



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

FACULTAD DE MEDICINA  
BIOMEDICINA

**POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO EN GENES INVOLUCRADOS EN LA  
CASCADA DE SEÑALIZACIÓN DE LA VÍA DE LA LEPTINA Y SU CONTRIBUCIÓN EN  
EL DESARROLLO DE OBESIDAD EN POBLACIÓN MEXICANA**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

PRESENTA:

**MORALES RIVERA MONSERRAT IVONNE**

TUTORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. LORENA SOFÍA OROZCO OROZCO  
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COMITÉ TUTOR: DRA. MARTHA ESTHELA PÉREZ RODRÍGUEZ  
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

DRA. NIMBE TORRES Y TORRES  
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

MÉXICO, CD. MX., MAYO, 2017.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

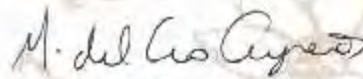
Lic. Ivonne Ramírez Wence  
Directora General de Administración Escolar, UNAM  
Presente

Me permito informar a usted que el Subcomité de Ecología y Manejo Integral de Ecosistemas del Posgrado en Ciencias Biológicas, en su sesión ordinaria del día 23 de enero de 2017, aprobó el jurado para la presentación del examen para obtener el grado de **MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** de la alumna **MORALES RIVERA MONSERRAT IVONNE** con número de cuenta **406051325**, con la tesis titulada **"POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLÉOTIDO EN GENES INVOLUCRADOS EN LA CASCADA DE SEÑALIZACIÓN DE LA VÍA DE LA LEPTINA Y SU CONTRIBUCIÓN EN EL DESARROLLO DE OBESIDAD EN POBLACIÓN MEXICANA"**, realizada bajo la dirección de la **DRA. LORENA SOFÍA OROZCO OROZCO**:

Presidente: DR. RAFAEL VILLALOBOS MOLINA  
Vocal: DR. ALONSO ANTONIO VILCHES FLORES  
Secretario: DRA. NIMBE TORRES Y TORRES  
Suplente: DRA. MARTHA LEGORRETA HERRERA  
Suplente: DRA. MARTHA ESTHELA PÉREZ RODRÍGUEZ

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cd. Universitaria, Cd. Mx., a 27 de marzo de 2017



DRA. MARÍA DEL CORO ARIZMENDI ARRIAGA  
COORDINADORA DEL PROGRAMA



## Agradecimientos

El presente trabajo fue realizado en el Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México quién brindó la estructura académica y administrativa para su realización.

Se contó con el apoyo de la Comisión Nacional de Ciencia y Tecnología para la manutención de mis estudios.

El desarrollo de la investigación fue dirigido por la Dra. Lorena Sofía Orozco Orozco y contó además con la constante participación del Comité Tutoral, la Dra. Martha Esthela Pérez Rodríguez y la Dra. Nimbe Torres y Torres quienes brindaron siempre retroalimentación y atención durante el desarrollo del proyecto.

A mi mamá, mi hermano y mi padre por respetar e impulsar lo que me hace brillar los ojos.

A la Doctora Yolanda Saldaña, quién brindó supervisión y asesoría continua en el desarrollo del proyecto.

A mis amigas Mirna Morales, Flor Brena, Diana Castro y Nadia Ramírez por acompañarme y comprenderme.

A todos los investigadores y compañeros del Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas del INMEGEN; con especial agradecimiento a Juan Jiménez, Guadalupe Salas, Humberto García, Miguel Cid, Francisco Barajas y Angélica Méndez por compartirme su conocimiento dentro y fuera del laboratorio.

A todos los que me han inspirado: gracias.

*“Debemos reconocer y así me lo parece, que el hombre, con todas sus nobles cualidades, con las simpatías que abriga a favor de los más degradados, con la benevolencia que presta, no solo a los demás seres humanos, sino a las criaturas más humildes, con su intelecto divino que ha penetrado los movimientos y la constitución del sistema solar; con toda esa exaltación de facultades, el hombre lleva aún en su estructura física el sello indeleble de su humilde origen.”*

*Charles Darwin, The Descent of man, 1871.*

*A mi madre, mi hermano y mi padre.*

*A mi tío Ricardo y a "La güera", que no pudieron agendar.*

| <b>ÍNDICE</b>   | <b>Pág</b> |
|---|------------|
| LISTA DE ABREVIATURAS.....                            | I          |
| LISTA DE FIGURAS .....                                | IV         |
| LISTA DE CUADROS Y TABLAS .....                       | VI         |
| RESUMEN .....   | 1          |
| ABSTRACT .....  | 3          |
| INTRODUCCIÓN .....                                    | 5          |
| ANTECEDENTES .....                                    | 6          |
| Definición y causas de la obesidad .....              | 6          |
| Antecedentes genéticos.....                           | 6          |
| Clasificación clínica de la obesidad.....             | 6          |
| Clasificación genética de la obesidad .....           | 7          |
| Polimorfismos de un solo nucleótido.....              | 7          |
| Fisiopatología de la obesidad .....                   | 7          |
| Vía JAK2-STAT3.....                                   | 10         |
| JUSTIFICACIÓN .....                                   | 15         |
| OBJETIVOS .....                                       | 16         |
| Objetivo General .....                                | 16         |
| Objetivos Particulares .....                          | 16         |
| HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN .....                      | 17         |
| METODOLOGÍA.....                                      | 18         |
| Tipo de estudio .....                                 | 18         |
| Población de estudio.....                             | 18         |
| Mestiza.....  | 18         |
| Amerindia .....                                       | 18         |
| Diseño y tamaño de la muestra .....                   | 18         |
| Criterios de inclusión, exclusión y eliminación ..... | 19         |
| Variables .....                                       | 20         |
| Estrategia general .....                              | 21         |
| Consideraciones éticas .....                          | 21         |
| Consideraciones de bioseguridad .....                 | 21         |

|   |    |
|---|----|
| Extracción de ADN.....                                    | 21 |
| Selección de polimorfismos.....                           | 21 |
| Genotipificación de polimorfismos.....                    | 24 |
| DISEÑO ESTADÍSTICO.....                                   | 27 |
| RESULTADOS.....   | 28 |
| Características generales de la población de estudio..... | 28 |
| Población mestiza.....                                    | 31 |
| Población amerindia.....                                  | 33 |
| Análisis genotípico.....                                  | 38 |
| Población mestiza.....                                    | 39 |
| Población amerindia.....                                  | 61 |
| Diferencias Interpoblaciones.....                         | 70 |
| Análisis de epítasis.....                                 | 73 |
| DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....                              | 75 |
| CONCLUSIONES.....   | 79 |
| LITERATURA CITADA.....                                    | 80 |



---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

|         |   |
|---------|---|
| °C      | Grados Celcius  |
| ∞       | Infinito  |
| ADIPOQ  | Adipocyte, C1q, and collagen domain-containing o Adiponectina                             |
| ADN     | Ácido desoxirribonucleico   |
| ADRB    | Beta adrenoreceptors o Adrenoreceptores Beta  |
| AFR     | Africanos   |
| AGRP    | Agouti related peptide o Proteína r-agouti  |
| LAM     | Latinoamericanos  |
| BDNF    | Brain-derived neurotrophic factor o<br>Factor neurotrófico derivado del cerebro           |
| BMI     | Body mass index o índice de masa corporal   |
| Chr     | Cromosoma   |
| CDI     | Comisión Nacional para el desarrollo de los pueblos Indígenas                             |
| cm      | Centímetros   |
| Col     | Colesterol  |
| CPE     | Carboxypeptidase E o Carboxipeptidasa E   |
| D.E.    | Desviación Estándar   |
| dL      | Decilitros  |
| DMT2    | Diabetes Mellitus tipo 2  |
| EAS     | East Asian o Asiáticos del Este   |
| ECNT    | Enfermedades Crónicas No Transmisibles  |
| ENSANUT | Encuesta Nacional de Salud y Nutrición  |
| EUR     | Europeos  |
| FT      | Factor de transcripción   |
| FTO     | Fat mass and obesity associated protein o<br>Proteína asociada a obesidad y masa corporal |
| GHRL    | Ghrelin/obestatin prepropeptide o Gen de la Ghrelina                                      |

---



---

|            |   |
|------------|---|
| GLP1R      | The glucagon-like peptide 1 receptor o<br>Receptor del péptido 1 similar a Glucagón                 |
| Gluc       | Glucosa   |
| GNB3       | Guanine nucleotide-binding protein, beta-3 o<br>Proteína de unión a nucleótidos de guanina, beta 3. |
| GWAS       | Genome Wide Association o Escaneo Amplio del Genoma   |
| HDL        | High Density Lipoprotein o Lipoproteína de alta densidad  |
| HTA        | Hipertensión arterial   |
| HTR2A      | 5-Hydroxytryptamine Receptor 2 o Receptor 2 de 5-hidroxitriptamina                                  |
| IC         | Intervalo de Confianza  |
| INSIG2     | Insulin-induced gene 2 ó Gen inducido por insulina 2  |
| IMC        | Índice de Masa Corporal   |
| INMEGEN    | Instituto Nacional de Medicina Genómica   |
| JAK        | Jak Kinase o Cinasa Janus   |
| Kg         | Kilogramos  |
| LEP        | Leptina   |
| LEPR, Ob-R | Receptor de leptina   |
| INEGI      | Instituto Nacional de Geografía y Estadística   |
| ISSSTE     | Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado                          |
| m          | masa  |
| MC4R       | Receptor de la Melanocortina 4  |
| mg         | miligramos  |
| miRNAs     | MicroRNAs   |
| mm Hg      | Milímetros de mercurio  |
| MTZ        | Mestizos analizados en estudio  |
| MXL        | Mexican ancestry in Los Angeles, California o<br>Residentes de Los Ángeles con ancestría mexicana.  |
| N          | Población total   |
| n          | Subpoblación  |
| OB         | Obesidad  |

---



---

---



---

|        |   |
|--------|---|
| NPY    | Neuropeptide Y o Neuropeptido Y   |
| OMS    | Organización Mundial de la Salud  |
| OBI    | Obesidad grado I  |
| OBII   | Obesidad grado II   |
| OBIII  | Obesidad grado III  |
| OR     | Odds ratio o Razón de momios  |
| PCR    | Polymerase Chain Reaction o Reacción en Cadena de la Polimerasa.  |
| PPARG  | Peroxisome proliferator-activated receptor gamma o Receptor del peroxisoma-proliferador activado gamma      |
| QTL    | Quantitive Traits Loci o Loci de Rasgos Cuantitativos   |
| SAS    | South Asian o Sudasiáticos  |
| SP     | Sobrepeso   |
| SH2B1  | Src-homology 2B adaptor protein 1 o Proteína adaptadora al dominio SH2B                                     |
| SNPs   | Single nucleotide polymorphisms o Polimorfismos de un solo nucleótido                                       |
| SOCS   | Supressor of Cytokine Signal.<br>Supresor de la Señalización de Citoquinas                                  |
| STAT   | Signal Transducer and Activator of Transcription.<br>Transductor de Señales y Activador de la Transcripción |
| TAD    | Tensión arterial diastólica   |
| TAS    | Tensión arterial sistólica  |
| Tg     | Triglicéridos   |
| TMEM18 | Transmembrane protein 18 o Proteína transmembranal 18   |
| UCP2   | Mitochondrial uncoupling protein 2 o Proteína de desacoplamiento mitocondrial 2                             |
| UTR    | Untranslated region o Región no traducida   |

---



---

---

---

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Regulación fisiológica del balance de energía. ....  | 9  |
| Figura 2. Esquema de señalización intracelular de la leptina en el hipotálamo.....                                   | 11 |
| Figura 3. Estrategia general (Algoritmo metodológico). ....  | 22 |
| Figura 4. Análisis de discriminación alélica por metodología de Taqman. ....   | 25 |
| Figura 5. Gráfico de discriminación alélica generado por el software SDS 2.2 ®. ....                                 | 26 |
| Figura 6. Porcentaje de hombres y mujeres con $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ en la población mestiza.....              | 30 |
| Figura 7. Porcentaje de hombres y mujeres con $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ en la población amerindia.....            | 30 |
| Figura 8. Distribución del IMC al estratificar por género en la población mestiza analizada.....                     | 31 |
| Figura 9. Media de edad de la población mestiza según el grado de obesidad .....                                     | 32 |
| Figura 10. Familias lingüísticas representadas en la población amerindia de estudio .....                            | 35 |
| Figura 11. Etnias de la población amerindia analizada con 50 o más individuos voluntarios.....                       | 35 |
| Figura 12. Distribución del estado nutricional de la población amerindia total. ....                                 | 36 |
| Figura 13. Media de edad de la población amerindia según el grado de obesidad... ..                                  | 37 |
| Figura 14. Desequilibrio de ligamiento de las variantes del gen <i>LEPR</i> analizadas en población mestiza.....     | 48 |
| Figura 15 Desequilibrio de ligamiento de las variantes del gen <i>STAT3</i> analizadas en población mestiza.....     | 52 |
| Figura 16. Desequilibrio de ligamiento de las variantes del gen <i>JAK2</i> analizadas en población mestiza.....     | 56 |
| Figura 17. Desequilibrio de ligamiento de las variantes del gen <i>SOCS3</i> analizadas en población mestiza.....    | 59 |
| Figura 18. Frecuencia alélica del SNP rs1137100 en poblaciones amerindias.....                                       | 63 |
| Figura 19. Desequilibrio de ligamiento de las variantes del gen <i>SOCS3</i> analizadas en población amerindia. .... | 66 |

---

---

---

---

Figura 20. Frecuencia alélica de los polimorfismos del gen *SOCS3* en etnias indígenas del país. .... 67

---

---

## LISTA DE CUADROS Y TABLAS

|  |    |
|--|----|
| Cuadro 1. Estudios de asociación con obesidad de SNPs en genes de los componentes de la vía de la leptina.....                             | 14 |
| Cuadro 2. Definición de las variables de estudio.....  | 20 |
| Cuadro 3. Características de los SNPs analizados.....  | 23 |
| Tabla 1. Características clínicas y antropométricas de las poblaciones analizadas..  | 29 |
| Tabla 2. Media de edad de la población mestiza de estudio según el grado de obesidad.....  | 32 |
| Tabla 3. Etnias analizadas en la población amerindia.....  | 34 |
| Tabla 4. Media de edad de la población amerindia de estudio según el grado de obesidad.....  | 37 |
| Tabla 5. Análisis de asociación alélica del SNP rs7799039 del gen <i>LEP</i> en la población mestiza de estudio. ....                      | 40 |
| Tabla 6. Análisis de asociación por modelo de herencia del SNP rs7799039 del gen <i>LEP</i> en la población mestiza de estudio.....        | 41 |
| Tabla 7. Análisis de regresión lineal del SNP rs7799039 (G/A) del gen <i>LEP</i> en la población mestiza de estudio. ....                  | 42 |
| Tabla 8. Análisis de asociación alélica de los SNPs de estudio del gen <i>LEPR</i> en la población mestiza.....                            | 44 |
| Tabla 9. Análisis de asociación por modelo de herencia de los SNPs de estudio del gen <i>LEPR</i> en la población mestiza.....             | 45 |
| Tabla 10. Análisis de regresión lineal del SNP rs1137100 (A/G) del gen <i>LEPR</i> en la población mestiza de estudio. ....                | 46 |
| Tabla 11. Análisis de asociación de haplotipos del gen <i>LEPR</i> en la población mestiza de estudio.....                                 | 48 |
| Tabla 12. Estratificación por grado de obesidad de los haplotipos de <i>LEPR</i> en la población mestiza de estudio. ....                  | 49 |
| Tabla 13. Análisis de asociación alélica y por modelo de herencia de los SNPs de estudio del gen <i>STAT3</i> en la población mestiza..... | 51 |

---

---

|   |    |
|---|----|
| Tabla 14. Análisis de asociación de haplotipos del gen <i>STAT3</i> en la población mestiza.....  | 52 |
| Tabla 15. Estratificación por grado de obesidad de los haplotipos de <i>STAT3</i> en población mestiza.....                                       | 53 |
| Tabla 16. Análisis de asociación alélica y por modelo de herencia de los SNPs de estudio del gen <i>JAK2</i> en población mestiza.....            | 55 |
| Tabla 17. Análisis de asociación de haplotipos del gen <i>JAK2</i> en la población mestiza. ....  | 56 |
| Tabla 18. Análisis de asociación alélica y por modelo de herencia de los SNPs de estudio del gen <i>SOCS3</i> en la población mestiza.....        | 58 |
| Tabla 19. Análisis de asociación de haplotipos del gen <i>SOCS3</i> en la población mestiza de estudio. ....                                      | 59 |
| Tabla 20. Estratificación por grado de obesidad de los haplotipos de <i>SOCS3</i> en población mestiza.....                                       | 60 |
| Tabla 21. Análisis de asociación alélica y por modelo de herencia del SNP rs1137100 del gen <i>LEPR</i> en la población amerindia de estudio..... | 62 |
| Tabla 22. Frecuencia genotípica del SNP rs1137100 en población amerindia agrupada por familia lingüística.....                                    | 63 |
| Tabla 23. Análisis de asociación alélica y por modelo de herencia de los SNPs de estudio del gen <i>SOCS3</i> en la población amerindia. ....     | 65 |
| Tabla 24. Análisis de asociación de haplotipos del gen <i>SOCS3</i> en la población amerindia de estudio. ....                                    | 66 |
| Tabla 25. Diferencias intrapoblacionales en individuos amerindios .....   | 69 |
| Tabla 26. Comparación interpoblacional de la distribución alélica de los polimorfismos de la vía de la Leptina. ....                              | 72 |
| Tabla 27. Análisis de epistasis entre las variantes de estudio en genes de la vía de la leptina.....  | 74 |

---

---

---

---

## RESUMEN

**Introducción:** La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Según la OMS, en 2014, más de 600 millones de adultos cursaban este padecimiento y alrededor de 41 millones de niños menores de cinco años presentaban sobrepeso u obesidad, representando un problema de salud pública.

**Justificación.** La obesidad es una enfermedad multifactorial de alta prevalencia y con estrecha relación con diversas comorbilidades, tales como diabetes tipo 2 y cáncer. Una de las vías más importantes en la fisiopatología de esta entidad es la que regula la saciedad. La leptina, una hormona producida principalmente por el tejido adiposo, es parte del sistema fisiológico regulador del peso corporal, a través de su efecto anorexigénico. Se ha documentado que variantes en genes codificantes de los componentes de la vía de la leptina confieren riesgo al desarrollo de obesidad en distintas poblaciones.

**Objetivo.** Determinar si SNPs localizados en los genes *LEP*, *LEPR*, *JAK2*, *STAT3* y *SOCS3*, se asocian con la susceptibilidad a padecer obesidad en población mexicana.

**Material y métodos.** Se incluyeron 1225 mestizos y 1978 amerindios no relacionados en un estudio de asociación. Se clasificaron según su índice de masa corporal en normopeso ( $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $25 \geq IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$ ) y obesidad ( $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$ ). En una primera etapa se genotiparon 11 SNPs de los genes *LEP*, *LEPR*, *JAK2*, *STAT3* y *SOCS3* en un grupo de mestizos, y, posteriormente, se analizaron las variantes de *LEPR* y *SOCS3* en un grupo de amerindios. La técnica utilizada para el análisis fue discriminación alélica mediante el ensayo de TaqMan a partir de ADN obtenido de sangre periférica. La asociación de las variantes con sobrepeso u obesidad se realizó mediante ji cuadrada y regresiones logística y lineal ajustadas por edad, género y corregidas por Bonferroni. El nivel de confianza fue de 0.05.



---

---

**Resultados.** La distribución de los genotipos se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg. En la población mestiza se observó asociación significativa de las variantes *LEP* rs7799039/A con riesgo a desarrollar las formas más graves de la enfermedad ( $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$ ):  $OR=1.30$   $IC[1.03-1.65]$ ,  $p=0.025$ ; y *LEPR* rs1137100/G con protección a IMC mayor 25  $\text{Kg/m}^2$ :  $OR=0.79$   $IC[0.65-0.96]$ ,  $p=0.036$ . El haplotipo GG, conformado por los alelos menores de rs1137100 y rs1137101 del gen receptor de la leptina también mostró asociación con protección a obesidad ( $OR=0.81$   $IC[0.66-0.99]$ ,  $p=0.04$ ). Por otro lado, de los SNPs replicados en la población amerindia, no se observó asociación con el IMC, pero si variabilidad interétnica significativa en la frecuencia de los SNPs.

**Conclusiones.** La asociación de SNPs en los genes *LEP* rs7799039A y *LEPR* rs1137100, apoyan el papel de la vía de la leptina en la fisiopatología de la obesidad, principalmente en la gravedad de esta.

La distribución de los polimorfismos analizados muestra la variabilidad inter e intrapoblacional de la población mexicana.

Nuestros resultados sugieren que, en mestizos y amerindios mexicanos existe asociación diferencial de los factores genéticos con la obesidad, aunque no podemos descartar que estos resultados sean el reflejo de la baja proporción de obesidad grave en amerindios.

---

---

## ABSTRACT

**Introduction.** Obesity is defined as abnormal or excessive fat accumulation that may impair health. According to WHO, in 2014, over 600 million adults were suffering this condition and about 41 million children under five were overweight or obese, representing a worldwide public health problem.

**Background.** Obesity is a complex disease of high prevalence and a close relationship with other comorbidities, such as type 2 diabetes and cancer. One of the most important pathways involved in the pathophysiology of obesity is the regulation of satiety. Leptin, a hormone produced by adipose tissue, is part of body weight regulation through its anorexigenic effect. It has been documented that variants in genes encoding components of leptin pathway confer risk to develop obesity in different populations.

**Objective.** To determine if SNPs localized in *LEP*, *LEPR*, *JAK2*, *STAT3* and *SOCS3* genes are associated with susceptibility to develop obesity in Mexican Mestizo and Amerindian populations.

**Material and Methods.** We included 1225 unrelated Mexican Mestizos and 1978 Amerindians in an association study. They were classified according to its body mass index in normal weight ( $BMI < 25 \text{ Kg/m}^2$ ), overweight ( $25 \geq BMI < 30 \text{ Kg/m}^2$ ) and obesity ( $BMI \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ). In Mexican Mestizos were genotyped 11 SNPs located on *LEP*, *LEPR*, *JAK2*, *STAT3* and *SOCS3* genes, while in Amerindian were analyzed 4 variants of *LEPR* and *SOCS3*. Genotyping of DNA obtained from peripheral blood was performed using the TaqMan® Genotyping Assay. Association was performed using chi-square and logistic and linear regression adjusted for age, gender and corrected by Bonferroni. The confidence level was 0.05.

