



**FACTORES DIFERENTES A LA MALNUTRICION Y SEDENTARISMO QUE INFLUYEN EN LA
OBESIDAD INFANTIL**

JOVEIMER SADITH AMAYA MANJARREZ

UNIVERSIDAD DEL SINÚ SECCIONAL CARTAGENA

ESCUELA DE MEDICINA

POSTGRADOS MEDICO QUIRURGICOS

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

CARTAGENA DE INDIAS D.T.H. y C.

2020

**FACTORES DIFERENTES A LA MALNUTRICION Y SEDENTARISMO QUE INFLUYEN EN LA
OBESIDAD INFANTIL**

JOVEIMER SADITH AMAYA MANJARREZ

Residente III año – pediatría

**Trabajo de especialización para optar al título de
Especialista en Pediatría**

Dr. Roberto García Bermejo endocrinólogo pediatra

Tutor temático y metodológico

UNIVERSIDAD DEL SINÚ SECCIONAL CARTAGENA

ESCUELA DE MEDICINA

POSTGRADOS MEDICO QUIRURGICOS

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

CARTAGENA DE INDIAS D.T.H. y C.

2020

NOTA DE ACEPTACIÓN

Firma Del Presidente De Jurado

Firma Del Jurado

Firma Del Jurado

CARTAGENA DE INDIAS D.T.H. y C., junio del 2020

CARTAGENA DE INDIAS D.T.H. y C., junio del 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM
SECCIONAL CARTAGENA**

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes a la monografía de investigación titulada **“FACTORES DIFERENTES A LA MALNUTRICION Y SEDENTARISMO QUE INFLUYEN EN LA OBESIDAD INFANTIL”**, realizado por el estudiante **“JOVEIMER SADITH AMAYA MANJARREZ”**, para optar el título de **“Especialista en PEDIATRIA”**. A continuación, se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final de la monografía de investigación.
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor de la monografía de investigación.

Atentamente,



JOVEIMER SADITH AMAYA MANJARREZ

CC: 1017151578

Programa de PEDIATRIA

CARTAGENA DE INDIAS D.T.H. y C., junio del 2020

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

*UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM
SECCIONAL CARTAGENA*

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final de la monografía de investigación titulada “**FACTORES DIFERENTES A LA MALNUTRICION Y SEDENTARISMO QUE INFLUYEN EN LA OBESIDAD INFANTIL**”, realizada por el estudiante “**JOVEIMER SADITH AMAYA MANJARREZ** para optar el título de “**Especialista en PEDIATRIA**”, bajo la asesoría disciplinar **Dr. Roberto García Bermejo endocrinólogo pediatra** y asesoría metodológica del **Dr. Enrique Ramos Clason**” a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,



JOVEIMER SADITH AMAYA MANJARREZ

CC: 1017151578

Programa de PEDIATRIA

DEDICATORIA

A Dios por permitirme llegar hasta este momento tan importante de mi formación profesional, a mi madre por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad y a mi familia por estar siempre apoyándome. De igual forma, a mi novia por estar a mi lado durante este valioso trayecto para los dos.

Gracias, sin ustedes esto no sería posible.

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia agradezco a mis formadores, maestros no solo en lo académico sino de vida, gracias por impartirme su sabiduría en esta hermosa formación como pediatra. A las experiencias vividas, a mis pacientes, a lo que he aprendido y a las ganas de seguir haciéndolo porque me impulsaron a culminar mi tan soñada profesión. De igual forma, quiero agradecer a mis seres queridos, aquellas personas que han estado a mi lado desde el día cero, no podría sentirme más ameno con la confianza puesta en mí y todo el apoyo de su parte. Este nuevo logro es, en gran parte, gracias a ustedes.

**FACTORES DIFERENTES A LA MALNUTRICION Y SEDENTARISMO QUE INFLUYEN EN LA
OBESIDAD INFANTIL**

**DIFFERENT FACTORS TO MALNUTRITION AND SEDENTARISM THAT INFLUENCE
CHILDHOOD OBESITY**

Amaya Manjarrez Joveimer Sadith (1).

García Bermejo Roberto (2)

(1) Médico. Residente III año PEDIATRIA. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ,
Seccional Cartagena.

(2) Médico General de la Universidad del Norte. Pediatra de la Universidad de Cartagena.
Endocrinólogo Pediatra de la Universidad de Chile – Instituto De Investigaciones Materno Infantil
(IDIMI). Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja.

RESUMEN

Introducción: La obesidad infantil presenta un origen multifactorial, que da cuenta de diversas vías mutagénicas generadoras de cambios metabólicos y hormonales que pueden ser devastadores en el crecimiento y desarrollo del niño y en sus vidas futuras, siendo relevante la obesidad monogénica.

Objetivos: Sintetizar la evidencia científica reciente sobre los factores mutagénicos incidentes en la obesidad monogénica en los niños.

Métodos: Se realizó búsqueda sistemática de la literatura para lograr la síntesis de la información relacionada a partir de la pregunta PICO ¿Cuáles son los factores diferentes a la malnutrición y sedentarismo que influyen en la obesidad infantil?, mediante los términos DeCS/MeSH: infant/infante, Factors/factores, Obesity/Obesidad en las bases de datos PubMed, BVS, Lilacs, Cochrane y en bases de literatura gris Google Academics, ProQuest, Institut de l'Information Scientifique et Technique, British Library Document Supply Centre y Teseo entre los años 2000 y 2020.

Resultados: Se encontraron 72 artículos que fueron seleccionados para permitir lograr el objetivo de la monografía.

Conclusiones: La obesidad es una epidemia universal, cuyas formas monogénicas se caracterizan por la presencia de un aumento rápido de peso que conduce a una obesidad extrema generalmente dentro de los tres a seis meses de vida, junto con hiperfagia, aberrante búsqueda de alimento postcomidas y alteraciones hormonales tales como hipopituitarismo, hipogonadismo hipogonadotrófico con retraso del desarrollo puberal, anomalías adenohipofisarias e hipogonadismo hipogonadotropo, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y dislipemia, y disminución de los niveles séricos de leptina. Adicionalmente, se deben considerar también otros factores para su intervención.

Palabras clave: Niños, infantes, obesidad, leptina, obesidad infantil, factores.

SUMMARY

Introduction: Childhood obesity has a multifactorial origin, which accounts for various mutagenic pathways that generate metabolic and hormonal changes that can be devastating in the growth and development of the child and in their future lives, with monogenic obesity being relevant.

Objectives: To synthesize recent scientific evidence on the mutagenic factors incident to monogenic obesity in children.

Methods: A systematic search of the literature was carried out to achieve the synthesis of related information from the PICO question. What are the factors other than obesity and sedentary lifestyle that influence childhood obesity ?, using the terms DeCS / MeSH: infant / infant, Factors / factors, Obesity / Obesity in PubMed, BVS, Lilacs, Cochrane databases and in gray literature databases Google Academics, ProQuest, Institut de l'Information Scientifique et Technique, British Library Document Supply Center and Tesco entre the years 2000 and 2020.

Results: 72 articles were found that were selected to achieve the objective of the monograph.

