

Editorial

Control del peso corporal. Perspectivas actuales

J. GÓMEZ-AMBROSI

Laboratorio de Investigación Metabólica. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

La regulación del peso corporal es un proceso dinámico y complejo controlado por cientos de genes, que afectan a diversos sistemas fisiológicos¹, cuyo equilibrio se ve afectado por factores nutricionales, endocrinos, nerviosos, físicos y psicosociales. Cuando se desequilibra el balance, se activan mecanismos de contrarregulación, mediante modificaciones coordinadas en la conducta alimentaria y en el gasto energético. Así, el control de la ingesta y del gasto energético son los 2 factores principales que determinan el balance energético y, por consiguiente, el peso corporal². La regulación del peso corporal ha suscitado un interés creciente en los últimos años, motivado en gran medida por el espectacular aumento de las tasas de obesidad en todo el mundo y, especialmente, en los países industrializados³, con los efectos que esto conlleva para la salud de la población⁴⁻⁶.

La clonación del gen que codifica la leptina, a finales de 1994, tuvo un gran impacto en el entendimiento de la regulación del peso corporal. La leptina es secretada, principalmente por los adipocitos, al torrente circulatorio e informa al cerebro, a través de sus receptores hipotalámicos, del tamaño de las reservas de grasa. El cerebro, de este modo, puede realizar los ajustes oportunos en el apetito y el gasto energético. Sin embargo, la gran mayoría de los obesos presenta elevadas concentraciones de leptina en sangre, sin la esperable reducción del apetito, por lo que se puede considerar que padecen leptinorresistencia. El conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a este fenómeno podría permitir encontrar herramientas adecuadas para su tratamiento. En este sentido, hallazgos recientes apuntan a la proteína PTP1B (*protein tyrosine phosphatase 1B*) como un buen candidato. Ratones *ob/ob* (deficientes en leptina), que carecen, a su vez, de la PTP1B, mostraron una menor acumulación de

tejido adiposo y un aumento del gasto energético. Asimismo, ratones que carecían únicamente de la PTP1B mostraron una mayor sensibilidad a la pérdida de peso y a la inhibición del apetito inducida por la administración de leptina⁷.

No obstante, cuando casi se cumple una década de su descubrimiento, existen argumentos que inducen a pensar que la leptina no explica en su totalidad la teoría adipostática⁸. Además de la leptina, el tejido adiposo produce una gran variedad de proteínas con efecto en el metabolismo energético que, en último término, regularán el peso corporal. Entre ellas cabe destacar el factor de necrosis tumoral (TNF) α , la interleucina (IL) 6, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), el angiotensinógeno, la adiponectina y la resistina, entre otras⁹. El efecto de estas proteínas en el peso corporal ha quedado totalmente demostrado en modelos murinos, en los que el gen que codifica para dichas proteínas es eliminado y genera animales *knockout*. Recientemente, se ha podido comprobar que el déficit de determinados genes, expresados o no por el adipocito, tiene gran trascendencia en el desarrollo del tejido adiposo y, por tanto, en el peso corporal. A título de ejemplo, la ausencia del gen que codifica para la IL-6 conduce al desarrollo de alteraciones en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, que desembocan en el desarrollo de obesidad¹⁰. Por el contrario, el déficit del gen del angiotensinógeno, proteína que se secreta y da lugar a la angiotensina II, produce un fenotipo delgado en ratones, mientras que la sobreexpresión de tejido adiposo del mismo gen produce obesidad¹¹. Existe una estrecha relación del tejido adiposo con el sistema renina-angiotensina, que podría contribuir a la aparición de hipertensión asociada a la obesidad, e incluso se ha observado un antagonismo funcional entre la leptina y la angiotensina II¹². Sin embargo, el mismo efecto estimulador de la adipogénesis por la angiotensina II parece que no tiene lugar en los seres humanos. Se ha observado que la angiotensina II presenta efectos antiadipogénicos en humanos¹³, fenómeno en el que podría estar implicado el PAI-1. En este sentido, tanto el PAI-1 como el activador tisular del plasminógeno (t-PA) se han involucrado en el desarrollo del tejido adiposo¹⁴.

