

AVANCES FISIOPATOLÓGICOS EN OBESIDAD

Aspectos genéticos de la obesidad

Gabriel Á. Martos-Moreno¹, Clara Serra-Juhé², Luis A. Pérez-Jurado², Jesús Argente³

¹Servicio de Endocrinología. H. Niño Jesús. Inst. Investigación Sanitaria La Princesa. Dept. Pediatría, U. Autónoma Madrid. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Inst. de Salud Carlos III. Madrid

²Unidad de Genética. U. Pompeu Fabra. Inst. de Investigación Hospital del Mar. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Inst. de Salud Carlos III. Barcelona

³Servicio de Endocrinología. H. Niño Jesús. Inst. Investigación Sanitaria La Princesa. Dept. Pediatría, U. Autónoma Madrid. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición. Inst. de Salud Carlos III. Inst. IMDEA, CEI UAM + CSIC. Madrid

Introducción

El impacto económico actual y futuro atribuible a la obesidad en las etapas iniciales de la vida y a sus comorbilidades asociadas ha acaparado la atención de los profesionales sanitarios y de la sociedad en general, constituyéndose esta enfermedad en un tema de comentario, opinión y debate habitual en foros plurales.

Gran parte de estos comentarios se centran exclusivamente en el análisis de la existencia de un ambiente “obesogénico”, analizando exclusivamente los factores socioeconómicos y culturales determinantes de un incremento del aporte y de una disminución del gasto calórico, que han condicionado la evolución epidemiológica poblacional de esta enfermedad en los últimos años. Sin embargo, estos factores ambientales no afectan de igual manera a todos los individuos, remarcando el papel determinante desempeñado por la base genética individual que condiciona la susceptibilidad al desarrollo de esta patología.

Junto a ello, actualmente es necesario diferenciar los distintos tipos de “obesidades infantiles”, es decir, es un conjunto de patologías diferentes, de etiología diversa, que comparten la presencia de obesidad desde edades tempranas de la vida y que van a requerir estrategias diagnósticas y terapéuticas distintas.

Por este motivo, en los últimos años hemos asistido al desarrollo de múltiples líneas de investigación que

nos han permitido profundizar en el conocimiento de los mecanismos reguladores del balance energético; de las bases genéticas sobre las que se produce, o no, la acumulación patológica de tejido adiposo, así como en el análisis de la función, o disfunción, endocrinológica de éste.

En este trabajo se revisan las bases genéticas de la obesidad infanto-juvenil, haciendo hincapié en las nuevas áreas de conocimiento desarrolladas en los últimos años.

Concepto de obesidad infantil y de obesidad grave de inicio precoz

El concepto intuitivo de obesidad es la acumulación excesiva de tejido adiposo que conduce a un incremento en el riesgo presente y futuro de padecer patologías asociadas, así como de la mortalidad.

La cuantificación del contenido graso corporal del niño, necesaria para la definición de obesidad, puede ser realizada de forma directa y precisa mediante técnicas específicas (bioimpedanciometría, densitometría de absorción dual de rayos X (DEXA) o hidrodensitometría) (1). Sin embargo, su limitada disponibilidad, duración y coste económico han hecho que, desde la perspectiva clínica, se universalice la estimación indirecta del contenido graso corporal mediante el empleo del índice de masa corporal (IMC) ($\text{IMC} = \text{peso (kg)} / (\text{talla (m)})^2$).

Las diferencias en la composición corporal determinadas por la edad, el sexo y el grado de maduración

puberal en el niño y adolescente hacen necesario el empleo de un valor estandarizado de IMC en función de la edad y el sexo del niño respecto a unas referencias poblacionales. Esto abre un punto de intensa controversia referente al establecimiento de los “puntos de corte” y de las referencias poblacionales a emplear que, aún a día de hoy, no goza de consenso internacional. En nuestro medio, la Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil (2) postula como criterios para definir el sobrepeso y la obesidad los valores de los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC referido a los datos y curvas de Hernández y colaboradores del año 1988.

Escapa a las pretensiones de este artículo analizar en detalle la idoneidad de los umbrales y de las referencias poblacionales, pero de acuerdo con lo anteriormente expuesto y, teniendo en cuenta que el establecimiento de comorbilidades asociadas a la obesidad ocurre, con frecuencia, en etapas posteriores de la vida, no es de extrañar que tampoco exista consenso actualmente sobre la definición del concepto de obesidad mórbida en la infancia y adolescencia, proponiendo algunos autores los límites de +3 SDS de IMC o 200% del peso corporal ideal para la talla como posibles “puntos de corte” para definirla. Asimismo, tampoco existe consenso sobre la definición de obesidad de inicio precoz, sugiriéndose edades orientativas (inicio por debajo de los 5 años o de los 2-3 años para los más conservadores) para establecer dicho límite (3).

Importancia epidemiológica de las obesidades en la infancia en nuestro medio

La prevalencia de la obesidad infantil en nuestro medio es difícil de precisarse debido a la escasez de registros epidemiológicos nacionales seriados y a las diferencias metodológicas entre los estudios disponibles. Pese a todo ello, desde los datos aportados por el estudio PAIDOS'84, que reflejaba una prevalencia de obesidad en España del 4,9% en niños de ambos sexos (4), se ha producido una progresiva tendencia ascendente, constatada por todos los estudios posteriores realizados en diferentes rangos de la edad pediátrica (estudios RICARDIN (5) o PECNA (6)). Éste último, desarrollado en la comunidad foral de Navarra, demostró un incremento en la prevalencia de obesidad desde 1987 a 1993 del 5%, siendo las cifras de 9,7 y 14,7 en varones y mujeres, respectivamente. Posteriormente, el estudio enKid, desarrollado de forma multicéntrica entre los años 1998 y 2000 en 3534 individuos con edades comprendidas entre los 2 y los 24 años, arroja cifras de prevalencia de obesidad infantil del 13,9%, 12% y 15,6% en niñas y niños, respectivamente, así como del 12,4% referentes a sobrepeso (7). Asimismo, el estudio AVENA (Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes), desarrollado en el período 2000-2002 sobre una muestra de 2320 adolescentes entre 13 y 18 años, demostró una prevalencia de sobrepeso más obesi-

dad en adolescentes de 13 a 19 años del 25,69% y 19,13% en varones y mujeres, respectivamente (8).

Con posterioridad se han comunicado diversos estudios transversales procedentes de distintas autonomías, siendo los datos nacionales más actualizados publicados por el Ministerio de Sanidad en el año 2008 los correspondientes a la última Encuesta Nacional de Salud de España (año 2006) (9). Estos comunican una prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad en población de 2 a 17 años del 27,6% (frente al 4,9% de obesidad reportado por el estudio PAIDOS en el año 1984).

