

Lo nuevo en genes implicados en la sensibilidad a obesidad y genes antiobesidad

Capítulo

4

Fernando Castro Chávez

“A pesar de todos nuestros esfuerzos por curar la obesidad, ésta siempre existirá; se requiere de un esfuerzo coordinado entre el paciente y su ayudante.”

Tracy L. Duncan, *Bodyump* e *YMCA Fitness Instructor*

INTRODUCCIÓN

Se sabe que la obesidad es un padecimiento que tiene influencia genética, con casi 40% de variación en el contenido de grasa corporal atribuible a factores genéticos. En la versión previa de este capítulo¹ el autor se enfocó a describir los mecanismos de la digestión de grasas, la elaboración de un catálogo parcial de genes y la genética relacionada con obesidad y antiobesidad en humanos y roedores. Esta actualización se centrará en aspectos prácticos para el tratamiento genético de la obesidad humana, así como en nuevos hallazgos sobre los genes de la obesidad y aquellos que controlan la saciedad y el gasto energético, para el desarrollo de posibles tratamientos farmacológicos. No obstante, la dieta y el ejercicio, así como los modificadores del comportamiento, son los tratamientos más importantes desde el punto de vista económico y por su carencia general de efectos secundarios. La grasa más peligrosa es la abdominal, ya que el índice de morbilidad es mayor cuando la obesidad tiene predominio central, es decir, cuando el exceso del tejido adiposo se localiza en la región intraabdominal, visceral u omental. La obesidad visceral se diagnostica cuando la circunferencia abdominal es mayor de 88 cm en la mujer y de 102 cm en el hombre.²

ESTUDIOS RECIENTES SOBRE LOS GENES DE OBESIDAD EN HUMANOS

Como en los demás casos de variación genética, la obesidad se sigue describiendo como:

Genes sensibles + ambiente que predispone = obesidad

Aquí, el modelo conceptual³ consiste en comparar genes como si se tratara de un programa computacional activado (el *software* biológico, poseedor de un diseño inteligente intrínseco) y modulado por el medio ambiente, que podría compararse con uno de los niveles superiores del ensamblado computacional (el *hardware* biológico).⁴ Si se encuentran en los genes las mutaciones

que predisponen a la obesidad, ésta no se desarrollará al menos que el ambiente favorezca su manifestación activa; sin embargo, el medio se puede controlar en forma deliberada (p. ej., con dietas y ejercicio) para contrarrestar los efectos negativos de dichos genes, inhibirlos o ambas cosas.

En nuevos estudios exhaustivos de asociación genómica (GWAS, *genome-wide association study*) se han identificado hasta la fecha (con altos niveles de confianza) tres genes que podrían ser sitios para tratamiento farmacológico: el gen asociado con la acumulación de grasa y obesidad (*FTO*),⁵ el receptor de melanocortina 4 (*Mcr4r*) y la convertasa neuroendocrina 1 (*Pcsk1*).⁶ En fecha reciente también se descubrió la acción de proteínas semejantes a angiopoyetina (*Angpt1*): p. ej., la supresión de la señal mediada por *Angpt12* o el aumento de la señal mediada por *Angpt16/Agf*.⁷

Debe recordarse que los resultados de estudios en gemelos indican una importante contribución de los aspectos genéticos (de 55%) al índice de masa corporal,⁸ lo que también se aprecia en los estudios hereditarios.⁹

Dada su novedad, en esta oportunidad se enfatizará el hallazgo del *FTO*. Se evaluaron miles de polimorfismos (SNP) con el método de GWAS,¹⁰ y tres estudios independientes detectaron que un conjunto de polimorfismos en el primer intrón del gen *FTO* (cromosoma 16) son importantes contribuyentes tanto a la obesidad infantil como a la adulta.¹¹⁻¹³ *FTO* es un gen desconocido que codifica para una proteína de la superfamilia de las dioxigenasas no hemo, con expresión ubicua tanto en tejidos fetales como adultos, sobre todo en el cerebro. La distribución del alelo de riesgo para *FTO* en poblaciones europeas es notable, con 63% heterocigoto y 16% homocigoto.¹²

Se han estudiado de manera amplia las mutaciones monogénicas o sindrómicas que causan obesidad marcada —tales como las mutaciones en el receptor de la leptina—, pero son muy raras; esto indica que la obesidad es sobre todo el resultado epistático de mutaciones poligénicas. La obesidad poligénica pudiera deberse al menos a dos o más genes. Los estudios más recientes de esta clase incluyeron el análisis de bases repetidas (c) localizadas en las proximidades de los genes candidatos.¹⁴

TRATAMIENTOS MOLECULARES POTENCIALES CONTRA LA OBESIDAD

Después del descubrimiento de la leptina en 1994 se pensó que modular su secreción podría conducir a un potente tratamiento antiobesidad; sin embargo, en la actualidad se sabe que la leptina sólo es eficaz en contados pacientes en quienes se presenta de manera defectuosa. Sin embargo, su descubrimiento estimuló el estudio de la forma en que el cerebro responde a las señales centrales y periféricas implicadas en el mantenimiento de la homeostasis energética y las integra, y en cómo la disrupción de estos mecanismos de señal puede desembocar en obesidad. Ahora se sabe que tanto la leptina como la melanocortina y la grelina actúan mediante la emisión de señales al sistema nervioso central.

Las bases genéticas de la obesidad son bastante complejas, ya que cada componente del balance energético tiene una alta probabilidad de implicar a un gran número de genes que podrían causar varios tipos de obesidad. Bays evaluó algunos de los prospectos moleculares para la antiobesidad¹⁵ y la adiposopatía.¹⁶ Los agentes antiobesidad no sólo deben reducir las grasas (adiposidad) sino también actuar sobre la disfunción grasa (adiposopatía). Algunos puntos moleculares de ataque contra la obesidad para el desarrollo de tratamientos farmacológicos incluyen los que se indican a continuación.

