

Obesidad: interrelación genética ambiental

[Dra M. Verónica Mericq Guilá](#)

Endocrinólogo, [Departamento de Pediatría,](#)
[Clínica Las Condes](#)

La obesidad es un problema significativo que ha llegado a adquirir proporciones epidémicas. En Europa más de la mitad de la población adulta entre 35-65 años está con sobrepeso u obesidad. En EEUU al comparar dos estudios epidemiológicos antropométricos, el NHANES III(1988-1994) con II(1963-1965) se demostró que existe un incremento de un 54% en la prevalencia de obesidad entre seis y 11 años y de un 39 % en el grupo entre 12 y 17 años (1). De este modo la prevalencia de sobrepeso en el NHANES III entre los seis y 17 años fue de 14 % y de 11% de obesidad.

Desgraciadamente la obesidad adulta usualmente comienza en la edad pediátrica: el 50% de los adolescentes obesos es un adulto obeso. Por esta razón la tarea de su prevención debe comenzar tempranamente.

La obesidad se define como un exceso de tejido adiposo por aumento del depósito de triglicéridos e idealmente debiera ser demostrable por composición corporal.

Normalmente el pediatra utiliza el peso para la edad para catalogar el estado nutricional de un paciente, método inadecuado ya que no toma en cuenta la contribución de la estatura y tejido magro.

Se considera más aceptable la utilización del peso/talla y mejor aún el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet kg/m^2 que tiene una excelente correlación con el porcentaje de grasa corporal ($r = 0.8\%$).

Este IMC crece en menos de un punto anual durante la niñez y levemente más en el sexo femenino. Un incremento de IMC de tres puntos anuales refleja un rápido incremento de grasa corporal, lo que amerita una mayor preocupación en la indicación nutricional. En la adolescencia en cambio, existe un incremento mayor del IMC que es normal. Hoy en día existen tablas de IMC disponibles desde los dos años de vida (www.cdc.org). De esta forma, un paciente con IMC mayor del percentilo 85 para su edad y sexo se considera en sobrepeso y mayor de p95 es catalogado como obeso. Esta definición permite identificar niños con alto riesgo de persistencia de obesidad y patologías secundarias asociadas y por lo que debe recibir una evaluación profunda.

En el adulto las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad son más frecuentes en aquellos con obesidad tipo *androide* o con grasa de predominio abdominal o visceral u obesidad de *manzana*. Estos pacientes poseen mayor riesgo de resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo dos, infarto y dislipidemia independiente del grado de obesidad. Existe escasa evidencia de que en la infancia esto sea válido y aún no contamos con los números de corte tan utilizados en el adulto, que en pediatría debieran ser estandarizados por edad y estadio de desarrollo puberal.

Al referirnos a la etiopatogenia de la obesidad es necesario establecer que el peso está

determinado por una interacción genética /ambiental y metabólica a través de reguladores que median la ingesta/saciedad y el gasto energético.

En el caso de la obesidad existe un balance energético positivo por ingesta aumentada y/o gasto disminuido o la combinación.

Tradicionalmente la mayor parte de los pacientes obesos son los llamados "exógenos" y sólo un bajo porcentaje corresponde a enfermedades genéticas (por ejemplo, Síndrome de Prader Willi, Sd. Laurence Moon Bield, Cohen, Alstrom etc) o causas hormonales que siempre van asociadas a baja velocidad de crecimiento (hipotiroidismo, hipercortisolismo, déficit de hormona del crecimiento).