Conclusions: Obesity is a universal epidemic, the monogenic forms of which are characterized by the presence of rapid weight gain that leads to extreme obesity, generally within three to six months of life, together with hyperphagia, aberrant search for food after meals, and hormonal disturbances such as hypopituitarism, hypogonadotrophic hypogonadism with delayed pubertal development, adenohipophyseal abnormalities and hypogonadotropic hypogonadism, insulin resistance and hyperinsulinemia and dyslipidemia, and decreased serum leptin levels. Additionally, other factors must also be considered for their intervention.

Key words: Children, infants, obesity, leptin, childhood obesity, factors.

PROLOGO

La obesidad infantil es un evento que revierte de gran importancia dado que está permitiendo identificar enfermedades crónicas tales como la diabetes mellitus tipo 2 incluso en menores de 5 años, evento que hace décadas se consideraba propio de adultos.

Aun cuando es conocido que factores nutricionales y relacionados con la actividad física y ejercicio predisponen a la aparición de la obesidad, en los niños pueden estarse presentado otros que no se estén teniendo en cuenta y que son fundamentales en el manejo de esta patología.

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesario retomar la literatura para sintetizar la evidencia actual sobre los factores relacionados con la obesidad en los niños diferentes al sedentarismo y malnutrición.

Al conocer dichos factores se facilita en el pediatra abordar la obesidad de una forma más integral al presentar la atención un enfoque multifactorial, constituyéndose esto en una herramienta óptima para brindar atención al infante obeso, lo cual previene que sea un niño que curse con una patología crónica o de alto impacto en el sistema de salud y que por ende disminuye la incidencia de la mortalidad en eventos secundarios a la obesidad.

Al lograr lo anterior se espera que la calidad de vida de los niños con obesidad sea la más adecuada, ya que son parte de la futura población adulta que regirán el planeta.

INTRODUCCIÓN

La obesidad se considera como una patología sistémica, crónica y multifactorial, interviniendo en su génesis elementos genéticos, estilos de vida, el medio ambiente, estando sujeto a factores determinantes subyacentes, de índole económico como la globalización y condición socioeconómica, aspectos culturales, entornos políticos, urbanización y educación (1).

De la misma forma como sucede en el adulto, la obesidad en el niño también es un problema de salud pública sin diferenciar la región, teniendo en cuenta su prevalencia y morbimortalidad (2). En este sentido, el exceso de peso es factor predictor de hipertensión y diabetes tipo 2 junto con los costos sociales y económicos que se generan para los sistemas de salud (3).

Actualmente la obesidad es considerada una epidemia que puede incidir en el tiempo de sobrevivencia de la población mundial al aumentar la mortalidad por eventos secundarios a esta. Infortunadamente para la población infantil hacia el año 2014 se calculó que alrededor de 41 millones de niños menores de 5 años presentaban sobrepeso u obesidad (4).

Generalmente se asocia a la malnutrición y sedentarismo la obesidad en los niños. Pero dado que no los únicos factores, es necesario indagar en otros que también deben ser tenidos en cuenta para ejercer un efecto de mayor magnitud al pretender corregir el curso del proceso salud-enfermedad en el niño con obesidad.

Tratar, eliminar y prevenir la obesidad infantil se constituye en la piedra angular de la prevención de enfermedades crónicas que ya están evidentes en los niños, las cuales aumentan la incidencia de la morbimortalidad ocasionada por la obesidad en eventos tales como enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

A continuación, se presenta una revisión narrativa sobre factores diferentes al sedentarismo y malnutrición que inciden en la obesidad infantil, ya que, por ser multifactorial, se debe abordar esta patología en el niño de forma integral.

MATERIALES Y METODOS

El presente estudio compete a una monografía de investigación, para la cual se definió la siguiente pregunta de investigación para lograr el objetivo del trabajo: **¿Qué factores diferentes a la malnutrición y sedentarismo que influyen en la obesidad infantil?**, de la cual se acogieron los siguientes términos DeCS/MeSH para la pregunta PICO (Tabla 1), orientada en la obtención de los objetivos definidos en la revisión literaria:

Tabla 1 factores diferentes a la malnutrición y sedentarismo que influyen en la obesidad infantil DeCS/MeSH según la pregunta PICO

Pregunta PICO	Termino DeCS/MeSH
Poblacion (P)	infant/infante
Intervention (I)	Factors/factores
Comparator (C)	-
Outcomes (O)	Obesity/Obesidad

Método y resultados de la Búsqueda de la evidencia

Se seleccionaron en las bases de datos OVIDSp, LILACS/BVS, PUBMED/MEDLINE, COCHRANE, y literatura gris (Google Academics, ProQuest, Institut de l'Information Scientifique et Technique, British Library Document Supply Centre y Teso), artículos tales como metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes y de casos y controles, cuyo idioma corresponda o pueda ser traducible al idiomas inglés o castellano, publicados en el periodo comprendido entre los años 2000 y 2020, con contenido sobre factores predisponentes de obesidad infantil. Se excluyeron estudios que abordaban la obesidad ocasionada por actividad física deficiente, ejercicio y malnutrición, así como aquellos con causas diferentes a Síndromes somáticos dismórficos tales como: Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Vásquez, Síndrome de Laurence-Moon-Biedl, Síndrome de Cohen, Síndrome de Alström, Alteraciones ligadas a X, Pseudohipoparatiroidismo, Lesiones del SNC (Trauma, Tumor, Post-infección, Endocrinopatías (Hipopituitarismo, Hipotiroidismo, Síndrome de Cushing, Corticoides exógenas, Síndrome de Mauriac, Síndrome de Stein-Leventhal y obesidad nutricional, simple o exógena.

Fuentes de información

La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, BVS, Lilacs, Cochrane. En bases de literatura gris Google Academics, ProQuest, Institut de l'Information Scientifique et Technique, British Library Document Supply Centre y Teseo.

Búsqueda

A continuación, se presentan los algoritmos de búsqueda obtenidos.

a) PubMed:

Search ((child) AND Epidemiologic Factors) AND infant malnutrition o

#14 Add Search ((infant) AND Epidemiologic Factors) AND obesity o

#13 Add Search ((infant overnutrition) AND Epidemiologic Factors) AND outcomes
o

#12 Add Search ((infant overnutrition) AND Epidemiologic Factors) AND obesity o

#11 Add Search ((Infant) AND overnutrition) AND Epidemiologic Factors o
15:45:37

#10 Add Search Infant Overnutrition 1

#9 Add Search Infant Nutrition Disorders 1

#8 Add Search ((child) AND Infant Nutrition Disorders) o

#7 Add Search ((child) AND Infant Nutrition Disorders) AND factors o

#6 Add Search ((Infant Nutrition Disorders) AND treatment) AND obesity o

#5 Add Search ((child) AND Infant Nutrition Disorders) AND obesity o

#4 Add Search ((Child) AND Socioeconomic Factors) AND obesity o

#3 Add Search ((child) AND Obesity) AND nutrition disorders o

#2 Add Search ((Child) AND Nutrition Disorders) AND Obesitiy o

#1 Add Search ((Child, Preschool) AND Nutrition Disorders) AND Obesity o

b) BVS:

(tw:(niños)) AND (tw:(factores)) AND (tw:(obesidad)) 13.8151

c) Lilacs:

niños [Palabras] and factores [Palabras] and obesidad [Palabras] 865

d) COCHRANE: Child AND Factor AND Obesitiy 15 reviews, 1584 trials

FACTORES DE RIESGO DE OBESIDAD INFANTIL

Genética y epigenética

El aumento de peso excesivo es un fenómeno paulatino y gradual que inicia generalmente en la infancia y/o adolescencia frente a un déficit entre la ingesta y el gasto calóricos sobre dicha ingesta. Adicionalmente es bien conocido que también participa predisposición genética mediante una serie de polimorfismos (5).

