

REVISIÓN

Genes y obesidad: una relación de causa-consecuencia

Emilio González Jiménez*

Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido el 31 de marzo de 2011; aceptado el 15 de junio de 2011

Disponible en Internet el 13 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Genes;
Inflamación;
Obesidad

Resumen El grupo internacional de trabajo en obesidad (IOTF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han definido la obesidad como la epidemia del siglo XXI. En los países con economías en transición e incluso en determinadas áreas urbanas en los países en desarrollo, el aumento progresivo de la obesidad se ha descrito como un problema emergente en los últimos años. Entre sus causas se encuentran cambios en los hábitos de vida, especialmente por el consumo de alimentos de gran contenido calórico, junto con un cada vez mayor sedentarismo. Sin embargo, el origen genético de la obesidad es un hecho bien conocido y demostrado en la actualidad. Generalmente, la obesidad resulta de la interacción de determinados polimorfismos génicos con el medio ambiente. Por otra parte, solo un pequeño número de casos de obesidad (5%) resulta de la existencia de mutaciones en genes concretos (obesidad monogénica), originando en algunos casos síndromes mendelianos de muy escasa incidencia entre la población. Por el momento se han descrito 130 genes relacionados con la obesidad, genes algunos de ellos implicados en la codificación de péptidos transmisores de las señales de hambre y saciedad, otros implicados en los procesos de crecimiento y diferenciación de los adipocitos y genes implicados en la regulación del gasto energético. Asimismo, la obesidad constituye un estado de inflamación crónica. En este sentido, alteraciones de la expresión de genes relacionados con el metabolismo de la insulina y la inflamación del tejido adiposo son procesos básicos que explican la etiología de la obesidad.

© 2011 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Genes;
Inflammation;
Obesity

Genes and obesity: a cause and effect relationship

Abstract The International Task Force on Obesity (IOTF) and the World Health Organization (WHO) have defined obesity as a 21st century epidemic. In countries with economies in transition and even in some urban areas in developing countries, progressive increase in obesity has been reported to be an emerging problem in recent years. Its causes include lifestyle changing, particularly consumption of high-calorie food, as well as an increasingly sedentary lifestyle. However, the genetic origin of obesity is well known and currently proven. Obesity usually results from interaction of certain gene polymorphisms with environment. Moreover, only

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emigoji@ugr.es

a small number of cases of obesity (5%) result from mutations in specific genes (monogenic obesity), causing in some cases Mendelian syndromes with a very low incidence in the population. One hundred and thirty genes related to obesity have been reported, some of which are involved in coding of peptide transmitting hunger and satiety signals, while others are involved in adipocyte growth and differentiation processes, and still others are involved in regulation of energy expenditure. In addition, obesity is a chronic inflammatory state. In this regard, altered expression of genes related to insulin metabolism and adipose tissue inflammation is a basic process which may explain the etiology of obesity.

© 2011 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica compleja y de origen multifactorial, caracterizada por una acumulación excesiva de grasa corporal. La obesidad representa una de las patologías endocrino-metabólicas más importantes para la salud pública, siendo el punto de partida de un importante número de enfermedades tales como diabetes mellitus tipo II, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y algunos tipos de cáncer¹⁻⁶. Asimismo, y a pesar de la bien conocida importancia de los factores ambientales en su desarrollo², en el presente son numerosos los estudios que informan de la trascendencia del componente genético en este trastorno⁷⁻¹⁰. En este sentido, datos de un importante metanálisis permitió establecer que aproximadamente entre un 50 y un 70% de las variaciones en el índice de masa corporal (IMC) resultan atribuibles a diferencias genéticas propias de cada sujeto¹¹. Según esto, en el momento presente se considera como causa principal de la obesidad la interacción ambiental en individuos con genes susceptibles de obesidad¹². Tan solo en un 5% de casos, la obesidad es debida a la existencia de alteraciones monogénicas o bien a síndromes de escasa incidencia¹³.

