



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

**IDENTIFICACIÓN DE POLIMORFISMOS EN LOS
GENES *FTO*, *MC4R* Y *PCSK1* ASOCIADOS A LA
OBESIDAD EN LA POBLACIÓN INFANTIL Y
ADULTA MEXICANA.**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTORA EN CIENCIAS

P R E S E N T A:

BIOL. MARISELA VILLALOBOS COMPARÁN

**DIRECTOR DE TESIS: DR. SAMUEL CANIZALES
QUINTEROS**

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Esta tesis se realizó en la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Samuel Canizales Quinteros por su apoyo, confianza y enseñanzas en la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Ramón M. Coral Vázquez y al Dr. Carlos A. Aguilar Salinas por formar parte de mi comité tutorial, así como por su valiosa asesoría durante la realización de este proyecto.

A la Dra. María Teresa Tusié Luna jefa del Laboratorio de Biología Molecular y Medicina Genómica en donde fue realizado el presente trabajo experimental.

Al Biol. Salvador Ramírez por su apoyo en el área técnica.

A todos mis compañeros del Laboratorio 3 en la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica.

A los miembros del jurado Dr. Daniel Piñero Dalmau, Dr. Samuel Canizales Quinteros, Dra. Martha E. Pérez Armendáriz, Dr. Enrique Hong Chong y Dr. Miguel Cruz por su asesoría en la escritura de este trabajo.

Dedicatorias

ÍNDICE GENERAL

INDICE DE FIGURAS.....	8
INDICE DE TABLAS.....	9
INDICE DE SUPLEMENTOS.....	10
ABREVIATURAS.....	12
1. RESUMEN.....	14
2. ABSTRACT.....	15
3. INTRODUCCIÓN.....	16
3.1 Definición de la obesidad.....	16
3.2 Diagnóstico de la obesidad.....	16
3.3 Epidemiología de la obesidad.....	18
3.4 La obesidad y el tejido adiposo.....	19
3.5 Consecuencias clínico-metabólicas de la obesidad.....	21
3.5.1 Resistencia a la insulina (RI).....	21
3.5.2 Síndrome metabólico (SM).....	22
3.6 Etiología de la obesidad.....	23
3.6.1 Factores ambientales.....	24
3.6.2 Factores genéticos.....	24
3.6.2.1 Obesidad monogénica.....	25
3.6.2.2 Obesidad poligénica.....	25
3.7 Estrategias para la identificación de genes de susceptibilidad a la obesidad.....	26
3.8 Genes que confieren susceptibilidad al desarrollo de la obesidad.....	30
3.8.1 Gen asociado a obesidad y masa grasa (<i>FTO</i>).....	30
3.8.1.1 Implicación del gen <i>FTO</i> en el desarrollo de la obesidad.....	31
3.8.2 Genes asociados al desarrollo de la obesidad monogénica y poligénica.....	33
3.8.2.1 Gen del receptor 4 de melanocortina (<i>MC4R</i>).....	33
3.8.2.1.1 <i>MC4R</i> y su participación en el desarrollo de la obesidad.....	34
3.8.3.1 Gen Prohormona convertasa 1 (<i>PCSK1</i>).....	36
3.8.3.2 Participación del gen <i>PCSK1</i> en el desarrollo de la obesidad monogénica y poligénica.....	38

4. JUSTIFICACIÓN.....	39
5. HIPÓTESIS.....	40
6. OBJETIVOS.....	40
7. MATERIAL Y METODOLOGÍA.....	41
7.1 Poblaciones de estudio.....	41
7.1.1 Población escolar.....	41
7.1.2 Población adulta.....	42
7.2 Determinación de perfiles bioquímicos.....	42
7.3 Extracción de ADN genómico.....	43
7.4 Genotipificación.....	43
7.5 Secuenciación.....	43
7.6 Análisis de expresión de los genes <i>FTO</i> y <i>MC4R</i> en biopsias de tejido adiposo subcutáneo.....	44
7.7 Análisis estadísticos.....	45
8. RESULTADOS	45
8.1 Análisis de parámetros antropométricos y bioquímicos en las poblaciones de estudio.....	45
8.1.1 Análisis de población escolar.....	45
8.1.2 Análisis de población adulta.....	48
8.2 Asociación caso-control al desarrollo de la obesidad de las variantes presentes en los genes <i>FTO</i> , <i>MC4R</i> y <i>PCSK1</i>	50
8.2.1 Análisis de asociación caso-control en la población escolar.....	52
8.2.1.1 Efecto de las variantes de riesgo sobre los parámetros antropométricos y bioquímicos en población escolar.....	55
8.2.2 Análisis de asociación caso-control en la población adulta.....	56

8.2.2.1 Efecto de las variantes de riesgo sobre los parámetros antropométricos y bioquímicos en población adulta.....	59
8.3 Búsqueda de variantes nuevas.....	60
8.4 Análisis de expresión en tejido adiposo subcutáneo.....	61
9. DISCUSIÓN.....	66
10. CONCLUSIONES.....	74
11. REFERENCIAS.....	75
12. SUPLEMENTOS.....	84

INDICE DE FIGURAS

Fig 1. Mapa genético de regiones asociadas a rasgos relacionados con la obesidad.....	28
Fig 2. Localización del polimorfismo rs17782313 cercano al gen <i>MC4R</i>	36
Fig 3. Análisis de desequilibrio de ligamiento de las variantes del gen <i>FTO</i> y del gen <i>PCSK1</i> en la población mexicana.....	52
Fig 4. Análisis de la expresión del gen <i>FTO</i> en tejido adiposo subcutáneo.....	62
Fig 5. Ubicación del sitio de unión al factor de transcripción CUTL1 en el gen <i>FTO</i>	62
Fig 6. Diagrama de desequilibrio de ligamiento (DL) en la región intrónica del gen <i>FTO</i> en la población mexicana.....	63
Fig 6. Análisis de expresión del gen <i>MC4R</i> en tejido adiposo subcutáneo.....	64
Fig 7. Análisis de expresión del gen <i>PMAIP1</i> en tejido adiposo subcutáneo.....	65

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la obesidad en la población adulta.....	17
Tabla 2. Clasificación de la obesidad en la población de 2 a 18 años.....	18
Tabla 3. Definiciones del síndrome metabólico en la población adulta propuesta por la OMS y ATPIII.....	23
Tabla 4. Principales polimorfismos identificados a través de escaneos del genoma completo asociados al desarrollo de la obesidad.....	23
Tabla 5. Estudios de asociación del gen <i>FTO</i> al desarrollo de la obesidad.....	32
Tabla 6. Estudios de asociación al desarrollo de obesidad para las variantes rs6232 y rs6235 del gen <i>PCSK1</i>	39
Tabla 7. Tabla comparativa de los rasgos antropométricos y bioquímicos en individuos en etapa escolar estratificados por el percentil del IMC.....	47
Tabla 8. Tabla comparativa de los rasgos antropométricos y bioquímicos en individuos adultos mexicanos estratificados de acuerdo al IMC.....	49
Tabla 9. Tabla comparativa de las frecuencias de los alelos de riesgo de las variantes presentes en el gen <i>FTO</i> , <i>MC4R</i> y <i>PCSK1</i> encontradas en distintas poblaciones.....	51
Tabla 10. Análisis de asociación caso-control en el desarrollo de la obesidad infantil para las variantes rs9939609 del gen <i>FTO</i> , rs17782313 cercana al gen <i>MC4R</i> y las variantes rs6232 y rs6235 presentes en el gen <i>PCSK1</i>	54
Tabla 11. Análisis de asociación caso-control en el desarrollo de la obesidad en población adulta para las variantes rs9939609 del gen <i>FTO</i> , rs17782313 cercana al gen <i>MC4R</i> y las variantes rs6232 y rs6235 presentes en el gen <i>PCSK1</i>	58
Tabla 12. Análisis del efecto de la variante rs17782313 sobre la expresión de los genes <i>MC4R</i> y <i>PMAIP1</i>	65

ÍNDICE DE SUPLEMENTOS

Tabla suplementaria 1. Características de los oligos utilizados para la secuenciación de los 9 exones presentes en el gen <i>FTO</i>	84
Tabla suplementaria 2. Características de los oligos utilizados para la secuenciación del exón presente en el gen <i>MC4R</i>	85
Tabla suplementaria 3. Secuencia de los oligos utilizados para la secuenciación del exón del gen <i>MC4R</i>	85
Tabla suplementaria 4. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos en la población escolar para la variante rs9939609 presente en el gen <i>FTO</i>	86
Tabla suplementaria 5. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos en la población escolar masculina para la variante rs9939609 presente en el gen <i>FTO</i>	87
Tabla suplementaria 6. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos para la variante rs9939609 presente en el gen <i>FTO</i> en la población escolar femenina.....	88
Tabla suplementaria 7. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos en la población escolar no obesa para la variante rs9939609 presente en el gen <i>FTO</i>	89
Tabla suplementaria 8. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos en la población escolar obesa para la variante rs9939609 presente en el gen <i>FTO</i>	90
Tabla suplementaria 9. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos para la variante rs17782313 presente en el gen <i>MC4R</i> en la población escolar.....	91
Tabla suplementaria 10. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos en la población escolar no obesa para la variante rs17782313 presente en el gen <i>MC4R</i>	92
Tabla suplementaria 11. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos en la población escolar obesa para la variante rs17782313 presente en el gen <i>MC4R</i>	93
Tabla suplementaria 12. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos para la variante rs6232 presente en el gen <i>PCSK1</i> en la población escolar.....	94
Tabla suplementaria 13. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos para la variante rs6232 presente en el gen <i>PCSK1</i> en la población escolar no obesa.....	95
Tabla suplementaria 14. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos en la población escolar no obesa para la variante rs6235 presente en el gen <i>PCSK1</i>	96
Tabla suplementaria 15. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos en la población escolar obesa para la variante rs6235 presente en el gen <i>PCSK1</i>	97
Tabla suplementaria 16. Análisis de asociación caso-control en el desarrollo de diabetes	

en la población adulta para la variante rs9939609 del gen <i>FTO</i> ; rs17782313 cercana al gen <i>MC4R</i> ; rs6232 y rs6235 presentes en el gen <i>PCSK1</i>	98
Tabla suplementaria 17. Análisis de asociación caso-control en el desarrollo del síndrome metabólico en la población escolar para la variante rs9939609 del gen <i>FTO</i> ; rs17782313 cercana al gen <i>MC4R</i> ; rs6232 y rs6235 presentes en el gen <i>PCSK1</i>	99
Tabla suplementaria 18. Análisis de asociación caso-control en el desarrollo del síndrome metabólico en la población adulta para la variante rs9939609 del gen <i>FTO</i> ; rs17782313 cercana al gen <i>MC4R</i> ; rs6232 y rs6235 presentes en el gen <i>PCSK1</i>	100
Tabla suplementaria 19. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos en individuos no obesos, no diabéticos para la variante rs9939609 presente en el gen <i>FTO</i>	101
Tabla suplementaria 20. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos en individuos obesos no diabéticos para la variante rs9939609 presente en el gen <i>FTO</i>	102
Tabla suplementaria 21. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos en individuos no obesos para la variante rs17782313 presente en el gen <i>MC4R</i>	103
Tabla suplementaria 22. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos en individuos obesos para la variante rs17782313 presente en el gen <i>MC4R</i>	104
Figura suplementaria 1. Análisis de secuencia de un individuo control vs. un individuo con la variante Ile103Val.....	105

Abreviaturas

ACTH: Adrenocorticotropina
ADN: Ácido desoxiribonucleico
Ag: Proteína agouti
AGL: Ácidos grasos libres
AgRP: Proteína relacionada con agouti
ARC: Núcleo arcuato
ARN: Ácido ribonucleico
ATF4: Activador del factor de transcripción 4
BCDIN3D: Enzima de caping metilfosfato.
BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro
CDC: Centro de Control de Enfermedades
C/EBPs: CCAAT/enhancer binding proteins
CREBs: Proteína de unión a elementos de respuesta de AMP cíclico
C-HDL: Colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad
C-LDL: Colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad
CTNBL1: Gen de la proteína beta catenina
CUTL1: Proteína tipo CUT
DT2: Diabetes mellitus tipo 2
ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ETV5: Gen de la variante Ets
FTO: Gen asociado a obesidad y a la masa grasa
GNPDA2: Gen de la glucosamina 6 fosfato deaminasa 2
GHRH: Hormona liberadora de hormona de crecimiento
GWAS: Escaneos del genoma completo
ICC: Índice cintura cadera
IMC: Índice de masa corporal
HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina
HPRT: Gen de Hipoxantina fosforibosil transferasa
IGF-1: Factor 1 de crecimiento de insulina
KCTD15: Gen del Canal de potasio conteniendo el dominio de tetramerización 15
MAF: Gen de la proteína MAF
MC4R: Gen del receptor 4 de melanocortina
MSH: Hormonas estimulantes de melanocitos
MTCH2: Gen de la proteína homóloga del acarreador mitocondrial 2
NEGR1: Gen regulador del crecimiento neuronal

NPC1: Gen de la proteína de enfermedad Niemann-Pick tipo C1
OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
OMS: Organización Mundial de la Salud
PCSK1: *Gen de la prohormona convertasa 1*
PFK: Gen de la isoforma de fosfofructocinasa en plaquetas
PMAIP1: *Gen phorbol-12-myristate-13-acetato inducida por la proteína 1*
POMC: Pro-opiomelanocortina
PTER: *Gen de la proteína relacionada a la fosfodiesterasa*
PVN: Núcleo paraventricular
RI: Resistencia a la insulina
RM: Razón de momios
SEC16B: *Gen del homólogo B de la proteína SEC16*
SH2B1: Gen de la proteína adaptadora 1 SH2B
SM: Síndrome metabólico
TNF-a: Factor de necrosis tumoral alfa
TMEM18: Gen de la proteína transmembranal 18

1. RESUMEN

La obesidad definida como una patología crónica, compleja y multifactorial, se desarrolla en respuesta a la interacción de factores ambientales y múltiples genes, con una heredabilidad estimada desde un 40 hasta un 70%. A la fecha se dispone de diversas estrategias para el estudio de la genética de la obesidad, siendo los escrutinios del genoma completo (GWAS) la más reciente. Esta estrategia ha permitido identificar variantes en al menos 16 genes nuevos o previamente relacionados con la obesidad. Sin embargo, sólo el gen *FTO* ha sido replicado en la mayoría de las poblaciones de distinto origen étnico. Por otra parte, también se ha demostrado la importancia de los genes que participan en las formas monogénicas de obesidad, tal es el caso de *MC4R* y *PCSK1*, en el desarrollo de la obesidad común o poligénica. Sin embargo, poco se sabe de la participación de estos genes en el desarrollo de la obesidad en la población mexicana, la cual presenta una de las prevalencias más elevadas de obesidad tanto en edades tempranas como adultos. Por ello, el objetivo del presente estudio fue evaluar la contribución de 6 SNPs (rs9939609, rs17817449, rs1421085, rs17782313, rs6232 y rs6235) ubicados dentro de los genes *FTO* y *PCSK1* y cerca del gen *MC4R* al desarrollo de obesidad en una muestra de población infantil y adulta mexicana de la Ciudad de México. Para ello, el estudio comprendió el análisis de 6 SNPs de los genes *FTO*, *MC4R* y *PCSK1* en dos grupos de estudio incluyendo: 1232 individuos mexicanos no relacionados de la población infantil con edades de 6-12 años (608 delgados, 255 con sobrepeso y 369 obesos) y en 1235 sujetos mexicanos adultos no relacionados (442 delgados, 216 con sobrepeso, 397 clase I/II y 180 obesos clase III). Además, se incluyeron 10 marcadores informativos de mezcla étnica (población europea y población indígena) para ajustar por este confusor. El análisis de asociación caso-control para la obesidad en población infantil, mostró que los SNPs de los genes *FTO* y *MC4R* no se asocian al desarrollo de la obesidad en edades tempranas en esta muestra (RM=1.4, P=0.304; RM=0.96, P=0.831 para *FTO* y *MC4R*, respectivamente). En contraste, el alelo G del SNP rs6232 del gen *PCSK1* se asoció a un mayor riesgo de obesidad (RM=3.78, P=7x10⁻³) en la población infantil de estudio. De manera interesante, en la población adulta, los tres genes analizados mostraron asociación principalmente a un mayor riesgo de obesidad mórbida o clase III (variante rs9939609 de *FTO* RM=2.42, P=4x10⁻⁷; la variante rs17782313, cercana a *MC4R* RM=1.99, P=0.001 y la variante rs6232 de *PCSK1* RM=2.61, P=0.02). Después de ajustar por mezcla étnica, la asociación en los genes *FTO* y *MC4R* permaneció significativa, mientras que el gen *PCSK1* mostró una tendencia a la significancia. Además, el alelo A de la variante rs9939609 del gen *FTO* asociado a un mayor de riesgo de obesidad, también se asoció a una mayor expresión de este gen en biopsias de tejido adiposo subcutáneo. Estos hallazgos sugieren que los genes *FTO*, *MC4R* y *PCSK1* contribuyen de manera importante al desarrollo de la obesidad mórbida en la población mexicana adulta.

2. ABSTRACT

Obesity is a complex and multifactorial disease. The raise in the prevalence of obesity has been described as a world health problem. Changes in lifestyle and environmental factors have triggered the development of obesity; nonetheless different studies have proved that inherited factors also play an important role in the genesis of obesity. Twins and family studies have estimated that genetic factors contribute between 40 to 70% to the variation of body mass index (BMI) within a population. Different approaches have emerged to progress in the knowledge of genetic factors that contribute to complex diseases; one of the most important so far have been the Genome Wide Associations Studies (GWAS), which have identified multiple variants located in 16 genes associated to the variation of BMI. However, only the *FTO* gene has replicated in multiple populations. Also it has been proved that genes involved in monogenic obesity, like *MC4R* and *PCSK1* play an important role in the development of polygenic obesity. Nonetheless, the majority of these studies have been made mainly in European populations; in result, there is scarce information of the genetic contribution to obesity in the Mexican population. The aim of this study was to analyze the association of 6 SNP's (rs9939609, rs17817449, rs1421085, rs17782313, rs6232 y rs6235) located in or near the genes *FTO*, *MC4R* and *PCSK1*, to the development of childhood or adulthood obesity. The children population included 1232 non-related Mexican-Mestizo subjects aged 6 to 12 years (608 lean, 255 with overweight and 369 with obesity). The adult population included 1235 non-related Mexican Mestizo subjects aged 18 to 82 years (442 lean, 216 with overweight, 397 with class I/II obesity and 180 with class III obesity). Additionally, 10 ancestry informative markers were analyzed to assess whether any association could be confounded by population stratification. The case-control analysis in the children population showed that the SNP's present in the *FTO* gene and the SNP near the *MC4R* gene had no association to the development of obesity in the Mexican population (RM=1.4, P=0.304; RM=0.96, P=0.831, respectively). In contrast, the risk allele (G) of rs6232 located in *PCSK1*, increased the risk of childhood obesity (RM=3.78, P=7x10⁻³). In the adult population the genes *FTO*, *MC4R* and *PCSK1* were associated to an increased risk of class III obesity (rs9939609 in *FTO* gene RM=2.42, P=4x10⁻⁷; rs17782313, near *MC4R* gene RM=1.99, P=0.001 and the variant rs6232 located in *PCSK1* gene RM=2.61, P=0.02). The associations of *FTO* and *MC4R* genes remained significant after adjustment for admixture; while the SNP rs6232 in *PCSK1* gene showed a trend toward to increase the risk of obesity. In addition, the risk allele of the SNP rs9939609 was significantly associated with higher *FTO* expression in subcutaneous adipose tissue biopsies in the class III obesity group. These findings suggest an important contribution of the *FTO*, *MC4R* and *PCSK1* genes in the risk of adulthood class III obesity in the Mexican population.

3. INTRODUCCION:

3.1 Definición de obesidad

La obesidad es una enfermedad crónica, multifactorial y compleja generada por la ingesta sostenida en el tiempo de exceso de energía en comparación con el gasto energético; lo cual progresa a un almacenamiento de cantidades excesivas de energía en forma de triglicéridos en el tejido adiposo (Herrera *et al.* 2010).

3.2 Diagnóstico de la obesidad

El índice de masa corporal (IMC) es un elemento de diagnóstico ampliamente aceptado, ya que es el indicador indirecto que tiene la más alta correlación con la grasa corporal. El IMC se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos entre el cuadrado de su altura en metros (kg/m^2). De acuerdo con los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), un individuo es clasificado como obeso cuando presenta un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Tabla 1). Sin embargo, el IMC puede sobre o subestimar el total de la grasa corporal, ya que no incorpora directamente la cantidad de grasa o su distribución; por tanto, no refleja el grado de adiposidad o riesgos de salud asociados entre los diferentes individuos y poblaciones (García-García E. *et al.* 2008; WHO 2000; Prentice *et al.* 2001). Por esta razón, es útil de manera adicional determinar la distribución de la grasa para evaluar la presencia de obesidad central o visceral mediante la medición de la circunferencia de cintura. Recientemente, se ha mostrado que la obesidad central, independientemente de la grasa corporal total, está directamente relacionada con parámetros metabólicos asociados con enfermedades metabólicas (Moreno *et al.* 2002). Por tanto, variaciones en la circunferencia de cintura reflejan cambios en los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y otras formas de enfermedades crónicas. El punto de corte de circunferencia de cintura sugerido que determina obesidad central en los hispanoamericanos es

≥ 90 centímetros en hombres y ≥ 80 centímetros en mujeres (Federación Internacional de Diabetes 2006).

La obesidad muestra principalmente dos patrones de distribución de la grasa corporal, el androide y el ginecoide. La distribución de tipo androide se identifica por el exceso de tejido adiposo en el área abdominal y ha sido asociado principalmente a enfermedades cerebrales y cardiovasculares; la distribución ginecoide se caracteriza por el depósito de tejido adiposo en la región glúteo-femoral y se relaciona con alteraciones mecánicas osteoarticulares y trastornos vasculares venosos en los miembros inferiores. Un elemento útil en el diagnóstico de estos patrones de distribución de la grasa corporal es el índice de cintura-cadera (ICC). La distribución de grasa de tipo ginecoide puede identificarse al presentar un ICC inferior a 1 en hombres e inferior a 0.9 en mujeres. Se considera una distribución de la grasa androide, visceral o troncal cuando en hombres se presenta un ICC mayor a 1, y en mujeres un ICC mayor a 0.9. Al mismo tiempo, se cuentan con métodos aún más finos que nos permiten conocer de manera más específica la composición corporal, como el análisis de impedancia bioeléctrica, la tomografía computarizada y la absorciometría dual de energía por absorción de rayos X (DEXA); sin embargo estas técnicas son de difícil acceso y su uso representa un costo elevado.

Tabla 1. Clasificación de la obesidad en la población adulta

Grado	IMC (kg/m²)
Normal	< 25
Sobrepeso	25 – 29.9
Obesidad grado I	30 – 34.9
Obesidad grado II	35 – 39.9
Obesidad grado III	> 40

Crterios basados en las recomendaciones hechas por la OMS

El diagnóstico de sobrepeso y obesidad en la población de 2 a 18 años es más complejo que en el adulto, debido a que los cambios en la composición corporal varían según la edad y el género durante la etapa de crecimiento. Por esta razón, la definición de sobrepeso y obesidad a través del IMC no es la mejor estrategia durante esta etapa. Por lo tanto, es necesaria la utilización de tablas de referencia que establecen cortes dependientes de la edad y del género. Actualmente, para definir el riesgo de sobrepeso y obesidad en la población de 2 a 18 años, se utilizan las tablas del percentil del IMC propuestas por el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (Centers for Disease Control and Prevention CDC, por sus siglas en inglés); sin embargo, los datos de la población de referencia no se pueden extrapolar completamente a la población mexicana. A pesar de eso, la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología estableció que los puntos de corte para la definición de sobrepeso y obesidad para la población mexicana son los mismos en los que se basa la CDC (Tabla 2).

Tabla 2: Clasificación de la obesidad en la población de 2 a 18 años

Característica	Percentil de IMC
Peso normal	< 85
Sobrepeso	≥ 85 < 95
Obesidad	≥ 95

3.3 Epidemiología de la obesidad

La obesidad se ha convertido en una enfermedad altamente prevalente en el mundo. De acuerdo a los reportes más recientes de la (OMS), en el 2005 había aproximadamente 1600 millones de individuos mayores de 15 años con sobrepeso y al menos 400 millones con obesidad. Además, se calcula que a nivel mundial en el 2015 aproximadamente 2300 millones de adultos tendrán sobrepeso y más de 700 millones obesidad; por lo cual la OMS ha catalogado a la obesidad

como uno de los principales problemas de salud pública en el mundo (World Health Organization, 2011).

El sobrepeso y la obesidad han sido considerados como un problema exclusivo de los países de ingresos altos; sin embargo, actualmente la obesidad ha aumentado su prevalencia en los países de ingresos bajos y medios. En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT, 2006) señala que más del 70% de los adultos presentan sobrepeso u obesidad. De igual manera, los niños y adolescentes también presentan una prevalencia alta tanto de sobrepeso como de obesidad (33 y 26% respectivamente). Estas cifras ubican a México en el primer lugar en obesidad infantil a nivel mundial (Secretaría de Salud 2009). Estudios epidemiológicos reportan que hasta un 75% de los niños obesos serán adultos obesos (Serdula *et al.* 1993); esto nos indica que la prevalencia de obesidad podría aumentar en los próximos años. Además, estudios realizados en adolescentes mexicanos obesos muestran que los niveles plasmáticos de triglicéridos, glucosa, insulina se encuentran aumentados en comparación con los adolescentes delgados (Huang F *et al.*, 2010) y por lo tanto, pudieran incrementar el riesgo a desarrollar a una edad más temprana las complicaciones derivadas de esta enfermedad como la diabetes, hígado graso, enfermedades cardiovasculares, entre otras. Además, un estudio reciente señala que cuando un individuo ingresa a la etapa adulta presentando obesidad, incrementa al doble el riesgo de mortalidad en comparación con un individuo de peso normal (Zimmerman *et al.* 2011).

3.4 La obesidad y el tejido adiposo

La obesidad se caracteriza por la acumulación de grasa en el tejido adiposo. Este tejido tiene como función principal almacenar triglicéridos durante la ingesta energética, así como la liberación de ácidos grasos cuando el gasto energético excede la ingesta. Anteriormente, el tejido adiposo era considerado como un tejido de almacenaje y metabólicamente inactivo; sin

embargo, recientemente se ha comprobado que es un órgano dinámico y tiene un papel central en la regulación del metabolismo (Kershaw *et al.* 2004).