Otro elemento que se debe tener en cuenta es que en la madre se surten cambios epigenéticos con mayor influencia durante la gestación, así como en la infancia y la pubertad, generando memorias de experiencias tempranas, desencadenantes reversibles y susceptibilidad a la obesidad en los productos de la gestación, que pueden ser heredados mediante las divisiones celulares somáticas, que pueden ser potencialmente adquiridas a través de varias generaciones es decir mediante epimutaciones (5).

La predisposición y condiciones asociadas a la obesidad, son semejantes en individuos genéticamente relacionados, contando los fenotipos asociados a la obesidad con factores de heredabilidad aditiva consistente en la proporción de la variabilidad fenotípica a factores genéticos (6,7).

Un ejemplo de esto se puede observar en el índice de masa corporal (IMC), en el cual la heredabilidad aditiva se ha encontrado entre un 40 y un 70% en diversos estudios, así como también se han encontrado en fenotipos tales como: concentraciones circulantes de adipocitocinas, masa libre de grasa, porcentaje de grasa corporal y peso corporal entre otros (8).

Así, como la obesidad cuenta con factores genéticos y epigenéticos, también se ve influenciada por factores conductuales y ambientales, que son fácilmente modificables durante la infancia (9).

Con respecto a lo anterior, la obesidad en la infancia es un fenotipo común a varias formas monogénicas de obesidad en los seres humanos, y a conjuntos de síntomas originados por variaciones cromosómicas (10), estando relacionadas, pero que no son suficientes para soportar el actual aumento de la incidencia de la obesidad infantil (7).

En la literatura se relacionan con la obesidad infantil hasta 30 síndromes genéticos, incluso asociados a dismorfias y retardo psicomotor (8,10), anormalidades cromosómicas con formas monogénicas con efectos pleiotrópicos (10).

Desde otra perspectiva, la obesidad humana que no se encuentra acompañada de un conjunto sindrómico, es generada por factores ambientales en sujetos con genes susceptibles, correspondiendo está a la susceptibilidad de tipo poligénica, de tal forma que el 5% de los casos de obesidad es debida a un gen específico, así como también puede deberse a obesidad monogénica o síndromes con una muy baja incidencia (11).

La obesidad monogénica u obesidad mendeliana, se caracteriza por una presentación temprana, relacionada con desequilibrios endocrinológicos, originados por mutaciones poco frecuentes en un gen específico y con un comportamiento similar con respecto a la herencia particular (11)

La tipificación mutagénica en la obesidad infantil no es suficiente para establecer el diagnóstico de forma general (6), pero permite observar las vías génicas fisiopatológicas, las cuales se relacionan con la falta de regulación de la ingesta y gasto energético en el sistema nervioso central en la obesidad monogénica (11).

Es conocido que la obesidad monogénica corresponde hasta el 5% de los casos en los niños, por lo que se debe sospechar frente a trastornos neuroendocrinos y de la conducta, ausencia de dismorfias, inicio precoz, hiperfagia, falta de saciedad y obesidad severa (11).

Se menciona que las mutaciones inciden en la regulación de la ingesta de alimentos, siendo afectadas las que intervienen en el eje de la vía leptina/melanocortina, siendo estos el gen PCSK1 (proconvertasa 1), el receptor de la leptina (LEP/LEPR), Mutación en el gen del receptor 4 de la melanocortina y el gen proopiomelanocortina (POMC) siendo estos los principalmente involucrados en la obesidad monogénica (11).

Obesidad y metilación en genes específicos del ADN

El escenario epigenético de genes individuales se constituye en un contexto que facilita su nivel de expresión génica y por lo tanto su modulación mediante la metilación del ADN, muy relacionada con la represión de la expresión génica y la obesidad (12).

Es conocido que la asociación de la metilación del ADN con la expresión génica depende del locus dentro de la secuencia del gen en el que se produce la metilación, ocasionando aplacar las regiones promotoras/potenciadoras de genes y un efecto contrario en la región codificadora (12).

Dadas las características de los estudios de la metilación génica del ADN y su sitio de acción no permiten establecer si esta es causa o una consecuencia del fenotipo obeso al no contarse con investigaciones longitudinales, siendo elegidos genes por sus expresiones génicas implicados en la expresión génica, metabolismo, modulación del ciclo circadiano identificación insulínica, crecimiento, regulación del deseo de comer, obesidad, inmunidad, y genes impresos, relacionándolos con marcadores de obesidad (12).

Con respecto a lo anterior, se ha referido que se presenta elevación del coactivador de PPAR alfa tipo 1 (13), del gen del receptor de aril hidrocarburos nucleares translocadoras similar en PBMC (14) y de la metilación de proopiomelanocortina en leucocitos (15), así como también, baja metilación de la leptina en sangre completa (16), piruvato deshidrogenasa quinasa 4 en músculo (13), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en el gen PBMC (17) en obesos.

En una investigación se encontró que el grado de metilación del promotor para el coactivador de PPAR α tipo 1 en la infancia entre los cinco y siete años de edad, se comporta como un factor predictor del nivel de adiposidad en la pubertad alrededor de los trece años (18). De la misma forma la metilación en piruvato deshidrogenasa quinasa 4 en el músculo estriado (13), el receptor de glucocorticoides (19) en PBMC, el receptor de andrógenos (20), el gen del transportador de serotonina (21), la proteína del período del reloj circadiano 2 (14), melanocortina 1 (leucocitos) (22), y la hormona 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 (19), también se relacionan con la circunferencia de la cintura, adiposidad y el IMC, estando más frecuentes las metilaciones en la región H19 del IGF2 (23).

Mutación del gen de la leptina

Se han logrado identificar ocho mutaciones presentes en forma homocigota que generan déficit congénito de leptina (24). La importancia de esta adipoquina radica en la regulación de la masa grasa en el cuerpo en el sistema nervioso central, controlado por la inhibición de la ingesta y promoción de la saciedad. Desde el punto de vista endocrino, regula los ritmos circadianos de hormona folículo-estimulante, hormona luteinizante, tiroides, el eje adipotisular, cortisol, interviniendo adicionalmente en el mecanismo de coagulación, incidiendo en la agregación plaquetaria, fibrinólisis, así como en la respuesta inmune y respuesta inflamatoria (11).

La alteración del gen de la leptina presenta una baja frecuencia, y sigue un esquema mendeliano autosómico recesivo resultante de mutaciones en homocigosis en el gen LEP, 7q31.3, OMIM #164160 (25).

La deficiencia congénita de leptina se relaciona con un inicio temprano de obesidad extrema en los niños, incluso desarrollando conductas violentas por la generación del hábito de consumir alimentos adicionales después de ingerir comidas principales y ser negados, por lo que se logra un aumento de peso rápidamente después del nacimiento en los lactantes (11,26), iniciando con un peso normal en el nacimiento aumentando de forma considerable en los 3 primeros meses de vida (27).