El objetivo de esta revisión es ofrecer algunos datos epidemiológicos así como ofrecer una revisión actualizada sobre los conocimientos existentes por el momento en torno a la genética de la obesidad humana, planteando resultados de algunos de los estudios recientemente publicados.

Prevalencia de la obesidad

La prevalencia de obesidad se ha incrementado de forma alarmante en las dos últimas décadas, tanto en el número de individuos como en el grado de obesidad que padecen, alcanzando valores propios de una pandemia, siendo en este sentido denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la «epidemia del siglo XXI».

La obesidad es el trastorno nutricional más frecuente en los países desarrollados. Se estima que existen más de 1.000 millones de personas en el mundo con obesidad. En el caso de los Estados Unidos, un 65% de la población adulta y el 15% de los niños presentan exceso de peso, y lo que es más preocupante es que no se vislumbra por el momento una tendencia descendente de esas cifras¹⁴.

Según la International Obesity Task Force (IOFT) la prevalencia de obesidad es mayor en España que en países del norte de Europa como Suecia, Dinamarca, los Países Bajos o Francia, pero menor que en Reino Unido o Estados Unidos¹⁴. De este modo se ha estimado la prevalencia de obesidad en un 14,5% en la población española de entre 25 a 60 años, siendo significativamente más elevada en el colectivo femenino, con un 15,75%, frente a los varones, con un 13,9%. Tan solo un 0,5% de la población española han sido clasificados como obesos mórbidos, también con mayor incidencia en el colectivo de mujeres. En cuanto al sobrepeso, el 39% de la población padece sobrepeso, lo que supone el 45% de los varones y el 32% de las mujeres¹⁴.

Con relación a la prevalencia de obesidad infantil, ésta se ha visto incrementada de forma alarmante en los países desarrollados y en aquellos otros en vías de desarrollo. En el caso de la población infantil y juvenil española (2-24 años), según datos del estudio ENKID (1998-2000)¹⁵, la prevalencia de la obesidad se estimó en un 13,9% y la del sobrepeso en un 12,4%. Respecto del sexo, la obesidad resultó ser más prevalente entre los varones (15,6%) que entre las mujeres (12,0%). En el caso del sur peninsular y en concreto en la provincia de Granada, según datos del estudio epidemiológico desarrollado por González et al (2010)¹⁶ en una población de 977 niños y adolescentes escolares se encontró una prevalencia de sobrepeso del 23,01% entre las chicas y del 20,81% entre los varones. Respecto de la prevalencia de obesidad se encontró una tasa del 12,70% entre las chicas y del 4,98% entre los chicos. Además, en este estudio se pudo estimar una prevalencia de hipertensión arterial sistólica del 9% para el sexo masculino y del 5% entre las chicas. Estos resultados se sitúan muy por encima de los reportados por el estudio ENKID en el año 2000, mostrando con ello una tendencia evolutiva al alza.

Genes potencialmente implicados en el desarrollo de obesidad

La obesidad representa una patología compleja en tanto que resulta de la interacción de múltiples genes con el ambiente¹⁷. De entre los genes implicados en la etiología de la obesidad se encuentran genes que codifican péptidos orientados a transmitir señales de hambre y saciedad, genes implicados en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos y genes implicados en el control del gasto energético¹⁸. En la séptima revisión del mapa de la obesidad humana,

Tabla 1 Principales genes implicados en el desarrollo de obesidad de tipo monogénico

Nombre del Gen	Símbolo	Localización
Receptor de la leptina	LEPR	1p31
Proiomelanocortina	POMC	2p23.3
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

Adaptado de: Gil Hernández A (2007)³⁹.