El tejido adiposo se divide en dos subclases, el tejido adiposo pardo y blanco. El tejido adiposo pardo tiene función termogénica y está formado por células multiloculares que contiene numerosas gotas de grasa de tamaño pequeño. (Valenzuela *et al.* 2009). El tejido adiposo blanco está formado por células adiposas uniloculares (adipocitos), células sanguíneas, células endoteliales, macrófagos y precursores de los adipocitos en distintos grados de diferenciación. Los adipocitos almacenan lípidos en forma de triglicéridos en una única gota citoplasmática y constituyen entre el 60-70% del tejido adiposo; su tamaño varía de 10-100 μ de acuerdo al estado nutricional.

El tejido adiposo se divide en dos grandes clases según la localización; el tejido adiposo subcutáneo y el tejido adiposo visceral (Valenzuela *et al.* 2009). El tejido adiposo subcutáneo cuantitativamente es el más importante, ya que constituye aproximadamente el 80% del total de la grasa corporal. El tejido adiposo subcutáneo abdominal es el más utilizado para estudios tanto *in vitro* como *in vivo*, debido a su fácil acceso en humanos. Por otra parte, el tejido adiposo visceral también es conocido como tejido adiposo intraperitoneal. Se ubica en las regiones profundas de la cavidad abdominal rodeando a las vísceras. Se subdivide en omental (rodea superficialmente los intestinos), mesentérico (capa más profunda, alrededor de los intestinos), retroperitoneal (cercana a los riñones, región dorsal de la cavidad abdominal) y gonadal. Este tejido constituye el 5% en mujeres y el 10% en hombres del tejido adiposo total.

Durante la obesidad se observa un exceso de la masa grasa; la cual se manifiesta ya sea como un incremento en el contenido de lípidos intracelulares y mayor tamaño de los adipocitos (hipertrofia) o un incremento en el número de adipocitos (hiperplasia). Sin embargo, el efecto de

la obesidad sobre el tejido adiposo aún no ha sido completamente dilucidado. Es por esto que, para entender mejor la relación entre el tejido adiposo y la obesidad, se han realizado estudios en los fenotipos extremos, los cuales incluyen individuos con exceso de tejido adiposo (obesidad) e individuos que por síndromes monogénicos desarrollan distrofia en el tejido adiposo. Ambos extremos presentan similitudes entre sí, como la presencia de resistencia a la insulina severa, dislipidemias, esteatosis hepática, entre otros (Huang-Doran *et al.* 2010). Estos hallazgos nos indican que, el exceso de adiposidad puede asemejar a una distrofia del tejido adiposo y por lo tanto provocar problemas en su funcionamiento. Es importante resaltar que el desarrollo de la obesidad implica no solamente el aumento en las reservas de grasa, si no que además, tiene repercusiones a nivel metabólico, por lo que es indispensable conocer cuáles son los factores que causan su desarrollo.

3.5 Consecuencias clínico-metabólicas de la obesidad

3.5.1 Resistencia a la insulina (RI)

El término resistencia insulínica se define como la incapacidad de una cantidad conocida de insulina exógena o endógena para incrementar la entrada y la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, especialmente el hígado, el tejido adiposo y el músculo; e implica la resistencia a los efectos de la insulina en la captación, metabolismo y almacenamiento de la glucosa (Kahn *et al.* 2000). El origen de la RI es complejo, se ha sugerido que las altas concentraciones de los ácidos grasos libres (AGL) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tienen un papel fundamental en el desarrollo de la RI. El aumento de los AGL provocado por el incremento del tejido adiposo trastorna el sistema de señales de insulina, así como su transporte (Sheperd *et al.* 1999). Por otro lado, TNF- α contribuye en el desarrollo de la RI mediante la inhibición de la expresión de genes clave para la señalización de la insulina y por lo tanto afecta el metabolismo de la glucosa; que a su vez, tendrá consecuencias directas en el procesamiento

de los lípidos (Hotamisligil 1999). Actualmente se considera que la RI crónica o mantenida se asocia a un aumento significativo de la morbimortalidad cardiovascular expresada como aterosclerosis, síndromes isquémicos agudos cerebrales, cardiacos o periféricos; así como patologías tales como la diabetes tipo 2 (DT2), la hipertensión arterial y las dislipidemias. A la coexistencia y corresponsabilidad fisiopatológica de estas enfermedades se le ha denominado síndrome metabólico o síndrome X (Raven 1988).

3.5.2 Síndrome metabólico o síndrome X:

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular relacionados con la obesidad y RI. En 1988 Reaven lo describió por primera vez, nombrándolo como síndrome X, el cuál comprendía obesidad central, hiperinsulinemia, e hipertrigliceridemia, asociado a un alto riesgo de DT2 e infarto del miocardio. Este síndrome ha recibido múltiples nombres, entre los que se encuentran síndrome de resistencia a la insulina, síndrome plurimetabólico y más recientemente, propuesto por la OMS el de síndrome metabólico. La definición actual de síndrome metabólico es el conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial y la hiperglucemia. El síndrome metabólico se está convirtiendo de uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI (OMS), en México la prevalencia del SM es del 26.6% (Cruz *et al.* 2010). La presencia de este síndrome se ha asociado a un incremento de cinco veces en la prevalencia de DT2 y de 2-3 veces en la enfermedad cardiovascular (ECV) (Grundy, 2012). Desde la primera definición oficial del síndrome metabólico realizada por la OMS en 1999 (Tabla 3), se han planteado diversas técnicas de diagnóstico. Hasta el momento para la población adulta, la más aceptada es la propuesta por el tercer informe del panel de expertos sobre la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos (NCEP/ATP-III,

por sus siglas en inglés), en donde se menciona que los criterios para diagnosticar el SM en adultos incluyen la presencia de 3 de los siguientes 5 factores de riesgo cardiovascular: obesidad abdominal, hipertensión arterial (HTA), hipertrigliceridemia, disminución del colesterol HDL e hiperglicemia en ayuno o DT2 (Tabla 3)

Tabla 3. Definiciones del síndrome metabólico en la población adulta propuestas por la OMS y el ATP-III

OMS	ATP-III
Diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina. Además de dos o más de los siguientes factores:	Presentar tres de los cinco criterios
1.-Obesidad dada por IMC y/o ICC IMC > 30 kg/m ² ICC Hombres >0.9 Mujeres >0.85	1.- Obesidad abdominal ICC Hombres > 102cm Mujeres > 88cm
2.-Triglicéridos ≥ 150mg/dL	2.- Triglicéridos ≥ 150mg/dL
3.-Presión arterial ≥140/ ≥90mm mm Hg	3.- Presión arterial ≥130/≥85 mm Hg
4. c-HDL Hombres < 35mg/dL Mujeres < 39mg/dL	4.- c-HDL Hombres < 40mg/dL Mujeres < 50mg/dL
5.-Microalbuminuria: Excreción de albúmina ≥20µg/min Creatinina ≥ 30mg/g	5.- Glucosa en ayuno ≥ 100mg/dL

OMS: Organización Mundial de la Salud; ATP-III: Adult Treatment Panel III; IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura cadera; cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

En población infantil y adolescente, no hay un consenso para diagnosticar el síndrome metabólico; sin embargo, hay dos criterios que se basan en el fenotipo del adulto del NCEP/ATPIII, pero difieren en los puntos de corte para diagnosticar la obesidad abdominal y la dislipidemia (Cook *et al.* 2003; Ferranti *et al.* 2004)

3.6 Etiología de la obesidad

La obesidad ha sido catalogada como una enfermedad compleja (OMS 2000), debido a que su desarrollo depende de la interacción de diversos factores, entre los cuales están los factores

ambientales y los factores genéticos (Maes *et al.* 1997); la susceptibilidad a la obesidad está parcialmente determinada por factores genéticos, sin embargo, un ambiente obesogénico es necesario para su expresión fenotípica (Manolio *et al.* 2009).

3.6.1 Factores ambientales:

Actualmente, el proceso de modernización en países desarrollados y en vías de desarrollo ha provocado un incremento en la disponibilidad de alimentos de alta densidad energética, así como un estilo de vida sedentaria (OMS 2000; Martínez-González *et al.* 1999). Por otro lado, estudios transversales han mostrado una fuerte asociación entre los hábitos dietéticos y la inactividad física con las situaciones de sobrepeso y obesidad (Prentice *et al.* 1995; Martínez *et al.* 1999); además, se ha sugerido que la influencia ambiental podría explicar cerca del 30% de los casos de obesidad (Hill 1998). Considerando que el fondo genético ha permanecido relativamente constante durante las últimas décadas, la tendencia del incremento en la prevalencia de obesidad probablemente se deba a la interacción entre factores del estilo de vida moderno que actúan en una base genética que determina la susceptibilidad a ganar peso y a la obesidad (Hernández –Jiménez *et al.* 2004).

3.6.2 Factores genéticos:

Estudios en familias y en gemelos, indican que desde un 40 hasta un 70% de la variación del IMC depende del factor genético (Allison *et al.* 1996). Debido al alto porcentaje de heredabilidad del IMC, los estudios genéticos sobre el desarrollo de la obesidad han ido incrementando y con éstos ha sido posible observar que con base en su etiología genética, existen dos tipos de obesidad; la obesidad de tipo monogénica y la obesidad poligénica.

3.6.2.1 Obesidad monogénica

La obesidad de tipo monogénico es causada por el defecto de un solo gen como resultado de una mutación, eliminación o inserción (Comuzzie *et al.* 1998). En las últimas décadas, los hallazgos genéticos de la obesidad se han basado principalmente en la investigación de la obesidad monogénica y han permitido la identificación de genes implicados en la ruta de regulación del apetito por medio de la vía leptina-melanocortina. Las mutaciones de genes que codifican proteínas con probables papeles en la regulación del apetito son responsables de trastornos mendelianos, en los cuales la obesidad es el fenotipo más evidente, entre estos genes se encuentran el gen de la leptina (LEP) y sus receptores (LEPR), el receptor 4 de melanocortina (MC4R), la proiomelanocortina (POMC) y la pro-hormona convertasa 1 (PCSK1) (Montague *et al.* 1997; Clement *et al.* 1998; Vaisse *et al.* 1998; Jackson *et al.* 1997); además este tipo de estudios han permitido conocer los mecanismos moleculares que controlan el balance energético y la ingesta calórica, los cuales son puntos clave en el desarrollo de la obesidad. Sin embargo, la obesidad de origen monogénico solamente representa el 5% del total de los casos de obesidad, siendo la forma más común la de origen poligénico (Ranadive *et al.* 2008)

3.6.2.2 Obesidad poligénica

La obesidad poligénica es la obesidad más común y es causada por el efecto del conjunto de distintas variantes, así como de su interacción con el ambiente. Los modelos de investigación de la obesidad poligénica intentan relacionar el papel conjunto de varios genes sobre la obesidad a través de las funciones conocidas de los mismos. El estudio de las bases moleculares de la obesidad poligénica consiste principalmente en la búsqueda e identificación de polimorfismos genéticos (SNP, por sus siglas en inglés).

3.7 Estrategias para la identificación de genes de susceptibilidad a la obesidad

Para la búsqueda de genes candidatos al desarrollo de la obesidad se han utilizado diversas estrategias, tal es el caso del estudio de ligamiento genético en familias, el cual permite localizar regiones cromosómicas asociadas a un rasgo cuantitativo. Una vez localizadas estas regiones, se realiza la búsqueda de los genes que por su posición cromosómica, pudieran modular estos rasgos (Hirschhorn *et al.* 2005). Este tipo de estudios permiten la construcción de mapas genéticos de las regiones posiblemente asociadas a un fenotipo, como se ejemplifica en la Fig. 1, en donde se muestran algunas de las distintas regiones asociadas a los niveles de leptina, el IMC, síndrome metabólico, entre otros. Estos rasgos han sido vinculados fuertemente con el desarrollo de la obesidad. Hasta el momento, mediante el ligamiento genético se han identificado más de 600 regiones cromosómicas ligadas al desarrollo de la obesidad (Rankinen *et al.* 2006). Los estudios de ligamiento han sido de gran utilidad para la identificación de variantes implicadas en enfermedades mendelianas; sin embargo, esta estrategia ha sido poco exitosa para la localización de variantes que presentan una baja penetrancia y que se encuentran implicadas en enfermedades comunes, como la obesidad (Hirschhorn *et al.* 2005). Además, los genes que han sido identificados mediante análisis de ligamiento explican solamente una pequeña porción del componente genético que da lugar al desarrollo de la obesidad. Por otra parte, al ser la obesidad una enfermedad compleja y cuyo desarrollo depende de la contribución de distintas variantes; ha sido necesario el uso de otras estrategias, como los escaneos del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés). El proyecto internacional del HapMap, ha puesto al alcance del dominio público información de una densa gama de polimorfismos, que ayudan al desarrollo de los GWAS, los cuales permiten examinar el papel que desempeñan las variaciones comunes en el desarrollo de enfermedades, así como también, nos permiten identificar los rasgos heredables que son principales factores de riesgo de otros padecimientos (Hirschhorn *et al.* 2005). Actualmente, los escaneos del genoma completo representan la principal herramienta para

investigar la arquitectura genética en el desarrollo de la obesidad; éstos han permitido identificar cientos de variantes genéticas asociadas a este padecimiento (Tabla 4). Algunas de las variantes más importantes son las presentes en el gen asociado a la obesidad y masa grasa (*FTO*, por sus siglas en inglés) (Frayling *et al.* 2007, Dina *et al.* 2007), las cuales han presentado réplicas en múltiples poblaciones, en distintos grupos de edades. De igual manera, la variante cercana al gen del receptor de melanocortina 4 (*MC4R*, por sus siglas en inglés) fue localizada y asociada al desarrollo de la obesidad de tipo poligénico mediante la misma estrategia (Loos *et al.* 2008).

Las distintas estrategias utilizadas para la identificación ya sea de regiones o genes asociados a rasgos relacionados con la obesidad han sido útiles para dilucidar el papel que presenta el factor genético en el desarrollo de esta enfermedad. Sin embargo, es necesario complementarlo con trabajos más finos que nos permitan conocer el efecto que presentan estos genes en el desarrollo de la obesidad en distintas poblaciones.

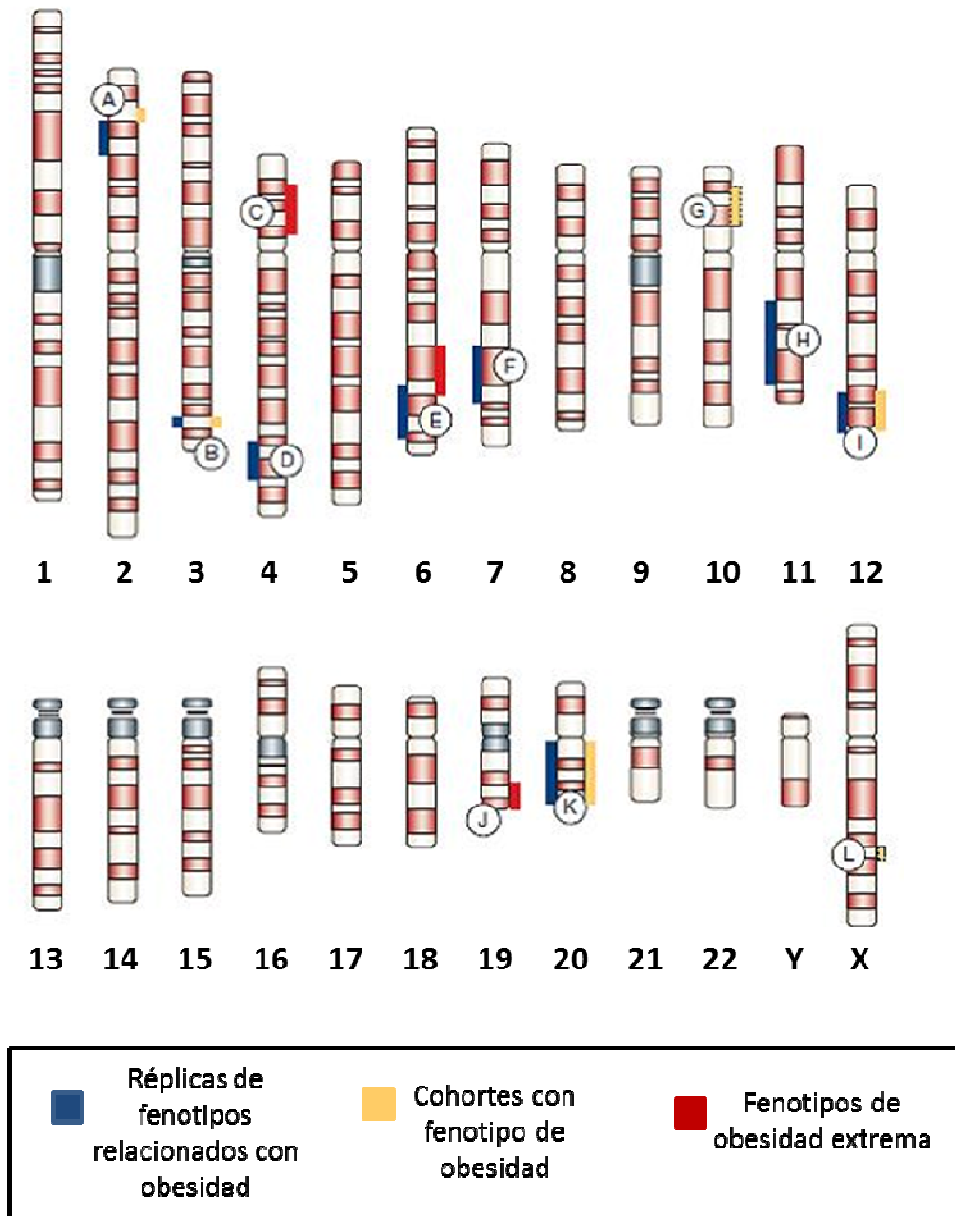


Fig 1. Mapa genético de algunas regiones asociadas a rasgos relacionados con la obesidad. Modificado de Bell *et al.* 2005

Tabla 4. Principales polimorfismos identificados a través de escaneos del genoma completo asociados al desarrollo de la obesidad.

SNP	Gen cercano	Fenotipo	Población	RM	P
rs9939609	<i>FTO</i>	IMC	Adulta	1.67	3×10^{-35}
			Infantil	1.27	7×10^{-9}
rs17782313	<i>MC4R</i> (188kb)	IMC	Adulta	1.12	2.8×10^{-15}
			Infantil	1.30	1.5×10^{-8}
rs10508503	<i>PTER</i> (180kb)	IMC	Adulta	0.68	8.7×10^{-5}
			Infantil	0.64	1.9×10^{-4}
rs1805081	<i>NPC1</i>	IMC	Adulta	0.75	7.7×10^{-8}
			Infantil	0.75	2.1×10^{-2}
rs1424233	<i>MAF</i> (48 kb)	IMC	Adulta	1.39	1.9×10^{-8}
			Infantil	1.12	1.6×10^{-6}
rs6548238	<i>TMEM18</i> (33kb)	IMC	Adulta	1.19	1.4×10^{-18}
			Infantil	1.41	3.4×10^{-5}
rs7561317	<i>TMEM18</i> (23kb)	IMC	Adulta	1.20	4.2×10^{-17}
rs11084753	<i>KCTD15</i> (17kb)	IMC	Adulta	1.04	2.3×10^{-8}
			Infantil	0.96	9.7×10^{-4}
rs29941	<i>KCTD15</i> (4.4kb)	IMC	Adulta	1.10	7.3×10^{-12}
rs7498665	<i>SH2B1</i>	IMC	Adulta	1.11	5.1×10^{-11}
			Adulta	1.08	3.2×10^{-10}
rs10838738	<i>MTCH2</i>	IMC	Adulta	1.03	4.6×10^{-9}
rs10938397	<i>GNPDA2</i> (600kb)	IMC	Adulta	1.12	3.4×10^{-16}
			Infantil	1.20	2.0×10^{-2}
rs2815752	<i>NEGR1</i> (3.5kb)	IMC	Adulta	1.05	6.0×10^{-8}
rs2568958	<i>NEGR1</i> (16.7kb)	IMC	Adulta	1.07	1.2×10^{-11}
			Adulta	1.42	2.69×10^{-7}
rs6013029	<i>CTNNBL1</i>	Obesidad	Adulta	1.42	7.8×10^{-4}
rs10913469	<i>SEC16B</i>	IMC	Adulta	1.11	6.2×10^{-8}
rs7647305	<i>ETV5</i> (7.4kb)	IMC	Adulta	1.11	7.2×10^{-11}
rs925946	<i>BDNF</i> (9.2kb)	IMC	Adulta	1.11	8.5×10^{-10}
rs7138803	<i>BCDIN3D</i> (10kb)	IMC	Adulta	1.14	1.2×10^{-7}

RM: Razón de momios. *FTO*: Gen asociado a obesidad y a la masa grasa; *MC4R*: Gen receptor 4 de melanocortina; *PTER*: Proteína relacionada a la fosfodiesterasa; *NPC1*: Proteína de enfermedad Niemann-Pick tipo C1; *MAF*: Proteína MAF; *TMEM18*: Proteína transmembranal 18; *KCTD15*: Canal de potasio conteniendo el dominio de tetramerización 15; *SH2B1*: Proteína adaptadora 1 SH2B; *MTCH2*: Homólogo del acarreador mitocondrial 2; *GNPDA2*: Glucosamina 6 fosfato deaminasa 2; *NEGR1*: Regulador del crecimiento neuronal; *CTNNBL1*: Gen de la proteína beta catenina; *SEC16B*: Homólogo B de la proteína SEC16; *ETV5*: Gen de la variante Ets; *BDNF*: Factor neurotrópico derivado del cerebro; *BCDIN3D*: Enzima de capping metilfosfato. Tabla modificada de Walley *et al.* 2009.

3.8 GENES QUE CONFIEREN SUSCEPTIBILIDAD AL DESARROLLO DE LA OBESIDAD.

3.8.1 Gen asociado a la obesidad y masa grasa (Fat mass associated gene, *FTO* por sus siglas en inglés)

El gen asociado a obesidad y masa grasa (*FTO*, por sus siglas en inglés) está localizado en el brazo largo del cromosoma 16q12.2 y está formado por 9 exones. Codifica para la proteína del mismo nombre, cuya función aún no ha sido completamente dilucidada. Análisis *in silico* sugieren que *FTO* pertenece a la familia de las dioxigenasas carentes de grupo hemo (Sánchez-Pulido *et al.* 2007). La proteína recombinante presenta funciones consistentes con una desmetilasa de ácidos nucleicos, por lo que se ha sugerido su participación en la reparación de DNA o regulando otros genes por medio de mecanismos epigenéticos (Gerken *et al.* 2007; Almén *et al.* 2012).

Aún cuando la expresión del gen *FTO* es ubicua, se ha observado una mayor expresión en el cerebro, particularmente en los núcleos arcuato (ARC), paraventricular (PVN), dorsomedial y ventromedial del hipotálamo, sitios clave en la regulación del balance energético (Morton *et al.* 2006). Los niveles de expresión del gen *FTO* han sido asociados a una mayor ingesta de alimentos y a un menor control de la saciedad (Speakman *et al.* 2008; Wardle *et al.* 2008). Asimismo, en el modelo de ratón, el ayuno disminuye la expresión de *FTO* y a su vez co localiza con la expresión de orexina y neuropéptido Y, neurotransmisores que estimulan la ingesta de alimentos (Olszewski *et al.* 2009). La inactivación del gen *FTO* en el ratón provoca reducción en la cantidad de masa grasa, así como la disminución en el tamaño de los adipocitos, a pesar de la presencia de hiperfagia y reducción en la actividad locomotora. Estos hallazgos sugieren que *FTO* podría estar directamente relacionado con la homeostasis energética (Fischer *et al.* 2009).

3.8.1.1 Implicación del gen *FTO* en el desarrollo de la obesidad

El gen *FTO* fue asociado al desarrollo de obesidad mediante dos escaneos del genoma completo realizados de manera independiente en población de origen europeo (Frayling *et al.* 2007; Dina *et al.* 2007). Estos escaneos encontraron que las variantes rs9939609, rs17817449 y rs1421085, localizadas en el intrón 1 de este gen, en un bloque de aproximadamente 30kb, presentan asociación significativa al desarrollo de la obesidad. El primero de estos escaneos encontró asociación de la variantes rs9939609 con la DT2. Sin embargo, al realizar un ajuste por el IMC, esta asociación no permaneció significativa, sugiriendo que la asociación con DT2 era mediada por el IMC (Frayling *et al.* 2007). Para corroborar la asociación de esta variante al IMC, el grupo de Frayling *et al.* 2007 realizaron un estudio adicional en una población de adultos y en una cohorte de niños de 7 a 14 años, enfocándose en la variante rs9939609, la cual es representativa de un bloque de 10 polimorfismos localizados en el intrón 1 del gen *FTO*. En ambas poblaciones se observó una asociación significativa del alelo A con un mayor IMC, así como al aumento en el riesgo de padecer sobrepeso u obesidad. (Frayling *et al.* 2007; Dina *et al.* 2007).

Otro trabajo reportó la asociación tanto del gen *FTO* y del gen de la isoforma de fosfofructocinasa en plaquetas (*PFKP*, por sus siglas en inglés) al desarrollo de la obesidad en habitantes de Cerdeña. Sin embargo al realizar el análisis en población Europea e Hispanos Americanos, solamente permaneció significativa la asociación del gen *FTO* a los rasgos relacionados con la obesidad (Scuteri *et al.* 2007). Estos tres trabajos señalaron al gen *FTO* como un gen importante en el desarrollo de obesidad, de ahí que estudios posteriores hayan evaluado la contribución de este gen al desarrollo de la obesidad en poblaciones de distinto origen étnico. Algunos de estos estudios no mostraron asociación con la obesidad, tal es el caso de la población china (etnia Han) y de Oceanía (Li *et al.* 2008, Ohashi *et al.* 2007,

respectivamente). Sin embargo, en un número importante de poblaciones se confirmó la asociación de las variantes del gen *FTO* en el desarrollo de la obesidad, entre las cuales se encuentran las poblaciones alemana, belga, china y danesa (Hinney *et al.* 2007, Peeters *et al.* 2008, Chang *et al.* 2008, Andreasen *et al.* 2008, respectivamente) (Tabla 5).