- 1. Modulación de la absorción de grasas.** Estudios realizados por el autor buscan descubrir un tratamiento no invasivo y reversible, exclusivo de células grasas, mediante el “apagamiento” de la perilipina, proteína clave para el almacenamiento de lípidos.¹⁷ Al eliminar la perilipina del ratón, la expresión de las esteroil coenzima A desaturasas 1 y 2 (Scd1 y Scd2) se redujo de manera dramática,¹⁷ y se convirtieron en sitios blanco adicionales para el tratamiento antiobesidad (figura 4-1). La inhibición de Scd1¹⁸ requiere que se superen efectos secundarios,¹⁹ quizá mediante el tratamiento específico del tejido adiposo.
- 2. Modulación de las rutas del sistema nervioso central.** En opinión del autor, esta vía es menos deseable. Se compone de neurotransmisores y canales iónicos neurales, agentes anti-depresivos y anticonvulsivos, antagonistas de dopamina y del receptor canabinoide 1 (que incluyen análogos de leptina, promotores de su receptor y sus transportadores), factor neurotrópico ciliar, antagonistas del péptido relacionado con agouti, promotores reguladores de la transcripción de proopiomelanocortina, cocaína y anfetaminas, análogos de la hormona estimulante del melanocito alfa, agonistas del receptor 4 de melanocortina, y agentes que afectan al metabolismo, la actividad de insulina o ambos, los cuales incluyen inhibidores de la proteína tirosinfosfatasa-1B, antagonistas del receptor de *PPAR-γ*, bromocriptina de acción corta, agonistas de adiponectina y somatostatina, y agonistas selectivos del receptor 2c de serotonina. En fecha reciente, el iniciador de la osteoendocrinología propuso que la inhibición del eje leptina-serotonina es una vía terapéutica viable para tratar trastornos del apetito.²⁰
- 3. Agentes de la ruta gastrointestinal-neural.** Aumentan la actividad de colecistoquinina, del péptido 1 semejante al glucagon (exendina-4, liraglutido e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV), de la proteína YY3-36 (péptido PYY) y de los análogos de amilina.²¹
- 4. Agentes que pueden aumentar el índice metabólico en reposo y/o termogénesis.** Estimulantes o agonistas adrenérgicos β_3 , agonistas selectivos homólogos de proteínas desacopladoras Ucp y agonistas del receptor del tiroides.²²

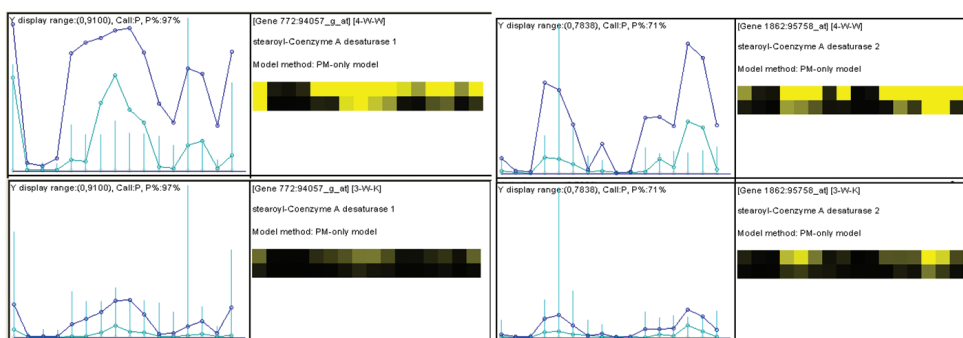


Figura 4-1. Reducción en la expresión de los genes para la esteroil coenzima A desaturasa 1 y 2 (Scd1 y Scd2) en el tejido adiposo blanco del ratón resistente a obesidad *perilipina*^{-/-}. Scd1 y Scd2 son prospectos halagüeños para el tratamiento antiobesidad. La línea azul oscuro y los recuadros amarillos intensos a su derecha indican la afinidad entre las pruebas sonda presentes en el portaobjetos *microarray* y el RNA mensajero de la muestra procedente del ratón. La línea azul claro y la señal amarilla débil de los recuadros a su derecha indican afinidad reducida al modificar un nucleótido central en las pruebas sonda. El área dentro de la curva formada por las líneas azul oscuro y azul claro es mayor en el ratón silvestre (parte superior) que en el ratón antiobesidad genotipado para *perilipina* (software usado: dChip 1.2).

5. **Antagonistas de la hormona concentradora de melanina.** Análogos del fitostanol, aceites funcionales, P57, inhibidores de amilasa, fragmentos de la hormona de crecimiento, análogos sintéticos del sulfato de dehidroepiandrosterona, antagonistas de la hidroxisterol deshidrogenasa 11B de tipo 1 en adipocitos, agonistas de la lipasa gastrointestinal y de la hormona liberadora de corticotropina, inhibidores de la síntesis de ácidos grasos, inhibidores de carboxipeptidasa, indanonas e indanoles, aminosteroles.²³
6. **Proteína transportadora de ácidos grasos número 4 (fatp4, slc27a4).** Se expresa en altas concentraciones en el ápice de los enterocitos maduros en el intestino delgado. La sobreexpresión celular de fatp4 facilitó la toma de ácidos grasos de cadena larga con la misma especificidad que la presente en enterocitos, en tanto que su subexpresión en enterocitos primarios mediante oligonucleótidos antisentido inhibió 50% la toma de ácidos grasos, lo que sugiere que fatp4 es la principal proteína transportadora de ácidos grasos en enterocitos, y puede llegar a ser un sitio de tratamiento antiobesidad.²⁴
7. **Receptor del polipéptido inhibidor gástrico (gipr).** Es el receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa que se secreta como hormona duodenal; es inducido por la absorción de la grasa ingerida. Los ratones gipr^{-/-} sometidos a dietas altas en grasas mostraron resistencia a obesidad y diabetes, tuvieron bajo cociente respiratorio y usaron las grasas como sustrato energético preferido. Gip y su receptor gipr son sitios potenciales para fármacos antiobesidad y antidiabetes.²⁵
8. **Péptidos relacionados con el factor liberador de corticotropina (crf).** Participan en numerosas acciones fisiológicas y del comportamiento, que incluyen la activación del eje hipofisario-suprarrenal, la estimulación de los comportamientos relacionados con ansiedad, y la modulación de las funciones cardiovascular y gastrointestinal. Pueden inducir fuertes efectos anorécticos y termogénicos, y promover un perfil energético negativo cuando se activan, por lo que son sitios potenciales para el tratamiento antiobesidad.²⁶
9. **Aumento de la actividad de factores de saciedad.** Cck-8, Glp-1 y 5-Ht actúan sobre los receptores 5-Ht2c y ACTH, y la hormona estimulante de melanocitos α (Msh). Glp-1 y sus análogos o inhibidores de degradación son tratamientos posibles para diabetes mellitus tipo 2 vinculada con obesidad, ya que mejoran la captación de glucosa por parte de los tejidos periféricos y mantienen la plasticidad celular del islote pancreático; esto provoca sensación de plenitud gástrica con pérdida de apetito. Se ha pensado modificar las características moleculares de Glp-1 para lograr un efecto antiobesidad más potente.²⁷
10. **Función de la histamina.** Incluye el descubrimiento de sus receptores H₃ presinápticos, y la identificación de sus ligandos. Los resultados farmacológicos sugieren un papel potencial de los antagonistas de H₃, sus agonistas inversos o ambos en el control de la alimentación, el apetito y el peso corporal. Las características *in vitro* e *in vivo* de estos componentes apoyan la idea de que alguno de ellos —en investigación preclínica en la actualidad— pudiera tener propiedades como agente antiobesidad.²⁸
11. **Inhibición de agentes orexigénicos (galanina y la hormona concentradora de melanina [Pmch o Mch]).** La sobreexpresión de Mch en ratones transgénicos condujo a obesidad. Mch y los componentes de su ruta de señalización son atractivos para la antiobesidad.²⁹
12. **Grelina.** Esta hormona peptídica acilada descubierta en 1999 es un agente endocrino gástrico que circula en el torrente sanguíneo. Al parecer es el único inductor potente de hambre. La grelina podría actuar como factor orexigénico estimulante de las neuronas del hipotálamo (NpY/Agpr) de manera opuesta a la leptina y en competencia con ésta, ya que tiene la ca-

