



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



REVISIÓN

Obesidad y genética: avances en la comprensión de los factores genéticos y su impacto clínico



E.J. Gamero-de-Luna^{a,b,*}, S. Capilla Díaz^{b,c} y M. Yanes Rodríguez^{b,d}

^a Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud El Porvenir, Sevilla, España

^b Grupo de Trabajo de Medicina Genómica Personalizada y Enfermedades Raras. SEMERGEN

^c Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Consultorio de Villanueva Mesía, Granada, España

^d Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de San Bartolomé, Lanzarote, España

Recibido el 5 de mayo de 2025; aceptado el 22 de noviembre de 2025

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Genética;
Predisposición
genética a la
enfermedad;
Obesidad
monogénica;
Epigenómica;
Obesidad
sindrómica

Resumen La obesidad es una enfermedad crónica compleja que involucra factores fisiológicos, conductuales y ambientales, con un papel destacado de la microbiota intestinal. Se realizó una revisión narrativa utilizando las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y EMBASE, incluyendo libros, guías de práctica clínica, metaanálisis, estudios observacionales y revisiones, publicadas en inglés o castellano. Se excluyeron estudios con modelos animales y publicaciones anteriores a 2014.

Se identificaron 15.074 publicaciones, de las cuales 127 fueron seleccionadas para su lectura completa. Los principales hallazgos incluyen la falta de consenso en la clasificación de los tipos de obesidad, la variabilidad fenotípica que no se explica solo por factores genéticos o epigenéticos, y las diferencias entre obesidad monogénica (OM), sindrómica y poligénica. La implementación de herramientas genómicas y epigenéticas, como biomarcadores y estrategias nutricionales personalizadas, es clave en la medicina de precisión para el manejo de la obesidad, aunque aún requiere más investigación para su aplicación clínica generalizada.

© 2026 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ejgamero@gmail.com (E.J. Gamero-de-Luna).

KEYWORDS

Obesity;
Genetics;
Genetic
Predisposition to
Disease;
Monogenic Obesity;
Epigenomics;
Syndromic Obesity

Obesity and genetics: advances in understanding genetic factors and their clinical impact

Abstract Obesity is a complex chronic disease involving physiological, behavioural, and environmental factors, with a key role played by the gut microbiota. A narrative review was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, and EMBASE databases, including books, clinical practice guidelines, meta-analyses, observational studies, and reviews published in English or Spanish. Animal studies and publications prior to 2014 were excluded.

A total of 15,074 publications were identified, of which 127 were selected for full-text review. Key findings include the lack of consensus on obesity classification, phenotypic variability that cannot be solely explained by genetic or epigenetic factors, and differences between monogenic, syndromic, and polygenic obesity. The implementation of genomic and epigenetic tools, such as biomarkers and personalized nutritional strategies, is crucial for precision medicine in obesity management. However, further research is needed for its widespread clinical application.

© 2026 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

Tradicionalmente, la obesidad ha sido considerada un trastorno metabólico determinado por un desequilibrio entre el gasto energético y el consumo calórico, lo que conduce a una acumulación excesiva y/o una distribución anormal de la grasa corporal que afecta a la salud. También, de forma clásica, se ha diferenciado entre aquellas obesidades atribuidas a variantes patogénicas de transmisión fundamentalmente mendeliana, denominadas obesidad monogénica (OM); y aquellas debidas a la interacción de cientos de variantes genéticas (sin capacidad patogénica *per se*) con factores ambientales obesogénicos, englobadas bajo el término de obesidad poligénica o común (OP). Sin embargo, los recientes estudios revelan que ambos tipos de obesidades comparten un mismo sustrato biológico, donde el sistema nervioso aparece como principal protagonista y donde, independientemente del trasfondo genético, la conducta, el medio ambiente y la variabilidad genética van a influir en los fenotipos^{1,2}.

No hay un consenso claro en la clasificación de los tipos de obesidad. Por una parte, existe una variabilidad fenotípica, con heterogénea repercusión sobre la salud, sin que exista una diferencia genotípica ni epigenética que lo justifique. Así, encontramos un espectro de manifestaciones que abarcan desde obesos metabólicamente sanos hasta otros metabólicamente anormales con normopeso³. Por otra parte, la obesidad posee diferentes facetas de abordaje genético que, aunque todos forman parte de la misma entidad, tiene sus propias características diferenciales. De este modo podemos distinguir la genética de la saciedad e ingesta, de la adición, del sabor, del adipocito, de la pérdida de peso, la epigenética, etc. Además de los factores fisiológicos relacionados con el hambre y la saciedad, influyen procesos homeostáticos y

factores conductuales como los antojos o las sensaciones hedónicas⁴.

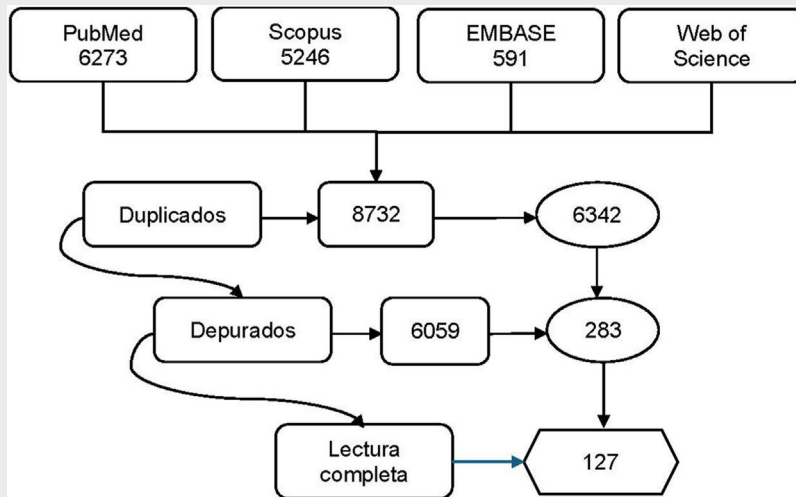
En este trabajo revisamos las nuevas aportaciones de la genómica en la valoración y manejo actual de la obesidad.

Material y metodos**Método de búsqueda de literatura**

Durante el último trimestre de 2024 se realizó una primera búsqueda de artículos cardinales en PubMed, Scopus, Web of Science y EMBASE relacionados con nuestro estudio. Se revisaron las principales palabras claves utilizadas en ellos y fueron depuradas según el tesauro. Se seleccionaron las categorías principales de términos que fueron definidos según el *Medical Subject Headings* (MeSH) que las recogían. Con ellos se establecieron las estrategias de búsquedas que se detallan en la [tabla 1](#). Para cada término elegido, se emplearon descriptores de todos los campos, incluyendo los sinónimos. Con el fin de evitar sesgos idiomáticos, se verificaron en el tesauro DeCS. Los términos MeSH utilizados fueron: *Obesity, Obesity Abdominal, Obesity Morbid, Pediatric Obesity, Genetics, Genetic Predisposition to Disease, Polymorphism Genetic, Mutation, Epigenomics, therapeutics, leptin, Genetic Testing, genetic risk score, nutrigenomics, Monogenic obesity, Human genetics; Syndromic obesity*.

Los criterios de inclusión fueron:

- Estudios publicados desde 2014.
- Publicaciones en libros y documentos, guías de práctica clínica, metaanálisis, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y narrativas.
- Publicaciones en Inglés o castellano.
- Trabajos realizados en humanos.

