

[r e v i s i ó n]

Genética de la obesidad humana

Ángel Gil Hernández*, Concepción María Aguilera García*, Mercedes Gil Campos**.

*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia e Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Granada; **Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Palabras clave

Expresión génica,
genes,
inflamación,
obesidad,
polimorfismo

>> RESUMEN

Alrededor de 250 millones de personas, aproximadamente el 7% de la población mundial, son obesas, y dos o tres veces más presentan sobrepeso. La prevalencia de la obesidad aumenta de forma alarmante, especialmente en los países desarrollados y en vías de desarrollo, y en las zonas urbanas. Asimismo, la prevalencia de obesidad en la infancia crece de manera exponencial. Está bien documentado que los cambios en los hábitos de vida, especialmente el consumo de alimentos energéticamente densos y de raciones alimenticias de tamaño grande, junto con la disminución del ejercicio físico, constituyen una de las primeras causas de obesidad. Sin embargo, la etiología genética de la obesidad es un hecho bien probado. Una pequeña proporción

de obesidad, alrededor del 5%, se debe a la existencia de mutaciones en genes únicos (obesidad monogénica), así como a la de algunos síndromes mendelianos de escasa incidencia en la población general. Sin embargo, la mayor parte de la población obesa deriva de la interacción de determinados polimorfismos génicos con el medio ambiente. Así, se han descrito alrededor de 130 genes relacionados con la obesidad y el número continúa creciendo. Entre los genes implicados en la etiología de la obesidad se encuentran genes que codifican péptidos de función señal de hambre y saciedad, genes implicados en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos, genes metabólicos y genes implicados en el control del gasto energético. El estado obeso se caracteriza por un estado de inflamación de bajo grado, derivado de la actividad de los adipocitos y de los macrófagos residentes y reclutados por el tejido adiposo. La alteración en la expresión de genes relacionados con la resistencia a la insulina y la inflamación del tejido adiposo contribuyen a explicar en gran medida la fisiopatología de la obesidad.

>> ABSTRACT

About 250 million people, approximately 7% of the world population, are obese, and two to three times more are overweight. Obesity prevalence is dramatically increasing, especially in developed and developing countries, and in urban areas. Besides, pediatric obesity prevalence is exponentially increasing. It is well documented that lifestyles changes, especially in the consumption of energetically-dense foods and big size servings, together with decreased physical activity, constitute one of the main causes for

Correspondencia:

Prof. Ángel Gil Hernández. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Campus de Cartuja. 18071 Granada. Tel: 958 246 139. Tel Móvil: 695 466 922. Fax: 958 248 960. E-mail: agil@ugr.es

obesity. However, the genetic basis of this pathology is well documented. A small proportion of obesity, about 5%, is due to the existence of single gene mutations (monogenic obesity), as well as to some of the Mendelian syndromes, with low incidence in the general population. However, most of the obese population derives from the interaction of certain gene polymorphisms with the environment. Thus, about 130 obesity-related genes have been described and their number is still growing. Among the genes implicated in the etiology of obesity are genes codifying for peptides with a signaling function for hunger and satiety, genes implicated in adipocyte growth and differentiation, metabolic genes, and genes implicated in energy waste control. The obese state is characterized by a low-level inflammatory state derived from the adipocytes activity and resident macrophages and macrophages recruited by the fat tissue. The alteration of the expression of genes related with insulin resistance and the inflammation of the fat tissue greatly contribute to explain the pathophysiology of obesity.

>> INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica compleja y de origen multifactorial, caracterizada por el aumento excesivo de masa corporal y, particularmente, de la masa grasa. La obesidad representa una de las patologías más importantes para la salud pública, siendo el exceso de peso corporal el sexto riesgo más importante que contribuye al desarrollo de enfermedad en el mundo^{1,2}. La contribución ambiental al desarrollo de la obesidad está muy bien documentada². Sin embargo, el fuerte componente genético de la obesidad se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios³⁻⁶. Un metaanálisis que sintetiza los resultados de varios de ellos sugiere que aproximadamente el 50%-70% de la variación en el índice de masa corporal (IMC) es atribuible a diferencias genéticas⁷. Una pequeña proporción de obesidad, alrededor del 5%, se debe a la existencia de alteraciones monogénicas, así como de algunos síndromes de escasa incidencia en la población general^{5,6,8}. Actualmente, se considera que la causa mayoritaria de la obesidad es la interacción ambiental en individuos con haplotipos de genes susceptibles o candidatos de obesidad⁶.

El objetivo de la presente revisión es considerar algunos aspectos epidemiológicos y actualizar los conocimientos de la genética de la obesidad humana, ofreciendo los resultados más relevantes publicados recientemente en la literatura científica, especialmente aquellos derivados de los estudios de escaneo de polimorfismos amplios del genoma humano.