pacidad de desencadenar un apetito insaciable y obesidad. Sus niveles circulantes aumentan con el ayuno. La grelina es una hormona pleiotrópica que implica a varios tejidos y regula el balance energético además de otras funciones fisiológicas. Se desconocen los mecanismos precisos mediante los cuales la grelina aumenta tanto el consumo de alimentos como la adiposidad; se ignoran los efectos de la grelina derivada del cerebro en la homeostasis energética, en comparación con los de la grelina derivada del estómago. Es posible que el bloqueo o neutralización de la grelina sea un sitio para el tratamiento antiobesidad; sin embargo, Horvath y colaboradores consideran que es bastante posible que el tratamiento con antagonistas de la grelina fracase en su intento por curar la obesidad debido a la existencia de mecanismos compensatorios, así como posibles efectos indeseables que de manera inesperada revelarían su verdadera función biológica, que podría incluir mecanismos cardiovasculares, efectos antiproliferativos y reproducción.³⁰

- 13. Neuropeptido Y (NpY).** Está presente en el hipotálamo, donde se cree que desempeña un papel clave en el control de la ingesta alimenticia. La administración aguda de NpY en el hipotálamo o en los ventrículos del cerebro conduce a un alto consumo alimenticio, por lo que su administración crónica prolonga los efectos hiperfágicos conducentes al desarrollo de la obesidad. Se pensó que los niveles de NpY en el hipotálamo se encontraban correlacionados de manera temporal con la ingesta alimenticia, y eran notablemente altos en respuesta a la depleción energética. Sin embargo, los intentos por demostrar alguna función importante de NpY en el control de la ingesta alimenticia, mediante la utilización de modelos de ratones genocanulados (*knock-out*) para NpY, ácidos nucleicos NpY antisentido o anticuerpos anti-NpY, han sido ambiguos. A pesar de ello, varias compañías farmacéuticas comenzaron la búsqueda de antagonistas de subtipos de receptores de NpY como posibles supresores del apetito y agentes antiobesidad. Se citan, por ejemplo, los antagonistas del subtipo NpY Y5, los cuales parecían prometedores al inicio, ya que análogos del NpY con alta selectividad para este receptor estimularon en gran medida el consumo de alimentos. Sin embargo, todos los intentos por inhibir las señales de NpY emitidas por el receptor NpY Y5 produjeron efectos ambiguos en el consumo de alimentos. Hasta la fecha se han encontrado miles de antagonistas NpY Y5, los cuales podrían agruparse en dos categorías: los que afectan el consumo alimenticio y los que no lo hacen. Irónicamente, los compuestos que al parecer inhiben el consumo alimenticio lo hacen mediante su interacción con mecanismos no relacionados con NpY Y5, el blanco original. La evidencia actual sugiere que los antagonistas de NpY que actúan por medio del receptor del subtipo NpY Y5 no serán útiles como agentes supresores del apetito.³¹

El tejido adiposo tiene la capacidad de secretar una gran cantidad de moléculas, tanto con efectos directos sobre la cascada de señalización de la insulina, como sobre el sistema fibrinolítico y la adhesión de células endoteliales a la pared vascular.

Los prospectos analizados en este texto sugieren que las señales del sistema de saciedad coexisten, ya que la inactivación de unas podría determinar la activación de mecanismos compensatorios.³² Debido a que múltiples rutas influyen en el balance energético es probable que los tratamientos del futuro se enfoquen a más de un sistema de control.³³

PERSPECTIVAS

No será sino hasta que los métodos para estas tecnologías se desarrollen lo suficiente cuando se podrá lograr una posible alteración terapéutica de los genes que predisponen a la obesidad.

Para que el cuerpo tenga la capacidad de realizar el trabajo para el cual fue diseñado, el descubrimiento de genes que se expresan sólo en un tejido en particular (*tissue specific*) puede ayudar a entender la función específica de sus proteínas, mientras cada célula trabaja como una máquina sincronizada con intensa comunicación molecular (figura 4-2).

Se conocen polimorfismos genéticos que de manera natural se revierten a un estado de expresión más saludable que el de la generación anterior.³⁴ Hoy continúa la imitación artificial o biomimética de dicha “terapia génica” natural.³⁵

La mejor opción disponible hoy es generar una educación masiva mediante programas de salud pública dirigidos a niños, jóvenes y adultos, con la finalidad de modificar de manera satisfactoria sus hábitos alimenticios e índices de actividad.^{6,36,37}

Entre las metodologías para prescribir tratamientos personalizados acordes con el sexo y la constitución genética del individuo, en lo futuro serán muy útiles técnicas personalizadas de medicina preventiva semejantes a los microarreglos (*microarrays*) tanto de transcritos como de proteínas, así como los estudios genómicos de variación compatible.⁴ Dichas metodologías ayudarán a describir de mejor forma la identidad y función de genes y genomas, elementos de un programa