Tabla 1 Estrategia de búsqueda y selección de artículos

(«Obesity»[MeSH Terms] OR «Obesity, Abdominal»[MeSH Terms] OR «Obesity, Morbid»[MeSH Terms] OR «Pediatric Obesity/genetics»[Mesh]) AND («Genetics»[MeSH Terms] OR «Genetic Predisposition to Disease»[MeSH Terms] OR «Polymorphism, Genetic»[MeSH Terms] OR «Mutation»[MeSH Terms] OR «Epigenomics»[Mesh]); (obesity[MeSH Major Topic]) AND («genetics»[MeSH Major Topic]); (obesity[MeSH Terms]) AND («genetics»[MeSH Terms]); («obesity»[MeSH Terms]) OR («pediatrics/genetics»[MeSH Terms]) AND («genetics»[MeSH Terms]); («genetics»[All Fields]) AND («therapeutics»[All Fields]) AND («obesity»[All Fields]); («leptin»[MeSH Terms]) AND («obesity»[MeSH Terms]); ((«Genetics»[Mesh]) AND «Epigenomics»[Mesh]) AND «Obesity»[Mesh] OR «Pediatric Obesity»[Mesh]; ((«Genetic Testing»[Mesh]) AND «Genetics»[Mesh]) AND «Obesity»[Mesh] OR «Pediatric Obesity»[Mesh]; ((«genetics»[All Fields]) AND («obesity»[All Fields])) AND («genetic testing»[All Fields]); ((«genetics»[All Fields]) AND («obesity»[All Fields])) AND («genetic risk score»[All Fields]); («genetics»[All Fields]) AND («epigenomics»[All Fields]) AND («obesity»[All Fields]); ((«genetics»[All Fields]) AND («therapeutics»[All Fields]) AND («obesity»[All Fields])); ((«genetics»[All Fields]) AND («nutrigenomics»[All Fields]) AND («obesity»[All Fields])); («genetics»[MeSH Terms] AND «nutrigenomics»[MeSH Terms] AND «obesity»[MeSH Terms]) («monogenic obesity»/exp OR «monogenic obesity») AND («human genetics»/exp OR «human genetics»); («syndromic obesity»/exp OR «syndromic obesity») AND («human genetics»/exp OR «human genetics»); («leptin»/exp OR «leptin») AND («obesity»/exp OR «obesity») AND («human genetics»/exp OR «human genetics»)

Filters: in the last 10 years, Books and Documents, Guideline, Meta-Analysis, Observational Study, Review, Systematic Review, English, Spanish, Humans.

Fueron excluidos para la revisión:

- Publicaciones anteriores a 2014, aunque sí fueron tenidas en cuenta en la discusión y en el análisis de la bibliografía relevante.
- Ensayos clínicos, cartas, editoriales, documentos de conferencia y encuestas.
- Literatura escrita en otros idiomas.
- Investigación animal.

Inicialmente, se identificaron 15.074 publicaciones. Tras una primera revisión, se excluyeron las duplicadas (8.732) y aquellas que no cumplían con los criterios de inclusión (6.059), resultando un total de 283 publicaciones. Estas publicaciones fueron revisadas por los autores, eliminándose las que no eran relevantes para los objetivos de esta revisión o que no cumplían con los requisitos de calidad. Finalmente, se seleccionaron 127 trabajos para su lectura completa (tabla 1).

Sistema leptina/melanocortina (LEP/Mc)⁵⁻⁷

El tejido adiposo desempeña una función endocrina mediada por moléculas bioactivas, denominadas adipocinas, que tienen efectos locales y sistémicos. El aumento del tejido adiposo se acompaña de un aumento de la producción de adipocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral α [TNF α], interleucina 1 β [IL-1 β], interleucina 6 [IL-6], resistina, visfatina, proteína C reactiva) y un descenso de las adipocinas antiinflamatorias como la adiponectina, omentina y quimerina⁸⁻¹⁰.

La leptina (LEP) es una adipocina secretada fundamentalmente por el tejido adiposo blanco, aunque también en menor medida por otros órganos, como el tubo digestivo, la médula ósea, o el sistema vascular.

Su concentración plasmática guarda una relación directamente proporcional con el volumen de grasa corporal. Tiene una acción anorexigénica y, aunque su déficit supone un importante estímulo para la ingesta, su incremento por

encima de un determinado dintel no se acompaña de un aumento del efecto supresor del apetito. En sujetos obesos, los niveles de LEP se encuentran aumentados y con escasa respuesta a su administración exógena. Esto ha llevado a acuñar el término de resistencia a LEP¹¹. También la leptinemia está influenciada por el género, independientemente de la masa grasa total. A partir de la pubertad, las mujeres presentan niveles de LEP tres veces más altos que los presentados por los hombres⁸. El ritmo circadiano también influye en la leptinemia. Durante la noche se alcanzan niveles 30-100% más elevados que durante el día¹².

Aunque LEP se asoció inicialmente con la regulación del apetito y el equilibrio energético, hoy se reconoce su papel en múltiples ejes hormonales y funciones sistémicas^{13,14}.

LEP es un péptido de 16 kDa, compuesto por 167 aminoácidos cuya secuencia y funcionalidad están profundamente conservadas entre los mamíferos¹⁵. El gen de la LEP (gen *LEP* o gen *OB*), ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q32.1), tiene 650Kb e incluye solo tres exones y dos intrones¹⁶.

La LEP actúa a través del receptor de LEP (LEPR) del cual se han identificado seis isoformas, que se clasifican según la longitud de los dominios intracelulares que posee. La isoforma larga (LEPR-b) se localiza fundamentalmente en el sistema nervioso, especialmente en las regiones hipotalámicas. Las isoformas cortas (LEPR-a, -c, -d, y -f) se encuentran ampliamente distribuidas en tejidos periféricos y participan en el transporte de LEP, regulando su biodisponibilidad y su paso por la barrera hematoencefálica. Existe una isoforma adicional, la forma secretada o soluble (LEPR-e), que parece estar asociada con la sensibilidad a LEP^{13,17-19}. Aunque la acción sobre el hipotálamo es muy importante, se sabe que los receptores para LEP están presentes por toda la economía orgánica²⁰.

La LEPR-b se clasifica dentro de la familia de clase I de receptores de citocinas, que incluye receptores de interleucinas, hormona del crecimiento, prolactina, eritropoyetina, factor estimulante de colonias 3 y el factor inhibidor de leucemia¹⁴. El acoplamiento de LEP produce una activación de las vías de señalización, especialmente JAK2/STAT3²¹.

La LEP actúa de forma similar a otros reactantes de fase aguda, induciendo la liberación de numerosas citocinas proinflamatorias como interleucinas (IL-6, IL-12) y TNF α , que, a su vez, generan un bucle de retroalimentación positiva, produciendo una mayor liberación de LEP y un estado inflamatorio crónico¹².

La vía de la leptina/melanocortinas (o vía MC4R), es responsable de diversas funciones esenciales que incluyen la melanogénesis, la secreción exocrina, el desarrollo suprarrenal, esquelético, sexual, homeostasis energética, acciones sobre la inflamación y neuromodulación y la regulación de las conductas alimentaria y sexual. Está integrada por tres componentes fundamentales²²:

1. El pro péptido proopiomelanocortina (POMC), cuyo procesamiento origina cinco fracciones activas: las fracciones α , β y γ de la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH, β -MSH y γ -MSH), la ACTH y la β -endorfina. POMC es cortado por diferentes proteasas entre ellas PCSK1 y PCSK2, y dependiendo del lugar donde se exprese POMC, se generará una fracción activa u otra. Así en el núcleo arcuato del hipotálamo se expresa como α -MSH,

mientras que en el lóbulo intermedio de la hipófisis se expresa como ACTH²³.

2. Cinco receptores de melanocortinas, cada uno con funciones diferentes (tabla 2).
3. Antagonistas endógenos de los receptores de melanocortinas: proteína relacionada con aguti¹ (AgRP) y el neuropéptido Y.

Sistema de Regulación del Apetito (fig. 1)

El principal centro de control del apetito se encuentra en el hipotálamo, especialmente en los núcleos arcuato y ventromedial, donde existen neuronas con funciones específicas y sensibles a LEP. En el núcleo arcuato coexisten dos grupos de neuronas con efectos opuestos sobre el apetito. Unas, de efecto anorexigénico con receptores para POMC (neuronas POMC) y para el transcrito regulado por anfetamina y cocaína (neuronas CART), que ejercen su función a través de derivados POMC. El otro grupo neuronal va a tener un efecto orexigénico y está compuesto por neuronas AGRP (proteína relacionada con aguti) y neuronas NPY (Neuropéptido Y), que tienen efecto estimulante de la ingesta y agonismo inverso sobre el receptor 4 de melanocortina (MC4R)^{4,6}.

En el núcleo ventromedial se encuentran neuronas con receptores tipo 3 y 4 de melanocortina (MC3R y MC4R) cuya estimulación por α -MSH va a condicionar la disminución de la ingesta y el aumento del gasto energético. En este núcleo también se producen péptidos anorexigénicos como SF-1 y BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) que participan en el desarrollo neurológico⁴.