Los datos nacionales más recientes son los comunicados en la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012 del Instituto Nacional de Estadística, (ENS-INE, publicados en 2013), que comunica una prevalencia similar de obesidad en niños y niñas de 2 a 17 años del 9,6% (en ambos sexos), con un 16,9% de sobrepeso en niñas y un 19,5% en niños. En este mismo informe, se refleja asimismo la estabilización de la prevalencia de obesidad infantil respecto a los datos extraídos de la ENS del año 2006, de forma paralela a lo observado en otros países occidentales (10).

Clasificación etiológica de las obesidades pediátricas

Como referíamos con anterioridad, una de las dificultades más importantes para el adecuado entendimiento de la obesidad infantil es que, bajo el denominador común de una acumulación excesiva de grasa corporal, subyacen etiologías y, en consecuencia, entidades patológicas radicalmente diferentes. Entre ellas destaca la existencia de alteraciones genéticas, endocrinológicas o sindrómicas subyacentes que, si bien constituyen un porcentaje limitado del total de casos de obesidad infantil, crece de forma continuada al tiempo que lo hacen nuestros conocimientos fisiopatológicos de la obesidad infantil.

a) **Obesidad “exógena”, “común” ¿o poligénica?**

Hasta donde nuestro conocimiento alcanza, ésta es la más frecuente de las entidades englobadas en la obesidad infantil. En ella, la coexistencia de una nutrición hipercalórica e inadecuadamente estructurada y de unos niveles reducidos de actividad física, propios del estilo de vida occidental actual, determinan la acumulación del exceso de energía en forma de tejido adiposo, desgraciadamente influidos a su vez por el poder adquisitivo de las familias (11). Sin embargo, no todos los sujetos expuestos al mismo ambiente nutricional “obesogénico” y a similares limitaciones de actividad física desarrollan obesidad o lo hacen en similar grado. Esto es debido a que estos factores “exógenos” actúan sobre una base “endógena”, la información genética propia de cada individuo, lo cual explicaría, al menos en parte, la gran heredabilidad familiar de la obesidad (12).

Los estudios de GWAS (*Genome Wide Association Studies*), que podríamos traducir como “estudios hologenómicos de asociación” han perseguido, mediante el estudio de extensas cohortes de sujetos afectados de distintas patologías, hallar nuevos genes, QTL (*quantitative trait loci*) o haplotipos que permitan una mejor identificación del riesgo individual para el desarrollo dichas enfermedades⁽¹³⁾. Por este motivo, este tipo más común de obesidad debería denominarse “**obesidad poligénica**”, pues es esta base genética la que determina la susceptibilidad del paciente ante los estímulos ambientales. Más aún, las modificaciones epigenéticas; es decir, aquellas ejercidas por dichos factores ambientales sobre el genoma de un individuo, sobre todo en fases tempranas del desarrollo, parecen desempeñar una función relevante en el riesgo individual para el desarrollo de obesidad⁽¹⁴⁾.

En particular, se han asociado variantes en el primer intrón del gen “masa grasa y obesidad asociada” (*FTO*) con obesidad, condicionando un elevado índice de masa corporal equivalente, aproximadamente, a +0,4 Kg/m² por alelo de riesgo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Así, se ha comprobado que determinados polimorfismos, en particular el rs9939609 se asocia con el incremento de peso, del índice de masa corporal y con los niveles de leptina en niños europeos⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Asimismo⁽²⁰⁾ se ha demostrado que la pérdida del gen *Fto* en el ratón genera retraso en el crecimiento postnatal y una reducción significativa del tejido adiposo y de la masa corporal magra. Como consecuencia, estos ratones incrementan su gasto energético, a pesar de una disminución en su actividad locomotora y su relativa hiperfagia. Estos datos podrían constituir la primera demostración directa de que *Fto* se encuentra involucrado funcionalmente en la homeostasis energética, mediante el control del gasto de energía.

Hasta el momento existe constancia de variantes poligénicas en, al menos, 17 regiones genómicas independientes⁽²¹⁾ y 15 nuevos loci asociados con el índice de masa corporal⁽²²⁾. La función de estos genes candidatos se encuentra asociada con regiones que sugieren una función relevante del hipotálamo en el control del peso.

Asimismo, se ha constatado la existencia de variaciones en el número de copias (CNVs, duplicaciones o deleciones) de regiones cromosómicas específicas en pacientes con obesidad grave de inicio precoz⁽²³⁾, algunas de ellas con fenotipos sugerentes solapables a entidades sindrómicas conocidas y problemas cognitivos asociados, que pueden plantear el diagnóstico diferencial con las mismas, como es el caso de las deleciones en 16p11.2⁽²⁴⁾. Estos estudios han permitido la identificación de genes candidatos, cuyas alteraciones pueden constituir potenciales causas monogénicas de obesidad de nuevo conocimiento.

Por consiguiente, el desarrollo de la obesidad en la mayoría de los niños afectados tiene una etiología multi-

factorial, sobre una base poligénica. Dicha base poligénica tiene *per se* un efecto limitado sobre el fenotipo y únicamente su combinación con otras variantes predisponentes y, sobre todo, la concurrencia de factores ambientales favorecedores de obesidad, determinarán finalmente el desarrollo del fenotipo obeso.

b) Obesidad monogénica

La obesidad de etiología monogénica se define como aquella que es consecuencia de la alteración de un único gen. Las alteraciones monogénicas con patrón de herencia mendeliano representan en torno al 5% de los casos de obesidad severa no sindrómica⁽²⁵⁾; sin embargo, la obesidad se considera, en términos generales, una enfermedad multifactorial con alta heredabilidad (50-75%), incluso probablemente mayor en los casos severos de inicio precoz⁽²⁶⁾.

Para aquellos lectores interesados, existe una descripción pormenorizada de las entidades que se enumeran a continuación en la referencia número 1.

Las formas monogénicas de obesidad conocidas hasta la fecha se podrían sistematizar en tres grandes categorías:

b1) Patología en genes del sistema adipocito-hipotalámico (eje leptina-melanocortina):

La red específica de neuronas productoras de pomelanocortina (POMC) se localiza primordialmente en el núcleo arcuato del hipotálamo, integra la información aferente sobre la energía almacenada periféricamente en el tejido adiposo que ofrece la leptina producida en aquél, y señalizan mediante los productos derivados de la POMC tras su fraccionamiento por acción de la proconvertasa 1 (PCSK1), principalmente la fracción alfa de la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH). La α -MSH actúa sobre otros núcleos hipotalámicos (fundamentalmente el núcleo paraventricular) por medio de los receptores de melanocortina (MCR), cuya isoforma número 4 (MC4R) es el principal transductor de los impulsos anorexigénicos. Existen detalladas revisiones referentes al control hormonal del balance energético^(27,28). La alteración funcional en los genes implicados en este circuito de control determina la aparición de obesidad en el niño.