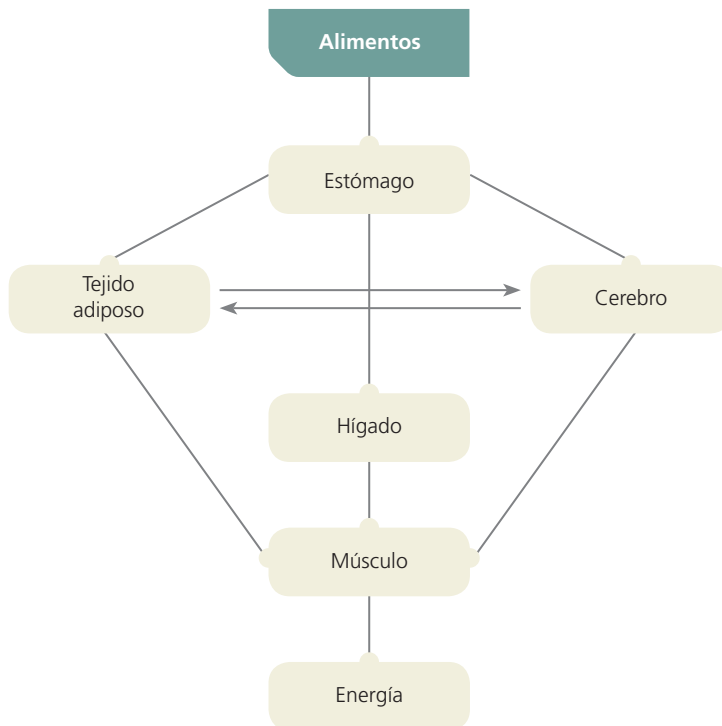


Figura 4-2. Los alimentos consumidos (carbohidratos, grasas y proteínas) llegan al estómago, donde se efectúa la absorción inicial de energía. En la intercomunicación (*cross-talk*) de tejidos,¹⁷ el estómago se comunica con el cerebro por medio del sistema nervioso central, para que el cerebro pueda transmitir las señales de saciedad. Las grasas se depositan en el tejido adiposo (almacén a largo plazo) y en el hígado (almacén a corto plazo). El cerebro y el tejido adiposo se comunican con el músculo y el corazón para indicarles que pueden usar la energía almacenada mediante la oxidación de grasas, proceso en que colabora el hígado.

biológico muy preciso, semejante al *software* genético natural que contribuye a la expresión de la salud,³⁸ así como la oportuna identificación de la reprogramación patológica de la vida, la cual conduce a la enfermedad.^{4,17}

Se podrían descubrir nuevas rutas metabólicas mediante el uso de microarreglos, así como nuevas funciones para proteínas conocidas dentro de ambientes específicos, y la expresión de genes entre diferentes organismos, que muestren no sólo genes exclusivos de familias y tejidos, sino también propios de la especie (*species-specific*). En al menos seis artículos se publicó un fenómeno molecular que pareciera ser específico de seres humanos, aun cuando sus autores ya conceden que “la formación del exón Xb es todavía un asunto no resuelto”.³⁹ Sin embargo, un análisis preliminar con microarreglos mostró que se trata de un artefacto molecular.^{4,38,40} Sin duda el hallazgo de genes y procesos moleculares específicos de los seres humanos será más preciso en el futuro. Una buena aproximación es la base de datos *OMIM*, de la cual se obtienen más de 800 resultados: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=OMIM&cmd=search&term=tissue-specific>. Cuando en esta liga de Internet se añade la palabra *adipocyte* (adipocito) junto a la expresión *tissue-specific*, aparecen genes con alta especificidad para dicho tejido, entre ellos: 1) *Fabp4* (también conocido como *Ap2*) más su promotor; 2) leptina; 3) *Arf6* (complejo formado por *PparG* y *RxrA*); 4) adiponectina; 5) lipina 1; 6) *Plin*; 7) *CebpA*; 8) *Fabp3*; 9) *Sh2b*; 10) *Apm1* y, más recientemente, 11) translocador nuclear del receptor de aril hidrocarburo (*Arnl*).

De acuerdo con la experiencia personal del autor, la expresión de alrededor de 180 genes relacionados en específico con la transcripción y traducción genética se redujo ante la presencia de ácidos grasos libres en vías de oxidación,¹⁷ lo cual indica que se descubrirán muchos genes más de la obesidad. Los estudios del programa genético de los seres vivos son útiles para desarrollar un fundamento molecular integrado en nutrigenómica, que estudia los efectos de los nutrientes sobre el genoma y la regulación de su expresión génica, y en nutrigenética, que estudia los efectos de la variación genética en la interacción dieta/enfermedad, así como la respuesta saludable a los nutrientes.^{3,17,32}

Algunas células específicas sometidas a alteraciones ambientales podrían comenzar a producir genes inesperados que desencadenen enfermedades. Si esos genes extraños se detectan antes de su expresión patológica se prevendría su expresión descontrolada. Esto demuestra que cualquier mutación ambiental que altere la disposición normal de la expresión genética produce efectos colaterales negativos sin inducir alguna mejora, lo que provoca un estado patológico en el organismo. En cambio, los alelomorfos producen un amplio conjunto de polimorfismos, muchos de ellos con variaciones estéticas independientes de cualquier presión ambiental.⁴

El campo de los alelomorfos saludables todavía es “tierra ignota”, aun cuando han transcurrido más de 140 años desde la publicación original del trabajo de Mendel sobre las leyes de la herencia. Una propuesta reciente del autor de este texto es el uso del diseño inteligente (*intelligent design*) para generar biodiversidad (p. ej., palomas extintas),⁴ sin utilizar en lo posible metodologías moleculares mientras se usen las leyes hereditarias de Mendel. Hasta hoy no se ha realizado una identificación adecuada de variedades biológicas en la naturaleza.³⁸

En enfermedades hereditarias, las nuevas metodologías moleculares podrían ayudar a la identificación de familias con alto riesgo de desarrollar obesidad que desemboque en diabetes³⁷ y/o aterosclerosis.^{41,42} Esto lograría su prevención y la de otros padecimientos.

Puede concluirse que la obesidad es un problema de salud importante que debería tratarse no sólo mediante la búsqueda de curas farmacológicas, sino también mediante dietas adecuadas, actividad física y cambios en el estilo de vida que impliquen una existencia menos sedentaria.^{6,36,37}

Los fármacos antiobesidad disponibles en la actualidad inducen una ligera mejoría con pérdida de peso, pero incluyen efectos indeseables y no satisfacen las altas expectativas médicas de los pacientes obesos.⁶ Además, si sólo se incrementara la degradación de ácidos grasos sin la correspondiente reducción de su síntesis interna, es posible que tejidos como el corazón se expusieran a un sobreesfuerzo con riesgos cardíacos implícitos.⁴³ Si se descubren inhibidores reversibles de perilipina^{17,44} o de Cidec/Fsp27⁴⁵ de función análoga, ayudarán a tratar la obesidad (figura 4-3). Desde luego, habría que evitar medidas tan extremas como el uso de antivirales contra el VIH.⁴⁶

Cabe mencionar aquí los estudios de obesidad infecciosa, así como los de otros factores que contribuyen a la obesidad: microorganismos, epigenética, edad materna avanzada, alta fecundidad en gente con alta adiposidad, entrecruzamiento selectivo, insomnio, disrupción endocrina, efectos