El resultado de lo anterior es la presencia de hipogonadismo hipogonadotrófico con retraso del desarrollo puberal, dislipemia, esteatosis hepática grave, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Los niveles de IGF-1 son normales, sin embargo se aprecia ausencia del desarrollo puberal, y talla al final del crecimiento reducida (26,28).

De la misma forma se encuentran asociadas alteraciones inmunológicas ocasionadas por infecciones bacterianas asociadas a una reducción de células T CD 4, producción de células T y liberación de citoquinas alteradas (29,30).

Una de las características del déficit de leptina se caracteriza por un elevado depósito de masa grasa al compararlo contra la masa magra, por lo que la disminución del peso conduce a una pérdida significativa de masa magra (31).

Mutación del receptor de la leptina

El déficit del receptor de leptina se presenta por la mutación del gen LEPR (1p31, OMIM +601007) en la fase de homocigosis ocasionando un inicio temprano de obesidad con peso normal al nacer, incremento abrupto en los primeros seis meses de edad, anomalías adenohipofisarias e hipogonadismo hipogonadotropo (32).

En el hipotálamo los receptores de leptina OB-R codificados en el gen DB, son receptores citoquinicos clase I, los cuales presentan un único dominio transmembrana. Se conoce que la mutación en el gen DB en el ratón generan cambios en el citoplasma, ocasionando traducción de señales erradas, ocasionando la ausencia de respuesta a la leptina (33).

En la primera tipificación de la mutación homocigota humana del receptor de leptina (RLEP) se encontraron en una familia consanguínea peso normal al nacimiento, rápido incremento de peso en los primeros meses de vida hipogonadismo hipogonadotrófico e hipotiroidismo central, comportamiento agresivo ante la negación del alimento y obesidad severa asociada a hiperfagia (18).

Un estudio en tres casos con mutación del receptor de leptina describe déficit hormonal de crecimiento (Growth Hormone-GH),, hormona estimulante de la tiroides (tirotropina TSH) y ausencia de caracteres sexuales con niveles de leptina elevados, directamente proporcionales a la masa grasa (34).

Mutación en el gen de prohormona convertasa

La hormona proopiomelanocortina (POMC) es generadora de la hormona adrenocorticotropa-ACTH, γ -MSH, α -MSH, β -MSH y β -endorfina, siendo importante las enzimas convertasas en este proceso. Al ver deficiencia o mutaciones puntuales en el gen de prohormona convertasa pueden generar insuficiencia suprarrenal neonatal, debido a la ausencia de síntesis en las células antehipofisarias, (27).

Otras mutaciones en el gen de la POMC (2p23.3, OMIM #176830) se relacionan ocasionalmente con niños con cabello pelirrojo, por déficit de MC1R en melanocitos con peso normal al nacer y ganancia ponderal rápida en los primeros seis meses de vida (41).

La prohormona convertasa 1 (PC1) y la carboxipeptidasa E (CpE) son enzimas poseedoras de sustratos (prohormonas), cuya expresión se centra en gránulos secretores de células cerebrales, hipófisis, neuroendocrinas y pancreáticas, siendo descrito que su mutación origina hiperproinsulinemia, diabetes y obesidad en el gen de la CpE del ratón fat/fat, congénitamente deficiente en CpE (35), a partir de la presunción de no estar tan intrincada su relación con la hiperproinsulinemia, pero si con modificaciones del procesamiento de neuropéptidos en el control del apetito (36).

A pesar de no identificarse aun defectos de CpE en seres humanos, se han relacionado con función adrenal alterada, obesidad grave, hiperproinsulinemia e hipogonadismo hipogonadotrópico en un estudio (37), situación semejante a las señales clínicas del fenotipo del déficit de PC1 (38), permitiendo inferir que los defectos moleculares en la conversión de prohormonas cursan una misma vía en humanos y ratones (39,40).

Mutación de la Convertasa de proproteínas tipo subtilisina hexina 1

La enzima convertasa de proproteínas tipo subtilisina/hexina 1 (PCSK1), actúa separando POMC en un proceso postraduccionaI diferente tanto en el hipotálamo, como en la hipófisis (42), siendo evidentes mutaciones heterocigotas compuestas. Sin embargo, paradójicamente el déficit de esta enzima no presenta un claro fenotipo de obesidad, siendo el crecimiento reducido y ocasionando hipoinsulinemia e hiperproinsulinemia en ratones (40). Lo anterior permite discernir que la obesidad por déficit de PCSK1 en humanos, es más semejante al comportamiento clínico provocado por la ausencia de carboxipeptidasa E, que con la deficit genético de PCSK1 en ratones (40).

La PCSK1, permite el procesamiento de péptidos de gran tamaño molecular, actuando en el hipotálamo fragmentando la POMC junto con el subtipo 2 de PCSK. Se cree que ejerza un rol en la absorción de nutrientes en el tracto intestinal (43).

Con respecto a la mutación en el gen PCSK1 (5q15-q21, OMIM #162150), esta genera en los niños hipoinsulinemia, hipocortisolismo, aumento del POMC, aumento de la proinsulina, alteración del metabolismo de los carbohidratos, inicio temprano obesidad extrema la infancia e hipogonadismo (43).

Una de las enzimas encargada del procesamiento de péptidos precursores de gran tamaño es la prohormona convertasa PCSK1, la cual ejerce la mayoría de su acción en el hipotálamo, dividiendo la proopiomelanocortina en hormona adrenocorticotropa, la cual se transforma en la hormona estimulante de los melanocitos (α MSH) por acción de carboxipeptidasas. De la misma forma provoca lisis en el proglucagón y proinsulina pancreáticos (11).

Las características clínicas de la mutación del PCSK1 comprende aparte de la obesidad infantil severa, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo central, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipoglucemia postprandial (44).

También puede presentarse cuadros de diarrea severa, probablemente por inmadurez del péptido similar glucagón-1 (GLP-1) (45). De la misma forma puede encontrarse diabetes insípida central con polidipsia y poliuria, o diabetes mellitus tipo 1 autoinmune, con bajos niveles de insulina y elevados niveles de proinsulina, por lo que la asociación entre la diarrea severa en los primeros años de vida y diabetes insípida central, diabetes mellitus tipo 1 autoinmune u otras fallas endocrinológicas permiten sospechar déficit de la PCSK1 (38).

Mutación del gen receptor tirosina quinasa neurotrófica de tipo 2-NTRK2

Los receptores TrK comprenden tres receptores transmembrana siendo uno de ellos el TrKB, codificado por el gen NTRK2, cuya función es la de expresar tejido neuronal actuando en la fisiología y desarrollo del sistema nervioso central por la activación de neurotrofinas (NTs), que son ligandos específicos de TrKB, siendo su sustrato el factor de crecimiento derivado del cerebro BDGF (Brain-derived growth factor), contando con un dominio extracelular para la fijación del ligando, una región transmembrana y un dominio intracelular donde reside el dominio de la kinasa, de tal forma que cuando se une el ligando al receptor se activa la oligomerización del receptor facilitando la fosforilación de la tirosina en el dominio kinasa intracitoplasmático activando señales de transducción promoviendo proliferación, diferenciación y supervivencia celular (46).