Leptina (LEP)

Se trata de una anomalía infrecuente que se hereda siguiendo un patrón mendeliano autosómico recesivo como consecuencia de mutaciones en homocigosis en el gen de la leptina (*LEP*, 7q31.3, OMIM #164160). La primera descripción en humanos se produjo en 1997 y existe experiencia de tratamiento de estos pacientes con leptina biosintética⁽²⁹⁾.

Estos pacientes presentan un peso normal al nacer, incrementándose de forma sustancial durante los 3 primeros meses de vida, así como ausencia de desarrollo

puberal o simplemente retraso puberal, como consecuencia de su hipogonadismo hipogonadotropo.

Receptor de leptina (*LEPR*)

La deficiencia del receptor de leptina por mutación en homocigosis en *LEPR* (1p31, OMIM +601007) determina una obesidad muy intensa de inicio temprano, con peso normal al nacimiento, pero con una rápida ganancia antes de los seis meses de edad; hipogonadismo hipogonadotropo y otras deficiencias hormonales adenohipofisarias⁽³⁰⁾.

Proopiomelanocortina (*POMC*)

La molécula de POMC es precursora de cinco proteínas biológicamente activas: ACTH, γ -MSH, α -MSH, β -MSH y β -endorfina. La deficiencia completa de POMC conduce a la insuficiencia suprarrenal en el período neonatal, por falta de síntesis de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en las células antehipofisarias. Por consiguiente, estos pacientes requieren tratamiento con corticosteroides para prevenir crisis de insuficiencia suprarrenal.

Las mutaciones en *POMC* (2p23.3, OMIM #176830) se describieron inicialmente asociadas a cabello pelirrojo, interpretándose este rasgo como consecuencia de la eventual ausencia de MC1R en melanocitos⁽³¹⁾; sin embargo, este rasgo no está presente en todos los pacientes. Todos ellos mostraron un peso normal al nacimiento, con ganancia ponderal rápida en los primeros seis meses de vida.

Convertasa de proproteínas tipo subtilisina kexina 1 (*PCSK1*)

La convertasa de proproteínas tipo subtilisina/hexina 1 (*PCSK1*), es una enzima encargada del procesamiento de péptidos precursores de gran tamaño. Desempeña su acción prioritaria en el hipotálamo (junto con el subtipo 2 de *PCSK*) fragmentando la *POMC*, aunque también ejerce su acción lítica sobre la proinsulina y el proglucagón pancreáticos y, recientemente, se ha sugerido que pueda desempeñar un papel en la absorción de nutrientes en el tracto intestinal. La mutación en el gen *PCSK1* (5q15-q21, OMIM #162150) determina obesidad extrema de inicio en etapas muy tempranas de la infancia, acompañada de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, hipogonadismo, hipocortisolismo y concentraciones plasmáticas elevadas de *POMC* y proinsulina, así como hipoinsulinemia⁽³²⁾.

Receptor 4 de melanocortina (*MC4R*)

Las mutaciones en el gen *MC4R* (18q22, OMIM #155541) cursan clínicamente con gran obesidad e hiperfagia, y constituyen la causa más frecuente de obesidad humana monogénica⁽³³⁾. En comparación con las raras mutaciones autosómicas recesivas en los genes de *LEP*, *LEPR*, *POMC* y *PCSK1*, la prevalencia

mundial de heterocigotos con obesidad causada por mutaciones en *MC4R* se estima en torno al 2,6%.

La mayoría de las mutaciones de *MC4R* son heterocigotas heredadas de forma dominante, si bien se han descrito casos aislados de homocigosis o heterocigosis compuesta con patrón de herencia autosómico recesivo y sin fenotipo en heterocigotos.

Receptor 3 de melanocortina (*MC3R*)

Aunque los datos son menos concluyentes que los relativos a *MC4R*, alteraciones en el receptor de la melanocortina *MC3R* (20q13, OMIM #155540) también se han relacionado con el desarrollo de obesidad. Se han descrito mutaciones en heterocigosis en un número reducido de pacientes^(34,35) y en algunos casos se ha demostrado la pérdida de función del receptor mutante^(36,37).

También se han descrito dos variantes polimórficas (T6L and V81I) que se asocian a un incremento de peso y de porcentaje de tejido adiposo, así como a un aumento de los niveles plasmáticos de leptina e insulina⁽³⁸⁾. Los efectos mencionados se observaron en individuos con la presencia de ambas variantes en homocigosis. Los estudios funcionales de dichas variantes evidenciaron una reducción parcial de la actividad del receptor en el doble mutante.

Receptor gamma para sustancias proliferadoras de peroxisomas (*PPARG*) – Subunidad número 3, músculo-específica, de la fosfatasa 1 (*PPP1R3A*)

El *PPARG* (3p25.2; OMIM: 601487) es un receptor hormonal nuclear con función reguladora en la transcripción de diversos genes. Tiene tres isoformas (G1, G2 y G3) y se considera que está relacionado con la diferenciación del adipocito y la sensibilidad a la insulina, así como con la transcripción de los genes de las proteínas desacopladoras, por lo que desempeña una función relevante en el mecanismo de la termogénesis adaptativa.

En el transcurso del año 2002 se tuvo conocimiento de una doble mutación en heterocigosis que afectaba a los genes *PPARG* y *PPP1R3A* (OMIM: 600917, 7q31.2) en todos los miembros de una familia afectos de sobrepeso u obesidad de instauración precoz e insulinoresistencia y diabetes tipo 2⁽³⁹⁾. El conocimiento de este hecho lo convierte en el primer caso en el que se demuestra una alteración digénica como causa de obesidad.

b2) Patología en los genes asociados con el desarrollo del hipotálamo:

En los últimos años se han descrito, en relación con el desarrollo de obesidad en el ser humano, anomalías en tres genes asociados con el desarrollo del hipotálamo: *SIM1*, *BDNF* y *NTRK2*. Estos genes desempeñan funciones relevantes durante el desarrollo del

hipotálamo, si bien los mecanismos exactos por los que sus mutaciones de asocian al desarrollo de obesidad aún se desconocen.

