



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

GENES ASOCIADOS A LA OBESIDAD

EN POBLACIÓN MEXICANA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA

RUTH ISELA BARRERA RODRÍGUEZ



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: M. en C. Alicia Beatriz Cervantes Peredo

VOCAL: Dr. Francisco Javier Plasencia de la Parra

SECRETARIO: Dra. Ruth Gutiérrez Aguilar

1er. SUPLENTE: Dr. Samuel Canizales Quinteros

2° SUPLENTE: Dra. Nancy Monroy Jaramillo

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO,
UNIDAD PERIFÉRICA HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ, LABORATORIO DE
ENFERMEDADES METABÓLICAS: OBESIDAD Y DIABETES.**

RED DE BIBLIOTECAS UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

DRA. RUTH GUTIÉRREZ AGUILAR

SUSTENTANTE:

RUTH ISELA BARRERA RODRÍGUEZ

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	11
	1.1 Obesidad.....	11
	1.1.1 Causas y consecuencias de la obesidad.....	12
	1.1.2 Obesidad en la actualidad.....	13
	1.1.3 Prevalencia mundial de la obesidad.....	13
	1.1.4 Prevalencia de la obesidad en México.....	16
	1.1.5 Comorbilidades de la obesidad.....	17
	1.1.6 Impacto económico de la obesidad y sus comorbilidades.....	18
	1.1.7 Características de la obesidad.....	21
2.	BASES GENÉTICAS.....	22
	2.1 Variación genética.....	22
	a) Mutaciones.....	23
	b) Polimorfismos de nucleótido simple.....	23
	2.1.1 Relación entre variantes genéticas.....	24
	2.1.2 Abordajes genéticos.....	24
	a) Estudios de desequilibrio de ligamiento.....	24
	b) Estudios de asociación.....	25
	- Estudios de genes candidatos.....	25
	- GWAS.....	26
	2.2 Importancia de la estadística en los estudios genéticos.....	27
	2.3 Tipos de obesidad.....	32
	2.3.1 Obesidad monogénica.....	33
	2.3.2 forma multifactorial de la obesidad	40
	2.3.2.1 Estudios genéticos en población caucásica.....	41
3.	VARIANTES ASOCIADAS CON SUSCEPTIBILIDAD A LA OBESIDAD EN LA POBLACIÓN MEXICANA.....	52
	3.1 Estudios genéticos en población mestiza-mexicana.....	53
	3.1.1 Genes candidatos asociados a la obesidad en México.....	57
	3.1.2 Resultados de genes asociados a la obesidad, encontrados por GWAS, en diferentes cohortes de población mexicana.....	73
4.	VARIANTES ESPECÍFICAS DE LA POBLACIÓN MEXICANA.....	96
	4.1 ABCA1.....	96
5.	DISCUSIONES Y CONCLUSIONES.....	106
6.	ANEXOS.....	113
7.	REFERENCIAS.....	125

ABREVIATURAS

BDNF	“Brain-derived neurotrophic factor” (Factor neurotrófico derivado del cerebro)
CC	Cintura cadera
CNV	“Copy Number Variants” (Número de copias de variantes)
DGIS	Dirección General de Información en Salud
DT2	Diabetes tipo 2
DNA	“Deoxyribonucleic acid” (Ácido Desoxirribonucleico)
FAIM2	“Fas Apoptotic Inhibitory Molecule 2” Molécula inhibitoria de Apo-1
FTO	“Fat Mass and Obesity Associated” (Proteína asociada a obesidad y masa grasa)
GNPDA2	Glucosamina 6-fosfato desaminasa 2
GWAS	“Genome-Wide Association Studies” (Estudios de asociación del genoma completo)
IMC	Índice de masa corporal
INSIG2	Gen inducido por insulina tipo 2
ECNT	Enfermedades crónicas no transmisibles
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ETV5	“E26 transformation-specific” Variante 5 de ETS
KCTD15	Canal de potasio con dominio de tetramerización tipo 15
MIA	“Ancestry Informative Markers” (Marcadores Informativos de Ascendencia)
NEGR1	Regulador del crecimiento neuronal tipo 1
OCDE	Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PPARG	Receptor gamma para sustancias proliferadoras de peroxisomas
QTL	“Quantitative Traits Loci” (<i>Locus</i> de rasgos cuantitativos).
RI	Resistencia a la insulina
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RR	Riesgo Relativo
SH2B	Proteína adaptadora de SH2B
SNP	“Single Nucleotide Polymorphism” (Polimorfismo de Nucleótido Simple)
TMEM18	Proteína Transmembranal 18
UNICEF	“United Nation International Children’s Emergency Fund” (Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia)

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1A	Prevalencia mundial de la obesidad para hombres mayores de 18 años (modificado de <i>OMS, 2014</i>).....	14
Figura 1B	Prevalencia mundial de la obesidad para mujeres mayores de 18 años (modificado de <i>OMS, 2014</i>).....	15
Figura 2	Riesgo relativo de problemas de salud asociados a sobrepeso y obesidad (modificado de <i>Sánchez-Castillo, 2008</i>).....	18
Figura 3	Balanza energética (modificado de <i>Schwartz, 2000</i>).....	35
Figura 4	Papel de las neuronas en señalización de adiposidad a través de leptina e insulina (modificado de <i>Schwartz, 2000</i>).....	38
Figura 5	Diagrama de Venn para los 54 <i>loci</i> identificados hasta el 2012 (modificado de <i>Loos, 2013</i>).....	51
Figura 6	Frecuencia de distribución del alelo p.R230C de <i>ABCA1</i> en poblaciones de americanos, europeos, asiáticos y africanos (modificado de <i>Acuña-Alonzo, 2010</i>).....	102

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1	Comparación de estado nutricional en población mexicana (modificado de <i>ENSANUT, 2012</i>).....	16
Gráfica 2	Prevalencia de obesidad en niños menores de 5 años por región de residencia en México (modificado de <i>ENSANUT, 2012</i>).....	16
Gráfica 3	Prevalencia de comorbilidades asociadas a la obesidad (<i>ENSANUT, 2012</i>).....	19
Gráfica 4	<i>Locis</i> asociados a IMC por fecha de descubrimiento y tamaño de efecto (modificado de <i>Speliotes y Willer, 2010</i>).....	49

ÍNDICE DE TABLAS

1	Clasificación de IMC (modificado de <i>OMS, 2014</i>).....	12
2	Clasificación de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes mexicanos (modificado de <i>Serralde-Zuñiga; 2010</i>).....	12
3	Prevalencia de sobrepeso y obesidad en México (modificado de <i>ENSANUT 2012</i>).....	17
4	Principales causas de consulta médica en México(modificado de <i>ENSANUT2012</i>).....	20
5	Indicadores de impacto económico para comorbilidades de sobrepeso y obesidad (modificado de <i>IMCO, 2015</i>)	21
6	Descripción de la razón de momios“OR” entre el alelo A y B (modificado de <i>Cerda, 2013</i>).....	29
7	Establecimiento del riesgo relativo entre sujetos enfermos y expuestos al riesgo con sujetos enfermos sin exposición (modificado de <i>Cerda, 2013</i>).....	30
8	Genes implicados en formas monogénicas de obesidad (modificado de <i>El-Sayed y Froguel, 2013</i>).....	34
9	Prevalencia de mutaciones en genes <i>LEP, LEPR, MC4R, POMC, SIM1</i>	40
10	Resultados de asociaciones de diversas variantes en estudio casos-contróles en población mestiza-mexicana (modificado de <i>León-Mimilia, 2013</i>).....	55
11	Distribución de la variante rs2241766 de <i>ADIPOQ</i> en población mestiza-mexicana (modificado de <i>Guzmán-Ornelas et al., 2012</i>).....	57
12	Comparación del polimorfismo rs22417 de <i>ADIPOQ</i> (mod. <i>Guzmán-Ornelas et al., 2012</i>).....	58

13	Resultados del análisis de rs2241766 de <i>ADIPOQ</i> (mod. <i>Guzmán-Ornelas et al., 2012</i>).....	59
14	Comparación de resultados para la variante rs2241766 <i>ADIPOQ</i> en cohortes francesas y mexicanas (modificado de <i>Guzmán-Ornelas et al., 2012</i>).....	60
15	Frecuencia alélica y genotípica de p.Pro12Ala de <i>PPARG2</i> en población indígena (modificado de <i>Canizales-Quinteros, 2007</i>).....	61
16	Comparación genotípica y distribución alélica de p.Pro12Ala en casos y controles (modificado de <i>Canizales-Quinteros, 2007</i>).....	62
17	Distribución genotípica y alélica de la variante p.Pro12Ala de <i>PPARG2</i> (rs1801282) en adultos mexicanos (modificado de <i>Saldaña-Alvarez, 2016</i>).....	62
18	Evaluación de marcadores bioquímicos con la variante p.Pro12Ala de <i>PPARG2</i> en población mestiza (modificado de <i>Saldaña-Alvarez, 2016</i>).....	63
19	Asociación de rs7754561 de <i>ENPP1</i> con la obesidad y marcadores bioquímicos (modificado de <i>Mejía-Benítez, 2013</i>).....	64
20	Asociación de rs6232 <i>PCSK1</i> con la obesidad en niños y adultos mexicanos (modificado de <i>Villalobos-Comparán, 2012</i>).....	67
21	Asociación de variantes de <i>TCF7L2</i> con niveles de triglicéridos en población mexicana y finlandesa (modificado de <i>Huertas-Vazquez, 2007</i>).....	68
22	Efecto de variantes de <i>TCF7L2</i> en marcadores bioquímicos analizados en familias mexicanas y finlandesas de acuerdo al estado de afección (modificado de <i>Huertas-Vazquez, 2007</i>).....	69
23	Frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo rs12255372 de <i>TCF7L2</i> (modificado de <i>Klünder-Klünder, 2011</i>).....	70
24	Estudio de asociación de rs12255372 de <i>TCF7L2</i> con la obesidad (modificado de <i>Klünder-Klünder, 2011</i>)	70
25	Evaluación de marcadores bioquímicos de acuerdo a los genotipos presentes de la variante rs12255372 de <i>TCF7L2</i> (modificado de <i>Klünder-Klünder, 2011</i>).....	71
26	Variantes de <i>FTO</i> asociadas con la obesidad en población mestiza mexicana (modificado de <i>Saldaña-Álvarez, 2016</i>).....	74
27	Asociación de SNP de <i>FTO</i> con distintos grados de obesidad en población mestiza mexicana (modificado de <i>Saldaña-Álvarez, 2016</i>).....	75
28	Comparación de frecuencias alélicas de riesgo de SNP de <i>FTO</i> en población indígena mexicana (modificado de <i>Saldaña-Álvarez, 2016</i>).....	76
29	Asociación de rs9939609 de <i>FTO</i> con la obesidad y la DT2 (modificado de <i>Villalobos-Comparán, 2008</i>).....	77
30	Asociación de rs17782313 de <i>MC4R</i> con la obesidad y marcadores bioquímicos (modificado de <i>Mejía-Benítez, 2013</i>).....	79
31	Asociación de rs17782313 de <i>MC4R</i> con marcadores bioquímicos (modificado de <i>León-Mimila, 2013</i>).....	80
32	Asociación de rs6548238 de <i>TMEM18</i> con marcadores bioquímicos (modificado de <i>León-Mimila, 2013</i>).....	81
33	Asociación de rs7498665 de <i>SH2B1</i> con marcadores bioquímicos (modificado de <i>León-Mimila, 2013</i>).....	83
34	Asociación de rs2815732 de <i>NEGR1</i> con la obesidad y marcadores metabólicos (modificado de <i>Mejía-Benítez, 2013</i>).....	84
35	Asociación de rs766605 de <i>INSIG2</i> con marcadores bioquímicos (modificado de <i>León-Mimila, 2013</i>)....	86

36	Asociación de rs7138803 de <i>FAIM2/BCDIN3</i> con marcadores bioquímicos (modificado de <i>León-Mimilia, 2013</i>).	88
37	Asociación de rs6265 de <i>BFND</i> con marcadores bioquímicos para el alelo de riesgo G (modificado de <i>León-Mimilia, 2013</i>).	90
38	Distintas asociaciones con rs10938397 de <i>GNPDA2</i> (modificado de <i>Mejía-Benítez, 2013</i>).....	91
39	Asociación de rs10938397 <i>GNPDA2</i> con marcadores bioquímicos (modificado de <i>León-Mimilia, 2013</i>)...	92
40	Asociación de rs29941 de <i>KCTD15</i> con marcadores bioquímicos (modificado de <i>León-Mimilia, 2013</i>)....	94
41	Distintas asociaciones con el rs7754561 de <i>NPC1</i> (modificado de <i>Mejía-Benítez, 2013</i>).....	95
42	Asociación de p.R230C de <i>ABCA1</i> con obesidad y síndrome metabólico (modificado de <i>Villarreal-Molina, 2007</i>)	97
43	Genotipos y frecuencias alélicas de la variante p.R230C de <i>ABCA1</i> en individuos mexicanos con hipo e hiperalfalipoproteiemia (modificado de <i>Villarreal-Molina, 2007</i>).	97
44	Parámetros bioquímicos y clínicos en portadores y no portadores de la variante p.R230C de <i>ABCA1</i> (modificado de <i>Villarreal-Molina, 2007</i>).	98
45	Frecuencias genotípicas y alélicas de p.R230C de <i>ABCA1</i> en población indígena mexicana (modificado de <i>Villarreal-Molina, 2007</i>).....	99
46	Frecuencia del genotipo p.R230C de <i>ABCA1</i> en pacientes con DT2 y no diabéticos estratificado por edad de inicio de la enfermedad en estudio de casos y controles (modificado de <i>Villarreal-Molina, 2008</i>).....	100
47	Resultado de asociación de SNP de <i>ABCA1</i> en muestras de casos-contróles del grupo (modificado de <i>Villarreal-Molina, 2008</i>).....	101
48	Asociación de p.R230C de <i>ABCA1</i> con niveles lipídicos e IMC en poblaciones nativas americanas (modificado de <i>Acuña-Alonzo, 2010</i>).	104
49	Variantes asociadas con obesidad en población mestiza-mexicana a partir de genes candidatos.....	108
50	Variantes asociadas con obesidad y marcadores bioquímicos en población mestiza-mexicana a partir de GWAS	109
51	Resultados para las variantes asociadas a obesidad en población mestiza y caucásica.....	110
52	Resultados de la asociación de R230C de <i>ABCA1</i> en población mestiza e indígena mexicana.....	111

Resumen

Introducción: La obesidad y sus comorbilidades se han convertido en uno de los principales problemas para la salud pública y es considerada una epidemia mundial. En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2012, estimó que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad para hombres es de 69.4% y para mujeres de 73%.

Se ha descrito que la obesidad está dada por factores ambientales, tales como la dieta y la actividad física, pero también, por factores genéticos que predisponen al desarrollo de la enfermedad. En los últimos años, se desarrollaron los estudios de asociación con el genoma completo que han permitido conocer diversos polimorfismos de genes que dan susceptibilidad a desarrollar la obesidad. Hasta el año 2013, se habían identificado 54 *loci* asociados a la obesidad. Muchos de estos estudios se han realizados en poblaciones caucásicas, afro-americanas y asiáticas, entre otras. Debido a que la población mestiza mexicana está formada por componentes genéticos originarios de indígenas, caucásicos y africanos, es necesario verificar que las variantes asociadas con la obesidad encontradas en otras poblaciones se encuentren en la población mexicana.

Resultados: Los estudios realizados en nuestra población comprenden el análisis de 17 variantes y su asociación con la obesidad y algunos parámetros relacionados, dichos estudios han considerado variantes obtenidas por genes candidatos así como por GWAS.

Los resultados observados en los estudios indican que sólo 12 de las 17 variantes estudiadas en nuestra población están asociadas con la obesidad: rs2241766 de *ADIPOQ* (OR: 2.31), p.Pro12Ala de *PPARG2* (OR: 3.67), rs7754561 de *ENPP1* (OR: 0.84), rs6232 de *PCSK1* (OR: 3.61), rs12255372 de *TCF7L2* (OR: 0.58), rs9930506 de *FTO* (OR: 1.42-2.8), rs17782313 de *MC4R* (OR: 1.85), rs7498665 de *SH2B1* (OR: 1.21), rs766605 de *INSIG2* (OR: 1.33), rs7138803 de *FAIM2/BDCIN3* (OR: 1.88) y p.R230C de *ABCA1* (OR: 2.52).

Conclusiones: En este trabajo se sintetizan los avances obtenidos por diversos equipos de investigadores sobre el papel de la genética en la obesidad y se describen los genes que han sido asociados a esta enfermedad, específicamente en la población mexicana. De esta forma, se conocen los factores genéticos específicos y particulares de nuestra población que otorgan susceptibilidad al desarrollo de esta enfermedad.

Se requiere de estudios adicionales que permitan identificar el papel de estas variantes en la población indígena.

1 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) representan actualmente uno de los principales riesgos contra la salud. El elevado consumo de tabaco, el alcoholismo y la forma de alimentación han resultado en un incremento alarmante en el número de personas que padecen este tipo de enfermedades.

En México, el 73% de las muertes son atribuidas a ECNT, como la diabetes tipo 2 (DT2), problemas cardiovasculares y cáncer; según la UNICEF, México ocupa el primer lugar mundial en obesidad. Desafortunadamente, el número de personas afectadas aumenta cada vez más a causa del sedentarismo y la oferta de la industria alimentaria (*DG/S Secretaria de Salud, 2012*).

En los últimos años, la población mexicana ha experimentado un aumento en el índice de sobrepeso y obesidad en hombres y mujeres de todas las edades. La última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) reveló que, alrededor de 7 de cada 10 adultos y 1 de cada 3 niños de 5 a 19 años presentan sobrepeso u obesidad (*ENSANUT, 2012*).

1.1 Obesidad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

Dentro de los métodos para evaluar el estado nutricional de una persona, se encuentra el índice de masa corporal (IMC), el cual es uno de los medidores antropométricos más utilizado, ya que es el que mejor correlaciona con el porcentaje de grasa corporal. Por otra parte, este método es práctico, ya que se obtiene un valor numérico al dividir el peso (kg) entre el cuadrado de la estatura (m^2), con lo que se puede identificar el sobrepeso o la obesidad en los adultos.

Para clasificar el estado nutricional, la OMS estableció los puntos de corte mostrados en la Tabla 1, los cuales establecen que un IMC entre 18.5 y 24.9 es un índice normal, mientras que un $IMC \geq 25$ es un indicador de sobrepeso, y en casos donde el $IMC \geq 30$ se clasifica como signo de obesidad (*OMS, 2014*).

Tabla 1. Clasificación de Índice de Masa Corporal (IMC).

Clasificación	IMC (kg/m ²)
Insuficiencia Ponderal	< 18.5
Intervalo Normal	18.5 – 24.9
Sobrepeso	≥ 25.0
Preobesidad	25.0 – 29.9
Obesidad	≥ 30.0
Obesidad clase I	30.0 – 34.9
Obesidad Clase II	35.0 – 39.9
Obesidad Clase III	≥ 40.0

Modificado de OMS, "10 facts on obesity", 2014

En niños y adolescentes debido al proceso de crecimiento se han establecido tablas de referencia para clasificar el estado nutricional. En la Tabla 2, se muestran los puntos de corte para la clasificación de sobrepeso y obesidad en la población mexicana de 2 a 18 años de edad establecidos por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología en 2010 (Serralde-Zuñiga, 2010).

Tabla 2. Clasificación de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes

Percentil	Clasificación
5-75	Peso saludable
>75	Sobrepeso
>85	Obesidad
>95	Obesidad extrema

Clasificación establecida de acuerdo a percentiles de curvas IMC-sexo-edad.
Modificado de Serralde-Zuñiga 2010.

1.1.1 Causas y consecuencias de la obesidad

Existen muchos factores de riesgo que predicen el desarrollo de la obesidad, en general todos implican la interacción de factores biológicos y sociales (Albuquerque et al., 2015).

Dentro de las causas del incremento de la obesidad se encuentra el sedentarismo, el cual es provocado por cambios en el estilo de vida, a causa frecuentemente de la urbanización, así como el consumo de alimentos hipercalóricos, los cuales frecuentemente tienen un inadecuado balance nutricional.

En el caso de la obesidad infantil, esta enfermedad incrementa el riesgo de muerte prematura y discapacidades en la edad adulta. Se puede considerar a la obesidad como un acelerador de las enfermedades en la adultez, siendo algunas de las comorbilidades: DT2, hipertensión, dislipidemia y apneas obstructivas del sueño, entre otras (Hassink, 2010).

1.1.2 Obesidad en la actualidad

La obesidad se ha convertido en un problema epidemiológico a nivel mundial desde 1980, año a partir del cual esta condición se ha duplicado, llegando a más de 600 millones de adultos obesos en el año 2014 (OMS, 2015). Anteriormente, se consideraba que la obesidad era un problema presente en países desarrollados; sin embargo, en la actualidad también se presenta en países con economías emergentes, donde coexisten la obesidad y la malnutrición (ENSANUT, 2012).

1.1.3 Prevalencia mundial de la obesidad

La obesidad se ha convertido en uno de los problemas socio-sanitarios con mayor impacto económico y no sólo se considera la enfermedad metabólica más prevalente, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, sino que es considerada como la epidemia del siglo XXI (Moreno, 2000).

La OMS reportó, que alrededor de 10% de población adulta mundial era obesa. Dentro de los países más afectados se encuentra Estados Unidos y México, donde la prevalencia de obesidad (IMC \geq 30) es entre 20-30% en hombres mayores de 18 años (Figura 1A) y mayor a 30% para mujeres con las mismas características (Figura 1B). El caso contrario, en países africanos y asiáticos, esta enfermedad se presenta en menos del 10% de la población (OMS, 2015).

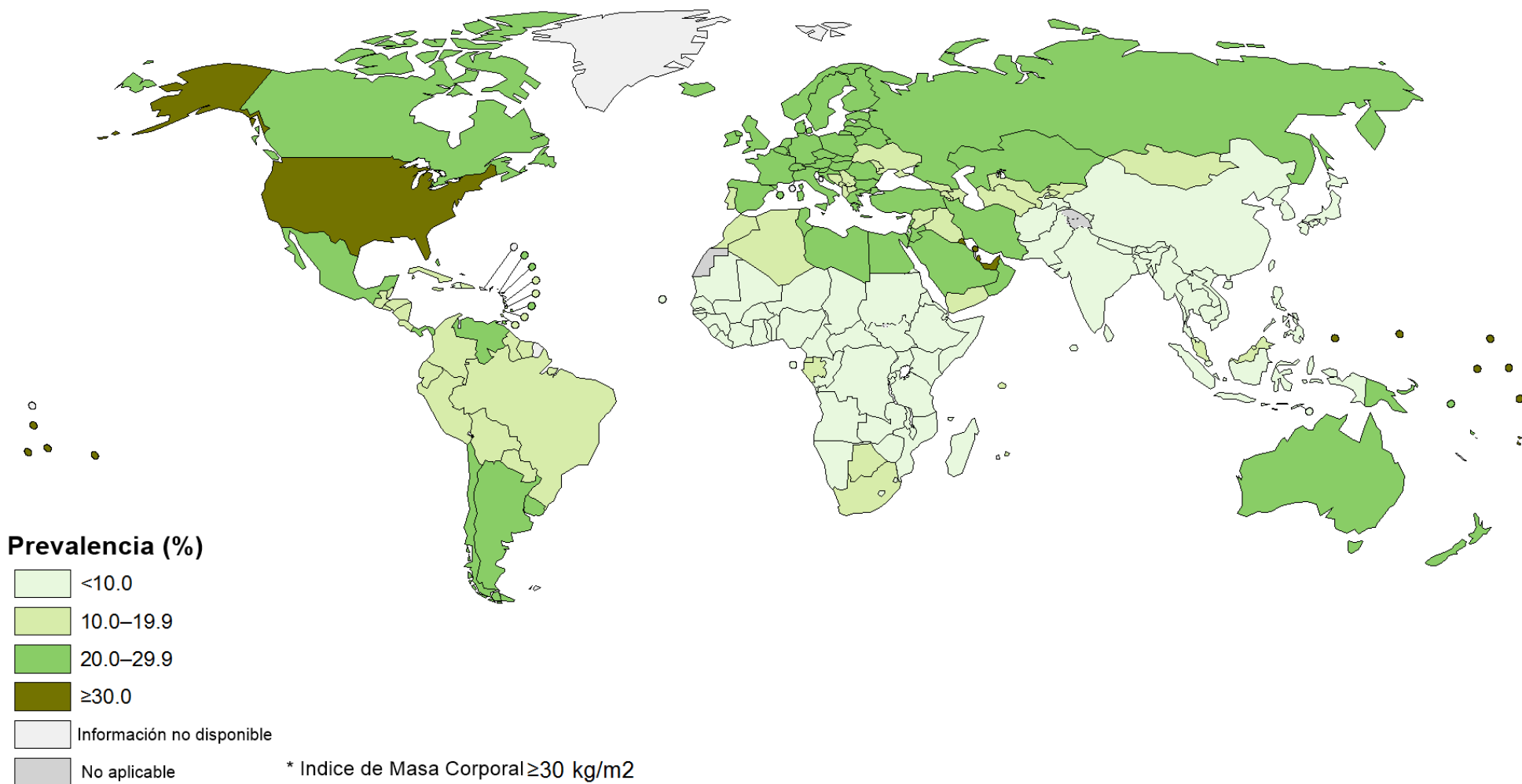


Figura 1A. Prevalencia mundial de obesidad para hombres mayores de 18 años en 2014.

Modificado de: OMS, 2015

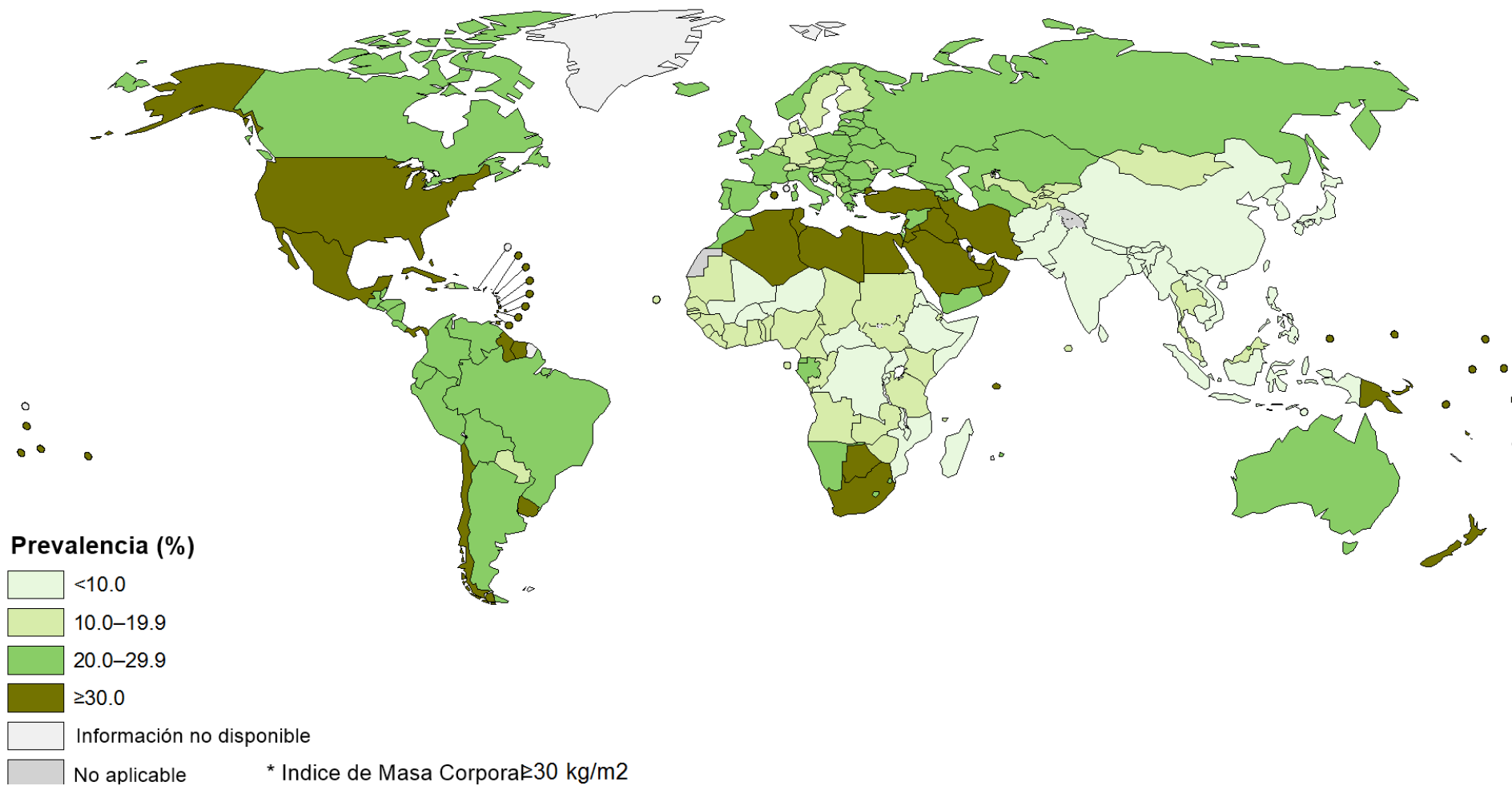
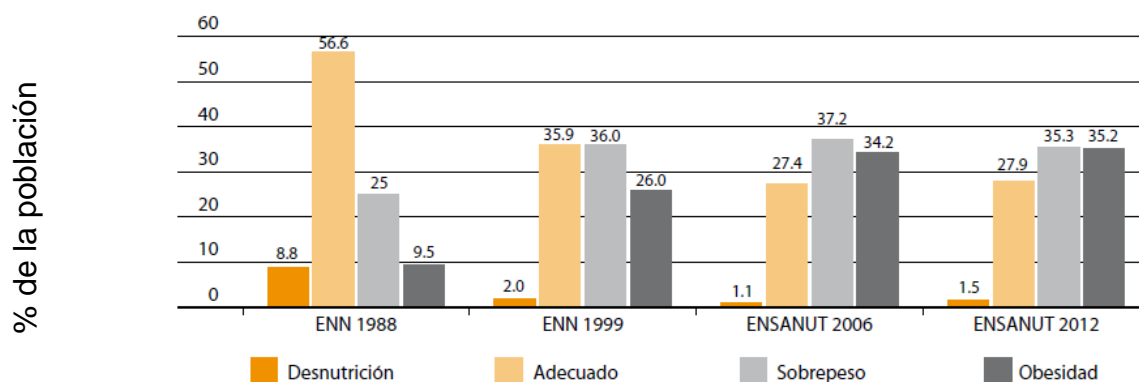


Figura 1B. Prevalencia mundial de obesidad para mujeres mayores de 18 años en 2014.

Modificado de OMS, 2015

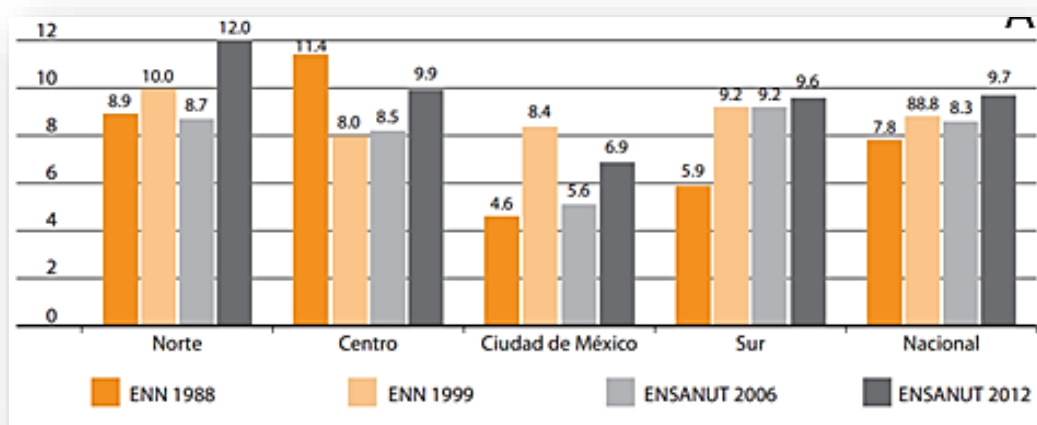
1.1.4 Prevalencia de la obesidad en México

En nuestro país, la obesidad se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas. Como se muestra en la gráfica 1, los resultados de las encuestas de salud en México indican que en un lapso de 20 años (1988 a 2012), la desnutrición disminuyó notablemente (de 8.8 a 1.5%); Sin embargo, la prevalencia del sobrepeso aumentó del 25 al 35.3% y de la obesidad del 9.5 al 35.2% (*ENSANUT 2012*).



Gráfica 1. Estado nutricional en población mexicana de 1988 a 2012 (*ENSANUT, 2012*).

La gráfica 2 muestra la prevalencia de obesidad en menores de 5 años de acuerdo al lugar de residencia en nuestro país. En el 2012, la prevalencia era de 9.7% a nivel nacional, en la región norte del país la prevalencia era del 12%, seguido por la zona centro con 9.9% y la zona sur con 9.6%. En la Ciudad de México, se observó que la prevalencia es de 6.9% (*ENSANUT, 2012*).



Gráfica 2. Prevalencia de obesidad en niños menores de 5 años por región de residencia en México. (*ENSANUT, 2012*).

En la Tabla 3, se muestra la prevalencia de sobrepeso y obesidad para la población mexicana por grupos de edad y sexo en el 2012, siendo los adultos los que presentan el mayor número de afectados. En adultos mayores de 20 años, la prevalencia de sobrepeso para hombres y mujeres es de 42.6 % y 35.5%, mientras que de obesidad es de 26.8% y 37.5%, respectivamente. Lo más alarmante es que para niños y niñas de entre 5-11 años, la prevalencia de sobrepeso es del 19.5% y 20.2% y la de obesidad del 17.4% y 11.8%, respectivamente (ENSANUT, 2012). Por otra parte, en países europeos las tasas de sobrepeso y de obesidad infantil se proyectan cerca del 10% y 20%, respectivamente (OCDE, 2015). Esto indica que en nuestro país, el sobrepeso en población infantil es muy alto y esto provocará un aumento en la prevalencia en adultos al paso de los años.

Tabla 3. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en México.

5 a 11 años					12 a 19 años					Mayores de 20 años				
Edad	Sobrepeso		Obesidad		Edad	Sobrepeso		Obesidad		Edad	Sobrepeso		Obesidad	
	%M	%F	%M	%F		%M	%F	%M	%F		%M	%F	%M	%F
5	18.6	16.3	11.4	6.6	12	21.0	23.0	20.1	14.8	20 a 29	33.9	30.6	20.4	24.0
6	17.9	14.8	11.9	9.9	13	18.7	25.4	15.8	12.5	30 a 39	43.7	38.1	31.1	37.3
7	19.7	16.8	17.0	11.4	14	18.3	24.1	19.4	12.0	40 a 49	45.1	37.6	34.3	46.1
8	20.1	18.6	19.1	15.7	15	19.0	25.6	12.6	9.0	50 a 59	49.0	36.8	28.7	47.8
9	17.7	23.8	21.0	13.2	16	21.6	23.5	10.1	9.7	60 a 69	49.8	36.2	23.6	43.7
10	20.2	24.8	21.7	13.4	17	19.4	25.1	12.4	9.5	70 a 79	43.4	35.0	20.5	35.1
11	21.8	25.5	19.0	12.2	18	16.6	19.5	14.6	16.6	80 o +	39.2	28.8	9.3	20.9
TOTAL	19.5	20.2	17.4	11.8	19	22.4	23.8	10.9	12.5		42.6	35.5	26.8	37.5

Por grupos de edad y sexo donde M=masculino, F= femenino. ELABORADA CON INFORMACIÓN DE ENSANUT 2012

1.1.5 Comorbilidades de la obesidad

Un IMC elevado se considera como factor de riesgo para algunas ECNT tales como DT2, cardiopatías e incluso en trastornos del aparato locomotor, así como algunos tipos de cáncer. La obesidad es la primera causa de mortalidad cardiovascular en el mundo. Por otra parte, se han asociado a esta enfermedad otros problemas de salud, como problemas de la vesícula biliar, osteoartritis, entre otras (Sánchez-Castillo, 2008).

Dentro de la epidemiología, se define el **riesgo relativo (RR)** como la relación entre el riesgo de la población expuesta con respecto a la no expuesta, lo cual ayuda a estimar la probabilidad de padecer una enfermedad (Gómez-Rinesi, 2001). La figura 2 muestra el RR de diversas enfermedades asociadas con la obesidad y el sobrepeso, siendo la DT2, la dislipidemia y la resistencia a la insulina las enfermedades con mayor riesgo relativo (Sánchez-Castillo, 2008).

Muy aumentado (RR mucho > 3)	Moderadamente aumentado RR 2-3	Ligeramente aumentado RR 1-2
Diabetes tipo 2 Enfermedad de la vesícula biliar Dislipidemias Resistencia a la Insulina Disnea	Enfermedad cardiovascular Hipertensión Osteoartritis (rodillas) Hiperuricemia y gota	Cáncer (Mama, endometrio, colon) Anormalidades hormonas reproductoras Síndrome ovario poliquístico Fertilidad afectada Dolor cintura baja (obesidad) Aumenta riesgo de anestesia Anormalidades del feto asociadas a obesidad materna

Figura 2. Riesgo relativo de problemas de salud asociados al sobrepeso y a la obesidad (modificado de: *Sánchez-Castillo 2008*).

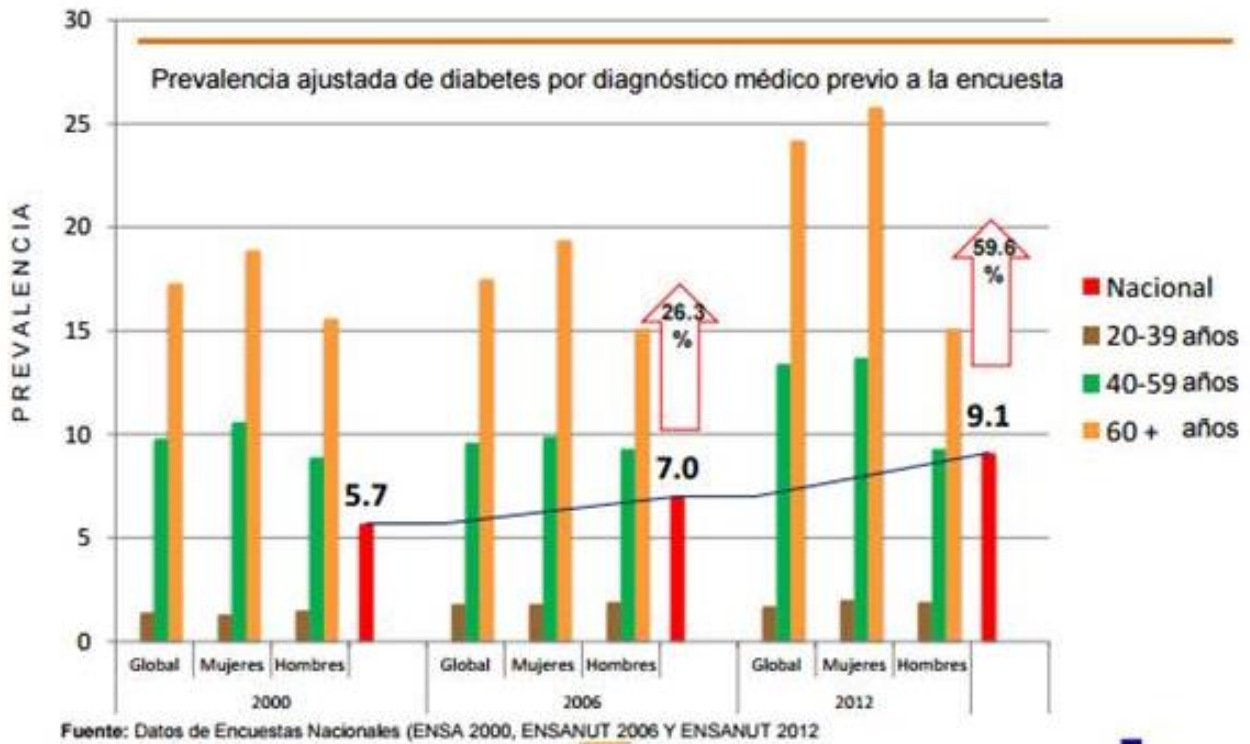
1.1.6 Impacto económico de la obesidad y sus comorbilidades

La obesidad presenta diversas comorbilidades como la hipertensión y la DT2. En 2012, se reportaron 22.4 millones de adultos con hipertensión, de los cuales solo 11.2 millones contaban con un diagnóstico previo y 8.2 millones se encontraban en tratamiento de los cuales sólo 5.7 millones estaban controlados (Gráfica 3A).