Hay otros núcleos sensibles a LEP, como los núcleos paraventriculares que participan en la expresión de la hormona del crecimiento y de la hormona tiroestimulante, los núcleos del hipotálamo lateral donde intervienen péptidos orexigénicos como la hormona concentradora de melanocortina (MCH) u orexina y estructuras troncoencefálicas y del rafe dorsal que participan en la mejora de la señalización de saciedad producida por colecistoquinina (CCK) y GLP-1¹³.

Por otra parte, la LEP también regula la transmisión dopaminérgica en las regiones mesolímbicas del cerebro, influyendo en la sensación gratificante de los alimentos y en el comportamiento de búsqueda de estos en casos de ayuno²⁴.

Junto con el tejido adiposo, el tubo digestivo participa de manera importante en el control de la ingesta, mediante la producción de diferentes péptidos, además de LEP. Entre ellos destacan grelina, que aumenta la ingesta a través de la estimulación del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento (GHSR), siendo este efecto inhibido por el péptido antimicrobiano expresado en el hígado 2 (LEAP2). Las incretinas, tanto GIP como GLP1 tienen acción insulíntrópica con efecto anorexigénico²⁵. La CCK, que se libera en el intestino por la ingesta de grasas, tiene un efecto saciante

¹ Proteína de señalización aguti: Está compuesta por 132 aminoácidos y regula la síntesis de los pigmentos de eumelanina (marrón/negra) de los melanocitos. Se encuentra ampliamente distribuida en el tejido adiposo, corazón y gónadas. Tiene una acción agonista de los receptores de melanocortina.

Tabla 2 Tipos de receptores de melanocortinas y funciones principales. Cada uno de ellos responde de manera especial a la correspondiente fracción activa de POMC

Receptor de melanocortinas (MCR)	Funciones principales
MC1R	Pigmentación de piel y cabellos. Antiinflamatoria.
MC2R	Esteroidogénesis suprarrenal. Respuesta al estrés. Antiinflamatoria.
MC3R	Control de la ingesta de alimentos y saciedad. Homeostasis energética. Función cardiovascular. Estimula la ingesta. Antiinflamatorio.
MC4R	Función eréctil. Homeostasis energética. Función cardiovascular. Estimula la ingesta a corto plazo y la inhibe a largo plazo. Antiinflamatorio.
MC5R	Función eréctil. Función exocrina. Control de la sebogénesis. Antiinflamatorio.

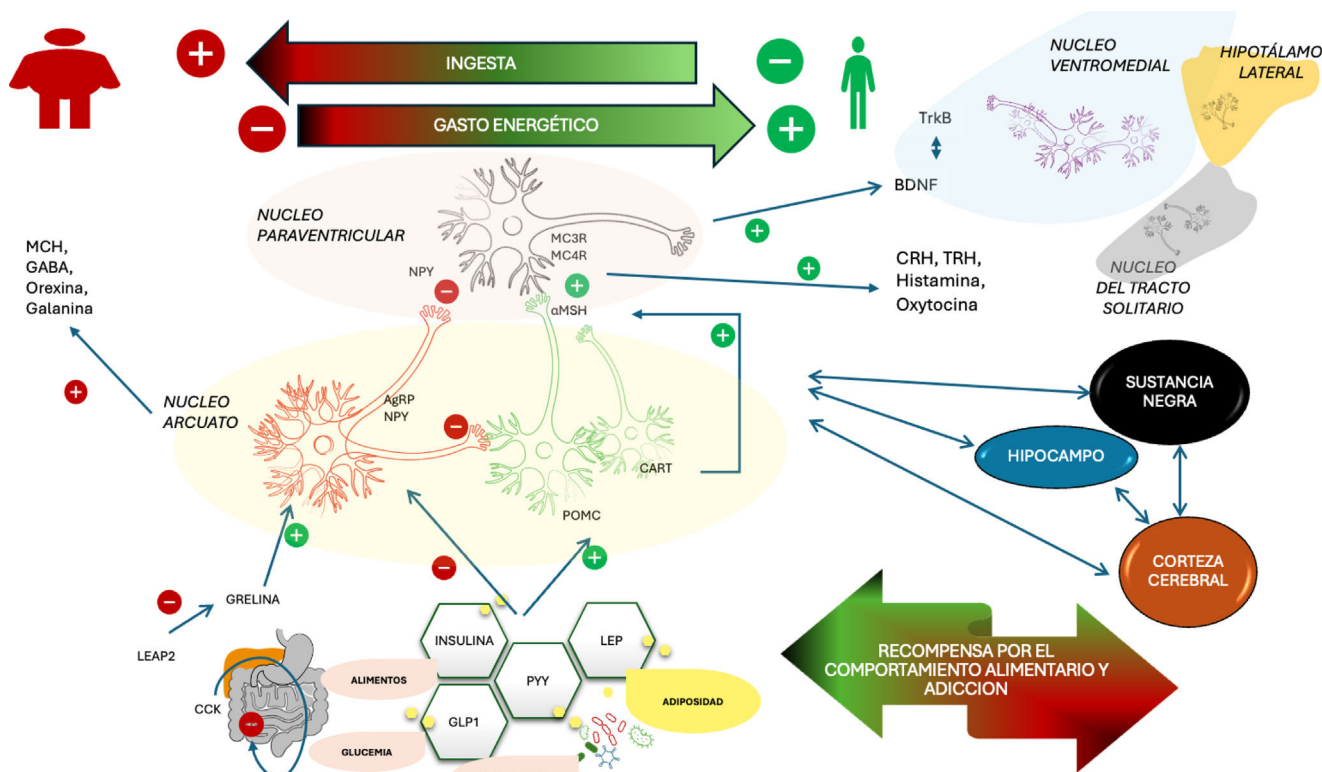


Figura 1 Esquema del funcionamiento de la vía leptina/melanocortina. El equilibrio entre la ingesta y el gasto energético está regulado por numerosos mecanismos, a veces redundantes, que integran las necesidades fisiológicas, con las conductas, a veces adictivas, y con los condicionantes ambientales entre los que juega papel relevante el microbioma.

AgRP: neuronas generadoras del péptido relacionado con Agutí; α MSH: hormona estimulante de melanocitos alfa; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; CART: neuronas productoras de transcrito regulado por anfetamina y cocaína; CCK: colecistoquinina; CRH: hormona liberadora de corticotropina; GLP1: péptido-1 similar al glucagón; LEAP2: péptido antimicrobiano expresado en el hígado 2; LEP: leptina; MC3R, MC4R: receptores 3 y 4 de melanocortina, respectivamente; MCH: hormona concentradora de melanocortina; POMC: neuronas productoras de proopiomelanocortina; PYY: péptido YY; TRH: hormona liberadora de tirotropina; TrkB: receptor de las neurotrofinas BDNF.

mediado por la estimulación vagal y potenciador del efecto de la LEP⁵.

Además, en esta compleja red de mediadores participan señales de otras redes y sistemas en los que influyen aspectos como el género, el ritmo circadiano, el horario de las comidas, diferentes hormonas como el cortisol, la adiposidad o el estado de salud¹³.

Por último, los defectos genéticos que afectan al neurodesarrollo hipotalámico también van a tener un impacto sobre estas vías reguladoras. Así se ha identificado variantes del gen *Sim 1* y BDNF y TRKB (receptor de BDNF) responsables de la alteración de la conducta alimentaria y de la obesidad.

La insulina es el principal regulador de la producción de LEP, de manera que la hiperinsulinemia prolongada se traduce en un aumento de LEP¹⁴. La hiperleptinemia claramente no previene la obesidad. La resistencia a la LEP parece estar presente en la mayoría de los casos de obesidad, tal vez de manera análoga a la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2²⁶. Con todo, la causa más frecuente de la obesidad en humanos, no se debe ni al déficit de LEP ni a mutaciones relacionadas con la vía LEP/Mc. En la mayor parte de los obesos encontramos hiperleptinemia y la insensibilidad (resistencia) a la LEP endógena es su sello distintivo²⁷.

Como hemos visto, en el apetito confluyen aspectos conductuales, ambientales y metabólicos. En su regulación participan no solo elementos centrales como los derivados de POMC o la hormona del crecimiento, sino también factores periféricos, entre los que destacan LEP, insulina y diferentes péptidos de origen digestivo (grelina, LEAP2, orexina, GLP1 PYY, CCK, oxintomodulina)^{5,25}, cuyo estudio detallado se encuentra fuera de los objetivos de esta revisión; al igual que el profundizar en otras funciones de la LEP sobre el sistema inmune, cardiovascular, esquelético o endocrino-metabólico.