SIM1

La primera descripción de un paciente con obesidad extrema de comienzo temprano, obesidad, aceleración en su crecimiento y gasto energético normal por mutación en el gen *SIM1* (6q16.3-q21, OMIM *603128), se produjo en una niña en el año 2000. Dicha paciente no presentaba anomalías en el desarrollo ni rasgos dismórficos, ni tampoco alteraciones endocrinológicas.

Como quiera que los ratones con una única copia del gen *Sim1* presentan el mismo fenotipo que la paciente descrita y, también muestran una disminución en el número de neuronas del núcleo paraventricular, imprescindibles para el balance energético y que expresan MC4R, se ha planteado la hipótesis de que sea ésta la causa de obesidad en los ratones heterocigotos para *Sim1* y en los pacientes con haploinsuficiencia para *SIM1*. No obstante, datos recientes sugieren que *SIM1* pudiera tener una función en el balance energético aún después del desarrollo hipotalámico y, específicamente, pudiera ejercer su función en la señalización de MC4R, reguladora de la ingesta.

En los últimos años se han descrito raras mutaciones puntuales en *SIM1* asociadas con el desarrollo de obesidad pero aún se necesitan estudios funcionales para confirmar su relevancia. Se han descrito mutaciones en *SIM1* asociadas con obesidad y rasgos fenotípicos sugerentes de síndrome Prader-Willi (por lo que se sugirió la eventual existencia de un fenotipo "*Prader-Willi like*")^(40,41). Sin embargo, en otras familias la presencia de mutaciones en *SIM1* se ha visto asociada exclusivamente a un incremento del riesgo de desarrollo de obesidad, en ausencia de estigmas malformativos ni alteraciones del desarrollo.

Asimismo, se han descrito deleciones intersticiales del brazo largo del cromosoma 6 (6q14.1-q15) en varios pacientes con obesidad y un fenotipo similar al del síndrome de Prader-Willi, análogas a las que se aprecian en pacientes con mutaciones en *SIM1*, si bien este gen no se encuentra incluido en las deleciones intersticiales previas (6q16.3), por lo que se sugiere que estas nuevas deleciones intersticiales puedan representar un nuevo síndrome de microdelección reconocible causado por haploinsuficiencia de los genes situados en la región 6q14.1-q15.

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

El BDNF y su receptor TRKB intervienen en el metabolismo energético y en la conducta alimentaria. Una deficiencia parcial de *Bdnf* y *Trkb* en modelos de ratón originan obesidad e hiperfagia. El primer caso descrito por disrupción del gen BDNF (11p13, OMIM #113505)

en el ser humano, se trataba de una niña de 8 años que presentaba obesidad e hiperfagia. Asimismo, los pacientes afectados del síndrome WAGRO (OMIM #612469), causado por deleciones heterocigotas en 11p13, presentan un fenotipo que incluye obesidad y parece debido a haploinsuficiencia del gen BDNF.

La expresión de BDNF está regulada por la señalización de MC4R en el hipotálamo ventromedial, donde se une a su receptor. Es de interés señalar que la infusión cerebral de BDNF corrige la hiperfagia en los ratones deficientes de MC4R por lo que, al igual que se comentó para *SIM1*, la vía de señalización de MC4R podría estar implicada en el mecanismo de génesis de obesidad en los casos de mutaciones en *BDNF/NTRK2*.

b3) Obesidad asociada a Síndromes Polimalformativos:

Son muchos los síndromes que se transmiten con un patrón de herencia mendeliano, y que cursan con obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos. El análisis detallado de todos ellos excede las pretensiones de esta revisión, por lo que en la **Tabla 1** se esquematizan las características fundamentales de aquellos que, dentro de su infrecuencia, presentan mayor prevalencia, desarrollándose brevemente a continuación los síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl, en los que la obesidad constituye uno de los rasgos más destacados, con una mención a los síndromes de Alström y Carpenter.

Tabla 1. Descripción clínica de los síndromes polimalformativos más comunes que presentan obesidad entre sus rasgos más característicos.

Abreviaturas: DM2: Diabetes mellitus tipo 2; GH: Hormona de crecimiento; OMIM: On-line Mendelian Inheritance in Man Database (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>).

De cualquier modo, debido a las limitaciones intelectuales y físicas que presentan la mayor parte de pacientes afectados de estos síndromes, así como debido a los tratamientos farmacológicos que reciben; el desarrollo de obesidad puede deberse, en gran medida, a factores ambientales. Sin embargo, algunos, como los afectados del síndrome de Prader-Willi (PW), el síndrome de Bardet-Biedl o el pseudohipoparatiroidismo 1A, acompañan alteraciones hipotalámicas determinantes de su hiperfagia y, por consiguiente, de su obesidad⁽⁴²⁾.

Síndrome de Prader-Willi (OMIM 176270)

La hipotonía neonatal y la dificultad para la succión con el subsiguiente fallo de medro son sus rasgos neonatales más característicos. La dificultad en la alimentación mejora habitualmente hacia los seis meses de edad y, desde los doce a los dieciocho meses, se desarrolla una hiperfagia incontrolable, apreciándose

una disminución de la velocidad de crecimiento en la mayoría de los lactantes. La subsiguiente obesidad causada por intensa hiperfagia, unida al retraso mental, hipotonía muscular, hipogonadismo y acromicria, son sus características clínicas más relevantes en el periodo infanto-juvenil⁽⁴³⁾.

Se trata de un cuadro clínico debido a la falta de expresión de copias paternas de genes improntados en la región 15q11-q13, fundamentalmente el gen *SNRPN* (*small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N*) (OMIM #182279), pero también el gen *NDN* (*necdin*) (OMIM #602117) y, posiblemente otros genes en la región pueden contribuir al fenotipo. Puede estar causado por deleciones en el cromosoma paterno, disomía uniparental materna (las dos copias del cromosoma 15 de origen materno) o por mutaciones afectando a la impronta de la región. Aunque la región cromosómica implicada conocida ha sido extensamente estudiada (OMIM #176270) y se han demostrado, en contraposición a lo observado en la obesidad poligénica, niveles anormalmente elevados del péptido orexigénico gástrico Ghrelina, aún se desconoce con exactitud el mecanismo por el que se ocasiona la obesidad en estos pacientes.

Síndrome de Bardet-Biedl (OMIM 209900)

Clínicamente, el síndrome de Bardet-Biedl se caracteriza por la existencia constante de retraso mental (más acusado para habilidades verbales que manipulativas) y alteraciones digitales (sobre todo polidactilia postaxial, braquidactilia o sindactilia) hasta en el 69% de los individuos en algunas series. Es frecuente la presencia de distrofia retiniana (que no es la clásica retinitis pigmentaria inicialmente descrita), anomalías renales (tanto funcionales como anatómicas -dilatación y quistes piélicos-) de inicio al final de la primera década de la vida, o microgenitalismo en varones (con niveles normales de gonadotrofinas). Es característica del subtipo 2 la presencia de colobomas iridianos.