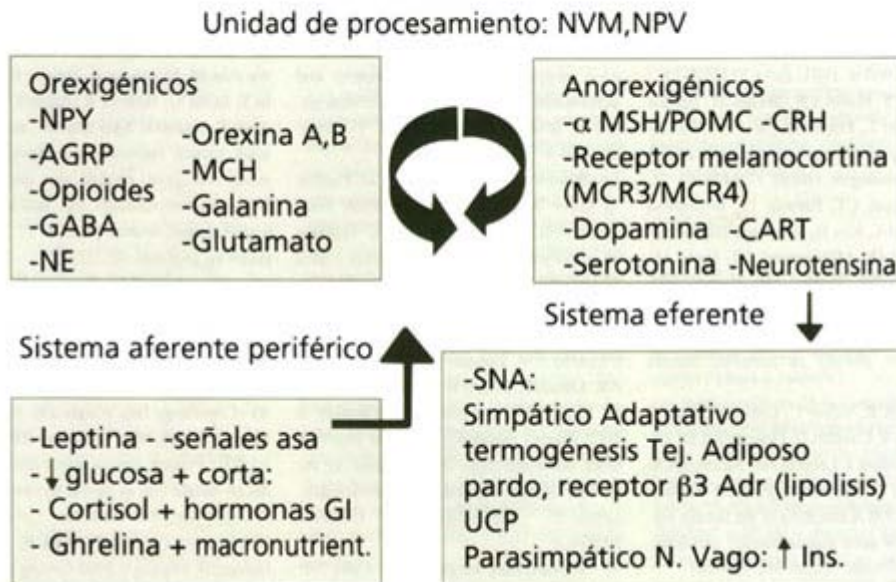
En la última mitad de esta década el descubrimiento de los genes y sus receptores, involucrados en el control de la ingesta/saciedad y gasto ha revolucionado el conocimiento.

Las mutaciones en estos genes pueden causar obesidad al alterar los balances de consumo y gasto.

En la tabla N° 1 se presentan algunas de las hormonas y neurotransmisores que actúan en el sistema nervioso central para regular el comportamiento alimentario y en el esquema N° 1 su interrelación. Es importante destacar que muchas de las hormonas y factores reguladores del comportamiento alimentario son producidos por el adipocito. Esto ha llevado a cambiar nuestra visión de una célula netamente de depósito a una de "mini glándula endocrina".

TABLA 1: FACTORES QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LA REGULACIÓN DE LA INGESTA	
Aumentan	Disminuyen
Neuropéptido γ	Colecistokinina (CCK)
Opioides endógenos	Glucagon like peptide-1 (GLP-1)
Orexina A y B	Calcitonin gene related peptide CGRP
Melanin concentrating hormone (MCH)	Cocaine and amphetamine regulated transcript peptide (CART)
Galanina	
Ghrelin	Neurotensina

Regulación del apetito y balance energético



Esquema 1: Regulación del apetito/saciedad y gasto energético.

La única familia con deficiencia del receptor de leptina (4) es una familia de origen afgano (tres hermanas). Las pacientes mostraban un patrón de obesidad mórbida postnatal, sin desarrollo puberal, secreción disminuida de hormona de crecimiento (GH) y hormona tirotrófica (TSH), niveles de leptina muy aumentados y apetito compulsivo. Los familiares que eran heterocigotos para la mutación en el receptor de leptina presentaban niveles intermedios de leptina.

Proopiomelanocortina, α MSH y sus receptores MCR3 y MCR4

La α MSH es una melanocortina derivada del clivaje de la proopiomelanocortina (POMC) a nivel del SNC y cumple su función actuando en cuatro tipos de receptores (MCR1,2,3 y 4). La acción de la α MSH en los receptores tipo MCR3/MCR4 inhibe el apetito. La primera evidencia sobre la participación de esta vía en el control del apetito y saciedad fue demostrada por la descripción del primer paciente heterocigoto compuesto para dos mutaciones en el exón 3 de la PMOC (G7013T,C7133de1) (6). El paciente era obeso, colorín y con deficiencia de ACTH y tenía la historia de un hermano fallecido a los siete meses por insuficiencia suprarrenal.

El segundo paciente homocigoto para la mutación del exón 2 (C3804A) se presentó con hipoglicemia neonatal transitoria, obesidad de inicio postnatal, a los 12 meses insuficiencia suprarrenal y apetito compulsivo (6). La curva ponderal y las fotos de los pacientes se muestran en la figura N°2.