Con respecto a lo anterior, la mutación del gen NTRK2 afecta la codificación del factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), y el receptor de tirosinaquinasa (TRKB) que interviene en la vía de la melanocortina, la cual regula la alimentación. Las características clínicas comprenden retraso en el desarrollo, retraso mental, deterioro de la memoria temprana, deterioro del aprendizaje, deterioro de la nocicepción e inicio temprano de obesidad severa (47,48).

Mutación en el gen del receptor 4 de la melanocortina

Corresponde a la mutación a la cual se le adjudica la mayor frecuencia de formas familiares graves de obesidad de inicio temprano. Sin embargo, la mutación heterocigótica en individuos obesos es aproximadamente entre el 2% y 3%(49).

El mecanismo de la melanocortina (MC₄R) incide en el consumo, uso, almacenamiento y equilibrio entre los lípidos y el gasto de energía en el núcleo arcuato del hipotálamo mediado por la leptina mediante los ligandos de la α melanocito estimulante y una señal orexígena antagónica del péptido agouti (50). La alteración funcional en los genes implicados en este circuito de control determina la aparición de obesidad en el niño (27).

Dicho mecanismo condensa la información aferente de la energía almacenada en el tejido adiposo en la periferia de este, señalizando mediante fraccionamiento de la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) por la proconvertasa 1 (PCSK1), la cual actúa sobre otros núcleos hipotalámicos favorecido esto por los receptores de melanocortina (MCR), siendo el principal transductor de los impulsos anorexigénicos el gen MC4R (27,51).

La mutación MC4R tiene un mecanismo de transmisión con penetrancia incompleta y falta de un fenotipo característico autosómico dominante, siendo el fenotipo variable en la manifestación de la obesidad de moderada a severa, ya que en este influyen adicionalmente otros factores genéticos potencialmente moduladores y el medio ambiente (52).

Con respecto a lo anterior, se ha evidenciado que la penetrancia de las mutaciones de MC4R varía según la etnia, así como también el peso corporal en algunas genealogías, lo cual podría dar razón a las diferencias en la presentación de la gravedad clínica en diferentes poblaciones (11).

A diferencia de otras formas de obesidad monogénica, la presentación clínica en los niños con mutación MC4R se manifiesta mediante aumento de la adiposidad, masa magra y sobresaliente hiperfagia (25,52), lo cual disminuye a medida que aumenta la edad, y dependiendo la hiperfagia del déficit del receptor del gen (25,53), siendo común el aumento del crecimiento corporal en la niñez por el hiperinsulinismo sostenido, el cual tiende a disminuir con el tiempo (25,54).

La prevalencia de mutaciones en MC4R heterocigotos con obesidad se calcula en un 2,6%, siendo la mayoría de forma dominante, pero se han encontrado casos sin fenotipo en heterocigotos y sin fenotipo en heterocigotos de homocigosidad o heterocigosidad con patrón de herencia autosómico recesivo (27).

Se ha mencionado en estudios que el déficit de MC4R no se relaciona con modificaciones del eje tiroideo o función reproductiva, pero se sospecha que la mutación índice en la conducta alimentaria pero sin conclusiones aunque aún no hay evidencia férrea en este sentido (55), así como también se ha observado menor ingesta de ácidos grasos (4,2% de reducción) versus carbohidratos en la producción de energía (53) y en otros no se identificó diferencia entre estos dos (11).

Mutación del gen receptor 3 de melanocortina (MC₃R)

El gen receptor 3 de melanocortina MC₃R es otro receptor activado por los péptidos POMC, que participa en la modulación de la regulación de la energía homeostática junto al gen MC₄R, cuyo déficit se manifiesta en aumento de la masa grasa, un descenso de la masa magra, mayor eficiencia alimenticia paradójicamente a la hipofagia, con tasas metabólicas normales en ratones (56). En este sentido, son pocos los estudios en humanos relacionadas con obesidad grave infantil (57,58).

por otra parte, en adultos se han detectado algunas mutaciones de MC₃R con cambios de los aminoácidos en el receptor (59), pero sin diferencias significativas entre los casos obesos graves y controles delgados (60). Algo que permite el inicio de un perfil definido, es la presencia de un gen susceptible a la obesidad humana en el locus de MC₃R (20q 13,2-13-3), pero se necesitan estudios a profundidad al respecto (60,61).

No existen muchos datos respecto al tratamiento de pacientes con mutaciones de MC₃R. En un estudio, Santoro et. al. descubrieron que Thr6Lys y Val18Ile están relacionados con una pérdida de peso diferencial, como respuesta a un balance energético negativo en niños obesos (41). En adultos, la presencia de mutaciones de MC₃R no tuvo impacto en la evolución del peso en un ensayo aleatorizado de dietas hipocalóricas frente a dietas bajas en grasa (42). Hasta donde se sabe, no existen datos del efecto de la cirugía bariátrica.

Se han encontrado en pocos casos de obesidad infantil mutaciones del receptor de la melanocortina MC₃R (20q13, OMIM #155540) en heterocigosis (62,63), incluso con la pérdida de la función del receptor mutante (57,64).

Otra vía que se ha identificado involucra a los genes T6L y V81I, los cuales se han relacionado con aumento del tejido adiposo, y niveles plasmáticos de leptina e insulina (38), en homocigosis, con disminución de la actividad del receptor en el doble mutágeno (27).

Mutación del gen SIM1

Este gen interviene en la codificación del factor transcriptor de funciones en la vía de la melanocortina en el desarrollo hipotalámico y en desarrollo del núcleo paraventricular (65,66), cuyas características clínicas son similares al síndrome de Prader-Willi, es decir: hipotonía neonatal, dismorfia, inicio de obesidad temprana, hipopituitarismo, hiperfagia, baja talla, retraso en el desarrollo, impulsividad en la ingesta de alimentos.

Se identifico la primera mutación en el gen SIM1 (6q16.3-q21, OMIM *603128), en una niña sin alteraciones en el desarrollo o endocrinológicas, con rasgos normales y una translocación de novo en uno de los alelos (67).

Estudios recientes permiten inferir que el gen que SIM1 interviene en algún aspecto en el balance energético posterior al desarrollo hipotalámico, probablemente actuando en la identificación de MC4R (68). así como también que interviene en la regulación de la alimentación y en la formación del núcleo paraventricular y de sus proyecciones, adicional a cambios en el sistema leptina-melanocortina-oxitocina observado en ratones (27).

De la misma forma se han dado a conocer mutaciones SIM1 asociadas con el desarrollo de obesidad, incluso siendo 14 de ellas asociadas a rasgos fenotípicos de síndrome Prader-Willi-like (69), deleciones intersticiales del cromosoma 6 (6q14.1-q15) análogas a las mutaciones en SIM1, si bien este gen no se encuentra incluido en las deleciones intersticiales previas (6q16.3), por haploinsuficiencia (70).

Factor neurotrófico derivado del cerebro

Se ha comprobado que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la tropomiosina relacionada con la quinasa B (TRKB) que tiene el rol de ser el receptor del BDNF, modulan la génesis, diferenciación y supervivencia neuronal en el desarrollo de estas, desarrollo cognitivo, conducta, memoria, y posterior plasticidad neuronal en la adultez (71), conducta alimentaria y metabolismo energético (72).