>> PREVALENCIA DE LA OBESIDAD

La prevalencia de la obesidad está aumentando rápidamente en la mayor parte de los países,

alcanzando proporciones epidémicas, especialmente en quienes han cambiado sus hábitos hacia una forma de vida occidental⁹. Actualmente, existen en todo el mundo más de 1.100 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales 312 millones son obesos⁹. Además, al menos 155 millones de niños tienen sobrepeso o son obesos según la IOFT (*International Obesity Task Force*) de la organización mundial de la salud (OMS). Esta última ha revisado la definición de obesidad para ajustar las diferencias étnicas y considera que la prevalencia de obesidad alcanza la cifra de 1.700 millones de sujetos en el mundo¹. Durante los últimos 20 años, las proporciones de obesidad no sólo han aumentado en los países desarrollados sino que se han triplicado en los países en vías de desarrollo que han adoptado un estilo de vida occidental, caracterizado por una menor actividad física y un consumo excesivo de alimentos energéticamente densos y baratos^{2,9}. Se ha estimado que en 2002 la prevalencia de sujetos mayores de 15 años con IMC superior a 30 kg/m² era del 5,7% para los hombres y del 9,4% para las mujeres y que aumentará hasta el 8,0% y el 12,3% en el año 2010, respectivamente¹⁰.

En particular, la prevalencia de la obesidad infantil está creciendo de forma alarmante en los países desarrollados, y ha alcanzado también a los países en vías de desarrollo. En la mayoría de los países, la obesidad infantil ha aumentado en la última década como consecuencia de un entorno caracterizado por la fácil disponibilidad de alimentos baratos ricos en calorías combinado con un estilo de vida cada vez más sedentario. Recientemente, se ha revisado la tendencia mundial de la obesidad infantil, en poblaciones en edad escolar de 25 países y en edad preescolar de

42 países, y se ha observado que la prevalencia de sobrepeso infantil ha aumentado más dramáticamente en países económicamente desarrollados y en poblaciones urbanizadas¹¹. En Europa, la prevalencia del sobrepeso oscila desde el 12% en la República Checa y Holanda, hasta el 36% en Italia¹².

En la población infantil y juvenil española (2-24 años), de acuerdo con los resultados del estudio enKid¹³, la prevalencia de la obesidad se estima en un 13,9% y la del sobrepeso en un 12,4%. En conjunto, sobrepeso y obesidad suponen el 26,3%. La obesidad es significativamente más prevalente en varones (15,6%) que en mujeres (12,0%). En el grupo de varones, las tasas más elevadas se observaron entre los 6 y los 13 años. En las chicas, las tasas de prevalencia más elevadas se observaron entre los 6 y los 9 años¹³.

La prevalencia de obesidad en la población adulta española, de 25 a 64 años, se estima en un 15,5%, y es más elevada en mujeres (17,5%) que en varones (13,2%). El 0,79% de los varones y el 3,1% de las mujeres entre 25 y 60 años tienen una obesidad tipo II (IMC de 35-39) y el 0,3% de los varones y el 0,9% de las mujeres presentan una obesidad mórbida (IMC \geq 40 kg/m²)¹⁴. Datos provisionales del estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España)¹⁵ muestran que en 14 años se ha producido un incremento del 34,5% en la prevalencia de obesidad, que ha pasado del 17,4% en 1992 a un 24% en 2006. Para la población mayor de 65 años se estima una prevalencia de la obesidad del 35% (un 30,9% en varones y un 39,8% en mujeres)¹⁶.

Los costes de salud han aumentado de forma paralela al aumento de la obesidad en los países desarrollados, estimándose que entre el 2% y el 7% de los costes totales se deben a la obesidad¹⁰. En los EE.UU., donde la prevalencia de sobrepeso de la población supera ya el 50%, los costes directos e indirectos de la obesidad se han estimado en 123.000 millones de dólares en 2001.

La prevalencia creciente de la diabetes tipo 2, de las enfermedades cardiovasculares y de algunos tipos de cáncer está estrechamente ligada a la obesidad. Así, alrededor del 90% de las diabetes tipo 2 es atribuible al exceso de peso y se estima que aproximadamente 197 millones de personas en el mundo tienen intolerancia a la glucosa y

síndrome metabólico (SM), y se espera que esta cifra aumente hasta 420 millones en el año 2025¹⁰. En consecuencia, la diabetes está emergiendo rápidamente como un problema de salud pública mundial que alcanzará proporciones de pandemia en tan solo unos años^{9,10}. Por otra parte, se estima que el sobrepeso y la obesidad contribuyen al aumento de la hipertensión: 1.000 millones de personas tenían hipertensión en el año 2000 y se espera que esta cifra aumente hasta 1.560 millones en el año 2025¹⁷.

La obesidad está asociada al SM o al síndrome de resistencia a la insulina (SRI)¹⁸, caracterizado por hiperinsulinemia y resistencia periférica a la acción insulínica, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia, disminución de HDLc y otras alteraciones asociadas a riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) como la hipertensión arterial¹⁸⁻²¹. Se ha descrito que la prevalencia de SM en jóvenes obesos es muy elevada, oscilando del 39% al 49,7% según las edades, y que el incremento en el IMC se asocia con un incremento en el riesgo de SM²¹. Asimismo, nuestro grupo de investigación ha descrito que niños españoles obesos en edad prepuberal (6-10 años) tienen una elevada resistencia insulínica; además el 53% de los niños obesos que son remitidos a la consulta de Endocrinología Pediátrica desde las consultas de Medicina Primaria presentan características de SM²². En esta población existen ya biomarcadores que se relacionan con el riesgo de padecer ECV^{22,23}.