En estos pacientes, el incremento progresivo de masa corporal suele acontecer en torno a los 2 ó 3 años de vida, si bien el subtipo 4, asociado a mutaciones en el cromosoma 15, conlleva una obesidad más intensa y de inicio precoz; siendo ésta menos intensa en el subtipo 2.

Es preciso destacar las diferencias del síndrome de Bardet-Biedl con otra entidad, el síndrome de **Laurence-Moon** (OMIM: 245800), con el que ha compartido la denominación de síndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Biedl desde 1925, tras la definición formulada por Solis, Cohen y Weiss, hasta que en 1970, Ammann apuntó como estos pacientes diferían por su ausencia de alteraciones digitales, la menor entidad de la obesidad acompañante y la presencia, en todos ellos, de paraplejía espástica (ausente en el síndrome de Bardet Biedl), si bien el retraso mental y la retinitis pigmentaria eran rasgos prácticamente constantes.

Del mismo modo se hace necesario señalar la independencia nosológica del síndrome de Biemond II (OMIM: 210350), que se caracteriza por retraso mental, obesidad, hipogonadismo, polidactilia postaxial y coloboma de iris. Este síndrome presenta un patrón de herencia de tipo autosómico dominante, con penetrancia irregular, y comparte todos los rasgos fenotípicos con el subtipo 2 del síndrome de Bardet-Biedl, por lo que ambas entidades difieren solamente en su modo de herencia. Hasta la fecha, no se ha comunicado ningún gen asociado a los síndromes de Laurence-Moon ni Biemond II.

El síndrome de Bardet-Biedl es genéticamente heterogéneo (BBS 1-20), habiéndose descrito recientemente el gen número 20 implicado en el desarrollo del tipo 20 de BBS⁽⁴⁴⁾. Al menos ocho de los genes codifican proteínas necesarias para la función ciliar neuronal primaria sugiriendo que la patogénesis de la disfunción ciliar primaria en el hipotálamo podría estar en relación con la regulación de la ingesta, siendo la causa del desarrollo de la obesidad en los pacientes afectados de síndrome de Bardet-Biedl.

Síndrome de Alström

Se trata de un síndrome heredado de manera autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen *ALMS1* (2p13, OMIM #203800). Comparte algunos hallazgos clínicos con el síndrome de Bardet-Biedl: obesidad de comienzo temprano, degeneración retiniana, diabetes mellitus tipo 2 y pérdida de audición; sin embargo, no presentan retraso mental, polidactilia ni hipogonadismo.

Síndrome de Carpenter

También denominado acrocefalopolisindactilia tipo II, cursa con craneosinostosis, polidactilia, sindactilia de tejidos blandos y obesidad. Dicho síndrome se hereda según un patrón autosómico recesivo debido a mutaciones en homocigosis en el gen *RAB23* (6p11, OMIM #201000) implicado en la formación del cilio primario.

c) Obesidad secundaria

Independientemente del sustrato genético individual y del balance entre ingesta y gasto energético, la presencia de obesidad en el niño puede ser consecuencia de distintas enfermedades, entre las que destacan las patologías endocrinológicas, los procesos patológicos o procedimientos terapéuticos que afectan al área hipotálamo-hipofisaria y los tratamientos farmacológicos, especialmente con principios psicoactivos. Las causas más frecuentes de obesidad secundaria y sus características esenciales se detallan en la **Tabla 2**.

Hipotiroidismo	<i>Defecto de producción o acción de hormonas tiroideas. Obesidad, desaceleración del crecimiento, retraso puberal y de la edad ósea, piel seca, intolerancia al frío, estreñimiento.</i>
Hipercortisolismo	<i>Exceso de producción de cortisol. Desaceleración del crecimiento, osteoporosis, obesidad troncal ("giba de búfalo"), estrías cutáneas, cara pletórica "de luna llena". HTA. Alteración del metabolismo de los HC.</i>
Pseudohipoparatiroidismo (osteodistrofia hereditaria de Albright)	<i>Resistencia a la acción de la PTH. Obesidad acentuada por el hipocrecimiento acompañante. Osteoporosis generalizada, retraso en la erupción dentaria y alteraciones en el esmalte. Retraso mental en grado variable, eventualmente, hipotiroidismo o hipogonadismo.</i>
Hiperinsulinismo neonatal	<i>Hipoglucemia asociada.</i>
Deficiencia de GH	<i>Exceso de producción de cortisol. Desaceleración del crecimiento, osteoporosis, obesidad troncal ("giba de búfalo"), estrías cutáneas, cara pletórica "de luna llena". HTA. Alteración del metabolismo de los HC.</i>
Obesidad hipotalámica	<i>Tumores, cirugía o radiación en área hipotálamo-hipofisaria. Característico: Ausencia de sensación de saciedad e hiperfagia compulsiva. Mecanismos: Pérdida de los centros reguladores de la saciedad; activación defectiva del sistema nervioso simpático (menor consumo energético y volición para la actividad física)</i>
Obesidad iatrogénica	<i>Tratamiento con: antiinflamatorios esteroideos, antidepresivos tricíclicos, fármacos neurolépticos (especialmente risperidona), ácido valproico, ciproheptadina, fármacos antihistamínicos, insulina, análogos de GnRH, hidrazidas.</i>

Figura 7. Descripción clínica de las principales enfermedades endocrinológicas, y causas iatrogénicas de obesidad.

Abreviaturas: GH: Hormona de crecimiento; GnRH: Péptido liberador de gonadotrofinas; HC: Hidratos de carbono; HTA: Hipertensión arterial; PTH: Hormona paratiroidea; TRH: Péptido liberador de tireotropina.

Datos genéticos (SNPs y CNVs) en la obesidad

Hasta la fecha, un número elevado de estudios han intentado esclarecer los factores genéticos que contribuyen al desarrollo de la obesidad aislada. Mediante estudios de GWAS se han descrito más de 100 SNPs en genes como *FTO*, *MC4R*, *NEGR1* o *TMEM18* (45-48). No obstante, la fracción de variación del IMC explicada por los principales SNPs se estima que es de aproximadamente el 2% (49). Por este motivo, la relevancia de un único SNP en un paciente específico es dudosa, así como su utilidad clínica ya que no es ni un factor suficiente ni necesario para que se desarrolle la patología.