El primer caso identificado de disrupción del gen BDNF (11p13, OMIM #113505) mostró obesidad e hiperfagia (47), con inversión paracéntrica de Novo en el cromosoma 11 en los puntos de fracción

cromosómica, presentando una semejanza con la mutación en el gen NTRK2 (9q22.1, OMIM #600456), que codifica el receptor de BDNF, TRKB, probablemente por haploinsuficiencia de BDNF (73).

Deleciones heterocigotas en el gen BDNF 11p13, perfilan un fenotipo que incluye obesidad por haploinsuficiencia en los pacientes con síndrome WAGRO (OMIM #612469)(74). Esta expresión se encuentra mediada por la identificación en el hipotálamo ventromedial uniéndose al receptor del gen MC4R, semejante al proceso con el gen SIM1, lo cual permite sospechar que esta vía puede estar relacionada con los casos de mutaciones en BDNF/NTRK2 (27).

Mutación del gen receptor gamma de sustancias proliferadoras de peroxisomas (PPARG)– Subunidad número 3 músculo-específica de la fosfatasa 1 (PPP1R3A)

El receptor gamma de sustancias proliferadoras de peroxisomas PPAR γ presenta la capacidad de acoplarse a diversos ligandos comportándose como un receptor nuclear provocando cambios estructurales, reclutando coactivadores transcripcionales, resultando un complejo adherido a regiones de respuesta del DNA (75).

El cambio estructural del PPAR γ depende del ligando, determinando la unión con el DNA y la ampliación de la transcripción y transrepresión, expresándose en tejidos en los que se permite la transcripción de múltiples genes amplificando la red genética (75).

El PPAR γ participa en la producción y diferenciación y proliferación de los adipocitos, captura y almacenamiento de ácidos grasos, utilización de glucosa, acción metabólica de la insulina, aumento de la adiponectina y disminución de la 11- β -hidroxiesteroide-dehidrogenasa (75).

El gen receptor gamma de sustancias proliferadoras de peroxisomas PPARG (3p25.2; OMIM: 601487) presenta una función reguladora en la transcripción de diversos genes como receptor hormonal nuclear, estando conformada por tres isoformas (G1, G2 y G3), que intervienen en la sensibilidad a la insulina, transcripción de los genes proteicos desacopladores y diferenciación del adipocito participando en la termogénesis adaptativa (27).

También es conocido que una alteración disgénica en heterocigosis de los genes PPARG y PPP1R3A (OMIM: 600917, 7q31.2), provocó insulinoresistencia, diabetes tipo 2, rápido sobrepeso u obesidad (67).

Otros factores

Se ha demostrado que la educación es inversamente proporcional al sobrepeso y a la obesidad, mientras que es directamente proporcional con el aumento del nivel socioeconómico en los niños especialmente en países desarrollados (76).

Estudios dan cuenta sobre la relación entre el incremento del nivel de pobreza y el aumento el consumo de carbohidratos, así como también en la relación inversa entre la pobreza y la disminución del consumo de proteínas, minerales y vitaminas (77). Sin embargo las características de un niño obeso con amplios recursos económicos difieren de un niño obeso con estrechos recursos económicos, ya que este último suele presentar sobrealimentación con déficits nutricionales, aumentando los inconvenientes clínicos en ellos (78).

En países desarrollados es esperable un mayor índice de obesidad. Pero en países en vía de desarrollo las circunstancias que marginan la disponibilidad o el acceso a alimentos, conducen a aquellos con alto contenido energético, porque se eligen los de menor costo que no son necesariamente los más idóneos y saludables para los niños, por lo que el consumo excesivo de azúcares refinados, carbohidratos y grasas es muy elevado (79).

Otro factor importante en el monitoreo del peso de los niños es el núcleo familiar y su estilo de vida. En este sentido, factores de riesgo modificables como la educación de la persona que proporciona el alimento al niño es un aspecto de importancia que compete incluso a las políticas de salud pública, ya que permiten el estrategias que fomenten la prevención de la presencia de obesidad infantil y favorecen la promoción de la salud (80).

El estilo de crianza parece estar relacionado con la obesidad infantil. Con respecto a esta afirmación, una investigación relacionada con la obesidad infantil, da cuenta de que en una población de niños con padres autoritarios un 45% de los niños presentaron mayor facilidad de desarrollar obesidad en comparación a otros estilos de crianza, siendo aquí importante la labor y estrategias fundamentales de puericultura que incidan en la alimentación saludable (81).

DISCUSION

La obesidad infantil es secundaria a las alteraciones cromosómicas o condiciones monogénicas con baja incidencia en el mundo (27). A pesar de lo anterior, la obesidad y sobrepeso representan una preocupación relevante dada su condición de ser una epidemia en el globo terráqueo que afecta a cualquier población de cualquier nivel socioeconómico, con diferencias entre ellos (11).

Las características clínicas de la obesidad monogénica muestran una marcada tendencia hacia una aparición abrupta de obesidad extrema, retraso en el desarrollo, dismorfias, hipogonadismo hipogonadotropo y alteraciones hormonales que desembocan eventos metabólicos propios de la obesidad (7). Sin embargo, estas características pueden estar acompañadas de otros factores que pueden intervenir al ser la obesidad multifactorial y no enfocarse con un fenómeno monogénico. En este sentido los niveles de leptina se constituyen en un biomarcador útil en la orientación de la causa de la obesidad en los niños.

Los estudios relacionados con la obesidad infantil permiten identificar fenotipos con componentes genéticos representativos orientando diversas vías y mecanismos de acción dependientes del gen modificado (57,64,65,67). Las características en cada fenotipo difieren en aspectos muy sutiles que implican una visión general en el momento de identificar la causa de la obesidad, pero que puede ser individualizada inicialmente mediante niveles de gonadotropina, insulina, proinsulina, cortisol y leptina, lo cual conduciría a indagar niveles de receptores de leptina, POMC, ACTH, γ -MSH, α -MSH, β -MSH, β -endorfina y los genes PCSK1, NTRK2, PPAR γ , PP1R3A, SIM1.

Lo anterior es lo ideal en el escenario clínico. Sin embargo, es una situación compleja en nuestro medio por lo particular de las pruebas, las cuales no se contemplan totalmente en el plan de salud de nuestro país, dificultando esto tanto la tipificación de la génesis de la obesidad en los niños y su consecuente manejo. En este sentido, se debe abogar por el futuro de la población infantil obesa, la cual con el tiempo representa una carga económica importante en el sistema de salud, al desembocar la obesidad infantil en patologías crónicas que implican una morbimortalidad más elevada que la propia obesidad en los niños, por lo que es más útil intervenir la obesidad en sus inicios y no en las complicaciones que genera a largo plazo cuando ya ha generado efectos devastadores en la salud, población, sociedad y sistema de salud.