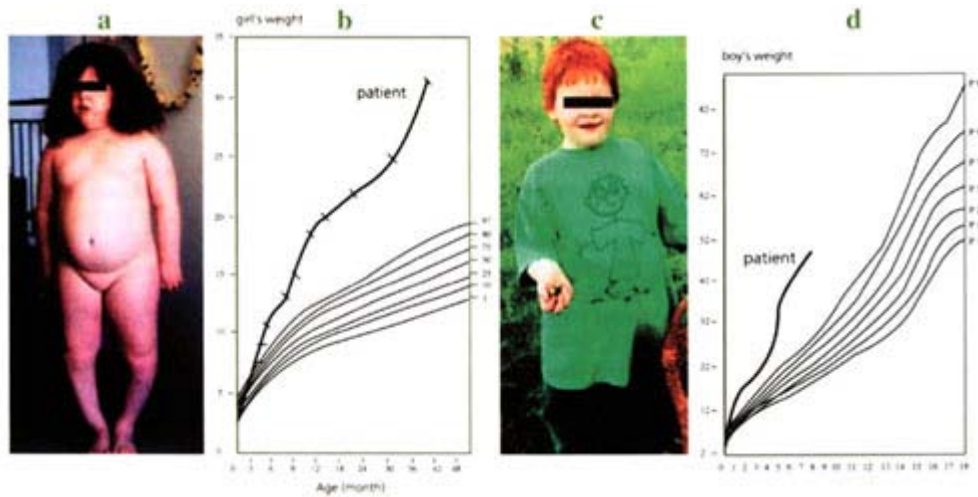


Figura 2: Curva ponderal y las fotos de los pacientes con mutaciones de la POMC.

Las mutaciones del receptor MCR4 son más comunes y se han descrito en un 4-8% de las cohortes de pacientes obesos estudiados. Esta obesidad se acompaña de hiperfagia, tendencia a estatura alta, hiperinsulinemia, aumento de la densidad mineral ósea y función reproductiva normal (7-10).

PPAR- γ

El receptor tipo 2 de proliferación de peroxisomas es un factor de transcripción que tiene un rol clave en la diferenciación adipocitaria.

En un estudio de 358 sujetos alemanes que incluía 121 obesos, cuatro de los 121 obesos poseían una mutación en el PPAR- γ que disminuía su actividad transcripcional (11). Todos los sujetos afectados por la mutación eran obesos mórbidos, (IMC entre 37.9 y 47.3) y tres de ellos eran diabéticos tipo 2. Todos poseían hiperinsulinemia con resistencia hepática y periférica, hipertensión, esteatohepatitis y lipodistrofia parcial en extremidades y glúteos con preservación de la grasa visceral (12).

Ghrelin

La historia de la búsqueda de la Ghrelina se remonta a la década de los 80 cuando se describieron los primeros péptidos secretagogos de hormona de crecimiento: familia de péptidos pequeños sintéticos originalmente derivados de la encefalina, potentes en la liberación de hormona de crecimiento desde la hipófisis.

En 1996 se describió en hipotálamo e hipófisis un receptor específico que unía estos péptidos secretagogos (13). Recién el año 1999 se descubrió el ligando endógeno para este receptor desde el estómago de rata y humano y se denominó Ghrelina (14). Es una molécula de 3,314 Kilodalton, de 28 aminoácidos con un número significativo de grupos químicos funcionales.

La Ghrelina es secretada en casi todos los tejidos humanos pero la contribución más sustancial a los niveles circulantes periféricos parece ser dada por la secreción desde el fondo gástrico. La ubicuidad de la expresión de la Ghrelina contrasta con la de la expresión del receptor funcional que en cambio es predominantemente expresado en la hipófisis y en menor proporción por el tiroides, páncreas, bazo, miocardio y glándula suprarrenal (15).

Adicionalmente a la acción secretagoga de hormona de crecimiento de la Ghrelina, que al parecer sería secundaria, ésta jugaría un rol principal en el control del apetito, metabolismo de carbohidratos y gasto energético (16). En animales y en humanos, la ingesta de nutrientes disminuye en forma rápida los niveles circulantes de Ghrelina y el ayuno los aumenta (17). En estudios animales la administración intracerebrovascular y periférica de Ghrelina induce incremento del tejido adiposo e incrementos del apetito. Esta acción orexigénica parece mediada por el NPY (18). En humanos obesos los niveles de Ghrelina están disminuidos excepto en la obesidad del Síndrome de Prader

Willi en que están aumentados (19) como en los pacientes anoréxicos. En un estudio reciente en obesos mórbidos sometidos a dieta, al descender de peso, los niveles de Ghrelina aumentaban. En cambio en obesos similares al ser sometidos a cirugía con gastroplastía que excluía el fondo gástrico, los niveles de Ghrelina disminuían. Los autores plantean que el descenso mantenido de los niveles de Ghrelina podría contribuir al éxito de la reducción de peso en la terapia quirúrgica en relación con la dieta (20). Recientemente, nosotros hemos estudiado la respuesta de Ghrelina plasmática a una prueba endovenosa a la glucosa en lactantes de un año de edad, nacidos pequeños para la edad gestacional y adecuados para la edad gestacional. Observamos que los niveles de supresión de Ghrelina posteriores a la administración de glucosa endovenosa se relacionaban con el crecimiento compensatorio que estos niños realizaban durante el primer año (21). De esta misma forma la terapia crónica con GPA-746, un péptido secretagogo de hormona de crecimiento que actúa en el receptor de la Ghrelina indujo claro aumento del apetito en los pacientes tratados (23).