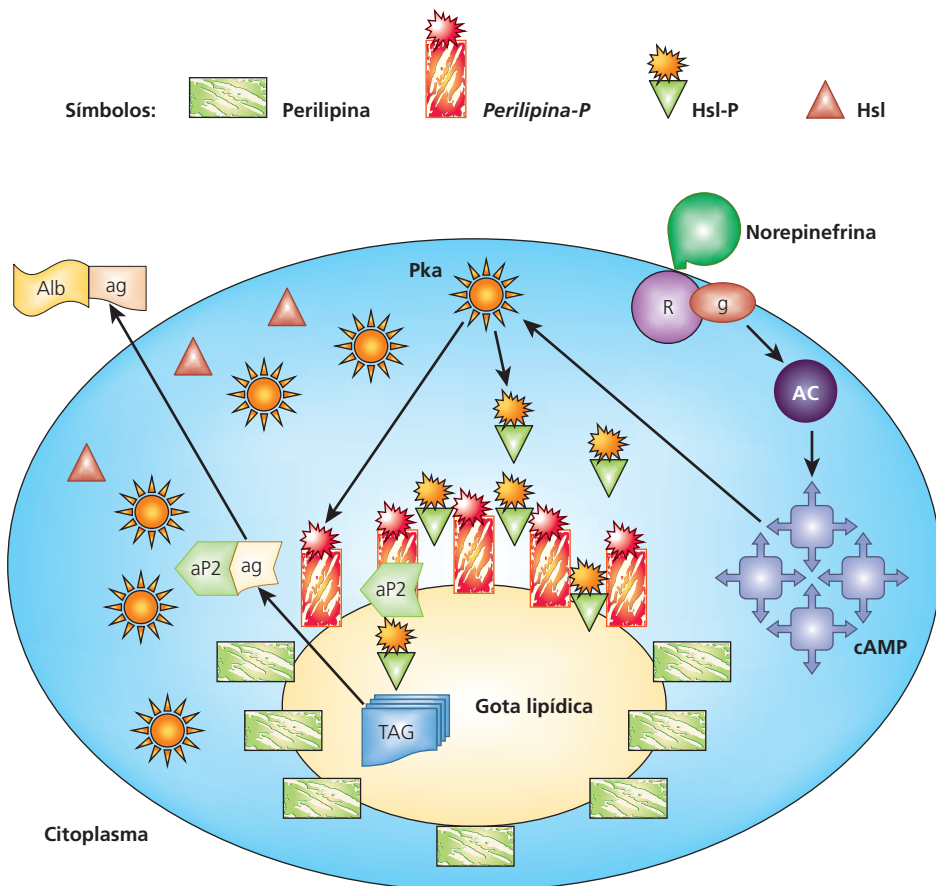


Figura 4-3. Representación del proceso de lipólisis dentro del adipocito. Las catecolaminas activan la cascada cAMP-Pka que fosforila (P) tanto al Hsl como a la perilipina, lo que libera ácidos grasos al torrente sanguíneo. La Mgl (monoglicérido lipasa) y la Atgl (triglicérido lipasa adiposa) colaboran con la Hsl.⁵² Se busca un inhibidor reversible o un fosforilador específico para perilipina. Símbolos: P: fósforo; Hsl: lipasa sensible a hormonas; cAMP: monofosfato cíclico de adenosina; Pka: fosfatasa dependiente de cAMP; Alb: albúmina; TAG: triacilglicerol; ag: acilglicerol; R: receptor; g: proteína G; AC: proteína G activada; aP2, fabp: albp.

adversos de fármacos, reducción de cambios en la temperatura ambiental, y efectos intrauterinos e intergeneracionales,⁴⁷ incluyendo el reciente hallazgo de tejido adiposo marrón en humanos adultos.⁴⁸ Otra aproximación consiste en la apoptosis o bloqueo dirigido de la vascularización del tejido adiposo.⁴⁹ Estudios en humanos muestran que una remoción quirúrgica moderada de ácidos grasos es benéfica,^{6,50} en cambio, la extrema remoción de lípidos dirigida a nivel molecular pudiera conducir a lipodistrofia y diabetes, lo cual ocurre en diversas enfermedades genéticas.⁵¹

Lo que aquí se propone de momento es una aproximación que reduzca en forma equilibrada la síntesis interna de ácidos grasos, al tiempo que aumente la degradación de grasas ingeridas, sin interferir con las moléculas implicadas en la neurotransmisión.⁵² Se piensa que con dicho tratamiento de inhibición reversible de perilipina para lograr la antiobesidad, un paciente obeso que viva en las tierras frías de Estados Unidos necesitará desplazarse a tierras tropicales (p. ej., Puerto Vallarta) para evitar el desequilibrio térmico patológico observado en ratones.⁵³ Con esto en mente, el autor comentó a sus alumnos del CUC que esperaba que este descubrimiento se pudiera llevar a cabo y aplicar en México.

Se le sugeriría entonces al paciente obeso la ingesta del inhibidor reversible durante el verano en su propia ciudad o un tratamiento más intenso en tierras tropicales, aunado a un entrenamiento en nutrición y ejercicio.⁵⁴ Cualquier tratamiento farmacológico antiobesidad debería incluir este último elemento, con moderación y con tratamiento personalizado.

CONCLUSIONES

En esta revisión se ha visto que los principales genes de obesidad codifican para componentes moleculares que regulan el balance energético. De manera ideal, el consumo alimenticio debe acoplarse al gasto energético, en tanto que la energía almacenada en forma de grasas debiera mantenerse constante en individuos con peso normal.

En su perfecto diseño original, el sistema de balance energético era muy preciso. Hoy se calcula que en 10 años, una persona consume alrededor de 10 millones de calorías con muy ligeros cambios de peso; sin embargo, para lograr el equilibrio, el consumo energético y su gasto deben limitarse a un margen de error mínimo de 0.17%.⁵⁵

El extraordinario nivel de precisión original para dicho equilibrio excede en varios órdenes de magnitud la capacidad actual de pacientes y nutriólogos para contar con exactitud las calorías consumidas. El intenso deseo de consumir alimentos es lo que el individuo obeso debe resistir para lograr la ardua pérdida de peso.

El desafío actual para los investigadores de la obesidad consiste en descubrir, en las condiciones actuales, el marco de referencia óptimo de nuestro sistema regulador de peso a nivel molecular, e identificar los genes y sus variantes que causan obesidad. Conforme se sepa más acerca de este balance energético, el impacto ambiental sobre los genes será mejor entendido para desarrollar métodos terapéuticos más efectivos.

Se busca encontrar el balance ideal entre los genes (el *software* biológico) y los factores ambientales (el *hardware* biológico), aun dentro del cambiante ambiente contemporáneo.

Los estudios aquí presentados muestran que la obesidad se hereda de manera poligénica (epistaxis), equivalente a la heredabilidad de la altura física, lo que contrasta con los trastornos hereditarios debidos a fallas genéticas localizadas en uno o dos genes o en sus reguladores. Esto indica que hay múltiples formas de obesidad genética.