En ese mismo año, la prevalencia de la DT2 a nivel nacional era del 9.1%, representando un incremento de aproximadamente 60% en comparación con la prevalencia el año 2000 (5.7%). Además, se observó que el grupo más vulnerable es el de las mujeres cuya prevalencia en el 2012 era cerca del 3% en mujeres de 20-39 años, cerca del 14% en mujeres entre 40-59 años y más del 25% en mujeres mayores de 60 años (Gráfica 3B) (*ENSANUT 2012*).



Fuente: INSP: ENSANUT 2012



Fuente: Datos de Encuestas Nacionales (ENSA 2000, ENSANUT 2006 Y ENSANUT 2012)

Gráfica 3. Prevalencia de comorbilidades asociadas a la obesidad A) Hipertensión y estado de atención médica en el país, B) Prevalencia de la diabetes de tipo 2 y su incremento a partir del año 2000 (ENSANUT, 2012).

Dentro de las principales causas de consulta médica en México se encuentran la obesidad, la DT2 y la enfermedad cardiovascular, estas enfermedades representan el 11.5% de este servicio, ocupando el segundo lugar por debajo de las enfermedades respiratorias agudas (36.5%). La Tabla 4 muestra un incremento del porcentaje de la consulta médica por causa de la obesidad y sus comorbilidades con respecto a la edad, siendo los más afectados por estas enfermedades los individuos de más de 69 años (*ENSANUT, 2012*).

Tabla 4. Principales causas de consulta médica en México.

Motivo de atención	Total		Grupo de edad				
	N	%	0 a 4	5 a 19	20 a 49	50 a 69	>69
Enfermedades y síntomas respiratorios agudos	3,182,154	36.5	68.2	53.8	25.8	12	12.9
Diabetes, enfermedad cardiovascular y obesidad	1,003,024	11.5	0.0	1.0	9.2	30.1	33.0
Enfermedades y síntomas gastrointestinales	493,161	5.7	6.3	5.2	6.1	5.5	4.3
Lesiones	357,169	4.1	1.0	4.1	5.7	5.0	2.9
Enfermedades urológicas	190,999	2.2	0.0	1.0	3.7	2.0	3.4
Enfermedades y síntomas respiratorios crónicos	174,651	2.0	2.0	3.6	1.0	1.0	2.0
Síntomas neurológicos y psiquiátricos	167,107	1.9	0.0	1.0	3.0	3.0	2.0
Enfermedades y síntomas reumáticos	142,014	1.6	1.0	1.0	2.0	2.7	2.0
Otros padecimientos *	3,014,929	34.6	20.9	29.3	43.3	38.3	38.0

Información presentada por grupos de edad: 0-4, 5-19, 50-69 y mayores a 69 años. *otros padecimientos incluyen los embarazos y algunas infecciones. *Fuente:* modificado de *ENSANUT 2012*

El Instituto Mexicano para la Competitividad (IMCO), considera al sobrepeso y la obesidad como un elemento que afecta la salud de los habitantes y además tiene un impacto en la dinámica familiar, genera costos elevados de tratamiento y afecta la productividad de las personas, generando retos considerables para las finanzas gubernamentales (*IMCO, 2012*).

La obesidad y sus comorbilidades tienen un impacto económico. La Tabla 5 muestra que los costos generados por el tratamiento médico de personas con DT2 es \$62,853,698,548.00 pesos, mientras que las pérdidas de ingreso por mortalidad es de \$10,013,320.55.

Las pérdidas en ingresos causadas por morbilidad alcanzan cifras de \$9,426,398.87 al considerar únicamente DT2, mientras que al considerar varias complicaciones las cifras van de \$12,156,654,660.00 hasta \$25,894,991,450.00 pesos. Estos datos muestran el gran impacto económico de esta enfermedad y sus comorbilidades (Tabla 5).

Tabla 5. Indicadores económicos para las comorbilidades de la obesidad.

Grupo de edad	Costos de tratamiento médico	Pérdidas en ingreso por mortalidad	Pérdidas en ingreso por morbilidad		
			Diabetes	Diabetes más varias complicaciones	Diabetes más una complicación
20-29	712,572,793	431,836,949	735,226,151	948,176,556	2,019,718,787
30-39	6,287,688,025	1,379,538,816	1,931,636,924	2,491,114,934	5,306,344,691
40-49	16,753,524,695	3,523,367,315	2,957,503,949	3,814,113,390	8,124,474,733
50-59	20,243,545,978	4,267,547,743	3,282,532,906	4,233,283,514	9,017,352,509
60-69	10,999,985,347	411,029,732	519,498,944	669,966,267	1,427,100,731
70-79	5,582,723,591	----	----	----	----
80-89	1,914,600,467	----	----	----	----
90-97	359,057,651	----	----	----	----
Total	62,853,698,5148	10,013,320,555	9,426,398,875	12,156,654,660	25,894,991,450

Valores expresados en moneda nacional mexicana. Asumiendo una edad de retiro de 65 años. Fuente: modificado de IMCO 2015.

1.1.7 Características de la obesidad

La obesidad es una enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de tejido graso adquirido, sin embargo, también se clasifica como enfermedad multifactorial, donde la interacción con el medio ambiente y los factores genéticos son algunas de sus causas. En este escrito, se describirán los factores genéticos que se han estudiado y que confieren susceptibilidad para desarrollar la enfermedad en la población mestiza mexicana.

2 BASES GENÉTICAS

Todos los organismos poseen un genoma que contiene la información biológica y que está constituido por el ácido desoxirribonucleico (DNA) (*Cervantes-Peredo y López-López, 2001*). El término “genoma” puede definirse como el contenido total del material genético característico de una especie (*Oriola y Oliva, 2001*). El DNA se almacena dentro de cada una de las células somáticas en forma de cromosomas. El ser humano tiene 46 cromosomas distribuidos en 23 pares homólogos. Este número se mantiene constante en las células por medio de mitosis con lo que se da origen a dos células hijas. Por otra parte, en los gametos, la meiosis permite la reducción del número de cromosomas a la mitad, donde cualquier falla en los mecanismos de división puede generar alteraciones en la información genética (*Salamanca-Gómez, 2001*).

2.1 Variación genética

Casi la totalidad del genoma humano se conserva desde la evolución pre-agrícola, etapa en la que se presentó la adaptación a modificaciones del medio (*Chávez y Sierra, 2011*) y donde gracias a la selección natural, se mantuvieron los alelos de genes que garantizaron la supervivencia de la especie (*Chávez y Sierra, 2011*).

En 1990, se inició el Proyecto del Genoma Humano (PGH), el cual fue financiado por Estados Unidos en colaboración con Reino Unido, Japón y Francia. Dicho proyecto permitió conocer la secuencia completa de 3200 millones de nucleótidos por genoma haploide, que codifican cerca de 30 mil genes (*International Human Genome Sequencing Consortium, 2001*). Si bien, desde 1987 McKusick y Ruddle definían la genómica como el estudio científico de la estructura y la función de los genomas de diferentes especies de organismos (Passarge, 2009), fue hasta el desarrollo del PGH que se obtuvieron nuevos campos de estudio como la genómica funcional y la genómica estructural (*Castañeda, 2009*).

Todas las personas comparten un porcentaje cercano al 99.9% de la secuencia de DNA. Sin embargo, el 0.1% restante contiene las variaciones en secuencias genéticas que influyen en los fenotipos de cada individuo. Anteriormente las variaciones se clasificaban en: a) mutaciones, b) polimorfismos (*Frazer et al., 2009*) y c) variación estructural.

Recientemente la Sociedad de Variación en el Genoma Humano (HGVS) ha determinado que los términos polimorfismo y mutación tienen una connotación negativa, por lo que se sugiere utilizar términos como variantes benignas o patogénicas y variación del número de copias CNV (“copy number variations”) (*Richards, 2015*).

a) Mutaciones

El DNA es una molécula estable que contiene la información genética. Los cambios en la secuencia nucleotídica primaria son llamadas mutaciones (*Frazer et al., 2009*). Estas mutaciones pueden tener consecuencias funcionales e incluso letales, mientras que otras son menos nocivas e incluso pueden llegar a conferir una ventaja evolutiva (*Jameson, J.L., Kopp, P., 2012*).

Las mutaciones (variantes benignas o patogénicas) constituyen el origen de las enfermedades mendelianas o monogénicas, las cuales se transmiten por medio de tres patrones de herencia: autosómica dominante, autosómica recesiva y como enfermedades ligadas al cromosoma X (*Barrera-Saldaña, 2001*).

b) Polimorfismos

Anteriormente los polimorfismos se definían como un cambio no causante de enfermedad o como un cambio cuya frecuencia comúnmente es abundante (mayor al 1%). Dentro de los polimorfismos se presentan alteraciones en solo un nucleótido, este tipo de alteraciones eran llamadas anteriormente SNP, por sus siglas en inglés “single nucleotide polymorphism” y representa una de las variaciones más comunes en el genoma humano; para practicidad de este escrito se conservará esta nomenclatura sin embargo se debe considerar que actualmente el término reconocido es CNV (“copy number variations”). Los SNP se presentan aproximadamente cada 1000 pares de bases y se cree que constituyen la base de la mayor parte de las enfermedades humanas. El PGH permitió la identificación de casi 10 millones de SNP, lo que generó la creación de un catálogo de variantes genéticas comunes de personas de orígenes étnicos diversos. Los SNP pueden ser variantes sinónimas (cuando no alteran la secuencia de la proteína), no-sinónimas (cuando cambian la secuencia de la proteína) o bien, pueden presentarse en regiones no codificantes (*Kelley, 2007*).

2.1.1 Relación entre variantes genéticas

La recombinación genética en eucariotes es el intercambio de secuencia genética producida normalmente durante la meiosis entre cromosomas homólogos, que puede afectar el nivel y modelo de la variación genética (*Payseur y Nachman, 2002*).

Por otra parte, los haplotipos son “bloques” físicos de polimorfismos que son heredados juntos, debido a que no hubo recombinación en estos bloques. Estos bloques son útiles para identificar variantes que causan enfermedades y a la vez pueden proporcionar información sobre la estructura de la población. Mientras que el desequilibrio de ligamiento (LD, “Linkage Disequilibrium”) es la probabilidad de que los polimorfismos dentro de un mismo haplotipo ocurran todos juntos (*Gabriel et al., 2002*). Debido a que los haplotipos definen grupos de polimorfismos que se heredan juntos, si se obtiene la información experimental sobre un polimorfismo que está en total LD con otro, se podrá inferir el genotipo del otro polimorfismo (*Johnson et al., 2001*).

2.1.2 Abordajes genéticos

Dentro de los abordajes utilizados para la investigación de la genética de la obesidad se encuentran: los estudios de ligamiento y los estudios de asociación. Los estudios de ligamiento se apoyan en el desequilibrio de ligamiento, mientras que los estudios de asociación buscan relacionar un marcador genético particular con una enfermedad, al secuenciar el ADN de un gen en casos y controles, en estudios basados en familias o en diseños de cohortes (*Kelley, 2007; Sevilla, 2007, Flores-Alfaro, 2012*). Estos métodos se describen a continuación.

a) Estudios de desequilibrio de ligamiento

En los estudios de ligamiento se genotifican marcadores en familias con varios individuos afectados. Los marcadores que se segregan con mayor frecuencia en los familiares que presentan la enfermedad, son utilizados para localizar regiones asociadas a la enfermedad. Esta estrategia ha sido exitosa para encontrar genes relacionados en las enfermedades

monogénicos o de transmisión mendeliana; sin embargo, no ha dado buenos resultados en enfermedades multifactoriales (*Pulst, 1999; Feingold, 2001; Sevilla, 2007*).

b) Estudios de asociación

Los estudios de asociación buscan relacionar un marcador genético con una enfermedad o rasgo complejo a través de una población (*Carlson et al., 2004*). Dentro de los estudios de asociación tenemos: a) estudio de genes candidatos y b) los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés “Genome Wide Association Studies”).

- **Estudios de genes candidatos**

Los genes candidatos son aquellos genes elegidos para ser estudiados con base en el conocimiento previo de su función, ya sea por estudios moleculares, celulares o fisiológicos en animales. De manera que, al conocer la función de estos genes, se realizan estudios sobre su relación con algún proceso fisiopatológico implicado en la enfermedad (*Tabor et al., 2002*).

Existen dos tipos principales de genes candidatos: a) los genes candidatos funcionales (genes cuya función está implicada en la patogénesis de la enfermedad) y b) los genes candidatos posicionales (genes situados en la misma región que algún marcador de ADN ligado a un carácter monogénico) (*González-Sánchez et al., 2007*).

Una vez seleccionado el gen candidato a estudiar, basado en función o en posición, se escogen variantes genéticas dentro del mismo. Estas variantes se genotifican en la cohorte caso-control y se analiza la frecuencia alélica de las mismas, para determinar posteriormente, si existe una asociación entre estas variantes y el fenotipo (*Flores-Alfaro et al., 2012*).

Los estudios de asociación de gen candidato eran una herramienta para encontrar la explicación genética a diferentes enfermedades. Estos estudios eran largos, ya que para elegir el gen candidato a estudiar, se necesitaba saber con anticipación su función. Además, se necesitaba de un equipo de bioinformáticos que ayudarán a seleccionar las variantes a

estudiar. Sin embargo, a pesar de que los genes candidatos tuvieran funciones probadas en el metabolismo, muchas veces no se lograba obtener asociación en los estudios genéticos. Esto provocaba tener que escoger a otro gen candidato, resultando en estudios de ensayo y error.

Una de las grandes ventajas de este tipo de estudios, fue el poder utilizar muestras de individuos sin parentesco. Sin embargo, algunas de las desventajas, radicaban en el tamaño de muestra limitado y las frecuencias alélicas bajas, afectando así el poder estadístico. Por otra parte, las técnicas empleadas en esos momentos, obligaban al análisis de cada SNP por separado, aumentando el gasto de experimentación, así como el tiempo empleado para realizarlos.

- ***Estudios de asociación con genoma completo (GWAS)***

Los avances tecnológicos permitieron el desarrollo de microarreglos, con los que se pudieron analizar miles de SNP a la vez en una misma muestra de DNA, de una manera eficiente. De esta forma, se disminuyó el costo de los análisis y se incrementó su rendimiento, ya que se pudo genotipificar un mayor número de variantes de un individuo a la vez (*Riancho, 2012*). Este adelanto tecnológico produjo el cambio de la genética a la genómica, representado principalmente por los estudios de asociación con el genoma completo (GWAS).

Los GWAS son utilizados en la investigación para asociar variantes genéticas con ciertas enfermedades. Este tipo de estudios consiste en buscar relaciones genotipo-fenotipo en poblaciones muy grandes de casos y controles, en las que el fenotipo de interés se asocie con muchos SNP (*Balderas- Rentería, 2015*). Esta tecnología consiste en utilizar microarreglos, que contienen miles o millones de SNP, que fueron seleccionados para representar la totalidad del genoma, sin importar si se encuentran en las regiones génicas promotoras, exónicas e intrónicas, o bien en regiones intergénicas. A pesar de la gran ventaja que representó el desarrollo de esta metodología, también trajo consigo dificultades en la interpretación de los resultados, ya que el hecho de analizar cerca de 500,000 SNP o más, implica una gran posibilidad de encontrar falsos-positivos simplemente por azar (*Riancho, 2012 y Sevilla, 2007*). Actualmente, con el desarrollo de la tecnología, estos

microarreglos contienen más de 1 millón de SNP, como la matriz 6.0 desarrollada por el corporativo Affymetrix© que incluye más de 906 mil SNP para su identificación.

2.2 Importancia de la estadística en los estudios genéticos

Para poder interpretar los resultados de los estudios genéticos es importante considerar la parte estadística. Dentro de las variables que hay que tomar en cuenta en los estudios genéticos están: los modelos de herencia, el tamaño de muestra, la frecuencia del alelo de riesgo, el poder estadístico, etc.

Modelos de herencia

Para evaluar el efecto de un SNP con el riesgo de provocar alguna enfermedad existen diferentes modelos de herencia: modelo dominante, recesivo y aditivo (*Chapman et al, 2003*), los cuales se describen a continuación.

Considerando los alelos A y B, donde B modifica el riesgo de padecer la enfermedad, en el **modelo dominante** una sola copia del alelo B (AB) es suficiente para modificar el riesgo y el ser portador de dos copias (BB) lo modifica en igual magnitud, por lo que la combinación AB+BB se compara frente al genotipo AA.

Para el **modelo recesivo** se requiere de dos copias de este alelo (BB) para modificar el riesgo, los heterocigotos (AB) y los homocigotos del alelo principal (AA) tienen el mismo riesgo, el genotipo BB se compara con la suma de AB+AA.

Finalmente, para el **modelo aditivo** cada copia del alelo menor modifica el riesgo en una cantidad aditiva, por lo que al realizar la comparación de las frecuencias alélicas se observa que los homocigotos (BB) tienen el doble de riesgo que los heterocigotos (AB) (*Flores-Alfaro et al., 2012; Laird, 2011*).

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra es una de las limitaciones prácticas, puesto que frecuentemente este se ve limitado por el número de muestras clínicas bien caracterizadas. Además, el tamaño de muestra depende del nivel de significancia, el cual excluye resultados debido a la casualidad alcanzando un poder estadístico elevado (*Spencer et al., 2009; WTCCC, 2009*). Es por esto, que en los GWAS, donde se evalúan cientos de miles de polimorfismos a la vez, se requiere un tamaño de muestra mucho mayor para lograr un poder estadístico adecuado y evitar que se incremente la tasa de falsos positivos (*Hong et al., 2012*).

Frecuencia del alelo menor

La frecuencia del alelo menor (FAM) hace referencia a la proporción observada de un alelo no común en la población de referencia. Frecuentemente, la FAM representa el alelo de riesgo, sin embargo, hay ocasiones donde puede no serlo (*Serrano et al., 2010*).

La FAM se determina por el número total de individuos por cada genotipo presente (considerando AA, AB y BB como los tres genotipos posibles) de manera que:

$$FAM (A) = \frac{2(AA) + (AB)}{2(AA + AB + BB)}$$

Las pruebas de asociación entre la enfermedad y los marcadores se realizan contrastando las frecuencias genotípicas o alélicas entre los casos y controles (*Lalouel y Rohrwaseer, 2002*).

Poder estadístico

El poder estadístico representa la capacidad de una prueba para detectar diferencias o asociaciones de una magnitud determinada (*Díaz y Fernández, 2003*). La potencia de estos estudios se ve afectada por muchos factores, como son: el tamaño de muestra, la frecuencia del alelo menor y el valor de significancia ($P < 0.05$). Frecuentemente, se busca que el poder

estadístico sea al menos 80% para evitar asociaciones falsas y para determinar un tamaño de muestra rentable en estudios de asociación a gran escala (Ahn, 2006).

El cálculo del poder estadístico se lleva a cabo por medio de herramientas informáticas específicas como el “Power for Association With Error” (PAWE) o el Quanto, que están disponibles gratuitamente, con el propósito de calcular poder y tamaño de muestra para estudios caso-control (PAWE, 2012).

Razón de momios y riesgo relativo

Existen diferentes procedimientos para cuantificar la importancia de una asociación como son la razón de momios u “odds ratio” (OR) y el riesgo relativo (RR). El **OR** refleja la posibilidad de la ocurrencia de un evento en relación con la probabilidad de otro (Cerdeja et al., 2013). A continuación se muestra la relación que sigue esta probabilidad donde para un SNP con alelos (A y B) un OR=1 implica que las frecuencias alélicas no son diferentes entre los casos y los controles. Mientras que si un OR>1 implica que el alelo B es más frecuente en los casos, implicando el riesgo a la enfermedad. Finalmente, si un OR<1 implica que el alelo B es protector ya que la frecuencia es mayor en los controles.

Tabla 6. Descripción de razón de momios “OR” entre portadores del alelo A y B

	Portadores de alelo A	Portadores de alelo B
Casos	p	q
controles	p'	q'
OR= pq/p'q'		

p: frecuencia del alelo A en casos; p': frecuencia de alelo A en controles; q: frecuencia del alelo B en casos y q': frecuencia del alelo B en controles. Modificado de: Cerdeja et al., 2013

El **RR** es definido como un cociente entre dos probabilidades o riesgos, indicando cuanto más probable es que ocurra el suceso en el primer grupo frente al segundo (Cerdeja et al., 2013).

Tabla 7. Establecimiento de riesgo relativo entre sujetos enfermos y expuestos al riesgo con sujetos enfermos sin exposición

	ENFERMOS	SANOS	TOTAL
Expuestos	A	b	a+b
No expuestos	C	d	c+d
	RR= (a/(a+b))/(c/c+d)		

a: Sujetos enfermos expuestos al riesgo; a+b: total de sujetos expuestos; c: sujetos enfermos sin exposición y c+d: total de sujetos no expuestos. Modificado de: *Cerda et al., 2013*

Corrección de Bonferroni

En estudios con múltiples comparaciones se deben utilizar correcciones que permitan limitar la posibilidad de obtener falsos positivos por comparaciones. En el caso de los estudios de asociación de casos y controles, donde se analizan muchas variantes de genes candidatos, se utiliza la corrección de Bonferroni. Esta corrección permite ajustar el nivel de significancia en relación al número de pruebas estadísticas realizadas simultáneamente sobre un conjunto de datos, en función del número de comparaciones entre variantes alélicas (*Rodríguez-Esparragón et al, 2009*).

Dentro de los GWAS, al explorar tantos SNP se eleva el riesgo de encontrar simultáneamente asociaciones falsas según los criterios convencionales de $P < 0.05$. Para evitar este error, se acordó que sólo se consideran significativas las asociaciones con $p < 1 \times 10^{-8}$, criterio con el cual se reducen los falsos positivos. Esto conlleva a que se necesite un número mayor de muestras para mantener un poder estadístico adecuado (*Riancho, 2012*).

Replicación

Una vez que se ha encontrado una asociación en una cohorte es necesario realizar un estudio de replicación en otra cohorte similar. En este tipo de estudios se deben de definir los casos y controles de la misma forma que en el estudio original (*Lalouel y Rohrwaseer, 2002*). Para que una variante de un gen se considere asociado a una enfermedad, dicha variante debe de replicar en varias cohortes de la misma población, pero también en otras poblaciones y etnias.

Equilibrio de Hardy-Weinberg

El equilibrio de Hardy-Weinberg es un principio que establece que la frecuencia de los alelos entre una generación y la siguiente, permanece constante en condiciones habituales de transmisión y sin fenómenos distorsionadores en una población. Es importante verificar que los SNP genotificados se encuentren en equilibrio de Hardy-Weinberg, ya que de presentarse desviaciones, existe la posibilidad de errores sistemáticos que pueden afectar las frecuencias. Además, es importante considerar que éste, se realiza sobre la población control ya que las desviaciones pueden ser indicativos de una asociación (*Passarge, 2007*).

Meta-análisis y revisiones sistemáticas

Debido a que en las últimas décadas se ha observado un crecimiento exponencial de la investigación en genética humana, las tareas de revisión donde se resuman los resultados de genes asociados a diferentes enfermedades han adquirido más importancia. La controversia causada por las diferencias en los resultados de diversos estudios llevó a la creación de revisiones sistemáticas con el objetivo de reducir los sesgos provocados en las revisiones tradicionales (*Chalmers et al., 2002*). Todo esto con el fin de concluir aquellos genes asociados a una enfermedad en varias poblaciones.

A pesar de considerar los aspectos anteriormente mencionados, en muchas ocasiones los resultados de los estudios suelen ser contradictorios, es por eso que se fomentó el impulso de estudiar la medicina basada en evidencia, gracias a su enfoque sistemático, cuantitativo y experimental (*Haidich, 2010* y *Sackett, 1996*). Es por eso que se desarrollaron las revisiones sistemáticas y los meta-análisis, dos tipos de estudios que se describen brevemente a continuación.

Meta-análisis

Este tipo de estudios comprende el análisis estadístico de resultados de estudios independientes en forma cuantitativa, el cual es diseñado para usar las evaluaciones sistemáticas de resultados previos y sus conclusiones. Los resultados de estos estudios, se obtienen a partir de muchos otros estudios y se consideran diversas poblaciones por lo que pueden arrojar un estimado más preciso del riesgo hacia el desarrollo de alguna enfermedad (*Haidich, 2010*).

Revisión sistemática

Una revisión sistemática es el compendio de todos los estudios llevados a cabo, las características de estos, la inclusión o exclusión de dichos estudios y las conclusiones que se obtienen del conjunto de todos estos estudios. Las características claves de una revisión sistemática son los criterios de elegibilidad de los estudios ya publicados, así como la reproducibilidad de la metodología, la validez de los resultados de los estudios incluidos, y la presentación de los atributos y los hallazgos de los estudios analizados (*Haidich, 2012*).

2.3 Tipos de obesidad

Numerosos estudios son consistentes con la hipótesis de que el perfil genético de las personas podría ser una causa de las diferencias individuales en la predisposición a la ganancia de peso (*Albuquerque et al, 2015*). La obesidad se puede clasificar de acuerdo a su etiología en tres categorías como: monogénica, sindrómica y común (*Albuquerque, 2015*).

Tradicionalmente, se consideran como enfermedades monogénicas a aquellas provocadas por la alteración de un solo gen, las cuales se consideran como enfermedades mendelianas, ya que siguen los patrones de herencia clásicos (*Jamerson y Kopp, 2012*). Este tipo de enfermedades generalmente presentan una prevalencia muy baja. Por otra parte, existen las enfermedades poligénicas o multifactoriales (complejas), donde la contribución de innumerables genes y de factores ambientales confieren susceptibilidad a desarrollar la enfermedad (*Jameson, J.L., Kopp, P., 2012*).

Este escrito se enfoca principalmente en la obesidad multifactorial o común, por lo que solo se mencionarán brevemente algunos de los genes involucrados en la obesidad monogénica que también han sido asociados a la obesidad poligénica.

2.3.1 Obesidad monogénica

Este término hace referencia a un número de formas raras de obesidad severa como resultado de mutaciones en un gen o región cromosómica (*El-Sayed y Froguel, 2013*), siendo un trastorno con penetrancia alta (*Chávez y Sierra, 2011*).

Este tipo de obesidad a su vez, puede clasificarse de acuerdo a los fenotipos presentados, como obesidad sindrómica o como obesidad monogénica no sindrómica. Particularmente, la obesidad sindrómica se caracteriza por formar parte de un cuadro clínico característico, el cual generalmente incluye retardo mental y dismorfias. Dentro de este tipo de obesidad, las formas mejor caracterizadas son las del síndrome de Prader-Willi (desorden autosómico dominante, caracterizado por obesidad, baja estatura, retardo mental e hiperfagia), así como el de Bardet-Biedl (desorden autosómico recesivo, asociado a obesidad, retardo mental y dismorfia de extremidades) (*Tejero, 2008*).

En cuanto a la obesidad no sindrómica, se conocen ocho genes que conducen a formas monogénicas de obesidad severa de aparición precoz: *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *PCSK1*, *MCR4*, *SIM1*, *BDNF* y *NTRK2* (*Chávez y Sierra, 2011*). La Tabla 8 muestra las características de algunos de estos genes.

Tabla 8. Genes implicados en formas monogénicas de obesidad.

Gen	Producto proteico	Tipo de mutación	Localización	tipo de herencia	Fenotipos asociados
<i>LEP</i>	Leptina	p.C105T	7q32.1	Autosómica recesiva	-Obesidad severa de inicio temprano -Hiperfagia extrema -Hiperinsulinemia -Hipotiroidismo hipotalámico -Hipogonadismo hipogonadotrópico
<i>LEPR</i>	Receptor de la leptina	p.C106T	1p31.3	Autosómica recesiva	-Obesidad severa con hiperfagia -Retraso o ausencia de la pubertad -Reducción de los niveles de IGF-1 -Anomalías de crecimiento
<i>POMC</i>	Pro-opiomelanocortina	p.R236G	2p23.3	Autosómica recesiva	-Obesidad severa de inicio pediátrico -Hiperfagia -Pigmentación del cabello (rojo) -Piel pálida
<i>PCSK1</i>	Proteína convertasa subtilisina/kexin tipo 1	p.G483R	5q15	Autosómica recesiva	-Obesidad infantil grave -Homeostasis anormal de la glucosa -Reducción de la insulina en plasma con niveles elevados de proinsulina -Hipogonadismo -Hipogonadotrópico -Hipocortisolanemia
<i>MC4R</i>	Receptor de Melanocortina 4	g.-188T>C y otras	18q21.32	Autosómica dominante/recesiva	-Obesidad grave de inicio temprano -Hiperfagia -Insulina en plasma muy elevada concentración
<i>SIM1</i>	"Single-minded homolog 1"	p.I128T, p.Q152E	6q16.3	Autosómica dominante	-Obesidad de aparición temprana -Hipotonía -Retraso en el desarrollo de extremidades cortas

Fuente: modificado de *El-Sayed y Froguel 2013*

Muchos de estos genes están implicados en la regulación de la balanza energética, la cual está dada por el equilibrio entre la ingesta de alimento y el gasto energético.

Balanza energética

El hipotálamo es el encargado de recibir las señales periféricas, que le indican el estatus energético del cuerpo. El núcleo arcuato del hipotálamo es el responsable de dirigir la ingesta de alimentos y el gasto energético. En este núcleo se encuentran dos poblaciones neuronales diferentes, que detectan señales periféricas: a) las neuronas estimuladoras del

apetito (orexigénicas), la cuales estimulan la ingesta de alimentos e inhiben el gasto energético y b) las neuronas supresoras del apetito (anorexigénicas) (Van Vliet-Ostaptchouk, 2009).

La homeostasis de la energía se mantiene por la comunicación constante entre el sistema nervioso central y los órganos periféricos. En la obesidad existe un desbalance energético, teniendo como resultado un cúmulo de energía en forma de grasa en el tejido adiposo. Por otra parte, la leptina se produce en el tejido adiposo, mientras que la insulina se produce en el páncreas. Las señales de estas dos hormonas son recibidas en el cerebro y proporcionan información sobre el estado de energía del cuerpo (Sánchez-Lasheras et al., 2010). Al existir un exceso de leptina o de insulina, se inhibe la ingesta de alimentos y se activa el gasto energético, lo cual altera la balanza energética. La figura 3 describe en forma esquemática los mecanismos recién mencionados (Schwartz, 2000).

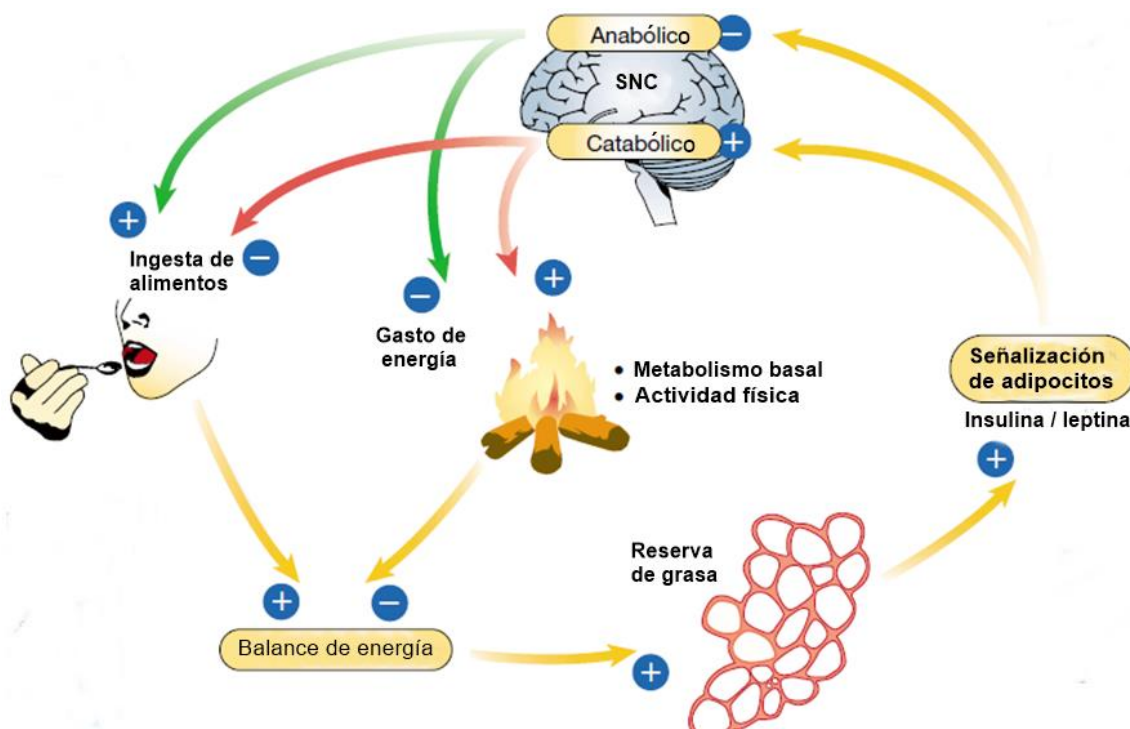


Figura 3. Balanza energética. La leptina y la insulina son secretadas en proporción al contenido de grasa corporal y actúan en el hipotálamo. Las vías de señalización de estas hormonas tienen efecto sobre la balanza energética y determinan la cantidad de energía almacenada como grasa o el gasto energético (Modificado de Schwartz, 2000).

En el núcleo arcuato del hipotálamo se pueden encontrar dos tipos de neuronas: a) neuronas que producen el péptido Y (NPY)/la proteína R de Agouti (NPY/AgRP), las cuales promueven

la ingesta de alimentos e inhiben el gasto de energía (un efecto orexigénico) y b) neuronas que producen la pro-opiomelanocortina/proteína de transcripción regulada por cocaína-anfetamina (POMC/CART) que reducen la ingesta de alimentos y aumentan el gasto de energía (un efecto anoréxico) (*Shwartz et al., 2000*).

POMC se escinde, produciendo la hormona estimulante de melanocitos (MSH), la cual se une al receptor de la melanocortina 4 (MC4R) en el núcleo paraventricular, provocando así una respuesta anoréxica. Por otra parte, AgRP es un antagonista de MC4R y aumenta la ingesta de alimentos (*Fan et al., 1997, Ollman et al., 1997*). Tanto la leptina como la insulina son hormonas que modifican la actividad de estas neuronas modulando la balanza energética (*Shwartz et al., 2000*).

La obesidad se puede observar como un desorden neuroconductual, debido a que la mayoría de las mutaciones en genes involucrados en la ruta leptina-melanocortina resultan en obesidad monogénica (*Walley et al., 2009*).

- **LEP**

El gen *LEP* se encuentra en 7q32.1. Mutaciones en este gen provocan obesidad severa de inicio temprano e hiperfagia extrema. La obesidad por mutaciones en este gen se hereda de manera autosómica recesiva (Tabla 8). La obesidad causada por mutaciones en el gen *LEP* constituye sólo el 0.5% de los casos (*Montague, 1997*).

Este gen codifica para la leptina, la cual es una hormona producida en el tejido adiposo blanco. La leptina es una de las primeras adipocinas identificadas y desde su descubrimiento, se han descrito diversas funciones, además del control del balance energético, incluyendo la de modulador neuroendócrino del sistema inmune, así como su función hormonal (*Aguilar-Valles, et al., 2015*). Los niveles altos de leptina en plasma inhiben el apetito, mientras que si la alimentación es insuficiente los niveles de leptina disminuyen. Por lo tanto, el hipotálamo detecta los niveles de leptina e influye modificando la ingesta de alimentos y el gasto energético por medio de la señalización de la vía de la leptina (*Van Vliet-Ostapchouk, 2009; Fan, 1997*).

- **LEPR**

El gen del receptor de leptina (*LEPR*) se localiza en 1p31.3. Las mutaciones en este gen provocan obesidad severa con hiperfagia, así como otros fenotipos (Tabla 8). La obesidad causada por mutaciones en este gen se hereda de modo de autosómico recesivo, con prevalencia de las mutaciones patógenas de este gen en individuos con hiperfagia y obesidad grave de inicio temprano estimada en 3% de los casos (*Farooqi et al., 2007*).

Este receptor pertenece a la familia de receptores de citocinas y contiene un dominio transmembranal único (*Meléndez, 2008*). Al unirse la leptina a su receptor localizado en el hipotálamo, se activa una cascada de señalización, de modo que los defectos en este gen pueden provocar hiperfagia y obesidad (*Oswal y Yeo, 2007*).

En la Figura 4 se describe la regulación energética, en donde la leptina y su receptor son de gran importancia de manera que a menor expresión de estos, así como de insulina se incrementa la ingesta de alimentos, debido a una mayor expresión de proteínas NPY y AgRP, así como de la inhibición de las neuronas POMC. En el caso contrario, la expresión aumentada de estas resulta en un efecto anorexigénico (*Schwartz, 2000*).

- **POMC**

La proopiomelanocortina está codificada por el gen *POMC*, el cual se localiza en 2p23.3 y se transmite de manera autosómica recesiva. *POMC* es una proteína que se produce en las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo. La activación de *POMC* desencadena la liberación de la hormona estimulante de melanocitos alfa (α -MSH) que a su vez activa al MC4R suprimiendo la ingesta de alimentos e incrementando el gasto de energía. En situaciones donde el nivel energético mantiene un balance positivo de leptina se presenta la unión de la leptina a su receptor y la estimulación de la expresión de *POMC* y una mayor producción de α -MSH y β -MSH que transmiten la señal inhibitoria de la ingesta (*Santos, 2014; Mayers y Olson, 2012*) (Figura 4). La deficiencia de *POMC* puede causar obesidad severa de aparición temprana. Los bebés con esta afección tienen un peso adecuado al nacimiento, sin embargo, padecen hiperfagia por lo que incrementan de peso constantemente, llevándolos a la obesidad durante la vida. (*U.S. National Library of Medicine*). La prevalencia de mutaciones en este gen en sujetos con obesidad de inicio temprano es del 0.88% de los casos (*Challis et al., 2002*).

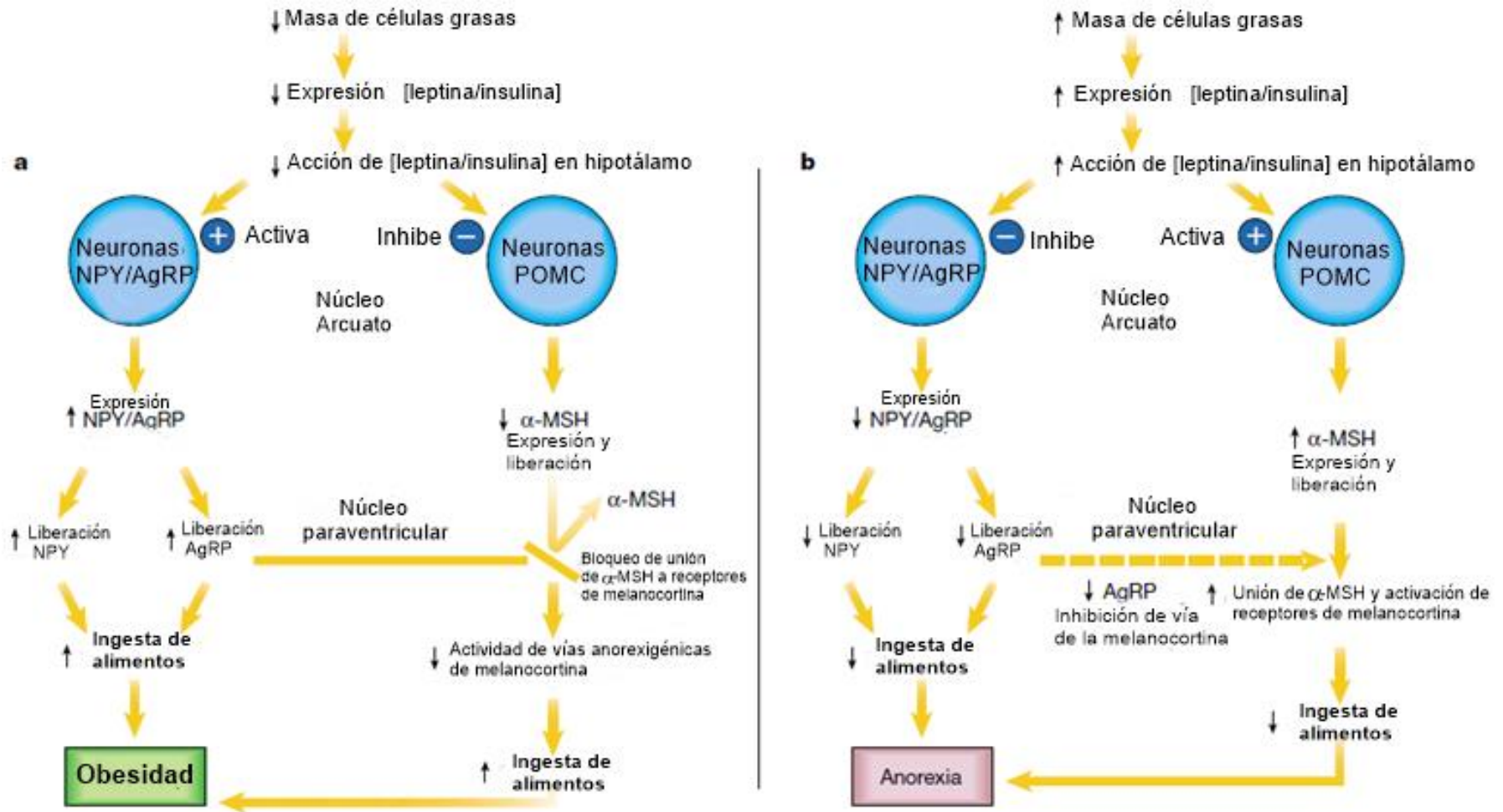


Figura 4. Papel de las neuronas en la señalización de la adiposidad a través de la leptina y la insulina. A) Actividad de leptina/insulina relativo a la adiposidad y su vía de señalización en condiciones de deficiencia de leptina/insulina. B) incremento de leptina/insulina como inhibidor de la ingesta de alimentos (modificado de Schwartz, 2000).