>> GENES CANDIDATOS DE OBESIDAD

Usualmente, la obesidad es una enfermedad compleja de naturaleza poligénica causada por la interacción de múltiples genes y el ambiente^{5,6}. Está bien establecido que diversas mutaciones en varios genes que codifican proteínas implicadas en la regulación del apetito son responsables de alteraciones patológicas mendelianas cuyo fenotipo más obvio es la obesidad^{5,6,24}. La dilucidación de las causas de algunas de estas formas de obesidad monogénica se ha beneficiado del clonado posicional de una serie de genes murinos entre los que se encuentran los de la leptina, el receptor de la leptina (LEPR), la carboxipeptidasa E y la proteína orexigénica agouti^{4,24}. La manipulación genética dirigida ha hecho posible también establecer el papel regulador de moléculas tales como el receptor de la melanocortina

Tabla I. GENES CAUSANTES DE OBESIDAD HUMANA DE TIPO MONOGÉNICO

Nombre del Gen	Símbolo	Localización
Receptor 1 de la CRH	CRHR1	17q12-q22
Receptor de la leptina	LEPR	1p31
Proiomelanocortina	POMC	2p23.3
Subtilisina convertasa de la proproteína	PCSK1	5q15-q21
Homólogo de la proteína SM de <i>Drosophila</i>	SIM1	6q16.3-q21
Receptor 2 de la CRH	CRHR2	7p14.3
Leptina	LEP	7q31.3
Receptor 4 de la melanocortina	MC4R	18q22
Receptor 3 de la melanocortina	MC3R	20q13.2-q13.3
Receptor 24 acoplado a proteínas G	GPR	22q13.2

(MC4R)²⁴. Estos descubrimientos fueron seguidos rápidamente por la identificación de formas recesivas monogénicas raras de obesidad humana causadas por mutaciones en los genes que codifican la leptina, el LEPR, la prohormona convertasa1 (una endopeptidasa implicada en el procesamiento de prohormonas tales como la insulina y la proiomelanocortina –POMC–) y la propia POMC⁶⁻⁸ (Tabla I). Asimismo, se han descubierto varias formas relativamente frecuentes de obesidad (1%-6%) causadas por mutaciones en el gen que codifica para el MC4R²⁵. Todas estas formas de obesidad se asocian a obesidad mórbida juvenil. Los mecanismos responsables del exceso de acumulación de grasa en estas formas de obesidad son desconocidos, aunque se sabe que comparten algunos hechos fisiopatoló-

gicos semejantes a las formas genéticas de obesidad en ratones^{4,24}.

Por otra parte, existen al menos 20 síndromes raros causados por defectos genéticos discretos o anomalías cromosómicas, tanto autonómicas como ligadas al cromosoma X, que se caracterizan por un fenotipo obeso; cuatro de estos síndromes, entre los que se encuentra el de Prader Willi, comparten disfunción hipotalámica, lo que implica al sistema nervioso central en el origen de la obesidad^{5,6,8}.

A partir de análisis de segregación y de escaneo amplio del genoma humano se han obtenido una serie de resultados que hacen pensar que en la obesidad intervienen varios genes, que en combinación con el medio ambiente dan lugar a la aparición de obesidad^{3,6,26,27}. Es decir, la obesidad, en la mayoría de los casos, es una enfermedad poligénica en la que varios polimorfismos genéticos, a través de la interacción con el medio ambiente, dan lugar a un depósito excesivo de grasa corporal (Fig. 1). Por tanto, es muy probable que no exista un solo tipo de obesidad, sino varios genotipos con fenotipos similares. Entre los genes implicados en la etiología de la obesidad se encuentran genes que codifican péptidos de función señal de hambre y saciedad, genes implicados en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos, genes metabólicos y genes implicados en el control del gasto energético⁸ (Fig. 2).

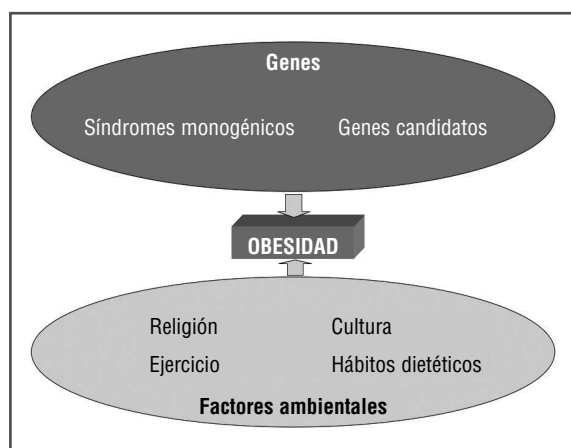


FIGURA 1. Etiología de la obesidad.