Tabla 5: Estudios de asociación del gen *FTO* al desarrollo de la obesidad

Gen	Polimorfismo	Población	N	OR (IC 95%)	P	Referencia
<i>FTO</i>	rs9939609	Alemana	929	1.56 (1.29,1.89)	1.94 x 10⁻⁶	Hinney <i>et al.</i> 2007
		Belga	1,367	1.28 (1.06,1.56)	0.012	Peeters <i>et al.</i> 2008
		China	2,248	1.43 (1.16-1.75)	7 x10⁻⁴	Chang <i>et al.</i> 2007
		Danesa	10,015	1.27 (1.20-1.34)	2 x 10⁻¹⁶	Andreasen y cols. 2007
		China, etnia Han	3,210	1.00 (0.79, 1.27)	0.96	Li H <i>et al.</i> 2008
	rs1421085	Belga	1,367	1.31 (1.08,1.59)	0.006	Peeters <i>et al.</i> 2008
		Caucásica (adultos)	3,278	1.56 (1.40-1.75)	2 X 10⁻⁵	Dina <i>et al.</i> 2007
		Sueca (adultos)	1,018	1.26 (1.07, 1.49)	0.0032	
		Francesa (niños)	1,681	1.28 (1.11, 1.47)	2 x 10⁻⁵	Dina <i>et al.</i> 2007
		Alemana (niños)	982	1.69 (1.38, 2.06)	3.4 x 10⁻⁷	

Específicamente el polimorfismo rs9939609, además de presentar asociación al desarrollo de obesidad, ha sido asociado a lipólisis tanto *in vivo* como *in vitro*, mecanismo por el cual podría regular la masa grasa (Wahlén *et al.* 2008). Además, recientemente, se ha demostrado que *FTO* funciona como coactivador de CCAAT/enhancer binding proteins (C/EBPs), principal factor de transcripción de genes adipogénicos (Wu Q *et al.* 2010). Estos hallazgos sugieren una función importante del gen *FTO* en el tejido adiposo.

Los estudios realizados hasta la fecha han demostrado que *FTO* es uno de los genes más importantes en el desarrollo de la obesidad. Por otro lado, la obesidad es uno de los principales componentes del SM; asimismo, se ha sugerido que tanto la variabilidad de la obesidad como la

del SM está dado en cierta medida por el componente genético (40-70% y 24%, respectivamente) (Allison *et al.* 1996; Lin *et al.* 2005), por lo cual se sugiere que estas dos patologías pudieran compartir un fondo genético similar (Zhou *et al.* 2012). Es por esto que distintos grupos han valorado el efecto de las variantes presentes en el gen FTO previamente asociadas al desarrollo de la obesidad sobre el desarrollo del SM, encontrando que en la población caucásica y asiática se observa una asociación significativa al desarrollo del SM (Freathy *et al.* 2008, Wang *et al.* 2010, Zhou *et al.* 2012); sin embargo, estudios en otras poblaciones no han mostrado asociación del gen FTO al desarrollo del SM (Ranjith *et al.* 2011, Cruz *et al.* 2010, Shimakoa *et al.* 2010). Por lo que se requieren más estudios para dilucidar el efecto de este gen en el desarrollo del SM.

3.8.2 Genes asociados en el desarrollo de la obesidad monogénica y poligénica

3.8.2.1 Gen Receptor 4 de Melanocortina (*MC4R*, por sus siglas en inglés)

El gen del receptor 4 de melanocortina se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 18q22, está formado por un solo exón, el cual codifica para la proteína del mismo nombre. Esta proteína pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteínas G, localizados sobre la superficie celular. La proteína del gen *MC4R* se expresa principalmente en el cerebro, de manera particular en el hipotálamo, en donde forma parte del sistema de melanocortina. Este sistema representa un componente fundamental del control del balance energético, ya que es el blanco de señales aferentes vagales y endocrinas como la leptina, insulina, colecistocinina y grelina. Este circuito está definido por células que expresan cualquiera de los receptores de melanocortina (MC1R-MC5R), los péptidos derivados del procesamiento postraduccional de Pro-opiomelanocortina (POMC), entre los que se encuentran la adrenocorticotropina (ACTH), las

hormonas estimulantes de melanocitos α , β , γ , así como también la proteína agouti (Ag) y la proteína relacionada con agouti (AgRP), antagonistas de MCR (Cone 2005).

Los estímulos que promueven o inhiben la ingesta de alimentos confluyen en algunas vías en el cerebro, las cuales responden a diferentes señales aferentes de otras regiones hipotalámicas, extrahipotalámicas y de tejidos periféricos. Estas señales reguladoras pueden tener un efecto a corto o a largo plazo; las señales a corto plazo actúan como determinantes en la saciedad para limitar la cantidad de comida ingerida, entre ellas se encuentran la colecistocinina. La activación de los reguladores a largo plazo depende de la cantidad de grasa almacenada y de la cantidad de energía consumida en un período determinado; entre ellos están la insulina y la leptina (Havel 2001). Es así como la sensación de hambre y saciedad es la respuesta a la integración por parte del hipotálamo de señales producidas en distintos órganos.

Aunque los mecanismos de hambre y saciedad aún no son claros, se sugiere que las señales provenientes de los órganos son interpretadas por las neuronas que expresan los péptidos orexigénicos AgRP y anorexigénicos POMC presentes en el núcleo arcuato (ARC). El ARC presenta una débil barrera hematoencefálica y está localizado estratégicamente para una comunicación directa con las señales periféricas y enviar señales a los otros núcleos para el control de la ingesta y el gasto energético. Posteriormente, estas señales llegan al núcleo paraventricular (PVN) en donde MC4R juega un papel fundamental en el control del apetito (Walley *et al.* 2009).

3.8.2.1.1 MC4R y su participación en el desarrollo de la obesidad

En estudios donde se analizaron fenotipos de obesidad infantil severa, hiperinsulinemia e hiperfagia se identificaron mutaciones en el gen *MC4R*, responsables del fenotipo de obesidad (Yeo *et al.* 1998; Vaisse *et al.* 1998; Hinney *et al.* 1999). En otros estudios se observó que los

individuos portadores de mutaciones en *MC4R* ingerían tres veces más energía que sus familiares no afectados, lo cual confirma la asociación de este gen con la ingesta energética (Farooqi *et al.* 2003). La alta frecuencia de mutaciones en individuos obesos sugiere que la haploinsuficiencia de *MC4R* en humanos es la forma más común de obesidad monogénica (Farooqi *et al.* 2003).

En el modelo de ratón también se confirmó que mutaciones en el gen *MC4R* causan obesidad severa, hiperfagia e hiperinsulinemia (Huzgar *et al.* 1997; Chen *et al.* 2000), además de una mayor eficiencia calórica (Ste. Marie *et al.* 2000). Por otro lado, se ha demostrado que el sistema de melanocortina regula directamente el metabolismo periférico de lípidos en el tejido adiposo blanco. Estos hallazgos explican el aumento de la masa grasa, aún en los casos en donde no se observa hiperfagia (Nogueiras *et al.* 2007). A pesar de que el gen *MC4R* fue asociado principalmente a la obesidad monogénica, mediante escaneos completos del genoma se identificaron algunas variantes comunes cercanas a este gen asociadas al desarrollo de la obesidad; tal es el caso de la variante rs17782313 (localizada a ~180Kb río abajo del gen *MC4R*; Fig.2), la cual se ha asociado significativamente con el IMC tanto en niños como en adultos (Loos *et al.* 2008).

La variante rs17782313 cercana al gen *MC4R*, identificada a través de GWAS ha sido asociada a la obesidad en distintas poblaciones, como es el caso de las poblaciones de origen sueco e inglés, en las que se ha reportado asociación al desarrollo de obesidad, mayor IMC y circunferencia de cintura (Renström *et al.* 2009; Li *et al.* 2010). En individuos caucásicos americanos y europeos, también se obtuvo una asociación significativa a un mayor riesgo de padecer obesidad y a una mayor ingesta energética (Qi *et al.* 2008; Stutzman *et al.* 2009). Particularmente en individuos alemanes se observó asociación a una mayor acumulación de

grasa subcutánea (Haupt *et al.* 2009). Sin embargo en poblaciones como la afroamericana y japonesa no se encontró asociación del polimorfismo con la obesidad o algún rasgo relacionado (Grant *et al.* 2009; Tabara *et al.* 2009).

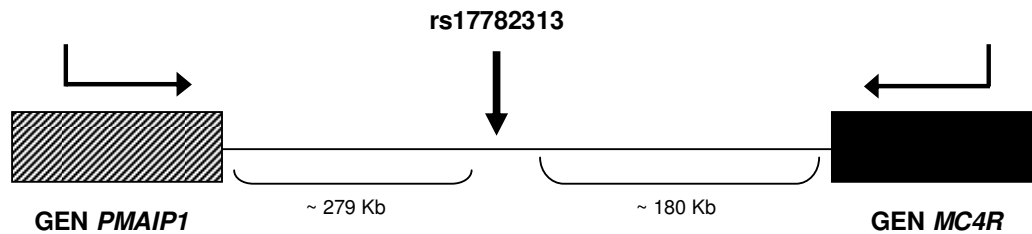


Fig. 2: Localización del polimorfismo rs17782313 cercano al gen MC4R. Posicionado entre los genes *PMAIP1* (phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1) y *MC4R* (Receptor de Melanocortina 4). En la figura se muestra la distancia a la cual se encuentra el polimorfismo, así como la dirección en la cual se lleva a cabo de la transcripción de los genes.

Debido al efecto que ha presentado esta variante sobre rasgos relacionados con el síndrome metabólico, como la circunferencia de cintura y la sensibilidad a insulina (Kring *et al.* 2010), distintos grupos de estudio han valorado el efecto de la variante cercana al gen *MC4R* (rs17782313) sobre el desarrollo del SM, no encontrando una asociación estadísticamente significativa (Cheung *et al.* 2011, Ranjith *et al.* 2011, Hotta *et al.* 2011); sin embargo, la variante V103I presente en el gen *MC4R*, recientemente fue asociada a un menor riesgo de desarrollar SM (Heid *et al.* 2008), lo cual sugiere que el gen *MC4R* pudiera tener un efecto importante en la modulación de las complicaciones metabólicas relacionadas con la obesidad.

3.8.3.1 Gen de la Prohormona Convertasa tipo 1 (*PCSK1*, por sus siglas en inglés)

El gen prohormona convertasa 1 está localizado en el brazo largo del cromosoma 5p15-21, una región que ha sido asociada a la obesidad en estudios de ligamiento genético (Bell *et al.* 2004). Este gen cuenta con 14 exones, los cuales codifican para una proteína de 753 aminoácidos (aa).

La prohormona convertasa 1 (PCSK1) pertenece a la familia de serinas endopeptidasas dependientes de calcio. Esta familia está comprendida por 7 grupos de proteínas, entre las cuales se encuentra la proteína PC1/3. La función principal de esta enzima es la activación de ciertas hormonas por medio de modificaciones postraduccionales, tal es el caso de la insulina. *PCSK1* se expresa principalmente en células neuroendocrinas, incluyendo islotes pancreáticos, pituitaria y cerebro (Nillni 2007).

Además, PCSK1 ha sido relacionada con la modificación postraducciona de la proinsulina, proglucagon, y la proopiomelanocortina (POMC); ésta última funciona como un precursor de la hormona estimulante de melanocitos (MSH, por sus siglas en inglés), corticotropina (ACTH) y β -endorfina (Smeekens *et al.* 1992). En el cerebro, las neuronas que sintetizan POMC participan en la regulación del balance energético por medio de la interacción con los péptidos derivados de MSH y los receptores de melanocortina localizados en ese órgano. Mutaciones presentes en *POMC* derivan en obesidad e hiperfagia, lo cual la convierte en una ruta importante para el estudio de obesidad.

Los modelos de ratón deficiente de *PCSK1* muestran retardo en el crecimiento y una disminución en los niveles de hormonas implicadas en el desarrollo, como el factor 1 de crecimiento de insulina (IGF-1, por sus siglas en inglés) y la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH, por sus siglas en inglés), lo cual concuerda con el fenotipo de retardo en el crecimiento observado. Además, se ha observado en estos modelos que la concentración de los niveles de precursores y formas inactivas de estas hormonas, así como de otros precursores que son procesados por PCSK1 se encuentran elevados, entre los que se encuentra la proinsulina, (Scamuffa *et al.* 2006).

3.8.3.2 Participación del gen *PCSK1* en el desarrollo de la obesidad monogénica y poligénica

Mutaciones presentes en el gen *PCSK1* han sido asociadas a formas monogénicas de obesidad infantil, así como con una homeostasis anormal de la glucosa, lo cual sugiere que la proteína codificada por este gen puede estar involucrada en el desarrollo de la obesidad y la diabetes tipo 2 (Farooqi *et al.* 2007, Jackson *et al.* 1997). Distintos estudios de ligamiento en familias identificaron la región en la cual se encuentra localizado el gen *PCSK1* ligada a la obesidad (Bell *et al.* 2004), sugiriendo que este gen podría participar en la obesidad poligénica. Sin embargo, fueron los estudios de asociación realizados por Benzinou *et al.* 2008 los que mostraron la asociación de 2 variantes no sinónimas, rs6232 y rs6235 con la obesidad poligénica tanto en adultos como en niños. El polimorfismo rs6232 se localiza en el exón 6, dentro de la región catalítica de la prohormona convertasa 1, adyacente a la sustitución N222D, la cual se ha asociado al desarrollo de obesidad e incremento de masa grasa en los ratones homocigotos (Lloyd *et al.* 2006). Además se ha encontrado que la actividad catalítica de la enzima se ve reducida en un 10% en presencia del polimorfismo rs6232, lo cual apoya su previa asociación al desarrollo de la obesidad. El polimorfismo rs6235 (S690T) se ubica en el exón 14, en la región C-terminal de la proteína. Esta región ha sido ligada de manera importante con el marcaje y especificidad de la proteína PC1/3 (Zhou *et al.* 1994). Diversos estudios han evaluado el efecto de estas dos variantes en el desarrollo de la obesidad en distintas poblaciones; sin embargo, los resultados han sido inconsistentes (Tabla 6)

Tabla 6: Estudios de asociación al desarrollo de obesidad para las variantes rs6232 y rs6235 presentes en el gen *PCSK1*

Gen	SNP	Grupo de Edad	Población	N	OR (IC 95%)	P	Referencia	
<i>PCSK1</i>	Rs6232	Adultos	Francesa	2,282	1.51 (1.14-2.01)	0.0042	Benzinou <i>et al.</i> 2008	
			Danesa	5,782	1.17 (1.01-1.36)	0.019		
			Sueca	1,065	1.38 (0.95-2.01)	0.045		
		Niños	Británica	20,240	1.05 (0.93-1.19)	0.41		Kilpeläinen <i>et al.</i> 2009
			Francesa ¹	1,511	1.67 (1.21-2.32)	0.0009		Benzinou <i>et al.</i> 2008
			Francesa ²	1,009	1.57 (1.07-2.31)	0.009		
			Alemana	996	1.56 (1.05-2.32)	0.013		
	Rs6235	Adultos	Francesa	2,290	1.31 (1.15-1.50)	0.00004	Benzinou <i>et al.</i> 2008	
			Danesa	5,662	1.12 (1.03-1.21)	0.005		
			Sueca	1,071	1.38 (1.15-1.67)	0.00035		
		Niños	Sueca	3,885	1.05 (0.96-1.16)	0.30		Renström <i>et al.</i> 2009
			Británica	20,240	1.03 (0.96-1.09)	0.42		Kilpeläinen <i>et al.</i> 2009
			China	3,210	1.02 (0.86-1.19)	0.86		Qi <i>et al.</i> 2010
			Francesa ¹	962	1.23 (1.05-1.45)	0.005		Benzinou <i>et al.</i> 2008
Francesa ²	1,005	1.50 (1.23-1.83)	0.00003					
		Alemana	994	1.12 (0.92-1.43)	0.12			

4. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de la obesidad ha aumentado de manera importante en los últimos años a lo largo del mundo, por lo que ha sido catalogada por la OMS como una pandemia. En México, más del 70% de la población adulta presenta sobrepeso u obesidad, lo cual posiciona a nuestro país en los primeros lugares de obesidad en el mundo. Por otro lado, esta patología es un importante factor de riesgo de enfermedades como la DT2 y enfermedades cardiovasculares, principales causas de muerte en nuestro país. Aunado a esto, se sabe que el deterioro de la salud a causa del desarrollo de estas enfermedades, implica un gasto importante en el área de salud. La

Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) menciona que los gastos de atención médica para las personas que padecen obesidad son al menos 25% mayores en comparación con los individuos que no la presentan. Por lo que es de importancia estudiar los factores que están involucrados en esta patología. Considerando que el factor genético puede contribuir hasta en un 70% en el desarrollo de la obesidad, el presente trabajo se enfoca en el estudio de las variantes comunes rs9939609, rs17817449 y rs1421085 en el gen *FTO*, la variante rs17782313 cercana al gen *MC4R* y rs6232, rs6235 presentes en el gen *PCSK1*, las cuales han mostrado un efecto importante en el desarrollo de la obesidad principalmente en poblaciones de origen europeo, pero poco o nada se sabe de la participación de estos genes en el desarrollo de la obesidad en las poblaciones mestizas con componente europeo e indígena como la mexicana. Por ello en este estudio se evaluará la participación de las variantes genéticas mencionadas en el desarrollo de obesidad en una muestra de población infantil y adulta residente de la Ciudad de México

5. HIPOTESIS

Las variantes genéticas rs9939609, rs17817449, rs1421085, rs17782313, rs6232 y rs6235 de los genes *FTO*, *MC4R* y *PCSK1* se asocian al desarrollo de la obesidad en la población mexicana en una muestra de población infantil y adulta de la Ciudad de México.

6. OBJETIVO

Evaluar la contribución de las variantes rs9939609, rs17817449 y rs1421085, presentes en el gen *FTO*, rs17782313 cercano al gen *MC4R* y las variantes rs6232 y rs6235 presentes en el gen *PCSK1* en el desarrollo de la obesidad en la población mexicana.

Objetivos particulares

- Valorar la contribución de los distintos polimorfismos de los genes *FTO*, *MC4R* y *PCSK1* al desarrollo de la obesidad en la población mexicana mediante un estudio de asociación caso-control.
- Identificar variantes nuevas que puedan estar involucradas en el desarrollo de la obesidad en nuestra población.
- Analizar la expresión de los genes *FTO* y *MC4R* en biopsias de tejido adiposo subcutáneo.

7. MATERIAL Y METODOLOGÍA

7.1 Poblaciones de estudio

7.1.1 Población escolar

La población escolar estuvo conformada por 1232 individuos de origen mexicano con edades de 6 a 12 años, de los cuales 608 fueron sujetos delgados (controles), 255 sujetos con sobrepeso y 369 con obesidad (casos). La captación de estas muestras fue realizada en colaboración con el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. La frecuencia de consumo de alimentos, antecedentes heredo familiares y nivel socioeconómico fue obtenido a través de cuestionarios estandarizados. Se tomó una muestra de sangre periférica después de 8 horas de ayuno. Además, se realizaron mediciones antropométricas como: talla, peso, circunferencia de cintura, de cadera y de muñeca. La población fue estratificada de acuerdo con el percentil del IMC de cada individuo, el cual fue calculado en la página del centro de Investigación en Nutrición Infantil de la Universidad de Baylor, Houston TX, E.U. (<http://www.bcm.edu/cnrc/bodycomp/bmiz2.html>). La composición corporal fue calculada por medio de bioimpedancia tetrapolar (Quantum X, bioelectrical impedance analyzers; RJL Systems). El síndrome metabólico se confirmó con la presencia de 3

de los 5 componentes del fenotipo de Cook (Circunferencia de cintura \geq p90, Presión arterial \geq p90, tg \geq 110 mg/dL, HDL \leq 40 mg/dL, glucosa en ayuno \geq 110mg/dL). El proyecto fue aprobado por el Comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) y un consentimiento informado fue firmado por el padre o tutor de cada uno de los participantes (ANEXO 1).

7.1.3 Población adulta:

La población adulta estuvo conformada por 1235 individuos mexicanos mestizos no relacionados, cuyos padres y abuelos fueran de origen mexicano; de los cuales 442 fueron clasificados como delgados, 216 con sobrepeso, a este grupo se le denominó como individuos no obesos (controles) y 397 obesos y 180 obesos severos (casos). A las personas que participaron en el estudio se les realizó de la medición de los datos antropométricos como: talla, peso, circunferencia de cintura y cadera. El síndrome metabólico se confirmó con la presencia de 3 de los 5 componentes del fenotipo propuesto por ATPIII. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para la toma de muestra de sangre periférica con un ayuno mínimo de 8 horas, así como también se les aplicó un cuestionario aprobado por el Comité de Ética del INCMNSZ (ANEXO 2)

7.2 Determinación de perfiles bioquímicos:

Se realizaron determinaciones bioquímicas de cada individuo para ambas poblaciones. El perfil de lípidos (concentraciones plasmáticas de colesterol total y triglicéridos) se midieron con pruebas enzimáticas (Boehringer-Mannheim). Las mediciones de glucosa y creatinina se realizaron a través de método enzimático (Boehringer-Mannheim). Los niveles plasmáticos de HDL se midieron usando ácido fosfotúngstico y Mg^{2+} . Los niveles plasmáticos de insulina se midieron por radioinmunoensayo. El HOMA-IR, HOMA-B y el HOMA-S fueron calculados

mediante un modelo computarizado (Levy *et al.* 1998). Todas estas determinaciones bioquímicas se realizaron con la colaboración del Departamento de Endocrinología y Metabolismo de Lípidos del INCMNSZ.

7.3 Extracción de DNA genómico

La extracción de DNA genómico se realizó con un kit comercial (QUIAmp® 96 DNA BLOOD KIT) que contiene una membrana con gel de sílice y está basado en el método de sales (Miller A, 1988). La calidad del DNA fue evaluada mediante electroforesis en gel de agarosa al 1%. La cuantificación se realizó con un espectrofotómetro de alta precisión (220-750nm) Nanodrop® ND-1000 V.3.5, homogenizando las muestras a una concentración de 10ng/μl.

7.4 Genotipificación:

La genotipificación fue realizada en un termociclador de PCR en tiempo real (ABI Prism 7900, Applied Biosystems), utilizando ensayos tipo Taqman. Los polimorfismos analizados fueron rs9939609, rs1421085 y rs17817449 del gen *FTO*; rs17782313 cercano al gen *MC4R*, así como los polimorfismos rs6232 y rs6235 del gen *PCSK1*.

Además se realizó la genotipificación de 10 marcadores informativos de mezcla étnica (rs4884, rs2695, rs17203, rs2862, rs3340, rs722098, rs203096, rs223830, rs1800498 y rs281478), los cuales permiten definir principalmente las poblaciones parentales (europea e indígena) por medio de las frecuencias alélicas.

7.5 Secuenciación

Los oligonucleótidos para amplificación de las regiones exónicas de los genes *FTO* y *MC4R* (Tabla suplementaria 1 y 2, respectivamente) fueron diseñados tomando en cuenta la secuencia reportada en la base de datos de la Universidad de Santa Cruz en California (UCSC Genome

Browser; <http://genome.ucsc.edu/>). La amplificación de los fragmentos se realizó en un termociclador GeneAmp 9700 (Applied Biosystems) y purificado con el kit comercial QIAquick, QIAGEN. La reacción de secuenciación fue realizada con el kit BigDye (Applied Biosystems) y amplificada en un termociclador GeneAmp 9700 (Applied Biosystems); posteriormente se purificó el fragmento con columnas de Sephadex y finalmente el análisis de la secuencia se realizó en un secuenciador de ADN automatizado (ABI PRISM 3100). Todos los métodos realizados se basaron en los protocolos recomendados por el fabricante.

7.6 Análisis de expresión en biopsias de tejido adiposo subcutáneo

Las biopsias de tejido adiposo subcutáneo fueron obtenidas de la región abdominal de 30 mujeres mexicanas no relacionadas (10 con peso normal, 10 con obesidad clase I/II, 10 obesidad clase III), las cuales firmaron un consentimiento informado. Las muestras de tejido en las pacientes con peso normal y con obesidad clase I/II, fueron obtenidas bajo anestesia local, mientras que las pacientes con obesidad clase III fueron adquiridas durante cirugía bariátrica. Las muestras al momento de la toma, fueron conservadas en nitrógeno líquido y almacenadas a -70°C hasta que fueron procesadas.

La extracción de ARN a partir de las biopsias de tejido adiposo subcutáneo fue realizado utilizando el Kit RNeasy Lipid Tissue Midi Kit (Qiagen) y la síntesis del ADN complementario (cDNA) con el kit TaqMan® 1000 Rxn Buffer y TaqMan® Reverse Transcription Reagents. Todas las reacciones se realizaron basadas en el protocolo recomendado por el fabricante. Posteriormente se realizó el análisis de expresión en PCR en tiempo real (Light Cycler 2.0, Roche), con sondas TaqMan, utilizando como genes constitutivos: hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HPRT) y β - actina (β -ACT).

Los oligonucleótidos utilizados para el análisis de expresión (Tabla suplementaria 3) fueron diseñados para la población humana con el siguiente software (https://www.roche-applied-science.com/sis/rtPCR/upl/index.jsp?id=uplct_030000).

7.7 Análisis estadísticos

El análisis de asociación caso-control de las variantes de riesgo al desarrollo de obesidad, a la DT2 y al síndrome metabólico fue realizado mediante la prueba de regresión logística múltiple, utilizando un modelo dominante o aditivo, según se requiriera. El programa Admixmap fue utilizado para analizar el posible efecto de la estratificación en el análisis de asociación de la población adulta y se basa en una regresión logística, utilizando como covariables la edad y el género (Hoggart *et al.* 2004). Los datos de los parámetros antropométricos y bioquímicos son presentados en medias y desviación estándar y analizados utilizando una prueba univariada, ajustando por edad, género e IMC. La comparación de los niveles de expresión entre los individuos delgados vs. obesos clase I/II u obesos clase III y la relación de la expresión con los distintos genotipos se analizó con una prueba Kruskal Wallis. Todos los análisis fueron realizados utilizando el paquete estadístico SPSS V15.0, Chicago IL. El análisis de desequilibrio de ligamiento se realizó con el programa Haploview V3.2 (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview>). El poder estadístico del estudio fue calculado utilizando el programa QUANTO (<http://hydra.usc.edu/gxe/>).