Además de los factores liberados por el tejido adiposo, existen señales aferentes al cerebro producidas

Correspondencia: Dr. J. Gómez-Ambrosi.
Laboratorio de Investigación Metabólica. Edificio CIFA. Clínica
Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra.
Irunlarrea, 1. 31008 Pamplona. España.
Correo electrónico: jagomez@unav.es

Manuscrito recibido el 8-05-2003; aceptado para su publicación el 8-09-2003.

en el tracto gastrointestinal que regulan el apetito y el metabolismo energético a más corto plazo. Los efectos de la colecistocinina, la bombesina o el *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) han sido bien descritos¹. En los últimos años, hemos presenciado el descubrimiento de nuevos factores, que están siendo objeto de intenso estudio. La ghrelina es un péptido orexígeno producido, principalmente, en las células neuroendocrinas del fundus gástrico. La concentración de ghrelina en sangre aumenta tras la pérdida de peso inducida por la dieta y disminuye tras *bypass* gástrico¹⁵. Los últimos hallazgos apuntan a que la ghrelina participa en circuitos neuronales hipotalámicos controladores de la homeostasis energética, desconocidos hasta ahora, en los que estarían involucrados el neuropéptido Y (NPY), la proteína relacionada con el gen *Agouti* (AGRP), la proopiomelanocortina (POMC) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH)¹⁶. Otra hormona producida por el tracto gastrointestinal con efectos en la regulación del peso corporal es el péptido YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆). Recientemente, se ha descrito que esta hormona inhibe el apetito en roedores y seres humanos y actúa, al parecer, a través de receptores de NPY de tipo 2 (Y2R)¹⁷. La carencia genética de otra hormona de origen duodenal, el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), protege a los ratones frente al desarrollo de obesidad cuando éstos son sometidos a una dieta rica en grasas¹⁸. Asimismo, estudios recientes demuestran la implicación del polipéptido pancreático en la regulación del peso corporal, mediante la regulación del apetito y el gasto energético^{1,19}.

El conocimiento del papel que desempeñan diferentes factores de transcripción (proteínas que modulan la expresión de otros genes) en la regulación de la adiposidad y el peso corporal ha experimentado un crecimiento espectacular en los últimos años. Entre ellos cabe destacar a los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR), que son factores de transcripción pertenecientes a la superfamilia de los receptores nucleares, que participan activamente en la adipogénesis, el metabolismo lipídico, la sensibilidad a la insulina y la inflamación²⁰. Hasta la fecha, se han descrito 3 miembros de la familia de los PPAR: α , γ y δ . El PPAR α se expresa fundamentalmente en el hígado y regula al alza la expresión de genes implicados en la betaoxidación de los ácidos grasos. El PPAR γ se expresa fundamentalmente en el tejido adiposo y controla, principalmente, los genes implicados en la acumulación de lípidos, la adipogénesis y la sensibilidad a la insulina. La función del PPAR δ , que se expresa en multitud de tejidos, hasta hace bien poco era prácticamente desconocida. Muy recientemente, hemos conocido que el PPAR δ participa de un modo muy activo en la regulación del peso corporal²¹. Al parecer, la activación transgénica del PPAR δ en el tejido adiposo de roedores promueve la betaoxidación y la expresión de proteínas desacoplates (UCP). Este hecho redunda en