**Results.** The distribution of all genotypes was in Hardy-Weinberg Equilibrium. In Mestizo population *LEP* rs7799039/A variant showed significant association with risk to develop the most severe form of the disease ( $BMI \geq 35 \text{ Kg/m}^2$ ), while *LEPR* rs1137100/G showed association with protection to  $IMC \geq 25$ : OR=0.79 CI[0.65-0.96],

---

---

---

---

$p=0.036$ . The haplotype GG, constituted by minor alleles of rs1137100 and rs1137101 of the leptin receptor gene also showed association with obesity protection (OR = 0.81 CI[0.66-0.99],  $p = 0.04$ ). On the other hand, variants associated with obesity in Mestizos were no associated in Amerindians. Notably, a significant interethnic variability of SNPs frequencies was observed among the different indigenous groups.

**Conclusions.** Association of SNPs in genes *LEP* and *LEPR*, support the role of the leptin pathway in the pathophysiology of obesity, especially in its severity.

Distribution of the analyzed polymorphisms, shows inter and intra variability of the Mexican population.

Although we cannot discard that the absence of association in Amerindian population could be a reflect of the low rate of severe obesity in amerindians, these results show that there is a differential genetic association with obesity among the different populations, displaying the complex genetic structure of the Mexican population given by the mix of multi-ethnicities.

---

---

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, el sobrepeso y la obesidad constituyen uno de los retos más importantes de la salud pública del mundo, debido a su prevalencia, su difícil control y al impacto que esta tiene en el riesgo a padecer enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), tales como Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), dislipidemias y ciertos tipos de cáncer, entre otras.<sup>[1]</sup>

Anteriormente se consideraba al sobrepeso y a la obesidad como un problema exclusivo de los países de ingresos altos; sin embargo, actualmente estos trastornos están aumentando en los países de ingresos medianos y bajos sobre todo, en entornos urbanos. Los datos más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), indican que en 2014, 1900 millones de adultos tenían sobrepeso u obesidad, de los cuales más de 600 millones eran obesos. Entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de obesidad se ha más que duplicado.<sup>[2]</sup>

Dentro de los países miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), México ocupa el segundo lugar de prevalencia mundial de obesidad, después de Estados Unidos de América<sup>[3]</sup>. Siete de cada diez personas cursan sobrepeso u obesidad en México<sup>[4]</sup>. Esto representa un problema de salud pública prioritario que requiere la puesta en marcha de una política nacional en todos los niveles, que establezca y atienda el origen multifactorial del problema.

Dada la complejidad de la estructura genética de la población mexicana, que es resultado de un mestizaje entre amerindios, europeos y en menor proporción de africanos<sup>[5]</sup>, determinar de qué manera aporta el componente amerindio en la etiología genética de la obesidad podría contribuir a incrementar el conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad, así como a identificar blancos terapéuticos potenciales para abordar el manejo de este padecimiento con mayor certeza.

---

---

## **ANTECEDENTES**

### **Definición y causas de la obesidad**

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal, originada por un balance energético positivo mantenido en el tiempo, que puede ser perjudicial para la salud.<sup>[2]</sup>

En las últimas décadas, los cambios sociales y económicos, resultado del proceso de globalización, han puesto a disposición productos comestibles con alto contenido en grasa, además de favorecer el sedentarismo en la población urbanizada, generando un ambiente obesogénico y el incremento de su incidencia.<sup>[6]</sup>

### **Antecedentes genéticos**

Estudios en familias, gemelos e hijos en adopción, confirman que en la etiología de la obesidad, además de los factores ambientales, existe una importante contribución genética en el desarrollo de este padecimiento. Actualmente, se ha establecido que la obesidad es una enfermedad multifactorial compleja que se desarrolla por la interacción de múltiples alelos de susceptibilidad y el medio ambiente. Se ha documentado que el riesgo a desarrollar obesidad entre los hermanos de pacientes mórbidos, es hasta 7-8 veces más alto que el de la población general y que la heredabilidad (fracción de la enfermedad que puede ser atribuida a los genes) oscila entre el 40 y 70%.<sup>[6,7]</sup>

### **Clasificación clínica de la obesidad**

El parámetro más utilizado para el diagnóstico de obesidad es el índice de masa corporal (IMC) —el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) — este es un indicador avalado por la OMS para definir el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se ha establecido que el IMC ideal oscila entre 18.5 y 24.99  $\text{Kg}/\text{m}^2$ ; el sobrepeso en un IMC igual o mayor a 25  $\text{Kg}/\text{m}^2$  y a la obesidad como un IMC igual o mayor a 30  $\text{Kg}/\text{m}^2$ , el IMC de la obesidad grado I es de 30 a 34.99  $\text{Kg}/\text{m}^2$ , el de la obesidad grado II de 35.0 a 39.99  $\text{Kg}/\text{m}^2$ , y de la obesidad mórbida cuando el IMC superior a 40.0  $\text{Kg}/\text{m}^2$ .<sup>[2,8]</sup>

---

---

## **Clasificación genética de la obesidad**

Con base en la contribución de los factores genéticos, la obesidad se puede clasificar en: a) obesidad monogénica, la cual es muy rara, muy grave y generalmente inicia durante la niñez; b) obesidad sindromática, donde la obesidad es una de las manifestaciones clínicas de algún síndrome mendeliano y tiene una incidencia muy baja; y c) obesidad multifactorial, la cual se desarrolla como consecuencia de la interacción de múltiples genes de susceptibilidad con factores ambientales, este tipo de obesidad es la más común, puede manifestarse en la infancia o en la adultez y presenta una expresividad muy variable.<sup>[9]</sup>

## **Polimorfismos de un solo nucleótido**

El abordaje genómico de la obesidad se ha favorecido por el desarrollo de tecnología novedosa capaz de analizar a gran escala las variaciones genéticas, principalmente los polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs por sus siglas en inglés: *single nucleotide polymorphisms*) que causan susceptibilidad a padecer ciertas enfermedades. Generalmente, se habla de polimorfismo cuando la presencia de la variación genética es común en la población y es estable. Por convenio se dice que un locus es polimórfico cuando la variabilidad se presenta en más de 1% de la población. Los SNPs representan el tipo de polimorfismo más abundante, de tal manera se presume que pueden existir más de 10 millones de variantes comunes a lo largo del genoma humano.<sup>[10,11]</sup>

## **Fisiopatología de la obesidad**

El balance entre la ingesta calórica y el gasto energético se regula por un complejo sistema fisiológico que requiere la integración de varias señales periféricas y una coordinación en el cerebro. Es aquí donde el hipotálamo funciona como un regulador central de este sistema. Uno de los primeros genes implicados en la obesidad fue el gen *LEP*, codificante de la hormona leptina, que forma parte del complejo mecanismo de señales que alcanzan el hipotálamo. Esta hormona es secretada, principalmente, por el tejido adiposo, por ende sus niveles plasmáticos están proporcionalmente correlacionados con el número de adipocitos y el contenido de grasa en un individuo,

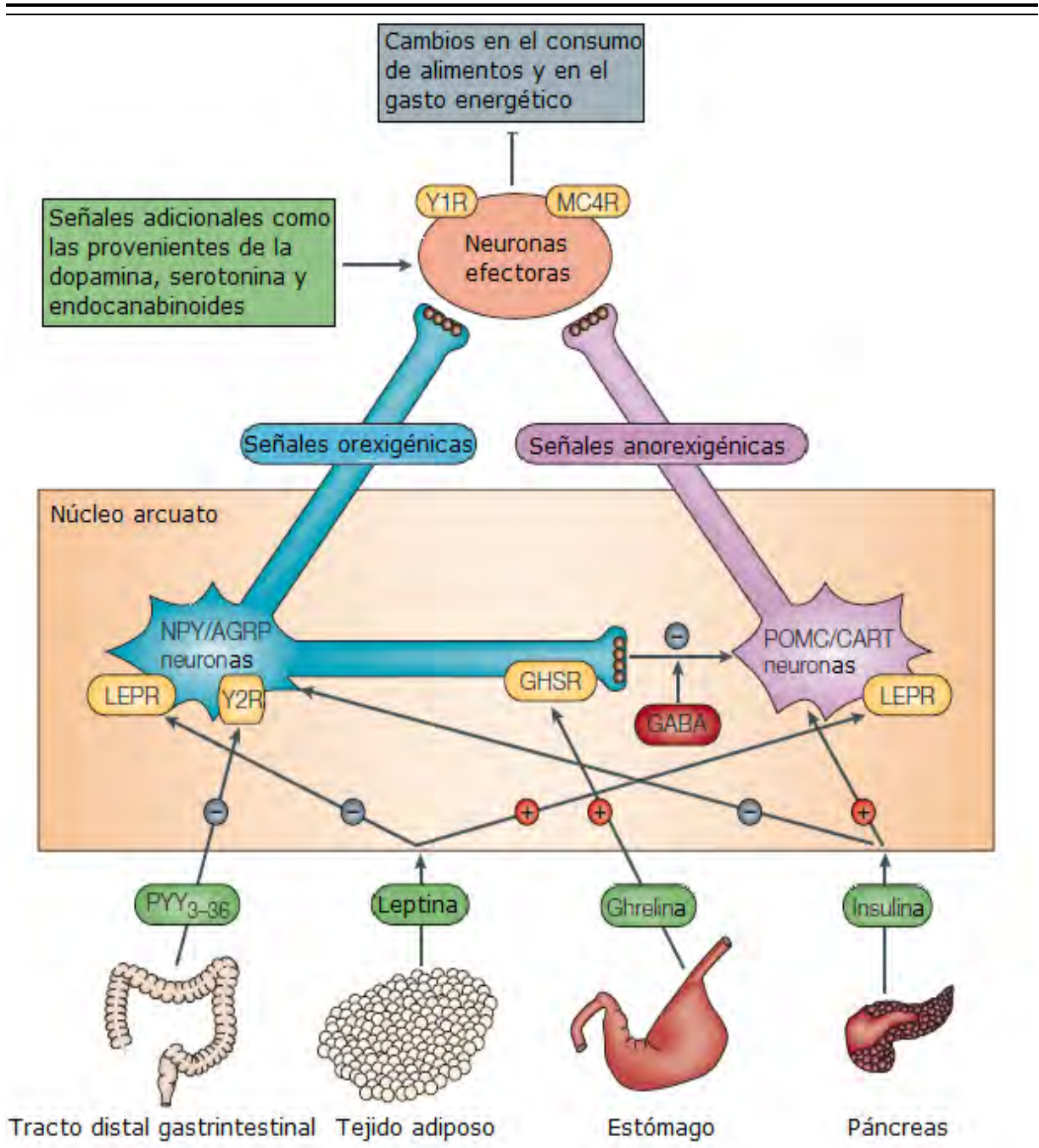
---

---

donde su función principal es regular el balance energético en los núcleos del hipotálamo, a través de su efecto anorexigénico.<sup>[12,13,14,15]</sup>

Inicialmente, se pensó que los efectos de la leptina eran sólo a nivel central; sin embargo, actualmente se conoce que esta proteína tiene una pleiotropia funcional diversa y que al igual que otras hormonas, es capaz de estimular una variedad de respuestas fisiológicas en distintos tipos celulares, figura 1.

Del estudio de los procesos fisiológicos donde esta hormona participa, se han logrado elucidar algunos de los mecanismos mediante los cuales regula diversas funciones. La leptina actúa a través de sus receptores transmembranales, estos pertenecen a la superfamilia de los receptores de citocinas clase I y existen en varias isoformas, tales como la forma larga, la corta y la soluble. La forma larga se expresa casi exclusivamente en el hipotálamo. Los receptores de leptina carecen de actividad enzimática intrínseca, por lo que sus dominios citosólicos están estrechamente asociados con proteínas tirosina-cinasas tales como las cinasas Janus (JAK por sus siglas en inglés: *Janus Kinase*).<sup>[15]</sup>



**Figura 1. Regulación fisiológica del balance de energía.**  
 El hipotálamo funciona como un regulador central que recibe información acerca del balance de la ingesta y gasto energético a través de señales neuronales y hormonales, las cuales a su vez producen efectos anorexigénicos u orexigénicos, de acuerdo a los requerimientos del organismo.  
 Modificada de Bell, et al <sup>[12]</sup>.



---

---

### Vía JAK2-STAT3

Cuando la leptina se une a la isoforma larga del receptor (LEPRb, por sus siglas en inglés *Leptin Receptor b*), se genera un cambio conformacional que induce la formación de dímeros del receptor que activan a la cinasa JAK2, la cual se autofosforila en varios residuos de tirosina, al mismo tiempo que fosforila residuos de tirosina en sitios específicos del receptor. Algunos de estos residuos fosforilados actúan como sitios de fijación de proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT, por sus siglas en inglés *Signal Transducer and Activator of Transcription*), donde la proteína STAT3 presenta mayor afinidad, para dar lugar a una cascada de señalización. Cuando STAT3 está unida al receptor, el dominio C-terminal de esta proteína se fosforila por JAK2, lo que induce la disociación de STAT3 del receptor y a su posterior dimerización. Este dímero se transloca al núcleo, donde se une a secuencias promotoras específicas e induce la transcripción de los genes blanco de la leptina.<sup>[11,12,13,14,15,16,17,18, 19]</sup>

Existen dos grupos de moléculas que participan en la regulación de las vías de señalización activadas por los receptores de citocinas. Entre las primeras se encuentran las fosfatasa de residuos de tirosina (PTPs, por sus siglas en inglés *Phosphotyrosine Phosphatases*). Estas a través de la eliminación de grupos fosfato pueden desactivar proteínas como JAK2. El segundo grupo son las llamadas proteínas SOCS (Supresoras de la Señalización de Citocinas por sus siglas en inglés, *Suppressor of Citokine Signal*), que como su nombre lo indica, son reguladores negativos de la transducción de señales. Éstas, a su vez, pueden inhibir la señalización de dos maneras: la primera bloquea la unión de otras proteínas de señalización (por ejemplo los STAT) con el receptor de leptina activado, (figura 2). La segunda es a través de un dominio denominado Caja SOCS que todas las proteínas SOCS contienen, este les permite reclutar componentes de ligasas de ubiquitina, mediante los cuales se induce la degradación de proteínas interrumpiendo las vías de señalización mediadas por las JAKs.<sup>[16,17,20]</sup>

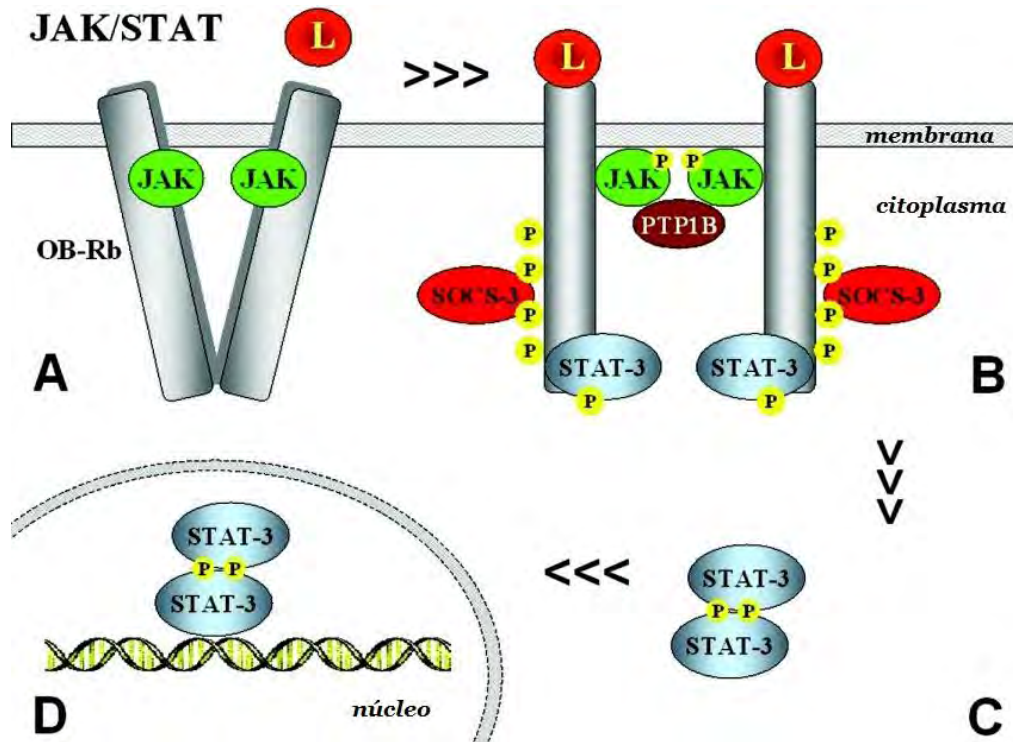


Figura 2. Esquema de señalización intracelular de la leptina en el hipotálamo. Una vez unida a su receptor, la leptina genera una cascada de señalización que culmina en la transcripción de genes blanco, cuyo efecto a su vez, retroalimenta la cascada. Modificada de Frühbeck, et al.<sup>[21]</sup>

---

Existe la propuesta en la que la sobreactivación de la vía de retroalimentación negativa mediada por JAK2/STAT3, podría participar en la resistencia a la leptina. El fundamento de esta propuesta es que la hiperleptinemia que acompaña a la obesidad incrementa la expresión hipotalámica de SOCS3, y como consecuencia, un bloqueo constante del efecto anorexigénico de la leptina.<sup>[12,17,21,22]</sup>

Entre los estudios que apoyan la existencia de alteraciones genéticas como una de las causas de la obesidad, se encuentran los casos de obesos con mutaciones de un solo gen, en pacientes obesos con trastornos mendelianos, modelos animales transgénicos o *knock-out*, experimentos de loci de rasgos cuantitativos (QTL por sus siglas en inglés: *Quantitative Traits Loci*), estudios de asociación de genes candidatos y escaneos amplios del genoma (GWAS por sus siglas en inglés *Genome Wide Association Study*), que vinculan la obesidad con determinados genes a partir de la consideración de diferentes variables fenotípicas tales como; el peso corporal, el IMC, porcentaje de grasa corporal, entre otros.<sup>[23]</sup>

El conocimiento generado del proyecto del Genoma Humano ha permitido la identificación de variaciones genéticas comunes, involucradas en la etiología de diversas patologías, entre ellas obesidad. El meta-análisis del Mapa Genético de la Obesidad<sup>[23]</sup>, reportó hasta el 2005, 22 genes sustentados con al menos 5 estudios positivos para obesidad, además de otros 105 genes candidatos. Dentro de estos genes se encontraron algunos implicados en rutas metabólicas que regulan el equilibrio energético. Más recientemente, en un estudio publicado en 2013, se analizaron 355 variantes en 30 genes candidatos implicados en siete vías de señalización distintas que participan en la regulación de la ingesta y gasto energético<sup>[24]</sup>. Nueve SNPs de los genes, *GHRL*, *AGRP*, *CPE*, *GLP1R*, *HTR2A*, *NPY*, *SOCS3* y *STAT3*, resultaron asociados a IMC en población caucásica de Estados Unidos. Sin embargo, diversos estudios han documentado que las asociaciones no se pueden transporlar de una población a otra.

En 2013 se analizaron genes previamente estudiados en otras poblaciones: *PPARG*, *ADRB3*, *ADRB2*, *LEPR*, *GNB3*, *UCP3*, *ADIPOQ*, *UCP2*, *INSIG2*, *FTO*, *MC4R*, *TMEM18*, *BDNF*, *SH2B1*, entre otros, en población mestiza mexicana. Doce de estos

---

---

---

SNPs resultaron asociados<sup>[25]</sup>, aunque el tamaño de muestra fue de bajo poder estadístico.

Talbert *et al.* (2009), analizaron 28 SNPs localizados en el gen *SOCS3*, en 90 familias hispanoamericanas y afroamericanas con arterosclerosis y resistencia a la insulina. En este estudio, las variantes rs7221341, rs8069976, rs4969168 y rs8070204 mostraron asociación con diversas medidas de adiposidad.<sup>[26]</sup>

Recientemente se publicó un trabajo de investigación en el que se analiza el efecto de los polimorfismos en las concentraciones séricas de leptina, de su receptor y de marcadores de inflamación en 382 muestras de mexicanos del occidente del país.<sup>[27]</sup> Se observó que en los individuos obesos homocigotos, la variante rs1137101/G de *LEPR* se asoció a mayor concentración sérica de receptor de leptina pero menor concentración sérica de leptina ( $p < 0.05$ ). Mientras que los homocigotos para el alelo de menor frecuencia del SNP rs7799039: AA de *LEP*, presentaron un porcentaje de grasa corporal significativamente menor comparado con los homocigotos del otro alelo y a los heterocigotos.

La mayoría de los estudios realizados en la vía de la leptina en distintas poblaciones, se han enfocado principalmente a los que codifican para la leptina y su receptor. Mientras que los genes que regulan la transducción de estas señales como *JAK2*, *STAT3* y *SOCS3*, han sido muy poco analizados respecto a su asociación con la obesidad<sup>[28]</sup>, (cuadro1).

**Cuadro 1. Estudios de asociación con obesidad de SNPs en genes de los componentes de la vía de la leptina.**

| Gen                      | Descripción   | Asociación a obesidad              | Año de publicación | Ref |
|--------------------------|---|------------------------------------|--------------------|-----|
|                          | Meta-análisis <i>LEP</i> /rs7799039. 2988 adultos caso/control. Subpoblaciones caucásica y sudamericana.                          | Si<br>(Sudamericanos)              | 2014               | 29  |
| <i>LEP</i>               | 15 SNPs en 6184 Caucaicos Suizos. Parámetros de peso, circunferencia de la cintura, IMC.  | Si (Género)                        | 2011               | 30  |
| <i>LEPR</i>              | <i>LEPR</i> rs1137101 y 25 variantes en genes candidato en 1156 mestizos mexicanos.   | No                                 | 2013               | 31  |
|                          | <i>LEPR</i> : rs113701 y rs1805096. 103 adolescentes mexicanos con y sin obesidad.  | Si                                 | 2005               | 32  |
|                          | <i>LEP</i> rs7799039 y <i>LEPR</i> rs1137101 en 382 mexicanos de occidente.   | Si                                 | 2015               | 33  |
| <i>SOCS3</i>             | 1425 hispanos y afroamericanos con arterosclerosis y resistencia a la insulina de San Antonio, Texas y San Luis Valley, Colorado. | Si                                 | 2009               | 26  |
| Vía<br><i>JAK2/STAT3</i> | 1982 individuos caucásicos. 355 variantes en 30 genes candidatos en 7 vías de señalización.                                       | Si.<br><i>STAT3</i> y <i>SOCS3</i> | 2013               | 24  |

---

---

## JUSTIFICACIÓN

La obesidad se ha convertido en un serio problema de salud pública que afecta a millones de personas. En México, más del 70% de los adultos y alrededor de un tercio de la población infantil y adolescente tiene sobrepeso u obesidad, además de señalar que existe una tendencia a incrementarse<sup>[4]</sup>.