En uno de mis trabajos recientes demuestro que hay polimorfismos específicos dentro de los genes de las poblaciones, los cuales muestran afinidad; éste es el caso, por ejemplo, entre mexica-

nos del sur del país y japoneses en cuanto a la proteína adaptadora del receptor de la lipoproteína de baja densidad número uno (LDLRAP1),⁴ lo que parece confirmarse por medio de la arqueología olmeca.⁵⁷ Asimismo, me he remontado a lo más básico en el estudio del código genético, incluyendo su lógica cuántica,⁵⁸ su geometría⁵⁹ y su más antigua representación a través del código binario del *I Ching* de China,⁶⁰ con lo que es posible mejorar las herramientas de bioinformática disponibles para la detección temprana de deficiencias o enfermedades hereditarias como la diabetes y la obesidad. Así será factible usar a la ciencia como una *ayudante* para vencer dichos trastornos, aunada a la dieta y al ejercicio.

En lo personal, mi batalla contra la obesidad la gano día con día. He reducido en general mis porciones alimenticias al tamaño del puño cerrado de mi mano, y he intensificado mi actividad física a media hora de ejercicio/caminata diaria. En cuanto nos damos cuenta de que tenemos problemas de obesidad, debemos reducir a la mitad nuestras porciones alimenticias y duplicar al menos el ejercicio físico. Debido a que la grasa abdominal es la más peligrosa, decidí agregar unos 5 minutos diarios —o al menos 100 abdominales diarias— para reducir el tamaño de mi abdomen. Una de mis bellas colegas del *bodypump*,⁵⁶ Kicha Mazique, realiza a diario 4 × 25 abdominales sobre un “balón de pilates” (*core ball*); espero comenzar pronto a hacer lo mismo.

Agradecimiento

Agradezco su apoyo incondicional a mi esposa: Tracy L. Duncan. Dedico este capítulo a mis sobrinos Patrick y Edward, a mis hermanas Patricia y Aida, y a mis padres Manuel y Cristina. Los trabajos de mi autoría mencionados en este capítulo fueron patrocinados en parte por los fondos del NIH: ROI-HL-63090 y T32 HL-07812.

REFERENCIAS

1. **Castro-Chávez F.** Genes implicados en la susceptibilidad a obesidad y genes antiobesidad. En: Méndez-Sánchez N, Uribe-Esquivel M. Obesidad. Conceptos clínicos y terapéuticos. México: Masson-Doyma, 2005:63-94. Disponible en: <http://www.oocities.org/plin9k/fdocc-genes-obesidad.pdf>
2. **Schnell M, Dominguez ZA, Carrera C.** Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del síndrome metabólico. *An Venez Nutr*, 2007;20(2):92-98.
3. **Castro-Chavez F.** Microarrays, antiobesity and the liver. *Ann Hepatol*, 2004;3(4):137-145. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hepato/ah-2004/ah044c.pdf>
4. **Castro-Chavez F.** The rules of variation expanded, implications for the research on compatible genomics. *Biosemiotics*, 2012a;5(1):121-145. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21743816>.
5. **Süsleyici-Duman B, Zengin K, Kayhan FE, et al.** FTO mRNA expression in extremely obese and Type 2 diabetic human omental and subcutaneous adipose tissues. *Obes Surg*, 2011 [en prensa].
6. **Vetter ML, Faulconbridge LF, Webb VL, Wadden TA.** Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. *Nat Rev Endocrinol*, 2010;6(10):578-588.
7. **Kadomatsu T, Tabata M, Oike Y.** Angiopoietin-like proteins: emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases. *FEBS J*, 2011;278(4):559-564.

8. **Sorensen TI, Price RA, Stunkard AJ, Schulsinger F.** Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *BMJ*, 1989;298:87-90.
9. **Guillaume M, Lapidus L, Beckers F, Lambert A, Bjorntorp P.** Familial trends of obesity through three generations: the Belgian-Luxembourg Child Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995;19:S5-S9.
10. **Tung YC, Yeo GS.** From GWAS to biology: lessons from FTO. *Ann N Y Acad Sci*, 2011;1220:162-171.
11. **Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al.** A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007;316:889-894.
12. **Dina C, Meyre D, Gallina S, et al.** Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Gen*, 2007;39:724-726.
13. **Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al.** Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*, 2007;3:1200-1210.
14. **Mutch DM, Clement K.** Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genetics*, 2006;2:1956-1963.
15. **Bays HE.** Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res*, 2004;12(8):1197-1211.
16. **Bays H.** Phentermine, topiramate and their combination for the treatment of adiposopathy ('sick fat') and metabolic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010;8(12):1777-1801.
17. **Castro-Chavez F, Yechool VK, Saha PK, et al.** Coordinated upregulation of oxidative pathways and downregulation of lipid biosynthesis underlie obesity resistance in perilipin knock-out mice: a microarray gene expression profile. *Diabetes*, 2003;52(11):2666-2674.
18. **Poudyal H, Brown L.** Stearoyl-CoA Desaturase: A vital checkpoint in the development and progression of obesity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2011 [en prensa].
19. **Brown JM, Rudel LL.** Stearoyl-coenzyme A desaturase 1 inhibition and the metabolic syndrome: considerations for future drug discovery. *Curr Opin Lipidol*, 2010;21(3):192-197.
20. **Oury F, Karsenty G.** Towards a serotonin-dependent leptin roadmap in the brain. *Trends Endocrinol Metab*, 2011 [en prensa].
21. **Tong J, D'Alessio D.** Eating disorders and gastrointestinal peptides. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2011;18(1):42-49.
22. **Jia JJ, Tian YB, Cao ZH, et al.** The polymorphisms of UCP1 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Mol Biol Rep*, 2010;37(3):1513-1522.
23. **Auci DL, Ahlem CN, Kennedy MR, Page TM, Reading CL, Frincke JM.** A potential role for 5-androstene-3 β ,7 β ,17 β -triol in obesity and metabolic syndrome. *Obesity*, 2011;19(4):806-811.
24. **Lobo S, Wiczer BM, Smith AJ, Hall AM, Bernlohr DA.** Fatty acid metabolism in adipocytes: functional analysis of fatty acid transport proteins 1 and 4. *J Lipid Res*, 2007;48(3):609-620.
25. **Asmar M, Tangaa W, Madsbad S, Hare K, Astrup A, Flint A, Bülow J, Holst JJ.** On the role of glucose-dependent insulintropic polypeptide in postprandial metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010;298(3):E614-621.
26. **Myslobodsky M.** The 'Tyranny of choices' in the ingestion-controlling network. *Obes Facts*, 2009;2(6):374-382.
27. **Bailey CJ.** New therapies for diabetes. *Curr Diab Rep*, 2009;9(5):360-367.