- **MC4R**

El gen *MC4R* (localizado en 18q22) codifica al receptor 4 de la melanocortina. Diversas mutaciones en este gen han sido reportadas, alcanzando una prevalencia de aproximadamente 0.5%-1% en adultos y de 6% en sujetos con obesidad infantil de inicio temprano (*Farooqi et al., 2003*). La proteína codificada por este gen desempeña un papel central en la homeostasis de energía. Los sustratos de este receptor son α MSH y AgRP, siendo estos su agonista y antagonista, respectivamente. A partir de este receptor se inicia toda la vía de señalización para el control de la balanza energética. Los defectos en este gen son una causa de obesidad autosómica dominante (*Meléndez, 2009*).

- **PCSK1**

Este gen se encuentra en 5q15 y se transmite de manera autosómica dominante, codifica para la proteína convertasa subtilisina/kexina, que forma parte de la familia de las proteínas convertasas, las cuales son endoproteasas que escinden pro-péptidos inactivos para convertirlos en péptidos biológicamente activos. Algunos de los péptidos que son procesados por esta endoproteasa son: POMC e insulina, entre otros. Se ha propuesto que las mutaciones en *PCSK1* originan alteraciones en el procesamiento de POMC y de la proinsulina, repercutiendo en los productos que se forman a partir de ellas como MSH, ACTH e insulina (*Piña-Calva et al., 2011*), provocando así malfuncionamientos en el metabolismo.

De acuerdo al estudio realizado por *Frank y Fox et al., en 2013*, este gen tiene implicaciones en el desarrollo de obesidad severa. La prevalencia de las mutaciones que causan deficiencia parcial de *PCSK1* alcanza 0.83% en la población con fenotipo de obesidad extrema (*Creemers et al., 2012*).

- **SIM1**

El gen *SIM1* se localiza en 6q16.3-q21 y codifica para un factor de transcripción que actúa como mediador proximal del efecto anorexígeno de la melanocortina. La pérdida de *SIM1* provoca obesidad hiperfágica, además de resistencia a los

efectos anoréxicos de la melanocortina, mientras que la sobreexpresión reduce la ingestión de alimentos y el peso corporal (*Balderas-Rentería, 2015*).

La Tabla 9 muestra la prevalencia de las mutaciones en los genes previamente mencionadas en sujetos obesos, donde la mayor contribución se da por la deficiencia de MC4R (6% de la obesidad infantil). Debido a la prevalencia observada para la obesidad monogénica, el enfoque de los estudios cambió para analizarla como una enfermedad compleja.

Tabla 9. Prevalencia de mutaciones en genes *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *POMC* y *SIM1* en personas obesas.

<i>Gen</i>	Prevalencia	Referencia
<i>LEP</i>	0.5 %	Montague et al., 1997
<i>LEPR</i>	3.0 %	Farooqi et al., 2007
<i>MC4R</i>	0.5-1% adultos 6 % niños	Farooqi et al., 2003
<i>POMC</i>	0.88%	Challis et al., 2002
<i>SIM1</i>	0.016% niños 0.007% adultos	Bonnefond <i>et al.</i> , 2013
<i>PCSK1</i>	0.83%	Creemers, et al., 2012.

2.3.2 Forma multifactorial de la obesidad

Este tipo de obesidad es conocido como “obesidad común” y es el resultado del efecto combinado de variantes en múltiples genes junto con factores ambientales (*El-Sayed y Froguel, 2013*).

Se han desarrollado distintas estrategias para la identificación de los genes implicados en la obesidad compleja como son: a) el estudio de genes candidatos y b) los estudios de asociación del genoma entero, GWAS, que fueron explicados en la sección 2.1.2. Debido al avance tecnológico implicado en los GWAS, el ritmo

de descubrimiento de genes asociados a la obesidad se incrementó considerablemente (Lu y Loos, 2013).

Como se mencionó previamente, en este tipo de estudios no se dispone de una hipótesis sobre las variantes genéticas que son analizadas, de modo que para muchas de las variantes asociadas a la obesidad su función es aún desconocida. Para algunos de los genes asociados a la obesidad existe una base científica sólida, que los vincula a la regulación de la balanza energética, como *SH2B1*, *BDNF* o *MC4R*. Sin embargo, muchos otros genes cercanos o en los *loci* identificados tienen funciones desconocidas o poco conocidas, por lo que el estudio de la función de estos genes nuevos es de gran importancia para entender su función en el metabolismo (Gutiérrez-Aguilar et al., 2011; Gutiérrez-Aguilar et al., 2013).

Hasta la fecha, la mayoría de los GWAS para la obesidad e IMC se han llevado a cabo en población caucásica. Sin embargo, la heterogeneidad genética (incluyendo las frecuencias de SNP y las diferencias en LD) entre diferentes poblaciones sugiere que otros *loci* podrían ser descubiertos en otras poblaciones (Apal Sammy, 2015).

2.3.2.1 Estudios genéticos en población caucásica

Genes asociados a la obesidad por abordaje de gen candidato

Se han descubierto cerca de 430 genes y regiones cromosómicas implicadas en la obesidad común en población caucásica por medio del abordaje de gen candidato o posicional (Snyder et al., 2003). Algunos de los genes candidatos son: *ADIPOQ*, *PPARG*, *ENPP1*, *PCSK1* y *TCF7L2*, dichos genes se discuten brevemente en esta sección y en la sección 3.1

- **ADIPOQ**

El gen *ADIPOQ* se encuentra en 3q27 y codifica para la adiponectina (*Mackevics, 2006*). Esta es una hormona específica de tejido adiposo, que es responsable de aumentar el gasto energético y el catabolismo de los lípidos, así como de mejorar la oxidación de ácidos grasos y sensibilidad a la insulina (*Ahima, 2006*). Esta hormona está asociada a la reducción de glucosa en sangre, así como con los niveles séricos de *ADIPOQ* que se correlacionan negativamente con el IMC (*Yamauchi et al., 2001*).

La variante de *ADIPOQ* rs2241766 ha sido analizada en diversas poblaciones y asociada al riesgo de padecer DT2 (*Vasseur et al., 2002*). Sin embargo, no se encontró evidencia de asociación de esta variante con la obesidad severa en niños y adultos caucásicos (originarios de Francia) (FAM=14% en casos, FAM=13% en controles) (*Bouatia-Naji et al., 2006*). La información disponible de esta variante ha sido utilizada en dos meta-análisis. Uno de estos estudios, realizado con 2819 casos y 3024 controles reporta que esta variante incrementa el riesgo a la obesidad de modo que la susceptibilidad incrementa de acuerdo a los genotipos siendo el genotipo GG el más afectado (OR: 1.39, $P=0.004$) bajo modelo aditivo. Sin embargo, al analizar los subgrupos se concluyó que el efecto es observado en población china (OR: 1.54, $P=0.0010$), pero no en otra población que no sea asiática ($P=0.93$) (*Wu et al., 2014*). Esta información concuerda con lo reportado en el otro meta-análisis disponible, en el que se indica que la variante rs2241766 no confiere riesgo a la obesidad en la población caucásica ($P>0.05$) (*Lu et al., 2014*, Tabla A1.1, Anexo A).

Sin embargo, en el segundo meta-análisis conformado por 18 estudios, se determinó que la variante rs17300539 confiere un efecto protector a la obesidad para el modelo aditivo (OR: 0.78; $P=0.018$) al igual que la variante rs1501299 (OR: 0.91; $P=0.015$) en población caucásica; además, la variante rs266729 protege a la población asiática de la obesidad (OR: 0.77, $P<0.001$) (*Lu et al., 2014*).

- **PPARG**

El gen *PPARG* se localiza en 3q25 y codifica para los receptores activados por proliferadores de peroxisomas. *PPARG* es un factor de transcripción que se activa por ácidos grasos poli-insaturados (*Tontonoz 1994*). Este gen se expresa en el tejido adiposo (*Vidal-Puig, 1997*), además que al activarse promueve la adipogénesis y la expresión de otros genes (*Lefterova et al., 2014*).

La variante p.Pro12Ala de *PPARG*, se ha asociado a mayor IMC e insulina sérica en adultos británicos sanos (*Luan et al., 2001*). Por otra parte, también se ha asociado a concentraciones elevadas de leptina circulante en mujeres españolas con DT2 (*Simón et al., 2002*) y a niveles elevados de colesterol total y LDL en varones alemanes con DT2 (*Zietz et al., 2002*). El polimorfismo p.Pro12Ala contribuye en el riesgo de desarrollar DT2, especialmente en sujetos obesos donde empeora la resistencia a la insulina y aumenta los niveles de insulina en ayunas (*Ghoussaini, 2005*). Este polimorfismo disminuye la actividad de la lipoproteína-lipasa (LPL), la cual es una enzima que puede contribuir a trastornos metabólicos relacionados con el balance energético, la acción de la insulina y la regulación del peso corporal (*Schneider et al, en 2002*).

Para la variante p.Pro12Ala, un meta-análisis con información de 75 estudios y 49,092 participantes reporta que los portadores del alelo Ala de *PPARG2* tienen de predisposición a presentar un mayor IMC ($P=0.001$) (*Galbete et al., 2013*). Por lo que se concluye que esta variante está asociada con la obesidad.

Por otra parte, un meta-análisis de esta variante y su asociación con la DT2 realizado en 9357 sujetos caso-control indican que esta variante está asociada con la protección a desarrollar DT2. Esto se debe a que en el estudio se determinó un OR general de 0.74 ($P=0.01$, Figura B1), lo que implica una disminución en el riesgo de desarrollar DT2 (*Ding et al., 2015*; Tabla B1, Anexo B)

- **ENPP1**

El gen *ENPP1*, fosfodiesterasa/pirofosfatasa de ectonucleótido 1, se localiza en 6q22-23. Este gen está relacionado con la vía de señalización de la insulina por inhibición de la actividad del receptor de la insulina, lo que provoca resistencia a esta hormona en mamíferos (Arya et al., 2002).

Mediante un meta-análisis se ha reportado que en un total de 24,324 sujetos (11,372 casos y 12,952 controles) la variante *ENPP1* p.K121Q se encuentra asociada significativamente con la obesidad (OR: 1.25, $P= 0.021$; Figura C1, Anexo C) bajo modelo recesivo de herencia. De modo que esta variante incrementa el riesgo de padecer obesidad (Tabla C1; Anexo C).

- **PCSK1**

El gen *PCSK1* codifica para la proteína proproteína convertasa 1, cuya función metabólica se menciona en la sección 2.3.1, de donde se menciona que en humanos portadores de mutaciones en este gen, se presenta obesidad monogénica (Turpeinen, 2013).

En un estudio realizado en población del norte de Suecia, se analizó la variante rs6235 en 3,885 personas sin DT2 en busca de su asociación con el IMC, encontrando que el alelo de riesgo C se presentó con una FAM de 30%, pero no se observó diferencia significativa al estimar el riesgo directo a la obesidad (Renström, et al., 2009).

En un meta-análisis realizado para las variantes rs6232 (T>C) y rs6235 (G>C) del gen *PCSK1*, en el que se consideró una muestra total de 331,175; de los cuales 131,284 individuos se consideraron en un análisis combinado de 19 estudios para la variante rs6232, se demostró que el alelo G de esta variante está asociado significativamente con la obesidad (OR: 1.15, $P=4.38 \times 10^{-4}$; Figura D1, Anexo D); mientras que la variante rs6235 fue analizada en 239,581 personas a partir de 28 estudios, mostrando asociación a la obesidad (OR: 1.07, $P= 2.7 \times 10^{-5}$).

La FAM para las variantes en población caucásica fue de 4.9% para rs6232 y de 26.5% para rss6235 (Nead et al., 2015).

- **TCF7L2**

Este gen tiene la función de codificar al factor 7 de transcripción como 2 o factor de transcripción de células T4, el cual al unirse a la β -catenina forma un complejo que está asociado con la expresión de otros genes implicados en la homeostasis de la glucosa (Lyssenko et al., 2007).

En un estudio se genotipificaron 228 microsatélites en población islandesa con DT2 (1815 casos y 931 controles) con la finalidad de encontrar asociación de algún marcador con dicha enfermedad. La asociación de *TCF7L2* se encontró gracias al marcador DG10S478 (RR=0.67; $P=2.1 \times 10^{-9}$). Además, esta asociación con DT2 fue replicada en población danesa y estadounidense, resultando para el análisis combinado en un RR de 1.56 ($P=4.7 \times 10^{-18}$). El marcador DG10S478 se encontró correlacionado con 5 SNP, presentando resultados comparables con las variantes rs12255372 (RR=1.52, $P=2.5 \times 10^{-16}$) y rs79003146 (RR=1.54, $P=2.1 \times 10^{-17}$). Por lo tanto, este gen contribuye al riesgo de padecer DT2 (Grant et al., 2006).

Dentro de la información disponible para este gen se encuentra un meta-análisis bajo modelo aditivo, en el que se consideró una muestra de 3,385 casos y 67,789 controles para conocer la asociación entre las variantes rs7903146, rs12255372, rs11196205, rs7901695, rs7895340, rs290487, rs11196218 y rs4506565 con la DT2. La FAM reportada en este meta-análisis para los controles fue de 21.3 para rs12255372, 20.2 para rs11196205, 21.9 para rs7901695, 25.4 para rs7895340, 43.0 para rs290487, 24.0 para rs11196218 y 32.8% para rs4506565. Solo se encontró una asociación significativa entre la enfermedad y las variantes rs7895340 y rs4506565 de este gen. Los resultados de este meta-análisis indican que la variante rs12255372 está asociada con DT2 en población caucásica con un OR de 1.41 ($P=0.000$), así como OR: 1.33 ($P=0.000$) para la población (Peng et al., 2013).

El SNP rs7903146 fue analizado en una población de Francia con la finalidad de observar su asociación con la DT2. Los resultados mostraron diferencias significativas en la prueba de casos y controles donde se analizó por grupos de acuerdo a su IMC, el riesgo para la DT2 fue mayor para los sujetos con peso normal (OR: 1.88, FAM= 44.8 y 30.5 en casos y controles, respectivamente, $P=1.4 \times 10^{-29}$), mientras que en el grupo de personas con obesidad severa la asociación observada fue menor (OR: 1.24; FAM=32.5 y 27.8 en casos y controles, respectivamente, $P=0.02$) (Cauchi et al., 2008).

Genes asociados a la obesidad por un abordaje de GWAS

Posteriormente, el desarrollo de la metodología para realizar GWAS, dejó a los estudios de genes candidatos en un segundo término. Inicialmente, la metodología de GWAS sólo era accesible para laboratorios de alta tecnología y con grandes presupuestos, debido al elevado costo de estos estudios. Es por esto, que los primeros GWAS en obesidad se aplicaron en poblaciones caucásicas.

A partir del desarrollo de esta metodología, se derivaron algunas etapas de descubrimiento de asociaciones a la obesidad y rasgos relacionados con la obesidad, resaltando que en cada etapa se incrementó el número de muestra (Day y Loos, 2011). A continuación se describen los resultados de las primeras etapas de GWAS de obesidad.

Primer etapa

El primer SNP asociado a la obesidad encontrado por GWAS se localiza en el segundo intrón del gen *FTO* (gen asociado a la obesidad y a la masa grasa). Esta variante fue asociada inicialmente con DT2; sin embargo, al ajustar las variables por IMC, se abolió esa asociación, indicando que su asociación a la DT2 era dependiente del IMC (Frayling et al., 2007).

El WTCCC encontró fuertes asociaciones de algunos SNP de *FTO* con la DT2, como en el caso de la variante rs9939609 (OR: 1.27; $P=5 \times 10^{-8}$), sin embargo, durante estudios de replicación se abolió la asociación entre *FTO* y DT2 al considerar el IMC (OR: 1.03; $P=0.44$). En este estudio se analizó a 19,424 adultos europeos con IMC de 22.7-27.2 kg/m²; los principales resultados indican que en los adultos, el alelo A de la variante rs9939609 (FAM: 39%) está asociado con el incremento del IMC ($P= 1.2 \times 10^{-29}$) (Frayling et al., 2009).

En otro estudio se genotipificaron 48 SNP de *FTO* en población francesa de descendencia europea, con la finalidad de evaluar la distribución de dichas variantes en un estudio de casos y controles. Se concluyó que las variantes rs1421085 y rs1781744 están altamente relacionados con la obesidad severa de inicio temprano en la población de Francia y Suiza (Tabla E1, anexo E; Dina et al., 2007).

Segunda etapa

Durante la segunda etapa, se realizó un meta-análisis de 7 estudios colectando los datos de 16,876 personas, en el que se confirmó la asociación del *locus FTO* con la obesidad. Además, se identificó un SNP cercano a *MC4R* asociado a la obesidad, que se logró replicar en al menos 10 estudios caso-control (Loos y Lindgren, 2008).

Por otra parte, en un estudio de 1,380 europeos con obesidad clase III de inicio temprano y 1,416 controles se examinó la variante *MC4R* (rs17782313) observando su asociación con la obesidad en niños, bajo un modelo dominante (OR=1.22, $P=2.4 \times 10^{-2}$) y en adultos, en modelo aditivo (OR=1.26, $P=8.3 \times 10^{-3}$) (Meyre et al., 2009).

Tercera etapa

Para aquellos polimorfismos en los cuales los efectos (OR) son más pequeños o la FAM es menos frecuente, era necesario incrementar el tamaño de muestra para poder observar una asociación y tener el poder estadístico necesario. Es por esto que se conformaron distintos consorcios donde se juntaban cohortes de diversos hospitales o países para poder llevarlos a cabo (Day y Loos, 2011). A partir de esta época, la integración de consorcios como GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traits) permitió la identificación de más *loci* asociados con la obesidad.

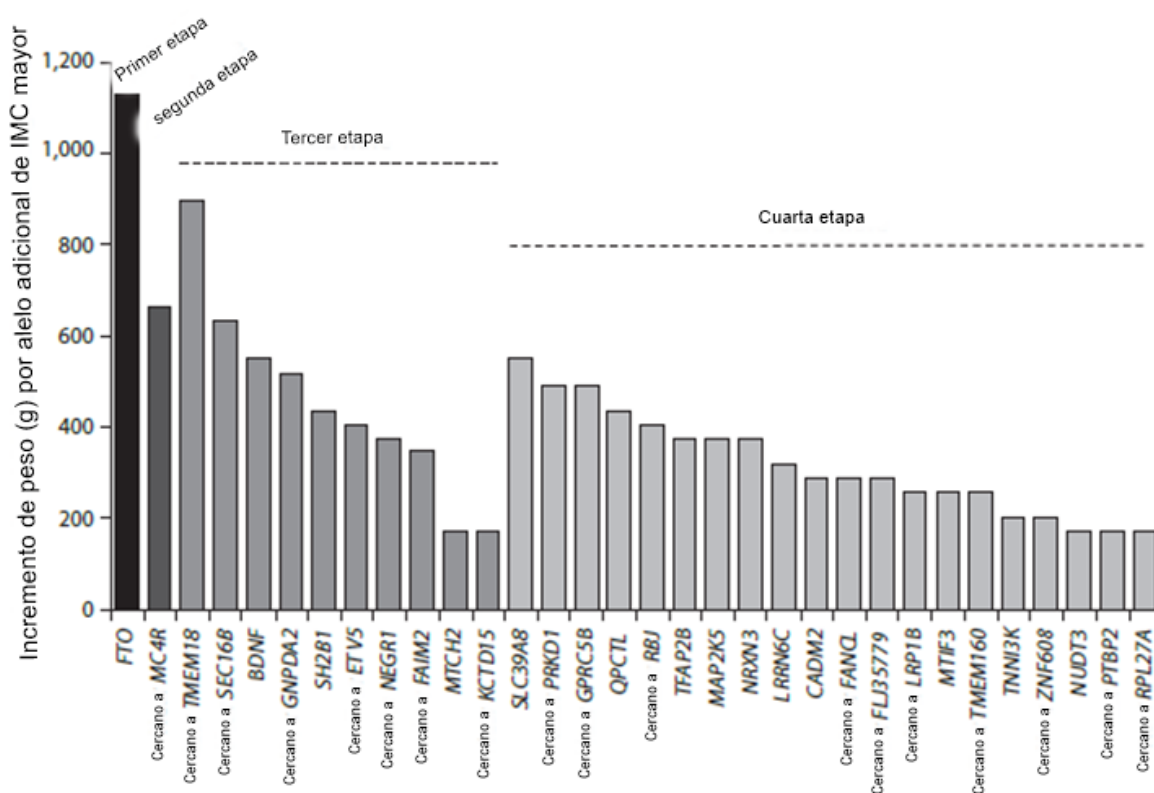
En el 2009, se publicaron los primeros 3 GWAS en obesidad. En dos de estos estudios se confirmó la asociación de *FTO* y *MC4R* a la obesidad. Además, se encontraron SNP cercanos a los genes *TMEM18*, *GNPDA2*, *SH2B1*, *MTCH2*, *KCTD15* y *NEGR1* (Willer y Speliotes, 2009). Por otra parte, en un estudio realizado en la población de Islandia, en 34,416 participantes se confirmaron los *loci* anteriores y además se identificaron otros: *ETV5*, *BDNF*, *SEC16B* y *FAIM2* (Thorleifsson et al., 2009). Finalmente, un tercer estudio reportó 4 *loci* asociados a la obesidad: *NPC1*, *MAF*, *PTER* y *PRL* (Meyre et al., 2009). Al finalizar esta etapa, se habían identificado 16 *loci* asociados a la obesidad (Gráfica 4; Speliotes y Willer, 2014).

A continuación se describen brevemente algunos de los resultados obtenidos durante esta etapa de investigación para los genes *SH2B1*, *NEGR1*, *INSIG2*, *BDNF* y *GNPDA2*.

Dentro del estudio más relevante en esta etapa, realizado en 25,344 islandeses, 2,998 holandeses, 1,890 europeos/americanos y 1,160 afroamericanos, se observó que el OR de asociación con la obesidad para cada variante es de: 1.08 ($P=0.00076$) para *SH2B1* (rs7498665), 1.12 ($P=0.00022$) para *BDNF* (rs6265), 1.14 ($P=2.5 \times 10^{-8}$) para *FAIM2/BCDIN3D* (rs7138803) y de 1.10 ($P=0.00021$) para *KCTD15* (rs29941), (Tabla E2, Anexo E; Thorleifsson et al., 2009)

Cuarta etapa

Durante esta etapa, la investigación se enfocó en descubrir variantes con efectos aún más pequeños o con frecuencias alélicas más bajas. Se realizó un meta-análisis con 125,931 participantes, a partir de 46 estudios. Los resultados de estos estudios confirmaron los *loci* asociados anteriormente, así como otros *loci* con *SLC39A8* y *TMEM160*, entre otros. En la Gráfica 4, se muestran los *loci* asociados con IMC por su fecha de descubrimiento y por tamaño de efecto, representado por el aumento de peso por copia del alelo de riesgo (*Speliotes et al., 2010*).



Gráfica 4. *Loci* asociados a IMC por fecha de descubrimiento y el tamaño de su efecto. (Modificado de *Speliotes y Willer, 2010*).

El parámetro que se utiliza generalmente para definir la obesidad es el IMC, pero no refleja con exactitud la distribución de la grasa corporal, por lo que se utilizan otras mediciones relacionados con rasgos asociados a la obesidad como son la

relación cintura/cadera (RCC), circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal, entre otros. La RCC nos explica la distribución de la grasa corporal, implicando el riesgo para comorbilidades asociadas a la obesidad, como lo es el síndrome metabólico (Day y Loos, 2011).

Dos años después, un meta-análisis identificó *loci* adicionales asociados a IMC (Guo, 2013) y para el año 2013, se habían identificado 54 *loci* asociados a la obesidad (Lu y Loos, 2013). Por medio de diagramas de Venn, se describen los diferentes *loci* asociados a la obesidad o a rasgos relacionados con esta enfermedad, encontrados en diferentes estudios (Figura 5). Se observaron tres *loci* asociados con el porcentaje de grasa corporal, cinco para circunferencia de la cintura, catorce para IMC ajustado a la RCC, tres para tejido abdominal subcutáneo y tejido visceral adiposo, seis para obesidad extrema de inicio temprano y 9 para obesidad infantil común (Lu y Loos, 2013).

El abordaje de los GWAS nos permitió conocer nuevos genes asociados a la obesidad sin tener una hipótesis preconcebida con respecto a la función de los genes implicados. Actualmente, se conocen 119 *loci* asociados con el IMC y rasgos relacionados con la obesidad (Locke, 2015). Sin embargo, a pesar de haberse identificado variantes asociadas a esta enfermedad, la función de los genes y de estas variantes se desconoce (Yazdi, 2015).

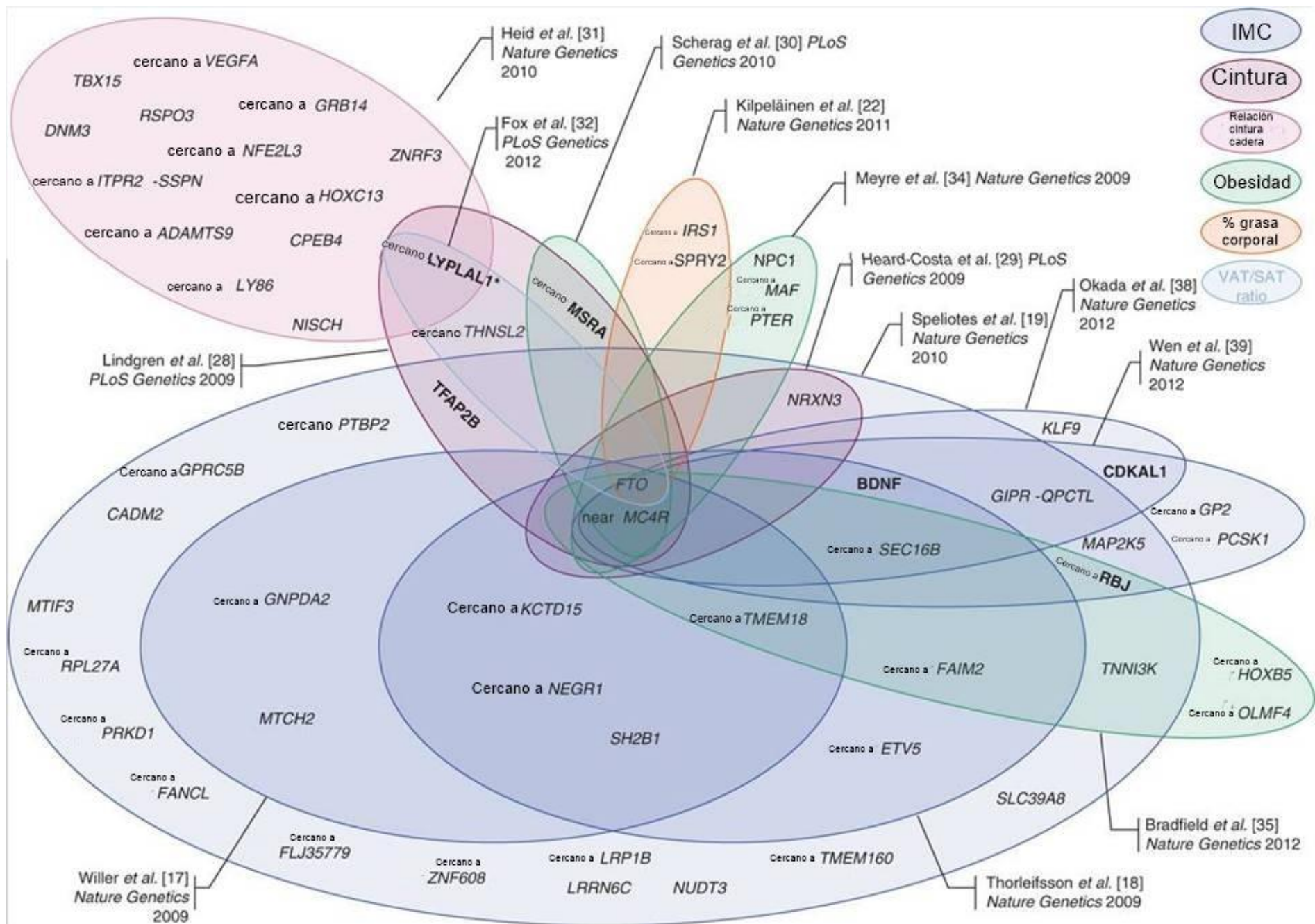


Figura 5. Diagrama de Venn para los 54 loci identificados hasta 2012. (Modificado de Lu y Loos, 2013).

3. VARIANTES ASOCIADAS A SUSCEPTIBILIDAD A OBESIDAD EN LA POBLACIÓN MEXICANA

Los factores que causan la variación genética, lo hacen en respuesta al desarrollo, migración y estructura de las poblaciones. Debido a la historia de la humanidad, cada población ha sido expuesta a diferentes ambientes, creando así diferentes presiones evolutivas para preservar o borrar variantes (*Bamshad y Wooding, 2003*). Las variaciones genéticas que son comunes a una población, pero no a toda la especie, se conocen como estructura poblacional. Dichas variantes pueden crear alteraciones fenotípicas e incluyen a las asociadas al desarrollo de una enfermedad (*Clayton et al., 2005*).

La mezcla poblacional es la medida de que tan discrepantes son las frecuencias de los alelos entre dos poblaciones, que han estado históricamente aisladas, permitiendo cuantificar la proporción del genoma de un individuo que es atribuible a un antecedente étnico. Es decir, cuando en una población se presentan fenómenos migratorios su estructura se caracterizará por grandes variaciones. Esto sucede con la población latinoamericana, en donde la llegada de los europeos provocó que los pobladores nativos dejaran de estar aislados (*Patterson et al., 2001*), por lo que es necesario utilizar marcadores informativos de ascendencia o MIA (del inglés AIM, Ancestry Informative Markers). Dichos marcadores son variantes cuyas frecuencias alélicas difieren en al menos 30% entre poblaciones y que nos ayudan a clasificar a los individuos dependiendo de su ancestría, de forma que se puede aislar el componente genético que influye en la enfermedad para las diferentes poblaciones (*Kelley, 2007*).

Por ejemplo, el locus rs9939609 de *FTO* ha sido uno de los más replicados en diferentes poblaciones, particularmente en Asia oriental (FAM \approx 20%) (*Chang, 2008; Tan, 2008; Omori, 2008; Ng 2009; Tabara, 2009; Liu, 2010*), en el Sur de Asia (FAM \approx 30%) y en poblaciones de origen africano (FAM 7-18%), mientras que la frecuencia en caucásicos es de aproximadamente 45% (*Day y Loos, 2011*).

Realizar estudios genéticos en cada población adquiere suma importancia, ya que nos ayuda a conocer las variaciones de cada población y así evitar asumir la asociación de genes a alguna enfermedad, provocando interpretaciones erróneas. En la población mexicana, el diseño de este tipo de estudios debe considerar la mezcla poblacional que dio origen a los mestizos mexicanos (mezcla entre indígenas, caucásicos y africanos) por lo que se pueden obtener resultados diferentes.

3.1 Estudios genéticos en población mestiza mexicana

Debido al origen de la población mestiza es posible que algunas variantes genéticas comunes en los europeos pudieran ser también parte de la composición genética de la obesidad en los mexicanos (*León-Mimilla, et al., 2013*). Sin embargo, existen otras variantes que son originarias de nuestra población indígena y sólo se encuentran presentes en poblaciones mestizas americanas (*Acuña-Alonzo et al., 2011*). Se ha sugerido que la susceptibilidad genética de los mestizos hacia la DT2, obesidad y dislipidemia se relaciona con su patrimonio nativo americano (*Lorenzo et al, 2001; Cossrow y Falkner, 2004; Aguilar-Salinas et al., 2009*).

La estructura poblacional de los mestizos-mexicanos es diferente a la de los caucásicos, por lo que muchos investigadores de nuestro país, se dieron a la tarea de estudiar la asociación de varios genes con a la obesidad en la población mexicana, los cuales ya habían sido reportados en población caucásica. A continuación se presenta una recopilación de distintos estudios realizados en nuestra población, con la finalidad de hacer una comparación entre las variantes encontradas en caucásicos y en mestizo-mexicanos, para así obtener una perspectiva más amplia de los genes que se asocian a la obesidad común en la población mestiza de México.

En algunos de los estudios mencionados en esta sección se utilizó un panel de 10 SNP (rs4884, rs2695, rs17203, rs2862, rs3340, rs722098, rs203096, rs223830, rs1800498 y rs281478) como MIA para distinguir principalmente entre el componente amerindio y el europeo. A pesar de que la población mestiza se relaciona con la población africana, con base en estimaciones de ascendencia local, se ha observado que la ascendencia africana en nuestra población es de aproximadamente 2.3% (KO, *et al.*, 2014), siendo un valor muy bajo y por lo que no es conveniente comparar estos dos grupos poblacionales.

En uno de los estudios más completo y de los primeros realizados en población mexicana y corregido por MIA, se analizó la asociación algunos SNP con la obesidad, de los que se había demostrado esta asociación en otras poblaciones y que fueron seleccionados de genes candidatos biológicos (*PPARG*, *ADIPOQ* y *LEPR*, entre otros) o de genes encontrados por GWAS (*FTO*, *MC4R*, *SH2B1*, *NEGR1*, *INSGIG2* y *BDNF*, entre otros). La cohorte estaba compuesta de casos (441 individuos con obesidad clase III y 242 participantes con obesidad clase II) y controles (473 individuos sanos). Estos marcadores se genotipificaron en ambas muestras. Los resultados mostraron que casi todas las asociaciones encontradas en este estudio siguieron siendo significativas después de ajustar por MIA, lo cual nos indica que no hay estratificación por grupo étnico en la población estudiada (León-Mimila *et al.*, 2013). La asociación de estos genes con la obesidad se explica más detalladamente en la sección 3.1.1 y 3.1.2.

Además del estudio realizado por León-Mimila *et al.*, 2013, otros grupos han analizados los genes asociados a la obesidad en diferentes cohortes de nuestro país. Los resultados de estudios realizados en distintas cohortes de mestizos mexicanos en genes candidatos o genes descubiertos por GWAS asociados a la obesidad se muestran a continuación.

Tabla 10. Resultados de asociación de diversas variantes en un estudio de casos y controles en población Mestiza-Mexicana

Gen próximo	Cr	SNP	Alelo ref.	Alelo prueba	Obesidad general vs peso normal			Obesidad clase I/II vs peso normal			Obesidad clase III vs peso normal			P-Het
					OR (IC 95%)	^a P	^b P	OR (IC 95%)	^a P	^b P	OR (IC 95%)	^a P	^b P	
Candidatos biológicos														
<i>ADIPOQ</i>	3	rs2241766	G	G	2.34 (1.07-5.12)	0.033	0.033	2.76 (1.23-6.19)	0.014	0.017	1.26 (0.37-4.22)	0.713	0.772	0.289
<i>UCP3</i>	11	rs1800849	C	C	1.25 (0.97-1.62)	0.085	0.086	1.33 (1.00-1.77)	0.050	0.061	1.09 (0.77-1.56)	0.632	0.667	0.398
<i>ADRB3</i>	12	rs4994	T	C	1.15 (0.89-1.48)	0.297	0.316	1.16 (0.88-1.52)	0.293	0.412	1.13 (0.81-1.58)	0.480	0.341	0.910
<i>PPARG</i>	3	rs3856806	C	T	1.18 (0.86-1.62)	0.313	0.315	1.14 (0.81-1.61)	0.442	0.447	1.28 (0.85-1.94)	0.240	0.268	0.678
<i>ADRB2</i>	5	rs1042719	G	C	1.09 (0.89-1.34)	0.408	0.447	1.12 (0.90-1.39)	0.326	0.421	1.03 (0.78-1.36)	0.853	0.761	0.638
<i>UCP2</i>	11	rs659366	C	T	1.08 (0.89-1.33)	0.436	0.438	1.06 (0.86-1.32)	0.581	0.581	1.14 (0.87-1.49)	0.357	0.365	0.709
<i>LEPR</i>	1	rs1137101	G	A	1.05 (0.85-1.30)	0.625	0.625	1.05 (0.83-1.31)	0.700	0.729	1.06 (0.80-1.41)	0.668	0.694	0.927
<i>GNB3</i>	12	rs5443	T	C	1.02 (0.84-1.23)	0.853	0.857	0.93 (0.76-1.15)	0.517	0.513	1.21 (0.92-1.59)	0.176	0.139	0.142
GWAS candidatos														
<i>FTO</i>	16	rs9939609	A	A	1.42 (1.15-1.76)	0.001	0.003	1.19 (0.93-1.52)	0.174	0.146	1.88 (1.44-2.45)	3.4x10⁻⁶	1.8x10⁻⁵	0.031
<i>TMEM18</i>	2	rs6548238	C	C	1.57 (1.17-2.12)	0.003	0.001	1.74 (1.23-2.46)	0.002	0.004	1.29 (0.87-1.91)	0.200	0.028	0.260
<i>INSIG2</i>	2	rs7566605	C	G	1.33 (1.08-1.63)	0.006	0.006	1.38 (1.10-1.74)	0.005	0.006	1.23 (0.92-1.63)	0.161	0.114	0.511
<i>FAIM2/BCDIN3</i>	12	rs7138803	A	A	1.88 (1.05-3.37)	0.034	0.039	1.93 (1.03-3.61)	0.040	0.024	1.76 (0.84-3.65)	0.132	0.266	0.850
<i>BDNF</i>	11	rs6265	G	G	1.33 (1.01-1.74)	0.044	0.043	1.21 (0.89-1.63)	0.222	0.231	1.59 (1.09-2.32)	0.017	0.014	0.269

Continuación Tabla 10

Gen próximo	Cr	SNP	Alelo ref.	Alelo prueba	Obesidad general vs peso normal			Obesidad clase I/II vs peso normal			Obesidad clase III vs peso normal			P-Het
					OR (IC 95%)	^a P	^b P	OR (IC 95%)	^a P	^b P	OR (IC 95%)	^a P	^b P	
<i>SH2B1</i>	16	rs7498665	G	G	1.12 (0.94-1.33)	0.195	0.175	1.21 (1.00-1.46)	0.047	0.050	0.97 (0.78-1.22)	0.799	0.955	0.230
<i>GNPDA2</i>	4	rs10938397	G	G	1.13 (0.95-1.36)	0.117	0.183	1.18 (0.97-1.44)	0.097	0.070	1.05 (0.82-1.33)	0.709	0.946	0.443
<i>MC4R</i>	18	rs17782313	C	C	1.24 (0.89-1.72)	0.198	0.206	0.98 (0.68-1.42)	0.923	0.880	1.85 (1.23-2.80)	0.003	0.012	0.050
<i>KCTD15</i>	19	rs29941	C	C	1.13 (0.92-1.38)	0.237	0.163	1.14 (0.92-1.42)	0.234	0.052	1.13 (0.88-1.46)	0.342	0.828	0.958
<i>SEC16B/RASAL2</i>	1	rs10913469	C	C	1.10 (0.88-1.36)	0.410	0.413	1.24 (0.98-1.56)	0.072	0.111	0.79 (0.57-1.09)	0.151	0.276	0.070
<i>NEGR1</i>	1	rs2815752	T	T	1.08 (0.88-1.31)	0.468	0.451	1.08 (0.86-1.34)	0.506	0.621	1.10 (0.84-1.43)	0.495	0.342	0.923
<i>NPC1</i>	18	rs1805081	A	G	1.07 (0.85-1.35)	0.585	0.567	1.15 (0.90-1.48)	0.269	0.228	0.87 (0.64-1.18)	0.396	0.338	0.130
<i>SFRF10/ETV5</i>	3	rs7647305	C	C	1.08 (0.81-1.44)	0.601	0.607	1.19 (0.87-1.64)	0.283	0.304	0.92 (0.64-1.18)	0.646	0.729	0.293
<i>MAF</i>	16	rs1424233	A	A	1.04 (0.83-1.32)	0.714	0.700	1.07 (0.84-1.37)	0.567	0.516	0.92 (0.67-1.26)	0.603	0.559	0.446
<i>PRL</i>	6	rs4712652	A	A	1.02 (0.82-1.26)	0.891	0.958	1.10 (0.87-1.39)	0.424	0.704	0.86 (0.64-1.32)	0.310	0.554	0.195
<i>MTCH2</i>	11	rs10838738	G	G	1.03 (0.83-1.28)	0.764	0.958	1.06 (0.84-1.33)	0.651	0.651	1.00 (0.76-1.32)	0.991	0.971	0.782
<i>PTER</i>	10	rs10508503	C	T	1.03 (0.55-1.93)	0.919	0.918	1.17 (0.61-2.26)	0.630	0.605	0.77 (0.30-1.94)	0.572	0.613	0.960

Cr, cromosoma; IC, intervalo de confianza; OR, "odds ratio"; P-Het: P-heterogeneidad; ^aP fueron ajustadas por edad y sexo, ^bP fueron ajustadas por ascendencia poblacional. Todas las P fueron probadas bajo modelo aditivo a excepción de las reportadas para los genes *ADIPOQ*, *BCDIN3/FAIM2* y *BDNF*, los cuales fueron analizados bajo modelo recesivo. N=1,156 (683 casos, 473 controles).