El origen multifactorial de la obesidad, donde mecanismos fisiológicos y factores ambientales interactúan, hacen de esta patología un fenómeno complejo que debe atenderse desde diversos enfoques.

En los últimos años se ha demostrado que los factores genéticos desempeñan un papel preponderante en la etiología de la obesidad, por lo tanto la identificación de estos es sin duda una excelente alternativa para su mejor abordaje.

A través de estudios de asociación se han logrado identificar un gran número de SNPs involucrados en la homeostasis energética y se ha detectado la existencia de diferencias en la asociación de los genes identificados entre los diferentes grupos étnicos, lo que sugiere que los genes candidatos se deben estudiar con detalle en cada una de las poblaciones.

Dado lo anterior, se hace impostergable la caracterización de los genes involucrados en la ganancia de peso. En este proyecto se propuso identificar polimorfismos asociados con la susceptibilidad a padecer obesidad en población mexicana, lo cual contribuirá a incrementar el conocimiento de los factores genéticos que intervienen en la etiopatogenia de esta enfermedad y a mejorar las estrategias de prevención y diagnóstico mediante la identificación de marcadores genéticos de la enfermedad que conlleven a la disminución de su alto costo social y económico.

---

---

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Determinar si SNPs localizados en genes que participan en la vía de señalización de la leptina se asocian a la susceptibilidad a padecer obesidad en población mexicana.

### **Objetivos Particulares**

Determinar si existe asociación entre polimorfismos en los genes *LEP*, *LEPR*, *JAK2*, *STAT3* y *SOCS3* con obesidad, de manera independiente o como haplotipos.

Conocer la frecuencia de los polimorfismos analizados en población mexicana mestiza y amerindia.

Determinar la posible interacción génica entre los genes *LEP*, *LEPR*, *JAK2*, *STAT3* y *SOCS3*.

---

---

## HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Existe asociación entre los polimorfismos identificados en los genes *LEP*, *LEPR*, *JAK2*, *STAT3* y *SOCS3*, y la susceptibilidad a padecer obesidad en población mexicana.

.



---

---

## **METODOLOGÍA**

### **Tipo de estudio**

Este es un estudio de carácter observacional porque no se realiza ninguna intervención sobre el factor de estudio, transversal porque sólo se analiza la prevalencia de la enfermedad en un periodo determinado, comparativo por la presencia de grupo control, prolectivo por el recabado de información, y retrospectivo por la direccionalidad de la asociación.

### **Población de estudio**

#### *Mestiza*

Se captaron 1225 individuos adultos mexicanos atendidos en el Hospital Regional 1º de Octubre, Hospital Regional Lic. “Adolfo López Mateos” y en la Clínica de Detección y Diagnóstico Autorizado del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, ISSSTE.

#### *Amerindia*

Se incluyeron 1978 voluntarios adultos de origen indígena invitados a participar en la Unidad de Salud de su comunidad, de 25 entidades federativas de la República Mexicana: Baja California, Baja California Sur, Campeche, Chiapas, Chihuahua, Ciudad de México, Durango, Estado de México, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Morelos, Nayarit, Oaxaca, Puebla, Querétaro, Quintana Roo, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora, Tabasco, Tlaxcala, Veracruz y Yucatán.

Un médico evaluó a los participantes del estudio. A aquellos que aceptaron firmar el consentimiento informado, se les formuló la hoja de captación de datos que contiene los antecedentes familiares, la información demográfica de los pacientes, las medidas antropométricas y los parámetros bioquímicos.

### **Diseño y tamaño de la muestra**

Se realizó el cálculo de la muestra a través del software QUANTO®. Se tomó en cuenta un poder estadístico del 80%, un nivel de significancia de 0.05 a dos colas, la

---

---

frecuencia alélica más baja de los polimorfismos a analizar (SOCS3 rs9914220: 0.125)<sup>[34]</sup>, y un intervalo de OR de 1.5 a 2.5.

### **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

#### Criterios de inclusión

Mestizos. Se incluyeron individuos mexicanos mayores de 18 años con diagnóstico clínico de obesidad realizado con base al IMC según los parámetros de OMS: el sobrepeso, con un intervalo de IMC entre 25 y 29.9 Kg/m<sup>2</sup>; obesidad grado I cuando el IMC se encuentra entre 30 y 34.9 Kg/m<sup>2</sup>; obesidad grado II cuando es de 35.0 a 39.9 Kg/m<sup>2</sup> y obesidad grado III aquellos que presentan un IMC mayor de 40 Kg/m<sup>2</sup>. Para el grupo control se seleccionan individuos mayores de 30 años con un índice de masa corporal entre 18.5 y 24.9 Kg/m<sup>2</sup>; y que no refirieran antecedentes personales de enfermedades crónicas. Los casos y los controles se captaron en la ciudad de México, con antecedentes familiares de padres y abuelos nacidos en el país.

Amerindios. Individuos mayores de 18 años, no relacionados que se auto reconocieron como indígenas y sus padres y/o abuelos hablaban la lengua de su etnia.

#### Criterios de exclusión

Se excluyeron todos aquellos casos de obesidad causada por disfunción endocrinológica, síndromes genéticos, síndrome metabólico o secundaria a tratamiento farmacológico, además de individuos trasfundidos en los últimos tres meses.

---

---

## Variables

### Cuadro 2. Definición de las variables de estudio

---

| Variable                      | Definición  | Tipo de variable   |
|-------------------------------|---|--|
| Edad                          | Número de años cumplidos al momento de la entrevista.   | Variable discreta numérica                                     |
| Género                        | La totalidad de las características de la estructura reproductiva, funciones, fenotipo y genotipo que diferencian a los individuos en masculinos y femeninos.                           | Variable dicotómica cualitativa<br>1. Femenino<br>2. Masculino |
| Índice de Masa Corporal (IMC) | Indicador de la densidad corporal definido por la relación entre peso corporal de la persona en kilogramos dividido entre el cuadrado de su talla en metros ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). | Variable continua numérica                                     |
| SNPs                          | Variantes de un solo nucleótido en la secuencias de ADN, que se encuentran presentes en al menos 1 % de la población y que por sí solo no son causales de enfermedades.                 | Homocigoto o heterocigoto según los alelos.                    |

---

---

---

---

## **Estrategia general**

El algoritmo metodológico utilizado para este estudio, se esquematiza en la figura 3.

### *Consideraciones éticas*

El riesgo para los participantes en este estudio fue mínimo, ya que sólo se requirió una punción venosa para la toma de sangre, la cual se realizó por personal capacitado. Todo paciente fue evaluado por médicos especializados, quienes les informaron sobre los objetivos del estudio y después de aceptar participar voluntariamente en el mismo, firmaron el consentimiento informado y llenaron la hoja de captación de datos. Las mismas consultas y procedimientos se realizaron para los controles. La información de cada participante es resguardada por los investigadores responsables del proyecto en el INMEGEN, a fin de garantizar la privacidad y confidencialidad de los participantes.

### *Consideraciones de bioseguridad*

La toma de muestras de sangre se realizó en las instalaciones médicas correspondientes, por el personal capacitado en la atención del paciente a través de la técnica estándar de venopunción. La muestra se guardó de 4-8°C hasta su traslado al INMEGEN. El transporte de las muestras se realizó por personal del INMEGEN en equipo termo sellado con distintivos de contener material biológico y con protección para asegurar su llegada al instituto sin daños. En el laboratorio el manejo de las muestras se realizó con base en los procedimientos establecidos por la comisión de bioseguridad del Instituto.

### *Extracción de ADN*

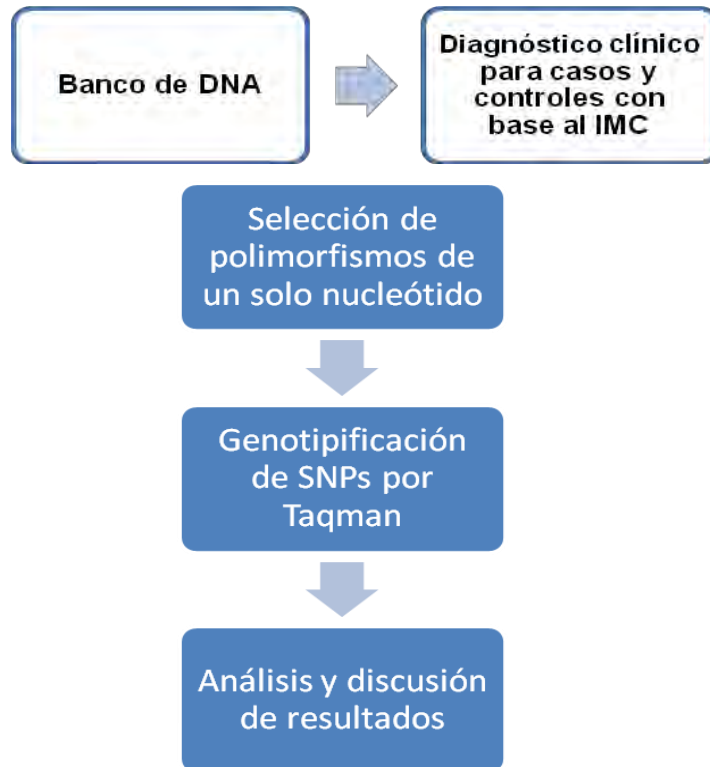
Se extrajo ADN genómico a partir de la lisis de leucocitos de sangre periférica con el kit de extracción de QIAGEN®, con lo cual se constituyó el banco de ADN. El análisis molecular se describe a continuación.

### *Selección de polimorfismos*

De acuerdo a lo reportado en la literatura se escogieron algunos de los loci polimórficos estudiados en otras poblaciones con obesidad o fenotipos asociados, (cuadro 3).

---

---



**Figura 3. Estrategia general (Algoritmo metodológico).**

**Cuadro 3. Características de los SNPs analizados.**

| <b>GEN</b>   | <b>SNP</b> | <b>LOCALIZACIÓN</b> | <b>REGIÓN</b>      | <b>FUNCIÓN</b>        |
|--------------|------------|---------------------|--------------------|-----------------------|
| <b>LEP</b>   | rs7799039  | Chr 7: 128238730    | 5' UTR             | Sitio de unión del FT |
| <b>LEPR</b>  | rs1137100  | Chr 1: 65570758     | Región Codificante | SNP no sinónimo       |
|              | rs1137101  | Chr 1: 65592830     | Región Codificante | SNP no sinónimo       |
| <b>JAK2</b>  | rs966871   | Chr 9: 5121070      | Intrónico          | -                     |
|              | rs3780365  | Chr 9: 5068520      | Intrónico          | -                     |
| <b>STAT3</b> | rs2293152  | Chr 17: 42329511    | Intrónico          | -                     |
|              | rs8069645  | Chr 17: 42342884    | Intrónico          | -                     |
|              | rs744166   | Chr 17: 42362183    | Intrónico          | -                     |
| <b>SOCS3</b> | rs7221341  | Chr 17: 78335390    | 3' SOCS3           | -                     |
|              | rs4969168  | Chr 17: 78357712    | 3'UTR              | miRNAs                |
|              | rs9914220  | Chr 17: 78366809    | 5' SOCS3'          | -                     |

Chr, Cromosoma. FT, Factor de transcripción. UTR, Untranslated region

---

---

### *Genotipificación de polimorfismos*

La genotipificación se realizó a través de la metodología Taqman, (figura 4). Esta consiste en una Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés *Polymerase Chain Reaction*), en donde ocurre lo siguiente:

- Cada sonda TaqMan alinea específicamente con su secuencia complementaria.
- Cuando la sonda de oligonucleótido está intacta, la proximidad entre el reportero y el apagador resulta en la represión de la fluorescencia del reportero.
- La ADN polimerasa AmpliTaq Gold® extiende la unión de los cebadores hacia el ADN templado.
- La ADN polimerasa AmpliTaq Gold® escinde sólo las sondas hibridan con el blanco.
- Cuando el fluorocromo reportero se escinde del apagador ocurre un incremento en la señal de fluorescencia.
- El aumento en la señal de fluorescencia se produce cuando las sondas que han hibridado con la secuencia complementaria de ADN, se escinden. Así, la señal de fluorescencia generada por la amplificación por PCR indica los alelos que están presentes.
- Posterior a la amplificación, se realizó la discriminación alélica por medio del software SDS versión 2.2 de Applied Biosystems®, en el equipo ABI 7900 HT *Fast Real Time PCR System*. Según la fluorescencia emitida, en un gráfico cada muestra se posiciona en el eje “x” (homocigotos para un alelo), en el eje “y” (homocigotos para el otro alelo) o entre ambos (heterocigotos), (figura 5).

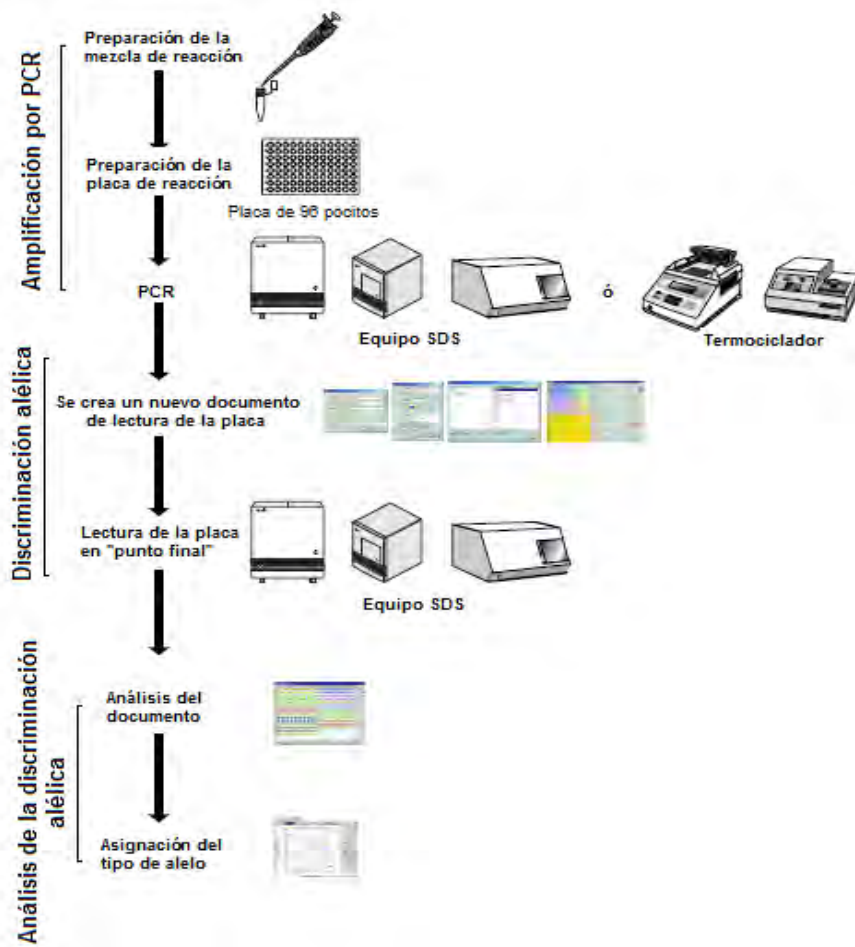
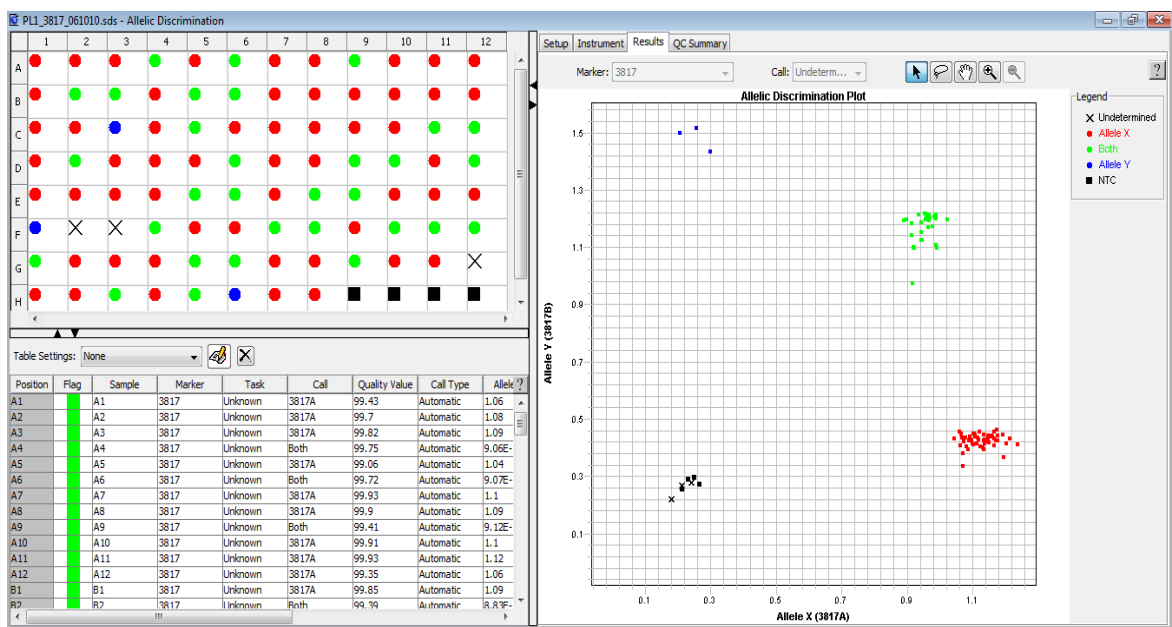


Figura 4. Análisis de discriminación alélica por metodología de Taqman. Modificado de [35].





**Figura 5. Gráfico de discriminación alélica generado por el software SDS 2.2®. La fluorescencia emitida después de la PCR, resulta en la agrupación de las muestras con base en el genotipo.**

---

---

## DISEÑO ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva de las variables en las poblaciones de estudio.

El equilibrio de Hardy-Weinberg se confirmó con un valor  $p > 0.05$  en controles.

La asociación de las características antropométricas a sobrepeso u obesidad se evaluó con la prueba no paramétrica de Kuskal-Wallis, por medio del programa IBM SPSS Statics 21®.

Se reportan las frecuencias de los SNPs analizados y sus porcentajes. El análisis de asociación en casos y controles se realizó con prueba estadística de ji cuadrada y regresión logística. El riesgo es estimado por razón de momios (OR) con intervalos de confianza del 95%. En cada prueba de hipótesis se considera como significativo un valor de  $p < 0.05$  a dos colas. Las variantes dónde se observó asociación, también se analizaron por regresión lineal. Estos análisis, así como el de interacción génica, se realizaron a través del programa PLINK® versión 1.07.

Las diferencias entre poblaciones se obtuvieron por test exacto G en el software GenePop® versión 4.4.

Los parámetros bioquímicos se evaluaron por análisis de regresión lineal para determinar si se asociaban al genotipo con el programa IBM SPSS Statistics 21®.

Para determinar si estos polimorfismos contribuyen de manera independiente o como haplotipos a la presencia y a la gravedad de la obesidad se utilizó el programa HAPLOVIEW ® y EPIINFO 7 ®.

---

---

## RESULTADOS

### Características generales de la población de estudio

Se incluyeron un total de 3203 individuos adultos no relacionados, de los cuales 1225 fueron mestizos y 1978 indígenas.

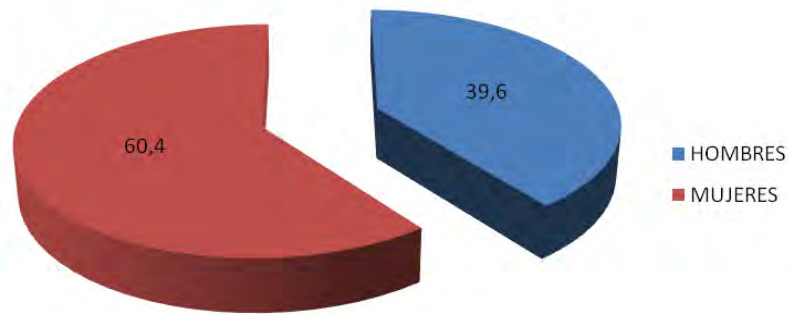
Las características generales de ambas poblaciones se presentan en la tabla 1. 60.4% de los mestizos y 70.4% de los amerindios con índice de masa corporal mayor a 25, fueron mujeres (Figuras 6 y 7). En los casos de obesidad ( $IMC \geq 30$ ) en población mestiza, la media aritmética del índice de masa corporal en mujeres corresponde a obesidad grado II ( $IMC 36.7 \pm 5.8 \text{ Kg/m}^2$ ), mientras que en hombres corresponde a obesidad grado I ( $IMC 34.4 \pm 4.9 \text{ Kg/m}^2$ ). La población mestiza se encuentra en la quinta década de vida (valor de media de 40 años para normopeso y 45 años para sobrepeso y obesidad). En contraste, los casos de la población amerindia muestran valores de IMC correspondientes a obesidad grado I, tanto para casos hombres como mujeres (32.9 y 34.1  $\text{Kg/m}^2$ , respectivamente). La edad promedio varía entre la quinta y sexta década de vida para esta población.

Se observó que la media de los parámetros hemodinámicos y bioquímicos obtenidos: tensión arterial, glucosa, colesterol y triglicéridos en ambas poblaciones, además de HDL y circunferencia de cintura en amerindios, es significativamente distinta entre casos y controles ( $p \leq 0.001$ ; glucosa en población amerindia  $p = 0.012$ ).

