

EDITORIAL

EL ORIGEN MULTIFACTORIAL DE LA OBESIDAD

La Organización Mundial de la Salud considera la obesidad como una epidemia mundial ya que se estima existen más de 300 millones de obesos y alrededor de 700 millones de individuos con sobrepeso en el mundo. México muestra una de las prevalencias de obesidad y sobrepeso más altas presentándose en el 69.3% de la población adulta. Además la tendencia creciente de esta condición en nuestro país refleja cifras alarmantes con un incremento cercano al 30% en los últimos 13 años (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006). En estrecha relación con esta tendencia en adultos y a pesar de la poca información con respecto a la obesidad infantil, esta condición es frecuente ya durante la infancia y muestra un incremento similar en la prevalencia.

La obesidad tiene un origen multifactorial donde participan factores ambientales en estrecha relación con factores genéticos de riesgo subyacentes.

La obesidad es por si misma una entidad patológica ya que representa el principal factor de riesgo asociado a mortalidad cardiovascular en el mundo y el principal factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2. En nuestro país el aumento en la prevalencia de obesidad en los últimos años y la alta mortalidad por diabetes ha llevado por primera vez a reconocer este problema como de urgente atención dentro del Plan Nacional de Salud.

Para evaluar el grado de sobrepeso u obesidad se utiliza el índice de masa ($IMC = \text{peso en kg} / \text{talla en m}^2$). Los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud, propusieron en 1997 puntos de corte para el IMC, donde un IMC mayor a 25 kg/m^2 se define como sobrepeso, y un IMC mayor a 30 kg/m^2 como obesidad. Datos epidemiológicos ha demostrado una correlación directa entre el IMC y el riesgo de complicaciones cardiovasculares y la tasa de mortalidad.

El rápido incremento en las tasas de obesidad ha sido atribuido a cambios recientes que han llevado por un lado a modificaciones en el estilo de vida con hábitos de alimentación distintos y un descenso progresivo de la actividad física y por otro al aumento en la disponibilidad de

alimentos particularmente de aquéllos con un alto contenido calórico como comida procesada, refrescos y otras bebidas azucaradas. Sin embargo, a pesar de que la población está expuesta a los distintos factores ambientales que promueven el desarrollo de obesidad se reconoce claramente una gran variabilidad interindividual en la susceptibilidad a la obesidad. Esto sugiere que la acumulación de grasa corporal tiene una base genética, no sólo en las formas monogénicas de obesidad, sino también en la obesidad común.

A este respecto, estudios en familias, gemelos, y estudios de adopción apoyan un componente genético sustancial para la obesidad común donde se estima que entre el 40% y el 75% de la variación en el índice de masa corporal puede atribuirse a factores genéticos. Sin embargo, la obesidad no se presenta como un rasgo mendeliano sino que presenta un patrón de herencia compleja donde participan un conjunto de genes de susceptibilidad modulados por la presencia de factores ambientales.

Distintas formas monogénicas de obesidad severa en modelos murinos han permitido identificar algunos genes y proteínas relevantes en su desarrollo lo que ha proporcionado información valiosa sobre la fisiología de la regulación del peso corporal en humanos. Un ejemplo de ello es la identificación del gen *Ob* en el ratón y su homólogo, la leptina en el humano, donde mutaciones en este gen provocan deficiencia de leptina o resistencia a la acción de la misma y los sujetos afectados (generalmente consanguíneos) presentan obesidad extrema, asociado en algunos casos a hipogonadismo hipogonadotrófico. Por su parte, las mutaciones en el gen del receptor de leptina en humanos resulta en hiperfagia, obesidad, hipogonadismo y disminución de las hormonas tirotrópica y somatotropa hipotalámicas (TRH y GHRH).

Otros genes asociados a formas monogénicas son el gen de la proopiomelanocortina (POMC), el gen del receptor número 4 de la α -melanocortina (MC4R) y el gen de la prohormona convertasa 1. Variantes en estos genes

están presentes en aproximadamente 5% de los pacientes con obesidad mórbida (IMC > 40).

Dado que la mayoría de los genes causales de la obesidad monogénica en el humano no participan en la obesidad común de origen poligénico en la última década se han desarrollado distintas estrategias para la identificación de los genes de riesgo a la obesidad común de origen poligénico. Una de estas estrategias es el análisis de genes candidatos donde se evalúa la posible participación de variantes genéticas en distintos genes relacionados a vías metabólicas conocidas que pudieran participar en su patogénesis como los genes involucrados en la regulación del peso corporal específicamente en el control de la ingesta o en la regulación de la termogénesis (receptores β_2 y β_3 adrenérgicos o proteínas desacoplantes) y genes que influyen diferentes vías de señalización como la adipogénesis.

Una estrategia alterna para la identificación de genes relacionados a la obesidad es la estrategia de mapeo genético donde se analizan marcadores genéticos a lo largo del genoma y su relación con rasgos cuantitativos como el IMC o la circunferencia de cintura. Las regiones cromosómicas delimitadas por estudios de ligamiento son entonces analizadas por distintas estrategias de bioinformática con el fin de identificar genes candidatos circunscritos a estas regiones cromosómicas. Los genes candidatos posicionales son entonces analizados por medio de estudios de asociación intrafamiliar, en donde se comparan pacientes contra individuos normales (estudios caso-control).

Dos ejemplos recientes de la identificación de genes de riesgo a obesidad por estrategias de mapeo genómico son el gen INSIG2 (gen inducido por insulina) y el gen FTO (gen asociado a la masa grasa y la obesidad). El primero vinculado al metabolismo de esteroides en modelos animales, y el segundo vinculado a la regulación del apetito, sin que se entiendan a la fecha los mecanismos finos que los vincule al desarrollo de la obesidad.

Estas estrategias han resultado en la identificación de algunas variantes de secuencia génica comunes en la población asociadas al riesgo al desarrollo de obesidad. Sin embargo, la contribución de cada una de estas variantes es pequeña y por ello esta información no es útil para estimar un riesgo individual para el desarrollo de obesidad.

Sin embargo, la identificación de los distintos genes implicados en el riesgo a la obesidad a partir de la aplicación de distintas estrategias genómicas evidenciará la participación de distintos blancos proteicos y vías metabólicas, lo que proporciona a su vez información valiosa para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en la prevención y el tratamiento de la obesidad y las complicaciones asociadas.

Ma. Teresa Tusié Luna
Instituto de Investigaciones Biomédicas,
Universidad Nacional Autónoma de México.