Fuente: modificado de León-Mimila et al., 2013

3.1.1 Genes Candidatos asociados a la obesidad en mexicanos

ADIPOQ

La función y la asociación de este gen a la obesidad en otras poblaciones fueron descritas previamente (sección 2.1).

En un primer estudio, la variante rs2241766 de *ADIPOQ* fue analizada en una población de 242 adultos mestizos (con al menos 3 generaciones previas originarias de México). Los resultados no mostraron asociación con el sobrepeso y la obesidad al analizar las frecuencias de los genotipos y alelos (Tabla 11; *Guzmán-Ornelas et al., 2012*).

Tabla 11. Distribución de la variante rs2241766 de *ADIPOQ* en población mestiza.

Grupo de Estudio	Frecuencias genotípicas n (%)				Equilibrio de Hardy-Weinberg P	Frecuencias alélicas n (%)	
	TT	TG	GG	TG+GG		T	G
Delgados n=88	54 (61.4)	28 (31.8)	6 (6.8)	34 (38.6)	0.368	136 (77.3)	40 (22.7)
Sobrepeso n=97	64 (66.0)	28 (28.9)	5 (5.1)	33 (34)	0.515	156 (80.4)	38 (19.6)
Obesos n=57	37 (64.9)	17 (29.8)	3 (5.3)	20 (35.9)	0.677	91 (79.8)	23 (20.2)
Sujetos con IMC>25 kg/m ² n= 154	101 (65.6)	45 (29.2)	8 (5.2)	53 (34.4)	*	247 (80.2)	61 (19.8)

*Información no disponible, n=242, poder estadístico 56.3%, Modificado de: *Guzmán-Ornelas et al., 2012*.

Al no observar ninguna asociación de la variante rs2241766 con el sobrepeso y la obesidad, se analizaron otros parámetros relacionados a la obesidad como son la distribución de la masa corporal, ya que la adiponectina es una hormona producida por tejido adiposo. Los resultados indicaron que los portadores del genotipo TG presentan medidas inferiores de la circunferencia de la cadera ($P=0.006$) y del espesor del pliegue cutáneo en el bíceps ($P=0.047$). Al analizar los datos bajo modelo aditivo, los portadores del genotipo GG+TG mostraron medidas inferiores en porcentaje de grasa ($P=0.001$), circunferencia de cadera

($P=0.001$), espesor de pliegue en bíceps ($P=0.001$), tríceps ($P=0.001$) y en la suma de cuatro pliegues cutáneos ($P=0.001$) frente a los portadores del genotipo TT (Guzman-Ornelas et al., 2012).

Tabla 12. Comparación del polimorfismo rs2241766 de ADIPOQ con la distribución de grasa corporal.

Mediciones	Genotipos ADIPOQ +45T>G			P	TG + GG	Pa
	TT	TG	GG			
Total de grasa corporal (kg)	24.2 ± 11.5	20.6 ± 10.1	22.0 ± 7.9	NS	22.6 ± 9.6	
Circunferencia de cadera (cm)	105.5 ± 11.1	100.5 ± 10.3	102.7 ± 8.5	0.006	100.9 ± 10.0	0.001
Espesor del pliegue cutáneo (mm)						
Biceps	15.3 ± 8.5	12.9 ± 7.2	11.9 ± 6.5	0.047	12.8 ± 7.1	0.001
Triceps	23.5 ± 9.6	21.2 ± 8.8	21.2 ± 7.4	NS	21.3 ± 8.6	0.001
Suma del espesor de cuatro pliegues cutáneos	94.6 ± 36.2	85.5 ± 32.1	84.4 ± 30.0	NS	85.3 ± 31.8	0.001

n=242; Datos representados en medias ±DE; los grupos de comparación de genotipos datos analizados por ANOVA multifactorial y corregidas con el modelo de Bonferroni. Grupos de comparación: (I) modelo dominante dentro de tres categorías con el genotipo TT como referencia de grupo, (II) modelo aditivo con genotipo TT como referencia de grupo y los otros dos genotipos combinados en otra categoría (TG+GG). aTT vs TG+GG; bTT vs TG. Resaltados aquellos datos donde $P<0.05$. Modificado de Guzman-Ornelas et al., 2012

En un segundo estudio de casos-controles realizado por otro grupo de investigación donde la muestra fue de 1,156 mestizos, se evaluó el mismo SNP rs2441766, considerando a G como alelo de riesgo, bajo modelo recesivo y se observó que esta variante está asociada con la obesidad en general (OR= 2.34, $P= 0.033$) (Tabla 10). Sin embargo, al analizar esta variante sobre algunos marcadores bioquímicos, no se presentó ninguna asociación (Tabla 13; León-Mimila et al., 2013).

Tabla 13. Resultados del análisis de rs2241766 de *ADIPOQ*.

	ADULTOS (n=945)			NIÑOS (N=1218)			COMBINADO (N=2163)		
	FAM	Tamaño de efecto (ES)	P	FAM	Tamaño de efecto (ES)	P	Tamaño de Efecto (ES)	P	P-HET
IMC	17.6	0.14 (0.18)	0.420	18.2	0.05 (0.16)	0.757	0.09 (0.12)	0.442	0.695
PC	17.6	0.01 (0.17)	0.944	18.2	0.15 (0.16)	0.339	0.09 (0.12)	0.451	0.555
Glucosa (ayuno)	17.6	-0.05 (0.18)	0.779	18.2	-0.02 (0.17)	0.929	-0.03 (0.12)	0.797	-
Insulina ayuno	17.6	-0.11 (0.18)	0.538	18.2	-0.07 (0.25)	0.794	-0.10 (0.15)	0.512	-
HOMA-IR	17.6	-0.11 (0.19)	0.583	18.2	-0.08 (0.26)	0.749	-0.10 (0.16)	0.53	-
Colesterol total	17.6	-0.08 (0.17)	0.628	18.2	0.05 (0.16)	0.751	-0.01 (0.11)	0.92	-
Triglicéridos	17.6	-0.14 (0.18)	0.439	18.2	0.16 (0.16)	0.322	0.02 (0.12)	0.848	-
HDL-C	17.6	0.16 (0.16)	0.311	18.2	0.01 (0.16)	0.926	0.09 (0.11)	0.437	-

FAM: Frecuencia de alelo menor; ES: error estándar; *P* calculadas bajo modelo recesivo, Poder estadístico 84%; Elaborado con información de *León-Mimila et al., 2013*.

En el primer estudio, el tamaño de muestra fue muy pequeño (242 adultos: 154 casos y 88 controles) con una FAM de 20.2 en personas obesas, provocando que el poder estadístico fuera bajo (56.3%) (*Guzmán-Ornelas, 2012*). En el segundo estudio, la contribución de la variante rs2241766 fue observada en una muestra mayor (1,156 individuos: 683 casos, 473 controles) con asociación a la obesidad, cuyo resultado presentó diferencias significativas (OR: 2.34; $P_{rec}=0.033$), con un poder estadístico de 84% (*León-Mimila et al., 2013*), por lo que este último estudio se considera como válido para su discusión.

La Tabla 14, muestra los resultados observados para estos estudios. Al comparar ambos estudios, se encontraron diferencias en la FAM, ya que la frecuencia en mestizos-mexicanos obesos en el primer estudio fue de 20.2%, mientras que en el segundo estudio la frecuencia fue de 17.9%. A pesar de las diferencias, en ambos casos los valores mostrados en la población mestiza, son más elevados que aquellos reportados para poblaciones caucásicas en las que la frecuencia es de 13.6%. Además, en el segundo estudio se incluyó una cohorte de indígenas mexicanos, en quienes la FAM alcanzó el 20.34%, pero no se obtuvo asociación al IMC (*León-Mimila et al., 2013*).

Tabla 14. Comparación de resultados para la variante rs2241766 de ADIPOQ en distintas cohortes francesas y mexicanas.

Estudio	Población	N	FAM	Hallazgos principales
<i>Guzmán-Ornelas et al., 2012</i>	Mestizos-mexicanos	242	20.2	El alelo +45G puede incrementar los niveles de adiponectina
<i>León-mimila et al. 2013</i>	Mestizos mexicanos	1156	17.9	Asociación con un riesgo mayor a la obesidad
<i>León-Mimila et al., 2013</i>	Indígenas mexicanos	543	20.34	No se encontró asociación con el IMC en la población indígena

n= tamaño de la muestra analizada; FAM, frecuencia del alelo menor. Los resultados reportados son al analizar a G como alelo de riesgo.

En un meta-análisis en el que se incluyeron 1,888 casos y 2,047 controles, en el que se incluyeron los resultados de *Guzmán-Ornelas et al., 2012*, reporta que esta variante está asociada con la obesidad, con un OR=1.39 ($P=0.004$) (Figura A1.1, Anexo A; *Wu et al., 2014*). Independientemente, se realizó otro meta-análisis en el que no se pudo observar una asociación con la obesidad (OR= 1.07) (Figura A1.2, Anexo A, *Lu et al., 2014*). El meta-análisis realizado por *Lu (2014)*, indica que no existe una relación entre la variante y la obesidad, sin embargo, esto se puede atribuir al número de estudios considerados (15), mientras que el meta-análisis de *Wu (2014)* considera 18 estudios. Ambos meta-análisis tienen en común al menos 4 estudios entre los que se encuentran los realizados por *Bouatia-Naji (2006)* y *Wang (2014)*. La mayoría de las poblaciones analizadas en estos estudios son poblaciones consideradas de origen caucásico y asiático, siendo únicamente el realizado por *Wu*, el estudio que considera a nuestra población.

Se puede concluir que el segundo estudio muestra la asociación de la variante *ADIPOQ* (rs2241766) con la obesidad en la población mestiza mexicana, sin embargo se sugiere corroborar este resultado en otras cohortes de nuestro país.

PPARG

PPARG es un gen candidato que ha sido asociado en la población caucásica, por lo que se buscó su asociación a la obesidad en diferentes poblaciones indígenas y mestizas de nuestro país. Se analizó la frecuencia de los alelos de la variante p.Pro12Ala (rs1801282) en grupos indígenas del país (yaquis, purépechas, mazahuas, mayas y triquis), así como en mestizos, analizando al alelo menor 12Ala bajo modelo recesivo. Los resultados muestran que la frecuencia del genotipo p.Pro12Ala son para los yaquis (29%), mazahuas (26%) mayas (24%) y triquis (27%), sin embargo los purépechas tuvieron la frecuencia más baja del genotipo de (11%). Se observó que los mestizos tienen una frecuencia de p.Pro12Ala del 20%, que es menor a la mayoría de los grupos indígenas analizados (11-29%) (Tabla 15; *Canizales-Quinteros et al., 2007*).

Tabla 15. Frecuencia alélica y genotípica de p.Pro12Ala de *PPARG* en poblaciones indígenas mexicanas.

Población	n	p.Pro12Pro (%)	p.Pro12Ala (%)	p.Ala12Ala (%)	Alelo Ala12 (%)
Mestizos	131	105 (80)	26 (20)	0 (0)	26 (10)
Yaquis	42	29 (69)	12 (29)	1 (2)	14 (17)
Purépechas	35	31 (89)	4 (11)	0 (0)	4 (5)
Mazahuas	66	47 (71)	17 (26)	2 (3)	21 (16)
Mayas	51	37 (72)	12 (24)	2 (4)	16 (16)
Triquis	45	30 (66)	12 (27)	3 (7)	18 (20)

Modificado de *Canizales-Quinteros et al., 2007*

El genotipo p.Pro12Ala fue significativamente más frecuente en sujetos con sobrepeso u obesidad en mestizos (OR = 3.67; $P= 0.007$), así como en los yaquis y mazahuas (OR = 3.21; $P= 0.013$), indicándonos que confiere un gran riesgo a desarrollar sobrepeso u obesidad tanto en mestizos como en dos poblaciones indígenas (Tabla 16. *Canizales-Quinteros et al., 2007*). Se observó que existen diferencias en las frecuencias alélicas, en las que la población mestiza evaluada tiene una FAM intermedia (0.143) a las presentadas por indígenas (0.2) y caucásicos (0.12) (sección 2.3.2.1), por lo que es posible que el riesgo elevado a la población mestiza e indígena (OR= 3.67 y 3.21, respectivamente), sea conferido por la ascendencia indígena que caracteriza a nuestra población. Estos resultados se consideran válidos ya que el poder estadístico para cada una de las muestras fue de 94 y 82% respectivamente (*Canizales-Quinteros et al., 2007*).

Tabla 16. Comparación genotípica y distribución alélica de p.Pro12Ala en casos y controles

	Mestizos		P	Yaquis y Mazahuas		P
	IMC≥25 (%)	kg/m ² IMC<25 kg/m ² (%)		IMC25≥ kg/m ² (%)	IMC<25 kg/m ² (%)	
<i>Genotipo</i>						
p.Pro12Pro	50 (71.4)	55 (90.2)	0.007	40 (60.9)	36 (85.7)	0.013
12Ala	20 (28.6)	6 (9.8)		25 (39.1)	7 (16.3)	
<i>Frecuencia alélica</i>						
Pro12	120 (85.7)	116 (95.1)	0.011	103 (79.2)	78 (90.7)	0.025
Ala12	20 (14.3)	6 (4.9)		27 (20.8)	8 (9.3)	

IMC: Índice de masa corporal

Modificado de *Canizales-Quinteros et al., 2007*

Dentro de un segundo estudio independiente, se evaluó la misma variante en 375 mestizos adultos (133 hombres y 242 mujeres) bajo modelo dominante, de los cuales el 21% presentaba obesidad y el 59% sobrepeso. Dentro de los principales resultados se observa que el polimorfismo mostró una diferencia en la frecuencia del genotipo Pro/Ala ($P=0.017$) entre sujetos obesos frente a sujetos sin obesidad (Tabla 17, *Vázquez-Del Mercado, 2015*).

Tabla 17. Distribución genotípica y alélica para la variante p.Pro12Ala de *PPARG2* (rs1801282) en adultos mexicanos.

Grupo de estudio	Frecuencias genotípicas (%)			Fenotipo (%)		Frecuencias alélicas (%)	
	Pro/Pro (Ala-)	Pro/Ala	Ala/Ala(Pro-)	Pro+	Ala+	Pro	Ala
Rango normal	117 (76)	34 (23)	2 (1)	151 (99)	36 (24)	268 (87)	38 (13)
Pre obesos	117 (81)	27 (19)	0 (0)	144 (100)	27 (19)	261 (90)	27 (10)
Obesos	61 (78)	13 (17)	4 (5)	74 (95)	17 (22)	135 (87)	21 (13)
P		¹ 0.047		² 0.014	² NS	⁵ NS	
Sin Obesidad	234 (78)	61 (21)	2 (1)	295 (99)	63 (22)	529 (89)	65 (11)
P		³ 0.017		⁴ 0.019	⁴ NS	⁶ NS	

n=375; NS: no significativo en la variable, donde se analizó por medio de X² o prueba de Fisher. Comparaciones: 1 por genotipos entre rango normal (IMC 18.5-24.9 kg/m²), pre obesos (IMC 25-29.9 k/m²) y obesos (IMC>30 kg/m²); 2 para fenotipos entre rango normal, pre obesos y obesos; 3 para genotipos entre obesos y sin obesidad; 4 fenotipos entre obesos y sin obesidad; 5 entre alelos de rango normal, personas pre obesitas y obesos; 6 para alelos entre rango normal y sin obesidad. Modificado de *Vázquez del Mercado, 2015*.

Con la finalidad de conocer la influencia de este polimorfismo en los marcadores bioquímicos, se realizaron las pruebas pertinentes en sujetos obesos, encontrando un incremento en los niveles de glucosa (103±13.8 mg/mL), insulina (39.5±55.2 uIU/mL), cLDL (128±25.4 mg/dL) y en HOMA-IR (10.05±13.4) para los portadores del fenotipo Ala+ frente a los portadores de Ala- (Tabla 18, *Vázquez del Mercado, 2015*). El OR obtenido en este estudio no permitió señalar algún tipo de asociación con la obesidad. Al realizar el cálculo de

poder de este estudio de casos-controles, se observó que era del 50%, por lo que no se pueden considerar como válidos estos resultados, ya que no alcanzan el poder del 80%. Por otra parte, se observa que la muestra para el análisis de los marcadores bioquímicos es muy pequeña, siendo 4 para Ala-Ala o 17 para heterocigotos.

Tabla 18. Evaluación de marcadores bioquímicos con la variante p.Pro12Ala de PPARG2 en población mestiza

	n	Glucosa (mg/dL)	Insulina (uIU/mL)	cLDL (mg/dL)	HOMA-IR	
Genotipos	Pro/Pro	61	96±13.3	22.6±20.4	114±26.7	5.13±4.27
	Pro/Ala	13	104±13.3	40.8±57.3	121±21.4	10.38±13.9
	Ala/Ala	4	96±9.0	11.9±7.0	150±27.7	2.92±1.96
Fenotipos	Ala+	17	103±13.8	39.5±55.2	128±25.4	10.05±13.4

Valores expresados en medias ± DE, P<0.05 resaltada en oscuras.

Modificado de Vázquez del Mercado, 2015

En un tercer estudio en la población mestiza, se analizó otra variante de *PPARG* (rs3856806) en una población de 945 mestizos adultos y 1218 niños, en el que se consideró a T como alelo de riesgo, bajo modelo aditivo en un estudio combinado de casos y controles, en la que se obtuvo un OR: 1.18, sin embargo las diferencias no fueron significativas con ningún tipo de obesidad (Tabla 10), además de que el poder estadístico bajo el modelo de herencia aditivo fue de 29% (*León-Mimila et al., 2013*).

Uno de los meta-análisis disponibles indica que la variante Pro12Ala tiene una contribución en el incremento del IMC (OR: 1.66; $P=0.045$; Figura B1) en comparación con los no portadores del alelo Ala. Dicho meta-análisis analizó un total de 49,092 individuos (Tabla B1, Anexo B), donde esta variante confiere un incremento del IMC de (+0.065 kg/m², $P=0.001$), por lo que los portadores del alelo Ala12 tienen un IMC mayor en este meta-análisis (*Galbete et al., 2013*).

En resumen, la variante PPARG2 Pro12Ala se analizó en tres estudios diferentes de población mestiza, donde observamos que únicamente en el primer estudio (*Canizales-Quinteros, 2007*) se encontró asociado a la obesidad, esto se debe a que el poder estadístico de este estudio, fue apropiado. En el segundo y tercer estudio, esta variante no estuvo asociada a la obesidad, sin embargo, el poder de estos estudios fue de 50% y para el estudio de *Vázquez-del Mercado* y de 29% para el estudio de *León-Mimila*. A pesar que de los tres estudios disponibles, sólo uno de ellos tiene poder estadístico aceptable, se puede considerar que esta variante es un candidato para la contribución de riesgo al desarrollo de

obesidad en la población mestiza-mexicana, sin embargo se recomienda hacer otros estudios para poder tener más réplicas en nuestra población con un poder adecuado.

- **ENPP1**

El gen *ENPP1* se localiza en 6q22-q23. Este gen es considerado como uno de los genes candidatos para el desarrollo de síndrome metabólico, ya que codifica una glucoproteína de membrana de la clase 2, influenciando negativamente la sensibilidad a la acción de la insulina (Moehlecke et al., 2008). Recientemente, se ha demostrado que la sobreexpresión de *ENPP1* en líneas de células de adipocitos humanos da lugar a la maduración defectuosa de estos (Liang et al., 2007).

En un estudio en niños mexicanos, se encontró que la variante rs7754561, considerando a G como alelo de riesgo, bajo modelo aditivo, confiere protección contra la obesidad (OR = 0.84; P=0.020), donde la frecuencia del alelo G es muy distinta entre los casos y controles (44.2 y 7.3%, respectivamente). No se presentó efecto directo en los marcadores bioquímicos (Tabla 19).

Tabla 19. Asociación de rs7754561 de *ENPP1* con la obesidad y marcadores bioquímicos

Asociación de rs7754561 de *ENPP1* con la obesidad en niños mexicanos (estudio de casos-controles).

Alelo de riesgo	Caso/control	N	FAM (%)	OR (95% IC)	P
G	Obesos	514	44.2	0.84 (0.72-0.97)	0.020
	No Obesos	949	7.3		

Asociación de rs7754561 de *ENPP1* y marcadores metabólicos en 1, 171 niños mexicanos no obesos

IMC		Insulina en ayuno		Glucosa en ayuno		Colesterol total		Triglicéridos	
β (ES)	P	β (ES)	P	β (ES)	P	β (ES)	P	β (ES)	P
-0.11 (0.09)	0.209	0.004 (0.03)	0.873	0.01 (0.06)	0.90 5	2.20 (1.29)	0.08 7	0.004 (0.02)	0.827

IMC: Índice de masa corporal; N: tamaño de muestra; FAM: frecuencia del alelo menor; OR: “odds ratio”; β: tamaño de efecto. Modificado de Mejía-Benítez et al., 2013

Este estudio muestra que la variante rs7754561 de *ENPP1* en nuestra población, tiene un efecto protector (OR: 0.84), así como una disminución en el IMC. Este estudio tiene un poder estadístico de 78%, lo cual es muy cercano al mínimo de 80%, se podría considerar como un candidato protector de la obesidad, aunque se sugiere aumentar la muestra. Sin embargo, este es el único estudio de asociación de este gen con la obesidad que existe en nuestra población (*Mejía-Benítez et al., 2013*).

Interesantemente se observó que en una cohorte de la población caucásica el efecto de esta variante se asocia con un incremento en el IMC (*Bouatia-Naji et al., 2006*), contrario a lo observado en la población mestizo-mexicano. En ambas poblaciones el alelo de riesgo es G, pero la FAM en niños obesos es mayor en nuestra población (44.2%), mientras que en la población caucásica es de 10% (ver sección 2.3.2.1) (*Mejía-Benítez et al., 2013*).

Para el gen *ENPP1*, no se dispone de un meta-análisis de la asociación de la variante rs7754561 con la obesidad. Sin embargo, existe una meta-análisis de esta variante con la DT2. En dicho estudio, donde se incluyeron 24,324 individuos de 10 estudios diferentes, de los cuales se dispuso de un total de 11,372 casos y 12,952 controles, se encontró una asociación fuerte de este polimorfismo con DT2 (OR: 1.74, $P=0.349$; Tabla C1, Anexo C), donde el IMC se encontraba en un intervalo de 21-47 con una mayoría de IMC >25 kg/m² (anexo C) (*Alves et al., 2015*).

Como se describió anteriormente, la variante rs7754561 de *ENPP1* se encuentra asociada a un incremento del IMC y a la DT2 (*Alves et al., 2015; Moehlecke et al., 2008*) en el meta-análisis que incluye poblaciones caucásicas, asiáticas e incluso un grupo de origen africano. En la población mestiza mexicana se encontró que este gen confiere protección contra la obesidad (*Mejía-Benítez et al., 2013*), por lo que se sugiere que se realicen más estudios en nuestra población, ya que de ser cierta dicha asociación, podría ser una de las pocas variantes con un efecto protector frente a esta enfermedad.

PCSK1

Este gen se había estudiado como un gen candidato, ya que se conocía su función y la implicación del mismo en el metabolismo. Se han encontrado 3 variantes no sinónimas comunes: p.N222D (rs6232) en el exón 6, p.S690T (rs6235) y p.Q665E (rs6234) en el exón 14 (*Benzinou, 2008*), las primeras dos variantes mencionadas se han estudiado en nuestra población, los resultados se mencionan a continuación.

Las variantes asociadas a la obesidad rs6232 y rs6235 de *PCSK1* se han analizado en la población mestiza mexicana (Tabla 20) mediante un estudio de casos y controles en niños y adultos (N= 1206 niños y 1176 adultos) bajo modelo aditivo (*Villalobos-Comparán et al., 2012*).

El SNP rs6235 presenta una FAM de 20.45% en niños obesos y de 18.66% en niños con peso normal y no presentó asociación a la obesidad en niños mexicanos. Mientras que la variante rs6232 presentó una FAM 1.57% en niños obesos, de 0.44% en niños de peso normal, mostrando una asociación a la obesidad (OR: 3.78, $P= 7 \times 10^{-3}$). Además, en adultos se reportó una FAM de 1.07% en controles y de 2.76% en obesidad clase III (OR = 3.01, $P=4 \times 10^{-4}$). Con respecto al estudio combinado, se mantuvo el riesgo para la población (OR: 3.01; $P=4 \times 10^{-4}$), indicando una clara asociación de la variante rs6232 de *PCSK1* a la obesidad (*Villalobos-Comparán et al., 2012*). En este caso, el ser portador del alelo de riesgo (G) se considera como un factor de riesgo grave, este estudio tiene un poder estadístico de 99%, por lo que es aceptado para su discusión.

Tabla20. Asociación de rs6232 de *PCSK1* en niños y adultos mexicanos.

	Genotipo (%)				OR (IC 95%)	P
	AA	AG	GG	FAM		
NIÑOS						
no obesos	795(99.1)	7(0.9)	0	0.44		
Obesos	392 (97.0)	12(3.0)	0	1.57	3.78 (1.42-9.88)	7x10⁻³
ADULTOS						
no obesos	550(97.9)	12(3.1)	0	1.07		
Obesos	595(96.9)	19(3.1)	0	1.54	1.35 (0.63-2.91)	0.43
Obesos clase I/II	374 (98.4)	6 (1.6)	0	0.79	0.67(0.24-1.85)	0.44
Obesos clase III	221 (94.4)	13 (5.6)	0	2.76	2.61 (1.10-6.19)	0.02
Análisis combinado					3.01 (1.64-5.53)	4x10⁻⁴

Datos expresados en porcentaje de n; todos los Odds ratios y *P* fueron calculadas por regresión usando a los individuos no obesos como grupo de referencia, se consideraron las variables de edad, sexo y DT2, *P*_{ad}: *P* para modelo aditivo. Modificado de Villalobos-Comparán, 2012.

Como se mencionó en la sección 2.3.2.1 la FAM de las variante rs6232 en caucásicos es del 4.2% (*Benzinou, 2008*) y la observada en nuestra población es de 1.07%. Sin embargo, en el estudio combinado de adultos y niños en población mexicana para el rs6232 el OR: 3.01 es mayor a lo observado en caucásicos OR: 1.57 (*Rouskas et al., 2012*).

Uno de los meta-análisis más recientes, realizado en 131,284 individuos estudió la asociación de la variante rs6232, incluyendo los datos descritos por Villalobos-Comparán (Tabla D1, Anexo D) obteniendo una asociación positiva (OR= 1.15, *P*=0.011; Figura D1, Anexo D; *Nead et al., 2015*). Las FAM para la población caucásica y mestiza podrían resultar de gran utilidad evaluar este polimorfismo en las diferentes poblaciones indígenas de nuestro país para observar la asociación entre el componente indígena y esta variante, con la finalidad de poder explicar las diferencias observadas.

Por lo tanto, las contribuciones de las variantes de *PCSK1* reportadas en el meta-análisis sugieren un fuerte riesgo atribuible de esta variante para el desarrollo de la obesidad en diversas poblaciones. En la población mexicana, la variante rs6232 es poco frecuente, pero se asoció con formas extremas de obesidad en adultos y con obesidad en general en niños

(Villalobos-Comparán et al. 2012). Sin embargo, se sugiere que esta variante sea estudiada en otra cohorte de nuestra población para poder tener un estudio de replicación y poder corroborar los resultados.

TCF7L2

El gen que codifica para TCF7L2 está localizado en 10q25.3, inicialmente fue asociado con DT2 en islandeses y posteriormente se asoció en otras cohortes caucásicas (Grant, 2006 y Cauchi et al., 2008), ver sección 2.3.2.1. A pesar de que la principal asociación de este gen se da con la DT2, debemos recordar que es una de las principales comorbilidades de la obesidad, por lo que es posible que este gen también esté asociado con la obesidad u otros parámetros asociados a esta enfermedad.

Las variantes rs7903146 y rs1225372 de TCF7L2, se genotificaron en un estudio (N=598 adultos), considerando a T como alelo de riesgo bajo modelo recesivo, sin encontrar asociación con la hiperlipidemia combinada. Sin embargo, se encontraron asociadas con la concentración de triglicéridos (TG), al ajustar por los niveles de glucosa. La FAM para el rs7903146 es de 14% y para el rs12255372 es de 16% (Tabla 21). Estos dos SNP presentaron un LD de $D'=0.86$ ($r^2=0.7$). (Huertas-Vázquez et al., 2007).

Tabla 21. Asociación de variantes de TCF7L2 con niveles de triglicéridos en poblaciones mexicanas y finlandesas.

Muestra y SNP	Mayor/ menor alelo	FAM (%)	Alelo asociado	P (incluyendo pacientes con DT2)	P (excluyendo pacientes con DT2)
*Mexicanos					
rs7903146	C/T	14	T	0.005 ^a (n=759)	0.007 ^a (n=701)
rs12255372	G/T	16	T	0.001 ^a (n=759)	0.001 ^a (n=701)
*Finlandeses					
rs7903146	C/T	19	T	0.01 ^b (n=719)	0.01 ^b (n=679)
rs12255372	G/T	17	T	0.007 ^b (n=719)	0.008 ^b (n=679)

Datos ajustados por niveles de glucosa en 55 familias mexicanas y 60 familias finlandesas. FAM: frecuencia del alelo menor; Modificado de: Huertas-Vázquez et al., 2007.

Al considerar los valores de TG, la razón de momios que se obtuvo para el rs7903146 fue de 1.83 ($P = 0.005$) y para rs12255372 fue de 1.67 ($P = 0.01$), atribuyendo un riesgo elevado de estas variables para concentraciones elevadas de triglicéridos. Además, se observó que cada copia del alelo T de rs7903146 incrementa en 8% el riesgo de niveles altos de TG y en 7% para rs12255372 (Tabla 22, *Huertas-Vázquez et al., 2007*).

En este mismo estudio, se presentan resultados de una población finlandesa que se utilizó como población de replicación. A pesar de ser una población caucásica, observamos que el efecto de TCF7L2 sobre TG se conserva tanto en mexicanos como en finlandeses para las dos variantes analizadas. Observamos que FAM para la variante rs12255372 es similar entre ambas poblaciones (16 y 17%), por lo que se puede considerar como una variante presente en ambas poblaciones (*Huertas-Vázquez et al., 2007*).

Tabla 22 Efecto en marcadores bioquímicos analizados en familias mexicanas y finlandesas de acuerdo al estado de afección.

		Estado de afección		rs7903146		rs12255372	
		P	Tamaño de efecto	P	Tamaño de efecto		
Mexicanos	TG	0.005	1.83	0.01	1.67		
	CT	0.63	1.09	0.9	0.98		
	FCHL	0.11	1.33	0.30	1.19		
	ApoB	0.09	1.34	0.39	1.16		
	Glucosa (log10)	0.58	0.005	0.35	0.008		
Finlandeses	TG	0.01	1.45	0.007	1.51		

TG, triglicéridos; CT, colesterol total,
Modificado de *Huertas-Vázquez, 2007*.

Independientemente, en un segundo estudio de 194 niños sanos y 186 niños obesos considerando a T como alelo de riesgo bajo modelo aditivo, se analizó la frecuencia del SNP rs12255372 entre sanos y obesos mostrando una FAM de 19 y 15%, respectivamente (Tabla 23; *Klünder-Klünder et al., 2011*).

Tabla 23. Frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo rs12255372 de *TCF7L2*.

Genotipo	Sanos n=194		Obesos n=186		Total n=370	
	N	%	N	%	N	%
GG	126	64.95	136	73.12	262	68.95
GT	63	32.47	44	23.66	107	28.16
TT	5	2.58	6	3.23	11	2.89
G	81		85		83	
T	19		15		17	
H-W (p)	0.38		0.306		0.984	

Modificado de (Klünder-Klünder et al., 2011).

Además, se analizó la asociación de esta variante con la obesidad mediante 3 modelos de regresión logística múltiple: 1) sin ajustes, 2) ajustado por edad y sexo, 3) ajustado por edad, sexo, historia familiar de diabetes hipertensión y obesidad. Los resultados se muestran en la Tabla 24 para cada genotipo, donde se presenta una asociación con la obesidad, siendo el modelo aditivo de GT+TT protector contra el desarrollo de esta enfermedad (OR: 0.56; $P=0.040$), incluso al ajustar dentro de todos los modelos (Klünder-Klünder et al., 2011).

Tabla 24. Estudio de asociación del polimorfismo rs12255372 de *TCF7L2* con la obesidad.

TCF7L2	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
GG	1			1					
GT	0.56	0.34; 0.92		0.54	0.33; 0.90		0.53	0.30; 0.95	
TT	1.11	0.30; 5.14	0.093	1.32	0.32; 5.53	0.081	1.14	0.24; 5.50	0.055
GT+TT	0.60	0.37; 0.97	0.039	0.58	0.36; 0.95	0.032	0.56	0.32; 0.97	0.040

Modelo 1: sin ajustes; Modelo2: ajustado por edad y sexo; Modelo 3: ajustado por edad, sexo, historia familiar de diabetes hipertensión y obesidad. Modificado de Klünder-Klünder et al., 2011.

También se observó que los sujetos obesos con el genotipo GT/TT tienen menor resistencia a la insulina en ayuno que los delgados ($P<0.001$), así como de HOMA-IR ($P<0.001$) y glucosa en ayuno ($P=0.016$). La presión arterial sistólica muestra un incremento significativo en niños homocigotos G/G frente a heterocigotos G/T y homocigotos T/T en modelo aditivo. Además, el genotipo G/T en personas obesas exhibió una asociación negativa con la presión arterial diastólica ($P=0.039$) y de triglicéridos ($P=0.022$) (Tabla 25, Klünder-Klünder et al., 2011).

Tabla 25. Evaluación de marcadores bioquímicos de acuerdo a los genotipos presentes de la variante rs12255372 de *TCF7L2*.

Genotipos	Delgados			Obesos		
	GT	TT	GT/TT	GT	TT	GT/TT
Resistencia a la insulina en ayuno (mIU/mL) IC 95%	-1.9 (-2,78;-0.98)	-2.1 (-5.55;1.35)	-1.9 (-2.77;-1.01)	-0.1 (-3.5;3.4)	-2.2 (-10.47;6.03)	-0.3 (-3.59;2.93)
<i>P</i>	<0.001	0.232	<0.001	0.979	0.595	0.843
HOMA-IR (IC 95%)	-0.4 (-0.60;-0.18)	-0.6 (-1.38;0.22) 0.153	-0.4 (-0.60;-0.20)	-0.1 (-0.89;0.78)	-0.6 (-2.58;1.43)	-0.1 (0.91-0.67)
<i>P</i>	<0.001	0.153	<0.001	0.899	0.573	0.763
PA sistólica (IC95%)	2.3 (0.09;4.63)	11.9 (4.22;19.53)	2.9 (0.69;5.18)	1.5 (-1.71;4.63)	-0.6 (-8.31;7.08)	1.2 (-1.79;4.19)
<i>P</i>	0.041	0.0033	0.011	0.363	0.875	0.428
PA diastólica (IC95%)	3.7 (1.53;5.78)	3.6 (-3.33;10.76)	3.6 (1.58;5.72)	-3.1 (-6.05;-0.16)	-6.3 (-13.42;0.089)	-3.5 (-6.29;-0.71)
<i>P</i>	0.001	0.322	0.001	0.039	0.086	0.014
Glucosa (mg/dL) IC95%	5.3 (2.99;7.56)	-9.5 (-17.1;-1.75)	4.4 (2.09;6.68)	-1.9 (-0.486;1.03)	-3.1 (-10.27;4.07)	-2.1 (-4.85;0.72)
<i>P</i>	<0.001	0.016	<0.001	0.202	0.394	0.146
Colesterol total (IC 95%)	-4.1 (-11.86;3.7)	-7.7 (-33.94;18.54)	-4.3 (-11.89;3.30)	-5.7 (-18.59;7.19)	7.6 (-23.69;38.95)	-4.0 (-16.23;8.17)
<i>P</i>	0.303	0.564	0.266	0.384	0.631	0.515
Triglicéridos	4.9 (-6.22;15.98)	-12.1 (-49.55;25.26)	3.8 (-7.0;14.70)	-25.4 (-47.18;-3.63)	-42.6 (-95.52;10.29)	-27.6 (-48.14;-6.97)
<i>P</i>	0.387	0.523	0.485	0.022	0.114	0.009
Colesterol HDL	-3.2 (-6.79;0.29)	0.3 (-12.28;11.61)	-3.1 (-6.53;0.39)	1.9 (-1.98;5.88)	55.6 (-3.96;15.11)	2.4 (-1.31;6.12)
<i>P</i>	0.072	0.956	0.082	0.328	0.250	0.203
Colesterol LDL	-2.9 (-9.30;3.25)	4.9 (-16.50;26.50)	-2.4 (-8.68;3.78)	-6.1 (-15.28;3.10)	7.1 (-15.15;29.5)	-4.4 (-13.15;4.28)
<i>P</i>	0.366	0.647	0.439	0.192	0.526	0.317

PA: presión arterial

GG genotipo considerado de referencia, valores obtenidos por regresión lineal ajustados por sexo y edad. Modificado de Klünder-Klünder et al., 2011.

Los dos estudios realizados en nuestra población muestran que la variante rs12255372 de *TCF7L2* se asocia negativamente a la obesidad, es decir, brinda un efecto protector. Además, en el segundo estudio, al analizar algunos marcadores bioquímicos, los resultados mostraron un efecto en la presión sistólica, particularmente para los individuos delgados portadores homocigotos del alelo T, así como la disminución en los niveles de triglicéridos en las personas obesas (Tabla 25). En este último estudio, se contó con 186 casos y 194 controles obteniendo un poder de 76.97%, bajo modelo de herencia aditivo, por lo que este estudio (*Klünder-Klünder et al., 2011*) puede considerarse para su posterior discusión.