Obesidad monogénica

Tradicionalmente las obesidades genéticas se han clasificado en tres grupos: OP, obesidades mendelianas sindrómicas (OMS) y obesidades mendelianas no sindrómicas (OMNS).

Las OMS están causadas por anomalías de genes que codifican para proteínas esenciales en la regulación del balance energético. Se caracterizan por un cuadro clínico pleiotrópico que incluye, además de la obesidad, alteraciones cognitivas, dismorfias y fenotipos definidos. En cambio, la OMNS se debe a mutaciones raras en genes de la vía LEP/Mc, ya sea en homocigosis o heterocigosis^{28,29}.

Actualmente se prefiere hablar de OM para aludir a las formas mendelianas debidas a variantes patogénicas de genes implicados en la vía LEP/Mc, y reservar el término de obesidad sindrómica para aquellos casos que presentan trastornos del desarrollo neurológico y/o malformaciones congénitas^{30,31}.

Realmente, OMS y OMNS forman parte del mismo espectro de patologías hipotalámicas que afectan a la señalización de la saciedad³². Aunque la causa genética pueda estar bien definida, su expresividad clínica se ve influida por la interacción de múltiples variantes genéticas y factores ambientales, que en ocasiones pueden dar lugar a un perfil más cercano al de la obesidad común. De cualquier manera,

la OM se presenta habitualmente en la niñez, asociada a hiperfagia y a otros trastornos, especialmente neurológicos (que afectan al desarrollo y a la conducta), endocrinos y esqueléticos⁷.

En los casos de OMS es frecuente la obesidad precoz grave, así como una discapacidad intelectual cuya intensidad guarda relación con el grado de obesidad. A veces, es difícil distinguir entre OMS y OMNS, pues en la OMNS, además de afectar a genes de la vía LEP/Mc, incluye una panoplia de problemas de salud, entre los que se encuentran hipogonadismo hipogonadotrópico, hipotensión arterial, anomalías del comportamiento, colestasis y convulsiones; todos ellos encajan con la definición de OMS²⁹.

Las formas sindrómicas de obesidad generalmente siguen un patrón de herencia mendeliana, en su mayoría autosómico recesivo, aunque estudios recientes han revelado también patrones de herencia más complejos, tales como herencias trialélicas, oligogénicas, digénicas e impronta, así como la influencia de genes modificadores^{33,34}.

Esta heterogeneidad genética explica, en parte, la heterogeneidad clínica y la presentación pleiotrópica de estos síndromes. Por otra parte, la superposición de características clínicas, la variabilidad en la presentación y el bajo número de pacientes contribuyen a la complejidad de las clasificaciones y denominaciones, lo que a su vez dificulta el diagnóstico y manejo de estas patologías^{3,29}.

Cuadros clínicos obesidad monogénica sindrómica

Hasta el momento se han descrito 79 síndromes, de los que solo en 19 se ha aclarado completamente su genética y parcialmente en otros 11. Por otra parte, más de la mitad (53,4%) de estos síndromes no cuentan con un nombre específico, mientras que 11 tienen más de uno²⁹. Aunque algunos síndromes, como los de Bardet-Biedl y Prader-Willi, son bien conocidos, todos son considerados enfermedades raras o ultrarraras, si bien hay que considerar que la baja prevalencia de las OMS y OMNS se ven influidas por la escasa solicitud de pruebas genéticas en individuos obesos³⁵.

No es objeto de este artículo una revisión sistemática de los 79 síndromes descritos, aunque, a modo de ejemplo, se van a comentar las características más importantes de algunos de ellos:

1. *Síndrome de Bardet-Biedl*. Enfermedad ultrarrara, de herencia autosómica recesiva, de la que se han identificado variantes patogénicas en más de 24 genes diferentes. Se caracteriza por la asociación variable de distrofia retiniana, obesidad, polidactilia, anomalías genitourinarias y renales, problemas de aprendizaje e hipogonadismo, con un amplio espectro de otras manifestaciones leves. Aunque puede ser normopeso al nacer. La obesidad se desarrolla antes del año. Se debe a trastornos en el desarrollo y función de los cilios^{36,37}.
2. *Síndrome de Alström*. Al igual que el anterior, es una ciliopatía de presentación ultrarrara caracterizada por una afectación multisistémica que implica distrofia de conos y bastones, pérdida auditiva, obesidad, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, diabetes mellitus tipo 2, miocardiopatía dilatada (MCD) y disfunción renal y hepática progresiva^{38,39}.

3. *Síndrome de Cohen*. Se caracteriza por retraso del desarrollo, alteraciones cognitivo-conductuales, características dismórficas típicas, alteraciones endocrino-metabólicas y oftalmológicas. Típicamente presentan bajo peso al nacer para desarrollar obesidad central en la infancia³⁹.
4. *Osteodistrofia hereditaria de Albright*, se caracteriza por alteraciones esqueléticas, desarrollo psicomotor tardío, obesidad y pseudohipoparatiroidismo³⁹.
5. *Síndrome de microdelección 16p11.2*. Es la causa más frecuente de OMS y afecta a 1/2000 nacidos vivos. En ella se combina la obesidad temprana con alteraciones del desarrollo, dismorfismos y autismo³².
6. *Síndrome de Prader-Willi (SPW)*. Es una enfermedad rara caracterizada por obesidad precoz grave, hipogonadismo, rasgos dismórficos e hipotonía. Genéticamente es heterogénea, siendo la causa más frecuente la delección 15q11-q13 de origen paterno. También puede ocurrir por una disomía materna y más raramente por defectos de impronta en esta región^{32,40}. Cuando la afectación génica afecta al alelo de origen materno aparece el síndrome de Angelman, que comparte con el SPW la aparición de obesidad infantil.
7. *Síndrome de Cornelia de Lange*. En este caso, como en el anterior, la obesidad no siempre está presente ni es necesaria para definir el caso, aunque sí comparten la discapacidad intelectual

Obesidad Monogénica no sindrómica

Se han asociado más de 60 genes con OMNS. La mayoría pertenecen a la vía de señalización de la LEP/Mc que participa en la regulación de la conducta alimentaria¹⁸.

La prevalencia de la OM en pacientes europeos con obesidad severa es menor del 10%. Sin embargo, en algunas cohortes específicas, con alta tasa de endogamia, puede alcanzar el 60%¹⁸. Globalmente, la prevalencia de portadores de mutaciones monogénicas patógenas/probablemente patógenas es de 13,24%, 12 veces más frecuente en heterocigotos²⁸. Por otra parte, los estudios en gemelos han demostrado que la heredabilidad de la obesidad se encuentra entre el 40 y el 75%, dicho de otro modo, entre el 40 y 75% de la variación del índice de masa corporal (IMC) tiene un componente genético^{28,29}. En algunos estudios el rango se sitúa entre el 40 y 90% para gemelos y entre el 20-50% en estudios de familiares⁴¹.

1. *Deficiencia congénita de LEP*, afectación muy rara, de la que se han descrito 27 mutaciones, con patrones de herencia autosómico recesivo y autosómica aditiva/semidominante. Las mutaciones heterocigotas suelen presentar obesidad e hiperfagia, mientras que las homocigotas presentan también alteración inmunitaria (infecciones frecuentes) y alteraciones endocrinas (hipogonadismo hipogonadotrópico e hipotiroidismo)^{19,30,39}.
2. *Deficiencia de LEPR*. Este trastorno, autosómico recesivo, afecta aproximadamente a un millar de personas en Europa y se debe a variantes patógenas de LEPR, de las que se han identificado más de medio centenar. Su manifestación más frecuente es la ganancia extrema de peso en los primeros meses de vida junto

con hiperfagia e impulsividad hacia los alimentos, hipogonadismo hipogonadotrópico y disfunción neurológica y endocrino-metabólica⁴². A diferencia del cuadro anterior, los niveles de LEP son normales o están aumentados.