También se han estudiado variantes en número de copia o CNVs (deleciones y duplicaciones), tanto comunes en la población general como muy poco

frecuentes. Se han descrito algunas variantes relativamente frecuentes con una relevancia parecida a la mencionada en los SNPs (deleción aguas arriba del gen *NEGR1* (48), deleciones proximales y distales a 16p11.2 (50), duplicaciones en 10q26.6 (51) y la deleción en homocigosis en 11q11 (52). Parece que es bastante mayor la relevancia de CNVs poco frecuentes, tanto en casos de obesidad severa aislada como en casos de obesidad asociada a retraso psicomotor o discapacidad intelectual. En ambos casos se ha descrito un enriquecimiento de CNVs en comparación con la población general (53,54).

Estrategia de estudios genéticos en obesidad

Considerando los datos expuestos, en un porcentaje no despreciable de pacientes con obesidad puede ser de utilidad la realización de una prueba genética. El cuadro clínico que presenta el paciente, así como la historia médica y familiar, dirigirá la elección del test genético más adecuado.

En primer lugar es crucial recoger de manera detalla-

da y minuciosa la historia médica y familiar del paciente, así como realizar una completa exploración clínica para poder clasificar la obesidad como sindrómica o aislada. En el primer caso, si hay una clara sospecha de alguna entidad específica, la elección de la prueba genética debería ir dirigida a detectar las posibles alteraciones genéticas causantes. Por ejemplo, si se sospecha de un síndrome de Beckwith-Wiedemann o de Prader-Willi sería adecuado realizar un MLPA específico de metilación, u otra prueba similar, ya que ambas entidades están causadas por defectos de impronta (55,56); la prueba mencionada, el MLPA específico de metilación, permite descartar la mayoría de alteraciones relacionadas con la patología (**Figura 1**).

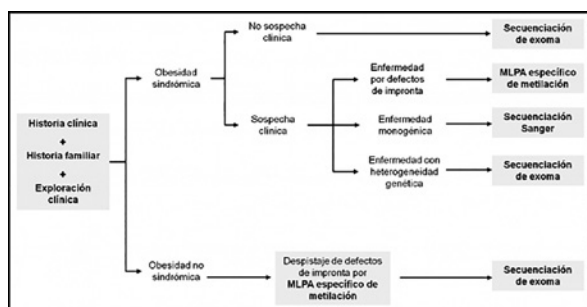


Figura 1.

Si se sospecha de un síndrome causado por mutaciones puntuales no relacionado con defectos de impronta, la elección de la prueba dependerá de la heterogeneidad genética de la patología, así como de la seguridad clínica a la hora de emitir el diagnóstico. En una patología causada por un solo gen, como por ejemplo el síndrome de Alström o el síndrome de Carpenter, podría plantearse la secuenciación por método de Sanger del gen responsable del fenotipo. En cambio, en una patología con alta heterogeneidad genética como el síndrome de Bardet-Biedl, en el cual se han descrito mutaciones en 20 genes distintos⁽⁴⁴⁾ y las manifestaciones clínicas no permiten dirigir el estudio genético a uno u otro gen, estaría indicada la realización de una secuenciación de exoma, que permite estudiar simultáneamente la totalidad de los genes relacionados (**Figura 1**).

Asimismo, cuando no existe una sospecha clínica clara puede ser coste-eficaz plantear como primera elección una secuenciación de exoma ya que permite el estudio de genes adicionales si la sospecha clínica no se confirmara. La secuenciación de exoma también sería la prueba de elección en pacientes con obesidad sindrómica en los que el fenotipo no sugiere ninguna entidad concreta, ya que permite tanto el estudio de mutaciones puntuales como de deleciones y duplicaciones, y ambos tipos de alteraciones se han descrito en estos pacientes.

La obesidad no sindrómica, cuando se presenta de forma precoz y es severa, también puede estar causada por alteraciones genéticas (**Figura 1**). En estos

casos la obesidad puede ser monogénica por mutaciones puntuales en los genes mencionados anteriormente (*LEPR*, *LEP*, *MC4R*, *PPARG*, entre otros) y es tarea imposible diferenciar clínicamente entre una y otra entidad. Consecuentemente, es sin duda coste-eficaz la realización de una secuenciación de exoma para evitar que la secuenciación individualizada por Sanger de los distintos genes repare en un coste económico mucho mayor. Además, la secuenciación de exoma también permite la detección de CNVs, que, como se ha mencionado, también tienen una mayor prevalencia en estos pacientes. Antes de la realización de la secuenciación de exoma en pacientes con obesidad severa aislada de inicio precoz, considerando su bajo coste económico, podría incluirse como prueba de despistaje el MLPA específico de metilación. Se ha descrito una prevalencia nada despreciable de alteraciones relacionadas con el síndrome de Beckwith-Wiedemann en pacientes cuya principal manifestación clínica es la obesidad, no cumpliendo criterios para el diagnóstico clínico del síndrome mencionado⁽⁵⁵⁾.

El futuro farmacológico individualizado en pacientes obesos

La elevada prevalencia, no sólo en la infancia y adolescencia, sino en todos los rangos etarios, de obesidad en todo el mundo está haciendo que el esfuerzo investigador en el potencial tratamiento farmacológico de la obesidad se multiplique en los últimos años. Así, la reversión del cuadro clínico ocasionado por la deficiencia de leptina observada tras la administración de leptina recombinante en los pacientes afectados o la excelente evolución tras el tratamiento con fármacos agonistas de MC4R en pacientes afectados de deficiencia de POMC recientemente comunicada (57), inicia el desarrollo de nuevos fármacos cuya diana terapéutica sea el MC4R, por ser esta la causa más frecuente de obesidad monogénica en el ser humano, como hemos mencionado anteriormente.

Si bien los ensayos clínicos disponibles hasta el momento muestran efectos modestos en la reducción ponderal y efectos secundarios moderados (rubefacción, náuseas, vómitos, cefalea, somnolencia y alteraciones del gusto), la recuperación de expresión en la superficie celular de mutantes *MC4R* podría tener un beneficio terapéutico, puesto que la mayoría de las mutaciones de *MC4R* causantes de obesidad conducen a la retención intracelular de receptores por el sistema de control de calidad celular. En este sentido, las chaperonas podrían desempeñar una función farmacológica y, en consecuencia, ser un candidato para el tratamiento de los pacientes con mutaciones en *MC4R* (58).

