positivo de la secreción de leptina.

Por otro lado, las proteínas desacoplantes (UCPs) son transportadores de protones de la membrana interna de la mitocondria que disipan el gradiente de protones. Esta pérdida de energía como calor, en las mitocondrias mediante la termogénesis adaptativa podría jugar un papel importante en el control del peso corporal. Una sustitución por una adenina por una guanina a la altura del nucleótido 3826 en el gen UCP1 se ha asociado con una ganancia de masa grasa.

Otro gen estudiado es el factor de necrosis tumoral (TNF α), que es una citokina se ha asociado de manera importante con resistencia a la insulina. La alteración consiste en la sustitución de guanina por adenina en las posiciones 308 y 238, la primera parece estar relacionada con resistencia a la insulina.

Como se ve estos efectos son el resultado de las diferencias en sensibilidad a la exposición al ambiente según la individualidad genética y a los diferentes estilos de vida de un individuo a otro. cu

Referencias

1. López J. (2004). *Genética en la obesidad*. Rev de Endocrinología y Nutrición. Vol. 12, No. 4 Supl. 3.
2. Chuanhui D. (2003) *Interacting Genetic Loci on Chromosomes in Human Obesity*. A. J. Hum Genet. 72:115-124
3. Villaseñor A. (2002). *El papel de la leptina en el desarrollo de la obesidad*. Rev Endoc y Nut.. Jul 2002. 10. 3: 135-139.
4. Tarquini B. (1999). *Genetic and Environmental Influences on Human Cord Blood Leptin Concentration*. Rev Pediatrics; 103:998-1006.
5. Rosenbaum M. (1998). *The Physiology of Body Weight Regulation Relevance to the Etiology of Obesity in Children*. Pediatrics. 101; 525-539.
6. Satya P. (1999). *Interacting Appetite Regulating Pathways in the Hypothalamic Regulation of Body Weight*. Endocrine Reviews. 20(1): 68-100.
7. Burman P. (2001). *Endocrine Dysfunction in Prader-Willi Syndrome*. Endocrine Reviews. 22 (6):787-799.