un aumento del gasto energético y de la pérdida de peso. Por el contrario, los ratones deficientes en el gen que codifica el PPAR δ son propensos al desarrollo de obesidad cuando se someten a una dieta rica en grasas. Por tanto, cabe concluir que PPAR δ sirve como sensor de la situación energética que, ante estados de balance energético positivo, promueve la oxidación y la utilización de ácidos grasos, así como la disipación de energía en el tejido adiposo y en el músculo; se ha sugerido, incluso, que podría ser una diana terapéutica en el tratamiento de la obesidad²¹. Otro factor de transcripción que no sólo modula el desarrollo del tejido adiposo, sino también la sensibilidad a la insulina, el FOXC2 (*forkhead box C2*), se ha implicado en la regulación del peso corporal²². La sobreexpresión de FOXC2 en el tejido adiposo de ratones conduce a un fenotipo delgado y a una mayor sensibilidad a la insulina, mediante cambios en la proteínas A. Además, el FOXC2 posee un efecto protector frente al desarrollo de obesidad y diabetes, ante la exposición a una dieta con alto contenido en grasa. Asimismo, algunos cofactores (proteínas que facilitan la función de los factores de transcripción), como el *steroid receptor coactivator-1* (SRC-1) y el *transcriptional intermediary factor-2* (TIF2), también regulan el metabolismo energético y modulan la acumulación de tejido adiposo y la termogénesis²³. Parece ser que tanto los efectos moleculares del PPAR δ como los del SRC-1 y el TIF-2 tienen lugar a través de interacciones con el *PPAR γ coactivator 1 α* (PGC-1 α). Esta proteína, que coordina la expresión de genes que estimulan la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo mitocondrial, así como determinados aspectos del metabolismo del músculo esquelético y el hígado, es una pieza clave en la homeostasis energética, e incluso se ha sugerido que podría servir como diana terapéutica en el tratamiento farmacológico de la obesidad²⁴.

El conocimiento de la regulación del gasto energético ha experimentado, de igual modo, un notable avance en años recientes debido, en gran medida, al descubrimiento de las UCP. Si bien la existencia de la UCP1 y su función termogénica es bien conocida en pequeños mamíferos y en recién nacidos, su presencia en seres humanos adultos es mínima o inexistente. El entendimiento de la posible función de este tipo de proteínas en el gasto energético cambió con el descubrimiento, en 1997, de la UCP2 y la UCP3. Las proteínas desacoplates reciben este nombre porque desacoplan la cadena transportadora de electrones de la fosforilación oxidativa y disipan la energía en forma de calor en lugar de producir adenosín trifosfato (ATP). De este modo, participan en la termorregulación y sirven de protección frente a la excesiva acumulación de energía en situaciones de balance energético positivo, en un fenómeno que se conoce como termogénesis adaptativa¹. No obstante, 6 años después de su descubrimiento, todavía no está claro si la UCP2

y la UCP3 participan en la regulación del gasto energético en seres humanos. Muy recientemente, se ha demostrado *in vivo* que la UCP3 no tiene efectos desacoplantes en humanos, por lo que se ha sugerido que podría participar en otros procesos, como la oxidación de lípidos, mediante el transporte de ácidos grasos²⁵.