Asimismo, están en desarrollo nuevos fármacos con mecanismo de acción tanto periférico como central, que se han revisado exhaustivamente (59). Se podrían agrupar según su efecto en:

1) *Acción periférica destinada a disminuir la absorción de nutrientes*: nuevos inhibidores de la lipasa pancreática; inhibidores de la proteína microsomal intestinal de transporte de triglicéridos (MTP); inhibidores de acil-transferasas (DGAT y MGAT).

2) *Generación de estímulos anorexigénicos e inhibición del orexigénico*: agonistas del receptor GPR119 (ODA, OEA), relacionado con la secreción de GLP-1 y PYY; análogos de péptidos intestinales y pancreáticos asociados a la saciedad; antagonistas de la acción de la ghrelina.

3) *Incremento periférico del gasto energético*: fármacos agonistas del receptor beta adrenérgico número 3; fármacos miméticos de las hormonas tiroideas; fármacos inhibidores de la 11-Bhidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; fármacos agonistas de la sirtuina 1 (SIRT1); fármacos agonistas de TGR5.

4) *Modulación central del apetito y del gasto energético*: combinaciones de psicofármacos; factor ciliar neurotrófico; antagonistas e inhibidores de las vías de señalización implicadas en el control energético.

En contraste con estos tratamientos “genéricos” y como hemos mencionado en relación con los casos de mutaciones en *LEP*, *POMC* o *MC4R*, el desarrollo de tratamientos individualizados para aquellos casos de obesidad de etiología conocida constituye un campo de investigación activo y la tendencia a seguir en el futuro; lo que incide en la necesidad de la diferenciación y caracterización idóneas de las diferentes “obesidades pediátricas”.

Consideraciones finales

La obesidad es la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y adolescencia. Hemos tenido que padecer una epidemia de obesidad infanto-juvenil para iniciar la comprensión de las bases fisiopatológicas modernas de la obesidad, que deberíamos denominar “obesidades” del niño y adolescente.

Se estima que las enfermedades monogénicas con herencia mendeliana representan en torno al 5% de los casos no sindrómicos de obesidad, incluyendo las mutaciones en los genes de leptina, receptor de leptina, *MC4R*, *MC3R*, *POMC*, *PCSK1*, *PCSK2*, *PPARG*, *SIM1*, *BDNF* y *TRKB*, entre otros.

Se han descrito alteraciones genéticas, genómicas y epigenéticas en formas sindrómicas de obesidad, como los síndromes de Bardet-Biedl, Prader-Willi y Beckwith-Wiedemann.

No obstante, la obesidad se considera en términos generales, una enfermedad multifactorial con alta heredabilidad (50-75%), probablemente más elevada en los casos de comienzo precoz. Se han identificado SNPs relevantes en más de 100 loci identificados mediante GWAS, incluyendo genes próximos a *FTO*, *MC4R*, *NEGR1* o *TMEM18*.

El futuro farmacológico en el tratamiento de la obesidad genética será probablemente personalizado y dirigido a la existencia de enfermedades monogénicas específicas, como ya se ha hecho en los casos de mutaciones del gen de leptina, y se está haciendo en pacientes con mutaciones en el gen de *POMC* o del receptor de leptina.

Agradecimientos

CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CB06/03). Fundación de Endocrinología y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS: PI09/91060, PI10/00747 y PI16/00485).

Referencias Bibliográficas

- Martos-Moreno GÁ, Argente J. Paediatric obesities: from childhood to adolescence. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75: 63.e1-63. e23.
- Grupo de trabajo de la guía sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de práctica clínica: AATRM N.º 2007/25. Actualización 2013 disponible en: The validity of recommendations from clinical guidelines: a survival analysis. *CMAJ* 2014; 186: 1211-9.
- StyneDM; Arslanian SA; Connor EL; Farooqi IS; Murad MH; Silverstein JH; Yanovski JA. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1-49.
- Paidos'84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Madrid: Jofamar, 1985.
- Grupo colaborativo español para el estudio de los Factores de riesgo Cardiovascular en la Infancia y adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio Ricardin II: valores de referencia. *An Pediatr (Barc)* 1995; 43: 11-17.
- Elcarte R, Villa-Elizaga I, Sada J, Gasco M, Oyarzábal M, Sola A, et al. Estudio de Navarra (PECNA). Prevalencia de hipertensión arterial, hiperlipidemia y obesidad en la población infanto-juvenil de Navarra. Asociación de estos factores de riesgo. *Acta Pediatr Esp* 1993; 38: 428-436.
- Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Perez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Pena Quintana L. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-32.

8. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross M, Sarriá A, et al; AVENA Study Group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 71-76.
9. Encuesta Nacional de Salud de España 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. Gobierno de España. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>.
10. Encuesta Nacional de Salud de España 2013. Ministerio de Sanidad y Consumo. Gobierno de España. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2013.htm>.
11. Samani-Radia D, McCarthy HD. Comparison of children's body fatness between two contrasting income groups: contribution of height difference. *Int J Obes* 2011; 35: 128-133.
12. Svensson V, Jacobsson JA, Fredriksson R, Danielsson P, Sobko T, Schiöth HB, et al. Associations between severity of obesity in childhood and adolescence, obesity onset and parental BMI: a longitudinal cohort study. *Int J Obes* 2011; 35: 46-52.
13. Pare G. Genome-wide association studies--data generation, storage, interpretation, and bioinformatics. *J Cardiovasc Transl Res*. 2010; 3:183-8.
14. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes* 2011; 35: 72-83.
15. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, Najjar S, 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.
16. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, 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.
17. Meyre D, Delplanque J, Chèvre JC, Lecoœur C, Lobbens S, Gallina S, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet* 2009; 41:157-159.
18. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CAN. An Obesity-Associated FTO Gene Variant and Increased Energy Intake in Children. *N Engl J Med* 2008; 359:2558-2566.
19. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Dalongeville J, Jiménez-Pavón D, Castillo MJ, et al. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and leptin in European adolescents: a possible link with energy balance control. The HELENA study. *Int J Obes* 2011; 35: 66-71.
20. Fischer J, Koch L, Emmerling C, Vierkotten J, Peters T, Brüning JC, et al. Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature* 2009; 458:894-898.
21. Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 297-310.
22. Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. *Nat Genet* 2009; 41:139-140.
23. Serra-Juhé C; Martos-Moreno GÁ; Bou F; Flores R; González JR; Rodríguez-Santiago B, et al. Novel genes involved in severe early-onset obesity revealed by rare copy number and sequence variants *PLOS Genetics* 2017 (in press).
24. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczak K, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010; 463:666-670.
25. Ranadive SA, Vaisse C. Lessons from extreme human obesity: monogenic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:733-751.
26. Liewellyn CH, Trzaskowski M, Plomin R, Warde J. Finding the missing heritability in pediatric obesity: the contribution of genome-wide complex trait analysis. *Int J Obes* 2013; 37:1506-1509.
27. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Argente J. Mecanismos reguladores del metabolismo energético. *An Pediatr* 2006; 64(S2): 53-58.
28. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell* 2007; 129:251-262.
29. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387:903-908.
30. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, Lank E, Bottomley B, Lopez-Fernandez J, Ferraz-Amaro I, Dattani MT, Ercan O, Myhre AG, Retterstol L, Stanhope R, Edge JA, McKenzie S, Lessan N, Ghodsi M, De Rosa V, Perna F, Fontana S, Barroso I, Undlien DE, O'Rahilly S. *N Engl J Med* 2007; 356:237-247.
31. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Braubant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155-157.