En otro estudio, se encontró la asociación entre la variante rs7903146 de *TCF7L2* en modelo aditivo con T como alelo de riesgo y la DT2, de acuerdo a la edad de inicio del estado de obesidad. Se observó que esta variante se asocia con la DT2 en personas con inicio temprano de la obesidad (OR: 1.39, $P=0.024$. *Gamboa-Melendez et al., 2012*).

Es importante considerar que para *TCF7L2* (rs7903146) no se dispone de algún meta-análisis de estudios de casos y controles para comparar los resultados entre diferentes poblaciones. Sin embargo, este gen fue analizado en personas con DT2 de acuerdo a su IMC (*Peng et al., 2012*) y ha sido replicado en diferentes poblaciones, por lo que se suele considerar como un gen de DT2 y no como uno de obesidad. A pesar de la poca información disponible en nuestra población, esta variante resulta de gran importancia para la DT2, por lo que se sugiere seguir su estudio para poder observar si en distintas cohortes se logra replicar el efecto benéfico de esta variante.

3.1.2 Resultados de genes asociados a la obesidad, encontrados por GWAS, en diferentes cohortes de población mexicana

FTO

El gen *FTO* fue asociado a la obesidad inicialmente en población caucásica de Francia (*Frayling et al., 2007; Scuteri et al., 2007; Dina et al., 2007*) Algunos de los resultados sobre este gen en otras poblaciones se describen en la sección 2.3.2.2.

En nuestra población, un primer estudio analizó 6 variantes de este gen (rs7191566, rs1121980, rs1781449, rs3751812, rs9930506 y rs8044769) en un estudio con 2314 adultos mestizos mexicanos con padres y abuelos nacidos en México, incluyendo 804 hombres (35%) y 1510 mujeres (65%). Dentro del grupo de estudio el 31% presentaban peso normal, mientras que 23% manifestaban sobrepeso y 46% eran obesos. Además, dentro de la muestra del estudio se incluyeron 592 adultos indígenas mexicanos (213 mayas, 219 nahuas, 83 tarahumaras y 77 otomíes) (*Saldaña-Alvarez et al., 2016*), los resultados de dicho estudio se presentan a continuación.

En el estudio de casos y controles se analizaron diversas variantes, estando algunas de ellas asociadas significativamente con la obesidad después de ajustar por género, edad y ascendencia (Tabla 26). La variante rs1121980 con alelo de riesgo T presenta un OR de 1.2 ($P=0.009$); rs17817449 con G como alelo de riesgo, OR=1.3 ($P=0.007$); rs3751812 para el alelo de riesgo T, OR=1.4 ($P=0.001$); rs9930506 alelo de riesgo G, OR=1.5 ($P=0.001$) y para la variante rs8044769, considerando C como alelo a riesgo, OR=1.2 ($P=0.01$). Todas las asociaciones se mantuvieron significativas después de aplicar la corrección de Bonferroni (P_c). Únicamente la variante rs9930506 mostró una asociación con los tres tipos de obesidad (clase I-III) con OR: 1.5 ($P=0.005$), 1.4 ($P=0.05$) y 1.6 ($P=0.005$) respectivamente para cada tipo de obesidad (Tabla 26; *Saldaña-Alvarez et al., 2016*), todas las observaciones se realizaron bajo modelo aditivo.

Al considerar el género se observó que el efecto más fuerte en obesidad se presenta con la variante rs9930506 en mujeres donde bajo modelo recesivo presentaron un OR= 4.4 ($P=0.05$). Es sobresaliente decir que no se presenta heterogeneidad entre las poblaciones masculinas y femeninas, por lo que se asume que este SNP tiene un efecto más fuerte en las mujeres (Tabla 27).

Tabla 26. Variantes de *FTO* asociadas con la obesidad en población mestiza mexicana

SNP	Modelo genético	FAM		Obesidad total			Obesidad clase I			Obesidad clase I/II		
		Casos	Controles	OR (95%IC)	P	Pc	OR (95%IC)	P	Pc	OR (95%IC)	P	Pc
rs1121980	Aditivo	0.27	0.24	1.2(1.06-1.46)	0.009	0.045*	1.1(0.96-1.37)	0.81	NS	1.4(1.15-1.73)	0.001	0.005*
C/T	Dominante			1.3(1.06-1.57)	0.01	0.05*	1.2(0.94-1.47)	0.14	NS	1.5(1.16-1.93)	0.002	0.01*
	Recesivo			1.4(0.9-2.04)	0.14	NS	1.18(0.74-1.87)	0.49	NS	1.6(0.99-2.70)	0.05	NS
rs17817449	Aditivo	0.21	0.18	1.3(1.07-1.5)	0.007	0.037*	1.2(0.96-1.43)	0.11	NS	1.4(1.16-1.81)	0.001	0.005*
T/G	Dominante			1.3(1.06-1.6)	0.01	0.05*	1.2(0.96-1.52)	0.10	NS	1.5(1.23-1.94)	0.005	0.025*
	Recesivo			1.6(0.95-2.66)	0.07	NS	1.2(0.67-2.18)	0.52	NS	2.2(1.19-3.93)	0.01	0.05*
rs3751812	Aditivo	0.20	0.16	1.4(1.14-1.64)	0.001	0.005*	1.3(1.03-1.55)	0.03	NS	1.5(1.23-1.94)	0.0002	0.001*
G/T	Dominante			1.4(1.12-1.72)	0.002	0.01*	1.3(1.91-1.62)	0.04	NS	1.6(1.21-2.08)	0.0008	0.004*
	Recesivo			1.9(1.05-3.3)	0.03	NS	1.6(0.82-2.96)	0.17	NS	2.3(1.17-4.43)	0.02	NS
rs9930506	Aditivo	0.27	0.21	1.5(1.17-1.84)	0.001	0.005*	1.4(1.07-1.79)	0.01	0.05*	1.6(1.23-2.13)	0.001	0.005*
A/G	Dominante			1.(1.16-1.99)	0.002	0.01*	1.2(1.04-1.94)	0.03	NS	1.7(1.21-2.36)	0.002	0.01*
	Recesivo			2.0(1.07-3.62)	0.03	NS	1.7(0.89-3.50)	0.10	NS	2.3(1.13-4.70)	0.02	NS
rs8044769	Aditivo	0.41	0.37	1.2(1.04-1.36)	0.01	0.05*	1.1(0.98-1.33)	0.09	NS	1.3(1.06-1.51)	0.01	0.05*
T/C	Dominante			1.3(1.02-1.53)	0.03	NS	1.19(0.95-1.48)	0.13	NS	1.4(1.05-1.8)	0.02	NS
	Recesivo			1.3(0.98-1.66)	0.06	NS	1.2(0.89-1.60)	0.22	NS	1.4(0.97-1.90)	0.07	NS

*Representa valores significativos de P después de la corrección de Bonferroni (Pc).

Los valores resaltados en negritas e itálicas indican una asociación con todos los tipos de obesidad. Donde para todos los modelos 1 es el alelo mayor y 2 es el alelo menor, modelo aditivo: 11 vs 22, dominante 11+12 vs 22 y recesivo 11 vs 12+22. IC, intervalo de confianza, NS. No significativo. FAM, frecuencia del alelo menor.

Modificado de (Saldaña-Alvarez et al., 2016)

Tabla 27. Asociación de SNP de *FTO* con distintos grados de obesidad, por género en población mestiza-mexicana

SNP	Modelo genético	Obesidad clase I						Obesidad clase II/III					
		Mujeres			Hombres			Mujeres			Hombres		
		OR(IC95%)	P	Pc	OR (IC 95%)	P	Pc	OR (IC 95%)	P	Pc	OR (IC 95%)	P	Pc
rs1121980	Aditivo	1.1(0.89-1.42)	0.32	NS	1.1(0.86-1.51)	0.36	NS	1.4(1.10-1.79)	0.01	0.05*	1.4(0.92-2.01)	0.12	NS
C/T	Dominante	1.1(0.85-1.49)	0.39	NS	1.2(0.86-1.73)	0.27	NS	1.4(1.06-1.92)	0.02	NS	1.6(0.96-2.64)	0.07	NS
	Recesivo	2.3(0.68-2.39)	0.44	NS	1.0(0.52-2.07)	0.91	NS	1.9(1.05-3.57)	0.03	NS	1.1(0.46-2.88)	0.76	NS
rs17817449	Aditivo	1.1(0.87-1.46)	0.35	NS	1.2(0.90-1.69)	0.52	NS	1.4(1.07-1.79)	0.01	0.05*	1.6(1.05-2.46)	0.03	NS
T/G	Dominante	1.2(0.87-1.46)	0.29	NS	1.2(0.86-1.80)	0.94	NS	1.4(1.01-1.88)	0.04	NS	1.7(1.02-2.88)	0.04	NS
	Recesivo	1.0(0.40-2.26)	0.94	NS	1.5(0.61-3.73)	0.37	NS	2.2(1.08-4.53)	0.03	NS	2.1(0.72-6.21)	0.17	NS
rs3751812	Aditivo	1.2(0.92-1.56)	0.18	NS	1.4(0.98-1.88)	0.06	NS	1.4(1.07-1.85)	0.01	0.05*	1.9(1.24-2.96)	0.003	0.015*
G/T	Dominante	1.2(0.90-1.65)	0.19	NS	1.4(0.93-2.0)	0.11	NS	1.4(1.02-1.92)	0.04	NS	2.2(1.30-3.67)	0.003	0.015*
	Recesivo	1.3(0.57-3.11)	0.49	NS	1.9(0.71-5.19)	0.19	NS	2.3(1.03-5.15)	0.04	NS	2.1(0.65-7.01)	0.21	NS
rs9930506	Aditivo	1.4(0.94-2.0)	0.09	NS	1.4(0.96-1.95)	0.09	NS	1.6(1.09-2.23)	0.01	0.05*	1.7(1.08-2.60)	0.02	NS
A/G	Dominante	1.3(0.84-2.02)	0.22	NS	1.5(0.97-2.38)	0.07	NS	1.5(0.95-2.20)	0.08	NS	2.2(1.22-3.82)	0.008	0.04*
	Recesivo	2.9(0.88-9.93)	0.08	NS	1.3(0.56-3.11)	0.52	NS	4.4(1.4-14.1)	0.1	0.05*	1.3(0.45-3.60)	0.64	NS
rs8044769	Aditivo	1.2(0.95-1.42)	0.14	NS	1.1(0.85-1.38)	0.51	NS	1.3(1.03-1.57)	0.03	NS	1.2(0.85-1.70)	0.30	NS
T/C	Dominante	1.2(0.94-1.65)	0.13	NS	1.0(0.74-1.54)	0.71	NS	1.3(0.96-1.79)	0.08	NS	1.5(0.84-2.53)	0.17	NS
	Recesivo	1.1(0.80-1.75)	0.40	NS	1.1(0.76-1.84)	0.44	NS	1.5(0.99-2.23)	0.05	NS	1.0(0.58-2.02)	0.79	NS

* denota valores de *P* con significancia después de aplicar corrección de Bonferroni (*pc*). por convención, en todos los modelos 1 es el alelo mayor y es el alelo menos. Modelo aditivo 11vs22, modelo dominante 11+12vs 22 y modelo recesivo 11 vs 12+22. ic, intervalo de confianza, ns, no significativo. Modificado de (*Saldaña-Alvarez et al., 2016*)

Además, en este mismo estudio se realizó la comparación de las frecuencias alélicas de las variantes analizadas en poblaciones indígenas de nuestro país, en las que se observó que la FAM en la variante rs8044769 para el alelo C fue significativamente menor ($P < 0.001$) en los mestizos con un valor de 37% vs 56% en población caucásica de acuerdo con HapMap (Tabla 28; *Saldaña-Alvarez et al., 2016*).

Tabla 28. Comparación de frecuencias alélicas de riesgo de SNP de *FTO* en población indígena mexicana.

SNP	Alelo de Riesgo	FAM							P^a	P^b	P^c	P^d
		YRB	CHB	JPT	CEU	MXL	MM	MA				
rs1121989	T	0.47	0.21	0.22	0.48	0.24	0.24	NA		<0.001	<0.001	>0.05
rs17817449	G	0.39	0.17	0.18	0.46	0.18	0.18	0.07	<0.001	<0.001	<0.001	>0.05
rs3751812	T	0.07	0.18	0.18	0.46	0.17	0.16	0.06	<0.001	<0.001	<0.003	>0.05
rs9930506	G	0.19	0.24	0.23	0.48	0.22	0.21	0.11	<0.001	<0.001	0.72	>0.05
rs8044769	C	0.83	0.57	0.68	0.56	0.46	0.37	NA		<0.001	<0.01	<0.001

YRB: Yorubas, CHB: población China, JPT: población japonesa, CEU: caucásicos; MM: mexicanos mestizos, MA: Amerindios mexicanos

a:MM vs MA; b:MM vs caucásicos; c:MM vs yorubas; d:MM vs población china y japonesas

Modificado de (*Saldaña-Alvarez et al., 2016*)

Este estudio, reporta un poder estadístico mayor al 80% por lo que será considerado posteriormente para su discusión,

Un segundo estudio independiente analizó las variantes rs9939609, rs1421085 y rs17817449 en 788 adultos mexicanos mestizos, del grupo de estudio 424 padecían algún tipo de obesidad, mientras que 243 eran diabéticos. La FAM para rs9939609 es 31.1% para individuos con obesidad clase III, esta variante fue la única considerada para los análisis, ya que se encuentra en alto LD ($r^2 > 0.85$) con los otros SNP mencionados (rs1421085 y rs17817449). Dentro de los resultados (Tabla 29) se obtuvo una asociación altamente significativa con la obesidad clase III (OR: 2.42, $P = 0.0000004$), mientras que la asociación con la obesidad tipo I/II fue menor (OR: 1.38, $P = 0.034$) bajo modelo aditivo de herencia. Se observó también, que los portadores del alelo A presentan un mayor IMC, circunferencia de cintura y niveles de colesterol ($P = 0.024$, 0.021 y 0.008, respectivamente) (*Villalobos-Comparán et al., 2008*).

Se genotipificaron las variantes rs9939609, rs1421085, y rs17817449 de *FTO* en población indígena mexicana (40 yaquis, 24 purépechas y 48 zapotecos), siendo la FAM para estos grupos del 13.8, 12.5 y 1.0%, respectivamente. Además, se encontró en la población indígena, al igual que en población mestiza, un elevado LD ($r^2 > 0.9$). Por otra parte, los resultados para la población yaqui (en portadores de alelos de riesgo), indicaron una tendencia hacia la asociación de un mayor IMC ($P = 0.079$) y circunferencia de cintura ($P = 0.017$) (Villalobos-Comparán et al., 2008).

Tabla 29. Asociación de rs9939609 de *FTO* con obesidad y DT2

	N	Genotipo (%)			FAM (%)	Modelo aditivo		Modelo dominante	
		TT	TA	AA		OR (IC 95%)	<i>P</i> _{ad}	OR (IC 95%)	<i>P</i> _{dom}
No obesos	424	297 (70.0)	114 (26.9)	13 (3.1)	16.7				
Obesos clase I/II	261	137 (63.4)	67 (31.0)	12 (5.6)	21.1	1.38 (1.02-1.86)	0.034	1.42 (1.01-2.06)	0.046
Obesos clase III	148	72 (48.6)	60 (40.5)	16 (10.8)	31.1	2.42 (1.71-3.44)	0.0000004	2.80 (1.80-4.34)	0.000008

Poder estadístico 84% modelo aditivo y 73% modelo dominante, resultados de la asociación ajustada por IMC. Modificado de Villalobos-Comparán et al., 2008

Dentro del estudio realizado por León-Mimila (tercer estudio disponible para esta variante) se encontró que la variante rs9930506 de *FTO* para el alelo A bajo modelo aditivo, tiene una FAM en niños de 18.1 y en adultos de 19.4, además de que se encontró una asociación con la obesidad (OR: 1.42; $P = 0.001$), pero la asociación con la obesidad severa fue mayor (OR: 1.88, $P = 3.4 \times 10^{-6}$) (Tabla 10). Al examinar el efecto de esta variante sobre el IMC en población indígena se obtuvo una FAM de 5.5 y una modificación el IMC de 0.25 kg/m² por cada copia de alelo ($P = 0.045$) (León-Mimila et al., 2013).

Los tres estudios mencionados en esta sección tienen un poder adecuado (>80%, 84% y 92.94%, respectivamente) para considerarse en el momento de concluir. Este gen es uno de los más estudiados, debido al fuerte efecto sobre la obesidad en población caucásica (OR: 1.30, sección 2.3.2.2). Observamos que en nuestra población la variante rs3751812 está asociada a la obesidad, mostrando diferencias entre hombres y mujeres con respecto a su asociación a la obesidad.

Las variantes rs9939609 se encuentra en alto LD con rs17817449. Interesantemente, se observa que la FAM de la población caucásica es del 40% y la de los indígenas es apenas del 1-3%, encontrando en 20% la FAM de la población mestiza. Esto demuestra el resultado de la mezcla entre las poblaciones caucásicas e indígenas que dieron origen a la mestiza.

En nuestra población, la asociación de este gen con obesidad ha sido replicada en diversas cohortes, por lo que se considera como un buen marcador de obesidad general y en obesidad severa, con mayor efecto en mujeres e incluso en población indígena.

MC4R

Debido a la importancia de su función en el control de la balanza energético, se ha reportado la contribución de este gen candidato en la obesidad. Se han encontrado más de 150 variantes comunes en *MC4R* con prevalencia de hasta 5.8%. Por otra parte, se han encontrado mutaciones en el marco de lectura que resultan en un receptor trunco y por ende en obesidad severa, aumento de la adiposidad, hiperfagia e hiperinsulinemia severa (Farooqi, 2003).

Respecto a la variante rs17782313 de *MC4R*, encontrada por medio de GWAS, se analizó en un primer estudio de casos y controles de niños mestizos mexicanos donde se describe que está asociado a la obesidad (OR: 1.40, $P=0.016$, Tabla 30), identificando al alelo C como el alelo de riesgo bajo modelo aditivo, con una frecuencia de 9.8 para casos y 32.2% para controles. Además, se analizaron rasgos metabólicos (en 1171 niños no obesos), siendo significativos el IMC ($\beta=0.41$; $P=0.012$) y los niveles de glucosa plasmática en ayuno ($\beta=0.36$, $P= 1.47 \times 10^{-3}$) (Tabla 30, Mejía-Benitez et al., 2013).

Tabla 30. Asociación de rs17782313 de *MC4R* con obesidad y marcadores bioquímicos

Asociación entre rs17782313 de *MC4R* y obesidad en niños mexicanos (estudio casos y controles).

Alelo de riesgo	Caso/control	N	FAM (%)	OR (95% IC)	P
C	Obesos	514	9.8	1.40 (1.06-1.83)	0.016
	No Obesos	949	32.2		

Asociación entre rs17782313 de *MC4R* y marcadores metabólicos en 1, 171 niños mexicanos no obesos

IMC		Insulina en ayuno		Glucosa en ayuno		Colesterol total		Triglicéridos	
β (ES)	P	β (ES)	P	β (ES)	P	β (ES)	P	β (ES)	P
0.41 (0.16)	0.012	0.04 (0.05)	0.362	0.36 (0.11)	1.47x10 ⁻³	2.71 (2.34)	0.247	0.02 (0.03)	0.410

N: número de muestra, FAM: frecuencia de alelo menor, OR: "odd ratio", ES: error estándar; poder estadístico: 79%, bajo modelo aditivo. Modificado de *Mejía-Benítez et al., 2013*

En un segundo estudio, se evaluó la variante rs17782313 de *MC4R* en un estudio combinado con una muestra de 945 mexicanos adultos y 1218 niños, encontrando que dicha variante presenta una asociación con la obesidad clase III (OR 1.85 $P= 0.003$, Tabla 10), presentando una FAM para el alelo C bajo modelo aditivo, de 7.3 en adultos y del 8.2% en niños (este estudio tiene un poder estadístico de 98.9%). Posteriormente, se examinó su asociación con marcadores bioquímicos sin encontrar asociación significativa con IMC o peso corporal. Sin embargo, se asoció con un aumento de niveles de glucosa solamente en adultos ($\beta=0.19$, $P= 0.034$, Tabla 31) (*León-Mimila et al., 2013*).

Tabla 31. Asociación de rs17782313 de *MC4R* con marcadores bioquímicos

	SNP	FAM	ADULTOS		FAM	NIÑOS		COMB.		P-HET
			Tamaño de efecto (ES)	P		Tamaño de efecto (ES)	P	Tamaño de Efecto (ES)	P	
IMC			-0.04 (0.09)	0.69 0		-0.04 (0.07)	0.607	-0.04 (0.06)	0.51 5	0.99 3
Peso Corporal			0.03 (0.09)	0.77 0		-0.03 (0.07)	0.698	-0.01 (0.05)	0.90 8	0.63 9
Glucosa Ayuno	rs17782313	7.3	0.19 (0.09)	0.03 4	8.2	0.02 (0.07)	0.811	0.09 (0.06)	0.11 9	-
Insulina ayuno			0.03 (0.09)	0.76 6		-0.01 (0.10)	0.965	0.01 (0.07)	0.84 3	-
HOMA-IR			0.04 (0.09)	0.64 4		-0.01 (0.10)	0.946	0.02 (0.07)	0.76 3	-
Colesterol total			0.04 (0.08)	0.60 6		0.07 (0.07)	0.321	0.06 (0.05)	0.27 2	-
Triglicéridos			-0.04 (0.09)	0.66 9		0.05 (0.07)	0.480	0.01 (0.05)	0.78 4	-
HDL-C			-0.05 (0.08)	0.56 3		0.03 (0.07)	0.712	-0.01 (0.05)	0.91 5	-

Fuente: Modificado de *León-Mimila et al., 2013*

En este mismo estudio se analizó una muestra de 543 personas indígenas, para quienes la MAF fue de 1.52%, mostrando un incremento de 0.36 kg/m² para los portadores de dos copias del alelo, sin embargo debido a las limitaciones de este análisis no se consideran como diferencias significativas (*León-Mimila et al., 2013*).

En un meta-análisis de 49 estudios, con 48,413 casos y 134,392 controles, se encontró que *MC4R* es un gen asociado a la obesidad (OR: 1.18, $P=0000$; Anexo F) (*Xi et al., 2012*). Con base en ambos estudios realizados en mexicanos, se puede considerar que esta variante confiere susceptibilidad para desarrollar esta en la población mestiza, con un OR más elevado que el reportado en el meta-análisis (OR: 1.85 vs 1.18) (*León-Mimila et al., 2013*). Por otra parte, se propone realizar investigación en población indígena con una muestra mayor para que sea posible corroborar el efecto causado en esta población.

TMEM18

Este gen se localiza en 2p25.3 y codifica para la proteína transmembranal 18, la cual incrementa la migración de células madre neurales hacia el glioma en el cerebro de rata, además se demostró que *TMEM18* se expresa en el hipotálamo, por lo que podría estar involucrado en la regulación de peso corporal (*Jurvanuu et al., 2008*).

Para nuestra población, se analizó el alelo C de la variante rs6548238 *TMEM18* bajo modelo aditivo, presentando una FAM de 92.5 en adultos y 91.1 en niños, cuya variante se encontró asociada con el riesgo a la obesidad general (OR 1.57, $P=0.003$), pero no con la obesidad de clase I/II o con la obesidad extrema (Tabla 10). Esta variante también muestra una asociación con un mayor IMC en adultos (β : 0.25, $P=0.005$) y mayor peso corporal (β : 0.31, $P=3.3 \times 10^{-4}$). Sin embargo, no se encontró asociación con los niveles de glucosa en ayuno, HOMA-IR, colesterol total, triglicéridos y HDL-C, ni en adultos, ni en niños (Tabla 32, *León-Mimila et al., 2013*).

Tabla 32. Asociación de rs6548238 de *TMEM18* con marcadores bioquímicos.

	ADULTOS n=945			NIÑOS n=1218		COMB. n=2163		
	FAM	Tamaño o de efecto (SE)	P	FAM	Tamaño o de efecto (SE)	Tamaño o de Efecto (SE)	P	P-HET
IMC		0.25 (0.09)	0.005		0.09 (0.07)	0.15 (0.05)	0.004	0.166
PC		0.31 (0.09)	3.3x10⁻⁴		0.08 (0.07)	0.17 (0.05)	0.001	0.038
Glucosa Ayuno		0.01 (0.09)	0.951		0.04 (0.07)	0.03 (0.05)	0.637	-
Insulina ayuno	92.5	-0.17 (0.09)	0.05	91.1	-0.02 (0.10)	-0.10 (0.06)	0.113	-
HOMA-IR		-0.12 (0.09)	0.213		-0.01 (0.10)	-0.07 (0.07)	0.322	-
Colesterol total		-0.03 (0.08)	0.703		0.04 (0.06)	0.01 (0.05)	0.833	-
Triglicéridos		0.06 (0.09)	0.514		0.09 (0.07)	0.08 (0.05)	0.145	-
HDL-C		-0.06 (0.08)	0.467		-0.06 (0.07)	-0.06 (0.05)	0.222	-

Modificado de León-Mimila et al., 2013.

Para esta variante, no se dispone de meta-análisis. Para nuestra población, esta variante únicamente ha sido analizada en un estudio, en el cual el poder estadístico alcanzó 72.56%, por lo que es necesario incrementar el tamaño de muestra, así como hacer réplicas en otras cohortes de nuestra población para poder confirmar su asociación con la obesidad y parámetros bioquímicos. Por lo tanto, no se considera esta la variante *TMEM18* (rs6548238) como un candidato de asociación con la obesidad en la población mestiza-mexicana.

SH2B1

El gen *SH2B1* se localiza en 16p11.2 y codifica a la proteína adaptadora 1 SH2B. Dicha proteína activa a la cinasa 2 de Janus (JAK2), que es una proteína tirosin-cinasa citoplasmática involucrada en la señalización celular, además de actuar como regulador clave en la sensibilidad a la leptina (*Ren, 2005*). La pérdida de función de SH2B1 da lugar a la obesidad severa de inicio temprano con hiperfagia, así como de obesidad iniciada en la infancia, resistencia a la insulina y altura reducida (*Doche et al., 2012*).

En el único estudio realizado en mexicanos, considera al alelo G de la variante rs7498665 de *SH2B1* la cual, siendo estudiada bajo modelo aditivo presentó una FAM de 49.9 en adultos y 50.3% en niños, sin mostrar asociación con la obesidad general. Sin embargo, si se ha asociado con la obesidad de clase I/II en población mestiza (OR: 1.21, $P= 0.047$) (*León-Mimila et al., 2013*; Tabla 10). Esta variante no se encontró asociada con el IMC, peso corporal ni con los marcadores bioquímicos analizados (Tabla 33).

Dentro de este estudio, también se buscó la relación de la variante con la obesidad en población indígena. La frecuencia alélica para la población indígena es de 44%, en la población mestiza de 49% y en la población caucásica es de 37.9% (Sección 2.3.2.2), dando diferencias significativas en todas las comparaciones. Para esta variante, solo se cuenta con este estudio, por lo que no es posible hacer alguna comparación más profunda. Dado los resultados y el poder estadístico de este estudio (99.5%), se puede concluir que esta variante

se asocia con la obesidad en nuestra población; sin embargo, es necesario confirmarlo por medio de replicación en otras cohortes de nuestra población.

Tabla 33. Asociación de rs7498665 de *SH2B1* con marcadores bioquímicos.

	ADULTOS n=945			NIÑOS n=1218		COMB. n=2163			
	FAM	Tamaño o de efecto (SE)	P	FAM	Tamaño o de efecto (SE)	P	Tamaño o de Efecto (SE)	P	P-HET
IMC		0.06 (0.05)	0.181		-0.03 (0.04)	0.447	0.01 (0.03)	0.787	0.127
PC		0.07 (0.04)	0.106		-0.05 (0.04)	0.229	0.01 (0.03)	0.903	0.042
Glucosa Ayuno		0.02 (0.05)	0.671		-0.01 (0.04)	0.930	0.01 (0.03)	0.845	-
Insulina ayuno		-0.01 (0.05)	0.85		0.02 (0.05)	0.716	0.01 (0.03)	0.921	-
HOMA-IR	49.9	-0.01 (0.05)	0.905	50.3	0.02 (0.05)	0.660	0.01 (0.03)	0.838	-
Colesterol total		-0.01 (0.04)	0.799		-0.05 (0.04)	0.192	-0.03 (0.03)	0.256	-
Triglicéridos		0.02 (0.04)	0.603		-0.06 (0.04)	0.101	-0.03 (0.03)	0.376	-
HDL-C		-0.04 (0.04)	0.289		0.03 (0.04)	0.500	-0.01 (0.03)	0.82	-

Modificado de León-Mimila et al., 2013.

NEGR1

Por medio del abordaje de GWAS se han identificado SNPs cerca del gen regulador del crecimiento neuronal (*NEGR1*), el cual está asociado a la variación del IMC y la obesidad (*Berndt, 2013; Thorleifsson, 2009; Wheeler, 2013; Willer, 2009*). Este gen se expresa en el cerebro y participa en el crecimiento de neuritas en el cerebro en desarrollo (*Marg et al., 1999*).

En un primer estudio caso-control donde se analizaron adultos y niños, se genotipificó al alelo T de la variante rs2815752 de *NEGR1* sin encontrar asociación con la obesidad de ningún tipo (Tabla 10) bajo modelo aditivo, por lo que no fue considerado para seguirlo estudiando en otras cohortes (León-Mimila et al., 2013).

Un segundo estudio consideró al alelo A de este SNP en niños mestizos-mexicanos (Tabla 34) mediante una prueba caso-control donde la frecuencia del alelo de riesgo fue para los casos de 74.6% y para los controles de 77.6%, sin presentar asociación con la obesidad. Además, no se encontró asociación significativa con los niveles de insulina, glucosa en ayuno, colesterol y triglicéridos. Sin embargo, se reportó una variación en el IMC ($\beta = 0.24$; $P=0.019$) (Mejía-Benítez et al., 2013).

Tabla 34. Asociación de rs2815732 de *NEGR1* a la obesidad y marcadores metabólicos.

Asociación entre rs2815732 de *NEGR1* y obesidad en niños mexicanos (Estudio de casos y controles)

Alelo de riesgo	Caso/control	N	FAM (%)	OR (95% IC)	P
A	No obesos	514	77.6	1.18 (0.99-1.41)	0.068
	Obesos	949	74.6		

Asociación entre rs2815732 de *NEGR1* y marcadores metabólicos en 1, 171 niños mexicanos no obesos

IMC		Insulina en ayuno		Glucosa en ayuno		Colesterol total		Triglicéridos	
B	P	B	P	B	P	B	P	B	P
0.24 (0.10)	0.019	0.07 (0.07)	0.353	0.01(0.03)	0.611	2.14 (1.44)	0.139	0.01	0.425

Modificado de Mejía-Benítez et al., 2013

Para la variante rs2815732 de *NEGR1* sólo se han reportado estos dos estudios; en el primero, se observa que no existe asociación con la obesidad en individuos mestizos (León-Mimila et al. 2013). Sin embargo, el segundo estudio reportó la asociación del polimorfismo con el IMC en los niños del grupo control (Mejía-Benítez et al., 2013).

No se dispone de algún meta-análisis con el que se pueda comparar el resultado de nuestra población, sin embargo en un estudio para caucásicos se reportó un OR de 1.29 para la asociación con la obesidad severa infantil (*Willer et al., 2009*).

Los dos estudios realizados en nuestra población son rechazados ya que en el primero de ellos no se encontró alguna asociación significativa y el poder estadístico fue deficiente (12%). En el segundo estudio, a pesar de que la FAM mostrada fue elevada (FAM casos: 74.5% y FAM controles: 77.6) (*León-Mimila et al., 2013*), mientras que en el segundo estudio el poder estadístico únicamente alcanzó el 67%. Con base en esta información se puede concluir que la variante rs2815732 de *NEGR1* no se encuentra asociada a la obesidad en nuestra población (*Mejía-Benítez et al., 2013*), se requiere de más estudios con la finalidad de observar el efecto real de esta variante en la población mestiza.

INSIG2

El gen 2 inducido por insulina se localiza en 2q14.2. Se trata de una proteína mediadora de la regulación de proteínas de unión, 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzima A reductasa, por lo que juega un papel importante en el metabolismo del colesterol, la lipogénesis y la homeostasis de la glucosa (*Goldstein y Brown, 1990; Yabe et al., 2002; Dong y Tang, 2010*). Este gen se había estudiado como gen candidato, sin embargo, en 2006, un GWAS informó de la asociación del IMC con la variante rs7566605 que se encuentra secuencia arriba del gen *INSIG2* en población blanca estadounidense (*Hebert et al., 2006*).

El único estudio de este gen realizado en población mestiza mexicana, analizó la variante rs7566605, la cual presentó una FAM de 76.6 en adultos y 73.4% en niños y que se asocia con la obesidad en nuestra población (OR: 1.33, $P=0.006$), particularmente con la obesidad de clase I/II (OR: 1.38, $P=0.005$) como se muestra en la Tabla 10. También se observó su asociación con el incremento del IMC ($\beta= 0.15$ $P=0.007$), así como en peso corporal ($\beta=0.15$, $P=0.007$) para adultos. Sin embargo, no se encontró asociación ente la variante y los marcadores bioquímicos. En el caso de la población infantil, se encontró su asociación con un aumento en la concentración de triglicéridos ($P=0.004$), pero no se encontró asociación con IMC, peso corporal y el resto de las pruebas bioquímicas. En este estudio, se determinó que el alelo G confiere riesgo de obesidad en los mexicanos bajo modelo aditivo (*León-Mimila et al., 2013; Tabla 35*).

Tabla 35. Asociación de rs7566605 de *INSIG2* con marcadores bioquímicos

	ADULTOS n=945			NIÑOS n=1218			COMB. n=2163		
	FAM	Tamaño de efecto (SE)	P	FAM	Tamaño de efecto (SE)	P	Tamaño de Efecto (SE)	P	P-HET
IMC	76.6	0.15 (0.06)	0.007	73.4	0.03 (0.05)	0.475	0.08 (0.04)	0.021	0.095
PC		0.15 (0.05)	0.007		0.04 (0.04)	0.321	0.08 (0.03)	0.014	0.143
Glucosa ayuno		-0.09 (0.06)	0.116		-0.05 (0.05)	0.248	-0.07 (0.04)	0.059	-
Insulina ayuno		-0.05 (0.05)	0.309		-0.03 (0.06)	0.578	-0.04 (0.04)	0.253	-
HOMA-IR		-0.09 (0.05)	0.09		-0.03 (0.06)	0.581	-0.07 (0.04)	0.103	-
Colesterol total		-0.09 (0.05)	0.09		-0.03 (0.06)	0.581	-0.07 (0.04)	0.103	-
Triglicéridos		-0.02 (0.05)	0.653		0.13 (0.04)	0.004	0.07 (0.03)	0.051	-
HDL-C		0.01 (0.05)	0.989		-0.05 (0.04)	0.0295	-0.03 (0.03)	0.436	-

Modificado de León-Mimila et al., 2013).

Este estudio es el único disponible en donde se muestra la asociación de la variante rs7566605 de *INSIG2* con la obesidad en nuestra población; en este se observó que en población mestiza la FAM es de 76.6 en adultos y de 73.4% en niños con un OR de 1.33 ($P=0.006$). De igual forma se analizaron 543 adultos indígenas en quienes se presentó una FAM 77.04. Se observó que la frecuencia de este alelo es menor en población caucásica que en la población indígena (73.5% vs 77.0% respectivamente) (*León-Mimila et al., 2013*).

El tamaño de muestra en este estudio es considerable y la frecuencia de esta variante es alta, obteniendo un poder estadístico suficiente (78.40%) para poder considerarlo dentro de los resultados y confirmar que las asociaciones obtenidas son ciertas.

No se dispone de meta-análisis para esta variante, sin embargo existe un estudio realizado en 24,722 individuos de ascendencia caucásica, hispana y afroamericana mediante pruebas caso-control. Los resultados de dicho estudio no mostraron un mayor riesgo hacia la obesidad en cualquiera de los cohortes ni en el estudio combinado (*Bressler et al., 2009*). Ya que los resultados de este estudio en la población indígena alcanzaron únicamente un poder de 32%, con se consideraron como válidos, sin embargo es de resaltar la tendencia mostrada en la FAM siendo mayor en población indígena frente a caucásica.

Se puede concluir que la variante rs75666605 de *INSIG2* está asociada a la obesidad en la población mestiza-mexicana. Sin embargo, se sugiere realizar más estudios para poder replicar y confirmar el efecto de esta variante con la obesidad y de ser así, reconocerla como una variante característica de nuestra población.

FAIM2/BCDIN3

La variante rs7138803 se encuentra entre los genes *FAIM2* y *BCDIN3*, que se localiza en 12q13. *BCDIN3* codifica para una enzima que tiene como función la elongación del extremo 5' del complejo 7 (un ARN pequeño nucleolar [snARN] con lo que garantiza su estabilidad (*Xue, et al, 2010*). Por otra parte, *FAIM2* (molécula FAS 2, inhibitoria de apoptosis) es una proteína de membrana que regula la apoptosis en las neuronas. La variante rs7138803, cercana a estos dos genes, se ha asociado con la obesidad. Su mecanismo aún no es claro, pero se tiene una hipótesis relacionada con los niveles de metilación de la proteína donde podría jugar un papel relevante (*Wu et al, 2015*).

En nuestra población, el alelo A de la variante rs7138803 fue analizada bajo modelo recesivo mediante un estudio de casos y de controles, donde se encontró una asociación con a la obesidad general (OR 1.88, $P=0.034$) y con la clase I/II de la obesidad (OR: 1.93; $P=0.04$) como se muestra en la Tabla 10. Sin embargo, no se encontró asociada con las formas extremas de esta enfermedad. La FAM para esta variante es de 20.8 en adultos y 21.2 en niños (Tabla 36). Esta variante mostró asociación con el IMC en ambas poblaciones y por consiguiente en el estudio combinado (β : 0.40, $P=3.5 \times 10^{-5}$) y también se encuentra asociada al peso corporal (β : 0.42, $P=1 \times 10^{-5}$ para estudio combinado). La presencia de dos copias del

alelo de riesgo de representan un aumento 2.6 kg/m² en adultos (P=0.001) y 1.48 kg/m² en niños (P=0.008). (León-Mimila, 2013).

Tabla 36. Asociación de rs7138803 de *FAIM2/BCDIN3* con marcadores bioquímicos

	ADULTOS n=945			NIÑOS n=1218			COMB. n=2163		
	FAM	Tamaño de efecto (SE)	P	FAM	Tamaño de efecto (SE)	P	Tamaño de Efecto (SE)	P	P-HET
IMC	20.8	0.51 (0.15)	0.001	21.2	0.33 (0.13)	0.008	0.40 (0.009)	3.5x10-5	0.3888
PC		0.62 (0.15)	3.3x10-5		0.28 (0.12)	0.024	0.42 (0.09)	1.1x10-5	0.082
Glucosa Ayuno		-0.03 (0.16)	0.873		0.03 (0.13)	0.794	0.01 (0.10)	0.925	.
Insulina ayuno		0.13 (0.15)	0.379		0.04 (0.17)	0.830	0.09 (0.11)	0.422	-
HOMA-IR		0.07 (0.16)	0.655		0.06 (0.17)	0.739	0.06 (0.12)	0.58	-
Colesterol total		-0.07 (0.14)	0.648		0.21 (0.12)	0.087	0.09 (0.09)	0.32	-
Trigliceridos		-0.05 (0.15)	0.747		0.03 (0.13)	0.785	0.01 (0.10)	0.999	-
HDL-C		0.09 (0.14)	0.504		0.12 (0.12)	0.324	0.11 (0.09)	0.239	-

Modificado de León-Mimila et al., 2013.

En la población indígena la variante rs7138803 presentó una FAM de 16.4%, que fue menor en comparación a la población mestiza (21%) con diferencias (P<0.05) (León-Mimila et al., 2013) y que con los caucásicos (FAM 34.5%, P<0.01) (Thorleifson et al., 2009).

A pesar de que no se dispone de otros estudios en población mestiza mexicana ni de meta-análisis para comparar los efectos de esta variante, el estudio realizado por León-Mimila tiene un buen tamaño de muestra y este estudio tiene un poder de 99.9% en modelo aditivo de herencia, por lo que es posible considerar estos resultados como válidos. Por lo tanto, el alelo A de la variante rs7138803 de *FAIM2/BCDIN3* es un indicador de riesgo a desarrollar

obesidad en población mestiza mexicana. Sin embargo, se sugiere hacer estudios de replicación en otras cohortes de nuestra población para confirmar dichos hallazgos.