28. **Lazewska D, Kieć-Kononowicz K.** Recent advances in histamine H3 receptor antagonists/inverse agonists. *Expert Opin Ther Pat*, 2010;20(9):1147-1169.
29. **Mul JD, la Fleur SE, Toonen PW, et al.** Chronic loss of melanin-concentrating hormone affects motivational aspects of feeding in the rat. *PLoS One*, 2011;6(5):e19600.
30. **Helmling S, Jarosch F, Klussmann S.** The promise of ghrelin antagonism in obesity treatment. *Drug News Perspect*, 2006;19(1):13-20.
31. **MacNeil DJ.** NPY Y1 and Y5 receptor selective antagonists as anti-obesity drugs. *Curr Top Med Chem*, 2007;7(17):1721-1733.
32. **Palou A, Bonet ML, Picó C, Rodríguez AM.** Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med Univ Navarra*, 2004;48(2):36-48.
33. **Wilding J.** Clinical evaluation of anti-obesity drugs. *Curr Drug Targets*, 2004;5(3):325-332.
34. **Uzel G, Tng E, Rosenzweig SD, et al.** Reversion mutations in patients with leukocyte adhesion deficiency type-1 (LAD-1). *Blood*, 2008;111(1):209-218.
35. **Toscano MG, Romero Z, Muñoz P, Cobo M, Benabdellah K, Martin F.** Physiological and tissue-specific vectors for treatment of inherited diseases. *Gene Ther*, 2011;18(2):117-127.
36. **Calañas-Continente A, Arrizabalaga JJ, Caixàs A, et al.** Causas del desarrollo de exceso de peso en el adolescente. Guía para el manejo del sobrepeso y la obesidad en la preadolescencia y la adolescencia. *Endocrinol Nutr*, 2008;55 (supl 4):20-40.
37. **Look AHEAD Research Group, Wing RR.** Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*, 2010;170(17):1566-1575.
38. **Castro-Chavez F.** The rules of variation: amino acid exchange according to the rotating circular genetic code. *J Theor Biol*, 2010;264(3):711-721. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Castro-Chavez%20F%22>
39. **Zhao X, Chen J, Lei L, Hu G, Xiong Y, Xu J, et al.** The optional long 5'-untranslated region of human ACAT1 mRNAs impairs the production of ACAT1 protein by promoting its mRNA decay. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2009;41(1):30-41.
40. **Castro-Chavez F.** Escaping the cut by restriction enzymes through single-strand self-annealing of host-edited 12-bp and longer synthetic palindromes. *DNA Cell Biol*, 2012b;31(2):151-163.
41. **Vickers KC, Castro-Chavez F, Morrisett JD.** Lyso-phosphatidylcholine induces osteogenic gene expression and phenotype in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2010;211(1):122-129.
42. **Castro-Chavez F, Morrisett JD.** Osteogenic transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to calcifying vascular cells in 3D culture: enhancement by lyso-phosphatidylcholine and attenuation by Schnurri-3. *J Amer Col Cardiol*, 2011;57(15):E1548. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1145920>
43. **Thiblin I, Mobini-Far H, Frisk M.** Sudden unexpected death in a female fitness athlete, with a possible connection to the use of anabolic androgenic steroids and ephedrine. *Forensic Sci Int*, 2009;184(1-3):e7-11.
44. **Rimbach G, Minihane AM.** Nutrigenetics and personalised nutrition: how far have we progressed and are we likely to get there? *Proc Nutr Soc*, 2009;68(2):162-172.

45. **Greenberg AS, Coleman RA, Kraemer FB, et al.** The role of lipid droplets in metabolic disease in rodents and humans. *J Clin Invest*, 2011;121(6):2102-2110.
46. **Kovsan J, Ben-Romano R, Souza SC, Greenberg AS, Rudich A.** Regulation of adipocyte lipolysis by degradation of the perilipin protein: nelfinavir enhances lysosome-mediated perilipin proteolysis. *J Biol Chem*, 2007;282:21704-21711.
47. **McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, et al.** Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2009;49(10):868-913.
48. **Seale P, Kajimura S, Spiegelman BM.** Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function—of mice and men. *Genes Dev*, 2009;23(7):788-797.
49. **Cao Y.** Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2010;9(2):107-115.
50. **Buck DW 2nd, Mustoe TA.** An evidence-based approach to abdominoplasty. *Plast Reconstr Surg*, 2010;126(6):2189-2195.
51. **Zaremba-Czogalla M, Dubińska-Magiera M, Rzepecki R.** Laminopathies: the molecular background of the disease and the prospects for its treatment. *Cell Mol Biol Lett*, 2011;16(1):114-148.
52. **Zechner R, Kienesberger PC, Haemmerle G, Zimmermann R, Lass A.** Adipose triglyceride lipase and the lipolytic catabolism of cellular fat stores. *J Lipid Res*, 2009;50(1):3-21.
53. **Martinez-Botas J, Anderson JB, Tessier D, et al.** Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in *Lepr(db/db)* mice. *Nat Genet*, 2000;26(4):474-479.
54. **Vogel A.** Weighing in on *The Biggest Loser*: this blockbuster reality show has ignited passionate reactions from fitness professionals and the clients they serve. *IDEA Fitness Journal*, 2009;6.8:32(8). Disponible en: <http://www.idealife.com/fitness-library/weighing-in-on-the-biggest-loser>
55. **Friedman JM.** A war on obesity, not the obese. *Science*, 2003;299:856.
56. **Oliveira AS, Greco CC, Pereira MP, et al.** Physiological and neuromuscular profile during a *BodyPump* session: acute responses during a high-resistance training session. *J Strength Cond Res*, 2009;23(2):579-586.
57. **Castro-Chavez F.** Most used codons per amino acid and per genome in the code of man compared to other organisms according to the rotating circular genetic code. *NeuroQuantology*, 2011a;9(4):747-766. Disponible en: <http://www.neuroquantology.com/index.php/journal/article/view/500>.
58. **Castro-Chavez F.** The quantum workings of the rotating 64-grid genetic code. *Neuroquantology*, 2011b;9(4):728-746. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308074>.
59. **Castro-Chavez F.** A tetrahedral representation of the genetic code emphasizing aspects of symmetry. *Bio-Complexity*, 2012b;2:1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5048/BIO-C.2012.2>.
60. **Castro-Chavez F.** Defragged binary *I Ching* genetic code chromosomes compared to Nirenberg's and transformed into rotating 2D circles and squares and into a 3D 100% symmetrical tetrahedron coupled to a functional one to discern start from non-start methionines through a stella octangula. *JPSCB*, 2012:1-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7243/2050-2273-1-3>.

Nahum Méndez-Sánchez
Misael Uribe Esquivel

Orales Síntesis

Conceptos
clínicos y
terapéuticos

**Mc
Graw
Hill**

Tercera edición

Obesidad

Conceptos clínicos y terapéuticos

Tercera edición

Nahum Méndez-Sánchez

Médico especialista en Gastroenterología y Hepatología
Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas
Posdoctorado en la Universidad de Harvard,
Estados Unidos de Norteamérica
Profesor de Medicina, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
Director del Departamento de Investigación Biomédica,
Gastroenterología y Unidad de Hígado, Fundación Clínica Médica Sur
Investigador Nacional Nivel III, Sistema Nacional de Investigadores
México, D. F.