La identificación de genes que causan obesidad, delgadez o que proporcionan resistencia al desarrollo del sobrepeso en los últimos años ha avanzado de un modo espectacular, debido a la posibilidad de crear animales transgénicos. Este tema ha sido recientemente objeto de una extensa revisión¹. Además de los *knockouts* citados anteriormente, últimamente hemos conocido que los ratones deficientes en la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), una de las enzimas encargadas de la formación de óxido nítrico, desarrollan obesidad²⁶. Asimismo, los ratones carentes de *c-Jun amino-terminal kinase 1* (JNK1), que son un tipo de MAP-quinasas (enzimas implicadas en la señalización celular), presentan resistencia al desarrollo de obesidad²⁷. El avance de las técnicas moleculares también ha permitido la creación de *knockouts* selectivos de tejido, es decir, animales que no poseen un determinado gen, exclusivamente en un tejido concreto. En este sentido, ha sido interesante comprobar cómo los ratones con déficit selectivo de receptores de leptina en las neuronas desarrollan obesidad y, sin embargo, el déficit selectivo en el hígado no lo hace, y tampoco produce hígado graso, por lo que esta última enfermedad, normal en los ratones con déficit total de receptores de leptina, se atribuye a sus efectos centrales²⁸. Del mismo modo, resulta curioso observar que el déficit selectivo de receptores de insulina en el cerebro o en el músculo esquelético produce obesidad, mientras que su ausencia en el tejido adiposo protege frente a ella^{1,29}. Igualmente, es posible obtener información de gran interés de la creación de dobles *knockouts*, modelos en los que el déficit de uno de los genes se ve unas veces compensado y otras agravado por el déficit del otro. Por ejemplo, la ausencia de *sterol regulatory element-binding protein-1* (SREBP-1) se traduce en una mejoría de la esteatosis hepática de los ratones *ob/ob*, aunque no incide sobre la obesidad³⁰, mientras que la ausencia de PTP1B (comentada anteriormente) reduce la adiposidad en este mismo modelo animal⁷. Incluso se han llegado a generar triples *knockouts*, como el ratón β -less carente de los genes que codifican los 3 receptores betaadrenérgicos conocidos, y que presenta defectos en la protección frente a la obesidad inducida por la dieta³¹.

El análisis de la expresión génica ha sufrido una auténtica revolución con la aparición de los *microarrays* de ADN, también conocidos como "chips de ADN". Esta tecnología, que permite el análisis de miles de genes en un único experimento, ha permitido, por ejemplo, el descubrimiento de los mecanismos moleculares que median en la pérdida de peso inducida por

la leptina³². El análisis del patrón de expresión génica mediante *microarrays*, en combinación con estudios de herencia genética, también ha permitido diferenciar 2 subtipos de obesidad en ratones³³. Este tipo de análisis podría tener repercusiones en el análisis genético de la obesidad en humanos y ayudar a identificar diferentes subpoblaciones homogéneas, en cuanto a la etiología de la enfermedad, lo que podría tener consecuencias en el desarrollo de fármacos efectivos que actúen en rutas de señalización específicas asociadas con cada subtipo de obesidad.

Aunque los cambios en los patrones dietéticos y el aumento del sedentarismo parecen ser la causa principal del aumento en la prevalencia de la obesidad, hay evidencias claras de una contribución genética a la regulación del peso corporal. Si bien existen diferentes síndromes pleiotrópicos poligénicos que causan obesidad en el hombre, como los síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl, Cohen, Alstrom, etc.³⁴, hasta la fecha únicamente se conocen 6 mutaciones de un único gen que causen obesidad: mutaciones en el gen de la leptina o en el de su receptor, en el gen de la POMC o en el de la *prohormone convertase 1* (PC1), en el gen *single-minded 1* (SIM1) y en el receptor de melanocortina-4 (MC4R) producen hiperfagia y obesidad profunda desde edades tempranas. Con excepción de las mutaciones en el MC4R, que afectan casi al 6% de los niños con obesidad grave³⁵, estas mutaciones son raras (sólo se han detectado 12 personas con alguna de ellas). Sin embargo, proporcionan una información muy valiosa en la identificación de genes indispensables para la correcta regulación del peso corporal. Cabe destacar que todas las proteínas codificadas por los genes anteriormente descritos participan, directa o indirectamente, en la ruta de señalización de la leptina^{1,34}.