BDNF

Este gen se localiza en 11p13 y codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro. Se trata de una proteína con un papel en la regulación de la actividad sináptica y neurotransmisión. También se sabe, que esta proteína es esencial para el control de peso corporal y la homeostasis energética (*Xu et al, 2003*). La variante rs6265 ha sido encontrada con mayor frecuencia y presenta la sustitución de valina a metionina en la posición 66. Este SNP se localiza en la pro-región por lo que no altera la función de la proteína madura; sin embargo, actúa afectando el procesamiento intracelular y la secreción de BDNF. Este cambio pudiera causar alteraciones en la función de BDNF directamente en el hipotálamo e hipocampo, incluyendo los mecanismos de regulación del apetito (*Rosas-Vargas et al., 2011*).

La Tabla 10 muestra los resultados del único reporte de este gen en nuestra población. La variante rs6265 de *BDNF* se asocia con la obesidad general en un estudio caso control en población mexicana (OR: 1.33, $P= 0.044$ ajustada por edad y sexo). Esta variante no fue asociada a la obesidad de clase I/II, pero presentó la asociación en particular con la obesidad extrema (OR: 1.59, $P=0.017$ y $P=0.014$ ajustadas por edad y sexo y ancestría. A pesar de la elevada frecuencia del alelo a riesgo (G) en adultos (86.3%) y en niños (84.6%), no se observó alguna contribución significativa para el IMC y el peso corporal (Tabla 37). Dentro de los parámetros bioquímicos, únicamente se encontró una asociación con los niveles de triglicéridos ($P=0.047$) en adultos y en niños ($P=0.006$), estas observaciones se obtuvieron bajo modelo aditivo (*León-Mimila et al., 2013*).

Tabla 37. Asociación de rs6265 de *BDNF* con marcadores bioquímicos para el alelo de riesgo G.

	ADULTOS n=945			NIÑOS n=1218		COMB. n=2163			
	FAM	Tamaño o de efecto (SE)	P	FAM	Tamaño o de efecto (SE)	P	Tamaño o de Efecto (SE)	P	P-HET
IMC	86.4	0.03 (0.08)	0.684	84.6	0.02 (0.06)	0.728	0.03 (0.05)	0.598	0.917
PC		-0.03 (0.07)	0.692		0.04 (0.06)	0.450	0.02 (0.05)	0.741	0.437
Glucosa Ayuno		0.02 (0.08)	0.83		-0.03 (0.06)	0.598	-0.01 (0.05)	0.788	-
Insulina ayuno		0.13 (0.07)	0.071		-0.03 (0.08)	0.720	0.06 (0.05)	0.255	-
HOMA-IR		0.11 (0.08)	0.134		-0.04 (0.08)	0.658	0.05 (0.06)	0.414	-
Colesterol total		-0.04 (0.07)	0.542		-0.07 (0.06)	0.262	-0.06 (0.04)	0.211	-
Triglicéridos		0.15 (0.07)	0.047		-0.17 (0.06)	0.006	-0.04 (0.05)	0.394	-
HDL-C		-0.03 (0.07)	0.061		0.02 (0.06)	0.734	-0.01 (0.04)	0.99	-

Modificado por León-Mimila et al., 2013).

El único estudio disponible para esta variante en población mestiza, indica que el rs6265 de *BDNF* se encuentra asociada a la obesidad en nuestra población (OR: 1.33) con una frecuencia elevada (FAM=86.4%). No obstante, el estudio debe ser rechazado ya que el poder estadístico de este estudio es de 59.35%. Este estudio incluye una cohorte de indígenas mexicanos, en el que a pesar de presentar una FAM elevada (89.5%) no se obtuvieron diferencias significativas con el IMC (*León-Mimila., et al., 2013*).

No se dispone de algún meta-análisis sobre esta variante. Un estudio en caucásicos reportó un OR de 1.12 (*Thorleifsson et al., 2007*), comparado contra 1.33 de nuestra población. Se

sugiere realizar más estudios en otras cohortes de nuestro país para poder concluir sobre esta variante.

GNPDA2

El gen de *GNPDA2* se localiza en 4p12. La asociación entre *GNPDA2* con el IMC fue descubierta por un GWAS (Willer et al., 2009), como se describió en la sección 2.3.2.2

En un primer estudio, Mejía-Benítez et al., en 2013 identificaron en población mexicana una contribución significativa del alelo G de la variante rs10938397 al riesgo de obesidad analizado en un estudio caso-control en población infantil (OR = 1.30, $P=1.34 \times 10^{-3}$). El alelo a riesgo fue más frecuente en casos (38%) que en controles (19.1%). Al buscar el efecto de la variante en algunos marcadores bioquímicos no se encontró asociación ni tampoco con el IMC (Tabla 38).

Tabla 38. Distintas asociaciones con rs10938397 de *GNPDA2*.

Asociación entre rs10938397 de <i>GNPDA2</i> y obesidad en niños mexicanos (estudio caso-control)									
Alelo de riesgo		Caso/control	N	FAM (%)	OR (95% IC)		P		
G		No obesos	949	19.1	1.30 (1.11-1.53)		1.34x10⁻³		
		Obesos	514	38.0					
Asociación entre rs10938397 de <i>GNPDA2</i> y marcadores metabólicos en 1, 171 niños mexicanos no obesos									
IMC		Insulina en ayuno		Glucosa en ayuno		Colesterol total		Triglicéridos	
β (ES)	P	β (ES)	P	β (ES)	P	β (ES)	P	β (ES)	P
0.10 (0.10)	0.288	0.04 (0.03)	0.126	0.10 (0.07)	0.132	1.90 (1.40)	0.176	0.03 (0.02)	0.076

Modificado de Mejía-Benítez et al., 2013

Este estudio no cuenta con el poder estadístico suficiente (66%), por lo que no puede ser considerado para la discusión posterior.

Por otra parte, en un segundo estudio realizado por León-Mimila et al., se demostró que el alelo G de la misma variante (rs10938397) bajo modelo aditivo no se encuentra asociada con ningún tipo de obesidad, como se muestra en la Tabla 10. La variante presentó una FAM de 35.6 en adultos y de 35.2 en niños. A pesar de no encontrar la asociación directa a la obesidad, si se encontró un incremento de IMC en el análisis combinado ($\beta=0.09$, $P=0.005$) y en niños ($\beta=0.09$, $P=0.021$). Además, se observó una asociación con el peso corporal se encontró en la población adulta ($\beta=0.11$, $P=0.021$) y en el estudio combinado ($\beta=0.07$, $P=0.023$), pero no en población infantil. Al evaluar el efecto en marcadores bioquímicos no se encontraron diferencias significativas. (Tabla 39; *León-Mimila et al., 2013*), este estudio alcanzo un poder estadístico de 56.8%.

Tabla 39. Asociación de rs10938397 de *GNPDA2* con marcadores bioquímicos

	ADULTOS n=945			NIÑOS n=1218		COMB. n=2163			
	FAM	Tamaño de efecto (SE)	P	FAM	Tamaño de efecto (SE)	P	Tamaño de Efecto (SE)	P	P-HET
IMC	35.6	0.08 (0.05)	0.106	35.2	0.009 (0.04)	0.021	0.09 (0.03)	0.005	0.810
PC		0.11 (0.05)	0.021		0.04 (0.04)	0.304	0.07 (0.03)	0.023	0.274
Glucosa ayuno		-0.03 (0.05)	0.576		-0.03 (0.04)	0.496	-0.03 (0.03)	0.376	-
Insulina ayuno		-0.01 (0.05)	0.91		0.02 (0.05)	0.645	0.01 (0.03)	0.835	-
HOMA-IR		0.01 (0.05)	0.831		0.03 (0.05)	0.574	0.02 (0.04)	0.598	-
Colesterol total		0.04 (0.04)	0.433		-0.08 (0.04)	0.041	-0.03 (0.03)	0.336	-
Triglicéridos		0.02 (0.05)	0.584		-0.06 (0.04)	0.161	-0.02 (0.03)	0.499	-
HDL-C		-0.06 (0.04)	0.184		-0.01 (0.04)	0.750	-0.03 (0.03)	0.254	-

Modificado de León-Mimila et al., 2013

En ambos estudios las FAM son similares, sin embargo el OR para el primer estudio es cercano a 1.30 mientras que en el segundo es únicamente de 1.13, pero este último no representa diferencias significativas. Ninguno de los estudios presentó poder estadístico lo suficientemente elevado (66% y 56.8%, en el primer y segundo estudio, respectivamente). A pesar de no disponer de meta-análisis para comparar esta información, los resultados indican que esta variante no puede considerarla como candidato a la contribución del riesgo a la obesidad.

KCTD15

El gen *KCTD15* se localiza en 19q13.11 y codifica para el dominio 15 de tetramerización del canal de potasio (“potassium channel tetramerization domain containing 15”), que pertenece a las proteínas del canal de potasio. Aunque no se conoce exactamente la función de esta proteína, se ha informado que tiene un papel como antagonista de la formación de la cresta neural (Zarelli, Dawid, 2013).

Existe un solo estudio en población mestiza mexicana donde se analizó el alelo C de la variante rs29941 de *KCTD15* bajo modelo aditivo, presentando una FAM de 62.6% y 55.2% para adultos y niños, respectivamente, pero no se encontró asociada a la obesidad en niños o en estudio combinado. Únicamente se encontró un efecto significativo para el IMC en adultos ($\beta=0.11$, $P=0.02$; León-Mimila et al., 2013).

La variante rs29941 de *KCTD15* presentó una FAM en población indígena de 52.53% (León-Mimila, 2013), sin haber encontrado asociación a la obesidad. Este gen no se considera como una variante que confiera riesgo a la obesidad en la población mestiza.

Tabla 40. Asociación de rs29941 de *KCTD15* con marcadores bioquímicos.

	ADULTOS n=945			NIÑOS n=1218			COMB. n=2163		
	FAM	Tamaño o de efecto (SE)	P	FAM	Tamaño o de efecto (SE)	P	Tamaño o de Efecto (SE)	P	P-HET
IMC	62.6	0.11 (0.05)	0.020	55.2	0.02 (0.04)	0.658	0.054 (0.03)	0.072	0.121
PC		0.08 (0.05)	0.074		0.03 (0.04)	0.449	0.05 (0.03)	0.082	0.365
Glucosa ayuno		0.04 (0.05)	0.462		-0.01 (0.04)	0.880	0.01 (0.03)	0.707	-
Insulina ayuno		-0.01 (0.05)	0.902		0.03 (0.05)	0.527	0.01 (0.03)	0.741	-
HOMA-IR		-0.01 (0.05)	0.972		0.03 (0.05)	0.501	0.01 (0.04)	0.672	-
Colesterol total		-0.05 (0.05)	0.306		0.02 (0.04)	0.549	-0.01 (0.03)	0.844	-
Triglicéridos		-0.03 (0.05)	0.479		-0.05 (0.04)	0.174	-0.04 (0.03)	0.133	-
HDL-C		0.01 (0.04)	0.868		0.02 (0.04)	0.610	0.01 (0.03)	0.615	-

Modificado de León-Mimila et al., 2013

NPC1

Este gen se localiza en 18q11.2. La enfermedad de Niemann-Pick C se transmite de forma autosómica recesiva y es una enfermedad caracterizada por la acumulación intracelular de las LDL y neurodegeneración provocando muerte prematura, como resultado de mutaciones en este gen (*Scott y Loannou, 2004*).

El alelo A de la variante rs1805081 de *NPC1* fue analizada únicamente en un estudio con población infantil mexicana donde no se mostró asociación con la obesidad, ni con el IMC. La frecuencia del alelo de interés fue 74.2% en casos con respecto a 48.6% en controles. Al analizar su contribución en marcadores bioquímicos sólo se obtuvo un resultado significativo asociado a los niveles de insulina sérica en ayunas ($\beta = -0.10$; $P = 1.21 \times 10^{-3}$; Tabla 41) (*Mejía-Benítez et al., 2013*).

Tabla 41. Distintas asociaciones con el rs1805081 de *NPC1*

Asociación entre rs1805081 de *NPC1* y obesidad en niños mexicanos (estudio casos y controles).

Alelo de riesgo	Caso/control	N	FAM (%)	OR (95% IC)	P
A	Obesos	514	74.2	1.02 (0.85-1.21)	0.845
	No Obesos	949	48.6		

Asociación entre rs1805081 de *NPC1* y marcadores metabólicos en 1, 171 niños mexicanos no obesos

IMC		Insulina en ayuno		Glucosa en ayuno		Colesterol total		Triglicéridos	
β (ES)	P	β (ES)	P	β (ES)	P	β (ES)	P	β (ES)	P
-0.16 (0.11)	0.126	-0.10 (0.03)	1.21x10⁻³	-0.08 (0.07)	0.278	2.22 (1.52)	0.144	-003 (0.02)	0.884

Modificado de *Mejía-Benítez et al., 2013*

Para esta variante solo se dispone del estudio mencionado previamente donde el OR es de 1.02, con un poder estadístico de 78%, sin embargo la P calculada para este estudio no es significativa ($P=0.884$). A pesar de no haber obtenido resultados significativos, lo observado coincide con los datos proporcionados en un meta-análisis de 7 estudios con un total de 33655 personas (19555 casos y 13508 controles) con una FAM de 57.7 a 59.1% con un OR de 1.067 para la obesidad y un poder estadístico de 99%. Por lo tanto esta variante no está asociada a la obesidad directamente, sin embargo existe un efecto en los niveles de insulina en ayuno, por lo que se necesitan hacer más estudios de replicación en otras cohortes de nuestra población.

4. VARIANTES ESPECÍFICAS DE POBLACIÓN MEXICANA

La mayoría de los estudios genéticos realizados en diferentes cohortes de población mestiza-mexicana se basaban en aquellas variantes que ya habían sido asociadas a la obesidad en individuos caucásicos. Sin embargo, recientemente debido al acceso a la nueva tecnología y a la formación de grupos de investigadores en nuestro país, se han logrado encontrar variantes exclusivas de nuestra población. A continuación se muestra uno de ellos.

4.1 ABCA1

El gen *ABCA1* se localiza en 9q31.1. La variante no sinónima p.R230C (rs9282541) se ha encontrado únicamente en población amerindia, particularmente en la población mestiza mexicana se ha asociado a niveles bajos de colesterol HDL, obesidad y DT2 (*Villarreal Molina et al., 2007 y 2008*). La proteína transmembranal ABCA1 actúa en el flujo de colesterol, de modo que la interacción de la proteína con la apolipoproteína A-I (apoA-I) promueve el flujo de este hacia las HDL nacientes (*Tall y Wang, 2000*).

En un primer estudio se reportó la asociación de la variante p.R230C con la obesidad y sus comorbilidades en población mexicana. Se analizó la frecuencia de los genotipos p.R230C y p.C230C (alelo de riesgo C) obteniendo una asociación con la obesidad (OR= 2.527, $P=0.005$) con una FAM de 28.8 y 13.2 para los obesos y no obesos, respectivamente. Además, R230C/C230C se asoció con el síndrome metabólico OR =1.893 ($P=0.0007$) (Tabla 42, *Villarreal-Molina et al., 2007*).

Tabla 42. Asociación de la variante p.R230C de *ABCA1* con obesidad y síndrome metabólico.

Condición metabólica	Genotipo		OR	P
	p.R230R	p.R230C p.C230C		
Sujetos obesos	84 (71.2)	34 (28.8)	2.527	0.005*
Sujetos no obesos	139 (86.8)	21 (13.2)	-	-
Sujetos con síndrome metabólico	143 (73.7)	51 (26.3)	1.893	0.0007†
Sin síndrome metabólico	268 (84.8)	48 (15.2)	-	-

Datos expresados en % de n,* P value ajustados por edad, condición de fumador, colesterol HDL, ApoA-I, nivel educativo y DT2, †P-value ajustada por edad, sexo (*modificado de Villarreal-Molina et al., 2007*).

También se observó que los genotipos R230C y C230C fueron significativamente más frecuentes en los individuos con bajo nivel de HDL en comparación a aquellos con niveles altos (45 y 2.9% respectivamente; $P=0.00006$, después de ajustar por ancestría $P=0.00005$) (Tabla 43). El alelo C230 presenta una frecuencia de 26.2 y 1.5% en personas con niveles bajos y altos de c-HDL respectivamente (*Villarreal-Molina et al., 2007*).

Tabla 43. Genotipos y frecuencias alélicas de la variante p.R230C de *ABCA1* en individuos mexicanos con hipo e hiperalfalipoproteinemia

Genotipo	Bajo colesterol HDL	Alto HDL	P
p.R230R	22 (55.0)	33 (97.1)	0.00006
p.R230C	15 (37.5)	1 (2.90)	-
p.C230C	3 (7.5)	0	-
Alelo			
R230	59 (73.8)	67 (98.5)	0.00002
C230	21 (26.2)	1 (1.5)	-

Modificado de *Villarreal-Molina et al., 2007*

En la Tabla 43, se muestran los resultados de las mediciones de marcadores bioquímicos y su relación con los genotipos R230C y C230C en comparación con el genotipo R230R (N= 86 y N=343, respectivamente), en donde se observó que los portadores del alelo C230 presentan niveles bajos de colesterol HDL (44.4 mg/dL vs 48.7 mg/dL de los portadores de R230; $P=0.024$) y ApoA-1 (141.1 mg/dL vs 131.9 mg/dL, $P=0.001$). Además, los individuos portadores de R230R y C230C comparados con R230R presentaron un IMC (27.1 vs 29.3; $P=0.005$) y circunferencia de cintura (90.1 cm vs 93.1 cm; $P=0.048$) más elevados (Tabla 44, *Villarreal-Molina et al., 2007*).

Tabla 44. Parámetros bioquímicos y clínicos en portadores y no portadores de p.R230C.

Característica	p.R230R	p.R230C p.C230C	P
N	343	86	-
Masculino	37.0	31.5	-
Edad (años)	40.1 ± 12.8	40.1 ± 10.5	0.767
IMC (kg/m ²)	27.1 ± 5.3	29.3 ± 6.4	0.005
Cintura (cm)	90.1 ± 13.1	93.1 ± 14.5	0.048
Obesidad	38.5	64.8	0.003
Diabetes	5.8	16.3	0.003
Presión arterial sistólica (mmHg)	119.4 ± 18.9	119.6 ± 15.6	0.924
Presión arterial diastólica (mmHg)	79.3 ± 10.4	80.0 ± 11.7	0.738
Glucosa en ayuno (mg/dL)	97.3 ± 33.7	105.0 ± 43.5	0.346
Insulina en ayuno (uU/dL)	10.5 ± 7.6	11.6 ± 8.0	0.674
HOMA-IR	2.65 ± 3.3	3.0 ± 2.5	0.712
Colesterol (mg/dL)	211.0 ± 42.9	207.2 ± 41.1	0.803
Triglicéridos (mg/dL)	184.7 ± 140.6	191.2 ± 141.9	0.913
Colesterol HDL (mg/dL)	48.7 ± 13.8	44.4 ± 11.1	0.024
ApoA-I (mg/dL)	141.1 ± 23.8	131.9 ± 24.4	0.001
ApoB (mg/dL)	112.7 ± 28.9	112.9 ± 28.3	0.929

Modificado de *Villarreal-Molina et al., 2007*.

La Tabla 45 muestra las frecuencias genotípicas y alélicas en diferentes poblaciones de amerindios mexicanos. Se observó que el alelo C230 de *ABCA1* se encuentra más elevado en los amerindios mexicanos que en los mestizos, a excepción de la etnia mazahua, siendo esta variante un indicador de ascendencia amerindia (*Villarreal-Molina et al., 2007*).

Tabla 45. Frecuencia genotípicas y alélicas de la variante p.R230C de *ABCA1* en población indígena mexicana

Grupo	N	Genotipo (%)			Alelo (%)		P*
		p.R230R	p.R230C	p.C230C	R230	C230	
Yaqui	37	70.3	18.9	10.8	79.7	20.3	0.013
Teneque	67	67.1	29.9	3.0	82.1	17.98	0.015
Mazahua	88	81.8	17.0	1.1	90.3	9.7	NS
Purépecha	35	62.9	31.4	5.7	78.6	21.4	0.007
Maya	40	45.0	52.5	2.6	7.1	28.8	0.00001
Mestizo	429	79.9	18.3	1.8	89.1	10.9	-

*p de la comparación con la frecuencia alélica de mestizos (modificado de *Villarreal-Molina, et al., 2007*).

En el estudio de replicación, se mantuvo la asociación de p.R230C con los pacientes diabéticos (OR 2.098 $P= 0.005$), así como con el inicio temprano de DT2 (OR 2.190, $P=0.004$). El análisis combinado entre ambos grupos reflejó una asociación altamente significativa de p.R230C con DT2 (OR: 2.097, $P= 7.6 \times 10^{-6}$) y particularmente con DT2 de inicio temprano (OR 2.757, $P=9.4 \times 10^{-8}$). Los genotipos p.R230C y p.C230C fueron significativamente más frecuente en obesos diabéticos que en individuos no diabéticos obesos ($P= 0.001$) (Tabla 46, *Villarreal-Molina, 2008*).

Tabla 46. Frecuencia del genotipo p.R230C de ABCA1 en pacientes con DT2 y no diabéticos, estratificado por edad de inicio de la enfermedad, en estudio de caso y controles.

	Genotipo (n(%))		OR	P* vs no diabéticos
	p.R230R	p.R230C p.C230C		
GRUPO INICIAL DE ESTUDIO				
Pacientes con DT2 (n=244)	184(75.4)	60(24.6)	2.501	0.001
Pacientes con DT2 de inicio temprano (n=121)	81(66.9)	40(33.1)	3.776	3.3x10-6
Pacientes con DT2 de inicio tardío (n=123)	103 (83.7)	20 (16.3)	1.619	0.149
Sujetos no diabéticos (n=202)	179 (88.6)	23 (11.4)		
GRUPO DE REPLICACIÓN				
Pacientes con DT2 (n=242)	182 (75.2)	60 (24.8)	2.098	0.005
Pacientes con DT2 de inicio temprano (n=119)	88 (73.9)	31 (26.1)	2.190	0.004
Pacientes con DT2 de inicio tardío (n=123)	94 (76.4)	29(23.6)	1.935	0.032
Sujetos sin diabetes (n=225)	194 (86.2)	31 (13.8)		
Análisis combinado				
Pacientes con DT2 (n=486)	366 (75.3)	120 (24.7)	2.097	7.6x10-6
Pacientes con DT2 de inicio temprano (n=240)	169 (70.4)	71 (29.6)	2.757	9.4x10-8
Pacientes con DT2 de inicio tardío (n=246)	197 (80.1)	49 (19.9)	1.826	0.010
Sujetos sin diabetes (n=427)	373 (87.4)	54 (12.6)		

Datos expresados en % de n, *P y OR calculados por regresión mediante modelo dominante con ajustes por sexo e IMC. Modificado de *Villarreal-Molina et al., 2008*.

La Tabla 47 muestra los resultados del análisis de diferentes SNP de *ABCA1* (rs2000069, rs2230806, rs9282541, rs2487037 y rs3818689) y su asociación a DT2. Se observó que solamente p.R230C mostró asociación con DT2 (*Villarreal-Molina et al., 2008*).

Tabla 47. Resultados de la asociación individual de los SNP de *ABCA1* en muestras de casos-control del grupo inicial.

SNP	Región <i>ABCA1</i>	Mayor/menor alelo	FAM	Frecuencias alélicas		P+	P°
				DT2	No diabéticos		
rs2000069	Intrón 5	C/T	0.380	0.372	0.390	0.729	0.999
rs2230806 (p.R219K)	Exón 7	G/A	0.327	0.312	0.346	0.311	0.845
rs9282541 (p.R230C)	Exón 7	C/T	0.097	0.131	0.056	0.0002	0.001
rs2487037	Intrón 7	C/T	0.261	0.256	0.267	0.585	0.998
rs3818689	Intrón 18	G/C	0.054	0.056	0.052	0.772	0.999

+P para pacientes con DT2 con respecto al menor alelo; °P después de la corrección de Bonferroni para los 5 diferentes SNPs; FAM frecuencia del alelo menor (modificado de Villarreal-Molina, 2008).

Una vez que se había demostrado que R230C y C230C de *ABCA1* está asociado a la obesidad, DT2 y a bajos niveles c-HDL y que además esta variante se encuentra más frecuentemente en grupos indígenas de nuestro país, se realizó un estudio a gran escala, en el que se incluyeron 36 grupos indígenas del continente americano. Este estudio mostró que la frecuencia del alelo C230, está presente en la mayoría de las poblaciones americanas en hasta 31%. Se resaltó que la frecuencia se incrementó en latitudes tropicales (como en la población Mura y Xavante, entre otros), mientras que estuvo ausente en individuos europeos, asiáticos y africano (Figura 6, *Acuña-Alonzo et al., 2010*). Por lo que se puede afirmar, que la variante C230 del gen *ABCA1* se produjo en el continente americano.

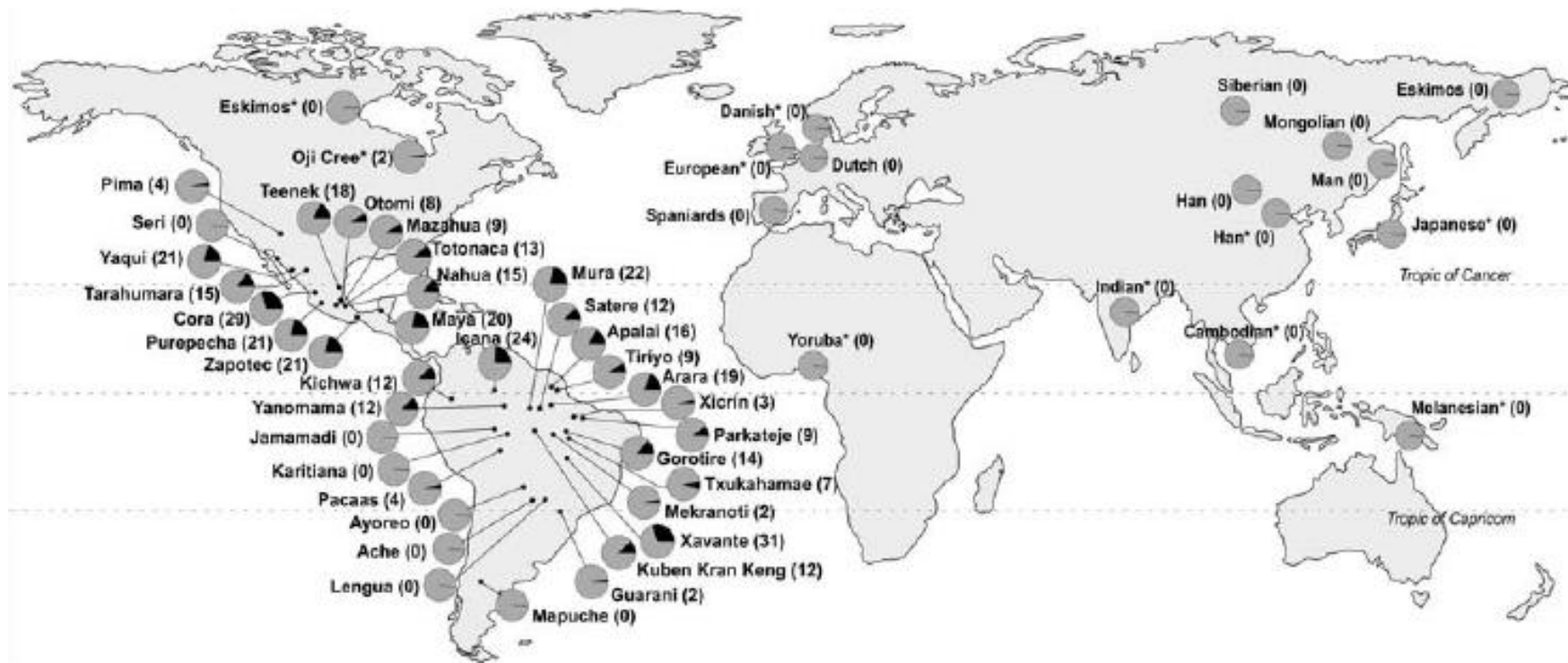


Figura 6. Frecuencia de distribución del alelo p.C230 en poblaciones de nativos americanos, europeos, asiáticos y africanos (% , área negra), los datos marcados con asteriscos fueron tomados de otros informes (tomado de: *Acuña-Alonzo, 2010*).

Debido a que en la población mestiza mexicana se había observado una asociación a HDL, se analizó la asociación de la variante p.R320C con los niveles lipídicos así como con el IMC en poblaciones nativas de América (Tabla 48). Se puede observar que la población nativa de América del Norte (indios PIMA) mostraron una disminución en los niveles c-HDL (-0.075, $P=6.4 \times 10^{-5}$), así como en colesterol total (-0.07, $P=1.8 \times 10^{-7}$), pero no en IMC. En los grupos nativos de América del Sur (Kichwas y Parkatelé) no se presentó un efecto considerable para los niveles de c-HDL y colesterol total, pero si en IMC, con un efecto positivo (0.024; $P=0.05$ y 0.046; $P=0.0003$, respectivamente; *Acuña-Alonzo, 2010*).

En la población mexicana, de los 9 grupos étnicos analizados, sólo los coras (-0.033; $P=0.021$), nahuas (-0.040; $P=0.014$), zapotecos (-0.047, $P=0.038$) y mayas (-0.040, $P=0.023$) estuvieron asociados significativamente con un menor nivel de c-HDL, mientras que solo totonacas (-0.031; $P=0.042$) y mayas (-0.043; $P=0.004$) se asociaron a niveles menores de colesterol total. Finalmente, la asociación con incremento en el IMC se presentó sólo en yaquis (0.044; $P=0.012$) y coras (0.032; $P=0.006$). En un análisis combinado sólo para las poblaciones originarias de México, se observó una asociación significativa de esta variante para los 3 parámetros estudiados: disminución de c-HDL (-0.038; $P=5.3 \times 10^{-8}$), disminución de colesterol total (-0.019; $P=0.027$) e incremento de IMC (0.010; $P=0.012$) (*Acuña-Alonzo, 2010*).

Los resultados combinados de todos los grupos de nativos americanos mostraron un efecto altamente significativo del alelo C230 con los niveles de c-HDL (-0.042; $P=1.77 \times 10^{-11}$), colesterol total (-0.021; $P=7.15 \times 10^{-5}$) e IMC (0.011; $P=0.0001$) (*Acuña-Alonzo, 2010*).

Tabla 48. Asociación de la variante p.R230C de *ABCA1* con niveles lipídicos e IMC en poblaciones nativas americanas.

Población nativa de América (n)	Efecto en niveles de c-HDL (EE)	P	Efecto colesterol (EE)	en total	P	Efecto en IMC (EE)	P
Norteamérica							
EEUU							
Pima (2563)	-0.075 (0.019)	6.4x10 ⁻⁵	-0.07 (0.0014)		1.8x10 ⁻⁷	0.008 (0.015)	0.586
México							
Yaquis (45)	-	-	-		-	0.044 (0.018)	0.012
Teneques (67)	-0.051 (0.026)	0.057	-0.010 (0.024)		0.671	0.001 (0.0016)	0.978
Coras (123)	-0.033 (0.014)	0.021	-0.006 (0.013)		0.681	0.032 (0.011)	0.006
Purepechas (15)	-0.040 (0.074)	0.603	-0.048 (0.046)		0.333	0.034 (0.019)	0.097
Mazahuas (83)	-0.039 (0.036)	0.281	-0.031 (0.041)		0.444	0.006 (0.019)	0.758
Nahuas (267)	-0.040 (0.014)	0.014	-0.014 (0.020)		0.470	-0.004 (0.008)	0.617
Totonacas (113)	-0.028 (0.021)	0.180	-0.031 (0.015)		0.042	0.022 (0.013)	0.085
Zapotecos (106)	-0.047 (0.022)	0.038	0.007 (0.019)		0.723	0.007 (0.013)	0.605
Mayas (110)	-0.040 (0.017)	0.023	-0.043 (0.015)		0.004	-0.007 (0.013)	0.554
Grupo combinado de nativos mexicanos	-0.038 (0.007)	5.3x10 ⁻⁸	-0.019 (0.007)		0.027	0.010 (0.004)	0.012
Sudamericanos							
Kichwas (79)	-0.043 (0.030)	0.153	-0.005 (0.020)		0.791	0.024 (0.012)	0.050
Parkatejpe (78)	-0.029 (0.026)	0.270	-0.002 (0.030)		0.945	0.046 (0.012)	0.0003
Todos los nativos de América	-0.042 (0.006)	1.77x10 ⁻¹¹	-0.021 (0.006)		7.15x10 ⁻⁵	0.011 (0.003)	0.0001

Efectos evaluados por cada copia del alelo C230; EE, error estándar. Modificado de: *Acuña-Alonzo, et al. 2010.*

Después de observar los resultados de estos estudios se puede considerar que los genotipos p.R230C y p.C230C están asociados con niveles más bajos de c-HDL en poblaciones indígenas de América, así como en los mestizos mexicanos, además de estar implicado con el incremento de IMC.

En nuestro país, las dislipidemias son el factor de riesgo cardiovascular más frecuente, la hipoalfalipoproteinemia caracterizada por niveles de c-HDL menores 40mg/dL es la dislipidemia más común y se presenta en 60.5% de la población total, mientras que la hipocolesterolemia es la segunda más frecuente (43.6% de la población total) (*Gómez-Pérez et al., 2010*). La variante p.R230C de *ABCA1* fue identificada como factor determinante en la concentración de c-HDL, además de disminuir en 30% la actividad del transportador (*Flores-Dorantes et al., 2010*).

La variante *ABCA1* (R230C) es un ejemplo claro de una variante propia de poblaciones amerindias que puede servir como marcador para identificar un riesgo a la salud por su asociación con la obesidad, diabetes de tipo 2 y bajos niveles de c-HDL en la población mexicana. De modo que el realizar estudios genéticos en nuestra población, se podrán identificar variantes específicas de la población mestiza mexicana que pudieran estar asociadas a la obesidad y servir como indicadores de susceptibilidad a desarrollar dicha enfermedad.

VIII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

La prevalencia elevada de la obesidad en nuestro país resulta alarmante debido al gran impacto que tiene en la salud de las personas y en los gastos que esta enfermedad genera como consecuencia del tratamiento de sus comorbilidades. Es por esto que se ha convertido en un tema importante para la investigación. El reconocer a la obesidad como una enfermedad compleja, producto de factores genéticos y ambientales, implica que la investigación se realice de forma multidisciplinaria, siendo los estudios genéticos importantes para entender su etiología.

El abordaje de estudio por genes candidatos fue de los primeros en utilizarse, ya que a partir de entender los mecanismos de regulación energética y los genes protagonistas de dichos mecanismos se buscó su asociación de dichos genes con la obesidad. Sin embargo, en el mejor de los casos, los resultados no explicaron más allá de un 6% de la obesidad infantil (*Farooqi et al., 2003*). El haber encontrado varios genes con efectos pequeños asociados con la obesidad, llevó a los investigadores a seguir buscando nuevos genes que pudieran explicar un porcentaje mayor de esta enfermedad. Sin embargo, las desventajas de un pequeño tamaño de muestra, el poder estadístico y la información limitada sobre genes candidatos, no permitió un gran avance.

Gracias al desarrollo de tecnologías y nuevas herramientas, como los GWAS, a partir del año 2007 se incrementó el número de variantes a analizar y como consecuencia, se tuvo que aumentar el tamaño de la muestra para que se alcanzara el poder estadístico requerido. Los GWAS permitieron descubrir nuevas variantes asociadas con la obesidad, sin conocer previamente su función, lo cual abrió un panorama amplio para la búsqueda en la implicación de genes nuevos y su función en la obesidad. A partir de estos estudios, el análisis de la información

se realizó en diferentes perspectivas, tomando en cuenta la identificación de variantes que se encuentran en regiones intrónicas o intergénicas y no solo variantes exónicas o en promotores (*Hindorff et al., 2009*). El avance drástico en la información disponible, permitió identificar cientos de variantes asociadas a la obesidad en población caucásica. A partir de los resultados obtenidos en caucásicos o en población mexico-americana se seleccionaron algunas de las variantes asociadas para ser evaluadas en la población mestiza y amerindia de nuestro país.

La información plasmada en este documento conjunta la información sobre variantes de genes que están asociadas con la obesidad en nuestra población. Se observó que existen variantes directamente asociadas con la obesidad y/o a parámetros antropométricos y/o bioquímicos relacionados con ella, que ya habían sido descritas en diferentes poblaciones caucásicas. Algunas de esas variantes se encontraron asociadas a la obesidad, pero en otros casos no fue posible demostrar su asociación en población mexicana. Esta discrepancia entre las poblaciones caucásicas y mestizo-mexicana llevó a pensar que pudieran existir variantes específicas de nuestra población. Es por esto que se crearon diferentes grupos de investigación en nuestro país, los cuales han podido identificar variantes exclusivas de nuestra población asociadas a la obesidad además de confirmar algunas de las variantes ya descritas.

La Tabla 49 resume las variantes (a partir de genes candidatos) seleccionadas como marcadores por su asociación con la obesidad en la población mestiza-mexicana. Dichas variantes fueron seleccionadas como resultado del análisis bibliográfico que se presenta en esta revisión, tomando en cuenta sólo aquellos polimorfismos que alcanzaron el poder estadístico adecuado.

Tabla 49. Variantes asociadas con la obesidad en población mestiza mexicana a partir de genes candidatos.

GEN	VARIANTE Alelo de riesgo	FAM		ASOCIACION	P	OR	Poder estadístico (%)	Referencia
		Casos	Controles					
<i>ADIPOQ</i>	rs2241766 G	17.6 adultos*	18.2 niños*	Obesidad	0.033	2.34	84	<i>León-Mimila, 2013</i>
<i>PPARG2</i>	p.Pro12AlaT	14.3	4.9	IMC ≥25	0.011	3.67	94	<i>Canizales-Quinteros, 2007</i>
<i>ENPP1</i>	rs7754561 G	44.2	7.3	Obesidad	0.020	0.84	78	<i>Mejía-Benítez, 2013.</i>
<i>PCSK1</i>	rs6232 G	1.54	0.44	Obesidad	7x 10 ⁻⁸	3.78	99	<i>Villalobos-Comparán, 2012</i>
<i>TCF7L2</i>	rs12255372 T	32.47	33.66	Obesidad	0.039	0.56	78	<i>Klünder-Klünder, 2011</i>

*La información mostrada corresponde al análisis de cohorte.

La Tabla 50 presenta las variantes obtenidas a partir de GWAS que mostraron asociación con la obesidad o algún parámetro relacionado en la población mestiza-mexicana, tomando en cuenta sólo aquellas variantes que alcanzaron el poder estadístico adecuado.

Tabla 50. Variantes asociadas a obesidad y marcadores bioquímicos en población mestiza mexicana

GEN	VARIANTE	FAM		ASOCIACION	P	Tipo de estudio	Poder estadístico (%)	OR	Referencia
		Casos	Controles						
<i>FTO</i>	rs9930506	19.4 adultos*		Obesidad y obesidad clase III	0.001	Casos controles	92.94	1.42	León-Mimila, 2013
		18.1 niños*							
		27	21	0.005	Casos controles	>80	1.6	Saldaña-Alvarez, 2016	
		31.1	16.7	Obesidad	0.0000008	Casos controles	84	2.8	Villalobos-Comparán, 2009
<i>MC4R</i>	rs17782313	7.3 Adultos*		Obesidad clase III	0.003	Casos controles	98.9	1.85	León-mimila 2013
		8.2 niños*							
<i>SH2B1</i>	rs7498665	49.9 adultos*		Obesidad clase I/II	0.05	Casos controles	99.95	1.21	León-Mimilia, 2013.
		50.3 niños*							
<i>INSIG2</i>	rs766605	76.6 adultos*		Obesidad	0.006	Casos controles	78.40	1.33	León-Mimilia, 2013.
		73.4 niños*							
				Peso corporal	0.014	Estudio combinado			
				Triglicéridos	0.004	Cohorte: infantil			
<i>FAIM2/BCDIN3</i>	rs7138803	20.8 adultos*		Obesidad	0.034	Casos controles	99.99	1.88	León-Mimilia, 2013
		21.2 niños*							
				Peso corporal	1.1x10 ⁻⁵	Estudio combinado			

*Valores reportados para estudios de cohortes

A continuación se presenta una tabla comparativa entre las variantes asociadas en la población mestiza-mexicana y la población caucásica (Tabla 51). En esta, se muestran los resultados de estudios con mejor poder estadístico para cada variante.