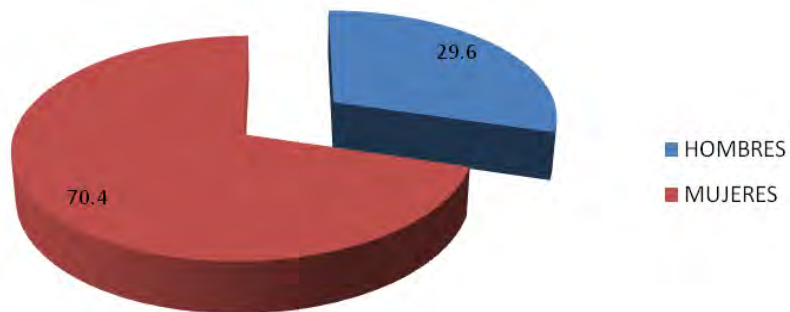
**Tabla 1. Características clínicas y antropométricas de las poblaciones analizadas**

|                            | Mestizos n= 1225        |               |              |            | Amerindios n= 1978 |              |               |            |        |
|----------------------------|-------------------------|---------------|--------------|------------|--------------------|--------------|---------------|------------|--------|
|                            | Normopeso               | Sobrepeso     | Obesidad     | p          | Normopeso          | Sobrepeso    | Obesidad      | p          |        |
| n (mujeres)                | 238(32%)                | 106(14%)      | 401(54%)     |            | 403(30%)           | 526(39%)     | 427(31%)      |            |        |
| n (hombres)                | 148(31%)                | 123(26%)      | 209(43%)     |            | 222(36%)           | 281(45%)     | 119(19%)      |            |        |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )   | Mujeres (media ±d.e.)   | 23.1(±1.5)    | 27.8(±1.3)   | 36.7(±5.8) | <0.001             | 22.8(±1.6)   | 27.5(±1.5)    | 34.1(±3.6) | <0.001 |
|                            | Hombres (media ±d.e.)   | 23.5(±1.4)    | 27.8(±1.3)   | 34.4(±4.9) | <0.001             | 22.6(±1.6)   | 27.3(±1.3)    | 32.9(±2.7) | <0.001 |
| Edad (años) (media ±d.e.)  | 40(±8.5)                | 45(±8.9)      | 45(±9.7)     | <0.001     | 53(±18.1)          | 51(±15.5)    | 48(±12.7)     | <0.001     |        |
| Gluc (mg/dL) (media ±d.e.) | 89.1(±11.2)             | 100.3(±29.9)  | 108.2(±36.4) | <0.001     | 103.2(±49.0)       | 109.3(±57.3) | 107.4(±48.8)  | 0.012      |        |
| Col (mg/dL) (media ±d.e.)  | 172.8(±27.7)            | 181.9(±40.2)  | 191.1(±36.9) | <0.001     | 175.0(±40.1)       | 182(±39.2)   | 180.9(±36.2)  | 0.001      |        |
| Tg (mg/dL) (media ±d.e.)   | 123.6(±57.9)            | 183.3(±131.3) | 209.4(±145)  | <0.001     | 166.1(±93.4)       | 203.5(±109)  | 204.1(±104.1) | <0.001     |        |
| TAS (mmHg) (media ±d.e.)   | 109.8(±11.6)            | 118.8(±14.4)  | 125.3(±16.5) | <0.001     | 124.8(±23.5)       | 129.4(±23.2) | 130.5(±20.4)  | <0.001     |        |
| TAD(mmHg) (media ±d.e.)    | 72.2 (±9.0)             | 78.1(±8.4)    | 83.1(±10.8)  | <0.001     | 70.3(±11.8)        | 74.2(±12.6)  | 77.0(±10.2)   | <0.001     |        |
| HDL(mg/dL) (media ±d.e.)   |                         |               |              |            | 42.3(±13.4)        | 38.2(±11.3)  | 37.7(±11.0)   | <0.001     |        |
| Cintura (cm)               | (Mujeres) (media ±d.e.) |               |              |            | 81.6(±6.7)         | 91.1(±6.6)   | 102.9(±9.1)   | <0.001     |        |
|                            | (Hombres)(media ±d.e.)  |               |              |            | 84.6(±6.0)         | 94.4(±6.0)   | 106.1(±8.4)   | <0.001     |        |

Los valores de p corresponden a la comparación entre el grupo de normopeso y obesidad. Fueron analizados usando test de ji cuadrada y Kruskal-Wallis. Los resultados son mostrados en media ± desviación estándar. Los parámetros bioquímicos corresponden a una submuestra de 587 mestizos y 1918 amerindios. Gluc: Glucosa, Col: Colesterol, Tg: Triglicéridos, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, HDL: High density lipoprotein.



**Figura 6. Porcentaje de hombres y mujeres con  $IMC \geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> en la población mestiza**



**Figura 7. Porcentaje de hombres y mujeres con  $IMC \geq 25$  Kg/m<sup>2</sup> en la población amerindia.**

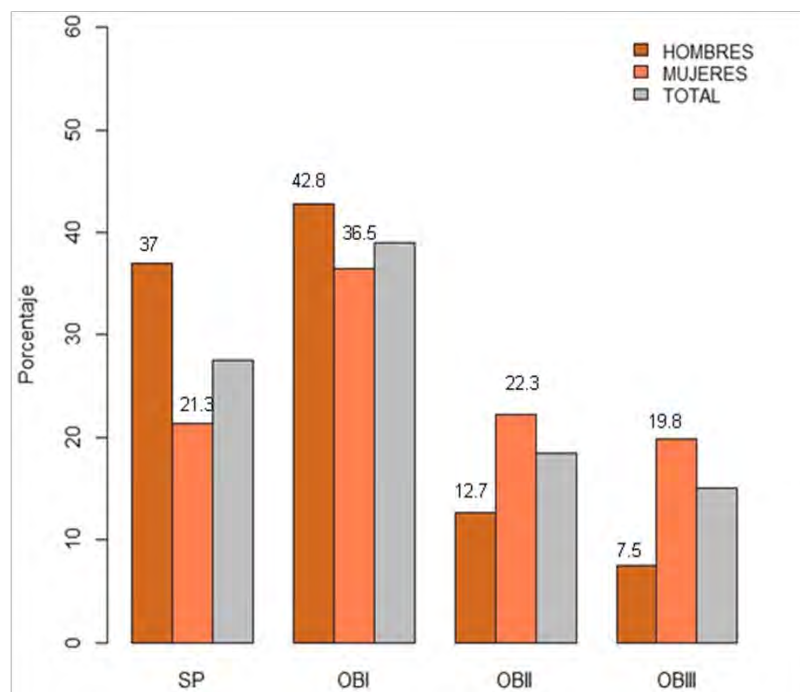
---

---

### *Población mestiza*

Cuando se estratificó la población mestiza por género y gravedad de la enfermedad, se observó que los hombres se ven porcentualmente más afectados por sobrepeso y obesidad grado I que las mujeres (sobrepeso: 37% hombres vs 21% mujeres; Obesidad I: 42.8% hombres vs 36.5% mujeres) y que las mujeres se ven afectadas por las formas más graves de obesidad que los hombres, con una diferencia del 10% para obesidad II y 12% para obesidad mórbida (figura 8).

Al realizar un análisis por grupo etario se observó que el grupo de sobrepeso tenía una media de edad cuatro años mayor en ambos sexos comparando con el grupo control, tabla 2. Sin embargo, conforme aumenta la gravedad de la enfermedad se observó una disminución en la media de edad de los hombres, habiendo un punto de inflexión para obesidad grado II y III, de 45 a 42 años, mientras que en las mujeres la edad se incrementa en paralelo con la gravedad (figura 9).

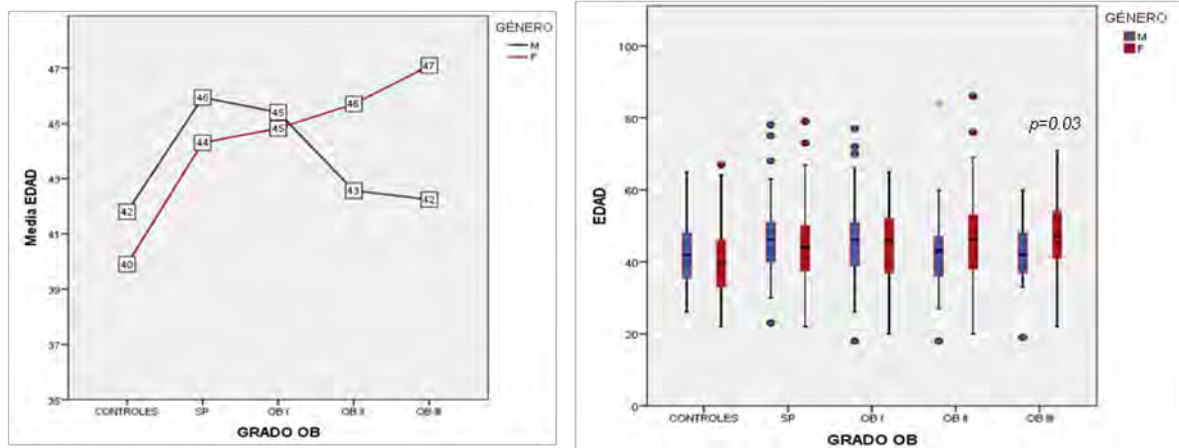


**Figura 8. Distribución del IMC al estratificar por género en la población mestiza analizada.**

**Tabla 2. Media de edad de la población mestiza de estudio según el grado de obesidad.**

|                | CONTROLES | SP       | OBI      | OBI I     | OBI II    | OBI III  |
|----------------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|
| <b>MUJERES</b> | 42 ± 8.9  | 46 ± 8.3 | 45 ± 9.3 | 43 ± 10.9 | 42 ± 8.8  | 47 ± 8.8 |
| <b>HOMBRES</b> | 40 ± 8.1  | 44 ± 9.4 | 45 ± 9.3 | 46 ± 10.2 | 47 ± 10.1 | 42 ± 8.8 |

D.E: Desviación estándar, SP: Sobrepeso, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado 3.



**Figura 9. Media de edad de la población mestiza según el grado de obesidad**

---

---

### *Población amerindia*

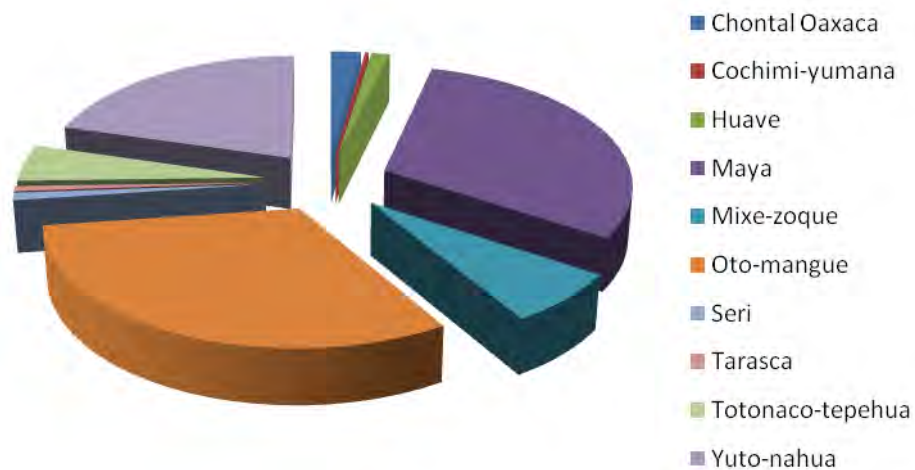
La población amerindia analizada en este proyecto está conformada por 55 etnias indígenas de 24 estados de la República Mexicana (tabla 3). Esto abarca el 80% del total de pueblos indígenas reportados por la Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas (CDI).

Las familias lingüísticas a las que pertenecen los individuos indígenas analizados en este estudio son: Chontal, Cochimi-Yumana, Huave, Maya, Mixe-Zoque, Oto-Mangue, Seri, Tarasca, Totonaco-Tepehua y Yuto-Nahua, figura 10. Las etnias mejor representadas, es decir en las que se cuenta con al menos 50 individuos son: Chinanteco, Huasteco, Maya, Mazateco, Mixe, Mixteco, Náhuatl, Otomí, Tarahumara, Totonaco y Zapoteco (figura 11).

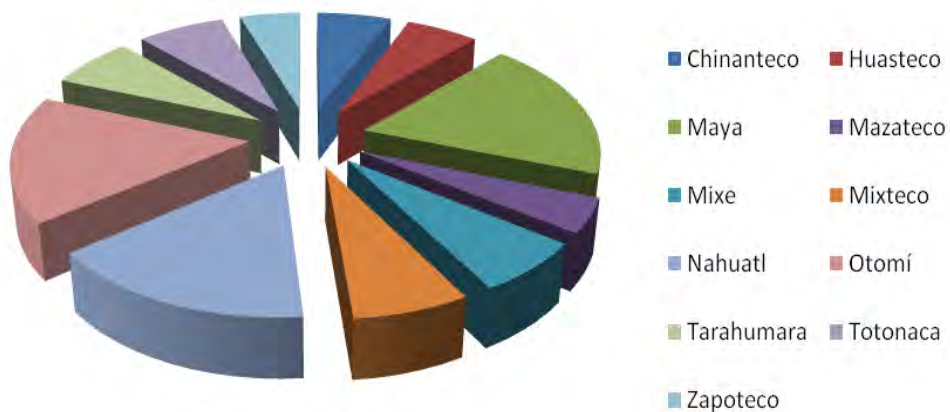


**Tabla 3. Etnias analizadas en la población amerindia.**

| <b>Baja California</b> | <b>Chihuahua</b>        | <b>Michoacán</b> | Totonaca               | <b>Tlaxcala</b>         |
|------------------------|-------------------------|------------------|------------------------|-------------------------|
| Paipai                 | Tarahumara              | Purépecha        | Popoluca               | Náhuatl                 |
| Kiliwa                 | <b>Ciudad de México</b> | <b>Morelos</b>   | Chocholteco            | <b>Veracruz</b>         |
| Cochimi                | Náhuatl                 | Náhuatl          | Mexicano               | Popoluca                |
| Kumiai                 | Mixteco                 | <b>Nayarit</b>   | <b>Querétaro</b>       | Totonaca                |
| <b>Campeche</b>        | Mexicano                | Cora             | Otomí                  | Náhuatl                 |
| Maya                   | Zapoteco                | <b>Oaxaca</b>    | <b>Quintana Roo</b>    | Otomí                   |
| <b>Chiapas</b>         | Otomí                   | Tacuate          | Maya                   | Chinanteco              |
| Mame                   | Matlaltzinca            | Mixe             | <b>San Luis Potosí</b> | Huasteco                |
| Popticaljeco           | <b>Durango</b>          | Mazateco         | Náhuatl                | Zapoteco                |
| Kaqchiquel             | Huichol                 | Chinanteco       | Huasteco               | Zoque                   |
| Mocho                  | <b>Guerrero</b>         | Zapoteco         | Pame                   | <b>Yucatán</b>          |
| Maya                   | Mixteco                 | Huave            | <b>Sinaloa</b>         | Maya                    |
| Zoque                  | Otomí                   | Chontal          | Mayo                   | <b>Estado de México</b> |
| Tzotzil                | Amuzgo                  | Zoque            | <b>Sonora</b>          | Otomí                   |
| Chuj                   | Náhuatl                 | Ixcateco         | Mayo                   | Tlahuica                |
| Tojolabal              | Tlapaneco               | Chatino          | Seri                   | Mazahua                 |
| Kanjolabal             | <b>Hidalgo</b>          | Cuicateco        | Yaqui                  | Mexicano                |
| Tzetzal                | Otomí                   | <b>Puebla</b>    | Cucapá                 | <b>Guatemala</b>        |
| Lacandon               | Náhuatl                 | Mazateco         | <b>Tabasco</b>         | Kanjobal                |
| Chol                   | <b>Jalisco</b>          | Náhuatl          | Chontal                | Chuj                    |
|                        | Náhuatl                 |                  | Tzeltal                | Ixil                    |



**Figura 10. Familias lingüísticas representadas en la población amerindia de estudio**



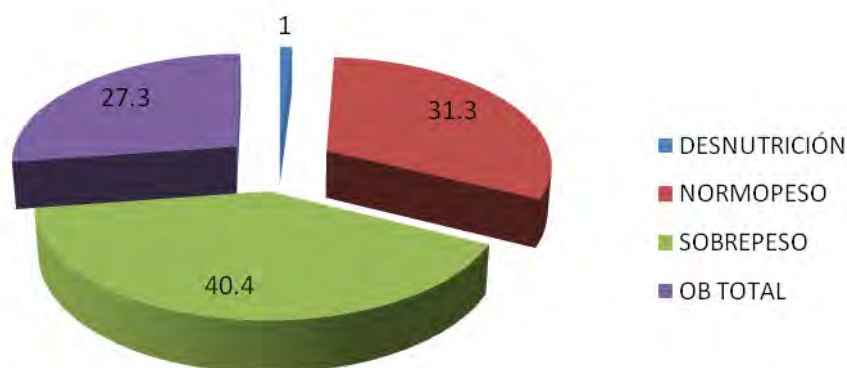
**Figura 11. Etnias de la población amerindia analizada con 50 o más individuos voluntarios.**

---

---

Por su parte en la población amerindia se observó que 1% de la población analizada padece desnutrición, 40.4% sobrepeso y 27.3% cursa con algún tipo de obesidad (figura 12). De esta población se estimó que 70.4% de las personas con IMC mayor a 25 Kg/m<sup>2</sup>son mujeres (figura 7).

Al estratificar a la población amerindia por grupos etarios, género e IMC, se observó que la media de edad es distinta entre géneros; se encontró que las mujeres con obesidad son en promedio más jóvenes que las mujeres con normopeso y con sobrepeso; mientras que en los hombres, la distribución de este parámetro entre los tres grupos fue muy similar (tabla 4 y, figura 13).

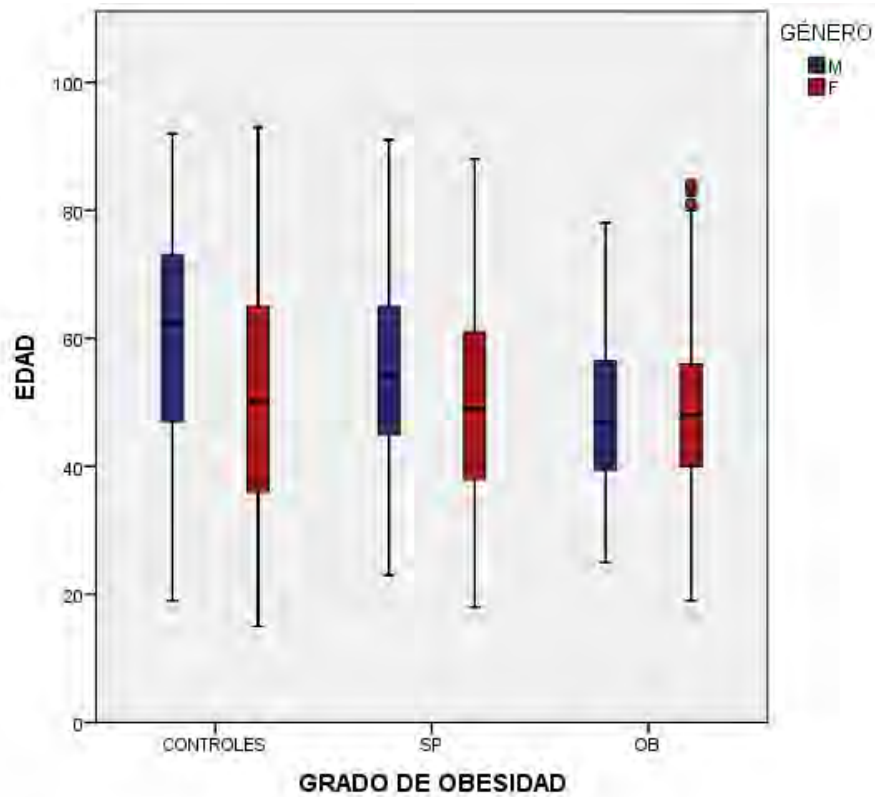


**Figura 12. Distribución del estado nutricio de la población amerindia total.**

**Tabla 4. Media de edad de la población amerindia de estudio según el grado de obesidad.**

|                | CONTROLES | SP        | OB        |
|----------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>MUJERES</b> | 59 ± 17.6 | 55 ± 14.6 | 49 ± 12.1 |
| <b>HOMBRES</b> | 51 ± 17.6 | 49 ± 15.6 | 49 ± 12.9 |

SP: Sobrepeso, OB: Obesidad.



**Figura 13. Media de edad de la población amerindia según el grado de obesidad.**

---

---

### **Análisis genotípico**

La distribución de los genotipos de los polimorfismos analizados se observó en equilibrio de Hardy-Weinberg, excepto la variante *SOCS3* rs9914220 en mestizos, la cual fue excluida del análisis para dicha población.

El análisis de asociación de cada SNP se realizó mediante un estudio de casos y controles, y por análisis de regresión logística, se ajustó por las covariables edad y género de manera independiente. Se utilizaron el modelo alélico y los modelos de herencia; además se realizó el análisis de haplotipos para los genes con dos o más SNPs así como el análisis de interacción génica entre las variantes analizadas en este estudio: rs7799039 (*LEP*), rs1137100 y rs1137101 (*LEPR*), rs966871 y rs3780365 (*JAK2*), rs8069645, rs2293152 y rs744166 (*STAT3*), rs7221341, rs4969168 y rs9914220 (*SOCS3*). Los valores de significancia que se reportan para los modelos de herencia, corresponden al modelo que presentó el valor “*p*” más pequeño para cada SNP, aún cuando esta no fuera estadísticamente significativa. Se realizó corrección de Bonferroni para las asociaciones independientes.

---

---

*Población mestiza*

Gen de la leptina

En este estudio se analizó el polimorfismo rs7799039(G/A) del gen de la leptina, localizado en el extremo 5' del gen. La frecuencia del alelo menor para esta variante fue de 40%. El análisis de asociación mostró asociación a las formas más graves de la obesidad:  $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$  OR=1.23 IC[1.01-1.57],  $p=0.043$  (tabla 5). Interesantemente, esta significancia se acentúa al incluir a la edad y el género como covariables en el análisis de regresión logística, OR= 1.30 IC[1.03-1.65],  $p= 0.025$ .

El análisis por modelos de herencia evidenció que, para esta variante el modelo recesivo es el que presenta un mayor riesgo para IMC mayor a 35: OR=1.70 IC[1.12-2.58],  $p=0.013$  (tabla 6).