8. RESULTADOS

8.1 Análisis de parámetros antropométricos y bioquímicos en las poblaciones de estudio

8.1.1 Población escolar

Se incluyeron un total de 1232 niños, de los cuales 608 fueron sujetos delgados (controles), 255 sujetos con sobrepeso y 369 con obesidad (casos). En la Tabla 7, se muestran los datos

obtenidos de las determinaciones antropométricas y bioquímicas de los participantes estratificados por el grado de obesidad. Como se esperaba, se observaron diferencias significativas con todos los parámetros asociados a la obesidad tales como circunferencia de cintura, circunferencia de cadera e índice cintura/cadera. De igual manera, los sujetos con sobrepeso u obesidad, presentaron niveles elevados de triglicéridos, colesterol LDL (C-LDL), insulina, HOMA-IR, en comparación con los individuos de peso normal. Por otro lado, los niveles de colesterol-HDL (C-HDL) fueron menores en presencia de sobrepeso u obesidad. Estos resultados muestran que los individuos en etapa escolar que tienen sobrepeso u obesidad presentan alteraciones en los parámetros bioquímicos y por lo tanto, pudieran desarrollar complicaciones relacionadas con la obesidad.

Tabla 7: Tabla comparativa de los rasgos antropométricos y bioquímicos en individuos delgados, con sobrepeso y obesos en la población escolar mexicana.

	Delgados (P <85)	Sobrepeso (P > 85 < 95)	Obesos (P >95)	P_a	P_b
N (1232)	608	255	369		
Edad (años)	11.60 ± 2.43	11.47 ± 2.41	11.38 ± 2.35	NS	NS
Talla (cm)	146.46 ± 15.30	148.69 ± 14.26	149.95 ± 15.19	S	S
Peso (kg)	40.80 ± 11.27	50.65 ± 13.13	65.10 ± 19.37	S	S
Cintura (cm)	66.7 ± 7.63	75.72 ± 8.27	88.69 ± 12.80	S	S
Cadera (cm)	72.41 ± 7.77	77.17 ± 7.65	85.39 ± 9.46	S	S
ICC	0.868 ± 0.054	0.905 ± 0.054	0.930 ± 0.073	S	S
IMC (kg/m²)	18.47 ± 2.16	22.45 ± 2.42	28.30 ± 4.71	S	S
Z-score	0.16 ± 0.633	1.34 ± 0.176	2.10 ± 0.289	S	S
PAS (mm Hg)	101.88 ± 8.81	106.25 ± 8.81	109.63 ± 9.98	S	S
PAD (mm Hg)	60.99 ± 7.17	63.01 ± 7.63	66.04 ± 8.68	S	S
Glucosa (mg/dL)	88.20 ± 7.07	88.45 ± 7.16	89.86 ± 13.65	NS	NS
Colesterol (mg/dL)	157.75 ± 29.72	156.54 ± 31.06	169.90 ± 38.03	NS	S
Triglicéridos (mg/dL)	95.47 ± 52.10	109.80 ± 47.72	156.89 ± 104.25	S	S
C-HDL (mg/dL)	48.95 ± 10.82	44.36 ± 10.38	41.82 ± 10.88	S	S
C-LDL (mg/dL)	91.40 ± 24.94	93.02 ± 26.20	102.28 ± 26.62	NS	S
Insulina (µU/ml)	5.67 ± 3.74	7.24 ± 4.65	11.13 ± 9.51	S	S
HOMA-IR	1.27 ± 0.856	1.54 ± 1.03	2.49 ± 2.16	NS	S
Creatinina (mg/dL)	0.611 ± 0.091	0.605 ± 0.082	0.608 ± 0.093	NS	NS
Ac. Úrico (mg/dL)	4.73 ± 0.891	5.14 ± 1.01	5.30 ± 0.907	S	S
Grasa corporal (%)	23.03 ± 7.42	33.22 ± 6.53	42.46 ± 8.02	S	S

Análisis de comparación de medias ± D.S. Los individuos están estratificados según el percentil del IMC, basados en los criterios de la CDC. ICC: Índice cintura cadera; IMC: Índice de masa corporal; C-HDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: Colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina. P_a: comparación a los niños delgados vs. Niños que presentan sobrepeso P_b: comparación niños delgados vs. Niños obesos. S: Valores estadísticamente significativos; NS: Valores estadísticamente no significativos Después de la corrección de comparaciones múltiples (Bonferroni), los valores significativos P<0.002.

8.1.2 Población adulta

Se incluyeron 1238 individuos adultos, de los cuales 442 fueron clasificados como delgados, 216 con sobrepeso; a este grupo se le denominó como individuos no obesos (controles) y 397 individuos con obesidad clase I/II y 180 individuos con obesidad clase III (casos). Al igual que en la población infantil, al estar la población estratificada por el IMC, las determinaciones antropométricas y bioquímicas asociadas al desarrollo de la obesidad, como se esperaba, se encontraban elevadas. Los individuos que presentan sobrepeso u obesidad mostraron alteraciones en los parámetros bioquímicos como la glucosa, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, insulina y HOMA-IR en comparación con los individuos delgados (Tabla 8).

Tabla 8: Tabla comparativa de los rasgos antropométricos y bioquímicos en los individuos adultos mexicanos estratificados según su IMC.

	Delgados (IMC ≥ 18 <25 kg/m ²)	Sobrepeso (IMC ≥ 25 <30 kg/m ²)	Obesos (IMC ≥ 30 <40 kg/m ²)	Obesos Severos (IMC ≥ 40 kg/m ²)	P_a	P_b	P_c
N (1235)	442	216	397	180			
Edad (años)	43.11 \pm 15.13	54.61 \pm 12.11	44.06 \pm 13.65	40.13 \pm 11.28	S	NS	NS
Talla (cm)	1.60 \pm 0.087	1.58 \pm 0.088	1.59 \pm 0.096	1.60 \pm 0.091	NS	NS	NS
Peso (kg)	58.78 \pm 7.38	68.77 \pm 8.29	86.22 \pm 11.88	121.38 \pm 23.30	S	S	S
Cintura (cm)	80.01 \pm 8.24	93.47 \pm 8.21	104.43 \pm 10.14	130.12 \pm 15.91	S	S	S
Cadera (cm)	94.74 \pm 5.63	102.83 \pm 6.02	113.89 \pm 8.30	136.01 \pm 9.03	S	S	S
ICC	0.849 \pm 0.074	0.906 \pm 0.065	0.951 \pm 0.078	0.928 \pm 0.079	S	S	S
IMC (kg/m²)	22.71 \pm 1.69	22.20 \pm 1.40	33.55 \pm 2.76	46.85 \pm 6.41	S	S	S
PAS (mm Hg)	113.05 \pm 17.41	126.58 \pm 20.68	126.52 \pm 20.44	129.29 \pm 14.75	NS	S	S
PAD (mm Hg)	74.56 \pm 9.70	80.61 \pm 11.14	82.84 \pm 11.01	83.23 \pm 10.65	NS	S	S
Glucosa (mg/dL)	102.82 \pm 47.05	132.96 \pm 71.58	110.94 \pm 42.72	109.87 \pm 37.45	S	NS	NS
Colesterol (mg/dL)	202.83 \pm 42.42	209.10 \pm 45.00	210.09 \pm 42.11	192.56 \pm 38.30	NS	NS	NS
Triglicéridos (mg/dL)	141.72 \pm 108.76	225.40 \pm 223.41	212.27 \pm 133.35	184.81 \pm 95.52	S	S	S
C-HDL (mg/dL)	51.53 \pm 14.32	44.13 \pm 12.84	42.56 \pm 10.27	41.05 \pm 9.71	S	S	S
C-LDL (mg/dL)	124.49 \pm 32.54	127.42 \pm 35.13	123.98 \pm 40.98	104.11 \pm 42.92	NS	NS	S
Ac. Úrico (mg/dL)	5.00 \pm 2.47	5.17 \pm 1.31	5.73 \pm 1.30	5.88 \pm 1.33	NS	S	NS
Insulina (μU/ml)	6.71 \pm 3.68	10.75 \pm 7.79	15.25 \pm 9.66	22.56 \pm 11.51	S	S	S
HOMA-IR	1.74 \pm 1.50	3.59 \pm 4.20	4.28 \pm 4.31	6.52 \pm 4.40	S	S	S

Análisis de comparación de medias \pm D.S. Los individuos están estratificados según el IMC, basados en los criterios de la OMS. ICC: Relación cintura cadera; IMC: Índice de masa corporal; C-HDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: Colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina. Pa: P comparativa entre Delgados vs. Sobrepeso; Pb: P comparativa entre Delgados vs. Obesos; Pc: P comparativa entre Delgados y Obesos Severos. S: Valores estadísticamente significativos; NS: Valores estadísticamente no significativos. Todos los datos fueron ajustados por edad y género; los datos de Tg fueron transformados con logaritmo para su normalización. Después de la corrección de comparaciones múltiples (Bonferroni), los valores significativos $P < 0.006$

8.2 Asociación caso-control al desarrollo de la obesidad de las variantes presentes en los genes *FTO*, *MC4R* y *PCSK1*.

Se realizó la genotipificación en la población general adulta de tres polimorfismos (SNPs) presentes en el gen *FTO* (rs9939609, rs1421085 y rs17817449), el polimorfismo rs17782313 cercano al gen *MC4R* y por último dos se encuentran localizados en el gen *PCSK1* (rs6232 y rs6235). El análisis no mostró genotipos discordantes y se obtuvo un índice de genotipificación mayor al 95%.

Para cada uno de los polimorfismos se calcularon las frecuencias de los alelos de riesgo en la población mexicana, encontrando que para el gen *FTO* las tres variantes presentaban una frecuencia de aproximadamente 20%, las cuales fueron menores comparadas con las descritas en el HapMap para los caucásicos (45%) y mayores a las encontradas para la población asiática (11%). En el caso de la variante de riesgo del polimorfismo rs17782313 cercano al gen *MC4R* se encontró una frecuencia del alelo menor (C) de 8.45%, la cual fue menor a la reportada en el HapMap para caucásicos y asiáticos (28% y 14.4%, respectivamente). Para las variantes rs6232 y rs6235 del gen *PCSK1*, las frecuencias de los alelos G y C también fueron menores (0.78% y 19.99%, respectivamente) en comparación con lo encontrado en el HapMap para las poblaciones caucásica (4.4%, 26.7%, respectivamente) y la población asiática (1.2%, 37.8%, respectivamente) (Tabla 9).

Tabla 9: Tabla comparativa del porcentaje de las frecuencias de los alelos de riesgo de las variantes presentes en el gen *FTO*, *MC4R* y *PCSK1* encontradas en distintas poblaciones.

Población	<i>FTO</i>			<i>MC4R</i>	<i>PCSK1</i>	
	rs9939609 (A)%	rs17817449 (G)%	rs1421085 (C)%	rs17782313 (C)%	rs6232 (G)%	rs6235 (C)%
Caucásica	44.0	46.0	46.0	28.0	4.4	26.7
Asiática	11.0	11.6	11.6	14.4	1.2	37.8
Mexicana	20.5	21.1	20.4	8.4	0.78	19.99

Datos de las poblaciones caucásica y asiática fueron obtenidos del HapMap. Las frecuencias de la población mexicana fueron obtenidas en este estudio.

Por otra parte, se realizó un análisis de desequilibrio de ligamiento de las variantes que se encuentran en el mismo gen, como es el caso de las tres variantes en *FTO* y las variantes presentes en *PCSK1*. Los resultados mostraron que las variantes presentes en el gen *FTO* se encuentran en desequilibrio de ligamiento ($r^2 > 0.8$) (Fig. 3A), es decir, se heredan en un mismo bloque en la población mexicana, por lo cual en los análisis posteriores solamente se valoró el efecto de la variante rs9939609, la cual ha dado el resultado más representativo del bloque.

Con respecto al análisis realizado para las variantes presentes del gen *PCSK1* se encontró que presentaban un valor de $r^2 = 0.33$ (Fig. 3B), lo cual nos indica que no se encuentran en desequilibrio de ligamiento y por lo tanto, la variante rs6232 y rs6235 se heredan de manera independiente en la población mexicana, por lo cual para ambas variantes se evaluó el efecto que presentan en el desarrollo de la obesidad en nuestra población.

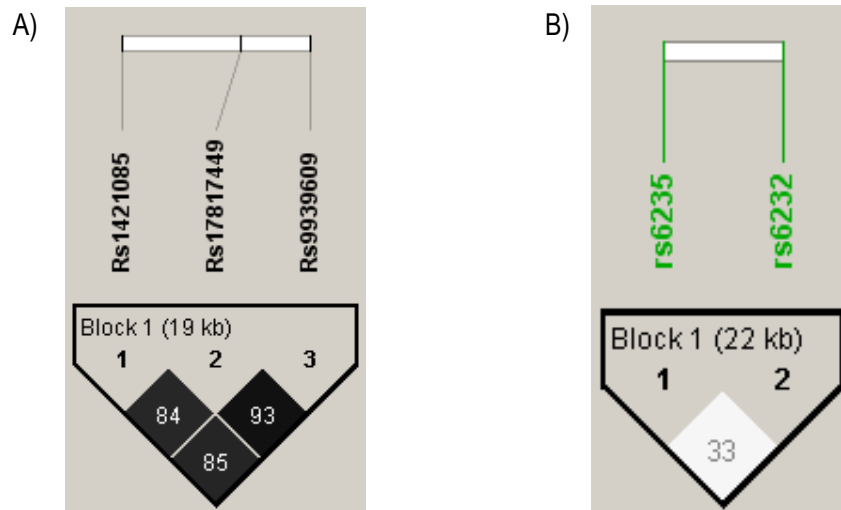


Fig. 3: Análisis de desequilibrio de ligamiento de las variantes del gen *FTO* y de las variantes en el gen *PCSK1* en la población mexicana. A) Análisis realizado para las variantes rs1421085, rs17817449 y rs9939609 presentes en el gen *FTO*. B) Análisis realizado para las variantes rs6232 y rs6235 en gen *PCSK1*. Análisis realizado utilizando el programa Haploview. El valor de $r^2 > 0.80$ denota que las variantes se encuentran en alto desequilibrio de ligamiento (color negro). Los bloques blancos muestran bajo desequilibrio de ligamiento entre las variantes.

8.2.1 Análisis de asociación caso-control en la población escolar.

El análisis muestra que la frecuencia del alelo de riesgo (A) del polimorfismo rs9939609 presente en el gen *FTO* es mayor en los individuos obesos (19.06%) en comparación con los individuos no obesos (17.26%); al realizar el análisis de asociación con el desarrollo de la obesidad, se encontró que la variante incrementa 1.4 veces el riesgo de desarrollo de obesidad en la población infantil, no obstante esta diferencia no fue significativa (RM=1.14, IC95% 0.88-1.14; $p=0.304$) (Tabla 10). Con respecto a la variante de riesgo (C) del polimorfismo cercano al gen *MC4R* (rs17782313) los resultados muestran que tiene una frecuencia de 8.45% en los individuos obesos en comparación con una frecuencia de 8.76 % encontrada en los individuos no obesos. Por lo cual no se observa un efecto significativo de la variante de riesgo en el desarrollo de la obesidad en la población escolar mexicana (RM= 0.964, IC95% 0.68-1.35; $P=0.831$) (Tabla 10).

En el caso de la variante rs6232 de *PCSK1* se encontró que el alelo de riesgo presenta una frecuencia menor en los individuos no obesos (0.44%) con respecto a los individuos obesos (1.57%). El análisis de asociación con la obesidad mostró que el presentar el alelo G, incrementa de manera significativa 3.78 veces el riesgo de padecer obesidad en la población escolar mexicana (RM=3.78, IC95% 1.42-9.88, P=0.007) (Tabla 10). En el caso del polimorfismo rs6235 se encontró también una frecuencia menor del alelo C en los individuos no obesos (18.61%) en comparación con la observada en los individuos obesos (20.45%). Sin embargo, no se observó una diferencia significativa (RM=1.14, IC95% 0.92-1.43, P=0.21) (Tabla 10). Todos los genotipos se encontraron en desequilibrio de Hardy Weinberg

Tabla 10. Análisis de asociación caso-control en el desarrollo de obesidad infantil para las variantes rs9939609 del gen *FTO*, rs17782313 cercana al gen *MC4R*, rs6232 y rs6235 presentes en el gen *PCSK1*.

		GEN <i>FTO</i> rs9939609						GEN <i>MC4R</i> rs17782313							
Estratificados por IMC	N (1225)	Genotipos (%)			Frec. alelo A	pEHW	Modelo dominante		Genotipos (%)			Frec. alelo C	pEHW	Modelo dominante	
		TT	TA	AA			RM (IC 95%)	p	TT	TC	CC			RM (IC 95%)	P
No Obesos	863	594 (68.8)	240 (27.8)	29 (3.3)	17.26	0.44	1.14 (0.88-1.14)	0.304	709 (82.8)	144 (16.8)	3 (0.3)	8.76	0.12	0.964 (0.68-1.35)	0.831
Obesos	362	240 (66.2)	106 (29.2)	16 (4.4)	19.06	0.34			287 (83.6)	54 (15.7)	2 (0.5)	8.45	0.75		

		GEN <i>PCSK1</i> rs6232						GEN <i>PCKS1</i> rs6235							
Estratificados por IMC	N (1206)	Genotipos (%)			Frec. alelo G	pEHW	Modelo dominante		Genotipos (%)			Frec. alelo C	pEHW	Modelo dominante	
		AA	AG	GG			RM (IC 95%)	p	GG	GC	CC			RM (IC 95%)	P
No Obesos	802	795 (99.1)	7 (0.9)	0	0.44	0.90			525 (66.7)	231 (29.3)	31 (3.9)	18.61	0.38		
Obesos	404	392 (97.0)	12 (3.0)	0	1.57	0.76	3.78 (1.42-9.88)	7x10 ⁻³	249 (62.8)	132 (36.0)	15 (3.7)	20.45	0.62	1.14 (0.92-1.43)	0.21

Datos de p y RM calculados mediante análisis de regresión logística múltiple, utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom).
 RM= Razón de Momios; IC= Intervalo de confianza; individuos peso normal (Percentil IMC < 85); Individuos con sobrepeso (Percentil IMC ≥ 85); individuos obesos (Percentil IMC ≥ 95). Datos ajustados por edad y género.

8.2.1.1 Efecto de las variantes de riesgo sobre los parámetros antropométricos y bioquímicos en población escolar

En el análisis del efecto de las variantes presentes en el gen *FTO* asociadas al desarrollo de la obesidad sobre los datos antropométricos y bioquímicos en la población abierta, no se observó ninguna diferencia significativa (Tabla suplementaria 4). No obstante, estudios realizados para esta variante han encontrado un efecto dependiente del género (Jacobsson *et al.* 2008), por lo cual se realizó la estratificación de la población por género, no observándose diferencias significativas en los parámetros metabólicos en el grupo de los hombres en etapa escolar (Tabla suplementaria 5). Sin embargo, en el grupo conformado por el género femenino se observa que las portadoras del alelo A del polimorfismo rs9939609 presentan un incremento significativo del percentil de IMC, índice cintura cadera y del z-score del IMC ($p=0.021$, 0.037 , 0.042 , respectivamente) (Tabla suplementaria 6), los cuales son parámetros que nos permiten determinar la presencia de obesidad en la población escolar. Por otra parte, al realizar este análisis en las poblaciones estratificadas por el estatus de no obesos y obesos, se encontró que tener el alelo A incrementa los niveles de c-HDL de manera significativa en los individuos no obesos ($p=0.048$) (Tabla suplementarias 7) mientras que en los individuos obesos no se encontró ninguna diferencia ($p=0.726$) (Tabla suplementaria 8).

En el análisis para la variante rs17782313 cercana al gen *MC4R* en la población escolar abierta, se encontró que el alelo C solamente presenta una disminución en la circunferencia de cadera ($p=0.032$), pero no se observa asociación ni al IMC ($p=0.434$), o a la circunferencia de cintura ($p=0.811$) (Tabla suplementaria 9), congruente con lo observado en otras poblaciones. En el análisis realizado en la población estratificada por estatus de obesidad, tanto para los individuos no obesos como obesos, no se observó ningún efecto de la variante de riesgo sobre los parámetros antropométricos o bioquímicos (Tablas suplementarias 10 y 11)

El análisis realizado para la variante rs6232 del gen *PCSK1* muestra un efecto significativo en el incremento de los valores de circunferencia de cintura y de cadera, además de una tendencia al incremento en el peso y en el IMC en los individuos que presentan la variante en comparación con la que no la presentan (Tabla suplementaria 12). Al realizar el análisis de los mismos parámetros estratificados por el IMC, en los individuos no obesos se observó que la variante de riesgo rs6232 presenta una asociación significativa a menores niveles de glucosa ($p=0.027$), y mayores niveles de triglicéridos ($p=0.038$) y HOMA- β ($p=0.012$), así como una tendencia al incremento en los niveles de insulina y HOMA-S ($p=0.057$ y $p=0.061$, respectivamente) (Tabla suplementaria 13). Con respecto al SNP rs6235 del gen *PCSK1*, al realizar el análisis de la variante de riesgo en los grupos estratificados en no obesos y obesos, no se encontró una asociación significativa (Tabla suplementaria 14 y 15).

8.2.2 Análisis de asociación caso-control al desarrollo de la obesidad en la población adulta.

En el análisis de asociación realizado para el gen *FTO*, los resultados mostraron que el alelo de riesgo (A) del polimorfismo rs9939609, presenta una mayor frecuencia en los individuos obesos (21.1%), con respecto a los individuos no obesos (16.7%), lo cual resultó en una asociación significativa al desarrollo de la obesidad clase I/II (RM=1.38; $p=0.034$, respectivamente) (Tabla 11). Con respecto a los individuos que presentan obesidad clase III, se observa que el alelo A se encuentra con una mayor frecuencia (31.1%) en comparación con los individuos no obesos (16.7%) e incrementa 2.42 veces el riesgo de padecer obesidad III en la población mexicana (RM=2.42; $p=0.0000004$) (Tabla 11). En el análisis realizado para la variante rs17782313 cercana al gen *MC4R*, los resultados muestran que el alelo de riesgo (C) presenta una frecuencia mayor en los individuos obesos y obesos mórbidos (8.65%, 13.29%, respectivamente) con respecto a los individuos no obesos (7.08%). Al realizar el análisis de asociación al

desarrollo de la obesidad clase I/II, no se observa una diferencia significativa (RM=1.10; P=0.578). Sin embargo, para el desarrollo de la obesidad severa o clase III, se encontró una asociación significativa (RM=1.99; P=0.001), (Tabla 11).

En el caso de las variantes presentes en el gen *PCSK1*, para la variante rs6232 se observa una frecuencia mayor del alelo G para la variante rs6232 en los individuos obesos clase III, con respecto a los individuos no obesos (2.76 vs.1.07%, respectivamente). Para la variante rs6235 también se observa una mayor frecuencia del alelo C en los individuos obesos y obesos clase III (20.92%, 21.52%, respectivamente) con respecto a los individuos no obesos (20.26%). Al realizar el análisis de asociación al desarrollo de la obesidad clase I/II, ninguna de las variantes del gen *PCSK1* (rs6232 y rs6235) mostraron una asociación significativa (RM=0.67, IC95% 0.24-1.85, P=0.44; RM=1.00, IC95% 0.79-1.27, P=0.98, respectivamente). Sin embargo, presentar la variante de riesgo G del polimorfismo rs6232 incrementa 2.61 veces el riesgo de padecer obesidad clase III (RM=2.61, IC95% 1.10-6.19, p=0.02), mientras que presentar el alelo C del polimorfismo rs6235 no incrementa el riesgo al desarrollo de la obesidad clase III (Tabla 11).

Tabla 11. Análisis de asociación caso-control en el desarrollo de obesidad en la población adulta para las variantes rs9939609 del gen *FTO*, rs17782313 cercana al gen *MC4R*, rs6232 y rs6235 presentes en el gen *PCK1*

Estratificados por IMC	GEN <i>FTO</i> rs9939609						GEN <i>MC4R</i> rs17782313							
	Genotipos (%)			Frec. alelo A	pEHW	Modelo aditivo		Genotipos (%)			Frec. alelo C	pEHW	Modelo dominante	
	TT	TA	AA			RM (IC 95%)	P	TT	TC	CC			RM (IC 95%)	P
No Obesos	297 (70.0)	114 (26.9)	13 (3.1)	16.7	0.61	1.38 (1.02-1.86)	0.034	537 (86.4)	80 (12.8)	4 (0.6)	7.08	0.59	1.10 (0.78-1.54)	0.578
Obesos Clase I/II	137 (63.4)	67 (31.0)	12 (5.6)	21.1	0.32			326 (89.5)	55 (15.1)	4 (1.0)	8.65	0.33		
Obesos Clase III	72 (48.6)	60 (40.5)	16 (10.8)	31.1	0.51	2.42 (1.71-3.44)	0.0000004	181 (74.6)	57 (24.0)	3 (1.2)	13.29	0.52	1.99 (1.34-2.97)	0.001

Estratificados por IMC	GEN <i>PCK1</i> rs6232					GEN <i>PCK1</i> rs6235								
	Genotipos (%)			Frec. alelo G	pEHW	Modelo dominante		Genotipos (%)			Frec. alelo C	pEHW	Modelo dominante	
	AA	AG	GG			RM (IC 95%)	P	GG	GC	CC			RM (IC 95%)	P
No Obesos	550 (97.9)	12 (2.1)	0	1.07	0.79	0.67 (0.24-1.85)	0.44	347 (63.9)	172 (31.7)	24 (4.4)	20.26	0.64	1.00 (0.79-1.27)	0.98
Obesos Clase I/II	374 (98.4)	6 (1.6)	0	0.79	0.87			229 (62.2)	126 (34.2)	13 (3.5)	20.92	0.39		
Obesos Clase III	221 (94.4)	13 (5.6)	0	2.76	0.66	2.61 (1.10- 6.19)	0.02	139 (60.4)	83 (36.2)	8 (3.5)	21.52	0.30	1.12 (0.84-1.49)	0.43

Datos de p y RM calculados mediante análisis de regresión logística múltiple, utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). RM= Razón de Momios; IC= Intervalo de Confianza; Individuos Peso normal (Percentil IMC < 85); Individuos con sobrepeso (Percentil IMC ≥ 85); Individuos Obesos (Percentil IMC ≥ 95). Datos ajustados por edad y género.