Tabla 51. Resultados para las variantes asociadas a obesidad en población mestiza y población caucásica.

Gen	Variante	Población	Alelo de riesgo	Tipo de estudio	OR	P	Referencia
ADIPOQ	rs2241766	Mestiza	G	Casos y controles	2.34	0.033	<i>León-Mimila et al., 2013</i> <i>Lu et al., 2014.</i>
				Meta-análisis	1.00	0.043	
PPARG2	p.Pro12Ala	Mestiza	T	Casos y controles	3.67	0.011	<i>Canizales-Quinteros, 2007</i> <i>Canizales-Quinteros, 2007</i> <i>Galbete et al., 2013.</i>
		Indígena		Cohorte	3.21	0.013	
				Meta-análisis (IMC)	1.66	0.045	
ENNP1	rs7754561	Mestiza	G	Cohorte infantil	0.84	0.020	<i>Mejía-Benitez et al., 2013</i> <i>Alves et al., 2015.</i>
				Meta-análisis	1.25	0.021	
PCSK1	rs6232	Mestiza	G	Casos y controles	3.78	7×10^{-8}	<i>Villalobos-Comparán et al., 2012</i> <i>Nead et al., 2015.</i>
				Meta-análisis	1.15	4.28×10^{-4}	
TCF7L2	rs12255372	Mestiza	T	Cohorte infantil	0.56	0.039	<i>Klünder-Klünder et al., 2011</i> <i>Peng et al., 2013</i>
				Meta-análisis	1.41	0.000	
FTO	rs9930506	Mestiza	A	Casos-controles	1.42	0.001	<i>León-Mimila et al., 2013.</i> <i>Frayling et al., 2009.</i>
		Caucásica		Casos-controles	1.3	1.2×10^{-29}	
MC4R	rs17782313	Mestiza	C	Casos-controles	1.85	0.003	<i>León-Mimila et al., 2013.</i> <i>Meyre et al., 2009.</i>
		Caucásica		Cohorte: adultos	1.26	8.3×10^{-3}	
SH2B1	rs7498665	Mestiza	G	Casos-controles	1.21	0.05	<i>León-Mimila et al., 2013.</i> <i>Thorleifsson et al., 2009</i>
		Caucásica		Casos-controles	1.08	0.00076	
INSIG2	rs766605	Mestiza	G	Casos-controles	1.33	0.006	<i>León-Mimila et al., 2013.</i>
		Caucásica		Casos-controles			
FAIM2/BCDIN3	rs7138803	Mestiza	A	Casos-controles	1.88	0.034	<i>León-Mimila et al., 2013.</i> <i>Thorleifsson et al., 2009</i>
		Caucásica		Casos-controles	1.14	2.5×10^{-8}	

Por otra parte, la variante p.R230C de *ABCA1* fue descubierta en la población mestiza-mexicana, siendo un marcador específico de nuestra población. Los estudios de esta variante muestran las diferencias poblacionales (*Acuña-Alonzo et al., 2010*), y lo relevante de realizar estudios genéticos en cada población, ya que se logran encontrar variantes específicas de la población en estudio. Las asociaciones de esta variante se presentan en la Tabla 52.

Tabla 52. Resultados de la asociación de p.R230C de *ABCA1* en población mestiza e indígena mexicana

Frecuencia alélica de acuerdo a niveles de HDL		Asociación de p.R230C con distintos obesidad y síndrome metabólico		Asociación de p.R230 con Diabetes			
FAM (C)		P		P		P	
HDL elevado	1.5	Obesidad	0.005	DMT2	7.6x10-6	Colesterol total	1.8x10-7
HDL bajo	26.2	Síndrome metabólico	0.0007	DMT2 inicio temprano	9.4x10-8		
Disminución e incremento de parámetros con asociación a p.R230C de <i>ABCA1</i> en mestizos							
DISMINUCIÓN				INCREMENTO			
P		P		P		P	
HDL	0.024	apoA-1	0.001	IMC	0.005	Circunferencia cintura	0.048
Asociación de parámetros con p.R230C de <i>ABCA1</i> en población indígena mexicana							
P		P		P			
c-HDL	5.3x10-8	Colesterol total	0.027	IMC	0.012		

Modificado de: Villareal-Molina, 2007; Villarreal-Molina, 2008 y Acuña-Alonzo 2010

Todos los estudios realizados en la población mestiza-mexicana representan una primera etapa en la identificación de las variantes genéticas asociadas con la obesidad de nuestra población. El acceso de nuevas tecnologías para los estudios genómicos ha provocado el avance en el entendimiento de variantes específicas de nuestra población, que en un futuro ayudarán a la propuesta de la identificación de la susceptibilidad y posible tratamiento de esta enfermedad en nuestro país.

Es importante hacer notar que una vez que se han encontrado asociaciones de variantes con una enfermedad, se requiere entender la función de los genes donde se encuentran, así como el efecto de dichas variantes sobre la regulación de la expresión de genes más alejados, sobre todo cuando las variantes se localizan en regiones intergénicas.

A partir del desarrollo de los GWAS, se ha observado que solo se puede explicar una pequeña parte de la herencia observada, ya que los resultados obtenidos no pueden descifrar completamente el desarrollo de una enfermedad. Esta incertidumbre se ha denominado heredabilidad perdida. Sin embargo, los avances más recientes permiten suponer que además de la genética, existen otros factores, como la epigenética, que pueden influir en gran medida en la expresión de genes y su papel en el metabolismo, provocando así el desarrollo de la enfermedad.

Por lo tanto, esta revisión bibliográfica representa la primera en estudiar todas las variantes genéticas que han sido analizadas en población mestiza-mexicana y amerindia-mexicana y su asociación con la obesidad. Además, resume las variantes asociadas a la obesidad en la población mestiza-mexicana y se compara con los meta-análisis de dichos polimorfismos. Por otra parte, se conjuntó la información de polimorfismos específicos de nuestra población y su impacto en la obesidad y otras enfermedades.

ANEXO A: ADIPOQ (rs2241766)

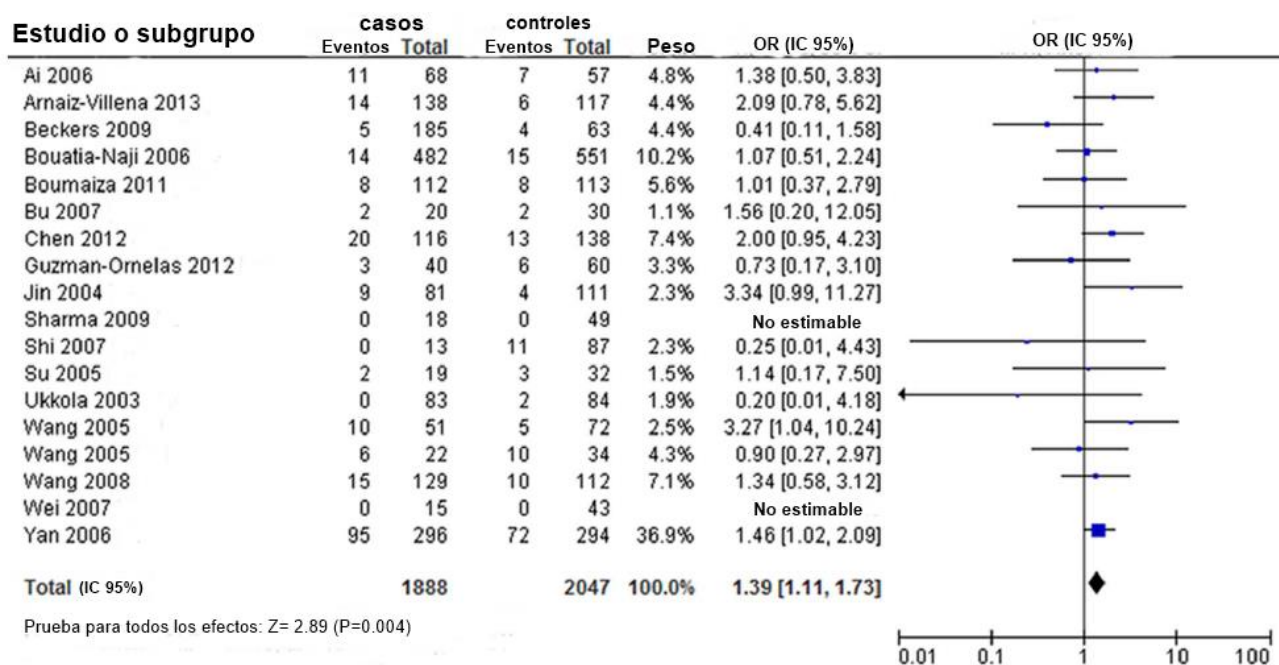


Figura A1.1. Meta-análisis de asociación con la obesidad del polimorfismo *ADIPOQ* (rs2241766) bajo modelo recesivo de herencia. Modificado de *Wu et al., 2013*.

Tabla A1.1. Meta-análisis para *ADIPOQ* (rs2241766)

Referencia	País	IMC (kg/m ²)	Casos	controles	EHW (controles) P
Bouatia-Naji, 2006	Francia	≥40.0	1134	1258	0.236
Yan, 2006	China	≥25.0	482	497	0.024
Bu, 2007	China, con DT2	≥25.0	45	40	0.396
	China, Sin DT2		124	40	0.396
Shi, 2007	China, con DT2	≥25.0	126	219	0.922
	China, sin DT2		61	219	0.922
Daniele, 2008	Italia	≥25.0	220	116	0.379
Wang, 2009	China	≥25.0	208	182	0.653
Beebe-Dimmer, 2010	Estados Unidos	≥30.0	103	225	0.462
Wang, 2010	China (Wei)	≥25.0	181	87	<0.001
	China (Han)		48	54	<0.001
Zhiu, 2010	China	≥25.0	52	34	0.089
Boumaiza, 2011	Turquía	≥30.0	160	169	0.879
Park, 2011	Corea	----	55	71	0.006
Li, 2012	China (SM)	≥25.0	116	108	0.488

EHW: Equilibrio de Hardy-Weinberg; DT2: Diabetes tipo 2; SM: Síndrome metabólico
Modificado de *Lu et al., 2014*

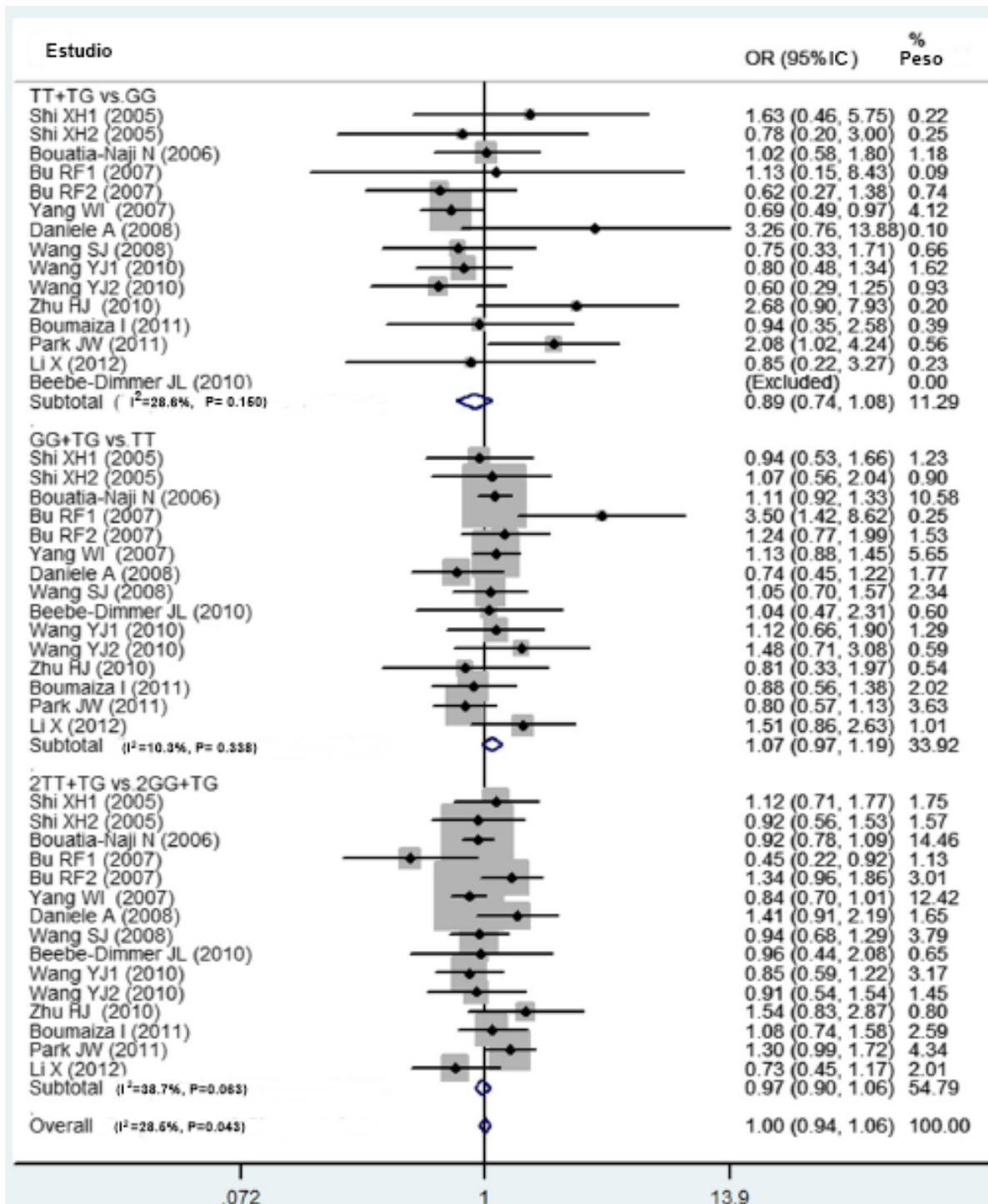


Figura A1.2. Meta-análisis para ADIPOQ (rs2241766); Modificado de Lu et al., 2014.

Anexo B: *PPARG2*

Tabla B1. Características de los estudios utilizados en el meta-análisis de *PPARG2* (Pro12Ala)

	Casos	Controles	DME	IC 95%	<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)	<i>P</i> heterogeneidad
Todos los estudios	9286	39806	0.065	0.026-0.103	0.0010	54.1	<0.001
Género							
Mujeres	1034	4137	0.073	0.003-0.142	0.0394	14.1	0.275
Hombres	1544	5302	0.098	0.041-0.155	0.0008*	34.5	0.054
DT2							
Diabéticos	766	3932	0.057	-0.023-0.136	0.1615	12.8	0.310
No diabéticos	3822	15906	0.053	-0.003-0.108	0.0629	44.3	0.001
Asiáticos	308	4167	0.141	-0.36-0.317	0.1188	47.8	0.024
Caucásicos	7979	27147	0.046	0.008-0.084	0.0168	45.4	<0.001
Género							
Mujeres	939	3497	0.082	0.010-0.155	0.264	18.2	0.246
Hombres	1516	5012	0.090	0.032-0.148	0.0023*	27.4	0.121
DT2							
Diabéticos	646	2559	0.058	-0.029-0.145	0.1936	31.0	0.161
No diabéticos	3417	11956	0.043	-0.012-0.098	0.1236	38.8	0.010
IMC							
Obesos	1444	5158	0.156	0.041-0.271	0.0081	68.8	<0.001
No obesos	5093	16345	0.031	-0.016-0.077	0.1971	43.3	0.002

DME: Desviación media estandarizada para IMC entre individuos portadores de 12Ala y Pro12Pro (modelo dominante). *: *P* <0.05 después de corregir por múltiples comparaciones Benjamin-Hochberg

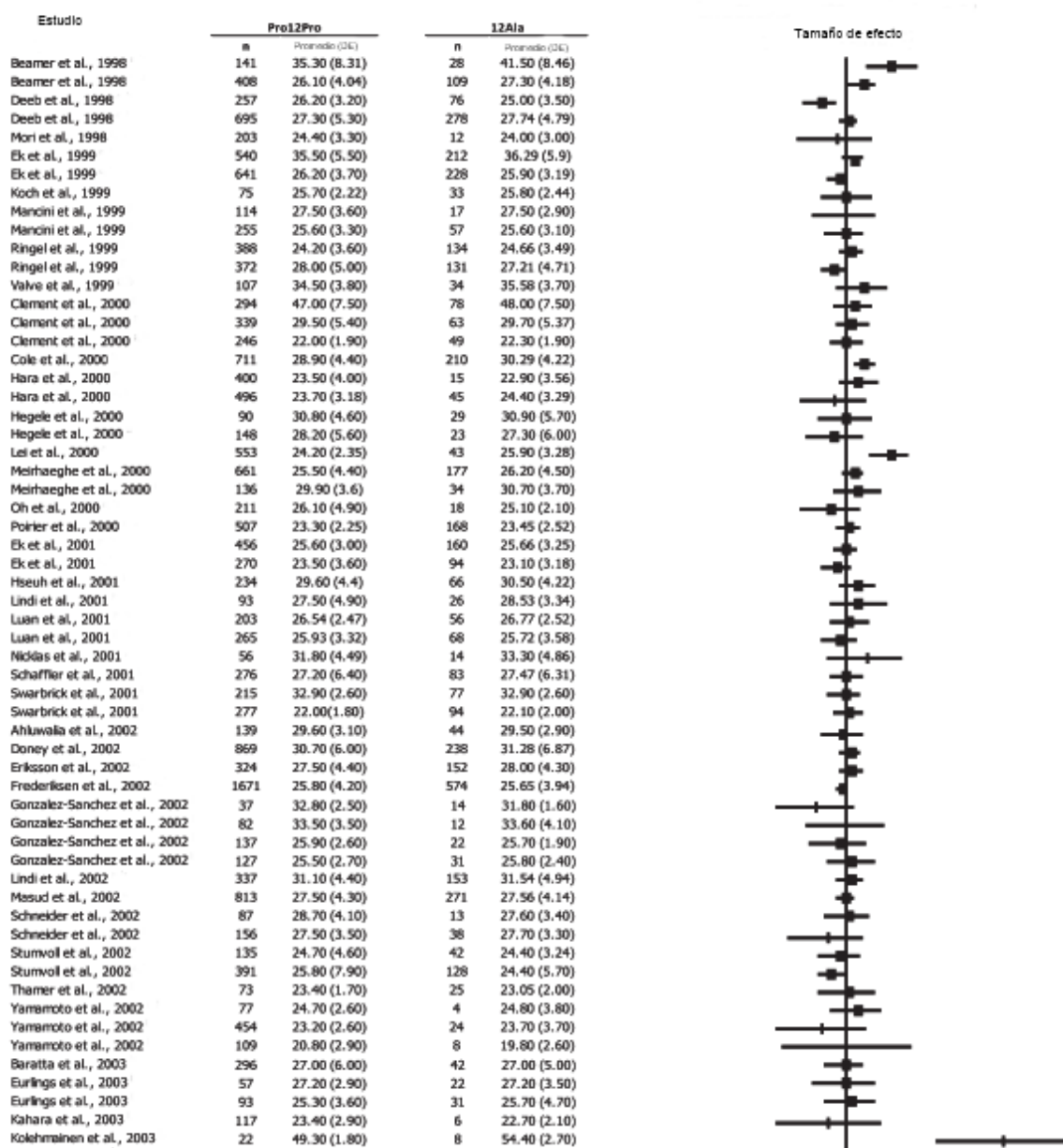


Figura B1. Meta-análisis para *PPARG2* Pro12Ala en 46092 individuos, analizando el tamaño de efecto hacia el IMC. Modificado de *Galbete et al., 2013*.

Lindi et al., 2003	114	26.40 (3.00)	36	26.90 (2.50)
Müller et al., 2003	678	36.80 (7.80)	117	34.20 (7.57)
Poulsen et al., 2003	161	25.90 (5.08)	47	25.00 (4.11)
Poulsen et al., 2003	268	25.70 (4.91)	77	25.51 (3.51)
Robitaille et al., 2003	586	26.90 (7.20)	134	28.20 (7.00)
Rosmond et al., 2003	186	25.90 (3.40)	82	26.84 (4.86)
Thamer et al., 2003	500	26.70 (6.71)	148	26.50 (6.06)
Andrukomyte et al., 2004	592	30.65 (4.00)	178	31.11 (4.45)
Buzzetti et al., 2004	1008	32.80 (9.00)	207	32.40 (10.00)
Franks et al., 2004	86	27.00 (4.08)	27	27.80 (3.33)
Franks et al., 2004	114	26.90 (5.55)	26	25.50 (4.59)
Franks et al., 2004	91	26.90 (3.43)	22	26.50 (3.80)
Franks et al., 2004	108	25.60 (4.36)	32	25.90 (3.85)
Kim et al., 2004	977	25.46 (4.06)	74	26.64 (4.90)
Phajjanakdi et al., 2004	208	25.70 (4.40)	103	26.03 (4.26)
Pisabarro et al., 2004	39	32.60 (7.10)	6	25.80 (3.50)
Tai et al., 2004	2796	23.50 (6.87)	284	24.12 (4.72)
Tai et al., 2004	499	25.66 (7.60)	39	25.78 (4.81)
Tai et al., 2004	374	26.99 (7.74)	46	27.48 (5.70)
Takata et al., 2004	139	22.90 (3.20)	7	22.70 (3.10)
Takata et al., 2004	90	19.80 (1.90)	11	19.10 (1.40)
Barbieri et al., 2005	362	25.00(2.90)	67	23.50 (2.60)
Danawati et al., 2005	196	22.60 (3.60)	7	26.70 (4.60)
Danawati et al., 2005	330	23.70 (3.40)	7	25.90 (5.50)
Fornage et al., 2005	1765	25.30 (4.20)	79	24.30 (5.33)
Fornage et al., 2005	1581	23.50 (3.85)	473	24.20 (4.35)
Ghousasni et al., 2005	673	23.61 (3.63)	192	24.02 (3.60)
Ghousasni et al., 2005	397	40.82 (8.37)	110	40.08 (7.34)
Meirhaeghe et al., 2005	893	26.50 (5.00)	240	27.00 (5.20)
Mousavinasab et al., 2005	173	26.30 (3.80)	79	26.50 (5.00)
Ostergård et al., 2005	61	25.70 (2.70)	18	25.90 (2.20)
Rhee et al., 2005	226	23.99 (2.39)	27	24.98 (2.86)
Tanko et al., 2005	1088	26.10 (2.80)	386	26.09 (3.90)
Weiss et al., 2005	24	27.00 (4.09)	8	29.00 (2.83)
Weiss et al., 2005	37	29.00 (6.08)	4	28.00 (4.00)
Stefanski et al., 2006	154	34.00 (3.70)	60	34.60 (3.80)
Canizales-Quinteros et al., 2007	105	25.40 (3.10)	26	27.00 (5.00)
Canizales-Quinteros et al., 2007	76	27.00 (5.00)	32	29.50 (5.50)
Helwig et al., 2007	515	27.36 (4.08)	193	27.54 (4.33)
Kim et al., 2007	115	24.44 (2.89)	14	25.81 (4.66)
Mattevi et al., 2007	130	26.20 (4.56)	23	28.30 (5.28)
Mattevi et al., 2007	153	25.70 (4.95)	29	25.50 (4.31)
Vaccaro et al., 2007	301	31.30 (5.80)	42	33.60 (7.1)
Morini et al., 2008	501	25.30 (4.40)	65	26.00 (5.20)
Ben Ali et al., 2009	197	43.24 (5.70)	18	43.14 (7.40)
Ben Ali et al., 2009	151	34.55 (4.50)	21	37.67 (5.90)
Eraqat et al., 2009	179	31.50 (6.20)	23	31.50 (6.70)
Milawicz et al., 2009	222	27.20 (4.70)	96	28.06 (4.90)
Razquin et al., 2009	837	29.30 (3.30)	138	29.20 (3.20)
Este estudio	814	25.70 (3.20)	165	26.20 (3.30)
TOTAL	39806		9286	

Prueba de heterogeneidad $Q_h = 235.36$, $I^2 = 54.1\%$, $p < 0.001$

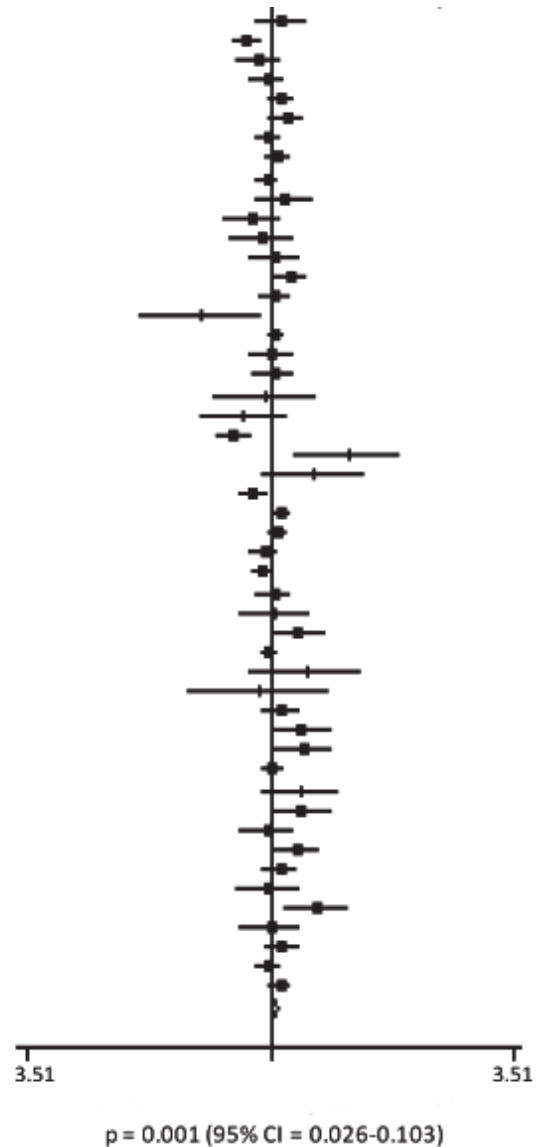


Figura B1. Continuación del meta-análisis para *PPARG2* Pro12Ala en 46092 individuos, analizando el tamaño de efecto hacia el IMC. Modificado de Galbete et al., 2013.

Tabla B2. Características de los estudios considerados para meta-análisis de asociación de *PPARG2* Pro12Ala con DT2

Primer autor	Año	Población	Casos (n)	Controles (n)
Mori	2001	Asiática	608	1024
Herrmann	2002	Caucásica	197	203
Caramori	2003	Caucásica	104	212
Wu	2004	Asiática	220	108
Maeda	2004	Asiática	61	79
Pollex	2007	Caucásica	97	62
Erdogan	2007	Asiática	43	48
Wei	2008	Asiática	82	99
Li	2008	Asiática	165	94
Wu	2009	Asiática	175	214
De Cosmo	2009	Caucásica	93	1026
Liu	2010	Asiática	532	228
Lapice	2010	Caucásica	55	695
Zhu	2011	Asiática	41	37
De Cosmo 1	2011	Caucásica	21	580
De Cosmo 2	2011	Caucásica	254	369
De Cosmo 3	2011	Caucásica	232	482
Zhang	2012	Asiática	141	255
Bhaskar	2013	Asiática	54	67
Azab	2014	Caucásica	25	45

Todos los estudios fueron realizados en adultos de ambos sexo y estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg. Modificado de *Ding et al., 2015*.

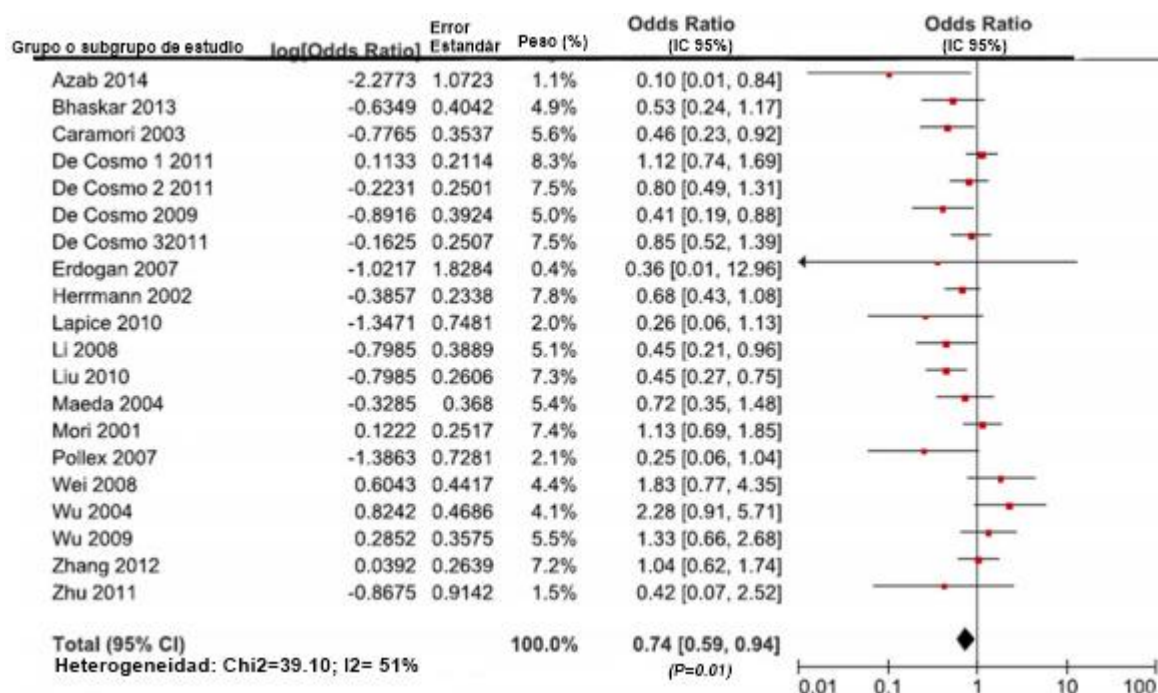


Figura B2. Meta-análisis de la variante *PPARG2* Pro12Ala y su asociación con DT2. Modificado de *Ding et al., 2015*

Anexo C: ENPP1 (rs7754561)

Tabla C1. Características incluidas en el meta-análisis de ENPP1 (rs1044498) con DT2

Estudio	País	Grupo	N	Género (M/F)	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	FAM	EHW <i>P</i>
Baratta, 2008	Italia	Caso	475	127/348	37.2±0.5	≥30	0.169	0.592
		Control	289	138/151	36.7±0.7	<30	0.166	0.663
Bochenski, 2006	Polonia	Caso	398	N.D.	N.D.	N.D.	0.131	0.595
		Control	398	N.D.	N.D.	N.D.	0.116	0.738
Cauchi 2008	Francia y Suiza	Caso	2788	N.D.	N.D.	≥30	0.156	0.014
		Control	4321	N.D.	N.D.	<30	0.151	0.294
Grarup 2006	Dinamarca	Caso	969	N.D.	N.D.	≥30	0.131	0.884
		Control	2582	N.D.	N.D.	<25	0.129	0.476
Lyon 2006	Estados Unidos y Polonia	Caso	1918	886/1032	56.5±8.9	35.0±3.4	0.14	N.D.
		Control	955	439/516	56.6±9.4	21.5±0.8	0.15	N.D.
Matsuoka 2006	Estados Unidos	Caso	329	194/135	48.9±9.6	38.7±4.8	0.175	0.008
		Control	341	236/105	47.5±11.0	21.6±0.5	0.227	0.619
Meyre 2005	Francia	Caso	680	N.D.	45.8±12.0	47.4±7.4	0.166	0.085
		Control	623	N.D.	50.9±12.7	22.9±2.3	0.132	0.328
Meyre 2007	Francia	Caso	934	N.D.	N.D.	≥30	0.159	0.118
		Control	2005	N.D.	N.D.	<27	0.155	0.196
Peeters 2009	Bélgica	Caso	1078	469/609	42.6±0.4	38.2±0.2	0.136	0.021
		Control	323	100/223	35.9±0.4	22.1±0.1	0.111	0.264
Weedon 2006	Reino Unido	Caso	1803	N.D.	N.D.	≥30	0.135	N.D.
		Control	1115	N.D.	N.D.	<25	0.135	N.D.

IMC: Índice de Masa Corporal, EHW: Equilibrio de Hardy-Weinberg; ND: no disponible
Modificado de *Alves et al., 2015*.

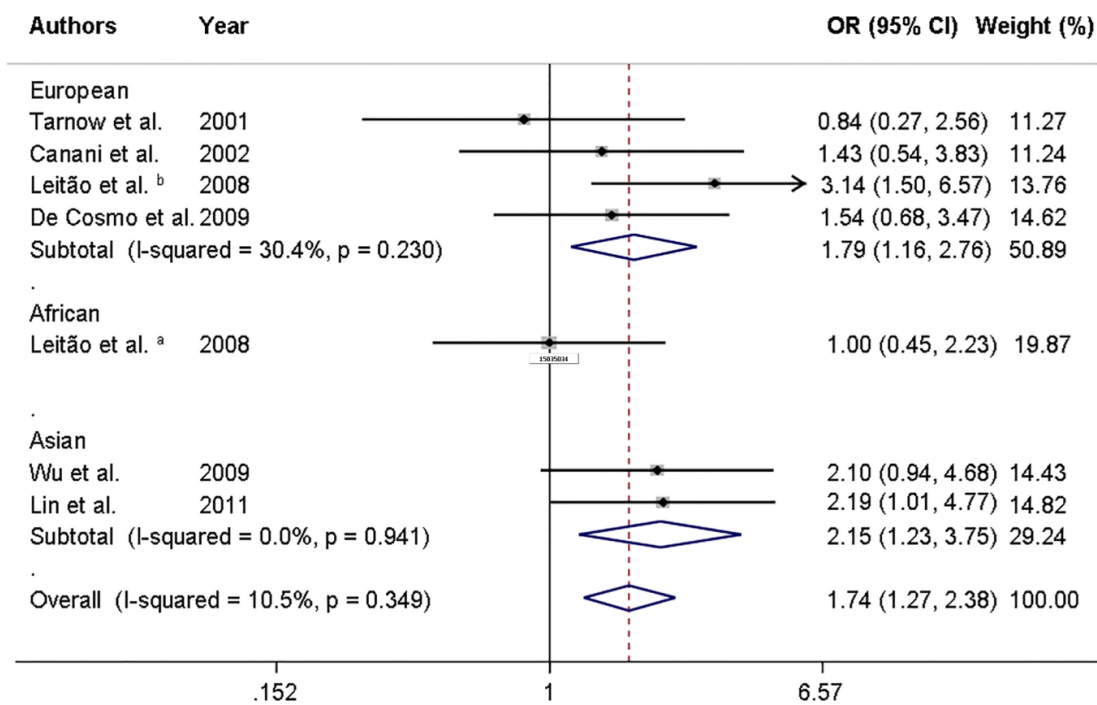


Figura C1. Meta-análisis para asociación de *ENPP1* K121Q y diabetes, modelo aditivo. Modificado de *Alves et al.*, 2015.

Anexo D: *PCSK1* (rs6232)

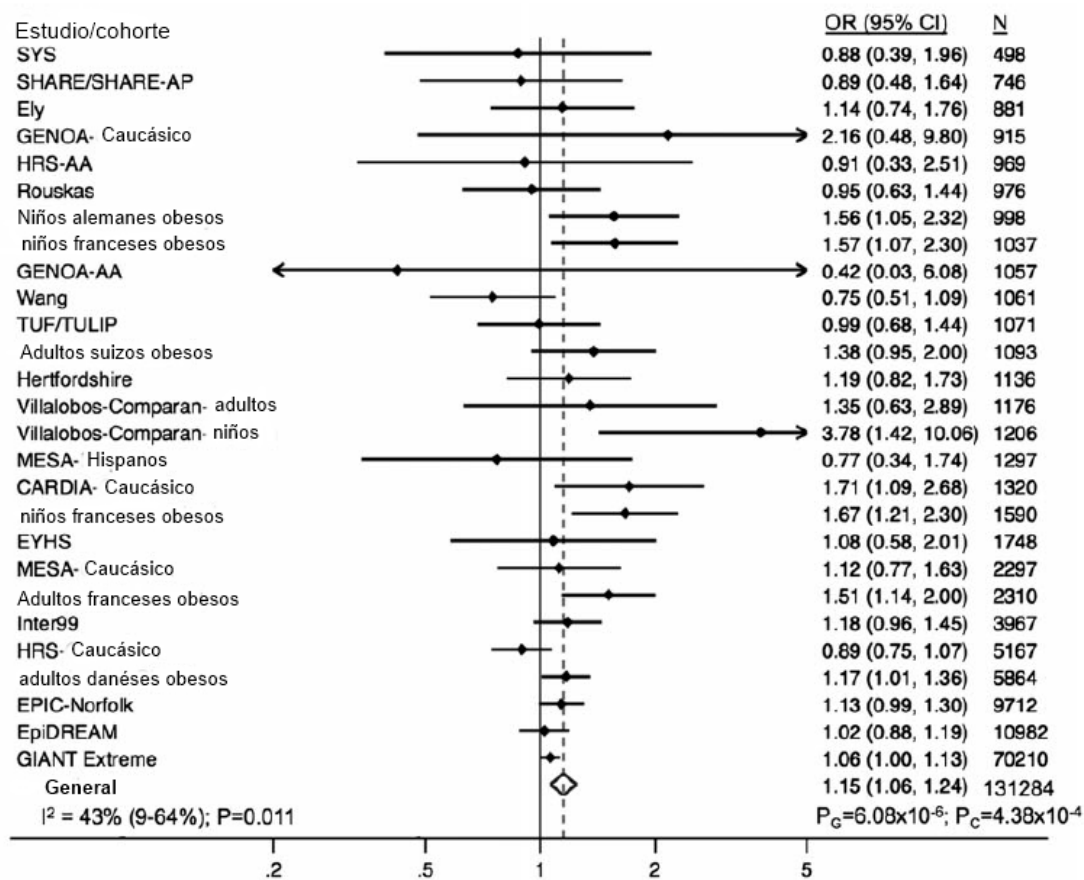


Figura D1. Asociación de *PCSK1* rs6232 con obesidad. Modificado de *Nead et al.*, 2015.

Anexo E: *FTO* y tercer etapa de GWAS

Tabla E1. Estudios independientes en casos y controles de obesidad

Estudio	SNP	N	Casos	Controles	Frecuencia genotípica		Modelo aditivo (b)		
					casos	Controles	OR	(IC 95%)	P
Estudio inicial	rs1421085	3278	867	2411	0.52	0.41	1.56	(1.40-1.75)	7.6x10 ⁻¹⁶
	rs17817449	3273	873	2400	0.51	0.40	1.56	(1.40-1.75)	1.44x10 ⁻¹⁵
Estudio en adultos suizos	rs1421085	1018	504	514	0.52	0.46	1.26	(1.07-1.49)	0.0032
	rs17817449	1035	516	519	0.50	0.47	1.21	(1.02-1.43)	0.01
Niños Franceses con obesidad clase I	rs1421085	1681	702	979	0.48	0.41	1.28	(1.11-1.47)	2x10 ⁻⁵
	rs17817449	1683	693	990	0.47	0.40	1.25	(1.09-1.44)	5x10 ⁻⁴
Niños Franceses con obesidad clase II	rs1421085	1001	482	519	0.51	0.40	1.47	(1.23-1.75)	1.17x10 ⁻⁵
	rs17817449	1010	485	525	0.51	0.40	1.52	(1.28-1.81)	1.82x10 ⁻⁶
Niños Alemanes con obesidad	rs1421085	982	283	699	0.53	0.40	1.69	(1.38-2.06)	3.46x10 ⁻⁷
	rs17817449	972	281	691	0.54	0.42	1.65	(1.35-2.01)	1.23x10 ⁻⁶

OR= Odds ratio,

Modificado de Dina et al., 2007

Tabla E2. Resultados obtenidos durante la tercera etapa de descubrimiento de GWAS

Ubicación	SNP	Alelo de prueba	Estudio de descubrimiento		de Estudio de replicación		de Estudio combinado		Gen cercano
			Efecto	P	efecto	P	Efecto (SEM)	P	
1p31	rs3101336	G	4.56	1.1×10^{-7}	3.01	1.8×10^{-5}	3.67 (0.55)	2.5×10^{-11}	NEGR1
16p11	rs7498665	G	4.25	1.7×10^{-6}	3.53	2.6×10^{-6}	3.63 (0.58)	3.2×10^{-10}	SH2B1
11p14	rs6265	G	5.67	7.2×10^{-6}	3.64	9.9×10^{-6}	4.58 (0.73)	5.1×10^{-10}	BDNF
12q13	rs7138803	A	4.89	9.6×10^{-7}	1.96	0.0051	3.28 (0.62)	1.2×10^{-7}	FAIM2 BCDIN3D
19q13	rs29941	C	4.25	5.6×10^{-6}	4.01	1.3×10^{-7}	4.18 (0.61)	7.3×10^{-12}	KCTD15

Modificado de Thorleifsson et al., 2009.

