



**EL ANÁLISIS DE CF EN ENDOCRINOLOGÍA** El gen Plexin D1 era conocido por intervenir en la construcción de los vasos sanguíneos. Ahora, un equipo de la Universidad de Duke, en Carolina del Norte (Estados Unidos), le ha dado la responsabilidad de ser uno de los genes que decide dónde se acumula la grasa corporal: en la zona abdominal (fenotipo "manzana") o en las caderas, muslos y glúteos (fenotipo "pera"). A largo plazo, dicen los expertos, podría llegar al desarrollo de dianas terapéuticas

# Eres 'manzana' o 'pera' según el gen Plexin D1

**ANA CALLEJO MORA**

ana.callejo@unidadeditorial.es  
Investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Duke, en Carolina del Norte (Estados Unidos), coordinados por el profesor de Genética Molecular John Rawls, han descubierto que un gen, llamado Plexin D1 y conocido por dar instrucciones para construir vasos sanguíneos, controlaría los lugares donde la grasa es almacenada y revelaría cómo se forman las células de la grasa, o adipocitos. Así lo indica un estudio en animales publicado en el último número del *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

En otro estudio publicado en *Nature* en febrero, el equipo de Dmitry Shungin, del Departamento de Salud Pública de la Universidad de Umea, en Suecia, realizó un metaanálisis en humanos para intentar caracterizar los determinantes genéticos que contribuyen a las variaciones que existen en la distribución de la grasa corporal. En esta investigación se analizaron más de 224.000 sujetos y se describían casi 70 loci distintos (algunas localizaciones ya previamente descritas) que podrían estar implicados en las diferencias metabólicas entre individuos, entre ellos el gen Plexin D1. En términos más sencillos, este gen parece ser uno de los implicados en determinar que el fenotipo individual sea "manzana" o "pera".

"En el fenotipo *manzana* la grasa se *equivoca*, y en lugar de acumularse subcutáneamente en zonas como las caderas - como sucede en el fenotipo *pera* - para emplearse como reserva energética, se infiltra alrededor de las vísceras, en la zona abdominal", resume a CF Albert Goday, vicepresidente de la Sociedad Es-

## LOS RIESGOS DEL ACÚMULO DE GRASA VISCERAL

Características del fenotipo *manzana*, que acumula la grasa alrededor de las vísceras.

En el fenotipo *manzana* la grasa se infiltra alrededor de las vísceras, en la zona abdominal.

El acúmulo de grasa visceral confiere un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes tipo 2.

Una forma cuantitativa de medir la distribución de la grasa es el índice cintura/cadera.

Conviene intervenir en estas personas para generar un balance energético negativo.

Tratar con dieta mediterránea daría muy buenos resultados.

Los lácteos que consuman estos individuos deben ser desnatados.

A estos pacientes también hay que recomendarles la práctica de ejercicio físico.



Fuente: elaboración propia.

pañola para el Estudio de la Obesidad (Seedo) y jefe de la Sección de Endocrinología del Hospital del Mar, en Barcelona.

"Los investigadores de Duke utilizaron peces cebra *knock out* que no presentaban dicho gen y compararon su distribución de la grasa corporal con peces cebra genéticamente nor-

males (*wild type*). Vieron que los que carecían del gen Plexin D1 tenían menos grasa abdominal o visceral. Además, también observaron que el animal sin este gen presentaba un mejor manejo de la glucosa, de manera que dicho gen puede estar implicado en el desarrollo de resistencia a la insulina", explica Gabriela

Guzmán Martínez, miembro de la Sociedad Española de Cardiología y del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario La Paz, de Madrid.

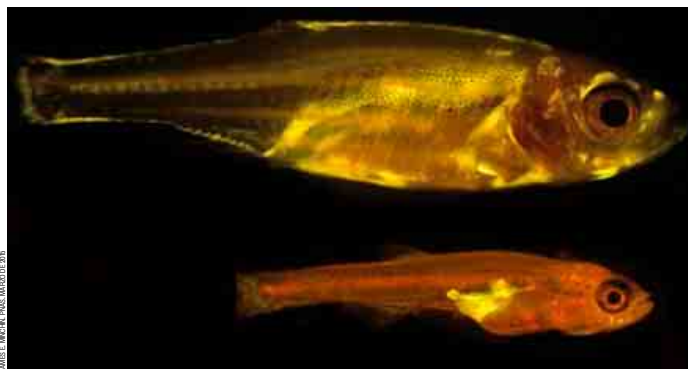
Según Guzmán, "se sabe que, independientemente de la cantidad de grasa, su distribución corporal es un predictor del riesgo cardiovascular. Así, el acúmulo de