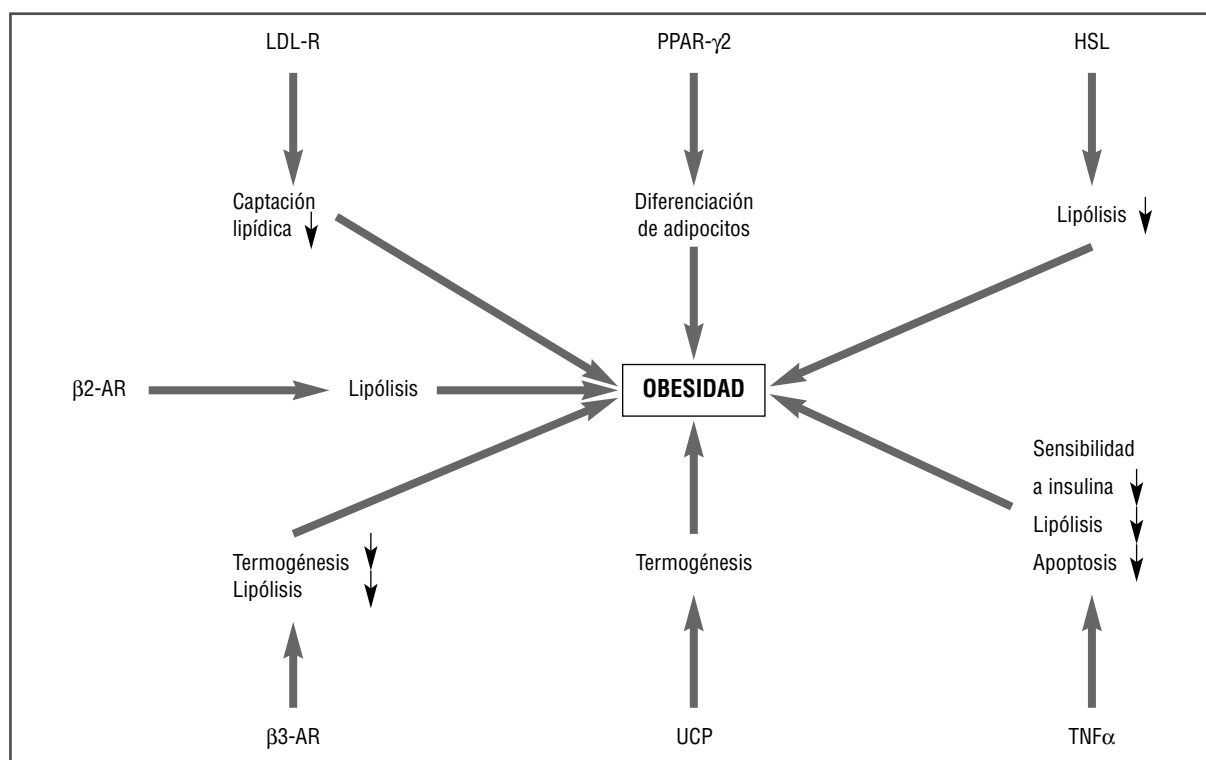


FIGURA 2. Genes expresados en el tejido adiposo cuya alteración puede provocar obesidad HSL Lipasa hormono-sensible; PPAR γ : receptores activados por proliferadores de peroxisomas de tipo gamma; UCP: proteínas desacoplantes de la fosforilación oxidativa; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

El tejido adiposo es un órgano de naturaleza no homogénea, derivado del tejido conectivo, especializado en la síntesis y almacenamiento de triacilgliceroles (lipogénesis) y en la liberación de ácidos grasos hasta la circulación sistémica (lipólisis). Mientras que el tejido adiposo marrón, muy escaso en los humanos, está especializado en la producción de energía, el tejido adiposo blanco está especializado en la captación de ácidos grasos a partir de los quilomicrones y VLDL plasmáticos, en la glicerolgénesis y lipogénesis a partir de glucosa en situación postprandial inmediata, y en la lipólisis en situación de ayuno²⁸.

Tanto los genes que expresan receptores alfa-adrenérgicos como los beta-adrenérgicos, además de las enzimas relacionadas con las vías de la lipogénesis y la lipólisis, son genes candidatos relacionados con la etiología de la obesidad²⁹. En 1995 se descubrió, en tres poblaciones independientes, que la mutación Trp 64Arg del receptor β 3-adrenérgico se asociaba con la presencia de sobrepeso y obesidad, así como con ciertas características del SM^{3,5}. Este polimorfismo ha suscita-

do un enorme interés, ya que el receptor regula a través de las señales de transducción de membrana la expresión de las proteínas de desacoplamiento de la fosforilación oxidativa (UCP) en el tejido adiposo³⁰. Este efecto es mediado por la expresión inicial y la activación de unos factores de transcripción denominados PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas), una familia de receptores nucleares que interactúan con ácidos grasos poliinsaturados y eicosanoides, como ligandos naturales, y con otros receptores del ácido retinoico (RAR y RXR) y de la hormona tiroidea. Por otra parte, la activación del receptor β 3-adrenérgico vía adenil ciclasa conduce a la formación de AMP cíclico, que a su vez activa a la fosfokinasa C y ésta desencadena la activación de varios factores de transcripción, como las proteínas de unión a elementos CAAT (CEBP), y de la propia lipasa hormono-sensible, lo que conduce a la lipólisis. Una mutación en el receptor puede conducir al aumento de adiposidad por inhibición de la lipólisis, además de alterar el patrón de proliferación y diferenciación de los propios adipocitos⁵.