Por otra parte, debido a que la población mexicana es resultado del mestizaje, es importante valorar que las asociaciones observadas no sea reflejo de la estratificación de la población en alguno de los grupos de estudio. Por lo cual, se realizó la genotipificación en la población adulta de 10 variantes informativas de ancestría (rs4884, rs2695, rs17203, rs2862, rs3340, rs722098, rs203096, rs223830, rs1800498 y rs281478), las cuales nos permiten realizar un estimado del componente de las poblaciones parentales amerindia y europea en la población mestiza de estudio. Posterior al ajuste por mezcla étnica, la asociación del gen *FTO* al desarrollo de la obesidad clase I/II, se mantuvo significativa ($p= 0.021$), así como también la asociación al desarrollo de la obesidad clase III ($p=0.000003$). Así mismo, para la variante rs17782313 (cercana al gen *MC4R*) se mantuvo significativa ($p=0.007$). En el caso de la asociación observada para el polimorfismo rs6232 del gen *PCSK1*, se observa una tendencia al desarrollo de la obesidad ($p=0.068$).

Debido a que la obesidad está muy relacionada con el desarrollo de la diabetes tipo 2 (DT2) y del síndrome metabólico (SM), se realizó un análisis de asociación caso-control de las variantes estudiadas en la población infantil y adulta para el síndrome metabólico; así como un análisis en la población adulta para el desarrollo de la DT2, encontrando que ninguna de las variantes se asoció al desarrollo de estas complicaciones metabólicas (Tablas suplementarias 16-18)

8.2.2.1 Efecto de las variantes de riesgo en los parámetros antropométricos y bioquímicos en población adulta

El análisis realizado en la población de no obesos, no diabéticos muestra que la variante A presente en el gen *FTO*, disminuye de manera significativa los niveles de insulina y la función de la célula beta pancreática ($p=0.031$, $p= 0.023$; respectivamente); además, aumenta significativamente los niveles de sensibilidad a la insulina (Tabla suplementaria 19). En la

población con obesidad se observa que los individuos portadores de la variante de riesgo al desarrollo de la obesidad, presentan mayor peso, circunferencia de cintura, IMC y colesterol ($p=0.004$, 0.021 , 0.024 , 0.008 ; respectivamente) (Tabla suplementaria 20).

En el análisis realizado para la variante rs17782313 cercana al gen *MC4R* se encontró que los individuos no obesos que presentan el alelo de riesgo, muestran niveles significativamente menores de insulina ($p=0.039$) (Tabla suplementaria 21). Con respecto al análisis realizado en la población que presenta obesidad clase I/II, se observó que el alelo C incrementa la talla, el peso y la circunferencia de cadera ($p=0.001$, $p=0.032$, $p=0.034$; respectivamente) (Tabla suplementaria 22). Las variantes presentes en el gen *PCSK1* no se encontraron asociadas a ningún rasgo antropométrico o bioquímico en la población adulta.

8.3 Búsqueda de variantes nuevas

El análisis de secuenciación para la búsqueda de variantes nuevas se realizó en la región codificante del gen *FTO* (9 exones) en 15 individuos con obesidad clase III, debido a que en este grupo se presentó la mayor asociación de este gen en nuestra población. Los resultados no mostraron alguna variante conocida o nueva en esta muestra de población mexicana; lo cual puede deberse al tamaño reducido de la muestra analizada.

Por otro lado, también se realizó la secuenciación de la región codificante del gen *MC4R* en individuos en población escolar, 50 que presentaban peso normal (23 mujeres y 27 hombres) y 60 con obesidad (27 mujeres y 33 hombres). El control positivo utilizado fue un individuo que contaba con la variante Ile103Val, previamente genotipificado con sonda Taqman (Figura suplementaria 1). Los resultados no mostraron ninguna variante nueva o ya reportada, lo cual pudiera deberse a que el tamaño de muestra es reducido, ya que el cálculo de las muestras a secuenciar se basó en encontrar variantes con una frecuencia mínima de 5%.

8.4 Análisis de expresión de los genes *FTO* y *MC4R* en el tejido adiposo subcutáneo

El análisis de expresión realizado para los genes *FTO* y *MC4R*, muestra que la expresión del gen *FTO* en los individuos con peso normal es menor en comparación con los individuos que presentan obesidad clase I/II; sin embargo la diferencia no fue significativa ($p=0.135$). Al comparar la expresión de los individuos con peso normal con la expresión de los individuos con obesidad clase III se observó una diferencia significativamente mayor ($P=0.043$) (Fig. 4). Por otro lado, se realizó un análisis de asociación para conocer si el genotipo de riesgo al desarrollo de la obesidad muestra un efecto sobre la expresión de *FTO* en el tejido adiposo subcutáneo, encontrando que los individuos presentaba el alelo de riesgo (A) de la variante rs9939609, tuvieron mayor expresión del gen *FTO* en biopsias de tejido adiposo subcutáneo ($n=4$; 2.41 ± 0.53), en comparación con los individuos que presentaban el alelo T ($n=3$; 1.46 ± 0.36 ; $p=0.047$); esto sugiere que el alelo de riesgo modula la expresión del gen *FTO* en el tejido adiposo subcutáneo. Recientemente, un análisis *in silico* de la región intrónica en la cual están localizados los SNPs estudiados de *FTO* mostró que en esa región está presente el sitio de unión al factor de transcripción CUTL1 y que el SNP rs8050136 modula los niveles de expresión de *FTO* (Stratigopoulos *et al.* 2011) (Fig. 5). Para conocer si la variante rs8050136 y las variantes analizadas en la población mexicana se heredan de manera conjunta se realizó un análisis de desequilibrio de ligamiento (DL), obteniendo que la variante rs17817449 (asociada a obesidad en la población mexicana) y la variante rs8050136 presentan un alto de DL ($r^2 = 0.94$) en población mexico-americana reportada en el HapMap, por lo tanto se demuestra que se heredan de manera conjunta (Fig. 6). Por lo que se sugiere que las variantes analizadas en nuestra población podrían modular la expresión de *FTO*.

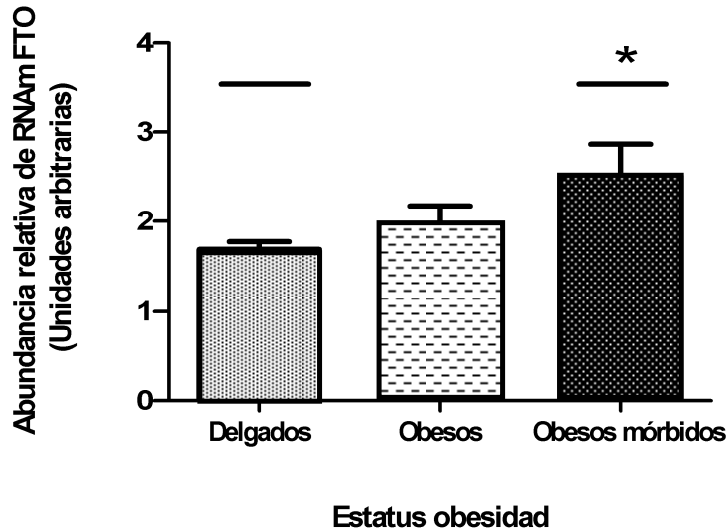


Figura 4: Análisis de la expresión del gen *FTO* en tejido adiposo subcutáneo. Individuos estratificados según su IMC en: Delgados ($n=10$; $25 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$); Individuos Obesos ($n= 10$; $30 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$); Individuos con Obesidad Mórbida u Obesidad Clase III ($n=10$; $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$). La expresión del gen *FTO* fue normalizada por los niveles de Hipoxantina fosforibosil transferasa (HPRT) y β -actina. Los valores están expresados en medias \pm SE. El análisis Delgados vs. Obesos mórbidos $*p < 0.05$

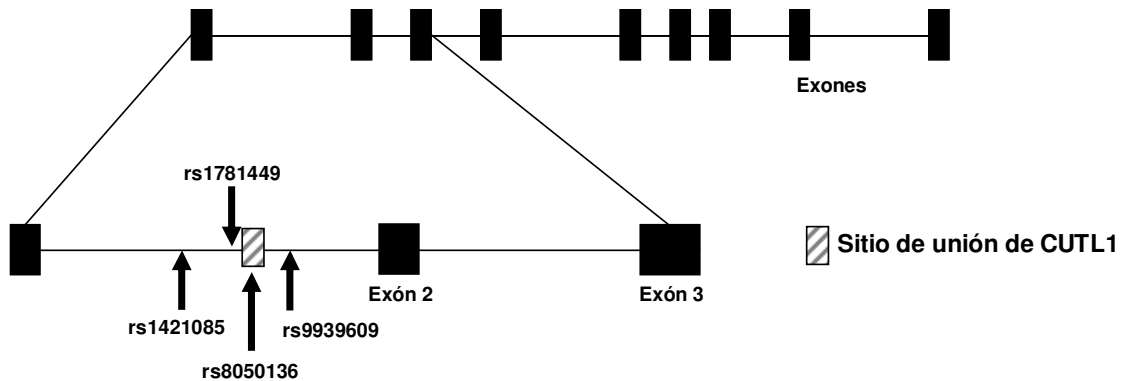


Figura 5. Ubicación del sitio de unión al factor de transcripción CUTL1 en el gen *FTO*. El sitio de unión al factor de transcripción CUTL1 se encuentra localizado en el intrón 1 del gen *FTO*, cercano a los polimorfismos estudiados en la población mexicana. (Figura modificada de Stratigopoulos *et al.* 2008)

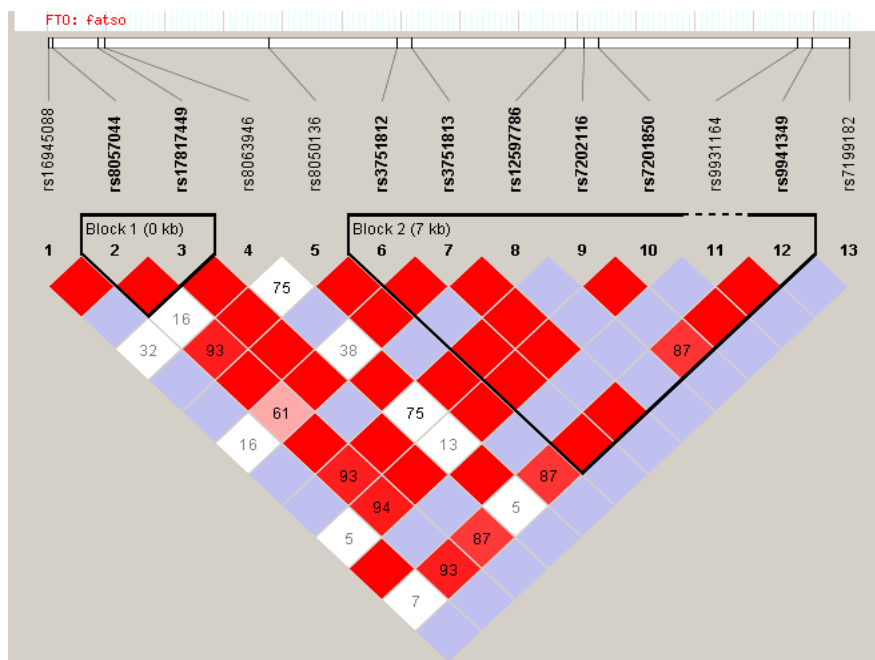


Figura 6. Diagrama de Desequilibrio de ligamiento (DL) de la región intrónica del gen *FTO* en población mexicano-americana. Datos obtenidos del HapMap y calculada con el programa Haploview 4.2. El valor de $r^2 > 80$ denota que las variantes se encuentran en alto desequilibrio de ligamiento (color rojo). Los bloques azules muestran un bajo DL y los blancos muy bajo o nulo DL entre las variantes.

Por otra parte, el análisis de expresión del gen *MC4R* en las biopsias de tejido adiposo subcutáneo muestra que los individuos obesos presentan una menor expresión con respecto a los de peso normal ($p=0.603$) y aún menor en los obesos mórbidos; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.091$) (Fig. 7). En el caso de la expresión del gen *PMAIP1* se encontró que al comparar la expresión de los individuos delgados con los obesos no se observó una diferencia significativa; no obstante, al comparar la expresión de los individuos delgados con los individuos obesos clase III, se observa un incremento en la expresión en este último grupo, siendo esta diferencia significativa ($p=0.824$, $p=0.031$, respectivamente) (Fig. 8)

Por otro lado, se realizó un análisis de asociación para conocer si el SNP rs17782313 modula la expresión de los genes *MC4R* y *PMAIP1*, encontrando que una sola copia del alelo de riesgo C del polimorfismo rs17782313 disminuye significativamente la expresión del gen *MC4R* ($p=0.025$),

mientras que para el gen *PMAIP1* no se observa asociación significativa (Tabla 12). Lo anterior sugiere que el polimorfismo rs17782313 pudiera tener un efecto sobre la expresión del gen *MC4R*; sin embargo es importante mencionar que el número de individuos que presentan la variante de riesgo es reducido; por lo que se requerirá incrementar la muestra para confirmar este efecto.

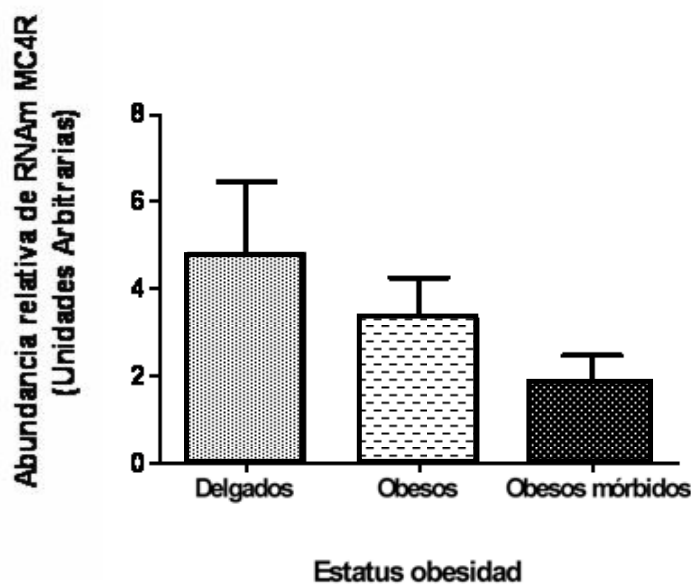


Figura 7: Análisis de expresión del gen *MC4R* en el tejido adiposo subcutáneo. Individuos estratificados según su IMC en: Delgados (n=10; $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2 < 30 \text{ kg/m}^2$); Individuos Obesos (n= 10; $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2 < 40 \text{ kg/m}^2$); Individuos con Obesidad Mórbida u Obesidad Clase III (n=10; $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$). La expresión del gen *FTO* fue normalizada por los niveles de Hipoxantina fosforibosil transferasa (HPRT) y β -actina. Los valores están expresados en medias \pm SE. Análisis Delgados vs. Obesos $p=0.568$; Delgados vs. Obesos mórbidos $p=0.091$

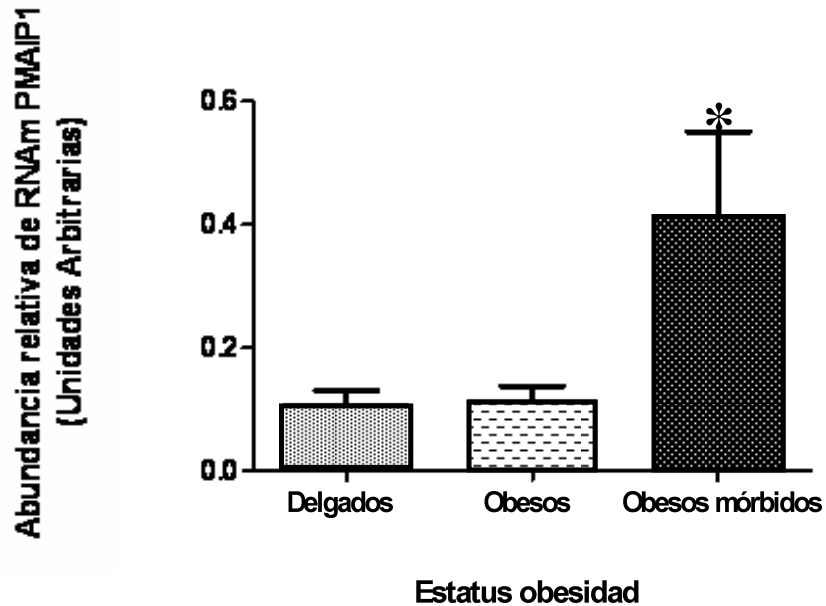


Figura 8: Análisis de expresión del gen *PMAIP1* en tejido adiposo subcutáneo. Individuos estratificados según su IMC en: Delgados (n=10; $25 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$); Individuos Obesos (n= 10; $30 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} < 40 \text{ kg/m}^2$); Individuos con Obesidad Mórbida u Obesidad Clase III (n=10; $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$). La expresión del gen *FTO* fue normalizada por los niveles de Hipoxantina fosforibosil transferasa (HPRT) y β -actina. Los valores están expresados en medias \pm SE. Análisis Delgados vs. Obesos $p=0.824$; Delgados vs. Obesos mórbidos $p=0.031$; * $P < 0.05$.

Tabla 12. Análisis del efecto de la variante rs17782313 sobre la expresión de los genes *MC4R* y *PMAIP1*.

	rs17782313		
	TT (n=16)	TC (n=3)	P
<i>MC4R</i>	3.65 (1.09, 5.59)	0.215 (0.16, 0.27)	0.025
<i>PMAIP1</i>	0.160 (0.06, 0.22)	0.17 (0.15, 0.26)	0.371

Datos expresados en medianas (rango intercuartil). El valor de p se obtuvo con una prueba Kruskal-Wallis.

9. DISCUSIÓN

La prevalencia de la obesidad a nivel mundial ha ido en aumento no sólo en los individuos adultos, si no también se ha observado un incremento considerable en la población infantil. Generalmente, se piensa que el presentar sobrepeso u obesidad desde la etapa infantil no desarrolla complicaciones inmediatas a la salud del infante; sin embargo, en el análisis realizado en este trabajo, se puede observar claramente que los individuos en etapa escolar que han sido diagnosticados con sobrepeso u obesidad, presentan niveles elevados de triglicéridos, insulina, HOMA-IR y ácido úrico, en comparación con los individuos delgados. Por otro lado, se sabe que estas alteraciones pueden persistir y por lo tanto, provocarán a una edad mucho menor, el desarrollo de enfermedades tales como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, hígado graso, cáncer, entre otras; además se incrementa el riesgo de mortalidad al doble en comparación con un individuo de peso normal (Zimmerman *et al.* 2011). Es por esto, que el presente trabajo se enfocó en analizar el componente genético que pudiera estar influenciado en el desarrollo de la obesidad en la población mexicana, los genes analizados fueron seleccionados con base al efecto que han presentado en el desarrollo de obesidad en otras poblaciones, así como su posible función.

Implicación del gen *FTO* en la obesidad.

El gen *FTO* actualmente es considerado como uno de los genes con mayor influencia en la modulación del IMC a nivel poblacional, ya que se ha confirmado su efecto en 22 poblaciones distintas, entre las que destacan las de origen caucásico, africano y asiático principalmente (Peeters *et al.* 2008, González-Sánchez *et al.* 2009; Renstrom *et al.* 2009; Hassanein *et al.* 2010; Chang *et al.* 2008). En el caso del análisis realizado en la población mexicana de las variantes rs9939609, rs17817449 y rs1421085 presentes en el gen *FTO*, se mostró que se heredan en un mismo bloque al igual que en la población caucásica (Frayling *et al.* 2007), resultado esperado

debido a que la población mestiza mexicana es una mezcla principalmente de la población caucásica y amerindia. En el análisis de asociación caso-control de estas variantes al desarrollo de la obesidad en la población escolar mexicana, no se observó una asociación significativa, contrario a lo encontrado en la población caucásica, en donde se muestra una fuerte asociación a la modulación del IMC (Dina *et al.* 2007, Scuteri *et al.* 2007; Willer *et al.* 2009; Scherag *et al.* 2010; Wen *et al.* 2012). Sin embargo, al realizar el análisis de los rasgos relacionados con la obesidad, se encontró una asociación significativa de la variante rs9939609 con el aumento en el IMC y el z-score, solamente en el género femenino. Este efecto dependiente del género es consistente con lo observado en otros estudios (Jacobsson *et al.* 2008, Rifo *et al.* 2012; Wang *et al.* 2012). Sin embargo, la mayoría de los trabajos realizados en otras poblaciones han encontrado una asociación significativa de la variante de riesgo rs9939609 al desarrollo de la obesidad escolar o a sus rasgos relacionados sin importar el género (Frayling *et al.* 2007, Hardy *et al.* 2009, González *et al.* 2012, Wang *et al.* 2012, Kilpeläinen *et al.* 2012). En la población adulta se observó una asociación significativa al desarrollo de la obesidad, aunque el efecto es mayor para la obesidad clase III, lo cual sugiere que estas variantes de riesgo en nuestra población pudieran ser dependientes de la edad, como se ha observado en otros genes (Stutzmann *et al.* 2008). Así mismo, en un estudio longitudinal se muestra que el efecto de *FTO* presenta un comportamiento bifásico; es decir, en la etapa infantil se muestra un efecto menor de la variante sobre el IMC; al alcanzar los 20 años, este efecto se incrementa y posteriormente, a la edad de 53 años disminuye nuevamente (Hardy *et al.* 2009). Estos hallazgos sugieren que el efecto de las variantes puede depender de la edad en la que se encuentre el individuo, así como de la exposición a un ambiente obesogénico.

Por otro lado, el gen *FTO* también ha sido asociado al desarrollo de la diabetes tipo 2 (DT2) (Bressler *et al.* 2010; Legry *et al.* 2009), así como también al desarrollo de síndrome metabólico

(SM) en ciertas poblaciones (Freathy *et al.* 2008, Wang *et al.* 2010, Zhou *et al.* 2012); no obstante, en la población mexicana de estudio las variantes presentes en el gen *FTO* parecen no tener un efecto sobre el desarrollo de estas enfermedades, lo cual concuerda con un estudio realizado previamente en una muestra de individuos de la Ciudad de México en donde no se observa asociación de la variante rs9939609 al desarrollo de DT2 o de SM (Cruz *et al.* 2010). Lo cual sugiere que el efecto de esta variante en la población mexicana está más relacionado con el desarrollo de la obesidad.

Por otro lado, estudios de expresión del gen *FTO* han mostrado que se expresa de manera ubicua, aunque la mayor expresión ha sido en el hipotálamo. En el presente estudio se encontró que los niveles de expresión *FTO* en el tejido adiposo subcutáneo se ven incrementados significativamente en los individuos obesos clase III en comparación con los individuos delgados, resultados similares se encontraron en el trabajo realizado por Wåhlén *et al.* 2008, en donde además observaron una disminución estadísticamente significativa en la actividad lipolítica en las mujeres que presentan el alelo de riesgo (Wåhlén *et al.* 2008). A pesar de que en distintos estudios no se ha encontrado una relación directa de la variante con la modulación de la expresión del gen, en esta investigación se observó que el alelo de riesgo incrementa la expresión de *FTO* en los individuos con obesidad clase III; esta relación entre la variante y la expresión del gen, pudiera explicarse porque las variantes de riesgo se encuentran localizadas en un sitio de unión al factor de transcripción CUTL1 (Stratigopoulos *et al.* 2008), provocando que la expresión de *FTO* se modifique.

Aunado a esto, estudios en humanos han mostrado que duplicaciones y eliminaciones presentes en la región 16q11.2 y 16q12.2, respectivamente; muestran un fenotipo con obesidad u obesidad severa; acompañado en algunos casos de retraso mental, hiperfagia y resistencia a la insulina

(Stratakis *et al.* 2000; Bochukova *et al.* 2010), lo cual sugiere que esta región es importante para el desarrollo de la obesidad. Aún se desconoce el mecanismo exacto por el cual el gen *FTO* pudiera estar involucrado en el desarrollo de la obesidad, aunque cada vez se tiene mayor conocimiento de su función. En modelos animales se ha observado que la expresión del gen *Fto* se incrementa al consumir una dieta alta en grasa (Tung *et al.* 2010); además de que en la presencia de ayuno, se ha observado que *Fto* aumenta (Olszewski *et al.* 2009) o disminuye su expresión en el hipotálamo (Stratigopoulos *et al.* 2008); esto sugiere que *Fto* presenta una expresión heterogénea en esta región del cerebro. Asimismo, análisis de hibridación *in situ* han mostrado que *Fto* se expresa en los núcleos arcuato, paraventricular, dorsomedial y ventromedial (Gerken *et al.* 2007). Además, el ratón deficiente de *Fto* presenta retardo en el crecimiento, menores niveles de tejido adiposo y un incremento en el metabolismo energético (Fischer *et al.* 2009). Conjuntamente, estudios *in vitro*, sugieren que *FTO* tiene una función de desmetilasa (Gerken *et al.* 2007, Sánchez-Pulido *et al.* 2007) y recientemente ha sido comprobado que modifica los niveles de metilación de otros genes (Almen *et al.* 2012); lo cual sugiere que también tiene implicaciones en la regulación epigenética. Estos hallazgos sugieren que el papel de *FTO* en el desarrollo de la obesidad es complejo e involucra distintos tejidos, por lo que aún se necesitan más estudios para elucidar su función, aunque no queda duda de la influencia que presenta sobre el desarrollo de la obesidad.