**Tabla 5. Análisis de asociación alélica del SNP rs7799039 del gen *LEP* en la población mestiza de estudio.**

| SNP             | Frecuencia alélica     | Análisis de asociación                                | Análisis de asociación                                   |
|-----------------|------------------------|---|--|
|                 | Casos (n)/Control (n)  | Caso-control<br>[95% IC]                              | Regresión Logística<br>[95% IC]                          |
| SP + OB         |                        |   |  |
| rs7799039 (G/A) | 0.41 (659)/ 0.40 (298) | $p^*=0.794$<br>OR= 1.02 [0.86–1.22]                   | $p^{**}=0.662$<br>OR= 1.04 [0.87-1.24]                   |
| SP              |                        |   |  |
| rs7799039 (G/A) | 0.38 (165)/ 0.40 (298) | $p^*=0.552$<br>OR= 0.93 [0.73–1.19]                   | $p^{**}=0.567$<br>OR= 0.93 [0.72-1.19]                   |
| OB I            |                        |   |  |
| rs7799039 (G/A) | 0.38 (245)/ 0.40 (298) | $p^*=0.427$<br>OR= 0.92 [0.74–1.14]                   | $p^{**}=0.436$<br>OR= 0.91 [0.73-1.14]                   |
| OBII + OBIII    |                        |   |  |
| rs7799039 (G/A) | 0.46 (251)/ 0.40 (298) | <b><math>p^*=0.043</math></b><br>OR= 1.23 [1.01–1.57] | <b><math>p^{**}=0.025</math></b><br>OR= 1.30 [1.03-1.65] |
| OB TOTAL        |                        |   |  |
| rs7799039 (G/A) | 0.42 (496)/ 0.40 (298) | $p^*=0.533$<br>OR= 1.06 [0.88–1.28]                   | $p^{**}=0.467$<br>OR= 1.07 [0.89-1.30]                   |

\*Ajustado por edad y género. \*\*Ajustado por edad, género y corregido por Bonferroni. SP: Sobrepeso, OB: Obesidad, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado 3.

**Tabla 6. Análisis de asociación por modelo de herencia del SNP rs7799039 del gen *LEP* en la población mestiza de estudio.**

| SNP             | Frecuencia             | Análisis de asociación            | Análisis de asociación                     |
|-----------------|------------------------|-----------------------------------|--|
|                 | genotípica             | Caso-control                      | Regresión Logística                        |
|                 | Casos (n)/Control (n)  | [95% IC]                          | [95% IC]                                   |
| SP + OB         |                        |                                   |  |
| rs7799039 (G/A) | 0.17 (140) / 0.16 (58) | AA vs (GG,GA)<br><i>p</i> =0.476  | <i>p</i> **= 0.320<br>OR= 1.19 [0.85-1.67] |
| SP              |                        |                                   |  |
| rs7799039 (G/A) | 0.15 (33) / 0.16 (58)  | AA vs (GG,GA)<br><i>p</i> = 0.916 | <i>p</i> **= 0.979<br>OR= 0.99 [0.62-1.6]  |
| OB I            |                        |                                   |  |
| rs7799039 (G/A) | 0.14 (46) / 0.16 (58)  | AA vs (GG,GA)<br><i>p</i> = 0.610 | <i>p</i> **= 0.725<br>OR= 0.93 [0.60-1.42] |
| OBII + OBIII    |                        |                                   |  |
| rs7799039 (G/A) | 0.22 (61) / 0.16 (58)  | AA vs (GG,GA)<br><i>p</i> = 0.032 | <i>p</i> **= 0.013<br>OR= 1.70 [1.12-2.58] |
| OB TOTAL        |                        |                                   |  |
| rs7799039 (G/A) | 0.18 (107) / 0.16 (58) | AA vs (GG,GA)<br><i>p</i> = 0.345 | <i>p</i> **= 0.219<br>OR= 1.25 [0.88-1.79] |

**\*\*Ajustado por edad, género y corregido por Bonferroni. SP: Sobrepeso, OB: Obesidad, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado 3.**



Para estimar el aporte de esta variante al riesgo de aumentar el IMC, se realizó análisis de regresión lineal. En este se encontró que la variante rs7799039/A aumenta la susceptibilidad de padecer sobrepeso u obesidad, incrementando el índice de masa corporal con un valor  $\beta=0.597$  IC[0.04 a 1.16], y que es el modelo de herencia recesivo, bajo el que esta asociación se replica (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis de regresión lineal del SNP rs7799039 (G/A) del gen *LEP* en la población mestiza de estudio.**

| Análisis de Regresión Lineal                  |  |
|---|--|
| Alélico                                       | Modelo de herencia                           |
| <b>A vs G</b>                                 | <b>Recesivo</b>                              |
| [95% IC]                                      | [95% IC]                                     |
| <b><math>p^*= 0.038</math></b>                | <b><math>p^{**}= 0.040</math></b>            |
| <b><math>\beta= 0.59</math> [0.04 a 1.16]</b> | <b><math>\beta= 1.1</math> [0.05 a 2.16]</b> |

\*Ajustado por edad y género. \*\*Ajustado por edad, género y corregido por Bonferroni.

---

---

## Gen receptor de la leptina

En el estudio caso-control, el polimorfismo rs1137100 (A/G) del gen que codifica para el receptor de la leptina (*LEPR*), presentó asociación alélica con protección a obesidad: OR=0.79 IC[0.64-0.97],  $p=0.049$  (tabla 8). Al igual que el SNP del gen de la leptina es con las formas más graves de esta entidad (IMC $\geq$ 35 Kg/m<sup>2</sup>) donde esta asociación se acentúa: OR=0.71 IC[0.55-0.92],  $p=0.016$ .

Al observar que la asociación a protección a obesidad grave se mantiene con los ajustes de edad y género, realizados en la regresión logística: OR=0.70 IC[0.54-0.91],  $p=0.015$  (tabla 8), y que esta asociación se mantiene bajo un modelo de herencia dominante OR=0.64 IC[0.46-0.89],  $p=0.018$  (tabla 9); se efectuó el análisis de regresión lineal, (tabla 10). Este mostró sólo una tendencia a la asociación de la variante con la forma más grave de la obesidad. El análisis de la otra variante propuesta para el mismo gen: *LEPR* rs1137101(A/G), no mostró asociación ni como alelo ni como genotipo ( $p\geq 0.05$ ).

**Tabla 8. Análisis de asociación alélica de los SNPs de estudio del gen *LEPR* en la población mestiza.**

| SNP             | Frecuencia alélica     | Análisis de asociación                     | Análisis de Regresión                          |
|-----------------|------------------------|--|--|
|                 | Casos (n)/Control (n)  | Caso-control<br>[95% IC]                   | Logística<br>[95% IC]                          |
| SP + OB         |                        |  |  |
| rs1137100 (A/G) | 0.27 (417)/ 0.31 (226) | $p^*=0.037$<br>OR= 0.79 [0.65–0.96]        | $p^{**}= 0.036$<br>OR= 0.79 [0.65-0.96]        |
| rs1137101 (A/G) | 0.43 (673)/ 0.44 (312) | $p^*= 1$<br>OR= 0.95 [0.79–1.14]           | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.97 [0.81-1.16]            |
| SP              |                        |  |  |
| rs1137100 (A/G) | 0.27 (112)/ 0.31 (226) | $p^*=0.225$<br>OR= 0.81 [0.62–1.05]        | $p^{**}= 0.248$<br>OR= 0.81 [0.61-1.06]        |
| rs1137101 (A/G) | 0.43 (183)/ 0.44 (312) | $p^*=1$<br>OR= 0.94 [0.74–1.2]             | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.95 [0.74-1.21]            |
| OB I            |                        |  |  |
| rs1137100 (A/G) | 0.28 (178)/ 0.31 (226) | $p^*=0.447$<br>OR= 0.86 [0.68–1.09]        | $p^{**}= 0.319$<br>OR= 0.84 [0.66-1.07]        |
| rs1137101 (A/G) | 0.42 (264)/ 0.44 (312) | $p^*=0.927$<br>OR= 0.92 [0.74–1.15]        | $p^{**}= 0.948$<br>OR= 0.92 [0.74-1.15]        |
| OBII + OBIII    |                        |  |  |
| rs1137100 (A/G) | 0.25 (129)/ 0.31 (226) | $p^*=0.016$<br><b>OR= 0.71 [0.55–0.92]</b> | $p^{**}= 0.015$<br><b>OR= 0.70 [0.54-0.91]</b> |
| rs1137101 (A/G) | 0.44 (228)/ 0.44 (312) | $p^*=1$<br>OR= 0.99 [0.79–1.25]            | $p^{**}= 1$<br>OR= 1.03 [0.82-1.30]            |
| OB TOTAL        |                        |  |  |
| rs1137100 (A/G) | 0.27 (307)/ 0.31 (226) | $p^*=0.049$<br><b>OR= 0.79 [0.64–0.97]</b> | $p^{**}= 0.039$<br><b>OR= 0.78 [0.64-0.96]</b> |
| rs1137101 (A/G) | 0.43 (492)/ 0.44 (312) | $p^*=1$<br>OR= 0.95 [0.79–1.15]            | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.97 [0.81-1.18]            |

\*Ajustado por edad y género. \*\*Ajustado por edad, género y corregido por Bonferroni. SP: Sobrepeso, OB: Obesidad, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado 3.

**Tabla 9. Análisis de asociación por modelo de herencia de los SNPs de estudio del gen *LEPR* en la población mestiza.**

| SNP             | Frecuencia genotípica   | Análisis de asociación                        | Análisis de asociación   |
|-----------------|-------------------------|---|--|
|                 | Casos (n)/Controles (n) | Caso-control<br>[95% IC]                      | Regresión Logística<br>[95% IC]                                  |
| SP + OB         |                         |   |  |
| rs1137100 (A/G) | 0.46 (361) / 0.51 (185) | (AA,AG) vs GG<br>$p=0.096$                    | $p^{**}= 0.144$<br>OR= 0.79 [0.61-1.02]                          |
| rs1137101 (A/G) | 0.18 (143) / 0.22 (76)  | GG vs (AA,AG)<br>$p=0.195$                    | $p^{**}= 0.727$<br>OR= 0.86 [0.63-1.19]                          |
| SP              |                         |   |  |
| rs1137100 (A/G) | 0.48 (99) / 0.51 (185)  | (AA,AG) vs GG<br>$p= 0.384$                   | $p^{**}= 0.689$<br>OR= 0.84 [0.59-1.20]                          |
| rs1137101 (A/G) | 0.17 (36) / 0.22 (76)   | GG vs (AA,AG)<br>$p= 0.170$                   | $p^{**}= 0.398$<br>OR= 0.74 [0.47-1.17]                          |
| OB I            |                         |   |  |
| rs1137100 (A/G) | 0.49 (154) / 0.51 (185) | (AA,AG) vs GG<br>$p= 0.544$                   | $p^{**}= 0.739$<br>OR= 0.87 [0.63-1.18]                          |
| rs1137101 (A/G) | 0.16 (49) / 0.22 (76)   | GG vs (AA,AG)<br>$p= 0.053$                   | $p^{**}= 0.216$<br>OR= 0.71 [0.47-1.06]                          |
| OBII + OBIII    |                         |   |  |
| rs1137100 (A/G) | 0.42 (110) / 0.51 (185) | (AA,AG) vs GG<br><b><math>p= 0.018</math></b> | <b><math>p^{**}= 0.018</math></b><br><b>OR= 0.64 [0.46-0.89]</b> |
| rs1137101 (A/G) | 0.23 (58) / 0.22 (76)   | GG vs (AA,AG)<br>$p= 0.788$                   | $p^{**}= 0.854$<br>OR= 1.18 [0.79-1.77]                          |
| OB TOTAL        |                         |   |  |
| rs1137100 (A/G) | 0.46 (264) / 0.51 (185) | (AA,AG) vs GG<br>$p= 0.088$                   | $p^{**}= 0.106$<br>OR= 0.76 [0.58-1.00]                          |
| rs1137101 (A/G) | 0.19 (107) / 0.22 (76)  | GG vs (AA,AG)<br>$p= 0.305$                   | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.91 [0.65-1.28]                              |

**\*\*Ajustado por edad, género y corregido por Bonferroni. SP: Sobrepeso, OB: Obesidad, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado 3**

**Tabla 10. Análisis de regresión lineal del SNP rs1137100 (A/G) del gen *LEPR* en la población mestiza de estudio.**

| <b>Análisis de Regresión Lineal</b>      |  |
|--|--|
| <b>Alélico</b>                           | <b>Modelo de herencia</b>                |
| <b>G vs A</b>                            | <b>Dominante</b>                         |
| [95% IC]                                 | [95% IC]                                 |
| $p^{**} = 0.063$                         | $p^{**} = 0.064$                         |
| $\beta = -0.74 [-1.42 \text{ a } -0.07]$ | $\beta = -0.96 [-1.82 \text{ a } -0.84]$ |

**\*\*Ajustado por edad, género y corregido por Bonferroni.**

---

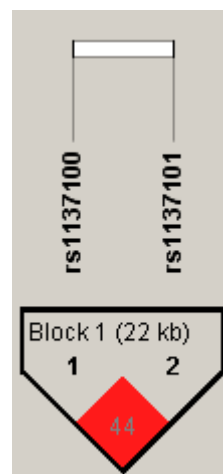
---

El análisis de haplotipos formado por los dos SNPs analizados del gen *LEPR*, documentó la presencia de tres combinaciones con frecuencias mayores al 1%, donde el haplotipo conformado por los dos alelos de menor frecuencia (GG) replica la asociación a protección a obesidad observada para el SNP rs1137100: OR=0.81 IC[0.66-0.99],  $p=0.040$  (tabla 11), con correlación de 0.44 para el desequilibrio de ligamiento, figura 14.

Al investigar con cuál tipo de obesidad presenta la asociación del haplotipo GG, se observó protección a obesidad total y, particularmente, a partir de IMC igual a 35 Kg/m<sup>2</sup>: OR=0.70 IC[0.54-0.92],  $p=0.009$  (tabla 12). Interesantemente, en la estratificación por gravedad de la enfermedad el haplotipo AG, se asoció a riesgo en los mismos subgrupos: obesidad total OR=1.32 IC[1.01-1.72],  $p=0.038$ ; obesidad II y III OR=1.63 IC[1.20-2.21],  $p=0.002$ .

**Tabla 11. Análisis de asociación de haplotipos del gen *LEPR* en la población mestiza de estudio.**

| SNPs<br>rs1137100 (A/G)<br>rs1137101 (A/G) | FRECUENCIA |            | OR<br>[95%IC]            | <i>p</i>     |
|--|------------|------------|--------------------------|--------------|
|  | Casos      | Controles  |                          |              |
| AA   | 0.56 (844) | 0.55 (371) | 1.06 [0.88 -1.27]        | 0.524        |
| <b>GG</b>                                  | 0.26 (385) | 0.30 (202) | <b>0.81 [0.66- 0.99]</b> | <b>0.040</b> |
| AG   | 0.18 (263) | 0.14 (96)  | 1.28 [0.99 – 1.65]       | 0.057        |



**Figura 14. Desequilibrio de ligamiento de las variantes del gen *LEPR* analizadas en población mestiza.**

**Tabla 12. Estratificación por grado de obesidad de los haplotipos de *LEPR* en la población mestiza de estudio.**

|           | <b>SP</b>                 | <b>OBI</b>                | <b>OB35</b>                            | <b>OB Total</b>                        |
|-----------|---------------------------|---------------------------|--|--|
|           | <b>Casos/Controles</b>    | <b>Casos/Controles</b>    | <b>Casos/Controles</b>                 | <b>Casos/Controles</b>                 |
|           | 0.57/0.55                 | 0.57/0.55                 | 0.55/0.55                              | 0.56/0.55                              |
| <b>AA</b> | $p= 0.485$                | $p= 0.489$                | $p= 0.978$                             | $p= 0.651$                             |
|           | OR= 1.09<br>IC[0.85-1.40] | OR= 1.08<br>IC[0.87-1.35] | OR= 1.00<br>IC[0.80-1.27]              | OR= 1.05<br>IC[0.86-1.27]              |
|           | 0.26/0.30                 | 0.27/0.30                 | 0.23/0.30                              | 0.25/0.30                              |
| <b>GG</b> | $p= 0.193$                | $p= 0.346$                | <b><math>p= 0.009</math></b>           | <b><math>p= 0.041</math></b>           |
|           | OR=0.833<br>IC[0.63-1.10] | OR=0.890<br>IC[0.70-1.13] | <b>OR=0.70</b><br><b>IC[0.54-0.92]</b> | <b>OR=0.80</b><br><b>IC[0.64-0.99]</b> |
|           | 0.16/0.14                 | 0.15/0.14                 | 0.21/0.14                              | 0.18/0.14                              |
| <b>AG</b> | $p= 0.349$                | $p= 0.628$                | <b><math>p= 0.002</math></b>           | <b><math>p= 0.038</math></b>           |
|           | OR=1.18<br>IC[0.84-1.65]  | OR=1.08<br>IC[0.79-1.47]  | <b>OR=1.63</b><br><b>IC[1.20-2.21]</b> | <b>OR=1.32</b><br><b>IC[1.01-1.72]</b> |
|           | 0.01/0.01                 | 0.01/0.01                 | 0.01/0.01                              | 0.01/0.01                              |
| <b>GA</b> | $p= 0.370$                | $p= 0.395$                | $p= 0.608$                             | $p= 0.401$                             |
|           | OR=0.55<br>IC[0.15-2.06]  | OR=0.62<br>IC[0.21-1.87]  | OR=0.75<br>IC[0.25-2.25]               | OR=0.68<br>IC[0.27-1.68]               |

SP: Sobrepeso, OB: Obesidad, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado 3.



---

---

## Gen *STAT3*

Por otra parte, los SNPs analizados en el gen *STAT3*, rs8069645, rs1053005 y rs744166, no se asociaron a obesidad ni a sobrepeso de manera independiente (se muestran resultados de análisis de regresión logística): rs2293152, OR=0.89 IC[0.74-1.07],  $p=0.677$ . rs8069645, OR=1.06 IC[0.82-1.39],  $p=1$ . rs744166, OR= 0.99 IC[0.79-1.23],  $p=1$  (tabla 13). Al estratificar por gravedad de la enfermedad tampoco se observó asociación de las variantes ( $p \geq 0.05$ ).

El análisis de haplotipos incluyendo los tres SNPs del gen *STAT3* reveló 5 combinaciones con frecuencias mayores al 1%. De estas, el haplotipo conformado por los alelos GAG de los SNPs rs2293152 (C/G), rs8069645 (A/G) y rs744166(A/G), respectivamente, mostró tendencia a la asociación para protección a obesidad OR=0.71 IC[0.49-1.01],  $p=0.053$  (tabla 14); encontrándose las variantes rs8069645 y rs744166 con un valor de correlación para desequilibrio de ligamiento  $r^2=0.57$ , (figura 15).

Para determinar si los haplotipos del gen *STAT3* se asociaban con la gravedad de la enfermedad, se estratificó la población por tipo de obesidad. El haplotipo GAG conservó la tendencia a asociación a obesidad total y mostró significancia estadística para protección a desarrollar obesidad grado I: OR=0.59 IC[0.37-0.93],  $p=0.023$  (tabla 15). Sin embargo, también se encontró que la variante de menor frecuencia del SNP rs8069645 cambia la dirección de la asociación a riesgo, el arreglo GGG resultó con una asociación significativa para la misma forma de la enfermedad: obesidad grado I, OR=1.47 IC[1.03-2.09],  $p=0.031$ .

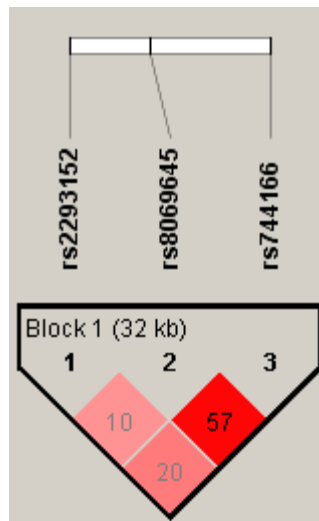
**Tabla 13. Análisis de asociación alélica y por modelo de herencia de los SNPs de estudio del gen *STAT3* en la población mestiza.**

| SNP             | Frecuencia alélica<br>Casos (n)/Controles (n) | Alélica<br>[95% IC]                     | Modelos de herencia<br>[95% IC]   |
|-----------------|---|---|-----------------------------------|
| SP + OB         |   |   |                                   |
| rs2293152 (C/G) | 0.42 (627)/ 0.44 (314)                        | $p^{**}= 0.677$<br>OR= 0.89 [0.74-1.07] | GG vs (CC,CG)<br>$p^{**}= 0.725$  |
| rs8069645 (A/G) | 0.15 (223)/ 0.13 (95)                         | $p^{**}= 1$<br>OR= 1.06 [0.82-1.39]     | (GG, AG) vs AA<br>$p^{**}= 1$     |
| rs744166 (A/G)  | 0.22(327)/ 0.22 (153)                         | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.99 [0.79-1.23]     | GG vs (AG,GG)<br>$p^{**}= 1$      |
| SP              |   |   |                                   |
| rs2293152 (C/G) | 0.41 (167)/ 0.44 (314)                        | $p^{**}= 0.792$<br>OR= 0.87 [0.67-1.12] | GG vs (CC,CG)<br>$p^{**}= 1$      |
| rs8069645 (A/G) | 0.12 (49)/ 0.13 (95)                          | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.89 [0.62-1.29]     | (GG, AG) vs AA<br>$p^{**}= 1$     |
| rs744166 (A/G)  | 0.19(79)/ 0.22 (153)                          | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.87 [0.64-1.18]     | GG vs (AG,GG)<br>$p^{**}= 1$      |
| OB I            |   |   |                                   |
| rs2293152 (C/G) | 0.43 (256)/ 0.44 (314)                        | $p^{**}=1$<br>OR= 0.96 [0.77–1.20]      | GG vs (CC,CG)<br>$p^{**}= 0.923$  |
| rs8069645 (A/G) | 0.16 (96)/ 0.13 (95)                          | $p^{**}= 0.453$<br>OR= 1.25 [0.92–1.70] | (GG, AG) vs AA<br>$p^{**}= 0.203$ |
| rs744166 (A/G)  | 0.22(134)/ 0.22 (153)                         | $p^{*}= 1$<br>OR= 1.01 [0.78–1.32]      | GG vs (AG,GG)<br>$p^{**}= 0.521$  |
| OBII + OBIII    |   |   |                                   |
| rs2293152 (C/G) | 0.40 (204)/ 0.44 (314)                        | $p^{**}=0.624$<br>OR= 0.86 [0.68–1.09]  | GG vs (CC,CG)<br>$p^{**}= 1$      |
| rs8069645 (A/G) | 0.15 (78)/ 0.13 (95)                          | $p^{**}= 1$<br>OR= 1.17 [0.84–1.61]     | (GG, AG) vs AA<br>$p^{**}= 1$     |
| rs744166 (A/G)  | 0.23(114)/ 0.22 (153)                         | $p^{**}= 1$<br>OR= 1.09 [0.83–1.44]     | GG vs (AG,GG)<br>$p^{**}= 1$      |
| OB TOTAL        |   |   |                                   |
| rs2293152 (C/G) | 0.42 (460)/ 0.44 (314)                        | $p^{**}=1$<br>OR= 0.91 [0.76–1.11]      | GG vs (CC,CG)<br>$p^{**}= 0.74$   |
| rs8069645 (A/G) | 0.16 (174)/ 0.13 (95)                         | $p^{**}= 0.48$<br>OR= 1.21 [0.93–1.59]  | (GG, AG) vs AA<br>$p^{**}= 0.467$ |
| rs744166 (A/G)  | 0.23 (248)/ 0.22 (153)                        | $p^{**}= 1$<br>OR= 1.05 [0.84–1.32]     | GG vs (AG,GG)<br>$p^{**}= 1$      |