3. *Síndrome de deficiencia de POMC*. En este caso van a aparecer manifestaciones derivadas de la falta de ACTH y MSH. Se caracteriza por obesidad grave precoz, alteración de la pigmentación (pelo rojo y piel pálida) e insuficiencia suprarrenal. Se han identificado 40 mutaciones con un patrón de herencia fundamentalmente autosómico recesivo del que hay variantes homo y heterocigotas, en la que la expresividad clínica es incompleta^{43,44}.
4. *Deficiencia de proteína convertasa subtilisina kexina tipo 1 (PCK1)*. Esta familia de proteínas con función proteasa procesa preproteínas en proteínas activas. PCK1 y PCK2 intervienen en la transformación de POMC en los derivados de MSH, así como en el procesamiento de péptidos gástricos y proinsulina^{37,45}. Su deficiencia se manifiesta por obesidad, diarrea neonatal y déficits endocrinos.
5. *Deficiencia de MC3R*. Se han identificado 13 mutaciones con pérdida total o parcial de la función de este receptor. Se caracteriza por obesidad precoz e hiperfagia junto con crecimiento reducido y otras alteraciones endocrinas³⁰.
6. *Deficiencia MC4R*. Las mutaciones heterocigotas de MC4R afectan aproximadamente al 6% de los pacientes con obesidad grave precoz. Se han descrito unas 200 mutaciones que se heredan de manera codominante con expresividad y penetrancia variable. Su expresión, además de obesidad severa precoz e hiperfagia, incluye resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y aumento del crecimiento²⁴.
7. *MRAP2*. Se ha registrado decena y media de mutaciones del gen de la proteína accesoria 2 de MC2R. Su patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia incompleta. Presentan un grado de obesidad variable, con tendencia a la bulimia. En algunos casos hipertensión arterial, dislipemia y discapacidad intelectual³⁰.
8. *ADCY3*. Solo se han registrado siete mutaciones con patrón de herencia autosómico recesivo, que se han encontrado en unos doscientos casos.
9. *Alteración del desarrollo hipotalámico*. Mutaciones que afectan al desarrollo hipotalámico también van a originar obesidad grave precoz similar a las alteraciones de la vía leptina/melanocortina, a veces acompañadas de otras manifestaciones sindrómicas.
 - a. Variantes del factor de transcripción de mielina (MYT1L). Este factor participa en el desarrollo del hipotálamo³².
 - b. Mutaciones Trkβ y BDNF³⁷

¿Cuándo solicitar una prueba genética?^{23,46}

Las mutaciones de la vía LEP/Mc pueden afectar, dependiendo de su origen étnico, a entre el 5 y el 50% de los pacientes obesos. Por ello es importante definir protocolos estandarizados de cribado genético en pacientes con sospecha de OM³⁰:

1. Obesidad temprana grave (antes de los cinco años).

2. Hiperfagia o hambre insaciable o conductas de búsqueda de comida.
3. Trastornos del neurodesarrollo.
4. Trastornos metabólicos/endocrinos (diabetes mellitus, resistencia a la insulina, dislipemia, hipertensión arterial, arteriosclerosis subclínica, hígado graso no alcohólico, enfermedad cardiovascular).

Las Sociedades Europeas de Endocrinología y Endocrinología Pediátrica también recomiendan hacer test genéticos ante la aparición de obesidad antes de los cinco años junto con características de OM, en especial hiperfagia y/o antecedentes familiares de obesidad mórbida⁴⁷.

Para adultos no hay recomendaciones específicas y las usadas para niños son demasiado rígidas. Además, en los adultos la obesidad suele presentarse en edades más tardías y presentar factores confundentes por la mayor exposición a factores obesogénicos⁴⁸. Welling et al.⁴⁸ recomiendan modificar los criterios para realizar pruebas genéticas en adultos:

1. Considerar diferentes aspectos de la hiperfagia (aumento del apetito, disminución de la saciedad, atracones, ingesta nocturna de alimentos).
2. Extender el punto de corte para considerar la obesidad de aparición temprana a menores de 8 años para la OMNS y a menores de 16 para la OMS.
3. Valorar características específicas de la obesidad como diferencias de peso llamativas con familiares de primer grado y antecedentes de obesidad extrema o de aparición temprana.
4. Valorar otros rasgos de OMS (dismorfias, alteraciones del desarrollo, alteraciones endocrinas, retinianas, óseas).

Obesidad poligénica

Herencia y bases genéticas de la obesidad poligénica

La OP representa la forma más común de obesidad, y se caracteriza por la contribución de múltiples factores en su desarrollo, incluyendo los ambientales, epigenéticos y las variantes genéticas de numerosos genes. Se han identificado más de 1.100 loci asociados con OP (tabla 3)^{1,2,49}.

Para entender mejor la participación de la genómica en la obesidad común y la disociación entre los rasgos genéticos y su correlación epidemiológica, hay que tener en cuenta que la ingesta/ayuno está regulada por vías redundantes en la que se encuentran implicados genes comunes, muchos de ellos con efectos pleiotrópicos, modulados por el efecto epigenético, como ocurre por ejemplo con el gen *FTO*. Incluso en ocasiones, un mismo gen puede tener acciones contrapuesta en dos vías distintas. Por ejemplo, polimorfismo del gen *IRS1* (codifica el sustrato 1 del receptor de insulina) se asocia con obesidad, especialmente en hombres y paradójicamente, también se asocia con un perfil lipídico favorable y un menor riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria⁵⁰.

Por otra parte, los loci genéticos relacionados con la distribución de grasa muestran un marcado dimorfismo sexual; genes como *KLF14* y *IRS1* tienen efectos específicos según el sexo, y están relacionados con resistencia a la insulina y

la obesidad abdominal. Por otro lado, los estrógenos y sus receptores (como ER α) modulan la acumulación de grasa de forma diferente en hombres y mujeres. Las variantes genéticas que afectan estas rutas hormonales también contribuyen a las diferencias en la distribución del tejido adiposo⁵¹.

A pesar del avance en la identificación de variantes genéticas relacionadas con la obesidad, estas explican menos del 5% de la variación del IMC⁵², por lo que se han desarrollado puntuaciones de riesgo poligénico (PRS), que combinan el efecto de múltiples variantes para predecir la susceptibilidad individual a la obesidad, y facilitar estrategias específicas para una prevención personalizada⁵³.

Interacciones genético-ambientales

Esta interacción se realiza fundamentalmente a través de mecanismos epigenéticos, que van a modificar la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN y que pueden ser heredables; así como por el influjo del microbioma. Los principales mecanismos epigenéticos son:

• Metilación del ADN

La metilación del ADN es el mecanismo epigenético más estudiado en el contexto de la obesidad. Consiste en la adición de un grupo metilo a residuos de citosina, una de las bases nitrogenadas del ADN, especialmente cuando se encuentra seguida de una guanina (islas CpG)^{50,52,54}. Cuando esta metilación ocurre en regiones promotoras, puede inhibir la unión de factores de transcripción y reducir la expresión génica⁵⁵.

Así, por ejemplo, una mayor duración de la lactancia materna puede reducir la metilación CpG del promotor LEP en sangre periférica y se correlaciona de forma negativa con la LEP plasmática y el IMC⁵⁵. Por otra parte, se han encontrado diferencias en la metilación de islas CpG asociadas con el IMC en mujeres afroamericanas, lo que remarca la importancia de las diferencias raciales y de género en el impacto producido por el medio ambiente⁵⁶.

• Modificaciones de histonas

Las histonas ayudan a compactar el ADN en la cromatina, y su modificación puede influir en la expresión génica, y alterar la estructura y accesibilidad de la cromatina⁵⁷. Enzimas como metiltransferasas, desmetilasas, acetiltransferasas y desacetilasas, modulan estos procesos^{52,58}.

Estas modificaciones afectan genes implicados en la adipogénesis (*Pref-1*, *aP2* y *PPARG*) y en el control del apetito (*NPY* y *POMC*). Por ejemplo, las dietas altas en grasas pueden alterar la acetilación de histonas y contribuir al desarrollo de obesidad⁵².