Anexo F: MC4R (rs17782313)

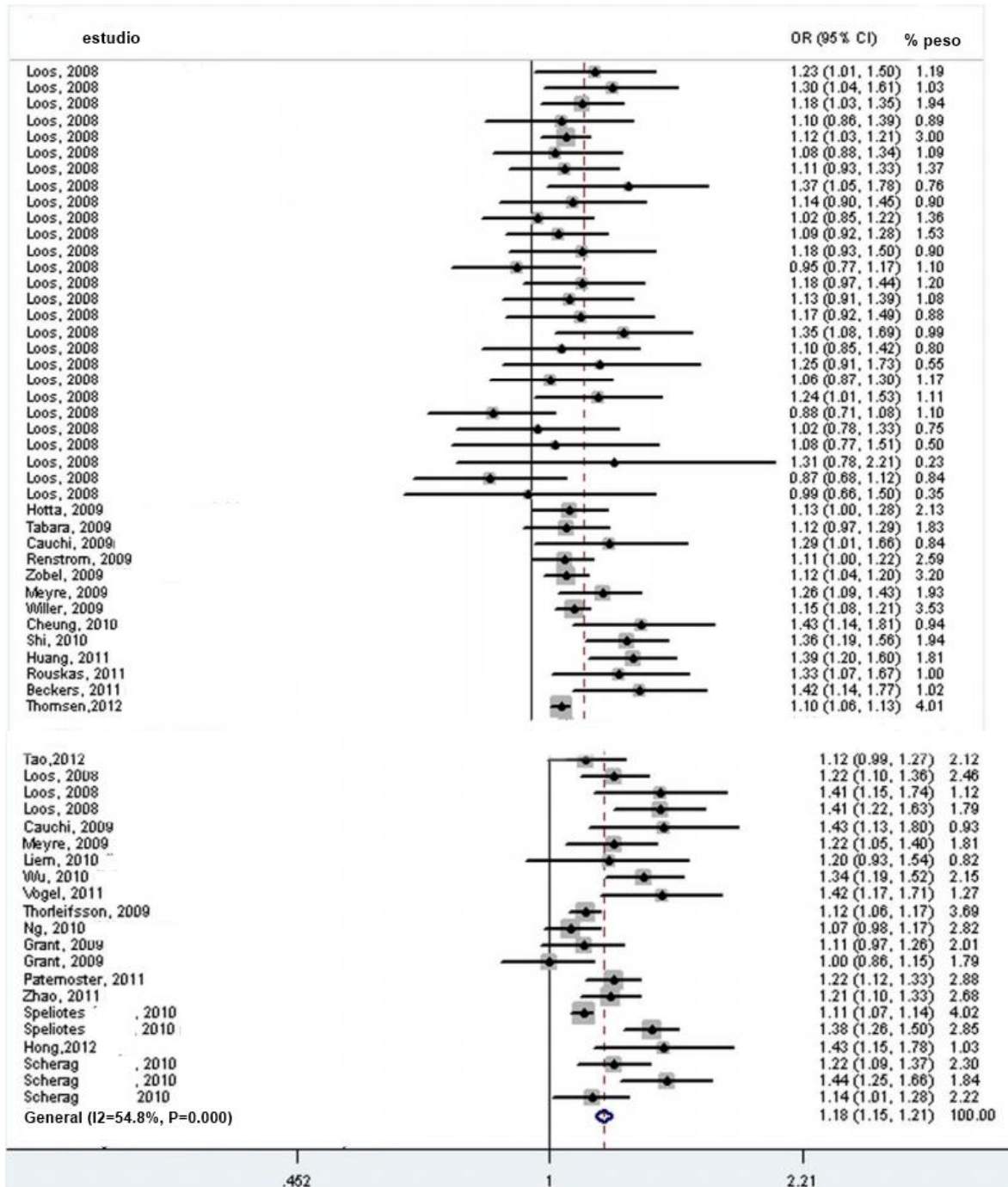


Figura F.1. Meta-análisis de MC4R (rs712243633). Modificado de Xi et al., 2012

REFERENCIAS

1. Acuña-Alonzo, V., Flores-Dorantes, T., Kruit, J., *et al.*, A Functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in native americans. *Human Molecular Genetics*, 2010; 19(14), 2877-2885.
2. Adamski, J., Genome-wide association studies with metabolomics, *Genome Medicine*, 2012, 3:34
3. Aguilar-Salinas, C.A., Canizales-Quinteros, S., Rojas-Martínez, *et al.*, Hypoalphalipoproteinemia in the populations with Native American origin: an opportunity to assess the interaction of genes and environment. *Current Opinion in Lipidology*, 2009; 20, 92–97.
4. Aguilar-Valle, A., Inoue, W., Rummel, C., Luheshi, G., Obesity, adipokines and neuroinflammation, *Neuropharmacology*, 2015; 96 (2), 124-134.
5. Ahima, R.S., Metabolic actions of adipocyte hormones: focus on adiponectin, *Obesity (Silver Spring, Md)*, 2006; 14(1): 9S-15S.
6. Ahn C. Sample size and power estimation in case-control genetic association studies. *Genomics Inform* 2006; 4:51-56.
7. Albuquerque, D., Stice, E., Rodríguez-L, R., *et al.*, Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective, *Molecular Genetics and Genomics*, 2015,
8. Apal Sammy, Y.D., Mohamed, Z., Obesity and genomics: role of technology in unraveling the complex genetic architecture of obesity, *Human Genetics*, 2015; 134: 361-374.
9. Apal Sammy, Y.D., Moy, F.M., Rampal, S., Bulgba, A., Mohamed, Z., Genetic associations of the INSIG2 rs7566605 polymorphism with obesity-related metabolic traits in Malaysian Malays, *Genetics and molecular research*, 2014; 13 (3): 4904-4910.
10. Balderas-Rentería, D; Balderas-Rentería, I., Diabetes, obesidad y síndrome metabólico: un abordaje multidisciplinario, editorial manual moderno, 2015; cap 3: control clínico integral del sobrepeso y la obesidad.
11. Bamshad, M., Wooding, S.P., Signatures of natural selection in the human genome, *Nature reviews genetics*, 2003; 4(2): 99-111.
12. Benjannet, S., Reudelhuber, T., Mercure, C., *et al.*, Proprotein conversion is determined by a multiplicity of factors including convertase processing, *The Journal of biological chemistry*, 1992; 267(16): 11417-11423.
13. Benjannet, S., Rondeau, N., Day, R., *et al.*, PC1 and PC2 are proprotein convertases capable of cleaving proopiomelanocortin at distinct pairs of basic residues, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, 1991; 88(9): 3564-3568.
14. Benzinou, M., Creemers, J.W.M., Choquet, H., *et al.*, Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity, *Nature Genetics*, 2008; 40: 943-945.
15. Blázquez-Fernández, E., Fundamentos moleculares de la medicina, *Real Academia Nacional de Medicina*, 2007, cap. bases genéticas de la obesidad: 75-97.

16. Boss, O., Samec, S., Dulloo, A., Seydoux, J., Muzzin, P., Giacobino, J.P., Uncoupling protein-3, a new member of the mitochondrial carrier family with tissue specific expression, *Federation of European Biochemical Societies*, 1997; 408: 39-42.
17. Bozaoglu, K., Attard, C., Kulkarni, H., *et al.*, Plasma levels of soluble interleukin 1 receptor accessory protein are reduced in obesity, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014; 99(9): 3435-3443.
18. Bressler, J., Fornage, M., Hanis, C.L., *et al.*, The *INSIG2* rs7566605 genetic variant does not play a major role in obesity in a sample of 24,722 individuals from four cohorts, *BMC Medical Genetics*, 2009; 10:56.
19. Busiello, R., Savarese, S., Lombardi, A., Mitochondrial uncoupling proteins and energy metabolism, *The journal frontiers in physiology*, 2015; 6:36
20. Canizales-Quinteros, S. Aspectos Genéticos de la obesidad humana, *Revista de endocrinología y nutrición*, 2008; 16(1), 9-15.
21. Canizales-Quinteros, S., Aguilar-Salinas, C.A., Ortiz-López, M.G., *et al.*, Association of PPAR γ 2 Pro12Ala Variant with larger body mass index in mestizo and amerindian population of Mexico, *Human Biology*, 2007; 79(1): 111-119.
22. Carlson, C.S., Eberle, M.A., Kruglyak, L., Nickerson, D.A., Mapping complex disease loci in whole-genome association studies, *Nature*, 2004; 429: 446-452.
23. Castañeda, L., Castañeda, A., Rodríguez-Arnaiz, R., De la genética a la genómica, *Revista Fuente*, 2009; 1(1): 7-12.
24. Cauchi, S., Choquet, H., Gutiérrez-Aguilar, R., *et al.*, Effects of TCF7L2 polymorphisms on obesity in european populations, *Obesity*, 2008; 16: 476-482.
25. Cecil J.E., Tavendale R., Watt P., Hetherington M.M., Palmer CAN. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *New England Journal Medicine*. 2008; 359: 2558–66.
26. Cerda, J., Vera, C., Rada, G., Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos, *Revista médica de Chile*, 2013; 141: 1329-1335.
27. Cervantes-Peredo, A., López-López, M., Bases Moleculares de la herencia, *Genética clínica diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*, Editorial el Manual moderno, 2001; 2: 5-71.
28. Challis, B.G., Pritchard, L.E., Creemers, *et al.*, A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility in early-onset obesity through a novel molecular mechanism, *Human molecular genetics*, 2002; 11 (17): 1997-2004.
29. Chambers, J.C., Speliotes, E.K., Zabaneh, D., *et al.*, Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance, *Nature Genetics*, 2008; 40: 716-718.
30. Chávez, S., Sierra M., Genética y obesidad, *Revista hospital Juárez de México*, 2011, 78(4): 230-239.
31. Chalmers, I., Hedges, L.V., Cooper, H., A brief history of research synthesis, *Evaluation and the health professions*, 2002; 25: 12-37.

32. Chapman, J.M., Cooper, J.D., Todd, J.A., Clayton, D.G., Detecting disease association due linkage disequilibrium using haplotype tags: a class of test and the determinants of statistical power, *Human Heredity*, 2003; 56 (1-3): 18-21.
33. Cioffi, F., Senese, R., de Lange, P., Goglia, F., Lanni, A., Lombardi, A., Uncoupling proteins: a complex journey to function discovery, *Biofactors*, 2009; 35: 417-428.
34. Clayton, D.G., Walker, N.M., Smyth, D.J., *et al.*, Population structure, differential bias and genomic control in a large-scale, case-control association study, *Nature genetics*, 2005; 37(11): 1243-1246.
35. Comuzzie, A.G., Funahashi, T., Sonnenberg, G., *et al.*, The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome, *Journal clinical endocrinology and metabolism.*, 2001; 86(9): 4321-4325.
36. Cordell, H.J., Clayton, D.G., Genetic association studies, *Lancet*, 2005; 366(9491): 1121-1131.
37. Cossrow, N. and Falkner, B., Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004; 89, 2590– 2594.
38. Creemers, J.W.M., Choquet, H., Stijnen, P., *et al.*, Heterozygous mutations causing partial prohormona convertasa 1 deficiency contribute to human obesity, *Diabetes*, 2012; 61:383-390.
39. Cruz, M., García-Mena, J., López-Orduña, E., Valladares, *et al.*, Genes candidatos como posibles marcadores de susceptibilidad a diabetes tipo 2, *Revista de Educación Bioquímica*, 2005; 24(3,4): 81-86.
40. Danielzik, S., Langnase, K., Mast, M., Spethmann, C., Muller, MJ, Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5–7 year old children. *European Journal Nutrition*, 2002; 41(3):132–138
41. Day FR, Loos RJ. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies, *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 2011; 4:222–38.
42. Day, F.R., Loos, R.J.F., Developments in obesity Genetics in the Era of Genome-Wide Association Studies, *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 2011; 4:22-238.
43. De Luis, D.A., Aller, R., Izaola, O., González-Sagrado, M., Conde, R., Ruiz-Mambrilla, M., Relación del polimorfismo -55CT del gen UCP3 con la pérdida de peso y los cambios metabólicos tras una dieta hipocalórica rica en ácidos graos poliinsaturados en pacientes obesos, *Nutrición hospitalaria*, 2012; 27(4): 1190-1195.
44. Delrue, M.A., *et al.*, Fat chance: genetic síndromes with obesity, *Clinical Genetics*, 2004: 66(2).
45. DeMenna, J., Puppala, S., Chittoor, G., *et al.*, Association of common genetic variants with diabetes and metabolic syndrome related traits in the Arizona insulin resistance registry: a focus on Mexican American families in the southwest, *Human Heredity*, 2014; 78:47-58.
46. Díaz, P., Fernández, P., Cálculo del poder estadístico de un estudio, Cadena atención primaria, 2003; 10: 59-63.

47. Dina C., *et al.*, Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity, *Nature Genetics*, 2007; 39:724–726.
48. Ding, J., Zhu, C., Mei, X., Zhou, Y., Feng, B., Guo, Z., Peroxisome proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala polymorphism decrease the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes: a meta analysis., *International journal of clinical and experimental medicine*, 2015; 8(5): 7655-7660.
49. Dong, W., Seidel, B., Marcinkiewicz, M., *et al.*, Cellular localization of the prohormona convertases in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei: selective regulation of PC1 in corticotrophin-releasing hormone parvocellular neurons mediated by glucocorticoids, *The journal of neuroscience*, 1997; 17(2): 563-575.
50. Dong, X.Y., Tang, S.Q., Insulin-induced gene: a new regulator in lipid metabolism, *Peptides*, 2010; 31: 2145-2150.
51. El-Sayed, J., Froguel, P., from obesity genetics to the future of personalized obesity therapy, *Nature Reviews Endocrinology*, 9, 2013, 402-413.
52. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, Resultados Nacionales 2012, Instituto Nacional de salud pública, 2012 <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales2Ed.pdf> páginas 87-88; 162, 175, 179
53. Fall, T., Ingelsson, E., Genome wide association studies for obesity and metabolic syndrome, *Molecular and celular endocrinology*, 2014; 382: 740-757.
54. Fan, W., Boston, B.A., Kesterson, R.A., Hruby, V.J., Cone, R.D., Role of melanocortinerbic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome, *Nature*, 1997; 385: 165-168.
55. Farooqi, I.S., Volders, K., Stanhope, R., *et al.*, Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3, *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2007; 92(9): 3369-3373.
56. Farooqi, I.S., Keogh, J.M., Yeo, G.S., Lank, E.J., Cheetham, T., O'Rahilly, S., Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene, *The New England journal of medicine*, 2003; 348: 1085-1095.
57. Farooqi, I.S., Wangensteen, T., Collins, S., *et al.*, Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor, *New England Journal Med.*, 2007; 356: 237-247.
58. Feingold, E., Methods for linkage analysis of quantitative traits loci in humans, *Theoretical population biology*, 2001; 60: 167-180.
59. Feng, S., Wang, S., Chen, C-C, Lan, L., GWAPower: a statistical power calculation software for genome-wide association studies with quantitative traits, *BMC Genetics*, 2011; 12:12.
60. Flores-Alfaro, E, Burguete-García, A.I., Salazar-Martínez, E., Diseños de investigación en epidemiología genética, *Revista panamericana de salud pública*, 2012; 31(1): 88-94.
61. Frank, G., Fox, J., Candela, N., *et al.*, Severe obesity and diabetes insipidus in a patient with PCSK1 deficiency., *Molecular Genetics and Metabolism*, 2013., 110, 191-194.

62. Frayling, M.T., *et al.*, A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity, *Science*, 2007; 316: 889-894.
63. Frazer, K.A., *et al.*, human genetic variation and its contribution to complex traits, *Nature reviews genetics*, 2009; 10(4): 241-251.
64. Fresinmeyer, M.D., *et al.*, Genetic risk factors for BMI and obesity in an ethnically diverse population: results from the population architecture using genomics and epidemiology (PAGE) study. *Obesity (silver spring)*, 2013; 21:835-846.
65. Gabriel, S.B., Schaffner, S.F., Nquyen, H., *et al.*, the structure of haplotype blocks in the human genome, *Science*, 2002; 296(5576): 2225-2229.
66. Gamboa-Meléndez, M.A., Huertas-Chagoya, A., Moreno-Macías, H., *et al.*, Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the mexican mestizo population, *Diabetes*, 61; 2012, 3314.
67. Galbete, C., Toledo, E., Martínez-González, M.A., *et al.*, Pro12ala variant of the PPAR2 gene increases body mass index: an update meta-analysis encompassing 49092 subjects., *Obesity*, 2013; 21: 1486-1495.
68. Goldstein, J.L., Brown, M.S., Regulation of the mevalonate pathway, *Nature*, 1990; 343: 425-430.
69. Gómez, R., Conde, J., Gómez-Reino, J.J., Lago, F., Gualillo, O., las adipocinas: mediadores emergentes de la respuesta inmune y de la inflamación, *Reumatología clínica*, 2009; 5(S1): 6-12.
70. Gómez-Pérez FJ, Rojas R, Villalpando S, *et al.*, *Salud Pública México*, 2010; 52 (1): S54-S63
71. Gómez-Rinesi, J.F., Epidemiología clínica: Riesgo, *Revista de Posgrado de la Cátedra*, 2001; 113:5-14.
72. González-Sánchez, J.L., Martínez-Larrad, M.T., Serrano-Ríos, M., Bases genéticas de la obesidad, *Fundamentos moleculares de la medicina II*, Real Academia nacional de medicina, 2007, España, capítulo 4: 75-98.
73. Guo, Y., Lanktree, M.B., Taylor, K.C., Hakonsarson, H., *et al.*, Gene-centric meta-analyses of 108912 individuals confirm known body mass index loci and reveal three novel signals, *Human Molecular Genetics*, 2013; 22: 184-201.
74. Gutiérrez-Aguilar, R., Kim, D-H., Woods, S., Seeley, R., Expression of new loci associated with obesity in diet-induced obese rats: from genetics to physiology, *Obesity*, 2011; doi:10.1038/oby.2011.236
75. Gutiérrez-Aguilar, R., Kim, D-H., Casimir, M., *et al.*, the role of the transcription factor ETV5 in insulin exocytosis, *Diabetologia*, 2013; DOI 10.1007/s00125-013-3096-5.
76. Gutiérrez J.P., Rivera-Dommarco J., Shamah-Levy T., *et al.*, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, Mexico: *Instituto Nacional de Salud Pública*, 2012.
77. Guzman-Ornelas, M.O., Chavarria-Avila, E., Munoz-Valle, J.F., *et al.*, A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in native americans, *Human Molecular Genetics*, 2010; 19(14):2877-2885.

78. Halsall DJ, Luan J, Saker P, *et al.*, uncoupling protein 3 genetic variants in human obesity: the c-55t promoter polymorphism is negatively correlated with body mass index in a UK Caucasian population, *International Journal of Obesity Related and Metabolism Disorders*, 2001; 25: 472-7.
79. Hardy, R., Wills, A.K., Wong, A., Ells, *et al.*, Life course variation in the associations between FTO and MC4R gene variants and body size., *Human Molecular Genetics*, 2010; 79: 545-552.
80. Hassink, S., Obesidad Infantil: Prevención, intervenciones y tratamiento en atención primaria, *Editorial Medica panamericana*, España, 2010; Capítulo 1 Obesidad infantil: visión global, página 3.
81. Heard-Costa, N.L., Zillikens, M.C., Monda, K.L., *et al.*, NRXN3 is a novel locus for waist circumference a genome-wide association study from the CHARGE Consortium, *PLoS Genetics*, 2009; 5:e1000539.
82. Hebebrand, J., Hinney, A., Knoll, N., Volckmar, AL., Scherag, A., Molecular Genetic Aspects of weight regulation, *Deutsches Arzteblatt International*, 2013; 110(19): 338-344.
83. Heid, I.M., Jackson, A.U., Randall, J.C., *et al.*, Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution, *Nature Genetics*, 2010; 42: 949-960.
84. Hindorf, L.A., Sethupathy, P., Junkis, H.A., *et al.*, Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009; 106 (23): 9362-9367.
85. Hong, E.P., Park, J.W., Sample size and statistical power calculation in genetic association studies, *Genomics and Informatics*, 2012; 10(2): 117-122.
86. Huertas-Vázquez, A., Plaisier, C., Weissglas-Volkov, D., *et al.*, TCF7L2 is associated with high serum triacylglycerol and differentially expressed in adipose tissue in families with familial combined hyperlipidaemia, *Diabetologia*, 2008; 51:62-69.
87. Huszar, D., Lynch, C.A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J.H., fang, Q., Berkemeier, L.R., targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice, *Cell*, 1997; 88:131-141.
88. Instituto mexicano para la competitividad, Kilos de más, pesos de menos. Los costos de la obesidad en México, http://imco.org.mx/wp-content/uploads/2015/01/20150127_ObesidadEnMexico_DocumentoCompleto.pdf Enero, 2015.
89. Jameson, J.L., Kopp, P., Principios de genética humana, Harrison principios de medicina interna, 18ª edición, 2012, *McGraw-Hill Medical*, capítulo 61
90. Johnson, G.C., Esposito, L., Barratt, B.J., *et al.*, Haplotype tagging for the identification of common disease genes, *Nature genetics*, 2001; 29(2): 233-237.
91. Jowett, J., Curran, J., Johnson, M., *et al.*, Genetic Variation at the FTO locus influences RBL2 gene expression, *Diabetes*, 2010; 59: 726-732.
92. Jurvansuu, J., *et al.*, Transmembrane protein 18 enhances the tropism of neural stem cells for glioma cells, *Cancer Research*. 2008; 68: 4614-4622.

93. Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, *et al.*, A link between FTO, ghrelin, and impaired brain foodcue responsivity. *The Journal of Clinical Investigation*, 2013; 123(8): 3539-3551 Invest 123:3539–3551.
94. Kelley, J.M., Genética compleja: su influencia en la biología molecular y en la enfermedad, *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2007; 18(4): 306-312.
95. Ko, A., Cantor, R., Weissglas-Volkov, D., *et al.*, Amerindian-specific regions under positive selection harbour new lipid variants in latinos. *Nature communications*, 2014., DOI: 10.1038/ncomms4983
96. Laird, N.M., Lange, C., the Fundamentals of Modern Statistical Genetics, 1st Edition XIV, 2011: 226 p.
97. Lalouel, J-M., Rohrwasser, A., Poder y replicación de los estudios de casos y controles, *American Journal of Hypertension*, 2002; 4: 315-320.
98. Laouel, J.M., Rohrwasser, A., Poder y replicación de los estudios de casos y controles, *American Journal of Hematology*, 2002; 4:315-320.
99. Laurie C.C., Doheny K.F., Mirel D.B., *et al.*, Quality control and quality assurance in genotypic data for genome-wide association studies, *Genetic Epidemiology*, 2010; 34: 591-602.
100. León-Mimila, P., Villamil-Ramírez, H., Villalobos-Comparán, *et al.*, Contribution of Common Genetic Variants to Obesity and Related Traits in Mexican Children and Adults, *PLoS ONE*, 2013; 8(8): e70640.
101. Loos, R.J., Lindgren, C.M., Li, S., *et al.*, Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature Genetics*, 2008; 40:768-775.
102. Loos, R.J., Yeo, G., The bigger picture of FTO the first GWAS identified obesity gene, *Nature Reviews Endocrinology*, 2014; 10(1): 51–61
103. Lorenzo, C., Serrano-Rios, M., Martinez-Larrad, M.T., *et al.*, Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in Mexican-origin populations The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study, and the Mexico City Diabetes Study, *Diabetes Care*, 2001; 24: 2059–2064.
104. Lu, Y., Loos, R.J.F., Obesity genomics: assessing the transferability of susceptibility loci across diverse populations, *Genome Medicine*, 2013; 5:55
105. Luan J, Browne P.O., Harding A.H., *et al.*, Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus, *Diabetes*, 2001; 50: 686-9.
106. Lu, J. F., Zhou, Y., Huang, G. H., *et al.*, Association of ADIPOQ polymorphisms with obesity risk: a meta-analysis. *Human immunology*, 2014; 75(10): 1062-1068.
107. Mackevics, V., Heid, I.M., Wagner, S.A., *et al.*, The adiponectin gene is associated with adiponectin levels but not with characteristic of the insulin resistance syndrome in healthy Caucasians, *European Journal of Human Genetics.*, 2006; 14(3): 349-356.
108. Mamun, A., O'Callaghan, M., Calaway, L., Najman, J., Lawlor, Associations of gestational weight gain with offspring body mass index and blood pressure at 21 years of age: evidence from a birth cohort study, *Circulation*, 2009; 119: 1720–1727

109. Manning, A.K., Hivert, M.F., Scott, R.A., *et al.*, Genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycaemic traits and insulin resistance. *Nature Genetics*, 2012; 44(6): 659-669.
110. Manolio, T.A., Collins, F.S., Cox, N.J., *et al.*, Finding the missing heritability of complex diseases, *Nature*, 2009; 461(7265): 747-753.
111. McPherson, R., Genetic contributors to obesity, *Canadian Journal of Cardiology*, 2007; 23(A): 23A-27A.
112. Mejía-Benítez, A., Klünder-Klünder, M., Yengo, L., *et al.*, A., Analysis of the contribution of *FTO*, *NPC1*, *ENPP1*, *NEGR1*, *GNPDA2* and *MC4R* genes to obesity in Mexican children, *BMC Medical Genetics*, 2013; 14(21).
113. Meléndez, G., Factores Asociados con sobrepeso y obesidad en el ambiente escolar, *Editorial medica panamericana*, 2008; cap III (análisis de factores de riesgo para sobrepeso y obesidad en escolares): 45-70.
114. Meyre D, Delplanque J, Chevre JC, *et al.*, Genomewide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations, *Nature Genetics*, 2009; 41: 157–159.
115. Miguel, P., Cruz, L., Niebla, L., *Obesidad Sindrómica*, Ciencias Holguín, Cuba, 2009.
<http://www.ciencias.holguin.cu/index.php/cienciasholguin/article/viewFile/513/385>
116. Montague, C.T., Farooqi, I.S., Whitehead, J.P., *et al.*, Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans, *Nature*, 1997; 387:903-908.
117. Moreno, B., Monereo, S., Alvarez, J., *Obesidad la epidemia del siglo XXI*, capítulo 1: *Obesidad una visión actual*, pp 1-10, *Editorial Díaz de Santos*, segunda edición, España, 2000.
118. Mountjoy, K.G., Jenny, W.C.S., Dummont, L.M., Wild, J.M., Melanocortin-4 receptor messenger ribonucleic acid expression in rat cardiorespiratory, musculoskeletal and integumentary systems, *Endocrinology*, 2003; 144: 5488-5496.
119. Myers, M.G., Olson, D.P., central nervous system control of metabolism, *Nature*, 2012; 491:357-363.
120. Nabben, M., Hoeks, J., Briede, J.J., *et al.*, The effect of UCP3 overexpression on mitochondrial ROS production in skeletal muscle of young versus aged mice, *Federation of European Biochemical Societies letters*, 2008; 582: 4147-4152.
121. Nead, K. T., Li, A., Wehner, M. R., *et al.*, Contribution of common non-synonymous variants in PCSK1 to body mass index variation and risk of obesity: a systematic review and meta-analysis with evidence from up to 331 175 individuals. *Human Molecular Genetics*, 2015; 24(12), 3582–3594.
122. OCDE, Obesity and the economics of prevention: Fit not fat-France key facts, [noviembre, 2015], <http://www.oecd.org/els/health-systems/obesityandtheeconomicsofpreventionfitnotfat-francekeyfacts.htm>

123. Organización Mundial de la Salud, *Obesidad y sobrepeso*, [Enero, 2015],

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>

124. Ollmann, M.M., Wilon, B.D., Yang, Y.K., *et al.*, Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein, *Science*, 1997; 278:135-138.
125. Oswal, A., Yeo, G.S., the leptin melanocortin pathway and the control of body weight: lessons from human and murine genetics, *obesity reviews*, 2007; 8:293-306.
126. Papoutsakis, C., *et al.*, Gene-Diet Interactions in childhood obesity: Paucity of Evidence as the Epidemic of Childhood Obesity Continues to Rise, *Personalized Medicine*, 2007, 4(2)
127. Passarge, E., *Genética texto y atlas*, *editorial medica panamericana*, 3ª edición, España, 2007, pp164.
128. Patterson, N., Hattangadi, N., Lane, B., *et al.*, Methods for high-density admixture mapping of disease genes, *American Journal of Human Genetics*, 2004; 74(5):979-1000.
129. PAWE, PAWE version 1.2, 2003, <http://linkage.rockefeller.edu/joanne/pawe/> [2012].
130. Payseur, B.A., Nachman, M.W., Gene density and human nucleotide polymorphism, *Molecular biology and evolution*, 2002; 19(3): 336-340.
131. Pearson, T.A., Manolino, T.A., How to interpret a genome-wide association study, *Journal of the American Medical Association*, 2008; 299 (11): 1335-1344.
132. Pickett, L.A., Yourshaw, M., Albornoz, V., *et al.*, Functional consequences of a novel variant of PCSK1, *PLoS One*, 2013; 8(1): e55065.
133. Piña-Calva, A., Alvarez-Gonzalez, I., Madrigal-Bujaidar, E., Espinosa, E., Revisión de los principales genes involucrados en el desarrollo de la obesidad, *revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 2011; 42 (4): 26-38.
134. Pulst, S.M., Genetic linkage analysis, *Journal of the American Medical Association Neurology*, 1999; 56: 667-672.
135. Rehfeld, J.F., Zhu, X., Norrbom, C., *et al.*, Prohormone convertases 1/3 and 2 together orchestrate the site-specific cleavages of progastrin to release gastrin-34 and gastrin-17. *The biochemical journal*, 2008; 415(1):35-43.
136. Riancho, J.A., Enfermedades complejas y análisis genéticos por el método de GWAS, ventajas y limitaciones, *Reumatología clínica*, 2012; 8: 56-7.
137. Rodríguez VM, Macarulla MT, Chavarri M, Portillo MP. Papel de las proteínas desacoplantes en la obesidad. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 2002; 25(1): 65-7.
138. Rodríguez-Esparragón, F., Rodríguez-Pérez, J.C., García-Bello, M.A., Guía práctica a los estudios de asociación genética consideraciones sobre su utilidad clínica, *Nefrología*, 2009; 29(6): 582-588.

139. Rodríguez-López, R., González-Carpio, M., Serrano, V., *et al.*, Asociación de polimorfismos en el gen FTO con la obesidad mórbida en la población extremeña, *Endocrinología y nutrición*, 2010; 57(5):203-209.
140. Rosas-Vargas, H., Martínez-Ezquerro, J.D., Bienvenu, T., Brain-Derived Neurotrophic Factor, Food intake regulation, and obesity, *Archives of medical research*, 2011; 42:482-494
141. Saldaña-Alvarez, Y., Salas-Martínez, M. G., García-Ortiz, H., *et al.*, Gender-Dependent Association of FTO Polymorphisms with Body Mass Index in Mexicans. *Plos One*, 2016; 11(1): e0145984.
142. Sánchez-Castillo, C., Pichardo-Ontiveros, E., López-R., P., Epidemiología de la obesidad, *Gaceta Médica de México*, 2008; 140(2).
143. Sánchez-Lasheras, C., Könnner, A.C., Brüning, J.C., Integrative neurobiology of energy homeostasis-neurocircuits, signals and mediators, *Frontiers in neuroendocrinology*, 2010; 31: 4-15.
144. Sandholt, C.H., Grarup, N., Pedersen, O., Hansen, T., Genome-wide association studies of human adiposity: Zooming in on synapses, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2015.
145. Santos, J.L., receptor-4 de melanocortina: relevancia en la conducta de alimentación y en la acumulación de grasa corporal, *Revista chilena de endocrinología y diabetes*, 2014; 7(1):17-20.
146. Schwartz, M.W., Woods, S.C., Porte, D. Jr., Seeley, R.J., Baskin, D.G., central nervous system control of food intake, *Nature*, 2000; 404: 661-671.
147. Scott, C., Loannou, Y.A., Niemann-Picick type C disease, *Molecular and Cell biology of lipids*, 2004; 1685(1-3): 8-13.
148. Scuteri, A., Sanna, S., Chen, *et al.*, Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits, *PLos Genetics*, 2007; 3:e115.
149. Serralde-Zúñiga, A.G., Olgún-Contreras, G., Obesidad en los niños y adolescentes, La obesidad perspectivas para su comprensión y tratamiento, *editorial medica panamericana*, 2010; México pp. 303.
150. Serrano, N.C., Díaz, L.A., Páez, M.C., Cas, J.P., Relevancia funcional de los polimorfismos del gen de la enzima óxido nítrico-sintasa endotelial, *Salud UIS*, 2010; 42: 66-77.
151. Sevilla, S.D., Metodología de los estudios de asociación genética, *Revista insuficiencia cardíaca*, 2007; 2(3): 111-114.
152. Simón, I., Vendrell, J., Gutiérrez, C., *et al.*, Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is associated with increased leptin levels in women with type-2 diabetes mellitus, *Hormone Research*, 2002; 58:143-9.
153. Snyder, E.E., Walts, B., Perusse, L., *et al.*, The human obesity gene map: the 2003 update, *Obesity Research*, 2004; 12: 369-439.
154. Speliotes, E.K., Willer, C.J., Berndt, S.I., *et al.*, Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*, 2010; 42: 937-948.

155. Spencer, C.C.A., Su, Z., Donnelly, P., Marchini, J., Designing genome-wide association studies: sample size, power, imputation and the choice of genotyping chip, *PLoS Genetics*, 2009; 5(5): e1000477.
156. Swerdloff, R.S., Batt, R.A., Bray, G.A., Reproductive hormonal function in the genetically obese (ob/ob) mouse, *Endocrinology*, 1976; 98:1359–1364.
157. Tabor, H.K., Risch, N.J., Myers, R.M., Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations, *Perspectives (Nature reviews genetics)*, 2002; 3: 391-397.
158. Tall, A.R., Wang, N., Tangier disease as a test of the reverse cholesterol transport hypothesis, *journal of clinic investigation*, 2000; 106: 1205-1207.
159. Thorleifsson, G., Walters, G.B., Gudbjartsson, D.F., *et al.*, Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity, *Nature Genetics*, 2009; 41: 18–24
160. Tolson, K.P., Gemelli, T., Gautron, L., *et al.*, Postnatal SIM1 deficiency causes hyperphagic obesity and reduced MC4R and oxytocin expression, *Neurobiology of disease*, 2010; 30: 3803-3812.
161. Tontonoz, P., Hu, E., Spiegelman, B.M., Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994.79:1147–1156.
162. Turpeinen, H., Ortutay, Z., Pesu, M., Genetics of the first seven proprotein convertase enzymes in health and disease, *Current Genomics*, 2013; 14: 453-467.
163. UNICEF, Salud y nutrición, El doble reto de la malnutrición y la obesidad, <http://www.unicef.org/mexico/spanish/17047.htm> última consulta 9 julio 2016.
164. Urbanek, M., Hayes, M.G., Armstrong, L.L., *et al.*, The chromosome 3q25 genomic region is associated with measures of adiposity in newborns in a multi-ethnic genome-wide association study, *Human Molecular Genetics*, 2013; 22(17): 3583-3596.
165. Van Vliet-Ostaptchouk, J.V., Hofker, M.H., Van der Schouw, Y.T., *et al.*, genetic variation in the hypothalamic pathways and its role on obesity, *Obesity reviews*, 2009; 10:593-609.
166. Vida-Piug, A.J., Considine, R.V., Jimenez-Liñan, M., *et al.*, Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression of the human tissues: Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids, *the journal of clinical investigation*, 1997; 99(10): 2416-2422.
167. Villalobos-Comparán, M., Flores-Dorantes, M.T., Villarreal-Molina, M.T., *et al.*, The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population, *Obesity*, 2008; 16: 2296-2301.
168. Villarreal-Molina, M.T., Aguiar-Salinas, C.A., Rodríguez-Cruz, M., *et al.*, The ATP-Binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the mexican population: association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes*, 2007; 56:1881-1887.

169. Villarreal-Molina, M.T., Flores-Dorantes, M.T., Arellano-Campos, O., Villalobos-Comparan, M., *et al.*, Association of the ATP-Binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a mexican population, *Diabetes*, 2008; 57: 509-513.
170. Walley, A.J., Asher, J.E., Froguel, P., The genetic contribution to non-syndromic human obesity, *Nature Reviews*, 2009; 10: 431-442.
171. Wang, J., Burnett, J.R., Near, S., *et al.*, Common and rare ABCA1 variants affecting plasma HDL cholesterol, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2000; 20: 1983–1989.
172. Willer, C.J., Speliotes, E.K., Loos, R.J., Li, S., *et al.*, Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation, *Nature Genetics*, 2009; 41(1):25–34.
173. World Health Organization, 10 facts on obesity, <http://who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/> Mayo, 2014.
174. World Health Organization, Global Health observatory map gallery, <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx> 27 octubre 2016
175. Wu, J., Liu, Z., Meng, K., Zhang, L., Association of adiponectin gene (ADIPOQ) rs2241766 polymorphism with obesity in adults: a meta-analysis, *PLoS ONE*, 2014; 9(4): e95270.
176. Wu, L., Zhao, X., Shen, Y., Huang, G., *et al.*, Influence of lifestyle on the FAIM2 promoter methylation between obese and lean children: a cohort study, *BMJ open*, 2015; 5:e007670.
177. Xi, B., Chandak, G.R., Shen, Y., Wang, Q., Zhou, D., Association between common polymorphism near MC4R gene and obesity risk; a systematic review and meta-analysis, *PLoS ONE*, 2012; 7(9): e445731
178. Xia, Q., Grant, S., the genetics for human obesity, *Annals of the New York academy of sciences*, 2013; 1281; 178-190.
179. Xu B, Goulding EH, Zang K, *et al.*, Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nature neuroscience*, 2003; 6: 736–742.
180. Xu, X., Zeng, H., Xiao, D., Zhou, H., Liu, Z., Genome wide association study of obesity, *Journal of central south university*, 2013; 38(1): 95-100.
181. Xue, Y., Yang, Z., Chen, R., Zhou, Q., A capping-independent function of MEPCE in stabilizing 7SK snRNA and facilitating the assembly of 7SK snRNP, *Nucleic acids research*, 2010; 38(2): 360-369.
182. Yabe, D., Brown, M.S., Goldstein, J.L., INSIG-2 a second endoplasmatic reticulum protein that binds SCAP and blocks export of sterol regulatory element-binding proteins, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002; 99:12753-12758.
183. Yamaoka, K., Saharinen, P., Pesu, M., Holt, V.E., Silvennoinen, O., O'Shea, J., The janus kinases (jaks), *Genome Biology*, 2004; 5 (12): 253.
184. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, *et al.*, The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity, *Nature Medicine*, 2001; 7: 941-946.

185. Yazdi, F.T., Clee, S.M., Meyre, D., Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again, *PeerJ*, 2015;
186. Zarelli, V., Dawid, I.B., The BTB-Containing protein KCTD15 in SUMOylated in vivo, *PLoS ONE*, 2013; 8(9): e75016.
187. Zermeño-Rivera, J.J., Astocondor-Pérez, J.P., Valle, Y., *et al.*, Association of the FTO gene SNP rs17817449 with body fat distribution in mexican women, *Genetics and molecular research*, 2014; 13(4): 8561-8567
188. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., *et al.*, Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue, *Nature*, 372, 425-432, 1994.
189. Zhu, X., Cao, Y., Voogd, K., Steiner, D.F., On the processing of proghrelin to ghrelin, *The Journal of biological chemistry*, 2006; 281(50): 388867-388870.
- 190.** Zietz B, Barth N, Spiegel D, Schmitz G, Scholmerich J, Schaffler A. Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPARGgamma2) is associated with higher levels of total cholesterol and LDL-cholesterol in male caucasian type 2 diabetes patients. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2002; 110: 60-6.