Una de las formas de intervenir en el impacto de la obesidad infantil es la identificación temprana que incluso se puede efectuar en el primer nivel de atención a partir de la aparición abrupta de obesidad entre los primeros tres a seis meses de edad y la búsqueda agresiva de comida en niños aparentemente sanos, conocimiento que se puede transmitir a los padres o cuidadores de los lactantes, para posteriormente derivarlos al nivel más alto de complejidad. De la misma forma se debe realizar también en niños con retraso en el desarrollo psicomotor y cognitivo, en quienes se puede sospechar desde el nacimiento la posible interrelación de mutación genética que se suma a la ya observada en el desarrollo y que a mediano plazo ocasiona obesidad. Sin embargo, no toda la población presenta acceso adecuado a la atención en salud en nuestro país, por lo que el alcance de la intencionalidad de tratar la obesidad infantil en los niños no es suficiente a pesar de la baja incidencia de esta patología, lo cual representa sin duda alguna un sesgo en el manejo de la obesidad en los niños.

CONCLUSIONES

La obesidad es una epidemia universal, que también presenta su inicio en la infancia, ocasionando la incertidumbre de los múltiples factores de la obesidad, junto con la predisposición genética, factores ambientales y predisposición poligénica.

En este sentido conocer las presentaciones de formas monogénicas, se constituyen en una herramienta útil para establecer el diagnóstico y tratamiento cuando este es viable.

Todas las formas de obesidad monogénica se caracterizan en su mayoría por la presencia de un aumento rápido de peso que conduce a una obesidad extrema generalmente dentro de los tres a seis meses de vida, junto con hiperfagia, aberrante búsqueda de alimento postcomidas y alteraciones hormonales tales como hipopituitarismo, hipogonadismo hipogonadotrófico con retraso del desarrollo puberal, , anomalías adenohipofisarias e hipogonadismo hipogonadotrope, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y dislipemia, siendo útil en este sentido los niveles séricos de leptina.

Adicionalmente, la obesidad infantil puede progresar a la edad adulta con las consecuencias de esta en la morbimortalidad, por lo que también se deben considerar dentro de las causas de esta los factores ambientales, en los que resaltan la educación de los padres o cuidadores de los niños, el núcleo familiar, la condición socioeconómica y el acceso a nutrientes adecuados y necesarios en la alimentación, los cuales se pueden intervenir a partir de políticas sostenibles emanadas desde el gobierno con participación intersectorial que beneficien a los niños en la prevención de la presentación de la obesidad.

REFERENCIAS

1. Lake A TT. Obesogenic environments: exploring the built and food environments. *J R Soc Promot Heal*. 2006;126(6):262-7.
2. Low S, Chew Chin M D-YM. Review on Epidemic of Obesity. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(1):57-65.
3. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF GM. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007;298(17):2028-37.
4. UNICEF, WHO TWBG. Joint child malnutrition estimates. Levels and trends [Internet]. World Health Organization. 2015. Available from: <http://www.who.int/nutgrowthdb/estimates2014/en/>
5. Manco M DB. Genetics of pediatric obesity. *Pediatrics*. 2012;130(1):123-33.
6. Loos RJF BC. Obesity -is it a genetic disorder? *J Intern Med*. 2003;254:401-25.
7. ME T. Genética de la obesidad. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2008;65(6):441-50.
8. Cummings DE SM. Genetic and pathophysiology of human obesity. *Ann Rev Med*. 2003;54:453-71.
9. CM. DÁ. Obesidad en el niño: Factores de riesgo y estrategias para su prevención en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(1):Jan-Mar 2017.
10. Bastarrachea R, Kent JW, Williams JT, Cai G CS, AG C. The genetic contribution to obesity. In: Bray GA RD, editor. *Overweight and the metabolic syndrome: from bench to bedside*. Springer; 2006.

11. Mazza CS, Ulloa ME AM. Obesidad Monogénica. *Med Inf Arg.* 2017;24(3):294-302.
12. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA UR. Epigenética y obesidad. *Rev Chil Ped.* 2015;87(5):335-42.
13. Barres R, Kirchner H, Rasmussen M et al. Weight loss after gastric bypass surgery in human obesity remodels promoter methylation. *Cell Rep.* 2013;3:1020-7.
14. Milagro FI, Gomez-Abellan P, Campion J, Martinez JA, Ordovas JM GM. CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: Association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake. *Chronobiol Int.* 2012;29:1180-94.
15. Kuehnen P, Mischke M, Wiegand S et al. An Alu element-associated hypermethylation variant of the POMC gene is associated with childhood obesity. *PLoS Genet.* 2012;8:e1002543.
16. Obermann-Borst SA, Eilers PH, Tobi EW et al. Duration of breastfeeding and gender are associated with methylation of the LEPTIN gene in very young children. *Pediatr Res.* 2013;74:344-9.
17. Park LK, Friso S CS. Nutritional influences on epigenetics and age-related disease. *Proc Nutr Soc.* 2012;71:75-83.
18. Clarke-Harris R, Wilkin TJ, Hosking J et al. PGC1 α promoter methylation in blood at 5-7 years predicts adiposity from 9 to 14 years (EarlyBird 50). *Diabetes.* 2010;63:2528-37.
19. Drake AJ, McPherson RC, Godfrey KM et al. An unbalanced maternal diet in pregnancy associates with offspring epigenetic changes in genes controlling glucocorticoid action and foetal growth. *Clin Endocrinol.* 2012;77:808-15.
20. Moverare-Skrtic S, Mellstrom D, Vandenput L, Ehrlich M O, C. Peripheral blood leukocyte distribution and body mass index are associated with the methylation pattern of the androgen receptor promoter. *Endocrine.* 2009;35:204-10.
21. Zhao J, Goldberg J V V. Promoter methylation of serotonin transporter gene is associated with obesity measures: A monozygotic twin study. *Int J Obes.* 2013;37:140-5.
22. Stepanow S, Reichwald K, Huse K et al. Allele-specific, agedependent and BMI-associated DNA methylation of human MCHR1. *PLoS One.* 2011;6:e17711.

23. Almen MS, Jacobsson JA, Moschonis G et al. Genome wide analysis reveals association of a FTO gene variant with epigenetic changes. *Genomics*. 2012;99:132-7.
24. Sadaf Farooqui OR. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasi. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:9805-45.
25. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387:903-8.
26. Farooqi IS OS. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev*. 2006;7:710-8.
27. Martos-Moreno GÁ, Barrios V AJ. Mecanismos reguladores del metabolismo energético. *An Pediatr*. 2006;64(s2):53-8.
28. Farooqui IS, Keogh JM, Yeo GS et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gen. *NEJM*. 2003;348:1085-95.
29. Friedman JM HJ. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-70.
30. Al TJ et. Leptin action modulates immune response and survival in sepsis. *J Neurosci*. 2010;30(17):6036-47.
31. Farooqui IS. Genetic strategies to understand physiological pathways regulating body weight. *Mamm Genome*. 2014;9-10:377-83.
32. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *NEJM*. 2007;356(3):237-47.
33. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem*. 1997;83:1263-71.
34. Clement K, Vaisse C, Lahlou N et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998;392:398-401.
35. Naggert JK, Fricker LD, Varlamov O, Nishina PM, Rouille Y SD et a. Hyperproinsulinaemia in obese fat/fat mice associated with a carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity. *Nat Gene*. 1995;10:135-42.
36. RL L. And finally, genes for human obesity. *Nat Genet*. 1997;16:218-20.