En resumen, se puede concluir que el conocimiento de la regulación del peso corporal ha experimentado un progreso vertiginoso en los últimos años, pero todavía estamos lejos de entender plenamente su complejidad. En el control del peso corporal, desempeña un papel fundamental el desarrollo y el metabolismo del tejido adiposo que, además de ser el principal almacén de energía en forma de grasa, es el principal o único sitio de producción de numerosas señales reguladoras del balance energético. Parece claro que, una vez que aumenta la masa de tejido adiposo, diversos mecanismos neuroendocrinos de adaptación, desarrollados a lo largo de años de evolución, se activan con el fin de evitar su disminución^{1,36}. Sin embargo, paso a paso vamos profundizando en el conocimiento de estos procesos y teniendo a nuestra disposición más herramientas tanto para el estudio de los mecanismos moleculares subyacentes a estos fenómenos como para el desarrollo de terapias farmacológicas adecuadas para alcanzar un peso corporal saludable.

BIBLIOGRAFÍA

- Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Control of body weight: a physiologic and transgenic perspective. *Diabetologia* 2003;46:143-72.
- Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104:531-43.
- Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science* 2003;299:853-5.
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289:187-93.
- Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
- Cheng A, Uetani N, Simoncic PD, Chaubey VP, Lee-Loy A, McGlade CJ, et al. Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B. *Dev Cell* 2002;2:497-503.
- Frühbeck G, Gómez Ambrosi J. Rationale for the existence of additional adipostatic hormones. *FASEB J* 2001;15:1996-2006.
- Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E827-47.
- Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002;8:75-9.
- Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001;15:2727-9.
- Fortuño A, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Muñoz P, Salvador J, Díez J, et al. Leptin inhibits angiotensin II-induced intracellular calcium increase and vasoconstriction in the rat aorta. *Endocrinology* 2002;143:3555-60.
- Engeli S, Schling P, Gorzelnik K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:807-25.
- Morange PE, Bastelica D, Bonzi MF, Van Hoef B, Collen D, Juhan-Vague I, et al. Influence of t-PA and u-PA on adipose tissue development in a murine model of diet-induced obesity. *Thromb Haemost* 2002;87:306-10.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-30.
- Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschöp M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003;37:649-61.
- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY₃₋₃₆ physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-4.
- Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002;8:738-42.
- Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiyama M, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003;124:1325-36.
- Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002;53:409-35.
- Wang YX, Lee CH, Tjep S, Yu RT, Ham J, Kang H, et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor δ activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell* 2003;113:159-70.
- Cederberg A, Gronning LM, Ahren B, Tasken K, Carlsson P, Enerback S. FOXC2 is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridemia, and diet-induced insulin resistance. *Cell* 2001;106:563-73.
- Picard F, Gehin M, Annicotte J, Rocchi S, Champy MF, O'Malley BW, et al. SRC-1 and TIF2 control energy balance between white and brown adipose tissues. *Cell* 2002;111:931-41.
- Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome Proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev* 2003;24:78-90.
- Garvey WT. The role of uncoupling protein 3 in human physiology. *J Clin Invest* 2003;111:438-41.
- Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 2003;299:896-9.
- Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Mada K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002;420:333-6.
- Cohen P, Zhao C, Cai X, Montez JM, Rohani SC, Feinstein P, et al. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J Clin Invest* 2001;108:1113-21.
- Kitamura T, Kahn CR, Accili D. Insulin receptor knockout mice. *Annu Rev Physiol* 2003;65:313-32.
- Yahagi N, Shimano H, Hastay AH, Matsuzaka T, Ide T, Yoshikawa T, et al. Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers, but not obesity or insulin resistance in *Lep^{ob}/Lep^{ob}* mice. *J Biol Chem* 2002;277:19353-7.
- Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, et al. β AR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002;297:843-5.
- Cohen P, Miyazaki M, Socci ND, Hagge-Greenberg A, Liedtke W, Soukas AA, et al. Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* 2002;297:240-3.
- Schadt EE, Monks SA, Drake TA, Lusis AJ, Che N, Colinayo V, et al. Genetics of gene expression surveyed in maize, mouse and man. *Nature* 2003;422:297-302.
- Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med* 2003;54:453-71.
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003;348:1085-95.
- Korner J, Aronne LJ. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest* 2003;111:565-70.