• ARN no codificantes

Los ARN no codificantes son moléculas de ARN que no se traducen en proteínas, pero que regulan la expresión de genes clave. Los de mayor relevancia funcional y más estudiados en el contexto de la obesidad, son los microARN (miARNs) y los ARN no codificantes largos (lncARN). Su silenciamiento podría conducir a la reducción de adipogénesis, la

Tabla 3 Principales genes implicados en la Obesidad Poligénica. Las filas sombreadas corresponden a los más importantes

Gen	Características
ABCC8 (ATP Binding Cassette Subfamily C Member 8)	Regula la liberación de insulina y está asociado con la obesidad y la diabetes tipo 2.
ADIPOR1 (Adiponectin Receptor 1)	Regulan el metabolismo de las grasas y la glucosa.
ADIPOR2 (Adiponectin Receptor 2)	
APOA2 (Apolipoprotein A-II)	Relacionado con la predisposición a la obesidad, particularmente con el riesgo de obesidad abdominal.
BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)	Codifica una proteína fundamental en la regulación del apetito, la saciedad y el comportamiento alimentario.
CNR1 (Cannabinoid Receptor 1)	Su activación estimula el hambre y aumenta el consumo de alimentos.
FST (Follistatin)	Regula la acción de las proteínas morfogenéticas óseas. Está asociada con la obesidad y la distribución de grasa.
FTO (Fat Mass and Obesity-Associated Gene)^*	<i>FTO</i> codifica una proteína involucrada en la regulación del metabolismo de la grasa y la energía. Se relaciona con el consumo de alimentos, particularmente de alimentos con alta densidad calórica. Es modificado por el comportamiento alimentario y el nivel de actividad física.
GHR (Growth Hormone Receptor)	Está implicado en el crecimiento y desarrollo corporal.
GHLR (Ghrelin)	Su activación estimula el apetito.
GIPR (Gastric Inhibitory Polypeptide Receptor)*	<i>GIPR</i> es un receptor para el GIP, una incretina que regula la liberación de insulina y el metabolismo de la glucosa. Las variantes de este gen están asociadas con la obesidad y la diabetes tipo 2.
HNF4A (Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha)	<i>HNF4A</i> está implicado en la regulación de la función hepática y en la homeostasis de la glucosa.
HSD11B1 (Hydroxysteroid 11-Beta Dehydrogenase 1)	Codifica una enzima activadora del cortisol. Está implicado en la regulación del metabolismo, el almacenamiento de grasa y el apetito. Se ha asociado con la obesidad central.
IRS1 (Insulin Receptor Substrate 1)	Codifica una proteína involucrada en la señalización de la insulina. Se asocian con la obesidad y la resistencia a la insulina.
KLF14 (Kruppel-Like Factor 14)	Implicado en regulación de la homeostasis energética y en el control de la grasa visceral.
LEP (Leptin) y LEPR (Leptin Receptor)	Implicados en la regulación del apetito y la energía.
MC3R (Melanocortin 3 Receptor)*	
MC4R (Melanocortin 4 Receptor)*	
NRXN3 (Neurexin 3)	Está involucrado en la sinapsis neuronal y la señalización en el cerebro. Su mecanismo de acción no está aclarado.
PCSK1 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type1)	Implicado en la gestión de los péptidos POMC.
POMC (Proopiomelanocortin)*	Regula la producción de hormonas que afectan el apetito y el gasto energético. Las variantes de POMC pueden contribuir tanto a la obesidad monogénica como a la poligénica.
PPARG (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma)	Codifica un receptor nuclear que regula la diferenciación y el almacenamiento de las células adiposas y que además juega un papel importante en la regulación de la sensibilidad a la insulina y en el metabolismo de los ácidos grasos. Está asociadas con la obesidad central y con la resistencia a la insulina.
PRDM16 (PR Domain Containing 16)*	Involucrado en la formación de tejido adiposo marrón.
SH2B1 (SH2B Adaptor Protein 1)	Adaptador en las vías de señalización que son activadas por la leptina, la insulina y otros factores relacionados con el control del apetito.
SLC16A11 (Solute Carrier Family 16 Member 11)	Transportadores de solutos relevante para el metabolismo de los lípidos, asociado con el riesgo de obesidad y la diabetes tipo 2.
SLC22A1 (Solute Carrier Family 22 Member 1)	
SLC30A8 (Solute Carrier Family 30 Member 8)	Implicado en el transporte de zinc en las células. Se ha asociado con el riesgo de obesidad y diabetes tipo 2 debido a su influencia en la función de las células pancreáticas β .

Tabla 3 (continuación)

Gen	Características
TBC1D1 (TBC1 Domain Family Member 1)*	Implicado en la regulación del transporte de glucosa y en la sensibilidad a la insulina.
TMEM18 (Transmembrane Protein 18)	Está involucrado en el desarrollo de las células adiposas.
TRIB3 (Tribbles Pseudokinase 3)	Comprometido en la regulación del metabolismo energético y en la resistencia a la insulina.
UCP1 (Uncoupling Protein 1)	Implicado en la termogénesis y el metabolismo de las grasas.
VDR (Vitamin D Receptor)	Participa en el metabolismo óseo, la homeostasis del calcio y en la regulación del metabolismo lipídico.
XK (X-linked Kx blood group)	Implicado en la regulación del transporte de glucosa y en la respuesta del cuerpo al metabolismo energético.
ZNF608 (Zinc Finger Protein 608)*	Asociado con la obesidad, la adipogénesis y la distribución de grasa corporal. Aunque su función exacta aún se está investigando.

* Ggenes más importantes.

acumulación de triglicéridos, alteraciones del IMC y procesos inflamatorios^{52,58}.

- Microbiota

La microbiota intestinal también actúa tanto como modulador epigenético mediante la acción de ácidos grasos de cadena corta (derivados de bacterias), sobre los receptores de ácidos grasos libres, como en la reprogramación epigenética mediada por los mecanismos anteriormente mencionados. Ello respalda la hipótesis de que intervenciones dietéticas para modificar la composición microbiana puede mejorar la inflamación asociada a la obesidad, así como la resistencia a insulina⁵⁹⁻⁶¹.

Otras acciones de la microbiota tiene lugar a través de la activación de los receptores Toll-Like de las células dendríticas, participando en la respuesta inflamatoria relacionada con la resistencia a la insulina, el hígado graso no alcohólico o con el síndrome metabólico; y a través del eje neuroendocrino representado por el nervio vago y por la regulación endocrina mediada por péptidos como GLP-1 o el péptido YY^{59,62}.

De la genética a la clínica: implicaciones en la prevención y tratamiento

Los avances en genética están dirigiéndose hacia la prevención y el tratamiento de la obesidad desde un enfoque personalizado. Conocer el genotipo de un paciente podría permitir un diagnóstico preciso del tipo de obesidad y orientar estrategias individualizadas en el marco de la medicina de precisión.

- Transmisión transgeneracional

Las modificaciones epigenéticas inducidas por la obesidad parental pueden transmitirse a la descendencia, aumentando el riesgo de obesidad infantil, mediante un mecanismo de herencia epigenética transgeneracional^{54,63,64}.

Numerosos estudios han demostrado asociación entre la obesidad materna y la de la descendencia⁵⁰. Las dietas ricas

en grasas y bajas en proteínas durante el embarazo provocan alteraciones epigenéticas en ciertos genes, como *PPARG*, *IGF2*, *GLUT4* y *C/EBPB*, que conducen a la obesidad y a comorbilidades relacionadas en la descendencia⁵².

- Nutrientes moduladores de la epigenética

Diferentes nutrientes tienen la capacidad de modular la metilación del ADN y otros mecanismos epigenéticos. Entre ellos se encuentran folatos y vitaminas del grupo B, los ácidos grasos omega-3 o los polifenoles^{57,60}.

- Reprogramación celular como estrategia terapéutica:

Se está investigando la reprogramación epigenética como herramienta para alterar la expresión de genes asociados a la obesidad, con el objetivo de revertir el fenotipo metabólico asociado a la obesidad, reduciendo la adiposidad y mejorando los perfiles metabólicos^{57,65}.

También se están desarrollando fármacos con efecto sobre la metilación del ADN y modificación de histonas, como los inhibidores de la ADN metiltransferasa (DNMT) y los inhibidores de histona deacetilasas (HDAC)⁶⁶.

- Tecnologías avanzadas para estudiar modificaciones epigenéticas⁵⁷:

Hay un gran desarrollo de técnicas de nueva generación aplicadas fundamentalmente a la investigación de la participación epigenética, entre los que destacan:

- Secuenciación de ARN de célula única (scRNA-seq)⁶⁶.
- Inmunoprecipitación de cromatina (ChIP-seq): se aplica para investigar las modificaciones de histonas y la unión de factores de transcripción en loci genómicos específicos^{53,66}.
- Secuenciación por bisulfito de representación reducida (scRRBS).
- Edición epigenética con CRISPR-Cas9: modifica reguladores epigenéticos específicos y estudiar sus efectos sobre la plasticidad celular y la mutagénesis dirigida.