**\*\*Ajustado por edad, género y corregido por Bonferroni. SP: Sobrepeso, OB: Obesidad, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado 3**

**Tabla 14. Análisis de asociación de haplotipos del gen *STAT3* en la población mestiza.**

| SNPs<br>rs2293152 (C/G)<br>rs8069645 (A/G)<br>rs744166(A/G) | FRECUENCIA |            | OR<br>[95% IC]   | <i>p</i> |
|---|------------|------------|------------------|----------|
|   | Casos      | Controles  |                  |          |
| CAA   | 0.55 (774) | 0.53 (340) | 1.13 [0.94–1.36] | 0.197    |
| GAA   | 0.23 (322) | 0.26 (166) | 0.87 [0.71-1.09] | 0.243    |
| GGG   | 0.12 (168) | 0.10 (64)  | 1.25 [0.92-1.70] | 0.149    |
| GAG   | 0.06 (84)  | 0.08 (54)  | 0.71 [0.49-1.01] | 0.053    |
| CGG   | 0.03 (35)  | 0.03 (19)  | 0.85 [0.48-1.50] | 0.581    |



**Figura 15. Desequilibrio de ligamiento de las variantes del gen *STAT3* analizadas en población mestiza.**

**Tabla 15. Estratificación por grado de obesidad de los haplotipos de *STAT3* en población mestiza.**

| HAPLOTIPOS | SP<br>Casos/Controles     | OBI<br>Casos/Controles            | OB35<br>Casos/Controles   | OB Total<br>Casos/Controles |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
|            | 0.57 /0.52                | 0.54/0.52                         | 0.55/0.52                 | 0.55/0.52                   |
| <b>CAA</b> | $p= 0.126$                | $p= 0.503$                        | $p= 0.338$                | $p= 0.336$                  |
|            | OR=1.22<br>IC[0.95-1.57]  | OR=1.08<br>IC[0.86-1.35]          | OR=1.13<br>IC[0.88-1.43]  | OR=1.10<br>IC[0.90-1.34]    |
|            | 0.25 /0.26                | 0.24/0.26                         | 0.22/ 0.26                | 0.23/ 0.26                  |
| <b>GAA</b> | $p= 0.739$                | $p= 0.430$                        | $p= 0.119$                | $p= 0.150$                  |
|            | OR= 0.95<br>IC[0.71-1.27] | OR= 0.90<br>IC[0.69-1.17]         | OR=0.80<br>IC[0.60-1.06]  | OR=0.84<br>IC[0.67-1.06]    |
|            | 0.10/0.10                 | 0.14/0.10                         | 0.12/0.10                 | 0.13/0.10                   |
| <b>GGG</b> | $p= 0.997$                | <b><math>p= 0.031</math></b>      | $p= 0.342$                | $p= 0.062$                  |
|            | OR= 0.99<br>IC[0.65-1.53] | <b>OR= 1.47<br/>IC[1.03-2.09]</b> | OR=1.21<br>IC[0.82-1.78]  | OR=1.35<br>IC[0.98-1.85]    |
|            | 0.06/0.09                 | 0.05/0.08                         | 0.07/0.08                 | 0.06/0.08                   |
| <b>GAG</b> | $p= 0.204$                | <b><math>p= 0.023</math></b>      | $p= 0.364$                | $p= 0.056$                  |
|            | OR= 0.73<br>IC[0.44-1.19] | <b>OR= 0.59<br/>IC[0.37-0.93]</b> | OR= 0.81<br>IC[0.51-1.28] | OR= 0.69<br>IC[0.47-1.01]   |
|            | 0.02/0.03                 | 0.03/0.03                         | 0.03/0.03                 | 0.03/0.03                   |
| <b>CGG</b> | $p= 0.286$                | $p= 0.531$                        | $p= 0.829$                | $p= 0.832$                  |
|            | OR= 0.64<br>IC[0.28-1.46] | OR= 0.802<br>IC[0.40-1.60]        | OR= 1.08<br>IC[0.55-2.13] | OR= 0.94<br>IC[0.52-1.69]   |
|            |                           |                                   | 0.02/0.01                 |                             |
| <b>CAG</b> | -                         | -                                 | $p= 0.347$                | -                           |
|            |                           |                                   | OR= 1.68<br>IC[0.56-5.05] |                             |

SP: Sobrepeso, OB: Obesidad, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado 3.

---

---

## Gen *JAK2*

Las dos variantes analizadas en el gen *JAK2*, rs3780365(T/C) y rs966871(A/T), no mostraron asociación a obesidad en la población mestiza (se muestran resultados de análisis de regresión logística): rs3780365 OR=0.99 IC[0.81-1.21],  $p \geq 0.05$ ; rs966871 OR=0.90 IC[0.74-1.09],  $p \geq 0.05$ . Este mismo resultado se observó al estratificar la población por gravedad de la enfermedad ( $p \geq 0.05$ ) (tabla 16). Así mismo, en la prueba por modelos de herencia se observó que las diferencias entre casos y controles en la población mestiza de estudio no son significativas ( $p \gg 0.05$ ).

El análisis de haplotipos, documentó tres combinaciones que, similarmente al análisis independiente, no mostraron un valor significativo de asociación a obesidad (TA OR=1.01 IC[0.85-1.26],  $p=0.757$ ; CT OR=0.95 IC[0.77-1.16],  $p=0.614$ ; TT OR=0.84 IC[0.45-1.56],  $p=0.581$ ); aunque para estas variantes se evidenció el desequilibrio de ligamiento más alto de los hasta ahora obtenidos ( $r^2=0.87$ ), tabla 17 y figura 16.

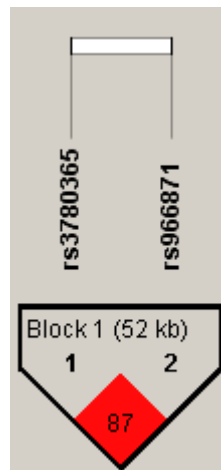
**Tabla 16. Análisis de asociación alélica y por modelo de herencia de los SNPs de estudio del gen *JAK2* en población mestiza.**

| SNP                 | Frecuencia alélica<br>Casos(n)/Controles(n) | Alélica<br>[95% IC]                    | Modelos de herencia<br>[95% IC]        |
|---------------------|---|--|--|
| <b>SP + OB</b>      |   |  |  |
| rs3780365(T/C)      | 0.29 (438)/ 0.29 (199)                      | $p^{**}=1$<br>OR= 0.99 [0.81-1.21]     | <i>TT vs (CC,CT)</i><br>$p^{**}=1$     |
| rs966871(A/T)       | 0.3 (449)/ 0.32 (223)                       | $p^{**}=0.602$<br>OR= 0.90 [0.74-1.09] | <i>AA vs (TT,TA)</i><br>$p^{**}=0.687$ |
| <b>SP</b>           |   |  |  |
| rs3780365(T/C)      | 0.26 (100)/ 0.29 (199)                      | $p^{**}=0.441$<br>OR= 0.84 [0.63-1.11] | <i>TT vs (CC,CT)</i><br>$p^{**}=0.944$ |
| rs966871(A/T)       | 0.27 (110)/ 0.32 (223)                      | $p^{**}=0.103$<br>OR= 0.76 [0.57-1.01] | <i>AA vs (TT,TA)</i><br>$p^{**}=0.382$ |
| <b>OB I</b>         |   |  |  |
| rs3780365(T/C)      | 0.31 (187)/ 0.29 (199)                      | $p^{**}=0.976$<br>OR= 1.09 [0.86-1.38] | <i>TT vs (CC,CT)</i><br>$p^{**}=0.728$ |
| rs966871(A/T)       | 0.33 (196)/ 0.32 (223)                      | $p^{**}=1$<br>OR= 1.05 [0.83-1.33]     | <i>AA vs (TT,TA)</i><br>$p^{**}=1$     |
| <b>OBII + OBIII</b> |   |  |  |
| rs3780365(T/C)      | 0.29 (150)/ 0.29 (199)                      | $p^{**}=1$<br>OR= 0.99 [0.76-1.30]     | <i>TT vs (CC,CT)</i><br>$p^{**}=1$     |
| rs966871(A/T)       | 0.29 (144)/ 0.32 (223)                      | $p^{**}=0.547$<br>OR= 0.86 [0.66-1.13] | <i>AA vs (TT,TA)</i><br>$p^{**}=0.263$ |
| <b>OB TOTAL</b>     |   |  |  |
| rs3780365(T/C)      | 0.30 (337)/ 0.29 (199)                      | $p^{**}=1$<br>OR= 1.05 [0.86-1.31]     | <i>TT vs (CC,CT)</i><br>$p^{**}=1$     |
| rs966871(A/T)       | 0.31 (340)/ 0.32 (223)                      | $p^{**}=1$<br>OR= 0.96 [0.79-1.20]     | <i>AA vs (TT,TA)</i><br>$p^{**}=1$     |

**\*\*Ajustado por edad, género y corregido por Bonferroni. SP: Sobrepeso, OB: Obesidad, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado 3.**

**Tabla 17. Análisis de asociación de haplotipos del gen *JAK2* en la población mestiza.**

| SNPs<br>rs3780365 (T/C)<br>rs966871 (A/T) | FRECUENCIA   |                  | OR<br>[95% IC]   | <i>p</i> |
|---|--------------|------------------|------------------|----------|
|   | Casos<br>(n) | Controles<br>(n) |                  |          |
| TA  | 0.70 (991)   | 0.69 (457)       | 1.01 [0.85–1.26] | 0.757    |
| CT  | 0.28 (395)   | 0.29 (191)       | 0.95 [0.77-1.16] | 0.614    |
| TT  | 0.02 (29)    | 0.02 (16)        | 0.84 [0.45-1.56] | 0.581    |



**Figura 16. Desequilibrio de ligamiento de las variantes del gen *JAK2* analizadas en población mestiza.**

---

---

## Gen SOCS3

Al comparar las frecuencias alélicas y por modelos de herencia entre casos y controles de las variantes rs7221341(C/T) y rs4969168(G/A) del gen SOCS3, la distribución de los genotipos se observó en equilibrio de Hardy-Weinberg. Las frecuencias alélicas de las dos variantes del gen SOCS3, con los ajustes de edad, género y la corrección de Bonferroni, no mostraron diferencias significativas entre casos y controles (se muestran resultados de análisis de regresión logística): rs7221341 OR=1.04 IC[0.81-1.32],  $p^{**}= 1$ ; rs4969168 OR=1.19 IC[0.96-1.49],  $p=0.348$  (tabla 18).

El análisis de haplotipos incluyendo los SNPs rs7221341 y rs4969168 mostró cuatro combinaciones con frecuencias mayores al 1%, pero ninguna de estas se asoció con IMC en la población total, ni tampoco se observó desequilibrio de ligamiento (tabla 19 y figura 17). Sin embargo, al estratificar la muestra por gravedad de la enfermedad, se observó que el haplotipo conformado por los alelos de mayor frecuencia de ambos SNPs, CG se asoció a protección únicamente para sobrepeso: OR= 0.76, IC[0.59-0.98],  $p=0.040$  (tabla 20).



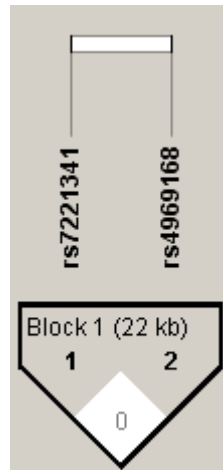
**Tabla 18. Análisis de asociación alélica y por modelo de herencia de los SNPs de estudio del gen SOCS3 en la población mestiza.**

| SNP             | Frecuencia alélica<br>Casos (n)/Controles (n) | Alélica<br>[95% IC]                    | Modelos de herencia<br>[95% IC]  |
|-----------------|---|--|----------------------------------|
| SP + OB         |   |  |                                  |
| rs7221341 (C/T) | 0.18 (280)/ 0.17 (124)                        | $p^{**}=1$<br>OR= 1.04 [0.81-1.32]     | (TT,CT) vs CC<br>$p^{**}= 1$     |
| rs4969168 (G/A) | 0.24 (351)/ 0.21 (148)                        | $p^{**}=0.348$<br>OR= 1.19 [0.96-1.49] | AA vs (GG,GA)<br>$p^{**}= 0.724$ |
| SP              |   |  |                                  |
| rs7221341 (C/T) | 0.19 (83)/ 0.17 (124)                         | $p^{**}=0.447$<br>OR= 1.27 [0.92-1.75] | (TT,CT) vs CC<br>$p^{**}= 0.441$ |
| rs4969168 (G/A) | 0.26 (101)/ 0.21 (148)                        | $p^{**}=0.164$<br>OR= 1.33 [0.99-1.78] | AA vs (GG,GA)<br>$p^{**}= 0.088$ |
| OB I            |   |  |                                  |
| rs7221341 (C/T) | 0.18 (109)/ 0.17 (124)                        | $p^{**}=1$<br>OR= 1.04 [0.77-1.41]     | (TT,CT) vs CC<br>$p^{**}= 1$     |
| rs4969168 (G/A) | 0.22 (130)/ 0.21 (148)                        | $p^{**}=1$<br>OR= 1.09 [0.84-1.44]     | AA vs (GG,GA)<br>$p^{**}= 1$     |
| OBII + OBIII    |   |  |                                  |
| rs7221341 (C/T) | 0.17 (88)/ 0.17 (124)                         | $p^{**}=1$<br>OR= 0.92 [0.67-1.26]     | (TT,CT) vs CC<br>$p^{**}= 1$     |
| rs4969168 (G/A) | 0.24 (120)/ 0.21 (148)                        | $p^{**}=0.959$<br>OR= 1.16 [0.87-1.54] | AA vs (GG,GA)<br>$p^{**}= 1$     |
| OB TOTAL        |   |  |                                  |
| rs7221341 (C/T) | 0.17 (197)/ 0.17 (124)                        | $p^{**}=1$<br>OR= 0.98 [0.76-1.27]     | (TT,CT) vs CC<br>$p^{**}= 1$     |
| rs4969168 (G/A) | 0.23 (250)/ 0.21 (148)                        | $p^{**}=0.952$<br>OR= 1.13 [0.89-1.43] | AA vs (GG,GA)<br>$p^{**}= 1$     |

**\*\*Ajustado por edad, género y corregido por Bonferroni. SP: Sobrepeso, OB: Obesidad, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado 3**

**Tabla 19. Análisis de asociación de haplotipos del gen SOCS3 en la población mestiza de estudio.**

| SNPs<br>rs7221341 (C/T)<br>rs4969168 (G/A) | FRECUENCIA   |                  | OR<br>[95% IC]   | <i>p</i> |
|--|--------------|------------------|------------------|----------|
|  | Casos<br>(n) | Controles<br>(n) |                  |          |
| CG   | 0.63 (902)   | 0.67 (453)       | 0.85 [0.70-1.03] | 0.089    |
| CA   | 0.19 (268)   | 0.16 (107)       | 1.22 [0.96-1.57] | 0.100    |
| TG   | 0.14 (194)   | 0.13 (87)        | 1.06 [0.81-1.40] | 0.651    |
| TA   | 0.05 (72)    | 0.05 (33)        | 1.03 [0.68-1.58] | 0.873    |



**Figura 17. Desequilibrio de ligamiento de las variantes del gen SOCS3 analizadas en población mestiza.**

**Tabla 20. Estratificación por grado de obesidad de los haplotipos de SOCS3 en población mestiza.**

|           | <b>SP</b>                               | <b>OBI</b>               | <b>OB≥35</b>             | <b>OB Total</b>          |
|-----------|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|           | <b>Casos/Controles</b>                  | <b>Casos/Controles</b>   | <b>Casos/Controles</b>   | <b>Casos/Controles</b>   |
| <b>CG</b> | 0.60/0.67                               | 0.65/0.67                | 0.63/0.67                | 0.64/0.67                |
|           | <b>p= 0.040</b>                         | <i>p= 0.510</i>          | <i>p= 0.148</i>          | <i>p= 0.218</i>          |
|           | <b>OR= 0.76</b><br><b>IC[0.59-0.98]</b> | OR=0.92<br>IC[0.73-1.17] | OR=0.84<br>IC[0.65-1.07] | OR=0.88<br>IC[0.72-1.08] |
| <b>CA</b> | 0.20/0.16                               | 0.17/0.15                | 0.20/0.16                | 0.18/0.16                |
|           | <i>p= 0.082</i>                         | <i>p= 0.594</i>          | <i>p= 0.067</i>          | <i>p= 0.171</i>          |
|           | OR=1.33<br>IC[0.96-1.84]                | OR=1.09<br>IC[0.80-1.47] | OR=1.33<br>IC[0.98-1.80] | OR=1.20<br>IC[0.93-1.56] |
| <b>TG</b> | 0.14/0.13                               | 0.130/0.125              | 0.13/0.13                | 0.13/0.13                |
|           | <i>p= 0.498</i>                         | <i>p= 0.780</i>          | <i>p= 0.832</i>          | <i>p= 0.753</i>          |
|           | OR=1.13<br>IC[0.79-1.63]                | OR=1.05<br>IC[0.75-1.46] | OR=1.04<br>IC[0.73-1.47] | OR=1.05<br>IC[0.79-1.40] |
| <b>TA</b> | 0.06/0.05                               | 0.05/0.05                | 0.05/0.05                | 0.05/0.05                |
|           | <i>p= 0.650</i>                         | <i>p= 0.915</i>          | <i>p= 0.733</i>          | <i>p= 0.900</i>          |
|           | OR=1.14<br>IC[0.65-1.97]                | OR=1.03<br>IC[0.62-1.70] | OR=0.91<br>IC[0.53-1.57] | OR=0.97<br>IC[0.62-1.52] |

SP: Sobrepeso, OB: Obesidad, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado 3.

---

---

### *Población amerindia*

En este estudio el polimorfismo rs1137100(A/G) del gen *LEPR* asociado a población mestiza, se analizó en 1978 individuos correspondientes a 55 etnias indígenas del territorio nacional.

A diferencia de lo observado en población mestiza, tablas 8, 9 y 10, el análisis de asociación alélica no mostró asociación con sobrepeso ni con obesidad, (se muestran resultados de análisis de regresión logística): sobrepeso, OR=1.08 IC[0.92-1.26],  $p=0.335$ ; obesidad, OR=0.98 IC[0.82-1.16],  $p=0.778$  (tabla 21).

Interesantemente, aún cuando no se confirmó asociación a obesidad en la población amerindia, la distribución alélica del SNP rs1137100 evidenció una alta variabilidad interétnica en la distribución de sus alelos, (figura 18). Aunque existen ciertas similitudes agrupando por familia lingüística, se puede observar heterogeneidad en la frecuencia genotípica de esta variante (tabla 22). Un ejemplo es la familia lingüística Oto-Mangue donde, a pesar de la cercanía geográfica de los grupos étnicos (mixteco, mazateco, chinanteco, zapoteco, otomí), las diferencias en la frecuencia de los genotipos de rs1137100 son evidentes. Por otro lado los náhuas y los tarahumaras son muy similares en la distribución de los genotipos, aún cuando los náhuas captados para este estudio pertenecen a 10 estados del centro del país, y los tarahumaras únicamente a Chihuahua.

**Tabla 21. Análisis de asociación alélica y por modelo de herencia del SNP rs1137100 del gen *LEPR* en la población amerindia de estudio.**

| SNP           | Frecuencia alélica<br>Casos(n)/Controles(n) | Alélica<br>[95% IC]                      | Modelos de herencia<br>[95% IC]   |
|---------------|---|--|-----------------------------------|
| SP + OB       |   |  |                                   |
| rs1137100 (G) | 0.36 (941)/ 0.35 (433)                      | $p^{**} = 0.581$<br>OR= 1.04 [0.90-1.20] | (AA,AG) vs GG<br>$p^{**} = 0.317$ |
| SP            |   |  |                                   |
| rs1137100 (G) | 0.37 (577)/ 0.35 (433)                      | $p^{**} = 0.335$<br>OR= 1.08 [0.92-1.26] | (AA,AG) vs GG<br>$p^{**} = 0.218$ |
| OB I          |   |  |                                   |
| rs1137100 (G) | 0.34 (246)/ 0.35 (433)                      | $p^{**} = 0.699$<br>OR= 0.96 [0.79-1.17] | (AA,AG) vs GG<br>$p^{**} = 0.606$ |
| OBII + OBIII  |   |  |                                   |
| rs1137100 (G) | 0.35 (118)/ 0.35 (433)                      | $p^{**} = 0.872$<br>OR= 1.02 [0.80-1.31] | (AA,AG) vs GG<br>$p^{**} = 0.961$ |
| OB TOTAL      |   |  |                                   |
| rs1137100 (G) | 0.34 (364)/ 0.35 (433)                      | $p^{**} = 0.778$<br>OR= 0.98 [0.82-1.16] | (AA,AG) vs GG<br>$p^{**} = 0.723$ |

**\*\*Ajustado por edad, género y corregido por Bonferroni. SP: Sobrepeso, OB: Obesidad, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado 3**

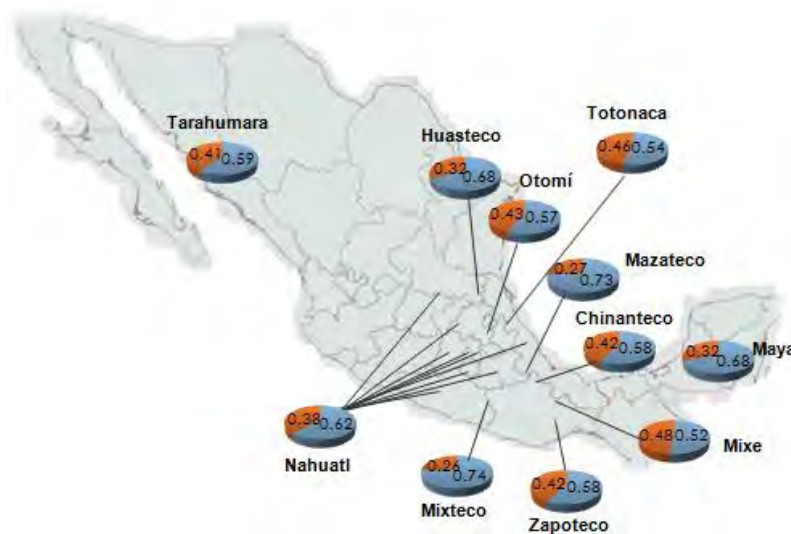


Figura 18. Frecuencia alélica del SNPrs1137100 en poblaciones amerindias.