Se han buscado mutaciones tanto de Ghrelina como de su receptor en cohortes de obesos mórbidos.

Hasta ahora sólo se han encontrado variaciones polimórficas del gen de la Ghrelina cuyo significado aun no conocemos (22).

En cuanto a la terapia para la obesidad, amerita una revisión completa, por lo que sólo adjunto una tabla básica de recomendaciones.

TABLA 3
OBESIDAD: RIESGOS ASOCIADOS

Riesgos de enfermedad cardiovascular:

1. Obesidad
2. Sedentarismo.
3. Dislipidemia.
4. Hipertensión.
5. Tabaquismo.

Otros riesgos asociados a la obesidad:

1. Hipertensión.
2. Dislipidemia ↑TG ↓HDL.
3. Alteraciones del metabolismo de la glucosa.
4. Ortopédicos.
5. Psicosociales.
6. Colelitiasis.
7. Apnea obstructiva.
8. Esteatohepatitis.
9. Cáncer de colon.

TABLA 4
OBESIDAD: TERAPIA

Consideraciones:

1. Mantener el crecimiento.
2. Asegurarse de que el paciente tiene sobrepeso u obesidad.
3. Mantener como objetivo final el control mantenido de peso.
4. Considerar la alta tasa de recidiva.

Recomendaciones:

1. Grado de disposición del paciente y familia a hacer modificaciones.
2. Instaurar hábitos de comida saludable.
3. Cambios conductuales.
4. Actividad física gradual (disminuir tiempo de TV).
5. Participación familiar.
6. No comer a deshoras.
7. Tomar abundante agua.

Bibliografía

1. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL 1994 Increasing prevalence of overweight among US adults. *The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. Jama* 272:205-11.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM 1994 Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-32.
3. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S 1997 Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387:903-8.
4. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lehouc Y, Froguel P, GuyGrand B 1998 A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392:398-401.
5. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S 1999 Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 341:879-84.
6. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A 1998 Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC

mutations in humans. *Nat Genet* 19:155-7.

7. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S 1998 A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 20:111-2.
8. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, Cheetham T, O'Rahilly S 2000 Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest* 106:271-9.
9. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P 2000 Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest* 106:253-62.
10. Dubem B, Clement K, Pelloux V, Froguel P, Girardet JP, Guy-Grand B, Tounian P 2001 Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone genes in severely obese children. *J Pediatr* 139:204-9.
11. Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR 1998 Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med* 339:953-9.
12. Savage DB, Tan GD, Acerini CL, Jebb SA, Agostini M, Gurnell M, Williams RL, Umpleby AM, Thomas EL, Bell JD, Dixon AK, Dunne F, Boiani R, Cinti S, Vidal-Puig A, Karpe F, Chatterjee VK, O'Rahilly S 2003 Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes* 52:910-7.
13. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paress PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Van der Ploeg LH, et al. 1996 A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 273:974-7.
14. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K 1999 Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-60.
15. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M 2002 The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2988.
16. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M 2001 Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance--a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 142:4163-9.
17. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML 2000 Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407:908-13.
18. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, Hayashi T, Inoue G, Hosoda K, Kojima M, Kangawa K, Nakao K 2001 Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 50:227-32.
19. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Basdevant A, Weigle DS 2002 Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nat Med* 8:643-4.
20. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ 2002 Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 346:1623-30.
21. Iniguez G, Ong K, Pena V, Avila A, Dunger D, Mericq V 2002 Fasting and

postglucose ghrelin levels in SGA infants: relationships with size and weight gain at one year of age. J Clin Endocrinol Metab 87:5830-3.

22. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder EE, Chagnon M, Sjostrom L, Bouchard C 2001 Rapid communications: mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3996-9.

23. Mericq V, Cassorla F, Bowers CY, Avila A, Gonen B and Merriam GR 2003 Changes in Appetite and Body Weight in Response to long-term Oral Administration of the Ghrelin Agonist GHRP-2 in GH deficient Children *J of Ped endocrinol and Metab* (in press for August 2003).