

5. Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patient's expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol.* 1997;65:79-85.
6. Brownell KD. The LEARN program for weight management 2000. Dallas: American Health Publishers Co., 2000.
7. Foster GD. Goals and strategies to improve behaviour-change effectiveness. In: Bessessen DH, Kushner RF, eds. *Evaluation and management of obesity.* Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002;29-32.
8. Beck AT, Rush A, Shaw B, Emery G. *Cognitive therapy of depression.* New York: Guildford Press, 1979.
9. Beck AT, Emery G, Greenberg R. *Anxiety disorders and phobias: a cognitive perspective.* New York: Basic Books, 1985.
10. Fairburn CG, Wilson GT. *Binge Eating: nature, assessment and treatment.* New York: Guildford Press, 1993.
11. Kramer FM, Jeffery RW, Forster JL, Shell MK. Long-term follow-up behavioral treatment for obesity: patterns of weight regain among men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1989;13:123-36.
12. Jeffery RW, Drewnowski A, Epstein LH, et al. Long-term maintenance of weight loss: current status. *Health Psychol.* 2000;19:5-16.
13. Perri MG, Fuller PR. Success and failure in the treatment of obesity: where do we go from here? *Med Exer Nutr Health.* 1995;4:255-72.
14. Cooper Z, Fairburn CG, Hawker DM. *Cognitive-Behavioral treatment of obesity. A clinician's guide.* New York: The Guilford Press, 2003.
15. Hernández T, Hernández-Morante JJ, Esteban A, Garaulet M. Efectividad de un método conductual y de educación nutricional en la pérdida de peso. Posibles factores predictivos. *Rev Esp Obes.* 2005;3:250-72.
16. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr.* 2005;82 (1 Suppl):222S-5S.
17. Garaulet M, Pérez-Llamas F, Zamora S, Tébar FJ. Weight loss and possible reasons for dropping out of a dietary/behavioural programme in the treatment of overweight patients. *J Human Nutr Diet.* 1999;12:219-27.
18. Garaulet M, Pérez-Llamas F, de Juárez ML, Tébar FJ, Zamora S. Evaluación del consumo alimentario en mujeres con sobrepeso que van a ser sometidas a un programa de adelgazamiento voluntario. *Nutrición Hospitalaria.* 1997;6:257-61.
19. Garaulet M, Torralba M, Alba P, Navarro M. *Adelgazar sin milagros: el Método Garaulet.* Madrid: Luna ed, 2001.
20. Garaulet M. *Pierde peso sin perder la cabeza.* Madrid: Editec, 2004.
21. Poston WSC, Foreyt JP. Successful management of the obese patient. *Am Fam Physician.* 2000;61:3615-22.

Nutrigenómica aplicada a la obesidad

C. M. Aguilera

Doctora en Farmacia. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos. Centro de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Granada.

Grupo de investigación: J. Olza¹, M. Gil-Campos², R. Leis³, M. Valle⁴, R. Tojo³, R. Cañete y A. Gil

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos. Centro de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Granada.

²Unidad de Pediatría Endocrinológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ³Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. ⁴Unidad de Análisis Clínicos. Hospital Valle de los Pedroches. Córdoba.

Introducción

La prevalencia de obesidad tanto en niños como en adultos aumenta de forma alarmante¹. Aunque el impacto de los factores medioambientales es muy significativo en la obesidad, está claro que hay un gran componente genético en su etiología. Una pequeña proporción de esta patología, 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^{2,3}. En los últimos años los estudios de escaneo amplio del genoma (GWA) han identificado un amplio número de genes implicados en la etiología de la obesidad. Entre estos 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 gen más importante relacionado con la obesidad es el *FTO* (*fat mass and obesity associated*), fue descubierto en 2007 mediante GWAs⁴. Para confirmar los resultados de los estudios GWA se requieren estudios alternativos con diseños y fenotipos de obesidad diferentes.



Estudios de investigación que aporta el grupo de trabajo

El objetivo principal de los estudios realizados por el grupo investigador es determinar la asociación entre polimorfismos de nucleótido simple (SNP) seleccionados de genes en los cuales se había demostrado una expresión diferencial en

el tejido adiposo omental en niños obesos, así como de otros genes candidatos, con la obesidad infantil, el síndrome metabólico y sus fenotipos.

En el grupo de investigación se ha realizado un estudio de expresión génica del genoma completo en tejido adiposo visceral en 10 niños obesos (índice de masa corporal $\geq$ percentil 95) y en 10 con normopeso. La expresión génica se realizó mediante arrays de genoma completo human U133 Plus 2.0 de Affymetrix se encontraron 243 genes con diferente expresión ($p < 0,01$, implicados en cascadas de señalización celular, en el metabolismo, en la inflamación y sistema inmune, factores de transcripción y en la adhesión celular).