La UCP-1 se expresa en menor proporción en individuos humanos obesos que en sujetos obesos y este hecho podría estar mediado por alteraciones en el gen del receptor β 3-adrenérgico. La UCP-2 se expresa en varios tejidos, incluido el tejido adiposo, mientras que la UCP-3 se expresa únicamente en el tejido muscular. También la expresión del mRNA de UCP-2 y UCP-3 está influenciado por el estado de obesidad en el hombre^{4,30}. Un polimorfismo (A por G) en la posición -3826 en la región 5' que flanquea el gen de la UCP-1 influencia la pérdida de peso y la ganancia en sujetos obesos de Francia y Québec³¹. Por otra parte, los ratones transgénicos que sobreexpresan la proteína humana UCP-3 son hiperfágicos y delgados³².

El aumento anormal del número de adipocitos se traduce en obesidad. Asimismo, el aumento del tamaño de los adipocitos es el resultado de un aumento del almacenamiento de lípidos. El aumento numérico es consecuencia de la diferenciación de células fibroblásticas precursoras de los adipocitos. En ella interviene un cóctel hormonal, en el que la insulina juega un papel fundamental, ejerciendo su función a través de los sustratos del receptor de la insulina IRS-1 e IRS-2, que desencadenan una cascada de señales

mediada por la fosfatidil-inositol-3-kinasa³³. Los corticoides son también esenciales en la diferenciación de los adipocitos. Por otra parte, la acumulación de AMP cíclico, por inhibición de la fosfodiesterasa de este compuesto conduce a la activación de los factores de transcripción denominados proteínas de unión a elementos de unión a AMP cíclico (CREB), que regula la expresión de genes como la proteína de unión a ácidos grasos (FABP) y la acil-CoA sintasa (FAS), junto con otros genes responsables del fenotipo adipocitario³⁴.

La proteína del retinoblastoma (Rb), un conocido antioncogén, desempeña una función fundamental en la regulación de los factores de transcripción necesarios para la diferenciación de los adipocitos. El efecto modulador de Rb en el proceso de la diferenciación adipocitaria es el resultado, por un lado, de una acción positiva, activando la transcripción de CEBP y bloqueando el ciclo celular a través de la represión de E2F, y por otro lado, de una acción negativa, bloqueando la transcripción mediada por PPAR γ ³⁵.

La fase terminal de la diferenciación de los adipocitos es la más estudiada y comprendida, aunque se desconoce hasta qué punto alteraciones

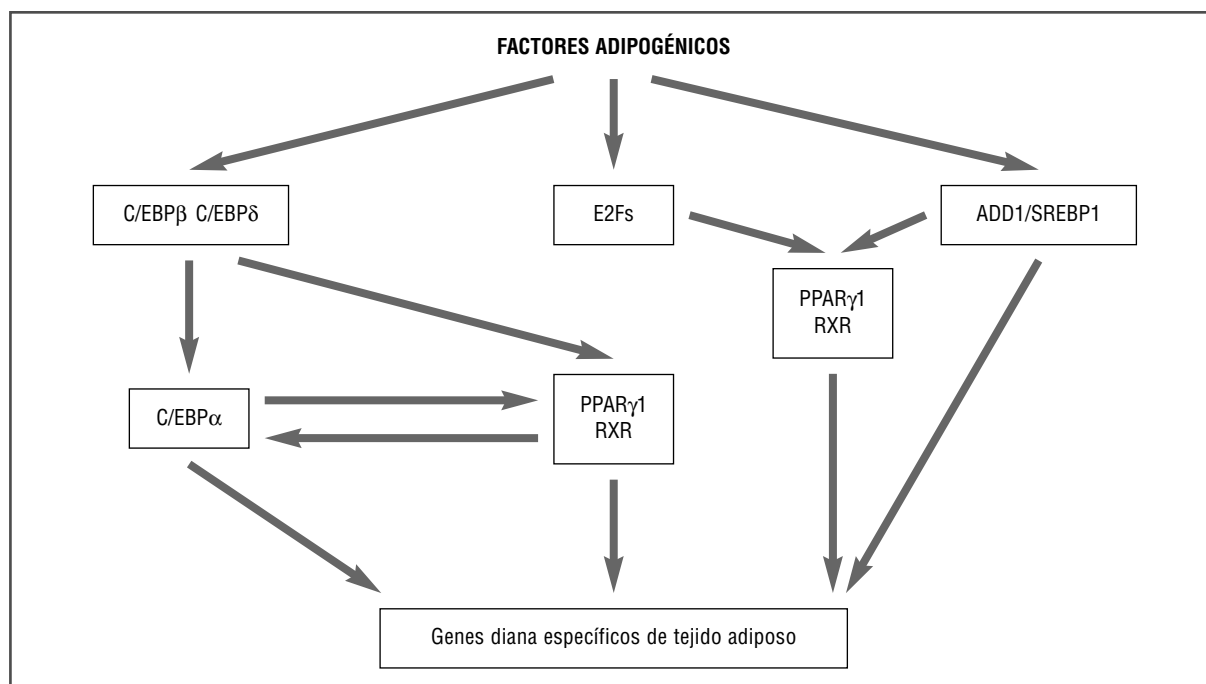


FIGURA 3. Cascada de los factores de transcripción en la fase final de la diferenciación de los adipocitos. ADD1: adiposina; C/EBP: proteínas de unión a elementos CAAT; E2F: factor eucariótico 2F; PPAR γ : receptores activados por proliferadores de peroxisomas de tipo gamma; RXR: receptor del ácido retinoico; SREBP: proteína de unión a elementos reguladores por esteroides.

en los genes que la regulan pueden ser causa de obesidad poligénica. En esta fase, la acción concertada de varios factores de transcripción conduce a la activación del factor PPAR γ , considerado el más importante en dicho proceso (Fig. 3).