32. Benzinou, M., Creemers, J.W., Choquet, H., Lobbens, S., Dina, C., Durand, E., et al. Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nat Genet* 2008; 40:943-945.
33. Granel S, Serra-Juhé C, Martos-Moreno GÁ, Díaz F, Pérez-Jurado LA, Baldini G, Argente J. A novel melanocortin-4 receptor mutation MC4R-P272L associated with severe obesity has increased propensity to be ubiquitinated in the ER in the face of correct folding. *PLoS One* 2012; 7 (12):e50894.
34. Lee YS, Poh LKS, Lok, KY. A novel melanocortin 3 receptor gene (MC3R) mutation associated with severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1423-1426.
35. Mencarelli M, Walker GE, Maestrini S, Alberti L, Verti B, Brunani A, Petroni ML, Tagliaferri M, Liuzzi A, Di Blasio AM. Sporadic mutations in melanocortin receptor 3 in morbid obese individuals. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 581-586.
36. Tao YX., Segaloff DL. 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: 3936-3942.
37. Mencarelli M, Dubern B, Allii R, Maestrini S, Benajiba L, Tagliaferri M, Galan P, Rinaldi M, Simon C, Tounian P, Hercberg S, Liuzzi A, Di Blasio AM, Clement K. Rare melanocortin-3 receptor mutations with in vitro functional consequences are associated with human obesity. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 392-399.
38. Feng N, Young SF, Aguilera G, Puricelli E, Adler-Wailes DC, Sebring NG, Yanovski JA. Co-occurrence of two partially inactivating polymorphisms of MC3R is associated with pediatric-onset obesity. *Diabetes* 2005; 54: 2663-2667.
39. Savage DB, Agostini M, Barroso I, Gurnell M, Luan J, Meirhaeghe A, Harding AH, Ihrke G, Rajanayagam O, Soos MA, George S, Berger D, Thomas EL, Bell JD, Meeran K, Ross RJ, Vidal-Puig A, Wareham NJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, Schafer AJ. Digenic inheritance of severe insulin resistance in a human pedigree. *Nat Genet* 2002; 31:379-384.
40. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghousaini M, Ramachandrapa S, Bersten DC, Durand E, Vatin V, Balkau B, Lantieri O, Raverdy V, Pattou F, Van Hul W, Van Gaal L, Peet DJ, Weill J, Miller JL, Horber F, Goldstone AP, Driscoll DJ, Bruning JB, Meyre D, Whitelaw ML, Froguel P. Loss-of-function mutations in SIM1 contribute to obesity and Prader-Willi-like features. *J Clin Invest* 2013; 123:3037-3041.
41. Ramachandrapa S, Raimondo A, Cali AM, Keogh JM, Henning E, Saeed S, Thompson A, Garg S, Bochukova EG, Brage S, Trowse V, Wheeler E, Sullivan AE, Dattani M, Clayton PE, Datta V, Bruning JB, Wareham NJ, O'Rahilly S, Peet DJ, Barroso I, Whitelaw ML, Farooqi IS. Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity. *J Clin Invest* 2013; 123:3042-3050.
42. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 221-234.
43. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4183-97.
44. [www.omim.org/entry/617119?search=bardet biedl syndrome 20&highlight=bardet syndromic 20 biedl syndrome](http://www.omim.org/entry/617119?search=bardet%20biedl%20syndrome%20&highlight=bardet%20syndromic%20biedl%20syndrome).
45. Meyre D, Delplanque J, Chèvre J-C, Lecoœur C, Lobbens S, Gallina S, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet* 2009;41:157-159.
46. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet* 2009;41:18-24.
47. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJF, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 2009;41:25-34.
48. Wheeler E, Huang N, Bochukova EG, Keogh JM, Lindsay S, Garg S, et al. Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity. *Nat Genet* 2013;45:513-517.
49. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;42:937-948.
50. Walters RG, Jacquemont S, Valsesia A, de Smith AJ, Martinet D, Andersson J, et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature* 2010;463(7281):671-675.
51. Yang T-L, Guo Y, Shen H, Li J, Glessner JT, Qiu C, et al. Copy number variation on chromosome 10q26.3 for obesity identified by a genome-wide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):E191-195.
52. Jarick I, Vogel CIG, Scherag S, Schäfer H, Hebebrand J, Hinney A, et al. Novel common copy number variation for early onset extreme obesity on chromosome 11q11 identified by a genome-wide analysis. *Hum Mol Genet* 2011;20(4):840-852.

53. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010;463(7281):666-670.
54. Serra-Juhé C, Martos-Moreno GÁ, Bou de Pieri F, Flores R, González JR, Rodríguez-Santiago B, Argente J, Pérez-Jurado LA. Novel genes involved in severe early-onset obesity revealed by rare copy number and sequence variants. *Plos Genetics* 2017 (in press).
55. Martos-Moreno GÁ, Serra-Juhé C, Pérez-Jurado LA, Argente J. Underdiagnosed Beckwith-Wiedemann syndrome among early onset obese children. *Arch Dis Child* 2014;99(10):965-967.
56. Bittel DC, Kibiryeveva N, Butler MG. Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification analysis of subjects with chromosome 15 abnormalities. *Genet Test* 2007;11:467-475.
57. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, Blankenstein O, Gottesdiener K, Martini LL, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med* 2016; 375:240-246.
58. René P, Le Gouill C, Pogozeva ID, Mosberg HI, Farooqi IS, Valenzano KJ, et al. Pharmacological chaperones restore function to MC4R mutants responsible for severe early-onset obesity. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 335: 520-532.
59. Kelly AS, Fox CK, Rudser KD, Gross AC, Ryder JR. Pediatric obesity pharmacotherapy: current state of the field, review of the literature and clinical trial considerations. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 1043-50.