grasa abdominal, o fenotipo *manzana*, confiere un mayor riesgo de presentar resistencia a la insulina (diabetes tipo 2) y enfermedades cardiovasculares que el acúmulo de grasa periférico, o fenotipo *pera*, en el cual el acúmulo de grasa se realiza más en la región de caderas, muslos y glúteos". Una forma cuantitativa de medir esta distribución de grasa es el índice cintura/cadera. Un índice más alto es indicativo de acúmulo abdominal de grasa, mientras que un índice menor confiere menos riesgo de padecer diabetes tipo 2, hipertensión arterial y dislipemia.

■ El siguiente paso sería ver cómo se regulan los genes y si hay factores modificables

¿Qué aplicaciones prácticas podría tener este hallazgo? "El conocimiento de las rutas genéticas y metabólicas permitirá, en un futuro, poder establecer nuevas dianas terapéuticas, ya sean farmacológicas o incluso genéticas", especifica Guzmán. Sin embargo, "estamos en la punta del iceberg. Seguramente haya más genes implicados. El siguiente paso en la investigación sería ver cómo esos genes se regulan y qué factores modificables podrían estar implicados. Uno de ellos podría ser la dieta", comenta Elena Alonso, profesora de Nutrición y vicedecana de la Facultad de Farmacia de la Universidad CEU San Pablo, de Madrid. Goday recalca que "estamos hablando de enfermedades poligénicas (las patologías cardiovasculares y la diabetes), por tanto, la solución no va a venir de un único gen".

La profesora del CEU ad-



**Modelo animal de pez cebra.** Las zonas teñidas de color amarillo destacan la localización de las células de la grasa, o adipocitos, en este par de peces cebra. En el pez adulto de la parte superior de la imagen, que mide aproximadamente 10 milímetros, la grasa se deposita en todo el cuerpo, sobre todo subcutáneamente en los costados. El pez cebra de la parte inferior de la imagen, más joven y de 4,5 milímetros de tamaño, sólo tiene adiposidad en el abdomen y alrededor de éste. Gracias al estudio de estos animales, los investigadores de la Universidad de Duke han descubierto que un gen llamado Plexin D1 controla dónde se almacena la grasa y cómo se forman los adipocitos.

## EN 5 IDEAS

### 1. VARIAS FUNCIONES

El gen Plexin D1, conocido por dar instrucciones para construir vasos sanguíneos, controlaría los lugares donde la grasa es almacenada y revelaría cómo se forman los adipocitos.

### 2. UNA EQUIVOCACIÓN

En el fenotipo *manzana* la grasa se *equivoca*, y en vez de acumularse subcutáneamente en zonas como las caderas como reserva energética, se infiltra alrededor de las vísceras.

### 3. RESISTENCIA A LA INSULINA

El pez cebra sin el gen Plexin D1 presentaba un mejor manejo de la glucosa, de manera que dicho gen puede estar implicado en el desarrollo de resistencia a la insulina.

### 4. ÍNDICE CINTURA/CADERA

Un índice cintura/cadera más alto es indicativo de acúmulo abdominal de grasa, mientras que un índice menor confiere menos riesgo de diabetes tipo 2, hipertensión y dislipemia.

### 5. DIETA MEDITERRÁNEA

El objetivo para los pacientes con fenotipo "manzana" es corregir el sobrepeso u obesidad y reducir el riesgo cardiovascular. Se puede intervenir con la dieta mediterránea.

vierte de que "en algunas ocasiones este tipo de estudios generan expectativas que no cumplen. Es lo que sucedió con el gen Ob, descrito en obesidad hace unos 20 años".

### CORREGIR EL SOBREPESO

En la práctica clínica el objetivo para los pacientes con fenotipo "manzana" es corregir el sobrepeso u obesidad y reducir el riesgo cardiovascular, indica Alonso. "Conviene intervenir en estas personas para generar un balance energético negativo y que pierdan peso. De hecho, el tratamiento con dieta mediterránea daría muy buenos resultados. El estudio *Predimed* ya ha demostrado que este patrón alimentario reduce el número de episodios cardiovasculares en pacientes de alto riesgo cardiaco. También hay que fomentar la práctica de ejercicio físico en estas personas".