Tabla 22. Frecuencia genotípica del SNP rs1137100 en población amerindia agrupada por familia lingüística

| Familia Lingüística | Etnia (N)       | Genotipo   |            |            |
|---------------------|-----------------|------------|------------|------------|
|                     |                 | AA         | AG         | GG         |
| Oto-Mangue          | Mixteco (90)    | 0.52 (46)  | 0.44 (39)  | 0.04 (4)   |
|                     | Mazateco (60)   | 0.51 (30)  | 0.44 (26)  | 0.05 (3)   |
|                     | Chinanteco (81) | 0.36 (28)  | 0.43 (33)  | 0.21 (16)  |
|                     | Zapoteco (66)   | 0.32 (21)  | 0.51 (33)  | 0.17 (11)  |
|                     | Otomí (223)     | 0.29 (64)  | 0.55 (122) | 0.15 (34)  |
| Maya                | Maya (251)      | 0.45 (110) | 0.46 (111) | 0.09 (21)  |
|                     | Huasteco (79)   | 0.43 (33)  | 0.49 (38)  | 0.08 (6)   |
| Yuto-nahua          | Náhuatl (210)   | 0.40 (82)  | 0.44 (92)  | 0.16 (33)  |
|                     | Tarahumara (92) | 0.35 (31)  | 0.48 (42)  | 0.17 (15)  |
| Totonaco-Tepehua    | Totonaco (95)   | 0.29 (27)  | 0.49 (46)  | 0.22 (20)  |
| Mixe-Zoque          | Mixe (89)       | 0.27 (22)  | 0.51 (42)  | 0.23 (19)  |
| -                   | AM Total        | 0.42 (815) | 0.45 (873) | 0.13 (256) |

---

---

Además, con el fin de investigar más sobre la variabilidad de las variantes de la vía de la leptina en la población indígena, se genotipificaron también los SNPs del gen SOCS3: rs7221341(C/T), rs4969168(G/A) y rs9914220(C/T). En esta población, a diferencia de la población mestiza, se encontró que la variante rs9914220(C/T) se presentó en equilibrio de Hardy-Weinberg, y por lo tanto se incluyó en el análisis.

Por otro lado, en el análisis de asociación, ninguna de las variantes del gen SOCS3 se asoció a sobrepeso u obesidad en población amerindia (se muestran resultados de análisis de regresión logística): rs7221341 OR=1.16 [0.92-1.46],  $p=0.593$ ; rs4969168 OR=0.96 [0.82-1.11],  $p=1$ ; rs9914220 OR=0.96 [0.81-1.14],  $p=1$ , similar a lo observado en población mestiza (tabla 23).

Por su parte, el análisis de haplotipos arrojó siete combinaciones con frecuencias mayores a 1%; sin embargo, ninguna se encontró asociada a obesidad ( $p>0.05$ ) (tabla 24). Al igual que en población mestiza, tampoco presentaron desequilibrio de ligamiento alto:  $r^2=0.46$  (figura 19).

De manera similar al SNP analizado en el receptor de la leptina, las variantes de SOCS3 mostraron heterogeneidad en la distribución alélica en las distintas etnias de la población indígena, como se puede observar en la figura 20. La variante rs7221341(T) se presentó en mazatecos con menor frecuencia, mientras que en otomíes la más alta: 0.02 y 0.16, respectivamente. Por su parte, el SNP rs4969168(A) presentó menor frecuencia en población chinanteca (0.12) y mayor en tarahumaras (0.42); mientras que la variante rs9914220(T) mostró su menor valor de frecuencia en zapotecos (0.08) y el mayor también en tarahumaras (0.35).

**Tabla 23. Análisis de asociación alélica y por modelo de herencia de los SNPs de estudio del gen SOCS3 en la población amerindia.**

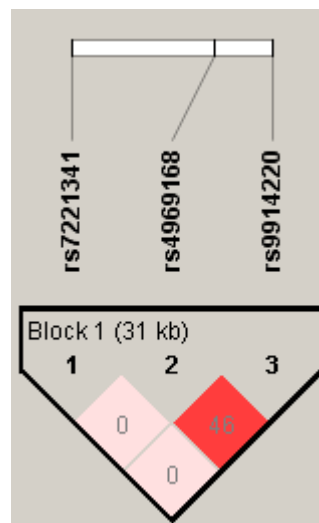
| SNP             | Frecuencia alélica<br>Casos (n)/Controles (n) | Alélica<br>[95% IC]                     | Modelos de herencia<br>[95% IC]   |
|-----------------|---|---|-----------------------------------|
| SP + OB         |   |   |                                   |
| rs7221341 (C/T) | 0.10 (279)/ 0.09 (109)                        | $p^{**}= 0.593$<br>OR= 1.16 [0.92-1.46] | (TT, CT) vs CC<br>$p^{**}= 0.561$ |
| rs4969168 (G/A) | 0.26 (714)/ 0.27 (338)                        | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.96 [0.82-1.11]     | (AA, GA) vs GG<br>$p^{**}= 1$     |
| rs9914220 (C/T) | 0.18 (484)/ 0.19 (230)                        | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.96 [0.81-1.14]     | (TT, CT) vs CC<br>$p^{**}= 1$     |
| SP              |   |   |                                   |
| rs7221341 (C/T) | 0.09 (156)/ 0.09 (109)                        | $p^{**}= 1$<br>OR= 1.11 [0.86-1.42]     | (TT, CT) vs CC<br>$p^{**}= 1$     |
| rs4969168 (G/A) | 0.26 (425)/ 0.27 (338)                        | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.96 [0.81-1.13]     | (AA, GA) vs GG<br>$p^{**}= 0.923$ |
| rs9914220 (C/T) | 0.18 (284)/ 0.19 (230)                        | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.95 [0.78-1.15]     | (TT, CT) vs CC<br>$p^{**}= 1$     |
| OB I            |   |   |                                   |
| rs7221341 (C/T) | 0.12 (86)/ 0.09 (109)                         | $p^{**}= 0.299$<br>OR= 1.29 [0.95-1.73] | (TT, CT) vs CC<br>$p^{**}= 0.290$ |
| rs4969168 (G/A) | 0.26 (197)/ 0.27 (338)                        | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.97 [0.79-1.19]     | (AA, GA) vs GG<br>$p^{**}= 1$     |
| rs9914220 (C/T) | 0.19 (143)/ 0.19 (230)                        | $p^{**}= 1$<br>OR= 1.06 [0.83-1.34]     | (TT, CT) vs CC<br>$p^{**}= 1$     |
| OBII + OBIII    |   |   |                                   |
| rs7221341 (C/T) | 0.09 (34)/ 0.09 (109)                         | $p^{**}= 1$<br>OR= 1.09 [0.73-1.65]     | (TT, CT) vs CC<br>$p^{**}= 1$     |
| rs4969168 (G/A) | 0.26 (88)/ 0.27 (338)                         | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.92 [0.70-1.21]     | (AA, GA) vs GG<br>$p^{**}= 1$     |
| rs9914220 (C/T) | 0.16 (53)/ 0.19 (230)                         | $p^{**}= 0.755$<br>OR= 0.82 [0.59-1.15] | (TT, CT) vs CC<br>$p^{**}= 0.332$ |
| OB TOTAL        |   |   |                                   |
| rs7221341 (C/T) | 0.11 (120)/ 0.09 (109)                        | $p^{**}= 0.368$<br>OR= 1.24 [0.94-1.63] | (TT, CT) vs CC<br>$p^{**}= 0.326$ |
| rs4969168 (G/A) | 0.26 (285)/ 0.27 (338)                        | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.94 [0.78-1.13]     | (AA, GA) vs GG<br>$p^{**}= 1$     |
| rs9914220 (C/T) | 0.18 (196)/ 0.19 (230)                        | $p^{**}= 1$<br>OR= 0.98 [0.79-1.21]     | (TT, CT) vs CC<br>$p^{**}= 1$     |

**\*\*Ajustado por edad, género y corregido por Bonferroni. SP: Sobrepeso, OB: Obesidad, OB I: Obesidad grado I, OB II: Obesidad grado 2, OB III: Obesidad grado**

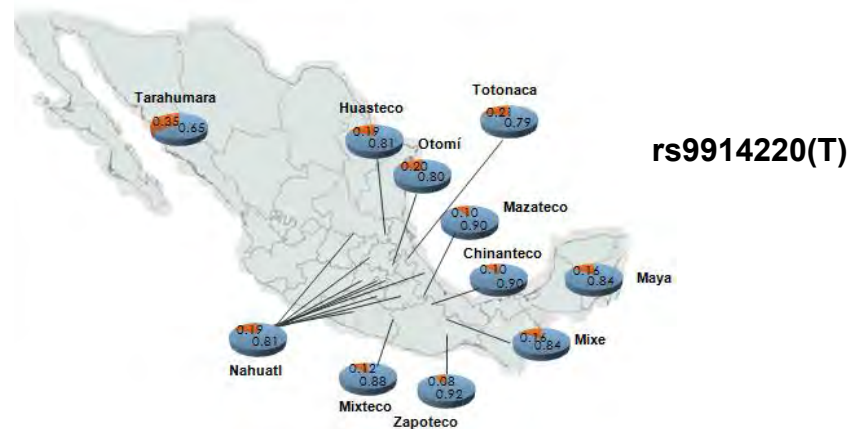


**Tabla 24. Análisis de asociación de haplotipos del gen SOCS3 en la población amerindia de estudio.**

| SNPs<br>rs7221341 (C/T)<br>rs4969168 (G/A)<br>rs9914220 (C/T) | FRECUENCIA  |            | OR<br>[95% IC]   | <i>p</i> |
|---|-------------|------------|------------------|----------|
|   | Casos       | Controles  |                  |          |
| CGC   | 0.66 (1740) | 0.65 (784) | 1.02 [0.89-1.18] | 0.769    |
| CAT   | 0.14 (361)  | 0.14 (168) | 0.97 [0.79-1.18] | 0.774    |
| CAC   | 0.09 (230)  | 0.09 (113) | 0.91 [0.72-1.15] | 0.421    |
| TGC   | 0.06 (169)  | 0.05 (63)  | 1.23 [0.92-1.66] | 0.168    |
| TAT   | 0.03 (76)   | 0.03 (32)  | 1.08 [0.71-1.64] | 0.717    |
| CGT   | 0.02 (44)   | 0.02 (28)  | 0.71 [0.44-1.14] | 0.156    |
| TAC   | 0.01 (29)   | 0.01 (13)  | 1.01 [0.52-1.96] | 0.970    |



**Figura 19. Desequilibrio de ligamiento de las variantes del gen SOCS3 analizadas en población amerindia.**



**Figura 20. Frecuencia alélica de los polimorfismos del gen SOCS3 en etnias indígenas del país.**

---

---

En la tabla 25 se muestra el resumen de las variantes con diferencias significativas, en la distribución de los alelos de los polimorfismos analizados de los genes *LEPR* y *SOCS3*, entre las poblaciones indígenas analizadas. De manera general se observa que la variante rs1137100 de *LEPR* varía principalmente en las etnias mazateca, mixteca, huasteca y maya, con respecto a otras etnias, mientras que los polimorfismos de *SOCS3* varían en las etnias chinanteca y mazateca ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 25. Diferencias intrapoblacionales en individuos amerindios**

|                   | Totonaco              | Otomí                 | Huasteco              | Tarahumara            | Mixe                  | Chinanteco            | Mixteco               | Zapoteco              | Maya                  |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Mazateco</b>   | rs1137100,<br>p=0.017 | rs1137100,<br>p=0.015 |                       | rs1137100,<br>p=0.015 | rs1137100,<br>p=0.010 | rs1137100,<br>p=0.034 |                       | rs4969168,<br>p=0.014 | rs4969168,<br>p=0.008 |
| <b>Náhuatl</b>    |                       | rs7221341,<br>p=0.026 |                       | rs9914220,<br>p=0.049 |                       |                       | rs4969168,<br>p=0.004 |                       |                       |
| <b>Totonaco</b>   |                       |                       | rs1137100,<br>p=0.049 |                       |                       | rs4969168,<br>p=0.001 | rs9914220,<br>p=0.01  |                       | rs1137100,<br>p=0.044 |
| <b>Otomí</b>      |                       |                       | rs1137100,<br>p=0.039 |                       | rs7221341,<br>p=0.027 | rs4969168,<br>p=0.032 | rs1137100,<br>p=0.048 |                       | rs1137100,<br>p=0.041 |
| <b>Huasteco</b>   |                       |                       |                       | rs1137100,<br>p=0.044 | rs1137100,<br>p=0.031 | rs9914220,<br>p=0.043 | rs1137100,<br>p=0.043 |                       |                       |
| <b>Tarahumara</b> |                       |                       |                       |                       |                       | rs4969168,<br>p=0.006 | rs1137100,<br>p=0.032 |                       | rs1137100,<br>p=0.038 |
| <b>Mixe</b>       |                       |                       |                       |                       |                       | rs9914220,<br>p=0.004 |                       |                       |                       |
| <b>Chinanteco</b> |                       |                       |                       |                       |                       | rs4969168,<br>p=0.045 |                       | rs4969168,<br>p=0.048 | rs1137100,<br>p=0.029 |
|                   |                       |                       |                       |                       |                       |                       | rs4969168,<br>p=0.048 | rs4969168,<br>p=0.001 | rs4969168,<br>p<0.001 |
|                   |                       |                       |                       |                       |                       |                       | rs9914220,<br>p=0.031 |                       |                       |

 Variante del gen *LEPR*

 Variantes del gen *SOCS3*

---

---

### *Diferencias Interpoblaciones*

Para determinar si la distribución de los polimorfismos de la vía de la leptina analizados en este estudio, es similar o diferente a lo reportado en otras poblaciones del mundo, se compararon las frecuencias alélicas obtenidas con los datos publicados en el Proyecto 1000 Genomas<sup>[34]</sup>. Las poblaciones tomadas para este análisis fueron: los asiáticos del este, sudasiáticos, africanos, europeos y latinoamericanos que incluyen a los residentes de Los Ángeles con ascendencia mexicana.

En este sentido, los polimorfismos del gen de la leptina y su receptor analizados en mestizos, mostraron diferencias significativas en la distribución de sus alelos con respecto a las poblaciones asiática y africana del proyecto 1000 Genomas, pero mostraron similitudes con las poblaciones europea y latinoamericana del mismo proyecto (tabla 26).

La variante *LEP* rs7799039A presentó frecuencia de 0.40 en la población de estudio, muy similar a la reportada para los europeos (0.44) y latinoamericanos (0.41); sin embargo, dista de los asiáticos (0.73) y africanos (0.03), quienes poseen la más alta y baja frecuencia, respectivamente, de las poblaciones del proyecto 1000 Genomas.

La distribución del polimorfismo del receptor de la leptina rs1137100G fue también diversa. En mestizos esta variante se presentó con frecuencia de 0.31 de la población mostrando similitud en su distribución con los residentes de Los Ángeles con ascendencia mexicana, 0.30 ( $p=0.757$ ). La diferencia más grande en la frecuencia se observa con los asiáticos ( $p<0.001$ ), quienes presentan frecuencia de 0.80 de este alelo.

A diferencia de lo observado con las variantes del gen de la leptina y su receptor, la distribución de los alelos de menor frecuencia del gen *JAK2* en población mestiza presentaron frecuencias similares a lo descrito para asiáticos, sudasiáticos y europeos ( $p\geq 0.05$ ); mientras que, con la población latinoamericana, se encontraron diferencias significativas: rs3780365,  $p=0.002$  y rs966871,  $p<0.001$ .

---

---

Respecto a las variantes del gen *STAT3*, el SNP rs2293152G mostró un patrón similar a los asiáticos del este, caucásicos, latinoamericanos y residentes de Los Ángeles con ancestría mexicana, pero significativamente diferente de los surasiáticos y africanos ( $p < 0.05$ ). Los SNPs rs8069645 y rs744166 por el contrario, presentaron distribución distinta a todas las poblaciones, con excepción de los residentes de Los Ángeles con ancestría mexicana ( $p \geq 0.05$ ). Aunado a lo anterior, en la población mestiza estas variantes mostraron las frecuencias más bajas (0.13 y 0.22, respectivamente) reportadas a la fecha.

Por otro lado, la frecuencia de la variante rs7221341T del gen *SOCS3* no mostró similitudes en su distribución con ninguna de las poblaciones comparadas ( $p < 0.05$ ). Particularmente, su frecuencia fue de 0.17 en población mestiza, lo que representa la segunda frecuencia más baja sólo arriba de los asiáticos (0.01). Por su parte, la frecuencia del SNP rs4969168A fue diferente a la observada en los asiáticos del este, los africanos y los europeos. Su frecuencia es de las más bajas en población mestiza (0.21), sólo por arriba de los europeos (0.15).

Los polimorfismos analizados en población amerindia (rs1137100, del gen de la Leptina, rs7221341, rs4969168 y rs9914220 de *SOCS3*), mostraron un patrón cercano al de los mestizos en su distribución. Su frecuencia fue mayor que la de los europeos y que la de los mestizos, exceptuando la variante *SOCS3* rs7221341T que fue la más baja de las reportadas, con 9% sólo por arriba de los asiáticos del Este, en cuya población esta variante es casi nula (1%).

**Tabla 26. Comparación interpoblacional de la distribución alélica de los polimorfismos de la vía de la Leptina.**

| Gen          | SNP       | Alelo de riesgo | Frecuencias del alelo de riesgo |      |      |      |      |      |      |            | <i>aP</i> | <i>bP</i> | <i>cP</i> | <i>dP</i> | <i>eP</i> | <i>fP</i> | <i>gP</i> |
|--------------|-----------|-----------------|---------------------------------|------|------|------|------|------|------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|              |           |                 | EAS                             | SAS  | AFR  | EUR  | LAM  | MXL  | MTZ  | Amerindios |           |           |           |           |           |           |           |
| <b>LEP</b>   | rs7799039 | <b>A</b>        | 0.73                            | 0.51 | 0.03 | 0.44 | 0.41 | 0.37 | 0.4  |            | < 0.001   | < 0.001   | < 0.001   | 0.093     | 0.788     | 0.493     |           |
| <b>LEPR</b>  | rs1137100 | <b>G</b>        | 0.8                             | 0.16 | 0.15 | 0.27 | 0.24 | 0.3  | 0.31 | 0.35       | < 0.001   | < 0.001   | < 0.001   | 0.049     | 0.002     | 0.757     | 0.085     |
|              | rs1137101 | <b>G</b>        | 0.87                            | 0.5  | 0.59 | 0.47 | 0.44 | 0.48 | 0.44 |            | < 0.001   | 0.002     | < 0.001   | 0.172     | 0.616     | 0.375     |           |
| <b>JAK2</b>  | rs3780365 | <b>C</b>        | 0.28                            | 0.31 | 0.48 | 0.27 | 0.37 | 0.41 | 0.29 |            | 0.512     | 0.579     | <0.001    | 0.376     | 0.002     | 0.012     |           |
|              | rs966871  | <b>T</b>        | 0.27                            | 0.30 | 0.68 | 0.29 | 0.40 | 0.42 | 0.32 |            | 0.021     | 0.516     | < 0.001   | 0.309     | < 0.001   | 0.027     |           |
|              | rs2293152 | <b>G</b>        | 0.48                            | 0.37 | 0.11 | 0.4  | 0.49 | 0.45 | 0.44 |            | 0.108     | 0.002     | < 0.001   | 0.133     | 0.079     | 0.924     |           |
| <b>STAT3</b> | rs8069645 | <b>G</b>        | 0.38                            | 0.4  | 0.35 | 0.28 | 0.18 | 0.2  | 0.13 |            | < 0.001   | < 0.001   | < 0.001   | < 0.001   | 0.009     | 0.057     |           |
|              | rs744166  | <b>G</b>        | 0.40                            | 0.51 | 0.72 | 0.41 | 0.29 | 0.26 | 0.22 |            | < 0.001   | < 0.001   | < 0.001   | < 0.001   | 0.002     | 0.242     |           |
| <b>SOCS3</b> | rs7221341 | <b>T</b>        | 0.01                            | 0.25 | 0.41 | 0.39 | 0.27 | 0.25 | 0.17 | 0.09       | < 0.001   | < 0.001   | < 0.001   | < 0.001   | < 0.001   | 0.046     | <0.001    |
|              | rs4969168 | <b>A</b>        | 0.45                            | 0.22 | 0.67 | 0.15 | 0.23 | 0.23 | 0.21 | 0.27       | < 0.001   | 0.586     | < 0.001   | < 0.001   | 0.338     | 0.558     | 0.002     |
|              | rs9914220 | <b>T</b>        | 0.37                            | 0.16 | 0.32 | 0.06 | 0.15 | 0.12 |      | 0.23       |           |           |           |           |           |           |           |

**a** MTZ vs EAS, **b** MTZ vs SAS, **c** MTZ vs AFR, **d** MTZ vs EUR, **e** MTZ vs LAM, **f** MTZ vs MXL, **g** MTZ vs Amerindios. EAS: East Asian, SAS: South Asian, AFR: Africanos, EUR: Europeos, LAM: Latinoamericanos, MXL: Residentes de Los Angeles con ancestría mexicana, MTZ: Mestizos del estudio.

---

---

### *Análisis de epistasia*

Finalmente, se realizó el análisis de epistasia incluyendo los 11 SNPs localizados en los genes *LEP*, *LEPR*, *JAK2*, *STAT3* y *SOCS3*; sin embargo, a pesar de que estos genes están involucrados en la señalización de la vía de la leptina, no se observó interacción génica significativa entre estas variantes mediante un análisis de casos-controles ( $p \geq 0.05$ ) (tabla 27).



