



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Asociación de polimorfismos en los genes de enzimas antioxidantes en
niños y adolescentes Mestizo-Mexicanos con sobrepeso y obesidad**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ALINE MARIANA FLORES BUENDÍA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2021



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.

JURADO ASIGNADO:

- PRESIDENTE:** Profesor: JOSE PEDRAZA CHAVERRI
VOCAL: Profesor: ALBERTO ORTEGA VAZQUEZ
SECRETARIO: Profesor: ANGELICA SARAI JIMENEZ OSORIO
1er. SUPLENTE: Profesor: JAVIER AXOSCO MARIN
2° SUPLENTE: Profesor: CESAR LUIS CUEVAS VELAZQUEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)

ASESOR DEL TEMA:

Dra en C. Angélica Sarai Jiménez Osorio _____

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. Jacqueline Solares Tlapechco _____

SUSTENTANTE (S):

Aline Mariana Flores Buendía _____

Contenido

Índice de Tablas	i
Índice de figuras	ii
Abreviaturas	iii
RESUMEN.....	v
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
2.1 Obesidad.....	3
2.1.1 Definición	3
2.1.2 Obesidad infantil.....	3
2.1.3 Clasificación para el diagnóstico de la obesidad	4
2.1.4 Etiología de la obesidad infantil.....	6
2.2 Estrés oxidante.....	8
2.2.1 Generalidades	8
2.2.2 Relación del estrés oxidante con la obesidad	8
2.2.3 Sistemas antioxidantes endógenos.....	10
2.2.4 Variaciones genéticas en el sistema enzimático antioxidante.....	11
III. JUSTIFICACIÓN.....	16
IV. HIPÓTESIS	16
V. OBJETIVOS	17
5.1 Objetivo general	17
5.2 Objetivos particulares	17
VI. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
6.1 Diseño del estudio.....	18
6.2 Medición de las características clínicas y antropométricas.....	18
6.3 Reactivos	18
6.4 Cuantificación de malondialdehído.....	19
6.5 Determinación de la actividad de glutatión peroxidasa en suero	19
6.6 Selección de SNV's, aislamiento del ADN y genotipificación.....	19
6.7 Análisis estadístico	20
VII. RESULTADOS	22
7.1 Evaluación de variantes en enzimas antioxidantes: peso normal y sobrepeso vs obesidad	22

7.1.1	Características clínicas y antropométricas	22
7.1.2	Asociaciones alélicas con obesidad.....	22
7.2	<i>Evaluación de variantes en enzimas antioxidantes: peso normal vs sobrepeso y obesidad</i>	26
7.2.1	Datos clínicos y antropométricos	26
7.2.2	Asociaciones alélicas con normo peso vs sobrepeso y obesidad.....	27
7.3	Actividad enzimática de glutatión peroxidasa en suero	30
VIII.	DISCUSIÓN	32
IX.	CONCLUSIONES	38
X.	BIBLIOGRAFÍA	39
XI.	ANEXOS	48
11.1	Tablas suplementarias	48
11.2	Figuras suplementarias	56
11.3	Productos de investigación	58

Índice de Tablas

Tabla 1. Valores de corte para las categorías por porcentaje de grasa, sexo y edad.....	5
Tabla 2. Variantes genéticas en genes de la defensa antioxidante asociados con la obesidad o características relacionadas	12
Tabla 3. Características clínicas y antropométricas para los grupos de estudio (peso normal y sobrepeso vs obesidad).....	23
Tabla 4. Desequilibrio de ligamiento de los SNV's estudiados con valor de $r^2 \geq 0.8$	24
Tabla 5. Análisis de asociación de variantes de un solo nucleótido con obesidad, ajustado por sexo, edad e IMC, comparando grupo I y II	25
Tabla 6. Características clínicas y antropométricas de los grupos analizados (peso normal vs sobrepeso y obesidad).....	27
Tabla 7. Análisis de asociación con obesidad, ajustado por edad, sexo e IMC comparando grupo III y IV	28
Tabla 8. Análisis de asociación con obesidad, ajustado con edad y sexo comparando grupo III y IV	30
Tabla S1. Frecuencias alélicas para el alelo de menor frecuencia o de riesgo observadas en toda la población.....	48
Tabla S2. Frecuencias alélicas de los alelos de menor frecuencia en los grupos de estudios.	50
Tabla S3. Frecuencias genotípicas para los grupos de estudio comparando normal-sobrepeso vs obesidad.....	52
Tabla S4. Frecuencias genotípicas para los grupos de estudio comparando normal vs sobrepeso-obesidad	54

Índice de figuras

Figura 1. Determinantes en la obesidad infantil.....	6
Figura 2. Esquema de las principales enzimas que conforman el sistema antioxidante en el cuerpo humano.....	11
Figura 3. Actividad enzimática de glutatión peroxidasa en suero para el rs13158099 comparando por genotipos.....	31
Figura 4. Actividad enzimática de glutatión peroxidasa en suero para el rs922429 comparando por genotipos.....	31
Figura S1. Gráfica de desequilibrio de ligamiento de las variantes genéticas con los valores de r^2 de la 1 a la 6 corresponde a <i>GXP4</i> , de la 7 a 16 a <i>GXP5</i> y <i>GXP6</i> , de la 17 a la 19 a <i>GXP7</i>	56
Figura S2. Gráficas de desequilibrio de ligamiento de las variantes genéticas con los valores de r^2 , de la 20 a la 49 corresponden a <i>PON1</i> , <i>PON3</i> y <i>PON2</i> (el rs3917549 no se muestra ya que en el software no reconoce la delección).....	56
Figura S3. Gráfica de desequilibrio de ligamiento de las variantes genéticas con los valores de r^2 , de la 50 a la 67 corresponden a <i>GXP3</i>	57