37. O'Rahilly S, Gray H, Humphreys PJ, Polonsky KS, WA et al. Impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *NEJM*. 1995;333:303-6.
38. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet*. 1997;16:303-6.
39. Jiménez A, Clemente MO, Saavedra D, Moreno B, BI. Bases fisiopatológicas de la regulación del peso y control del apetito. (I) Factores Ambientales y Genéticos. *Kirurgia* [Internet]. 2004;4. Available from: <http://www.sc.ehu.es/scrwwsr/kirurgia/Kirurgia20044/Revision.htm>
40. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MG, Diano S, HT. No Title Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 2001;411:480-4.
41. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, GA. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet*. 1998;19:55-7.
42. Choquet H, Stijnen P, CJ. Genetic and functional characterization of PCSK1. *Methods Mol Biol*. 2011;768:247-53.
43. Benzinou M, Creemers JW, Choquet H et al. Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nat Genet*. 2008;40:943-5.
44. Galgani JE, Greenway FL, Caglayan S et al. Leptin replacement prevents weight loss-induced metabolic adaptation in congenital leptin-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):851-5.
45. Jackson RS et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J Clin Invest*. 2003;112:1550-60.
46. Instituto Valenciano de Microbiología. Genes NTRK codificantes de receptores de tirosina-quinasa [Internet]. *IVAMI.com*. 2020. p. Pruebas genéticas. Available from: <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos->

enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/5666-pruebas-geneticas-genes-ntrk-codificantes-de-receptores-tirosina-quinasa-trk-mutaciones-en-el-desarrollo-de-tumores-y-en-la-resistencia-al-tratamiento-con-los-inhibidores-de-trk

47. Gray J, Yeo GS, Cox JJ et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes*. 2006;55(12):3366–671.
48. Han JC, Liu QR, Jones M et al. Brain derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *NEJM*. 2008;359:918–27.
49. Hinney A, Volckmar al KN. Melanocortin 4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol*. 2013;114:147–91.
50. Elkhenini HF, New JP SA. Five-year outcome of bariatric surgery in a patient with melanocortin-4 receptor mutation. *Clin Obes*. 2014;2:121–4.
51. Coll AP, Farooqi IS OS. The hormonal control of food intake. *Cell*. 2007;129:251–62.
52. Valette M, Poitou C, Kesse-Guyot E et al. Association between melanocortin 4 receptor mutations and eating behaviors in obese patients: a case - control study. *Int J Obes*. 2014;38(6):883–5.
53. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet*. 1998;2:111–2.
54. G MKR. Obesity associated mutations in the human melanocortin 4 receptor gene. *Peptides*. 2006;27(2):395–403.
55. Valette M, Poitou C, Le Beyec J et a. Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery. *PLoS One*. 2012;7:e48221.
56. Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME, Frazier EG, Guan XM YH. Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nat Genet*. 2000;26:97–102.
57. Mencarelli M, Dubern B AR et al. Rare melanocortin-3 receptor mutations with in vitro functional consequences are associated with human obesity. *Hum Mol Gene*. 2011;20:392–9.

58. Zegers D, Beckers S, de Freitas F et al. Identification of three novel genetic variants in the melanocortin-3 receptor of obese children. *Obesity*. 2011;19:152-9.
59. Mencarelli M, Walker GE, Maestrini S, Alberti L, Verti B BA. Sporadic mutations in melanocortin receptor 3 in morbid obese individuals. *Eur J Hum Genet*. 2008;16:581-6.
60. Calton MA, Ersoy BA, Zhang S, Kane JP, Malloy MJ PC. Association of functionally significant Melanocortin-4 but not Melanocortin-3 receptor mutations with severe adult obesity in a large North American case-control study. *Hum Mol Genet*. 2009;18:1140-7.
61. Fox CS, Heard-Costa NL, Vasan RS, Murabito JM, D'Agostino RB Sr ALFHS. Genomewide linkage analysis of weight change in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3197-201.
62. Mencarelli M, Walker GE, Maestrini Sm et al. Sporadic mutations in melanocortin receptor 3 in morbid obese individuals. *Eur J Hum Genet*. 2008;16:581-6.
63. Lee YS, Poh LKS, Lok K. A novel melanocortin 3 receptor gene (MC3R) mutation associated with severe obesity. *J Clin End Met*. 2002;87:1423-6.
64. Tao YX. SD. Functional characterization of melanocortin-3 receptor variants identify a loss-of-function mutation involving an amino acid critical for G protein-coupled receptor activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3936-42.
65. Huvenne H, Dubern B, Clément K PC. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts*. 2016;9(3):158-73.
66. Ramachandrappa S, Raimondo A, Cali AM, Keogh JM et al. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity. *J Clin Invest*. 2013;123(7):3042-50.
67. Savage DB, Agostini M, Barroso I et al. Digenic inheritance of severe insulin resistance in a human pedigree. *Nat Genet*. 2002;31:379-84.
68. Kublaoui BM, Holder Jr JL, Gemelli T ZA. Sim1 haploinsufficiency impairs melanocortin-mediated anorexia and activation of paraventricular nucleus neurons. *Mol Endocrinol*. 2006;20:2483-92.
69. Keogh J, Henning E, Ramachandrappa S BE, Saeed S, O'Rahilly S et al. SIM1 (single-minded 1) mutations associated with severe childhood obesity. *Horm Res Ped*.

2010;74(Suppl3):FC223—82.

70. Wentzel C, Lynch SA, Stattin FH, Annerén G TA. Interstitial deletions at 6q14.1-q15 associated with obesity, developmental delay and a distinct clinical phenotype. *Mol Syndr.* 2010;1:75–81.
71. Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L AS. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocr.* 2004;25:77–107.
72. Noble EE, Billington C, Kotz CM WC. The lighter side of BDNF. *Am J Physiol.* 2001;
73. Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J GJ, Sivaramakrishnan S et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci.* 2004;7:1187–9.
74. Han JC, Liu QR, Jones M, Levinn RL MC, Jefferson-George KS et al. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *NEJM.* 2008;359:918–27.
75. Berger J M DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002;53:409–35.
76. Fortich R GJ. Los determinantes de la obesidad en Colombia. *Econ Región.* 2011;5(2):155–82.
77. Rojas C, Calderón MDP, Taípe MDC, Bernui I, Ysla M R V. Consumo de energía y nutrientes, características socioeconómicas, pobreza y área de residencia de niños peruanos de 12 a 35 meses de edad. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2004;21(2):98–106.
78. Peña M BJ. La Obesidad en la pobreza: un problema emergente en las Américas. In: Peña M BJ, editor. *La obesidad en la pobreza: un nuevo reto para la Salud Pública.* Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2000. p. 3–11.
79. Ortiz-Moncada R, Alvarez-Dardet C, Miralles-Bueno JJ, Ruiz-Cantero MT, Dal Re-Saavedra MA, Villalba C et al. Determinantes sociales de sobrepeso y obesidad en España 2006. *Med Clin.* 2011;137(15):678–84.
80. Sánchez-Cruz JJ, de Ruiter I J-MJ. Individual, family and environmental factors associated with pediatric excess weight in Spain: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2014;14:3–8.
81. Kakinami L, Barnett TA, Seguin L PG. Parenting style and obesity risk in children. *Prev Med.* 2015;75:18–22.