Los genes implicados en la regulación transcripcional de los adipocitos y en las vías metabólicas de lipogénesis y lipólisis, así como los genes que codifican proteínas implicadas en la síntesis de numerosas hormonas y en la transducción de señales hormonales, relacionadas con estas vías, son genes candidatos implicados en la obesidad. Es de interés hacer notar que algunos genes candidatos implicados en la etiología de la obesidad, presentes en los cromosomas 2, 10, 11 y 20, están cercanos a los genes de la leptina y la POMC, de la proteína agouti, del factor de transcripción CEBP y de la adenosina deaminasa³⁶.

La identificación de los factores de transcripción implicados en la diferenciación de los adipocitos, así como el descubrimiento de los factores reguladores de su expresión, debe traer como consecuencia la identificación de nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad.

Los adipocitos no sólo desempeñan un papel crucial en la regulación de la síntesis y la degradación de los triglicéridos, sino que sintetizan una serie de hormonas y factores diversos que van desde la leptina, hormona reguladora de la ingesta dietética, a la adiponectina, una hormona que aumenta la sensibilidad a la insulina, pasando por factores implicados en la hemodinámica vascular y citoquinas tales como el TNF- α y la IL-1^{22,37,38}. Alteraciones en la expresión de los genes que codifican para estos péptidos parecen estar asimismo implicadas en la génesis de algunos tipos de obesidad.

El mapa génico de la obesidad humana continúa expandiéndose de forma acelerada. En la última revisión, que alcanza todo lo publicado hasta Octubre de 2005, más de 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas se han asociado a la obesidad (<http://obesitygene.pbr.c.edu>)⁸. Diversas mutaciones en 11 genes diferentes y 50 *loci* se han relacionado con síndromes mendelianos. El número de QTL (*locus* de rasgo cuantitativo), derivados de escaneados amplios del genoma y asociados a fenotipos relacionados con la obesidad, asciende a 253, con un total de 52 regiones genómicas replicadas en 2-4 estudios. Asimismo,

el número de genes candidatos de obesidad derivados de estudios de polimorfismos génicos alcanza la cifra de 127. Todos los cromosomas humanos, excepto el Y, presentan al menos un *locus* candidato que influye en el peso y la obesidad.

Existen diferentes aproximaciones para identificar genes implicados en el desarrollo de la obesidad^{3-6,36}. Entre ellas está el estudio de genes candidatos funcionales, cuyos productos están implicados en la patogénesis de la enfermedad, o posicionales, cuyos genes están ligados a regiones genómicas cuya importancia se ha demostrado en estudios de ligamiento o asociación. Todos estos genes están implicados en la regulación del metabolismo energético, el control del apetito o la señalización celular autocrina y paracrina de los adipocitos^{5,6,8,24}. Otras aproximaciones incluyen los estudios de ligamiento amplio del genoma, que utilizan estrategias de muestreo adecuadas para aumentar la probabilidad de replicación³; de esta manera se ha descubierto que el gen que codifica para la glutamato descarboxilasa (GAD2) se asocia a la obesidad y que existen dos polimorfismos: uno situado en el promotor (-243A>G), que aumenta el riesgo de ser obeso, y otro en el intrón 7, que protege frente al desarrollo de obesidad²⁶.

La realización de estudios de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de un gran número de genes, o de genes candidatos previamente identificados a través de perfiles de expresión diferencial génica, es una estrategia muy útil³⁹. Esta estrategia es posible hoy gracias a la existencia de grandes proyectos de identificación de SNP tales como el *SNP Consortium* y el *Hap-Map Project*, que ofrecen de forma gratuita la información necesaria para acceder a las bases de datos de SNP (<http://snp.cshl.org>; <http://www.hapmap.org>;) y de las herramientas de bioinformática adecuadas. De esta manera el análisis de SNP para el gen del receptor del ghrelin (GHSR), un péptido orexigénico producido principalmente por el estómago⁴⁰, ha permitido establecer que determinados haplotipos parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo de la obesidad⁴¹. Asimismo, varios SNP en el promotor del gen de la adiponectina se han relacionado con riesgo elevado de diabetes *mellitus* tipo 2 en ciertas variantes de obesidad mórbida⁴². También el polimorfismo de

Tabla II. EXPRESIÓN ALTERADA DE GENES DE ADIPOKINAS, CITOKINAS Y OTROS FACTORES IMPLICADOS EN LA INFLAMACIÓN ASOCIADA A LA OBESIDAD