**Tabla 27. Análisis de epistasis entre las variantes de estudio en genes de la vía de la leptina.**

| CHR1 | SNP1      | CHR2 | SNP2      | OR_INT | <i>p</i> | CHR1 | SNP1      | CHR2 | SNP2      | OR_INT | <i>p</i> |
|------|-----------|------|-----------|--------|----------|------|-----------|------|-----------|--------|----------|
| 1    | rs1137100 | 1    | rs1137101 | 0.7687 | 0.0896   | 9    | rs3780365 | 9    | rs966871  | 0.9006 | 0.5081   |
| 1    | rs1137100 | 7    | rs7799039 | 1.125  | 0.4009   | 9    | rs3780365 | 17   | rs2293152 | 0.9153 | 0.5457   |
| 1    | rs1137100 | 9    | rs3780365 | 1.101  | 0.5316   | 9    | rs3780365 | 17   | rs8069645 | 0.7665 | 0.1705   |
| 1    | rs1137100 | 9    | rs966871  | 1.002  | 0.9871   | 9    | rs3780365 | 17   | rs744166  | 0.8908 | 0.4863   |
| 1    | rs1137100 | 17   | rs2293152 | 1.191  | 0.2078   | 9    | rs3780365 | 17   | rs7221341 | 0.8089 | 0.2672   |
| 1    | rs1137100 | 17   | rs8069645 | 0.9968 | 0.9878   | 9    | rs3780365 | 17   | rs4969168 | 1.273  | 0.1832   |
| 1    | rs1137100 | 17   | rs744166  | 1.041  | 0.819    | 9    | rs3780365 | 17   | rs9914220 | 1.219  | 0.3473   |
| 1    | rs1137100 | 17   | rs7221341 | 1.108  | 0.5874   | 9    | rs966871  | 17   | rs2293152 | 1.015  | 0.9187   |
| 1    | rs1137100 | 17   | rs4969168 | 0.8184 | 0.2271   | 9    | rs966871  | 17   | rs8069645 | 0.7057 | 0.08459  |
| 1    | rs1137100 | 17   | rs9914220 | 0.8503 | 0.427    | 9    | rs966871  | 17   | rs744166  | 0.961  | 0.8109   |
| 1    | rs1137101 | 7    | rs7799039 | 1.105  | 0.4639   | 9    | rs966871  | 17   | rs7221341 | 0.8836 | 0.5115   |
| 1    | rs1137101 | 9    | rs3780365 | 0.9688 | 0.8293   | 9    | rs966871  | 17   | rs4969168 | 1.187  | 0.3358   |
| 1    | rs1137101 | 9    | rs966871  | 0.9765 | 0.8681   | 9    | rs966871  | 17   | rs9914220 | 1.122  | 0.5829   |
| 1    | rs1137101 | 17   | rs2293152 | 1.054  | 0.6887   | 17   | rs2293152 | 17   | rs8069645 | 1.261  | 0.2615   |
| 1    | rs1137101 | 17   | rs8069645 | 0.797  | 0.2295   | 17   | rs2293152 | 17   | rs744166  | 1.054  | 0.7574   |
| 1    | rs1137101 | 17   | rs744166  | 0.9304 | 0.6559   | 17   | rs2293152 | 17   | rs7221341 | 1.061  | 0.7342   |
| 1    | rs1137101 | 17   | rs7221341 | 0.7966 | 0.1817   | 17   | rs2293152 | 17   | rs4969168 | 0.9428 | 0.7073   |
| 1    | rs1137101 | 17   | rs4969168 | 0.7563 | 0.08443  | 17   | rs2293152 | 17   | rs9914220 | 1.013  | 0.9431   |
| 1    | rs1137101 | 17   | rs9914220 | 0.8327 | 0.3325   | 17   | rs8069645 | 17   | rs744166  | 0.6872 | 0.1371   |
| 7    | rs7799039 | 9    | rs3780365 | 0.9524 | 0.7405   | 17   | rs8069645 | 17   | rs7221341 | 0.9566 | 0.8531   |
| 7    | rs7799039 | 9    | rs966871  | 0.9616 | 0.7881   | 17   | rs8069645 | 17   | rs4969168 | 1.091  | 0.6997   |
| 7    | rs7799039 | 17   | rs2293152 | 0.9567 | 0.733    | 17   | rs8069645 | 17   | rs9914220 | 1.247  | 0.41     |
| 7    | rs7799039 | 17   | rs8069645 | 0.9012 | 0.5894   | 17   | rs744166  | 17   | rs7221341 | 0.7898 | 0.2357   |
| 7    | rs7799039 | 17   | rs744166  | 0.9646 | 0.8246   | 17   | rs744166  | 17   | rs4969168 | 1.159  | 0.4404   |
| 7    | rs7799039 | 17   | rs7221341 | 1.112  | 0.543    | 17   | rs744166  | 17   | rs9914220 | 1.196  | 0.4162   |
| 7    | rs7799039 | 17   | rs4969168 | 1.031  | 0.8471   | 17   | rs7221341 | 17   | rs4969168 | 0.7675 | 0.1702   |
| 7    | rs7799039 | 17   | rs9914220 | 1.097  | 0.6098   | 17   | rs7221341 | 17   | rs9914220 | 1.139  | 0.5856   |
|      |           |      |           |        |          | 17   | rs4969168 | 17   | rs9914220 | 0.9079 | 0.6592   |

**CHR, Cromosoma; OR, Odds ratio.**

---

---

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

México es uno de los países con mayores índices de sobrepeso y obesidad en el mundo. Dado que es una enfermedad de tipo multifactorial, el componente genético tiene un papel importante en la epidemiología de esta entidad.

El complejo origen étnico de la población mestiza, resultado de la mezcla ancestral, ha brindado gran heterogeneidad genética a nuestra población (componente indígena (49-65%), europeo (30-45%) y africano (3-5%))<sup>[36,37]</sup>. Con base en lo reportado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), 14,9% de la población mexicana está conformada por más de 60 grupos amerindios<sup>[18-20]</sup>. Así, analizar las particularidades genéticas de las poblaciones mestiza y amerindia, permitirá sin duda un acercamiento sobre el papel que juega el factor genético en una enfermedad tan compleja como la obesidad, en la población mexicana.

En este estudio se analizaron 3203 individuos, de los cuales 1225 son mestizos y 1978 amerindios. Se clasificaron, según su índice de masa corporal, en normopeso (IMC entre 18.5 y 24.9 Kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC entre 25 y 29.9 Kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC mayor a 30.0 Kg/m<sup>2</sup>). Al realizar una correlación entre estos intervalos y diferentes características antropométricas y clínicas, se observó una estrecha correlación entre el IMC y la alteración de estos valores. Entre más grave es la enfermedad, parámetros tales como; glucosa, colesterol, triglicéridos, tensión arterial, tienen mayor probabilidad de encontrarse alterados; lo cual puede aumentar el riesgo de desencadenamiento de distintas comorbilidades, tales como diabetes, dislipidemias, eventos cardiovasculares y cáncer, ratificándose la importancia del estudio.

Por otro lado, concordando con lo publicado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2012), encontramos que en la población de estudio los índices de sobrepeso y obesidad afectan un porcentaje elevado de la población mexicana. Los hombres resultaron afectados principalmente por sobrepeso y las mujeres por obesidad predominantemente tipo II.

---

---

---

---

En este estudio se analizaron once variantes en los genes de la vía de la leptina: leptina (*LEP*), receptor de la leptina (*LEPR*), cinasa Janus 2 (*JAK2*), el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (*STAT3*) y el supresor de la señalización de citoquinas 3 (*SOCS3*).

El análisis de asociación de la variante del gen de la leptina, rs7799039, ha mostrado resultados controversiales<sup>[29]</sup>; sin embargo, en este estudio se documenta la asociación con las formas más graves de obesidad. Estas discrepancias pueden deberse a diferencias étnicas, aunque no podemos descartar que se deban a diferencias en el diseño de los estudios, tamaños de muestra, entre otras variables. Particularmente esta variante se asoció a partir de índice de masa corporal mayor a 35 Kg/m<sup>2</sup>. Al observar que su frecuencia es mayor en casos y correlacionando con que se conoce que esta variante altera el sitio unión del factor de transcripción, es probable que esta hormona no se exprese de manera adecuada para causar el efecto anorexigénico que se le atribuye. Aunado a esto, este polimorfismo también pertenece a la secuencia codificante para el microRNA mir-129-1; sin embargo, la literatura sólo reporta contribución de este ácido ribonucleico a cáncer. La manera en que se distribuye esta variante respecto a otras poblaciones es muy similar en europeos y latinoamericanos, pero muy distinta a la de los asiáticos y africanos<sup>[34]</sup>.

Por su parte, el SNP rs1137100 de *LEPR* también se encontró asociado a las formas más graves de obesidad, pero en este caso a protección, de manera independiente y como haplotipo con la variante rs1137101. Este polimorfismo produce un cambio no sinónimo en el aminoácido, dando indicios de que el transcrito podría estar modificando la función del receptor. Resulta interesante observar que el haplotipo conformado por este SNP y el rs1137101G, mostró protección a obesidad en la población. La distribución de rs1137100G y rs1137101G es alta en asiáticos del este con 80 y 87%, respectivamente; mientras que la obtenida para los mestizos de este proyecto es de 31 y 44%. Correlacionando esto con el fenotipo de las poblaciones asiáticas, quienes tienden a ser esbeltos, podría inferirse que este haplotipo efectivamente contribuye a la protección a obesidad; sin embargo tendría que analizarse su frecuencia y el desequilibrio de ligamiento en esta población. Aunque

---

---

---

---

este SNP no se asocia en amerindios, es de tomarse en cuenta que sólo el 9.4% de esta población cursa con obesidad II o III, intervalo de índice de masa corporal en el que se encontró la asociación en mestizos y que sea esta una de las razones por las cuales no se encuentra la asociación en amerindios. Las diferencias interétnicas en la frecuencia de estos SNP en amerindios, ofrecen un indicio de la alta variabilidad genética existente en nuestra población y de la complejidad del estudio de enfermedades multifactoriales.

Por otra parte, ninguna de las variantes analizadas en el gen *JAK2*, que codifica a una proteína que fosforila al receptor de la leptina, se encontró asociada a obesidad, ni de manera independiente ni como haplotipo. Es probable que la falta de asociación se deba a que las variantes aquí analizadas, son intrónicas y no se les conoce función específica. Más aún, la literatura reporta que las cinasas, por su funcionalidad, tienen dominios altamente conservados<sup>[38]</sup>. De manera sobresaliente, las variantes analizadas en *JAK2* presentan desequilibrio de ligamiento.

Por su parte, aunque las variantes del gen *STAT3* no se asociaron independientemente, si lo hicieron como haplotipo. La combinación de alelos GAG, de los SNPs rs2293152, rs8069645 y rs744166, presenta una tendencia a protección para sobrepeso y obesidad. Estratificando por gravedad de la enfermedad, se encontró otro haplotipo, el GGG, conformado por los alelos de frecuencia menor, que sólo se asocian a riesgo con obesidad grado I. Puesto que existen pocas referencias en la literatura acerca de la funcionalidad de los SNPs de este gen, es difícil explicar este comportamiento. Se conoce que estas variantes han sido asociadas a otras enfermedades, tales como cáncer gástrico<sup>[39]</sup> y a enfermedad de Crohn<sup>[40]</sup>, el cual es un padecimiento autoinmune del tracto gastrointestinal. Ambas entidades son de origen multifactorial y causan inflamación del tracto, resultando en una mala absorción intestinal. Dado su pleitropia, *STAT3* también está involucrado en vías de señalización de inflamación, por tanto es posible que el haplotipo que encontramos asociado a protección esté relacionado a la absorción de nutrientes y la fisiopatología de la saciedad. Sin embargo, para ello son necesarios estudios funcionales de otra naturaleza.

---

---

---

---

Similarmente, los polimorfismos del gen *SOCS3* no se asociaron de manera independiente, sino como haplotipo a obesidad. La combinación CG, de los SNPs rs7221341(C/T) y rs4969168(G/A), respectivamente, se asoció a protección únicamente a sobrepeso. Esto podría sugerir que si bien las variantes de *SOCS3* podrían evitar el desarrollo de sobrepeso, existiría un punto de índice de masa corporal en que su efecto no sería suficiente presentándose la sobreactivación de la retroalimentación negativa de *SOCS3*, mejor conocido como resistencia a la acción de la leptina. Sin embargo es importante considerar que la asociación de este haplotipo es solo una pequeña contribución a la protección y que este efecto podría ser resultado de la interacción con otras variantes o regiones del genoma. Esto sólo podría ser comprobado con estudios funcionales. Aunque estas variantes no se mostraron asociadas cuando fueron replicadas en la población amerindia, resalta que la frecuencia del SNP rs7221341T en esta población es la más baja a nivel mundial, siendo los mazatecos quienes interétnicamente tienen la menor frecuencia de este alelo. Confirmando la importancia de estudios de genes candidato a poblaciones específicas.

---

---

## CONCLUSIONES

En este trabajo se documenta la existencia de una distribución heterogénea de las variantes de genes involucrados en la vía de señalización canónica de la leptina entre mestizos y diversos grupos de indígenas mexicanos.

Los resultados sugieren que en mestizos y amerindios mexicanos existe asociación diferencial de los factores genéticos con la obesidad, aunque no se descarta que estos resultados sean el reflejo de la baja proporción de obesidad grave en amerindios o por el tamaño de muestra de los grupos indígenas y la gran heterogeneidad de la distribución de los alelos.

Los resultados de este trabajo apoyan que diferentes variantes en genes de la vía de la leptina participan en el desarrollo de obesidad grave (IMC mayor a 35 Kg/m<sup>2</sup>), en población mestiza. Esto, con base en que se documenta que el SNP rs7799039/G del gen de la leptina se asocia al riesgo de desarrollar obesidad grave, mientras que la variante rs1137100/A del receptor de la leptina muestra asociación a protección a las formas más graves de IMC. La tendencia a la asociación descrita para el haplotipo GAG de las variantes rs2293152, rs8069645 y rs744166, respectivamente, del gen *STAT3*, sugiere que son necesarios más estudios para conocer si este gen contribuye a la susceptibilidad o desarrollo de la obesidad en nuestra población.

---

---

## LITERATURA CITADA

1. SS, México. Barquera CS, Rivera DJ, Campos NI, Hernández BL, Burgoa ZC, Durán VE, et al. Acuerdo Nacional para la salud alimentaria. Estrategia contra el sobrepeso y la obesidad. [Libro]. México, 2010.
2. OMS. Centro de prensa. Obesidad y sobrepeso. [Monografía en internet]. Organización mundial de la salud. [Citado: Octubre 2016]. Nota descriptiva 311. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
3. Obesity Update © OECD 2014. [Folleto]. Disponible en: [www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2014.pdf](http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2014.pdf)
4. Gutierrez JP, Rivera DJ, Shamah LT, Villalpando HS, Franco A, Cuevas NL, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales [Libro]. Cuernavaca, Mexico: Instituto Nacional de Salud Publica, 2012.
5. Guardado EM, Queipo G, Meraz RM, Berumen CJ. Diversidad genética de la población mexicana: Utilización de marcadores de ADN. Rev Med Hosp Gen Mex 2008; 71 (3): 162-174. DOI: 10.1016/S0025-7753(04)74427-9
6. Santos JL, Martínez JA, Pérez F, Albala C. Epidemiología genética de la obesidad: estudios familiares. Rev Méd Chile. 2005; 133: 349-361. DOI: 10.4067/S0034-98872005000300012
7. Bastarrachea RA, Cole SA, Comuzzie AG. Genómica de la regulación del peso corporal: mecanismos moleculares que predisponen a la obesidad. Med Clin (Barc) 2004;123(3):104-17. DOI: 10.1016/S0025-7753(04)74427-9
8. Health Organization. Global database on body mass index. BMI classification. Base de datos mundial de la OMS sobre Índice de Masa Corporal. [Monografía en internet]. [Citado: Octubre 2016]. Disponible en: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
9. Sevilla S. Metodología de los estudios de asociación genética. Rev Insuf Cardíaca 2007; 2 (3):111-114.
10. Luque J, Herráez A. Texto ilustrado de biología molecular en ingeniería genética. [Libro]. Madrid: Harcourt. 2001. Tema 26 Diversidad del genoma: polimorfismos. p. 365-66.

- 
11. Moreno B, Monereo S, Álvarez J. La obesidad en el tercer milenio. 3ra ed. Madrid: Médica Panamericana. 2004. p. 14, 15, 57.
  12. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet.* 2005 Mar; 6(3):221-34. doi:10.1038/nrg1556.
  13. Knobelspies H, Zeidler J, Hekerman P, Bamberg-Lemper S, Becker W. Mechanism of attenuation of leptin signalling under chronic ligand stimulation. *BMC Biochemistry* 2010, 11(2). doi:10.1186/1471-2091-11-2. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2091/11/2>
  14. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1995; 372: 425-432. DOI: 10.1038/372425a0
  15. Sánchez JC. Perfil fisiológico de la leptina. *Colombia Médica* 2005; 36: 50-59
  16. Lodish H et al. *Biología celular y molecular*. [Libro]. 5ta ed. Buenos aires: Médica Panamericana. 2005. Capítulo 14. Vías de señalización que controlan la actividad génica. p. 571-586.
  17. Vázquez Vela ME. Señalización de la leptina. *REB* 2006. 25(2): 50-54.
  18. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Frontiers in Neuroendocrinology* (2004) 24. 225–253. DOI: 10.1016/j.yfrne.2003.10.001
  19. Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004. 145(6): 2613-2620. DOI: 10.1210/en.2004-0032
  20. Croker BA, Kiu H, Nicholson SE. SOCS regulation of the JAK/STAT signaling pathway. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19(4):414 – 422. DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.07.010
  21. Frühbeck G. Intracellular signaling pathways activated by leptin. *Biochem. J.* 2006; 393: 7–20. doi:10.1042/BJ20051578.
  22. Ramadhinara A, Widia F, Soegondo S, Setiawati A. The role of SOCS3 in leptin resistance and obesity. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2008-, 40 (2): 89-95.
-



- 
23. Rankinen T, Zuberri A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: The 2005 update. *Obesity*. 2006. Apr; 4 (14): 529-644. DOI 10.1038/oby.2006.71
24. Li P, Tiwari HK, Lin WY, Allison DB, Chung WK, Leibel RL, et al. Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population. *International Journal of Obesity*. 2013. Aug: 1-6. doi:10.1038/ijo.2013.140
25. León MP, Villamil RH, Villalobos CM, Villarreal MT, Romero HS, et al. Contribution of Common Genetic Variants to Obesity and Obesity-Related Traits in Mexican Children and Adults. *PLoS ONE*. 2013. 8(8): e70640. doi:10.1371/journal.pone.0070640
26. Talbert ME, Langefeld CD, Ziegler J, Mychaleckyj JC, Haffner SM, Norris JM, et al. Polymorphisms near SOCS are associated with obesity and glucose homeostasis traits in Hispanic Americans from the insulin resistance atherosclerosis family study. *Hum Genet*. 2009 Mar; 125(2): 153–162. doi:10.1007/s00439-008-0608-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804661/?tool=pmcentrez>.
27. Chavarría AE, Vázquez MM, Gómez BE, Ruiz QS, Castro AJ, Sánchez LL, et al. The impact of LEP G-2548A and LEPR Gln223Arg polymorphisms on adiposity, leptin, and leptin receptor serum levels in mexican mestizo population. *Biomed Res Int*. 2015; doi: 10.1155/2015/539408
28. Münzberg H, Myers MGJ. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nature Neuroscience* 2005; 8, 566 – 570. DOI: 10.1038/nn1454
29. Zhang L, Yuang LH, Xiao Y, Lu M, Zhang L, Wang Y. Association of leptin gene -2548 G/A polymorphism with obesity: A meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2014;64:127–136. DOI: 10.1159/000363392
30. Bender N, Allemann N, Marek D, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V. Association between Variants of the Leptin Receptor Gene (LEPR) and Overweight: A Systematic Review and an Analysis of the CoLaus Study. *PLoS ONE* 6(10): e26157. doi:10.1371/journal.pone.0026157
-

- 
31. León MP, Villamil RH, Villalobos CM, Villareal MT, Romero HS, López CB, et al. Contribution of common genetic variants to obesity and obesity related traits in Mexican children and adults. *PLoS ONE* 8(8): e70640. doi:10.1371/journal.pone.0070640
  32. Guizar MJ, Amador LN, Flores MS, López CM, Ahuatzin TR, Sánchez CJ. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits, related to obesity in Mexican adolescents. *Journal of Human Hypertension* (2005) 19, 341–346. doi:10.1038/sj.jhh.1001824
  33. Chavarría AE, Vázquez MM, Gomez BE, Ruiz QS, Castro AJ, Sánchez LL, et al. The impact of LEP G-2548 y LEPR Gln223Arg polymorphisms on adiposity, leptin, and leptin-receptor serum levels in a Mexican mestizo population. *Biomed Res Int.* 2015; 539408. doi: 10.1155/2015/539408
  34. A global reference for human genetic variation. The 1000 Genomes Project Consortium, *Nature* 526, 68-74, 2015. doi:10.1038/nature15393
  35. Taqman SNP genotyping assays protocol.[Folleto]- Part Number 4332856.
  36. Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G, Gallo C, et al. Geographic patterns of genome admixture in latin american mestizos. 2008. *PLoS Genet* 4(3).. doi:10.1371/journal.pgen.1000037.
  37. Hu H, Huff CD, Yamamura Y, Wu X, Strom SS. The Relationship between Native American Ancestry, Body Mass Index and Diabetes Risk among Mexican-Americans. 2015. *PLoS ONE* 10(10): e0141260. doi:10.1371/journal.pone.0141260
  38. Gnanasambandan K, Sayeski PP. A Structure-Function Perspective of Jak2 Mutations and Implications for Alternate Drug Design Strategies: The Road not Taken. *Curr Med Chem.* 2011; 18(30): 4659–4673. DOI: 10.2174/092986711797379267
  39. Yuan K, Liu H, Huang Lina, Ren X, Liu J, Dong X, et al. rs744166 Polymorphism of the *STAT3* Gene Is Associated with Risk of Gastric Cancer in a Chinese Population. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 527918. doi: 10.1155/2014/527918
-

---

40.Sato K, Shiota M, Fukuda S, Iwamoto E, Machida H, Inamine T, et al. Strong Evidence of a Combination Polymorphism of the Tyrosine Kinase 2 Gene and the Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Gene as a DNA-Based Biomarker for Susceptibility to Crohn's Disease in the Japanese Population. *J Clin Immunol*. 2009 Nov; 29(6): 815–825. doi:10.1007/s10875-009-9320-x