- Ensayo de desplazamiento de movilidad electroforética (EMSA): analiza las interacciones proteína-ADN para identificar los factores de transcripción implicados en la regulación epigenética.
- Medicina de precisión para la pérdida de peso:

Las intervenciones conductuales (dieta, ejercicio) pueden optimizarse considerando marcadores genéticos y genómicos, ciertos SNPs podrían ayudar a ajustar dietas o adaptar la intensidad del tratamiento.

Los portadores de algunas variantes, como en el gen MTIF3⁶⁷, que codifica una proteína esencial para el equilibrio energético mitocondrial, parecen beneficiarse más de las intervenciones en el estilo de vida que los no portadores, mientras que los portadores de alelos de riesgo de obesidad en FTO presentan mayor pérdida de peso con una dieta alta en proteínas⁶⁷.

Otra aportación de la medicina de precisión, ligada a la farmacogenómica, es identificar qué personas van a presentar obesidad como efecto adverso de los fármacos utilizados (como anticácidos, antidepresivos o corticoides) en otros procesos patológicos⁶⁸.

No obstante, aún se necesitan más investigaciones para poder aplicar estos marcadores en la práctica clínica.

Pruebas genéticas directas al consumidor (DTC-GT)

Varias empresas ofrecen pruebas genéticas para personalizar la dieta o los programas de pérdida de peso. Sin embargo, la validez de estas pruebas es cuestionable, y sociedades científicas han mostrado preocupación por su uso sin asesoramiento profesional, señalando que, hasta la fecha, carecen de evidencia⁶⁹.

Dentro de este tipo de pruebas se encuentran los test nutrigenómicos, utilizados para elaborar planes dietéticos a partir de un conjunto limitado de marcadores genéticos. Si bien existe evidencia de que las interacciones entre genes y dieta afectan la salud metabólica, los hallazgos suelen ser específicos de ciertas poblaciones o variantes genéticas y podrían no ser universalmente aplicables. Se necesita más investigación para comprender mejor estas interacciones y desarrollar estrategias de nutrición personalizada basadas en perfiles genéticos⁷⁰.

Perspectivas

La integración de datos «ómicos» (genómica, epigenómica, transcriptómica y proteómica) tiene un papel fundamental en la evaluación de las intervenciones dietéticas y la comprensión de las interacciones entre dieta y genes⁷⁰. Su desarrollo podría ayudar a establecer estrategias de prevención y tratamiento personalizadas, especialmente en individuos con mayor susceptibilidad genética, si bien presenta un desafío importante dada la complejidad y heterogeneidad de los sistemas biológicos⁵⁷.

De otro lado, se están desarrollando herramientas de inteligencia artificial (IA) y Aprendizaje Automático (AA) que integran grandes conjuntos de datos ómicos y patrones dietéticos que en un futuro permitirán el diseño de planes dietéticos personalizados basados en datos genéticos individuales⁷⁰.

Conclusiones

Las obesidades monogénicas y sindrómicas son enfermedades raras caracterizadas por obesidad precoz, hiperfagia, dismorfismos y alteraciones orgánicas entre las que destacan las neurológicas. Si bien no suelen ser campo del MF este sí debe conocer el funcionamiento del eje LEP/Mc por sus implicaciones en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y el desarrollo de las terapias actuales.

La OP es un trastorno multifactorial complejo, resultado de la interacción entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Los avances en genética y epigenética han permitido identificar numerosos genes, así como mecanismos clave y potenciales dianas terapéuticas, lo que abre nuevas posibilidades para la prevención y el tratamiento de la obesidad desde Atención Primaria. La implementación de herramientas genómicas y epigenéticas en la práctica clínica, como el uso de biomarcadores, tecnologías ómicas y estrategias nutricionales personalizadas, representa un avance significativo en la medicina de precisión para el manejo de la obesidad. Sin embargo, aún se requiere mayor investigación al respecto para su aplicación en la práctica clínica.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Declaración de la IA generativa y las tecnologías asistidas por IA en el proceso de escritura

De forma puntual, con objeto de mejorar algún aspecto de la redacción se ha utilizado ChatGPT. Tras utilizar dicha herramienta los autores revisaron y editaron el contenido según necesidad, asumiendo la plena responsabilidad del contenido de la publicación.

Consideraciones éticas

Este trabajo no ha comportado experimentación animal, ni intervienen pacientes o sujetos humanos. No es un ensayo clínico. Todos los datos mostrados en las figuras y tablas incluidas en el manuscrito se recogen en el apartado de resultados y las conclusiones.

Conflicto de intereses

El primer firmante ha realizado trabajos de docencia y asesoramiento para la industria farmacéutica y organismos oficiales, sin condicionar ningún conflicto de intereses para este trabajo.

Bibliografía

1. Saeed S, Bonnefond A, Froguel P. Obesity: exploring its connection to brain function through genetic and genomic perspectives. *Mol Psychiatry*. 2024;30:651–8.
2. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23:120–33.

3. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020;151:11–21.
4. Contreras-Chavez GG, Estrada JA, Contreras I. Changes in Appetite Regulation-Related Signaling Pathways in the Brain of Mice Supplemented with Non-nutritive Sweeteners. *J Mol Neurosci.* 2021;71:1144–55.
5. Salvador J, Frühbeck G. Regulación de la ingesta alimentaria: una perspectiva clínica. *Endocrinol Nutr.* 2005;52.
6. Carranza Quispe LE. Fisiología del apetito y el hambre. *Enfermería Investiga, Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión.* 2016;1:117–23.
7. González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, Padilla López CA, García García I. Obesidad monogénica humana: papel del sistema leptina-melanocortina en la regulación de la ingesta de alimentos y el peso corporal en humanos. *Anales Sis San Navarra.* 2012;35:285–93.
8. Al Zein M, Akomolafe AF, Mahmood FR, Khayrat A, Sahebkar A, Pintus G, et al. Leptin is a potential biomarker of childhood obesity and an indicator of the effectiveness of weight-loss interventions. *Obes Rev.* 2024;25:e13807.
9. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and Obesity Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci.* 2020;21.
10. Engin A. Adiponectin Resistance in Obesity: Adiponectin Leptin/Insulin Interaction. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:431–62.
11. Mendoza-Herrera K, Florio AA, Moore M, Marrero A, Tamez M, Bhupathiraju SN, et al. The Leptin System and Diet: A Mini Review of the Current Evidence. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:749050.
12. Sinkiewicz-Darol E, Adamczyk I, Lubiach K, Pilarska G, Twarużek M. Leptin in Human Milk-One of the Key Regulators of Nutritional Programming. *Molecules.* 2022;27.
13. Stefanakis K, Upadhyay J, Ramirez-Cisneros A, Patel N, Sahai A, Mantzoros CS. Leptin physiology and pathophysiology in energy homeostasis, immune function, neuroendocrine regulation and bone health. *Metabolism.* 2024;156056.
14. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:585887.
15. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism.* 2015;64:13–23.
16. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, Okazaki T, et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem.* 1995;270:27728–33.
17. Besci Ö, Fırat SN, Özen S, Çetinkaya S, Akın L, Kör Y, et al. A National Multicenter Study of Leptin and Leptin Receptor Deficiency and Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108:2371–88.
18. Saeed S, Arslan M, Manzoor J, Din SM, Janjua QM, Ayesha H, et al. Genetic Causes of Severe Childhood Obesity: A Remarkably High Prevalence in an Inbred Population of Pakistan. *Diabetes.* 2020;69:1424–38.
19. von Schnurbein J, Zorn S, Nunziata A, Brandt S, Moepps B, Funcke JB, et al. Classification of Congenital Leptin Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109:2602–16.
20. Sofia G, Alexia K, Andrea Paola R-G, Maria R, Anne-Lise de L, Iason T, et al. Metabolic Association between Leptin and the Corticotropin Releasing Hormone. *Endocrine. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19:458–66.
21. Saxton RA, Caveney NA, Moya-Garzon MD, Householder KD, Rodriguez GE, Burdsall KA, et al. Structural insights into the mechanism of leptin receptor activation. *Nat Commun.* 2023;14:1797.
22. Wang W, Guo DY, Lin YJ, Tao YX. Melanocortin Regulation of Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:683.
23. Andrés M, Armeno M, Alonso E, Braslavsky D, Garrido V, González X, et al. Obesidad monogénica: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Medicina (Buenos Aires).* 2024;84:1191–205.
24. Farooqi S. Obesity and thinness: insights from genetics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2023;378(1888):20220205.
25. Freire RH, Alvarez-Leite JI. Appetite control: hormones or diet strategies? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020;23:328–35.
26. Flier JS, Ahima RS. Leptin physiology and pathophysiology: knowns and unknowns 30 years after its discovery. *J Clin Invest.* 2024;134:e174595.
27. Picó C, Palou M, Pomar CA, Rodríguez AM, Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23:13–30.
28. Dosda S, Renard E, Meyre D. Sequencing methods, functional characterization, prevalence, and penetrance of rare coding mutations in panels of monogenic obesity genes from the leptin-melanocortin pathway: A systematic review. *Obes Rev.* 2024;25:e13754.
29. Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev.* 2017;18:603–34.
30. Renard E, Thevenard-Berger A, Meyre D. Medical semiology of patients with monogenic obesity: A systematic review. *Obes Rev.* 2024;25:e13797.
31. Dubern B, Mosbah H, Pigeire M, Clément K, Poitou C. Rare genetic causes of obesity: Diagnosis and management in clinical care. *Annales d'Endocrinologie.* 2022;83:63–72.
32. Faccioli N, Poitou C, Clément K, Dubern B. Current Treatments for Patients with Genetic Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2023;15:108–19.
33. Gnanasekaran H, Chandrasekhar SP, Kandeegan S, Periyasamy P, Bhende M, Khetan V, et al. Mutation profile of Bardet-Biedl syndrome patients from India: Implicative role of multiallelic rare variants and oligogenic inheritance pattern. *Clin Genet.* 2023;104:443–60.
34. Almansoori S, Alsters SI, Yiorakas AM, Nor Hashim NA, Walters RG, Chahal HS, et al. Oligogenic inheritance in severe adult obesity. *Int J Obes (Lond).* 2024;48:815–20.
35. Fitch AK, Malhotra S, Conroy R. Differentiating monogenic and syndromic obesities from polygenic obesity: Assessment, diagnosis, and management. *Obes Pillars.* 2024;11:100110.
36. Muller J, Zacchia M. Síndrome de Bardet-Biedl: Enciclopedia de Orphanet. Orphanet. 2021 [consultado 01 Ene 2025]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/110?name=síndrome%20de%20Bardet-Biedl&mode=name>.
37. Concepción-Zavaleta MJ, Quiroz-Aldave JE, Durand-Vásquez MDC, Gamarra-Osorio ER, Valencia de la Cruz JDC, Barrueto-Callirgos CM, et al. A comprehensive review of genetic causes of obesity. *World J Pediatr.* 2024;20:26–39.
38. Orphanet: PM. Síndrome de Alström: Enciclopedia de Orphanet;. 2019 [consultado 01 Ene 2025]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/64?name=Síndrome%20de%20Alström&mode=name>.
39. Bea-Mascato B, Valverde D. Genotype-phenotype associations in Alström syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Med Genet.* 2023;61:18–26.
40. Driscoll DJMJ, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. En: Adam MPFJ, Mirzaa GM, editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1998 Oct 6. p. 1993–2024.
41. Elks CE, Den Hoed M, Zhao JH, Sharp SJ, Wareham NJ, Loos RJ, et al. Variability in the Heritability of Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Regression. *Front Endocrinol.* 2012;3:29.
42. Dehghani MR, Mehrjardi MYV, Dilaver N, Tajamolian M, Enayati S, Ebrahimi P, et al. Potential role of gender specific

- effect of leptin receptor deficiency in an extended consanguineous family with severe early-onset obesity. *Eur J Med Genet*. 2018;61:465–7.
43. Gregoric N, Groselj U, Bratina N, Debeljak M, Zerjav Tansek M, Suput Omladic J, et al. Two Cases With an Early Presented Proopiomelanocortin Deficiency-A Long-Term Follow-Up and Systematic Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:689387.
44. van der Valk ES, Kleinendorst L, Delhanty PJD, van der Voorn B, Visser JA, van Haelst MM, et al. Obesity and Hyperphagia With Increased Defective ACTH: A Novel POMC Variant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:e3699–704.
45. Yeo GSH, Chao DHM, Siegert AM, Koerperich ZM, Ericson MD, Simonds SE, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: From discovery to obesity therapy. *Mol Metab*. 2021;48:101206.
46. Siddiqui J, Kinney CE, Han JC. The Genetics of Obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2024;71:897–917.
47. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:709–57.
48. Welling MS, Mohseni M, Meeusen REH, de Groot CJ, Boon MR, Kleinendorst L, et al. Clinical phenotypes of adults with monogenic and syndromic genetic obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2024;32:1257–67.
49. Vourdoupma A, Paltoglou G, Charmandari E. The Genetic Basis of Childhood Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15.
50. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. Recent Advances in Human Genetics and Epigenetics of Adiposity: Pathway to Precision Medicine? *Gastroenterology*. 2017;152:1695–706.
51. Lumish HS, O'Reilly M, Reilly MP. Sex Differences in Genomic Drivers of Adipose Distribution and Related Cardiometabolic Disorders: Opportunities for Precision Medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:45–60.
52. Trang K, Grant SFA. Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24:775–93.
53. Aleksandrova K, Egea Rodrigues C, Floegel A, Ahrens W. Omics Biomarkers in Obesity: Novel Etiological Insights and Targets for Precision Prevention. *Curr Obes Rep*. 2020;9:219–30.
54. Panera N, Mandato C, Crudele A, Bertrando S, Vajro P, Alisi A. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1006008.
55. Rajamoorthi A, LeDuc CA, Thaker VV. The metabolic conditioning of obesity: A review of the pathogenesis of obesity and the epigenetic pathways that “program” obesity from conception. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1032491.
56. Taylor JY, Huang Y, Zhao W, Wright ML, Wang Z, Hui Q, et al. Epigenome-wide association study of BMI in Black populations from InterGEN and GENOA. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31:243–55.
57. Li RL, Kang S. Rewriting cellular fate: epigenetic interventions in obesity and cellular programming. *Mol Med*. 2024;30:169.
58. Mahmoud AM. An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. *Int J Mol Sci*. 2022;23:1341.
59. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:747–56.
60. Voruganti VS. Precision Nutrition: Recent Advances in Obesity. *Physiology (Bethesda)*. 2023;38:42–50.
61. Louwies T, Johnson AC, Orock A, Yuan T, Greenwood-Van Meerveld B. The microbiota-gut-brain axis: An emerging role for the epigenome. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245:138–45.
62. Longo S, Rizza S, Federici M. Microbiota-gut-brain axis: relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes. *Acta Diabetol*. 2023;60:1007–17.
63. Gharipour M, Craig JM, Stephenson G. Epigenetic programming of obesity in early life through modulation of the kynurenine pathway. *Int J Obes (Lond)*. 2025;49:49–53.
64. Núñez-Sánchez M, Jiménez-Méndez A, Suárez-Cortés M, Martínez-Sánchez MA, Sánchez-Solís M, Blanco-Carnero JE, et al. Inherited Epigenetic Hallmarks of Childhood Obesity Derived from Prenatal Exposure to Obesogens. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:4711.
65. Cheng Z, Zheng L, Almeida FA. Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond. *J Nutr Biochem*. 2018;54:1–10.
66. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019;29:1028–44.
67. McCaffery JM. Precision behavioral medicine: Implications of genetic and genomic discoveries for behavioral weight loss treatment. *Am Psychol*. 2018;73:1045–55.
68. Tillman EM, Mertami S. Precision medicine to identify, prevent, and treat pediatric obesity. *Pharmacotherapy*. 2024;44:939–47.
69. Drabsch T, Holzapfel C. A Scientific Perspective of Personalised Gene-Based Dietary Recommendations for Weight Management. *Nutrients*. 2019;11:617.
70. Singar S, Nagpal R, Arjmandi BH, Akhavan NS. Personalized Nutrition: Tailoring Dietary Recommendations through Genetic Insights. *Nutrients*. 2024;16:2673.