con datos recogidos hasta octubre del año 2000, fueron publicados 47 casos de obesidad monogénica, 24 casos de alteraciones mendelianas y 115 *loci* diferentes y susceptibles de encontrarse implicados en obesidades poligénicas. Luego, el mapa de la obesidad indica que, salvo en el cromosoma Y, en todos los demás existen genes implicados en la aparición y desarrollo de la obesidad¹⁹. En la actualidad, de acuerdo con los 222 estudios realizados sobre genes y obesidad, se dispone de evidencias científicas suficientemente sólidas como para establecer en 71 el número de genes potencialmente inductores de la aparición de la obesidad²⁰. De ellos, quince genes se asocian de manera íntima con el volumen de grasa corporal²¹. Teniendo en cuenta esto, parece lógico pensar que no existe un único tipo de obesidad, sino varios con fenotipos similares²².

Asimismo, en la actualidad se acepta que mutaciones en genes implicados en la codificación y síntesis de proteínas implicadas en la regulación del apetito son responsables de alteraciones patológicas que cursan con el desarrollo de obesidad²³. Entre las mutaciones estudiadas a nivel de genes que a su vez son causantes de obesidad de tipo monogénico se encuentran la del gen de la leptina, del receptor de la leptina (LEPR), de la carboxipeptidasa E, de la proteína orexigénica *agouti*, la prohormona convertasa 1 (implicada en el procesamiento de la insulina y la proiomelanocortina POMC) y la propia POMC 6-8²⁴. Igualmente, se han descrito formas de obesidad originadas por mutaciones a nivel del gen que codifica para los receptores 3 y 4 de la melanocortina (MC3R y MC4R)²⁵ (tabla 1).

Otro gen muy estudiado por su potencial implicación en el desarrollo de obesidad a edades tempranas es el gen FTO^{26,27}. Se lo considera inductor de la ganancia progresiva de peso en aquellos sujetos en los que se encuentra sobreexpresado²⁸. Generalmente, su expresión resulta mayor en las áreas hipotalámicas implicadas en el proceso de alimentación²⁹. Así, se ha comprobado cómo ante conductas de privación aguda alimentaria la expresión de dicho gen se encuentra modificada. Wardle et al (2009) evidenciaron la existencia de una relación estrecha entre la sensación de saciedad manifestada por los sujetos obesos y el grado de expresión de dicho gen³⁰. En este sentido, aquellos pacientes portadores de 2 alelos de riesgo desarrollaban una menor respuesta de saciedad (fig. 1).

El mapa de genes potencialmente implicados en el desarrollo de obesidad en humanos continúa aumentando en la actualidad. En su última revisión hasta octubre de 2005, se comunicó la existencia de más de 600 genes y regiones

cromosómicas implicadas en la obesidad⁸. Mutaciones en once de ellos y 50 *loci* han sido relacionadas directamente con algunos de los síndromes ya descritos.

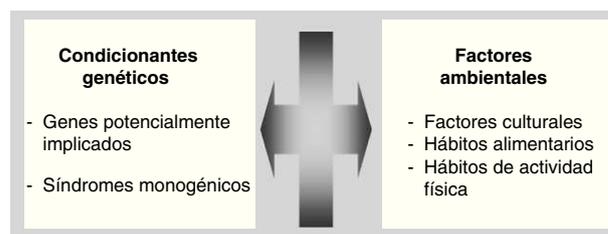
Por otra parte, desde la década de los años 80, se conocen mutaciones en determinados genes humanos responsables de la aparición de efectos pleiotrópicos que cursan con cuadros de obesidad mórbida como manifestación clínica³¹. Entre ellos podemos destacar el síndrome de Prader-Willi, de carácter autosómico dominante. En un 70% de los casos, el paciente muestra anomalías en varios genes localizados a su vez en el cromosoma 15 paterno³². Desde un punto de vista clínico, dicho síndrome en el niño se caracteriza por el desarrollo de un cuadro de obesidad, hipotonía muscular, retraso mental, hipogonadismo, criptorquidia y talla baja acompañada de manos y pies pequeños. En determinados casos, este síndrome suele venir asociado a la presencia de diabetes mellitus no insulín dependiente, así como también de cetogénesis e hiperglucemia. Este síndrome representa uno de los ejemplos más prevalentes de obesidad dismórfica en el ser humano.