Posteriormente se realizó un análisis de genotipado de 1536 SNPs en 555 niños, 246 obesos (IMC (Índice de masa corporal) $\geq$ percentil 95) y 309 controles con normopeso. Este análisis se realizó mediante la tecnología GoldenGate® de Illumina. Los SNPs se seleccionaron de genes que presentaron una expresión génica diferencial así como de genes descritos en la bibliografía científica, entre los que se incluyeron genes descubiertos mediante estudios GWA, como es el *FTO*. De los 1.536 polimorfismos genotipados, 72 se asociaron significativamente con el riesgo de padecer obesidad en los niños estudiados, que pertenecían a un total de 34 genes. Entre los que destacan *FTO*, *HSD11B1* (*Hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 1*) y *NPR3* (*natriuretic peptide receptor C*), este último también mostró una expresión génica diferencial en el tejido adiposo visceral.

Gen *FTO*. Los datos obtenidos en diferentes estudios GWAs, tanto en adultos como en niños, indican un vínculo entre los alelos de riesgo del SNP rs9939609 del *FTO* con la obesidad y el aumento de la ingesta de alimentos, la falta de respuesta a la saciedad y la pérdida de control de la ingesta^{4,5}. En el presente estudio se validó la asociación del SNP rs9939609 con la obesidad (peso, IMC, IMC z score y circunferencia de cintura) en una población infantil. Más aún, hemos podido identificar otras variantes (rs9928094, rs9930333 y rs9935401), las cuales también se asocian positivamente a la obesidad, en todos los casos con peso, IMC e IMC z score. Además, hemos localizado el SNP rs8061518, el cual se asocia negativamente a la obesidad y a la concentración plasmática de leptina, así como a algunas características del SM, como la presión arterial diastólica, insulina y HOMA-IR.

Gen *HSD11B1*: La 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (codificada por el gen *HSD11B1*) es una enzima que cataliza la regeneración del cortisol activo a partir de la cortisona biológicamente inactiva, provocando un aumento de las concentraciones de cortisol y la activación de los receptores de glucocorticoides en el tejido adiposo, en el hígado y en otros tejidos⁶. El hallazgo más relevante encontrado al estudiar este gen en la población infantil de estudio, ha sido la fuerte asociación del SNP rs3753519 con la obesidad. Los niños que poseen el alelo de riesgo tienen una probabilidad de pesar 5 kg más que los niños que no lo poseen. Además, estos niños muestran un incremento en el IMC, IMC z score y la circunferencia de cintura, además de una disminución en las concentraciones plasmáticas de cortisol y adiponectina. Estos resultados que vinculan el genotipo tanto con la prevalencia como con los rasgos fenotípicos, sugieren que este gen *HSD11B1* podría desempeñar un papel importante en la patogénesis de la obesidad.

Gen *NPR3*: La principal función del *NPR3* es el aclaramiento de los péptidos natriuréticos, cuyo papel principal es la regulación de la presión arterial, el volumen sanguíneo y la lipólisis⁷. En el presente estudio se encontró una expresión elevada del gen *NPR3* en tejido adiposo intraabdominal que se relacionó con tensión arterial aumentada y disminución de los niveles plasmáticos de adiponectina en niños obesos en edad prepuberal. Además se hallaron dos SNPs (rs11750438 y rs3792752) que se asociaron con la obesidad y con incrementos de insulina.

Conclusión

La selección de genes candidatos a partir de rutas metabólicas y de señalización celular relacionadas con la fisiopatología de la obesidad, y de aquellos que se han expresado diferencialmente en el tejido adiposo omental de niños obesos, como se ha hecho en el presente trabajo, parece ser una estrategia complementaria a los GWAs en la identificación de variantes genéticas asociadas a la obesidad y sus comorbilidades, en particular el síndrome metabólico. Las nuevas variantes identificadas en los genes *FTO*, *HSD11B1* y *NPR3* proporcionan una idea novedosa y original sobre los orígenes genéticos de la obesidad y suponen un mayor respaldo a la complejidad de esta enfermedad.

Financiación de los estudios

Este trabajo ha sido financiado por el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I), Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria, Proyectos nº PI051968 y PI051968, el Proyecto de Excelencia de la Junta de Andalucía P06-CTS-022203 y la Red SAMID RETIC n. RD08/0072 (ISCIII).

Bibliografía

1. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Childhood overweight and obesity. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/index.html> accedido Feb. 5 de 2011.
2. Aguilera CM, Gómez-Llorente C, Gil A. Bases genéticas de la susceptibilidad obesigénica. En: Lama RA: La obesidad en los niños. Un problema de todos. Madrid: More, 2009:125-46.
3. McCarthy ML. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010;363:2339-50.
4. 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.
5. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. 2007;39:724-6.
6. Stewart PM, Boulton A, Kumar S, Clark PMS, Shackleton CHL. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone - cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1022-7.
7. Sengenès C, et al. Increased lipolysis in adipose tissue and lipid mobilization to natriuretic peptides during low-calorie diet in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:24-32.