Participación del polimorfismo cercano al gen *MC4R* (rs17782313) en la obesidad

El gen *MC4R* ha sido blanco de muchos estudios debido a la implicación que tiene en el desarrollo de la obesidad de tipo monogénico, así como por su papel en la regulación de la saciedad (Adan *et al.* 2006). Particularmente en este estudio, se analizó el efecto de la variante rs17782313, la cual ha sido asociada al desarrollo del sobrepeso y de obesidad con un riesgo de

aproximadamente 1.08 y 1.12, respectivamente (Loos *et al.* 2008). Así mismo, cada copia del alelo fue asociada con incremento en el IMC de aproximadamente 0.22 kg/m² (Loos *et al.* 2008). Tres escaneos del genoma completo realizados posteriormente, confirmaron la asociación de esta variante al desarrollo de la obesidad en la población caucásica (Willer *et al.* 2009; Thorleifsson *et al.* 2009). Sin embargo, distintos estudios han mostrado resultados inconsistentes, tal es el caso de la población china, en donde algunos muestran una asociación al incremento en el IMC, mientras que otros no lo observan (Wu *et al.* 2010; Wang J *et al.* 2012). En el análisis realizado en la población escolar mexicana, no se encontró una asociación significativa al desarrollo de la obesidad, contrario a lo observado en otras poblaciones (Loos *et al.* 2007, Vogel *et al.* 2011, Petry *et al.* 2010; Wu *et al.* 2010). Sin embargo, al realizar el análisis en la población adulta, observamos una asociación significativa solamente al desarrollo de la obesidad severa (P=0.001), encontrando que el riesgo de padecer este tipo de obesidad es mayor en la población mexicana que en la población caucásica (RM= 1.99 vs. RM=1.02; respectivamente). Contrario a *FTO*, el polimorfismo rs17782313 parece no tener resultados tan consistentes en las distintas poblaciones en las que se ha estudiado, ya que solamente la población caucásica es la que encuentra asociación en la mayoría de los trabajos realizados (Zobel *et al.* 2009; Rénstrom *et al.* 2009; Cauchi *et al.* 2009, Haupt *et al.* 2009, Hardy *et al.* 2010). A pesar de que la variante rs17782313 tiene un efecto sobre el desarrollo de la obesidad en la población adulta mexicana, al realizar el análisis sobre las complicaciones metabólicas de esta enfermedad como la DT2 o el SM, no se encontró una asociación significativa, lo cual concuerda con lo encontrado en otras poblaciones (Cheung *et al.* 2011, Ranjith *et al.* 2011, Hotta *et al.* 2011).

Por otra parte, esta variante se encuentra localizada en una región intergénica, entre el gen *PMAIP1* y el gen *MC4R* (Loos *et al.* 2008); lo que dificulta dilucidar la función que desempeña.

No obstante, el fenotipo de obesidad provocado por esta variante, sugiere que está más relacionado con el gen *MC4R*, que con el gen *PMAIP1*. Es por esto, que se realizó la búsqueda de variantes en la región codificante del gen *MC4R* para conocer si alguna variante se encontraba en desequilibrio de ligamiento con el polimorfismo estudiado en nuestra población; sin embargo, no se encontró ninguna variante nueva o reportada; aunque esto no descarta la posible relación que pudiera haber entre el polimorfismo y el gen *MC4R*. Aunado a esto, un estudio demostró la presencia de un haplotipo que abarca de la región 5' hasta aproximadamente 150kb posteriores a la región 3' del gen *MC4R* asociado a la obesidad (Scherag *et al.* 2010), lo cual sugiere que los portadores de este haplotipo pudieran ser candidatos para la búsqueda de variantes fuera del gen *MC4R* u otras variantes presentes en la región codificante que tengan un efecto mayor y que no hayan podido ser detectadas con la tecnología de los escaneos completos del genoma, por lo que se requerirán análisis más finos de secuenciación que permitan detectarlas.

El gen *MC4R* se expresa principalmente en el hipotálamo; sin embargo, aún no es muy clara la función que desempeña en el tejido adiposo. En este trabajo se observó que los niveles de expresión del gen *MC4R* en este tejido es menor en los individuos mexicanos obesos y obesos clase III con respecto a los individuos delgados; pero la asociación no fue significativa ($p=0.603$; $p=0.101$, respectivamente). La relación inversa entre el estatus de obesidad y la expresión de *MC4R* es un resultado esperado, ya que tanto en el modelo de ratón deficiente de *MC4R*, como en mutaciones con pérdida de función de *MC4R* se observa un exceso de adiposidad. Con respecto a la expresión del gen *PMAIP1*, se observa que hay un aumento significativo en los niveles de expresión de este gen en los individuos obesos clase III con respecto a los individuos delgados ($p=0.031$). Hasta el momento, no se conoce de manera clara la función del gen *PMAIP1*, pero ha sido asociado con apoptosis. Estudios recientes muestran que tanto en ratones

obesos como en humanos con obesidad se ha observado un aumento en los niveles de genes implicados en apoptosis celular; lo cual concuerda con los resultados encontrados en este estudio (Alkhoury *et al.* 2009). Por otro lado, se realizó el análisis del efecto del alelo de riesgo del polimorfismo rs17782313 sobre la expresión de los genes *MC4R* y *PMAIP1*; encontrando que los individuos que presentan la variante de riesgo (C), tienen niveles significativamente menores de transcrito del gen *MC4R*, mientras que los niveles de *PMAIP1* no se ven modificados. Además, un análisis *in silico* muestra que la región en la que se encuentra localizada la variante rs17782313 es un sitio de unión al factor de transcripción ATF4 (Activating Transcription Factor 4) (Cheung *et al.* 2009); por lo que el efecto que se observa por parte de la variante sobre el gen pudiera ser mediante un mecanismo de control de la transcripción de éste o de otros genes. Este factor de transcripción es también conocido como proteína de unión a elementos de respuesta de AMP cíclico (CREBs, por sus siglas en inglés), lo cual sugiere que el efecto de esta variante pudiera ser importante en otras rutas metabólicas, por lo que es necesario continuar con el estudio de este polimorfismo y su posible función en el desarrollo de la obesidad.

Asociación al desarrollo de la obesidad de los polimorfismos rs6232 y rs6235 presentes en el gen *PCSK1*

El gen *PCSK1* ha sido estudiado principalmente en la obesidad monogénica, ya que mutaciones puntuales en el gen *PCSK1* tanto en modelos animales como en humanos, producen un fenotipo obeso, disfunción del intestino delgado y desregulación de la homeostasis de glucosa. Sin embargo, recientemente fueron localizadas dos variantes no sinónimas N221D (rs6232) y S690T (rs6235) asociadas al desarrollo de la obesidad de tipo poligénico tanto en la población infantil como en la población adulta (Benzinou *et al.* 2008). Distintos estudios han intentado replicar el efecto en sus poblaciones; pero con resultados inconsistentes. El análisis realizado para el polimorfismo rs6232 en la población mexicana, muestra que la frecuencia del polimorfismos

rs6232 se encontraba alrededor del 0.7%, mucho menor que lo observado en la población caucásica (4.4%). Además, se observó una asociación significativa con el desarrollo de la obesidad, lo cual concuerda con lo encontrado en el artículo original realizado en la población caucásica (Benzinou *et al.* 2008). Aunado a esto, el riesgo de asociación encontrado al desarrollo de la obesidad en nuestra población escolar es mayor comparado con lo encontrado en aquel estudio (RM=3.78 vs. RM=1.5); a pesar de que la frecuencia que ellos observan es mayor en comparación con la observada en la población mexicana (4.4% vs. 0.78%), esto sugiere un efecto importante de la variante rs6232 en nuestra población. En la población escolar mexicana se observó que el efecto sobre el desarrollo de la obesidad es significativamente mayor en los individuos que portan la variante de riesgo (G) del polimorfismo rs6232 (RM=1.99, P=0.007), sin embargo no se ha replicado esta asociación en otras poblaciones. Para la población adulta, el polimorfismo rs6232 tiene también una asociación significativa al desarrollo de la obesidad severa (RM=2.61; p=0.02). Lo anterior indica que aun cuando esta variante puede no ser muy importante a nivel poblacional, sí lo podría ser para el desarrollo de la obesidad severa. En el caso del polimorfismo rs6235 se observa que la frecuencia en la población mexicana es cercana al 20%, mientras que en la población caucásica es casi del 27% (HapMap). En el análisis de riesgo al desarrollo de la obesidad realizado para el polimorfismo rs6235 no se observan diferencias significativas ni en población escolar ni en la población adulta. Sin embargo, distintos estudios han relacionado las variantes presentes en *PCSK1* como asociados a rasgos relacionados con la glucosa; en el caso del polimorfismo rs6235 se ha mostrado una asociación al decremento en los niveles de glucosa en ayuno y mayores niveles de HOMA-B (Strawbridge *et al.* 2011; Gjesing *et al.* 2011), mientras que la variante rs6232 se encontró asociada a menores niveles circulantes de glucosa postprandial, así como niveles elevados de glucagon en población danesa (Henni *et al.* 2010). En este estudio se observó que el alelo G del polimorfismo rs6232 se encontró asociado con menores niveles de sensibilidad a insulina, pero

solamente en los individuos no obesos de la población escolar. En el caso de la variante rs6235 no se encontró asociación a ningún rasgo relacionado con la obesidad en la población mexicana. Con estos resultados podemos decir que éste es el primer trabajo en el cual se replica la asociación de la variante rs6232 tanto al desarrollo de la obesidad en población infantil como adulta.

El hecho de que solamente se observe una asociación significativa al desarrollo de la obesidad por parte de la variante rs6232, puede deberse a que el cambio de aminoácido que se observa en la posición 221, forma parte de la región catalítica de esta enzima (Benzinou *et al.* 2008). Además análisis *in vitro* muestran que este cambio de aminoácido ha sido asociado a la disminución en la actividad catalítica de la enzima; mientras que el polimorfismo rs6235 no muestra un efecto sobre la actividad enzimática (Benzinou *et al.* 2008), lo cual concuerda con la falta de asociación de la variante con el desarrollo de la obesidad.

10. CONCLUSIONES

El análisis en la población mexicana muestra que las variantes presentes en el gen *FTO*, *MC4R* y *PCSK1* en la población infantil no tienen un efecto claro en el desarrollo de la obesidad; sin embargo, están asociados a rasgos antropométricos durante esta etapa. En la población adulta estas variantes confieren un riesgo importante en el desarrollo de la obesidad, particularmente la obesidad severa. No obstante, la contribución de estas variantes al desarrollo de la obesidad en la población mexicana, explica solamente un pequeño porcentaje de todo el componente genético involucrado en esta patología; por lo que es importante continuar en la búsqueda de variantes o mutaciones que nos permitan tener un panorama más completo del componente genético de la población mexicana.

11. REFERENCIAS

Adan RAH, Tiesjema B, Hillebrand JJG, *et al.* 2006. The MC4R receptor and control of appetite. *British Journal of Pharmacology* 149:815-827.

Alkhoury N, Gornicka A, Berk MP, *et al.* 2010. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J Biol Chem.* 285(5):3428-38.

Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, *et al.* 1996. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Retal Metab Disord* 20(6):501-6.

Almén MS, Jacobsson JA, Moschonis G *et al.* 2012. Genome wide analysis reveals association of a FTO gene variant with epigenetic changes *Genomics*; 99(3):132-7.

Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, *et al.* 2008. Low physical activity accentuates the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes* 57(1):95-101.

Bell, C.G. Benzinou M, Siddiq A, *et al.* 2004. Genome-wide linkage analysis for severe obesity in french caucasians finds significant susceptibility locus on chromosome 19q. *Diabetes* (53)1857–1865.

Bell, CG, Walley A.J, Froguel P, 2005. The genetics of human obesity. *Nat Gen Review.* doi:10.1038/nrg1556

Benzinou M, Creemers JW, Choquet H, *et al.* 2008. Common nonsynonymous variants in *PCSK1* confer risk of obesity. *Nat Genet* 40(8):943-5.

Bressler J, Kao WH, Pankow JS, *et al.* 2010. Risk of type 2 diabetes and obesity is differentially associated with variation in *FTO* in whites and African-Americans in the ARIC study. *PLoS One.* 5(5):e10521.

Bochukova EG, Huang N, Keogh J, *et al.* 2010. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature.* 4;463(7281):666-70.

Cauchi S, Stutzmann F, Cavalcanti-Proença C, *et al.* 2009. Combined effects of *MC4R* and *FTO* common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med (Berl)* 87(5):537-46.

Chang YC, Liu PH, Lee WJ, *et al.* 2008. Common variation in the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population. *Diabetes* 57(8):2245-52.

Chen AS, Marsh D.J, Trumbauer ME, *et al.* 2000. Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nature Genet* 26, 97-102.

- Cheung CY, Tso AW, Cheung BM, *et al.* 2010. Obesity susceptibility genetic variants identified from recent genome-wide association studies: implications in a Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab* 95(3):1395-403.
- Cheung CY, Tso AW, Cheung BM, *et al.* 2011. Genetic variants associated with persistent central obesity and the metabolic syndrome in a 12-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 164(3):381-8.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, *et al.* 1998. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 92: 398-401.
- Comuzzie AG, Allison D.B. 1998. The search for human obesity genes. *Science* 280:1374-1377.
- Cone R.D. 2005. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience* (8):571-578.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P. 2003. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157(8):821-7.
- Cruz M, Valladares-Salgado A, García-Mena J, *et al.* 2010. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. *Diabetes Metab Res Rev.* 26(4):261-70.
- Dina C, Meyre D, Gallina S, *et al.* 2007 Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 39(6):724-6.
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS. 2003. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 348(12):1085-95.
- Farooqi IS, Volders K, Stanhope R, *et al.* 2007. Hyperphagia and Early-Onset Obesity due to a Novel Homozygous Missense Mutation in Prohormone Convertase 1/3 *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(9):3369–3373
- Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS. 2004. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation* 110: 2494-7.
- Fischer J, Koch L, Emmerling C, *et al.* 2009. Inactivation of the *FTO* gene protects from obesity. *Nature* 458(7240):894-8.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, *et al.* 2007. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 11;316(5826):889-94.
- Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA, *et al.* 2008. Common variation in the *FTO* gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes* 57:1419-1426.

- García- García E., Vázquez-Velázquez V. 2010. La necesidad de un diagnóstico integral para un tratamiento adecuado de la obesidad. En: La Obesidad perspectivas para su comprensión y tratamiento. Editorial medica panamericana. Mexico. 303.
- Gerken T, Girard CA, Tung YC, *et al.* 2007. The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 318 (5855):1469-72.
- Gjesing AP, Vestmar MA, Jørgensen T, *et al.* 2011. The effect of PCSK1 variants on waist, waist-hip ratio and glucose metabolism is modified by sex and glucose tolerance status. *PLoS One*. 6(9):e23907.
- González JR, González-Carpio M, Hernández-Sáez R, *et al.* 2012. *FTO* Risk Haplotype Among Early Onset and Severe Obesity Cases in a Population of Western Spain. *Obesity* 20(4):909-15.
- González-Sánchez JL, Zabena C, Martínez-Larrad MT, *et al.* 2009. Variant rs9939609 in the *FTO* gene is associated with obesity in an adult population from Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 70(3):390-3.
- Grant SF, Bradfield JP, Zhang H, *et al.* 2009. Investigation of the locus near *MC4R* with childhood obesity in Americans of European and African ancestry. *Obesity* 17(7):1461-5.
- Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, *et al.* 2004. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues related to definition. *Circulation* 109(3):433-8.
- Grundy SM. 2012. Pre-diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 59(7):635-643.
- Hardy R, Willis AK, Wong Andrew, *et al.* 2009. Life course variations in the associations between *FTO* and *MC4R* gene variants and body size. *Human molecular genetics* 19(3)
- Hassanein MT, Lyon HN, Nguyen TT, *et al.* 2010. Fine mapping of the association with obesity at the *FTO* locus in African-derived populations. *Hum Mol Genet*. 2010 Jul 15;19(14):2907-16. Epub 2010 Apr 29.
- Haupt A, Thamer C, Heni M, *et al.* 2009. Impact of variation near *MC4R* on whole-body fat distribution, liver fat and weight loss. *Obesity* 17(10):1942-5.
- Havel PJ. 2001. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: Short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med* 226(11):963-77.
- Heid IM, Vollmert C, Kronenberg F, *et al.* 2008. Association of the *MC4R* V103I polymorphism with the metabolic syndrome: the KORA Study. *Obesity*. 16(2):369-76.
- Heni M, Haupt A, Schäfer SA, *et al.* 2010. Association of obesity risk SNPs in PCSK1 with insulin sensitivity and proinsulin conversion. *BMC Med Genet*. 11:86.
- Hernández-Jiménez, S. 2004. Fisiopatología de la obesidad. *Gac Med Mex*. 140(2): S27-S32.
- Herrera B., Lindgren, C. 2010. The Genetics of Obesity. *Curr Diab Rep* (10): 498-505.

- Hill JO. 1998. Genetic and environmental contributions to obesity. *Am J Clin Nutr* 68: 991-992.
- Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, *et al.* 2007. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (*FTO*) variants. *PLoS Genet* 2(12):e1361.
- Hinney A, Schmidt A, Nottebom K, *et al.* 1999. Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *J Clin Endocr Metab* (84):1483-86.
- Hirschhorn JN and Daly MJ. 2005. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 6(2):95-108.
- Hoggart CJ, Shriver MD, Kittles RA, *et al.* 2004. Design and analysis of admixture mapping studies. *Am J Hum Genet* 74: 965-978.
- Hotamisligil GS. 1999. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 245:621-5.
- Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, *et al.* 2011. Association of variations in the *FTO*, *SCG3* and *MTMR9* genes with metabolic syndrome in a Japanese population. *Journal of Human Genetics* (2011) 56, 647–651.
- Huang-Doran I, Sleigh A, Rochford JJ, *et al.* 2010. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. *J Endocrinol* 207(3):245-55.
- Huang F, del-Río-Navarro BE, de Castro GTM, *et al.* 2010. Weight loss induced by 6-month lifestyle intervention improves early endothelial activation and fibrinolysis in obese adolescents. *Child: care, health and development.* 37(3):377-84
- Huzgar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V. 1997. Targeted disruption of the melanocortin 4 receptor results in obesity in mice. *Cell* (88);131-141.
- International HapMap Consortium. 2003. The International HapMap Project. *Nature* 426(6968):789-96.
- Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, *et al.* 1997. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 16(3):303-6.
- Jacobsson JA, Danielsson P, Svensson V, *et al.* 2008. Major gender difference in association of *FTO* gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes. *Biochem Biophys Res Commun* 11;368(3):476-82.
- Kahn B, Flier J. 2010. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 106(4):473-81
- Kershaw E, Flier G. 2004. Adipose Tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89(6):2548-56.

- Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, *et al.* 2011. Physical activity attenuates the influence of *FTO* variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med* 8(11):e1001116.
- Kring SI, Holst C, Toubro S, *et al.* 2010. Common variants near *MC4R* in relation to body fat, body fat distribution, metabolic traits and energy expenditure. *Int J Obes (Lond)* 34(1):182-9.
- Legry V, Cottel D, Ferrieres J, *et al.* 2009. Effect of an *FTO* polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study. *Metabolism*. 58(7):971-5.
- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. 1998. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 21: 2191-2192.
- Li H, Wu Y, Loos RJ, *et al.* 2008. Variants in the fat mass- and obesity-associated (*FTO*) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population. *Diabetes* 57(1):264-8.
- Li S, Zhao JH, Luan RN. 2010. Cumulative effects and predictive value of common obesity-susceptibility variants identified by genome-wide association studies. *Am J Clin Nutr* 91(1):184-90.
- Lin HF, Boden-Albala B, Juo SH *et al.* 2005. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia* 48:2006–2012
- Lloyd DJ, Bohan S y Gekakis N. 2006. Obesity, hyperphagia and increased metabolic efficiency in *Pc1* mutant mice. *Human Molecular Genetics*. 15(11): 1884–1893
- Loos RJ, Lindgren CM, Li S, *et al.* 2008. Common variants near *MC4R* are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 40(6):768-75.
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ *et al.* 2009. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461 (7265):747-53
- Martinez-González MA, Martínez JA, Hu FB, *et al.* 1999. Physical inactivity, sedentarism lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes* 23: 1-10.
- Martínez JA, Keraney JM, Kafatos A, *et al.* 1999. Variables independently associated with self-reported obesity in the European Union. *Public Health Nutr* 1999; 2: 125-133.
- Maes HH, Neale H, Eaves LJ, *et al.* 1997. Genetic and Environmental Factors in Relative Body Weight and Human Adiposity. *Behavior Genetics* 27(4): 325-351
- Miller A, Dykes D, Polesky F. 1988. A Simple Salting Out Procedure For Extracting DNA From Human Nucleated Cells. *Nucleic Acid Res* 16:1215.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, *et al.* 1997. Congenital leptin deficiency is associated with severe earlyonset obesity in humans. *Nature* 387: 903-8.
- Moreno B, Álvarez J. 2002. *Obesidad La Epidemia Del Siglo XXI*. 2da Edición. Madrid. Edit. Díaz de Santos. pp. 40-51; 120-124.

- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, *et al.* 2006. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 21;(443):289-95.
- Nilni, EA. 2007. Minireview: Regulation of prohormone convertases in hypothalamic neurons: implications for prothyrotropin-releasing hormone and proopiomelanocortin. *Endocrinology* 148(9):4191-4200.
- Nogueiras R, Wiedmer P, Pérez-Tilve D, *et al.* 2007. The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. *J Clin Invest* 117(11):3475-87.
- Ohashi J, Naka I, Kimura R, *et al.* 2007. *FTO* polymorphisms in oceanic populations. *J Hum Genet* 52(12):1031-5.
- Olszewski PK, Fredriksson R, Olszewska AM, *et al.* 2009. Hypothalamic *FTO* is associated with the regulation of energy intake not feeding reward. *BMC Neurosci* 10:129.
- Peeters A, Beckers S, Verrijken A, *et al.* 2008. Variants in the *FTO* gene are associated with common obesity in the Belgian population. *Mol Genet Metab* 93(4):481-4.
- Petry CJ, López-Bermejo A, Díaz M, *et al.* 2010. Association between a common variant near *MC4R* and change in body mass index develops by two weeks of age. *Horm Res Paediatr* 73(4):275-80.
- Prentice AM, Jebb SA. 1995. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *Br Med J* 311: 437-439.
- Prentice A, Jebb S. 2001. Beyond body mass index. *Obes Rev.* 2(3): 141-147
- Qi L, Kraft P, Hunter DJ, *et al.* 2008. The common obesity variant near *MC4R* gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Hum Mol Genet* (22):3502-8.
- Ranadive SA, Vaisse C. 2008. Lessons from extreme human obesity: monogenic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37(3):733-51.
- Ranjith N, Pegoraro RJ, Shanmugam R. 2011. Obesity-associated genetic variants in young Asian Indians with the metabolic syndrome and myocardial infarction. *Cardiovasc J Afr.* 2011 Jan-Feb;22(1):25-30.
- Rankinen T, Zuberi A, Changnon YC, *et al.* 2006. The Human obesity gene map: The 2005 update. *Obesity* 14(4):529-644.
- Reaven GM. 1998. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*; 1595-1607
- Renström F, Payne F, Nordström A, *et al.* 2009. Replication and extension of genome-wide association study results for obesity in 4923 adults from northern Sweden. *Hum Mol Genet* 18(8):1489-96.
- Riffo B, Asenjo S, Sáez K, *et al.* 2011. *FTO* gene is related to obesity in Chilean Amerindian children and impairs HOMA-IR in prepubertal girls. *Pediatr Diabetes* doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00834.x

Sánchez-Pulido L, Andrade-Navarro MA. 2007. The *FTO* (fat mass and obesity associated) gene codes for a novel member of the non-heme dioxygenase superfamily. *Bmc Biochem* 8:23.

Sacmuffa N, Calvo F, Chrétien M, *et al.* 2006. Proprotein convertases: lessons from knockouts. *FASEB J.* 20(12):1954-63.

Scherag A, Dina C, Hinney A, *et al.* 2010. Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *PLoS Genet* 6(4):e1000916.

Scuteri A, Sanna S, Chen WM, *et al.* 2007. Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 3(7):e115.

Secretaría de Salud y el Instituto Nacional de Salud Pública. 2003. Encuesta Nacional De Salud 2006. Primera Edición. México. 23-46.

Shepherd PR, Khan B. 1999. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *NEJM* 341(4):248-57.

Shimaoka I, Kamide K, Ohishi M, *et al.* 2010. Association of gene polymorphism of the fat-mass and obesity-associated gene with insulin resistance in Japanese. *Hypertens Res.* 33(3):214-8.

Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, *et al.* 1993. Do Obese Children become obese adults? A review of the literature. *Preventive medicine* 22, 167-177.

Smeekens SP, Montag AG, Thomas G, *et al.* 1992. Proinsulin processing by the subtilisin-related proprotein convertases furin, PC2, and PC3. *Proc Natl Acad Sci* 89:8822-8826.

Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. 2008. Polymorphism of the *FTO* gene associates with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity* 16(8):1961-1965.

Ste. Marie, Miura GI, Marsh DJ, *et al.* 2000. A metabolic defect promotes obesity in mice lacking melanocortin-4 receptors. *Proc. Natl Acad* 97(22):12339-12344.

Stratakis C, Lafferty A, Tayman SE, *et al.* 2000. Anisomastia Associated with Interstitial Duplication of Chromosome 16, Mental Retardation, Obesity, Dysmorphic Facies, and Digital Anomalies: Molecular Mapping of a New Syndrome by Fluorescent in Situ Hybridization and Microsatellites to 16q13 (D16S419-D16S503) *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 85 (9):3396-3401

Stratigopoulos G, Padilla SL, LeDuc CA, *et al.* 2008. Regulation of *FTO/Ftm* gene expression in mice and humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294(4):R1185-96.

Strawbridge RJ, Dupuis J, Prokopenko I, *et al.* 2011. Genome-wide association identifies nine common variants associated with fasting proinsulin levels and provides new insights into the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetes.* 60(10):2624-34.