El síndrome de Alström-Hallgren, de carácter autonómico recesivo, se caracteriza por la aparición de sordera neurosensorial, diabetes mellitus, aunque sin polidactilia ni retraso mental. En dicho síndrome, la obesidad suele aparecer a partir de los dos años de edad, destacando un incremento en las cifras de peso que a menudo superan en un 100% los valores normales para la edad y sexo³³. Otro rasgo característico es la presencia de alteraciones cutáneas, entre las que predomina la acantosis nigricans, cuyo origen estriba en la asociación crónica entre diabetes mellitus y una marcada resistencia a la insulina³⁴.

El síndrome de Cohen, de transmisión autosómico recesivo, caracterizado por la presencia en el niño de hipotonía, retraso mental y puberal, paladar ojival, una facies característica de dicho proceso (incisivos prominentes, raíz nasal elevada, mandíbula pequeña) y obesidad a partir de los cinco años de edad³⁵.

El síndrome de Carpenter, en donde el individuo desarrolla craneosinostosis, exoftalmos, sindactilia, braquimesofalangia y paladar ojival³⁶.

Y por último, el síndrome de Bardet-Biedl, de transmisión autosómica recesiva, del cual se conocen cuatro variantes diferentes en función de los genes afectados. La mutación de los genes BBS1 situado en el cromosoma 11, BBS2 ubicado en el cromosoma 16, BBS3 localizado en el cromosoma número 3 y BBS4 situado en el cromosoma 15³⁷. Esta caprichosa distribución cromosómica a nivel de los genes afectados justifica la variabilidad fenotípica del síndrome. Desde un punto de vista clínico, el paciente pediátrico



Adaptado de: Gil Hernández A (2007),³⁹

Figura 1 Factores implicados en el desarrollo de la obesidad.

presentará retinitis pigmentaria, retraso mental, hipogonadismo, y ciertas anomalías digitales descritas por Mykytyn et al³⁸. Por tanto, la interacción entre múltiples de estos genes implicados y a su vez la de éstos con el ambiente, pueden conducir a la expresión fenotípica de la obesidad.