Misael Uribe Esquivel

Médico especialista en Medicina Interna y Gastroenterología
Doctorado en Investigación en Medicina
Jefe del Departamento de Gastroenterología y Hepatología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Investigador Nacional Nivel III, Sistema Nacional de Investigadores
Profesor de Medicina Interna,
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM),
México, D. F.



MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA
MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI
SAN FRANCISCO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga
Editor de desarrollo: Héctor F. Guerrero Aguilar
Supervisora de producción: Ángela Salas Cañada

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

OBESIDAD. CONCEPTOS CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.



Educación

DERECHOS RESERVADOS © 2013, respecto a la tercera edición por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.

A subsidiary of the McGraw-Hill Companies, Inc.

Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D. F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. No. 736

ISBN: 978-607-15-0824-9

1234567890
Impreso en México

1245678903
Printed in Mexico

Colaboradores

Carlos A. Aguilar Salinas

Subjefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D. F.

Paloma Almeda Valdés

Médico adscrito, Departamento de Endocrinología y Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D. F.

Eduardo A. Arias Sánchez

Cardiólogo Certificado por el Consejo Mexicano de Cardiología. Residente de Cardiología Intervencionista, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". México, D. F.

Edurne Merced Austrich Senosiain

Médico Psiquiatra Adscrito, Centro Oncológico "Diana Laura Riojas de Colosio", Hospital Médica Sur. México, D. F.

Héctor A. Baptista González

Subdirección de Investigación Clínica, Hematología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología. Fundación Clínica Médica Sur. México, D. F.

Simón Barquera Cervera

Director de Epidemiología de la Nutrición, Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos

Ismael Campos Nonato

Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos

Sebastián Carranza Lira

Coordinador de Medicina Reproductiva UMAE, Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Investigador Titular "A", IMSS. Investigador Nacional Nivel II, Sistema Nacional de Investigadores. México, D. F.

José Luis Carrillo Alduenda

Médico adscrito, Departamento de Fisiología Respiratoria y Clínica del Sueño, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. México, D. F.

Luis Daniel Carrillo Córdova

Departamento de Investigación Biomédica, Fundación Clínica Médica Sur. México, D. F.

Raúl Carrillo Esper

Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Médica Sur. México, D. F.

Gilberto Castañeda Hernández

Investigador titular, Departamento de Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional. México, D. F.

Armando Castorena Maldonado

Médico adscrito, Departamento de Fisiología Respiratoria y Clínica del Sueño, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. México, D. F.

Fernando Castro Chávez

Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de la Costa (CUC). Puerto Vallarta, Jalisco

Ibrahim Guillermo Castro Torres

Departamento de Investigación Biomédica, Fundación Clínica Médica Sur. México, D. F.

Daniel Cuevas Ramos

Médico adscrito. Investigador clínico, Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". México, D. F.

Norberto C. Chávez Tapia

Jefe de la Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad, Fundación Clínica Médica Sur. México, D. F.

Contenido

Colaboradores	v
Prólogo a la tercera edición	xi
Alberto Lifshitz Guinzberg	
Introducción	xii
Nahum Méndez-Sánchez, Misael Uribe Esquivel	
Capítulo 1. Antecedentes históricos de la obesidad	1
Luis Daniel Carrillo Córdova, Misael Uribe Esquivel, Nahum Méndez-Sánchez	
Capítulo 2. Epidemiología de la obesidad en México	9
Ismael Campos Nonato, Juan Rivera Dommarco, Simón Barquera Cervera	
Capítulo 3. Tejido adiposo	21
Raúl Pichardo Bahena	
Capítulo 4. Lo nuevo en genes implicados en la sensibilidad a obesidad y genes antiobesidad	39
Fernando Castro Chávez	
Capítulo 5. Fisiopatología de la obesidad	53
Paloma Almeda Valdés	
Capítulo 6. Obesidad y enfermedad cardiovascular	67
Marco Antonio Peña Duque, Eduardo A. Arias Sánchez, José Alfredo Lizalde Moreno	
Capítulo 7. Dislipidemias en el paciente obeso o con sobrepeso	77
Carlos A. Aguilar Salinas	
Capítulo 8. Anormalidades en el metabolismo de carbohidratos en el obeso: desde el obeso metabólicamente sano hasta la diabetes tipo 2	91
Carlos Alberto Aguilar Salinas	
Capítulo 9. Amenorrea, dismenorrea y síndrome de ovarios poliquísticos	107
Sebastián Carranza Lira	
Capítulo 10. Obesidad y enfermedad por reflujo gastroesofágico	129
Miguel A. Valdovinos Díaz, Claudia Herrera De Guise	
Capítulo 11. Obesidad y litiasis biliar	143
Ibrahim Guillermo Castro Torres, Jorge Alan López Velázquez, Norberto C. Chávez Tapia, Misael Uribe Esquivel, Nahum Méndez-Sánchez	

Introducción

La presente obra, *Obesidad. Conceptos clínicos y terapéuticos*, ha sido diseñada para todos aquellos profesionistas del área de la salud involucrados en el estudio de la obesidad.

En este texto abordamos diferentes aspectos de importancia capital para el clínico, epidemiólogo e investigador, con la finalidad de tener conceptos claros y actuales de este problema de salud que afecta a la población de México y toda América Latina. Incluye un total de 23 capítulos escritos por 43 colegas con gran experiencia en las actividades de enseñanza e investigación de 10 instituciones.

Vale la pena señalar que el tema de epidemiología de la obesidad en México ha sido abordado de manera por demás brillante por el grupo del Instituto Nacional de Salud Pública, mismo que ha estudiado el comportamiento epidemiológico de la obesidad en este país. Asimismo, en lo que respecta a los temas de fisiopatología y tratamiento, así como aquellos relacionados con el tratamiento quirúrgico, colegas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” han participado activamente y con gran esmero, mientras que las enfermedades cardiovasculares y respiratorias relacionadas con la obesidad han sido descritas de manera clara y puntual por colegas del Instituto Nacional de Cardiología y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Finalmente, nuestro grupo, en conjunto con colegas de diferentes departamentos, ha participado activamente en describir de manera detallada la interacción entre obesidad y cáncer en el aparato digestivo, en tanto que la genética de la obesidad ha sido abordada por un experimentado investigador mexicano actualmente radicado en Estados Unidos.

Esperamos que la presente obra resulte de utilidad para todos los interesados en el tema y que su lectura cumpla las expectativas de quien desea conocer los conceptos clínicos y terapéuticos relacionados con este problema creciente no sólo en nuestro país.

Dr. Nahum Méndez-Sánchez

Dr. Misael Uribe Esquivel

Autores