- Stutzmann F, Cauchi S, Durand E, *et al.* 2009. Common genetic variation near *MC4R* is associated with eating behaviour patterns in European. *Int J Obes* (3):373-8.
- Tabara Y, Osawa H, Guo H. 2009. Prognostic significance of *FTO* genotype in the development of obesity in Japanese: the J-SHIPP study. *Int J Obes* 33 (11):1243-8.
- Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, *et al.* 2009 Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet* 41:18–24.
- Tung YC, Ayuso E, Shan X, *et al.* 2010. Hypothalamic-specific manipulation of *Fto*, the ortholog of the human obesity gene *FTO*, affects food intake in rats. *PLoS One*. 5(1):e8771.
- Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, *et al.* 1998. A frameshift mutation in human *MC4R* is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 20:113-114.
- Valenzuela F, Sanhueza J. 2009. El tejido adiposo: algo más que un reservorio de energía. *Grasas y aceites* 60(5):437-450.
- Wahlén K, Sjölin E, Hoffstedt J. 2008. The common rs9939609 gene variant of the fat mass- and obesity-associated gene *FTO* is related to fat cell lipolysis. *J Lipid Res* 49(3):607-11.
- Walley AJ, Acher JE, Froguel P. 2009. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nature Genetics Reviews* 10:431-42.
- Wang H, Dong S, Xu H, *et al.* 2012. Genetic variants in *FTO* associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis. *Mol Biol Rep*. 2012 May;39(5):5691-8.
- Wang J, Mei H, Chen W, *et al.* 2012. Study of eight GWAS-identified common variants for association with obesity-related indices in Chinese children at puberty. *Int J Obes* 36(4):542-7.
- Wardle J, Carnell S, Haworth CM, *et al.* 2007. Obesity associated genetic variation in *FTO* is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab* 93(9):3640-3.
- Wen W, Cho YS, Zheng W, *et al.* 2012. Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in East Asians. *Nat Genet* 19;44(3):307-11.
- Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, *et al.* 2009. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 41(1):25-34.
- World Health Organization. 1999. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Ginebra. WHO technical report series 894.
- Wu L, Xi B, Zhang M, *et al.* 2010. Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children. *Diabetes* 59(12):3085-9.
- Wu Q, Saunderson RA, Szkudlarek-Mikho M, *et al.* 2010. The obesity-associated *Fto* gene is a transcriptional coactivator. *Biochem Biophys Res Commun*. 401(3):390-395.

Yeo, GS, Farooqi IS, Aminian S, *et al.* 1998. A frameshift mutation in *MC4R* associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet.* 20:111-112.

Zimmerman E, Holst C, Sorensen TI. 2011. Lifelong doubling of mortality in men entering adult life as obese. *International Journal of obesity* 35(9):1193-9

Zobel DP, Andreasen CH, Grarup N, *et al.* 2009. Variant near *MC4R* are associated with obesity and influence obesity-related quantitative traits in a population of middle aged people: studies of 14,940 Danes. *Diabetes* 58(3):757-64.

Zhou D, Liu H, Zhou M, *et al.* 2012. Common variant (rs9939609) in the *FTO* gene is associated with metabolic syndrome. *Mol Biol Rep* 39(6):6555-61.

13. SUPLEMENTOS

Tabla suplementaria 1: Características de los oligos utilizados para la secuenciación de los 9 exones presentes en el gen *FTO*.

Set de oligos	Exón	Secuencia	Tamaño	TM	[MgCl ₂]
FTO.F FTO.R	1	5' GGAAATGTAGTTCTCCTTGGACTCTAG 3' 5' TGAGAAGCAAGATACCCATTTC 3'	548bp	60°C	2.5mM
FTO.F FTO.R	1	5' CAGCATCAACTCTCACCTTCATG 3' 5' TACTCAGAGGGAGAATAGCTCCAGA 3'	553bp	60°C	1.5mM
FTO.F FTO.R	2	5' GGCTAAAATTTGTTTGTATTCTTATTGG 3' 5' ACACTTCCTTGCCTCTGCTCA 3'	425bp	60°C	5mM
FTO.F FTO.R	3	5' TGGTGTATCAGGACACACATTATTATTT 3' 5' AAATAGCCGCTGCTTGTGAGA 3'	560bp	60°C	2.5mM
FTO.F FTO.R	3	5' AAGATCTGCTCACTCCGGTATCTC 3' 5' CATGTTTGCATGTGTGCTTGC 3'	600bp	60°C	2.5mM
FTO.F FTO.R	4	5' CCTGGCCTATTTAAGGTTTCTTGA 3' 5' CAATCTCTGCTCATTGCCGTT 3'	600bp	60°C	5mM
FTO.F FTO.R	5	5' ATTTTATAGTGGGTGGGCATAATAGG 3' 5' GCTTTGGAAGAGTATTTGATGGGA 3'	700bp	60°C	5mM
FTO.F FTO.R	6	5' ACAGCCAGGGACAAATGAACA 3' 5' AGTGATCTGCCCGCCTCAG 3'	500bp	60°C	1.5mM
FTO.F FTO.R	7	5' TGCTCTGGAGATGCCAGCTT 3' 5' GGTATAGCCAGATTTTGTGAGTACA 3'	450bp	60°C	2.5mM
FTO.F FTO.R	8	5' GTGTTACTTAAGGCAATGGAGCTTT 3' 5' TGTAATGATCCATTGACGTCATCA 3'	550bp	60°C	2.5mM
FTO.F FTO.R	9	5' AGATTCATTTCAGTCGTCACCATGA 3' 5' AAGGAGCCAGCGTGTGA 3'	600bp	60°C	1.5mM
FTO.F FTO.R	9	5' GAAATGGTGCCCATGAAGTTT 3' 5' CCTATGCTCAGCACACGGG 3'	650bp	60°C	1.5mM

TM: Temperatura de alineamiento; [MgCl₂]: Concentración de Cloruro de Magnesio

Tabla suplementaria 2: Características de los oligos utilizados para la secuenciación del exón del gen *MC4R*

Sets de oligos	Secuencia	Tamaño	TA	[MgCl ₂]
MC4R.1F MC4R.1R	5'ATC AAT TCA GGG GGA CAC TG 3' 5' CT GCT TTC AAT TGC AGT GGA 3'	473bp	55°C	2mM
MC4R.2F MC4R.2R	5' CGG ATG CAC AGA GTT TCA CA 3' 5' CCT TCA TAT TGG CAC CTT GG 3'	393bp	55°C	2mM
MC4R.3F MC4R.3R	5' GGC TTC ACA TTA AGA GGA TTG C'3 3' GAA AAA GTC TCT TAT GCA TGT TCC'5	388bp	55°C	2mM

.TA: Temperatura de alineamiento; [MgCl₂]: Concentración de Cloruro de Magnesio

Tabla suplementaria 3. Secuencia de oligos utilizados para el análisis de expresión de los genes *FTO* y *MC4R*.

Gen	Oligos
<i>MC4R</i>	MC4R-1: 5' atc ctg att ggc gtc ttt gtt 3'
	MC4R2: 5'gta gaa tat taa gtg gag gaa gaa tgg 3'
<i>FTO</i>	FTO-1: 5'gaa aat ctg gtg gac agg tca 3'
	FTO-2: 5' cga gat gag agt cat cct cac tt 3'

Tabla suplementaria 4. Análisis de rasgos en la población escolar para la variante rs9939609 presente en el gen *FTO*.

	TT	TA	AA	P _{dom}	P _{adit}
N (1107)	762	306	39		
Hombres (%)	377 (49.47)	135 (44.11)	20 (51.28)	0.164	0.298
Edad (años)	11.30 ± 2.48	11.54 ± 2.35	12.49 ± 2.03	0.028	0.005
Talla (cm)^a	146.69 ± 15.18	148.00 ± 14.31	152.98 ± 11.64	0.764	0.844
Peso (kg)^a	46.83 ± 16.17	48.29 ± 15.97	52.97 ± 12.04	0.511	0.496
Cintura (cm)^a	72.97 ± 12.30	73.47 ± 11.65	76.09 ± 10.93	0.824	0.754
Cadera (cm)^a	76.26 ± 9.78	77.09 ± 9.94	80.95 ± 7.71	0.627	0.470
ICC^a	0.88 ± 0.069	0.893 ± 0.077	0.913 ± 0.084	0.173	0.118
IMC (kg/m²)^a	21.14 ± 4.51	21.46 ± 4.69	22.33 ± 3.27	0.534	0.473
Percentil IMC^a	72.83 ± 25.39	73.77 ± 24.20	79.64 ± 18.54	0.291	0.136
Z-score^a	0.835 ± 0.959	0.859 ± 0.905	1.03 ± 0.758	0.386	0.217
Grasa corporal (%)^a	29.60 ± 11.00	30.31 ± 10.92	31.78 ± 14.30	0.524	0.447
Glucosa (mg/dL)^b	88.75 ± 10.00	88.89 ± 7.32	88.44 ± 6.05	0.761	0.912
Colesterol (mg/dL)^b	159.52 ± 31.66	160.51 ± 30.65	153.56 ± 25.66	0.361	0.460
Triglicéridos (mg/dL)^{b+}	112.17 ± 77.49	109.31 ± 55.16	127.03 ± 88.31	0.684	0.460
C-HDL (mg/dL)^b	45.84 ± 10.93	43.68 ± 10.99	46.26 ± 12.31	0.180	0.191
C-LDL (mg/dL)^b	94.35 ± 25.41	94.86 ± 27.16	85.80 ± 26.17	0.631	0.957
Insulina (μU/ml)^{b+}	7.10 ± 5.76	7.72 ± 7.54	9.42 ± 6.50	0.929	0.682
HOMA-IR^b	1.57 ± 1.31	1.71 ± 1.69	2.03 ± 1.30	0.444	0.349
Creatinina (mg/dL)^b	0.612 ± 0.089	0.599 ± 0.093	0.650 ± 0.070	0.120	0.279
Ac. Úrico (mg/dL)^b	4.90 ± 0.934	5.05 ± 0.9953	5.35 ± 0.934	0.163	0.114

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; C-HDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: Colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad; * p < 0.05. a Ajustado por edad y género; b Ajustado por edad, género e IMC; + Valores transformados con logaritmo base 10.

Tabla suplementaria 5. Análisis de rasgos en la población escolar masculina para la variante rs9939609 presente en el gen *FTO*.

	TT	TA	AA	P _{dom}	P _{adit}
N (532)	377	135	20		
Edad (años)	11.27 ± 2.43	11.57 ± 2.39	12.44 ± 1.83	0.080	0.031
Talla (cm)^a	148.07 ± 16.46	149.75 ± 16.12	155.76 ± 11.40	0.976	0.920
Peso (cm)^a	47.73 ± 17.29	48.12 ± 16.19	54.84 ± 13.17	0.543	0.769
Cintura (cm)^a	74.01 ± 12.88	73.44 ± 11.99	80.06 ± 12.15	0.581	0.954
Cadera (cm)^a	76.13 ± 9.69	76.72 ± 9.61	80.33 ± 5.04	0.781	0.750
ICC^a	0.902 ± 0.057	0.895 ± 0.072	0.932 ± 0.088	0.767	0.869
IMC (kg/m²)^a	21.10 ± 4.58	20.86 ± 4.79	22.20 ± 3.48	0.479	0.687
Percentil IMC^a	73.25 ± 25.98	69.57 ± 27.64	81.40 ± 16.81	0.452	0.961
Z-score^a	0.868 ± 1.00	0.740 ± 1.01	1.08 ± 0.715	0.469	0.882
Grasa corporal (%)^a	28.41 ± 12.18	28.57 ± 12.45	27.36 ± 14.86	0.939	0.973
Glucosa (mg/dL)^b	90.30 ± 12.24	90.96 ± 6.92	90.15 ± 5.43	0.684	0.808
Colesterol (mg/dL)^b	158.17 ± 32.19	156.33 ± 28.67	151.15 ± 17.13	0.854	0.836
Triglicéridos (mg/dL)^{b+}	110.16 ± 86.97	99.94 ± 49.99	144.00 ± 115.25	0.359	0.673
C-HDL (mg/dL)^b	45.47 ± 11.11	46.30 ± 10.62	43.40 ± 12.77	0.441	0.649
C-LDL (mg/dL)^b	93.41 ± 26.58	92.44 ± 24.10	83.09 ± 15.18	0.777	0.543
Insulina (μU/ml)^b	6.19 ± 4.62	6.35 ± 4.90	10.48 ± 6.46	0.930	0.538
HOMA-IR^b	1.38 ± 1.07	1.44 ± 1.14	2.26 ± 1.22	0.447	0.229
Creatinina (mg/dL)^b	0.616 ± 0.084	0.604 ± 0.096	0.650 ± 0.083	0.255	0.356
Ac. Úrico (mg/dL)^b	4.82 ± 0.901	5.01 ± 1.11	5.13 ± 0.956	0.264	0.291

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina C-HDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: Colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad; * p < 0.05. ^a Ajustado por edad; ^b Ajustado por edad, género e IMC; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 6. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos para la variante rs9939609 presente en el gen *FTO* en la población escolar femenina.

	TT	TA	AA	P _{dom}	P _{adit}
N (575)	385	171	19		
Edad (años)	11.32 ± 2.53	11.52 ± 2.33	12.54 ± 2.27	0.169	0.065
Talla (cm)^a	145.34 ± 13.70	146.61 ± 12.61	150.06 ± 11.45	0.734	0.945
Peso (kg)^a	45.94 ± 14.97	48.42 ± 15.84	51.01 ± 10.73	0.131	0.212
Cintura (cm)^a	71.94 ± 11.63	73.50 ± 11.40	71.92 ± 7.78	0.378	0.698
Cadera (cm)^a	76.38 ± 9.90	77.37 ± 10.24	81.88 ± 11.59	0.688	0.461
*ICC^a	0.875 ± 0.060	0.892 ± 0.081	0.885 ± 0.082	0.037	0.052
IMC (kg/m²)^a	21.18 ± 4.43	21.92 ± 4.56	22.47 ± 3.13	0.110	0.144
*Percentil IMC^a	72.42 ± 24.82	77.08 ± 20.58	77.80 ± 20.49	0.021	0.025
*Z-score^a	0.803 ± 0.916	0.953 ± 0.798	0.977 ± 0.817	0.042	0.046
Grasa corporal (%)^a	30.80 ± 9.56	31.68 ± 9.40	38.40 ± 12.16	0.370	0.226
Glucosa (mg/dL)^a	87.23 ± 6.84	87.25 ± 7.23	86.63 ± 6.28	0.939	0.848
Colesterol (mg/dL)^a	160.84 ± 31.12	163.73 ± 58.01	156.11 ± 32.66	0.160	0.226
Triglicéridos (mg/dL)^{at}	114.14 ± 66.99	116.73 ± 58.01	109.16 ± 42.27	0.101	0.100
C-HDL (mg/dL)^a	46.20 ± 10.75	46.98 ± 11.30	49.26 ± 11.36	0.254	0.161
C-LDL (mg/dL)^a	95.18 ± 24.22	96.78 ± 29.29	88.66 ± 34.44	0.364	0.518
Insulina (μU/ml)^{at}	8.10 ± 6.67	8.78 ± 8.96	7.30 ± 7.39	0.969	0.953
HOMA-IR^a	1.77 ± 1.51	1.93 ± 1.99	1.57 ± 1.61	0.679	0.728
Creatinina (mg/dL)^a	0.607 ± 0.094	0.596 ± 0.0915	0.650 ± 0.057	0.287	0.504
Ac. Úrico (mg/dL)^a	4.97 ± 0.956	5.08 ± 0.895	5.67 ± 0.928	0.387	0.233

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; C-HDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: Colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad. * p < 0.05. ^a Ajustado por edad; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 7. Análisis de rasgos en la población escolar no obesa para la variante rs9939609 presente en el gen *FTO*.

	TT	TA	AA	P _{dom}	P _{adit}
N (863)	594	240	29		
Hombres (%)	281 (47.30)	107 (52.45)	14 (48.27)	0.526	0.630
Edad (años)	11.74 ± 2.45	11.62 ± 2.40	12.93 ± 1.59	0.526	0.630
Talla (cm)	146.85 ± 15.00	147.47 ± 14.71	153.18 ± 11.55	0.615	0.401
Peso (kg)	43.28 ± 12.80	44.07 ± 12.44	49.78 ± 10.22	0.747	0.753
Cintura (cm)	69.16 ± 8.99	69.81 ± 8.58	71.71 ± 7.56	0.659	0.822
Cadera (cm)	73.38 ± 8.08	74.36 ± 7.96	75.92 ± 4.71	0.360	0.537
*ICC	0.876 ± 0.055	0.883 ± 0.060	0.863 ± 0.053	0.278	0.384
IMC (kg/m²)	19.54 ± 2.91	19.77 ± 2.88	20.99 ± 2.24	0.378	0.285
*Percentil IMC	65.80 ± 24.55	67.24 ± 23.42	73.54 ± 17.75	0.265	0.140
*Z-score	0.489 ± 0.783	0.535 ± 0.792	0.697 ± 0.541	0.297	0.184
Grasa corporal (%)^a	25.47 ± 8.33	26.64 ± 8.73	23.33 ± 11.30	0.379	0.515
Glucosa (mg/dL)	88.14 ± 7.00	88.57 ± 7.43	88.34 ± 6.28	0.377	0.456
Colesterol (mg/dL)⁺	156.62 ± 30.14	157.87 ± 30.40	148.55 ± 25.52	0.447	0.624
Triglicéridos (mg/dL)⁺	99.93 ± 53.45	99.16 ± 46.40	97.48 ± 45.12	0.572	0.478
C-HDL (mg/dL)	47.24 ± 10.90	48.35 ± 10.75	49.24 ± 11.74	0.048	0.026
C-LDL (mg/dL)	92.07 ± 24.13	92.46 ± 27.78	83.06 ± 26.38	0.884	0.877
Insulina (μU/ml)⁺	6.09 ± 4.08	5.78 ± 3.74	7.30 ± 5.53	0.136	0.193
HOMA-IR	1.34 ± 0.938	1.27 ± 0.842	1.56 ± 1.11	0.385	0.464
HOMA B	91.47 ± 35.55	91.56 ± 30.99	106.52 ± 64.74	0.777	0.975
HOMA S	135.56 ± 57.81	129.24 ± 57.38	113.10 ± 64.84	0.752	0.646

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; C-HDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: Colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad * p < 0.05. Datos ajustados por edad y género; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 9. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos para la variante rs17782313 presente en el gen *MC4R* en la población escolar.

	TT	TC + CC	P _{dom}	P _{adit}
N (1097)	916	181		
Hombres (%)	440 (48.03)	84 (46.40)	0.701	0.502
Edad (años)	11.34 ± 2.46	11.62 ± 2.33	0.152	0.128
Talla (cm)	146.85 ± 14.95	148.60 ± 14.37	0.628	0.619
Peso (kg)	47.15 ± 16.00	48.14 ± 15.94	0.786	0.948
Cintura (cm)	73.06 ± 11.99	73.39 ± 12.26	0.811	0.957
Cadera (cm)	76.81 ± 9.92	75.15 ± 8.95	0.032*	0.029*
ICC	0.89 ± 0.061	0.889 ± 0.085	0.842	0.875
IMC (kg/m²)	21.26 ± 4.55	21.18 ± 4.38	0.434	0.604
Percentil IMC^a	73.50 ± 24.72	72.35 ± 25.50	0.604	0.775
Z-score^a	0.858 ± 0.938	0.796 ± 0.93	0.480	0.643
Grasa corporal (%)^a	30.09 ± 11.14	28.32 ± 10.36	0.154	0.158
Glucosa (mg/dL)^a	88.74 ± 9.62	88.73 ± 6.96	0.963	0.935
Colesterol (mg/dL)^a	159.55 ± 31.73	160.57 ± 28.67	0.284	0.271
Triglicéridos (mg/dL)^{a+}	111.25 ± 66.03	115.60 ± 99.85	0.498	0.397
C-HDL (mg/dL)^a	46.04 ± 11.04	46.69 ± 10.88	0.364	0.450
C-LDL(mg/dL)^a	94.09 ± 26.32	94.97 ± 24.59	0.291	0.264
Insulina^{a+}	7.37 ± 5.09	6.31 ± 5.02	0.205	0.228
HOMA-IR^a	1.63 ± 1.37	1.53 ± 1.66	0.496	0.442

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; C-HDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: Colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad. * p < 0.05. ^a Ajustado por edad y género; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 10. Análisis de rasgos en la población escolar no obesa para la variante rs17782313 presente en el gen *MC4R*

	TT	TC + CC	P _{dom}
N (856)	709	147	
Hombres (%)	327 (46.12)	70 (48.61)	0.739
Edad (años)	11.52 ± 2.45	11.65 ± 2.30	0.530
Talla (cm)	146.88 ± 14.98	148.13 ± 14.00	0.456
Peso (kg)	43.41 ± 12.60	45.50 ± 12.74	0.448
Cintura (cm)	69.22 ± 8.62	69.99 ± 9.61	0.467
Cadera (cm)	73.65 ± 7.95	73.84 ± 8.37	0.448
*ICC	0.878 ± 0.055	0.876 ± 0.065	0.985
IMC (kg/m²)	19.61 ± 2.85	19.78 ± 3.07	0.674
*Percentil IMC	66.45 ± 23.86	66.53 ± 24.90	0.963
*Z-score	0.508 ± 0.755	0.515 ± 0.792	0.909
Grasa corporal (%)^a	25.79 ± 8.49	25.52 ± 8.51	0.510
Glucosa (mg/dL)	88.18 ± 7.10	88.47 ± 7.11	0.747
Colesterol (mg/dL)⁺	156.74 ± 30.59	157.60 ± 27.76	0.348
Triglicéridos (mg/dL)⁺	99.68 ± 52.97	100.15 ± 43.01	0.652
C-HDL (mg/dL)	47.69 ± 10.94	47.78 ± 10.70	0.771
C-LDL (mg/dL)	91.73 ± 25.58	93.06 ± 24.43	0.334
Insulina (μU/ml)⁺	6.06 ± 3.80	5.89 ± 4.98	0.571
HOMA-IR	1.34 ± 0.870	1.28 ± 1.11	0.640
HOMA B	91.95 ± 33.54	90.70 ± 41.37	0.847
HOMA S	131.92 ± 57.31	141.64 ± 59.64	0.425

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; C-HDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: Colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad. * p < 0.05. Datos ajustados por edad y género; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 11. Análisis de rasgos en la población escolar obesa para la variante rs17782313 presente en el gen *MC4R*.

	TT	TC + CC	P _{dom}
N (342)	286	56	
Hombres (%)	164 (57.34)	23 (41.07)	0.026
Edad (años)	11.19 ± 2.41	11.82 ± 2.18	0.070
Talla (cm)	148.91 ± 14.16	151.94 ± 13.50	0.950
Peso (kg)	63.97 ± 19.52	67.00 ± 17.20	0.562
Cintura (cm)	87.85 ± 12.88	90.60 ± 12.12	0.694
Cadera (cm)	85.70 ± 9.49	82.30 ± 8.97	0.207
*ICC	0.927 ± 0.063	0.961 ± 0.138	0.109
IMC (kg/m²)	28.09 ± 4.94	28.41 ± 3.77	0.433
*Percentil IMC	97.88 ± 1.29	97.77 ± 1.20	0.773
*Z-score	2.11 ± 0.303	2.06 ± 0.235	0.506
Grasa corporal (%)^a	42.35 ± 8.30	43.58 ± 4.59	0.597
Glucosa (mg/dL)	90.50 ± 15.05	88.48 ± 6.90	0.410
Colesterol (mg/dL)⁺	170.72 ± 39.25	171.29 ± 35.96	0.429
Triglicéridos (mg/dL)⁺	155.46 ± 90.44	168.46 ± 166.08	0.643
C-HDL (mg/dL)	41.76 ± 11.08	42.49 ± 11.44	0.536
C-LDL (mg/dL)	102.06 ± 27.25	103.24 ± 23.92	0.405
Insulina (μU/ml)⁺	11.27 ± 8.75	12.64 ± 12.99	0.714
HOMA-IR	2.52 ± 1.99	2.79 ± 2.88	0.624
HOMA B	120.24 ± 56.76	128.69 ± 81.47	0.727
HOMA S	99.73 ± 56.91	91.38 ± 44.67	0.703

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; C-HDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: Colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad. * p < 0.05. Datos ajustados por edad y género; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 12. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos para la variante rs6232 presente en el gen *PCSK1* en la población escolar.

	AA	AG + GG	P_{dom}
N (1086)	1070	16	
Hombres (%)	513 (47.94)	9 (56.25)	0.503
Edad (años)	9.39 ± 1.88	9.14 ± 2.14	0.600
Talla (cm)	136.15 ± 12.42	135.62 ± 12.23	0.523
Peso (kg)	37.35 ± 12.53	40.85 ± 15.79	0.055
Cintura (cm)	69.49 ± 11.76	74.53 ± 14.69	0.029
Cadera (cm)	77.77 ± 11.04	81.63 ± 14.23	0.029
ICC^a	0.89 ± 0.08	0.91 ± 0.05	0.464
IMC (kg/m²)	19.64 ± 4.19	21.41 ± 5.06	0.055
Percentil IMC^a	70.53 ± 29.77	78.01 ± 31.47	0.311
Z-score^a	0.764 ± 1.16	1.16 ± 1.23	0.173
Grasa corporal (%)^a	31.63 ± 11.33	35.88 ± 11.20	0.106
Glucosa (mg/dL)	90.49 ± 8.05	87.69 ± 9.18	0.143
Colesterol (mg/dL) +	175.04 ± 30.70	173.00 ± 31.07	0.742
Triglicéridos (mg/dL) +	117.79 ± 71.34	147.56 ± 50.86	0.059
C-HDL (mg/dL)	45.98 ± 11.16	39.81 ± 8.97	0.096
C-LDL (mg/dL)	106.40 ± 25.11	104.86 ± 30.94	0.557
Insulina (μU/ml) +	8.45 ± 6.94	9.68 ± 5.67	0.232
HOMA-IR^b	1.91 ± 1.66	2.10 ± 1.25	0.911
HOMA B^b	104.56 ± 47.94	114.70 ± 42.22	0.547
HOMA S^b	113.91 ± 60.05	102.51 ± 53.58	0.466

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; c-HDL: Colesterol Lipoproteína de Alta Densidad.

* p < 0.05. ^a Ajustado por edad y género; ^b Ajustado por edad, género e IMC; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 13. Análisis de rasgos antropométricos y bioquímicos para la variante rs6232 presente en el gen *PCSK1* en la población escolar no obesa.