Genes sobreexpresados	
<i>CCL11</i>	Eotaxina-1 (quimiokina, motivo CC, ligando 11)
<i>CCL2</i>	Quimiokina, motivo CC, ligando 2, también denominada proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1)
<i>CCR1</i>	Proteína inflamatoria de los macrófagos 1 alfa (MIP-1 α)
<i>CCR2</i>	Receptor 2 de quimiokina C-C 2 (receptor de MCP-1)
<i>CD53</i>	Antígeno de superficie de los leucocitos CD53
<i>CD68</i>	Antígeno de los macrófagos CD68 o Macrosialina
<i>CKLFSF3</i>	Factor 3 de la superfamilia de las quimiokinas
<i>CTSS</i>	Catepsina S
<i>HLA-DRA</i>	Complejo principal de la histocompatibilidad, clase II, DR alfa
<i>ICAM1</i>	Molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)
<i>IL-8</i>	Interleukina 8
<i>ITGB2</i>	Integrina beta 2
<i>LEP</i>	Leptina
<i>MMP9</i>	Metaloproteasa 9
<i>PLA2G7</i>	Fosfolipasa A2, grupo VII
<i>TNFA</i>	Factor de necrosis tumoral alfa
<i>TNFR60</i>	Receptor p60 del TNF-alfa
<i>VCAM1</i>	Precursor de la isoforma 1 de la molécula de adhesión vascular (VCAM-1)
Genes reprimidos	
<i>ADIPOQ</i>	Adiponectina
<i>PBEF1</i>	Factor 1 potenciador de las colonias pre-B o Visfatina
<i>IL1F5</i>	Miembro 5 de la familia de las interleukinas
<i>ADAMTS1</i>	Preproteína de la desintegrina y metaloproteasa con motivos de la trombospondina
<i>FN1</i>	Preproteína de la isoforma 1 de la fibronectina
<i>MMP15</i>	Preproteína de la metaloproteína 15 de la matriz extracelular
<i>PPARG</i>	Receptor gamma activado por proliferadores de los peroxisomas

repetición CAG del gen del receptor androgénico modula la masa corporal y las concentraciones séricas de leptina e insulina en el humano⁴³ y el SNP Val81 del gen *MC3R* se asocia a hiperleptinemia e hiperinsulinemia en obesos caucásicos griegos⁴⁴. Asimismo, recientemente se han identificado otras variaciones génicas asociadas a la obesidad como es la del gen

INSIG2, encontrada en un estudio realizado con muestras del *Framingham Heart Study*⁴⁵. También, variantes en el gen *TCF7L2* se han asociado a la obesidad y a la diabetes *mellitus* tipo 2^{46,47}. Muy recientemente se ha encontrado una asociación entre una variante común en el gen *FTO* y la predisposición a la obesidad en niños y adultos²⁷.

El tejido adiposo no es únicamente un depósito energético sino un importante órgano endocrino implicado en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y patológicos^{22,28,37}. El estado obeso se caracteriza por un estado de inflamación de bajo grado, derivado de la actividad de los adipocitos y de los macrófagos residentes y reclutados por el tejido adiposo^{38,48,49}. En los últimos años se han caracterizado varias adipocinas, citocinas y quimiocinas, así como una serie de vías de señalización celular que relacionan el metabolismo del tejido adiposo con el del sistema inmunológico. En la obesidad, los efectos pro- y antiinflamatorios de adipocinas y citocinas implican a las cascadas de señalización del factor nuclear kappa B (NF-κB) y de la quinasa N-terminal Jun (JNK), así como a la Ikappa B kinasa beta (IKK-β)^{38,49}. La obesidad aumenta la expresión de leptina⁵⁰ y de otras citocinas, así como de varios marcadores de inflamación, descendiendo la producción de adiponectina en el tejido adiposo. Ciertas citocinas, como el TNF-α y la proteína quimiotáctica de los macrófagos 1 (MCP-1), así como varias interleucinas proinflamatorias, antígenos de leucocitos, quimiocinas, moléculas de adhesión intercelular y metaloproteasas, se sobreexpresan, mientras que otros factores son reprimidos³⁸ (Tabla II en la pág. anterior).

>> CONCLUSIONES

Excepto en algunos síndromes monogénicos, las alteraciones en los genes que causan fenotipos obesos expresan sus efectos a través de la inter-

acción con el medio ambiente. Más de 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas se relacionan con fenotipos obesos en el ser humano. Los genes asociados a obesidad participan en numerosas funciones celulares, que van desde el control del metabolismo energético hasta los factores de transcripción, pasando por la transducción de señales hormonales, lo que evidencia la complejidad genética de esta patología. Por otra parte, la expresión de genes en el tejido adiposo está alterada, con especial mención de los genes relacionados con el sistema inmunológico. Probablemente el control futuro de la obesidad incluirá la modulación de los genes que regulan la ingesta alimentaria, el metabolismo y las cascadas de transducción de señales hormonales, de forma conjunta con cambios ambientales que harán "la elección saludable la elección más fácil", favoreciendo así una vida más activa.

>> AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo está financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I), Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, Proyecto nº PI051968 y cofinanciado por la Fundación Salud 2000. Mercedes Gil Campos es investigadora contratada de la Fundación Hospital Reina Sofía, a través de un contrato de Formación Post-MIR del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series 2002; 916.
2. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-1209.
3. Bouchard C. Genetics of human obesity: recent results from linkage studies. *J Nutr* 1997; 127: 188S-189S.
4. Arner P. Obesity- a genetic disease of adipose tissue? *Br J Nutr* 2000; 83: 9S-16S.
5. Gil A. Obesidad y genes. *Vox Paediatrica* 2002; 10: 41-46.
6. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 221-34.
7. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Kayakawa K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes* 1996; 20: 501-506.
8. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006; 14: 529-644.
9. Hossain P, Katar B, El Vahas M. Obesity and diabetes in the developing world. A growing challenge. *N Eng J Med* 2007; 356: 213-215.
10. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med* 2006; 12: 62-6.

11. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1: 11-25.
12. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003; 4: 195-200.
13. Serra-Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, et al. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-732.
14. Salas-Salvador J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 184-196.
15. Rubio MA, Gómez de la Cámara A, Del Campo J, et al. Prevalencia de obesidad en España tras 14 años de seguimiento de la cohorte DRECE. *Endocr Nutr* 2006; 53 Supl 1: 86.
16. Gutiérrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res* 2004; 12: 710-715.
17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
18. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 391-406.
19. Cañete R, Aguilera CM, Gil-Campos M, Gil A. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *Eur J Nutr* 2007; 46: 181-187.
20. Alberti K, Zimmet P, Consultation W. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539-553.
21. Weiss R, Dufour S, Taksali S, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003; 362: 951-957.
22. Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Hormones regulating lipid metabolism and plasma lipids in childhood obesity. *Int J Obes* 2004b; 28: S75-S80.
23. Valle M, Gascón F, Martos R, et al. Metabolic cardiovascular syndrome in obese prepubertal children: the role of high fasting insulin levels. *Metabolism* 2002; 51: 423-428.
24. Barsh GS, Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644-651.
25. 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: 219-24.
26. Pérusse L, Bouchard C. Gene-diet interactions in obesity. *An J Clin Nutr* 2000; 72: 1285S-1290S.
27. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889-894.
28. Aguilera CM, Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Alteraciones del metabolismo lipídico en la obesidad. *Rev Esp Obes* 2006; 4: 261-274.
29. Coleman RA, Lewin TM, Muoio DM. Physiological and nutritional regulation of enzymes of triacylglycerol synthesis. *Annu Rev Nutr* 2000; 20: 77-103.
30. Freaque HC. Uncoupling proteins: beyond brown adipose tissue. *Nutr Rev* 1998; 56: 185-189.
31. Oppert JM, Vohlm C, Chagnon M, et al. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes* 1999; 8: 526-531.
32. Clapham JC, Arch JRS, Chapman H et al. Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature* 2000; 406: 415-418.
33. Gil A, Aguilera C, Gil-Campos M. Secreción y mecanismo de acción de la insulina. En: García Peris P, Mesejo Arizmendi A (eds). *Nutrición enteral y diabetes*. Barcelona: Ed Glosa 2007: 41-66.
34. Morrison RF, Farmer SR. Hormonal signaling and transcriptional control of adipocyte differentiation. *J Nutr* 2000; 130: 3116S-3121S.
35. Rangwala SM, Lazar MA. Transcriptional control of adipogenesis. *Ann Rev Nutr* 2000; 20: 535-559.
36. Commuzie AG, Allison D. The search for human obesity genes. *Science* 1998; 280: 1374-1377.
37. Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004; 23: 963-74.
38. Gil A, Aguilera CM, Gil-Campos M, Cañete R. Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *Br J Nutr* 2007; 98, Suppl. 1, S121-S126.

39. Liu T, Johnson JA, Casella G, Wu R. Sequencing complex diseases With HapMap. *Genetics* 2004; 168: 503-511.
40. Gil-Campos M, Aguilera CM, Cañete R, Gil A. Ghrelin: a hormone regulating food intake and energy homeostasis. *Br J Nutr* 2006; 96: 201-226.
41. Baessler A, Hasinoff MJ, Fischer M, et al. Genetic linkage and association of the growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) gene in human obesity. *Diabetes* 2005; 54: 259-267.
42. Vasseur F, Helbecque N, Lobbens S, et al. Hypoadiponectinaemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role of ACDC in diabetes. *Diabetología* 2005; 48: 892-9.
43. Zitzmann M, Gromoll J, von Eckardstein A, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentrations of leptin and insulin in men. *Diabetología* 2003; 46: 31-39.
44. Yiannakouris N, Melistas L, Kontogianni M, Heist K, Mantzoros CS. The Val81 missense mutation of the melanocortin 3 receptor gene, but not the 1908c/T nucleotide polymorphism in lamin A/C gene, is associated with hyperleptinemia and hyperinsulinemia in obese Greek caucasians. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 714-720.
45. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006; 312: 279-283.
46. Helgason A, P Snæbjörn, Thorleifsson G et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptative evolution. *Nat Genet* 2007; 39: 219-225.
47. Sladek R, Rocheleau G, Rung J et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007; 445: 881-885.
48. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4-12.
49. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.
50. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783.