Conclusiones

Considerando los estudios y datos disponibles hasta el momento, resulta evidente la importancia e implicación del componente genético en el desarrollo de este cuadro. Si bien, conviene tener presente que las alteraciones genéticas que conducen al desarrollo de fenotipos obesos tienden a sobreexpresarse mediante su interacción con factores del medio ambiente. Teniendo en cuenta ésto, en un futuro el control de los cuadros de obesidad de componente genético incluirá necesariamente el control de los genes implicados en los procesos de ingesta alimentaria y metabolismo. En cualquier caso lo que si queda claro en el momento presente es la complejidad del proceso y la necesidad de seguir profundizando en la etiología y probable naturaleza genética de la obesidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- World Health Organization. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: Technical Report Series; 2003.
- Aranceta J, Pérez C, Serra LL, Bellido D, De la Torre ML, Formiguera X, et al. Prevention of overweight and obesity: A Spanish approach. *Public Health Nutr.* 2007;10:1187-93.
- Hurt RT, Kulisek C, Buchanan LA, McClave SA. The obesity epidemic: challenges, health initiatives, and implications for gastroenterologists. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;6:780-92.
- Dorresteijn JA, Visseren FL, Van Den Meiracker AH, Spiering W. Obesity related hypertension. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2011;154:1945.
- Tesaro M, Canale MP, Rodia G, Di Daniele N, Lauro D, Scuteri A, Cardillo C. Metabolic syndrome, chronic kidney, and cardiovascular diseases: role of adipokines. *Cardiol Res Pract.* 2011;7:653182.
- Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, Cattin MR, Pirulli A, Barazzoni R. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2010;20:19-23.
- Tinahones FJ, Garrido L, Miranda M, García JM, Macías M, Ceperuelo V, et al. Obesity and insulin resistance-related changes in the expression of lipogenic and lipolytic genes in morbidly obese subjects. *Obes Surg.* 2010;20:1559-67.
- Silventoinen K, Kaprio J. Genetics of tracking of body mass index from birth to late middle age: evidence from twin and family studies. *Obes Facts.* 2009;2:196-202.
- Gil A. Obesidad y genes. *Vox Paediatrica.* 2002;10:41-6.
- Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet.* 2005;6:221-34.
- 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;20:501-6.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity.* 2006;14:529-644.
- Hossain P, Katar B, El Vahas M. Obesity and diabetes in the developing world. *Agrowing challenge.* *N Eng J Med.* 2007;356:213-5.
- Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med.* 2006;12:62-6.
- Serra-Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio ENKID (1998-2000). *Med Clin (Barc).* 2003;121:725-32.
- González E, Aguilar MJ, García CJ, García PA, Padilla CA, Álvarez J. Epidemiological study of nursing on the prevalence of overweight, obesity and its association with hypertension in a population of students in the city of Granada and its province. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2010;30:42-50.
- Braud S, Ciufolini M, Harosh. Energy expenditure genes or energy absorption genes: a new target for the treatment of obesity and Type II diabetes. *Future Med Chem.* 2010;2:1777-83.
- Farooqi IS. Genetic, molecular and physiological insights into human obesity. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:451-5.
- Pérusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res.* 2005;13:381-490.
- Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Pérusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res.* 2003;11:313-67.
- Sims EAH. Are the persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism.* 2001;50:1499-504.
- Cheverud JM, Lawson HA, Fawcett GL, Wang B, Pletscher LS, Fox R, et al. Diet-dependent genetic and genomic imprinting effects on obesity in mice. *Obesity.* 2011;19:160-70.
- Barsh GS, Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature.* 2000;404:644-51.
- 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.
- Pankov LuA. Genetic variations in energy balance regulation. *Biomed Khim.* 2010;56:152-67.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316:889-94.
- Rodríguez-López R, González-Carpio M, Serrano MV, Torres G, García de Cáceres MT, Herrera T, et al. Association of FTO gene polymorphisms and morbid obesity in the population of Extremadura (Spain). *Endocrinol Nutr.* 2010;57:203-9.
- Loos RJ, Lindgren CM, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, Inoué M, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 2008;40:768-75.
- Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, et al. The obesity associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate dependent nucleic acid demethylase. *Science.* 2007;318:1469-72.
- Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes.* 2009;33:42-5.
- Rankinen T, Pérusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res.* 2002;10:196-243.

32. Nativio DG. The genetics, diagnosis, and management of Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Health Care*. 2002;16:298-303.
33. Deeble VJ, Roberts E, Jackson A, Lench N, Karbani G, Woods CG. The continuing failure to recognise Alstrom syndrome and further evidence of genetic homogeneity. *J Med Genet*. 2000;37:219.
34. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, So WV, Russell-Eggitt I, Maffei P, et al. Mutations in *ALMS1* cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alstrom syndrome. *Nat Genet*. 2002;31:74-8.
35. Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:635-43.
36. Jenkins D, Baynam G, De Catta L, Elcioglu N, Gabbett MT, Hudgins L, et al. Carpenter syndrome: extended *RAB23* mutation spectrum and analysis of non-sense mediated mRNA decay. *Hum Mutat*. 2011;32:2069-78.
37. Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet*. 2004;13:65-71.
38. Mykytyn K, Nishimura DY, Searby CC, Beck G, Bugge K, Haines HL, et al. Evaluation of complex inheritance involving the most common Bardet-Biedl syndrome locus (*BBS1*). *Am J Hum Genet*. 2003;72:429-37.
39. Gil Hernández A. Genética de la obesidad humana. *Nutr Clin Med*. 2007;1:163-73.