	AA	AG	P_{dom}
N (802)	795	7	
Hombres (%)	357 (44.90)	3 (42.85)	0.917
Edad (años)	9.42 ± 1.91	8.33 ± 2.25	0.135
Talla (cm)	135.15 ± 12.36	129.65 ± 11.64	0.732
Peso (kg)	33.37 ± 9.88	29.05 ± 10.84	0.955
Cintura (cm)	65.18 ± 9.01	62.42 ± 12.29	0.893
Cadera (cm)	74.35 ± 9.45	70.21 ± 10.38	0.899
*ICC	0.878 ± 0.078	0.884 ± 0.047	0.903
IMC (kg/m²)	17.84 ± 2.69	16.81 ± 3.20	0.782
*Percentil IMC	61.01 ± 29.16	52.71 ± 33.88	0.559
*Z-score	0.314 ± 1.00	0.052 ± 1.08	0.600
Grasa corporal (%)^a	27.34 ± 9.32	25.18 ± 6.52	0.713
Glucosa (mg/dL)	90.29 ± 8.17	82.86 ± 11.83	0.027
Colesterol (mg/dL)⁺	173.04 ± 29.77	172.43 ± 33.51	0.881
Triglicéridos (mg/dL)⁺	105.40 ± 62.82	130.00 ± 42.11	0.038
C-HDL (mg/dL)	47.69 ± 11.15	42.29 ± 9.48	0.117
C-LDL (mg/dL)	105.26 ± 24.77	104.28 ± 37.29	0.812
Insulina (μU/ml)⁺	6.63 ± 4.57	7.10 ± 2.12	0.057
HOMA-IR	1.49 ± 1.08	1.50 ± 0.480	0.434
HOMA B	92.38 ± 36.43	101.12 ± 25.71	0.012
HOMA S	124.16 ± 229.97	124.40 ± 60.73	0.061

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; c-HDL: Colesterol Lipoproteína de Alta Densidad.

* p < 0.05. Datos ajustados por edad y género; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 8. Análisis de rasgos en la población escolar obesa para la variante rs9939609 presente en el gen *FTO*.

	TT	TA	AA	P _{dom}	P _{adit}
N (361)	240	106	16		
Hombres (%)	137 (57.0)	53 (50.0)	11 (68.7)	0.388	0.743
Edad (años)	11.24 ± 2.44	11.60 ± 2.17	11.26 ± 2.20	0.238	0.350
Talla (cm)	149.11 ± 14.78	150.60 ± 12.21	154.85 ± 11.68	0.471	0.096
Peso (kg)	64.31 ± 19.68	65.86 ± 17.62	70.88 ± 19.81	0.851	0.334
Cintura (cm)	88.42 ± 13.26	88.11 ± 11.52	89.75 ± 10.13	0.379	0.578
Cadera (cm)	84.96 ± 9.34	86.26 ± 10.40	88.50 ± 3.87	0.843	0.719
*ICC	0.927 ± 0.056	0.930 ± 0.110	0.988 ± 0.065	0.345	0.187
IMC (kg/m²)	28.11 ± 4.86	28.48 ± 4.47	29.01 ± 4.63	0.877	0.648
*Percentil IMC	97.92 ± 1.22	97.80 ± 1.28	97.95 ± 1.65	0.545	0.638
*Z-score	2.11 ± 0.283	2.09 ± 0.297	2.16 ± 0.355	0.923	0.864
Grasa corporal (%)^a	42.10 ± 8.33	43.28 ± 7.33	44.45 ± 6.64	0.532	0.472
Glucosa (mg/dL)	90.64 ± 16.08	89.09 ± 6.84	87.31 ± 5.93	0.255	0.202
Colesterol (mg/dL)⁺	169.63 ± 37.83	173.28 ± 40.36	157.19 ± 28.42	0.419	0.897
Triglicéridos (mg/dL)⁺	158.14 ± 114.19	154.33 ± 77.70	167.44 ± 116.17	0.550	0.608
C-HDL (mg/dL)	42.00 ± 11.21	41.53 ± 10.28	40.38 ± 9.17	0.726	0.641
C-LDL (mg/dL)	102.38 ± 28.12	103.33 ± 22.82	93.76 ± 25.14	0.601	0.897
Insulina (μU/ml)⁺	10.69 ± 8.09	13.68 ± 12.15	11.52 ± 7.29	0.178	0.251
HOMA-IR	2.38 ± 1.86	3.07 ± 2.73	2.47 ± 1.45	0.290	0.491
HOMA B	116.46 ± 54.47	132.84 ± 70.30	128.75 ± 71.50	0.560	0.538
HOMA S	105.13 ± 58.21	81.24 ± 42.19	100.02 ± 74.30	0.217	0.301

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; C-HDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: Colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad. * p < 0.05. Datos ajustados por edad y género; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 14. Análisis de rasgos en la población escolar no obesa para la variante rs6235 presente en el gen *PCSK1*.

	GG	GC	CC	P_{dom}	P_{ad}
N (793)	528	234	31		
Hombres (%)	243 (46.02)	99 (42.30)	15(48.38)	0.453	0.625
Edad (años)	9.45 ± 1.91	9.36 ± 1.91	8.96 ± 1.84	0.346	0.210
Talla (cm)	135.45 ± 12.30	134.65 ± 12.01	132.21 ± 14.37	0.317	0.314
Peso (kg)	33.51 ± 9.70	32.97 ± 9.89	32.22 ± 11.97	0.684	0.909
Cintura (cm)	65.30 ± 8.83	64.88 ± 9.10	64.29 ± 11.36	0.732	0.874
Cadera (cm)	74.38 ± 9.40	74.06 ± 9.23	74.65 ± 11.68	0.837	0.448
*ICC	0.880 ± 0.085	0.876 ± 0.065	0.860 ± 0.054	0.341	0.206
IMC (kg/m²)	17.86 ± 2.67	17.76 ± 2.74	17.75 ± 2.75	0.876	0.917
*Percentil IMC	61.25 ± 29.24	59.87 ± 29.28	61.46 ± 27.55	0.660	0.830
*Z-score	0.319 ± 1.01	0.280 ± 1.00	0.351 ± 0.897	0.777	0.969
Grasa corporal (%)^a	27.53 ± 9.38	26.85 ± 9.05	26.97 ± 10.21	0.338	0.455
Glucosa (mg/dL)	90.66 ± 8.56	89.19 ± 7.21	91.17 ± 9.58	0.157	0.167
Colesterol (mg/dL)⁺	172.80 ± 29.84	173.52 ± 30.51	175.30 ± 22.77	0.911	0.808
Triglicéridos (mg/dL)⁺	104.64 ± 60.34	106.19 ± 24.55	98.10 ± 40.07	0.428	0.546
C-HDL (mg/dL)	48.02 ± 11.72	46.74 ± 10.14	48.47 ± 9.97	0.199	0.329
C-LDL (mg/dL)	104.58 ± 25.29	106.19 ± 24.55	111.33 ± 20.86	0.321	0.216
Insulina (μU/ml)⁺	6.74 ± 4.73	6.51 ± 4.29	6.65 ± 4.11	0.880	0.773
HOMA-IR^b	1.52 ± 1.13	94.66 ± 36.40	1.56 ± 1.09	0.418	0.704
HOMA B^b	92.29 ± 36.92	94.66 ± 36.40	85.28 ± 28.17	0.954	0.871
HOMA S^b	127.50 ± 57.68	128.95 ± 61.04	125.21 ± 65.93	0.895	0.632

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; c-HDL: Colesterol Lipoproteína de Alta Densidad.

* p < 0.05. Datos ajustados por edad y género; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 15. Análisis de rasgos en la población escolar obesa para la variante rs6235 presente en el gen *PCSK1*.

	GG	GC	CC	P_{dom}	P_{ad}
N (396)	249	132	15		
Hombres (%)	149 (59.83)	72 (54.54)	10 (66.66)	0.418	0.635
Edad (años)	10.20 ± 2.21	10.28 ± 2.42	10.44 ± 2.02	0.663	0.630
Talla (cm)	143.85 ± 13.31	143.62 ± 13.73	142.92 ± 11.08	0.274	0.185
Peso (kg)	55.72 ± 17.15	57.04 ± 18.44	54.34 ± 12.86	0.647	0.958
Cintura (cm)	84.24 ± 11.06	84.23 ± 11.71	86.34 ± 10.09	0.863	0.852
Cadera (cm)	87.41 ± 9.06	87.94 ± 10.24	88.77 ± 6.21	0.376	0.579
*ICC	0.938 ± 0.069	0.927 ± 0.064	0.934 ± 0.041	0.326	0.506
IMC (kg/m²)	26.20 ± 4.08	26.89 ± 5.01	26.18 ± 2.63	0.153	0.306
*Percentil IMC	97.80 ± 1.19	97.82 ± 1.32	97.88 ± 1.11	0.742	0.737
*Z-score	2.08 ± 0.275	2.09 ± 0.314	2.07 ± 0.224	0.612	0.722
Grasa corporal (%)^a	43.67 ± 6.28	44.32 ± 7.54	43.65 ± 5.38	0.490	0.631
Glucosa (mg/dL)	90.55 ± 9.27	89.77 ± 10.06	90.79 ± 5.17	0.649	0.719
Colesterol (mg/dL)⁺	176.56 ± 38.56	179.09 ± 36.22	183.36 ± 43.30	0.290	0.270
Triglicéridos (mg/dL)⁺	154.98 ± 82.23	160.46 ± 89.58	163.21 ± 90.08	0.694	0.676
C-HDL (mg/dL)	41.67 ± 10.34	42.92 ± 11.33	35.07 ± 11.25	0.629	0.692
C-LDL (mg/dL)	108.86 ± 27.02	111.78 ± 22.65	104.09 ± 28.60	0.578	0.755
Insulina (μU/ml)⁺	12.45 ± 7.85	13.58 ± 10.32	17.51 ± 18.41	0.855	0.878
HOMA-IR^b	2.85 ± 1.05	3.08 ± 2.34	3.92 ± 4.03	0.314	0.230
HOMA B^b	125.58 ± 48.58	135.82 ± 67.53	153.02 ± 101.77	0.217	0.397
HOMA S^b	83.80 ± 47.18	86.12 ± 56.20	67.89 ± 32.37	0.819	0.956

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; c-HDL: Colesterol Lipoproteína de Alta Densidad.

* p < 0.05. Datos ajustados por edad y género; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 16. Análisis de asociación caso-control en el desarrollo de diabetes en la población adulta para la variante rs9939609 del gen *FTO*; rs17782313 cercana al gen *MC4R*; rs6232 y rs6235 presentes en el gen *PCSK1*

		Genotipo n (%)				Modelo dominante		
		N	TT	TA	AA	Frecuencia alelo A	RM (IC 95%)	P _{dom}
FTO rs9939609	No DM	213	139 (65.3)	66 (30.9)	8 (3.9)	19.2		
	DM	243	165 (67.9)	69 (28.4)	9 (3.7)	17.9	0.87 (0.59-1.30)	0.501
		N	TT	TC	CC	Frecuencia alelo C	RM (IC 95%)	P _{dom}
MC4R rs17782313	No DM	898	755 (84.0)	136 (15.1)	7 (0.7)	8.18		
	DM	239	198 (82.8)	39 (16.3)	2 (0.8)	8.99	1.25 (0.84-1.87)	0.261
		N	AA	AG	GG	Frecuencia alelo G	RM (IC 95%)	P _{dom}
PCSK1 rs6232	No DM	917	890 (97.0)	27 (2.9)	0	1.47		
	DM	244	240 (98.3)	4 (1.6)	0	0.89	0.529 (0.172-1.62)	0.267
		N	GG	GC	CC	Frecuencia alelo C	RM (IC 95%)	P _{dom}
PCSK1 rs6235	No DM	917	755 (82.3)	136 (14.8)	7 (0.7)	8.18		
	DM	244	198 (81.1)	39 (15.9)	2 (0.8)	8.99	1.25 (0.84-1.87)	0.261

Datos de p y RM calculados mediante análisis de regresión logística multinominal
RM= Razón de Momios; IC= Intervalo de Confianza. Datos ajustados por edad y género.

Tabla suplementaria 17. Análisis de asociación caso-control en el desarrollo de SM en la población escolar para la variante rs9939609 del gen *FTO*; rs17782313 cercana al gen *MC4R*; rs6232 y rs6235 presentes en el gen *PCSK1*.

		Genotipo n (%)				Modelo dominante		
		N	TT	TA	AA	Frecuencia alelo A	RM (IC 95%)	P _{dom}
FTO rs9939609	No SM	1071	728 (68.0)	302 (28.2)	40 (0.9)	17.85		
	SM	155	106 (68.3)	44 (28.3)	5 (3.2)	17.41	1.00 (0.69-1.44)	0.977
		N	TT	TC	CC	Frecuencia alelo C	RM (IC 95%)	P _{dom}
MC4R rs17782313	No SM	1047	862 (82.3)	180 (17.1)	5 (1.0)	9.07		
	SM	152	134 (88.1)	18 (11.8)	0	5.98	0.640 (0.38-1.07)	0.091
		N	AA	AG	GG	Frecuencia alelo G	RM (IC 95%)	P _{dom}
PCSK1 rs6232	No SM	998	985 (98.6)	13 (1.3)	0	1.08		
	SM	208	202 (97.1)	6 (2.8)	0	1.44	0.864 (0.47-1.57)	0.632
		N	GG	GC	CC	Frecuencia alelo C	RM (IC 95%)	P _{dom}
PCSK1 rs6235	No SM	987	643 (65.1)	305 (30.9)	39 (3.9)	19.40		
	SM	207	137 (66.1)	62 (29.9)	8 (3.8)	18.84	0.964 (0.70-1.32)	0.823

Datos de p y RM calculados mediante análisis de regresión
RM= Razón de Momios; IC= Intervalo de Confianza. Datos ajustados por edad y género.

Tabla suplementaria 18. Análisis de asociación caso-control en el desarrollo de SM en la población adulta para la variante rs9939609 del gen *FTO*; rs17782313 cercana al gen *MC4R*; rs6232 y rs6235 presentes en el gen *PCSK1*.

		Genotipo n (%)				Modelo dominante		
		N	TT	TA	AA	Frecuencia alelo A	RM (IC 95%)	P _{dom}
FTO rs9939609	No SM	378	250 (66.1)	109 (28.8)	19 (5.0)	19.44		
	SM	318	197 (61.9)	102 (32.0)	19 (5.9)	22.01	1.18 (0.85-1.63)	0.304
		N	TT	TC	CC	Frecuencia alelo C	RM (IC 95%)	P _{dom}
MC4R rs17782313	No SM	688	586 (85.1)	96 (13.9)	6 (0.4)	7.84		
	SM	473	392 (82.8)	79 (16.7)	2 (0.4)	8.7	1.36 (0.97-1.9)	0.069
		N	AA	AG	GG	Frecuencia alelo G	RM (IC 95%)	P _{dom}
PCSK1 rs6232	No SM	654	632 (96.6)	22 (3.3)	0	1.68		
	SM	448	439 (97.9)	9 (2.0)	0	1.00	0.702 (0.30-1.60)	0.403
		N	GG	GC	CC	Frecuencia alelo C	RM (IC 95%)	P _{dom}
PCSK1 rs6235	No SM	647	402 (62.1)	210 (32.4)	35 (5.4)	21.63		
	SM	452	280 (61.9)	162 (35.8)	10 (2.2)	20.13	1.05 (0.81-1.36)	0.701

Datos de p y RM calculados mediante análisis de regresión
 RM= Razón de Momios; IC= Intervalo de Confianza. Datos ajustados por edad y género.

Tabla suplementaria 19. Análisis de rasgos cuantitativos en individuos no obesos, no diabéticos para la variante rs9939609 presente en el gen *FTO*.

	TT	TA	AA	Pad	Pdom
N (396)	181	81	9		
Hombres (%)	32.6	46.9	22.2	0.231	0.046
Edad (años)	52.2 ± 13.4	51.7 ± 12.4	50.8 ± 12.7	0.951	0.838
Talla (cm)	1.59 ± 0.092	1.61 ± 0.91	1.59 ± 0.055	0.235	0.306
Peso (kg)	63.41 ± 9.51	64.30 ± 9.10	64.34 ± 8.34	0.548	0.738
Cintura (cm)	85.91 ± 9.61	83.64 ± 9.25	84.12 ± 9.61	0.134	0.066
Cadera (cm)	99.55 ± 6.90	98.59 ± 6.29	102.75 ± 5.60	0.849	0.776
*ICC	0.891 ± 0.071	0.879 ± 0.06	0.881 ± 0.069	0.026	0.009
IMC (kg/m²)	24.50 ± 2.42	24.31 ± 2.34	24.6 ± 3.33	0.606	0.578
Glucosa (mg/dL)	89.7 ± 11.3	91.4 ± 13.4	87.4 ± 11.3	0.618	0.474
Colesterol (mg/dL) +	214.8 ± 44.5	208.4 ± 40.2	207.7 ± 17.6	0.766	0.484
Triglicéridos (mg/dL) +	160.6 ± 91.9	155.2 ± 86.8	136.8 ± 54.2	0.863	0.608
C-HDL (mg/dL)	52.50 ± 12.8	50.21 ± 14.7	59.5 ± 18.8	0.389	0.694
C-LDL (mg/dL)	128.17 ± 34.49	129.82 ± 31.35	126.90 ± 16.36	0.842	0.777
Insulina (μU/ml) +	7.84 ± 5.71	6.32 ± 3.94	6.91 ± 6.23	0.121	0.031
HOMA-IR	1.70 ± 1.22	1.53 ± 0.926	2.20 ± 1.11	0.846	0.401
HOMA B	87.1 ± 45.5	72.8 ± 28.2	80.1 ± 40.9	0.073	0.023
HOMA S	158.8 ± 92.2	175.6 ± 73.2	196.6 ± 100.7	0.138	0.049

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; HOMA-B: Modelo homeostático para medir la función de las células beta; HOMA S: Modelo homeostático para calcular la sensibilidad a la insulina; c-HDL: Colesterol Lipoproteína de Alta Densidad. * p < 0.05. Datos ajustados por edad y género; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 20. Análisis de rasgos cuantitativos en individuos obesos no diabéticos para la variante rs9939609 presente en el gen *FTO*.

	TT	TA	AA	Pad	Pdom
N (396)	157	91	23		
Hombres (%)	22.9	27.5	53.3	0.215	0.182
Edad (años)	43.8 ± 12.9	44.8 ± 13.5	41.5 ± 7.6	0.584	0.414
Talla (cm)	1.59 ± 0.91	1.60 ± 0.101	1.59 ± 0.079	0.562	0.361
Peso (kg)	99.29 ± 26.06	107.56 ± 28.47	111.64 ± 28.77	0.004	0.003
Cintura (cm)	112.8 ± 17.5	116.5 ± 17.2	124.0 ± 24.1	0.021	0.018
Cadera (cm)	113.97 ± 10.97	116.60 ± 9.98	116.04 ± 16.11	0.192	0.133
*ICC	0.906 ± 0.070	0.906 ± 0.063	0.950 ± 0.098	0.413	0.859
IMC (kg/m²)	38.5 ± 7.8	40.0 ± 8.9	43.1 ± 9.9	0.024	0.016
Glucosa (mg/dL)	97.4 ± 11.6	97.4 ± 10.7	94.7 ± 10.7	0.214	0.308
Colesterol (mg/dL) *	200.7 ± 39.9	206.4 ± 38.9	221.9 ± 53.7	0.008	0.015
Triglicéridos (mg/dL) *	188.2 ± 105.1	190.9 ± 98.6	194.5 ± 111.1	0.853	0.615
C-HDL (mg/dL)	42.7 ± 10.1	44.2 ± 12.0	44.6 ± 10.6	0.180	0.105
C-LDL (mg/dL)	113.59 ± 45.81	115.75 ± 44.13	121.09 ± 55.72	0.072	0.162
Insulina (μU/ml) *	16.9 ± 9.1	17.6 ± 10.9	20.1 ± 15.4	0.936	0.860
HOMA-IR	2.06 ± 1.94	2.05 ± 2.06	2.04 ± 1.75	0.521	0.549
HOMA B	125.1 ± 45.7	126.6 ± 48.3	143.3 ± 59.8	0.760	0.996
HOMA S	73.8 ± 54.9	68.1 ± 38.3	64.7 ± 36.9	0.908	0.790

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; HOMA-B: Modelo homeostático para medir la función de las células beta; HOMA S: Modelo homeostático para calcular la sensibilidad a la insulina; c-HDL: Colesterol Lipoproteína de Alta Densidad. * p < 0.05. Datos ajustados por edad y género; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 21. Análisis de rasgos cuantitativos en individuos no-obesos para la variante rs17782313 presente en el gen *MC4R*.

	TT	TC	CC	P _{dom}	P _{adit}
N (622)	538	80	4		
Hombres (%)	185 (34.38)	29 (36.25)	2 (50)	0.665	0.586
Edad (años)	47.32 ± 15.48	45.29 ± 13.27	49.25 ± 9.06	0.304	0.371
Talla (cm)	1.60 ± 0.087	1.61 ± 0.088	1.56 ± 0.028	0.564	0.607
Peso (kg)	61.73 ± 8.82	61.90 ± 8.81	55.00 ± 1.41	0.618	0.714
Cintura (cm)	84.42 ± 10.22	83.42 ± 11.01	81.75 ± 3.18	0.945	0.932
Cadera (cm)	97.50 ± 6.95	97.31 ± 6.21	91.00 ± 6.36	0.922	0.878
ICC	0.870 ± 0.075	0.859 ± 0.081	0.898 ± 0.056	0.428	0.532
IMC (kg/m²)	24.23 ± 2.63	24.23 ± 2.83	23.06 ± 1.03	0.809	0.979
Glucosa (mg/dL)	111.57 ± 55.83	121.41 ± 73.48	87.50 ± 9.88	0.152	0.256
Colesterol (mg/dL) *	204.26 ± 42.99	206.64 ± 44.07	206.00 ± 20.80	0.443	0.468
Triglicéridos (mg/dL) *	166.37 ± 121.16	153.10 ± 97.30	187.50 ± 136.36	0.363	0.423
C-HDL (mg/dL)	49.04 ± 14.07	49.68 ± 14.84	50.00 ± 1.41	0.825	0.864
C-LDL (mg/dL)	124.71 ± 33.73	127.66 ± 35.47	130.00 ± 7.07	0.278	0.276
Insulina (μU/ml) *	8.33 ± 6.06	7.12 ± 4.20	6.20 ± 6.45	0.065	0.039
HOMA-IR	2.42 ± 2.82	2.20 ± 2.05	1.27 ± 1.20	0.499	0.416
HOMA B	100.14 ± 54.25	106.63 ± 56.35	93.03 ± 37.21	0.327	0.383
HOMA S	98.27 ± 75.88	95.34 ± 60.65	58.00 ± 12.65	0.608	0.505

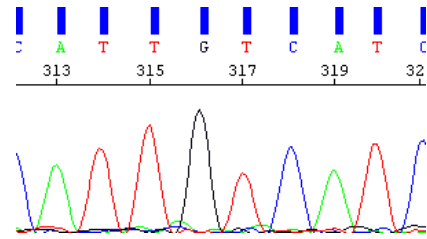
Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; HOMA-B: Modelo homeostático para medir la función de las células beta; HOMA S: Modelo homeostático para calcular la sensibilidad a la insulina; c-HDL: Colesterol Lipoproteína de Alta Densidad. * p < 0.05. Datos ajustados por edad y género; + Valores transformados con logaritmo base 10

Tabla suplementaria 22. Análisis de rasgos cuantitativos en individuos obesos clase I/II para la variante rs17782313 presente en el gen *MC4R*.

	TT	TC	CC	P _{dom}	P _{adit}
N (384)	326	54	4		
Hombres (%)	99 (30.36)	16 (29.62)	1 (25)	0.743	0.020
Edad (años)	43.84 ± 13.62	40.98 ± 13.75	43.00 ± 6.68	0.153	0.188
Talla (cm)	1.59 ± 0.091	1.62 ± 0.085	1.69 ± 0.182	0.006	0.001
Peso (kg)	86.35 ± 12.25	89.42 ± 12.94	95.11 ± 17.47	0.061	0.032
Cintura (cm)	104.43 ± 10.63	105.85 ± 9.88	106.50 ± 9.71	0.303	0.299
Cadera (cm)	113.89 ± 8.18	115.87 ± 9.08	121.33 ± 9.71	0.058	0.034
ICC	0.915 ± 0.079	0.911 ± 0.073	0.889 ± 0.078	0.567	0.471
IMC (kg/m²)	33.69 ± 2.78	33.69 ± 3.16	33.22 ± 2.18	0.853	0.791
Glucosa (mg/dL)	108.80 ± 39.59	118.11 ± 58.75	91.00 ± 10.89	0.134	0.259
Colesterol (mg/dL) ⁺	207.33 ± 42.70	208.22 ± 41.11	196.75 ± 19.55	0.725	0.848
Triglicéridos (mg/dL) ⁺	203.36 ± 126.94	241.61 ± 152.63	179.50 ± 79.46	0.050	0.090
C-HDL (mg/dL)	42.45 ± 10.70	40.47 ± 9.30	45.25 ± 6.07	0.425	0.565
C-LDL (mg/dL)	122.74 ± 41.98	118.67 ± 35.11	117.33 ± 15.37	0.792	0.781
Insulina (μU/ml) ⁺	14.96 ± 10.18	16.89 ± 7.67	13.92 ± 8.34	0.085	0.136
HOMA-IR	4.15 ± 4.04	4.98 ± 3.74	3.58 ± 1.82	0.251	0.382
HOMA B	112.68 ± 70.65	111.93 ± 129.73	87.60 ± 26.13	0.866	0.782
HOMA S	94.21 ± 77.89	86.80 ± 50.91	118.66 ± 89.15	0.760	0.891

Análisis de comparación de medias ± D.S. Valor de p calculado utilizando modelo aditivo (ad) y modelo dominante (dom). IMC: Índice de Masa Corporal; HOMA-IR: Modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; HOMA-B: Modelo homeostático para medir la función de las células beta; HOMA S: Modelo homeostático para calcular la sensibilidad a la insulina; c-HDL: Colesterol Lipoproteína de Alta Densidad. * p < 0.05. a Ajustado por edad y género; b Ajustado por edad, género e IMC

A



B

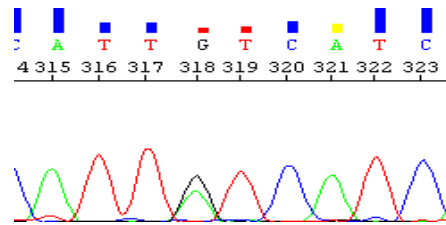


Figura suplementaria 1. Análisis de secuencia de un individuo control vs. Un individuo con la variante Ile103Val. A: Electroferograma de individuo perteneciente a la población escolar sin la variante Ile103Val. **B:** Electroferograma que muestra a un individuo que presenta el polimorfismo Ile103Val de manera heterocigota; muestra utilizada como control positivo en el análisis de secuenciación del gen *MC4R*.