Abreviaturas

3'-UTR: 3'- región no traducida (del inglés 3'-*untranslated region*)

5'-UTR: 5'-región no traducida (del inglés 5'-*untranslated region*)

ADD: Modelo aditivo

ADN: Ácido 2'-desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

ATP: Adenosín trifosfato

CAT: Catalasa

COIPIS: Cohorte de obesidad infantil: Proyecto Infancia Saludable

DOM: Modelo dominante

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

ERN: Especies reactivas de nitrógeno

ERO: Especies reactivas de oxígeno

GPx: Glutación peroxidasa

GSH: Glutación

GSR: Glutación reductasa

GST: Glutación transferasa

GWAS: Estudio de Asociación del Genoma Completo (del inglés Genome Wide Association Study)

HbA1c: Hemoglobina glucosilada

HDL: Lipoproteína de alta densidad (del inglés High Density Lipoprotein)

HO-1: Hemo-oxigenasa 1

IC: Intervalo de Confianza

IL-1: Interleucina 1

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de masa corporal

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

LDL: Lipoproteína de Baja Densidad (del inglés Low Density Lipoprotein)

MDA: Malondialdehído

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Razón de probabilidad (del inglés Odd Ratio)

PON: Paraoxonasa

Pxr: Peroxirredoxina

REC: Modelo recesivo

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido (del inglés Single nucleotide polymorphism)

SNV: Variante de un solo nucleótido (del inglés Single nucleotide variant)

SOD: Superóxido dismutasa

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TrxR: Tiorredoxina reductasa

RESUMEN

El sobrepeso y la obesidad son problemas de salud a nivel mundial. En México, se ha declarado como una emergencia sanitaria, especialmente la obesidad infantil. En diversos estudios se ha demostrado la relación que existe entre esta enfermedad y el estrés oxidante, así como la influencia de la predisposición genética para el desarrollo de la obesidad. Este trabajo tuvo como objetivo analizar las asociaciones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), ahora llamadas variantes de un solo nucleótido (SNV), en genes de las enzimas antioxidantes paraoxonasa (PON) y glutatión peroxidasa (GPx) con el sobrepeso y/u obesidad en niños y adolescentes mexicanos. Se realizó un estudio de asociación casos y controles con 585 niños y adolescentes de 3 a 17 años, comparando a la población mediante el porcentaje de grasa a través de dos análisis. El primero se realizó clasificando normo peso y sobrepeso contra los que tienen obesidad; en el segundo a los participantes con normo peso contra sobrepeso y obesidad. Se les realizaron determinaciones antropométricas y parámetros bioquímicos, así como un biomarcador de estrés oxidante. La genotipificación se hizo mediante un microarreglo Axiom Genome Wide LAT. Se usaron los programas PLINK, STATA y Quanto para el análisis estadístico, además, de Haploview para los gráficos de desequilibrio de ligamiento. Encontramos que los SNP's rs922429 (*GPX3*), rs2074451 (*GPX4*) y rs854571 (*PON1/3*) fueron factores de protección para el sobrepeso y obesidad infantil mientras que el SNP rs4711174 (*GPX5/6*) es un factor de riesgo para el sobrepeso y obesidad infantil. Además, se determinó que el genotipo GG para el SNP rs13158099 se asoció con un aumento de la actividad de GPx en suero. En este estudio se encontró que el perfil lipídico de los niños y adolescentes con obesidad, así como con sobrepeso, estuvo alterado; mientras que el porcentaje de grasa no tuvo efecto en el estrés oxidante. En conclusión, se identificó la asociación de SNP's de genes de enzimas de la defensa antioxidante con el desarrollo del sobrepeso y obesidad infantil, encontrando los SNP's rs922429, rs2074451 y rs854571 como factores de protección y el rs4711174 como un factor de riesgo; finalmente, la actividad de GPX en los portadores del genotipo de menor frecuencia para el SNP rs13158099, fue más alta.

I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS), reportó en el año 2016 que el 7% de los niños y adolescentes de entre 5 a 19 años tenía obesidad (WHO, 2016). En México, de acuerdo con los datos emitidos en la presentación de resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2018), la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años, fue de 35.6% de acuerdo con el Índice de Masa Corporal (IMC). Particularmente, la prevalencia de sobrepeso fue de 18.1% y de obesidad de 17.5%. En adolescentes de 12 a 19 años, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 38.4%, de la cual 22.8% corresponde a sobrepeso y 14.6% a obesidad.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil ha incrementado alarmantemente en los últimos años. En 1999, se informó que la prevalencia combinada fue de 26.8% en niños de 5 a 11 años, aumentando a 33.2% en 2016. En adolescentes (12 a 19 años) aumentó de 11.1% a 36.3% en el periodo de 1988 a 2016, respectivamente (Instituto Nacional de Salud Pública, 2018). Esto ha provocado que actualmente México sea el país con la mayor prevalencia de obesidad infantil en el mundo (Instituto Nacional de Salud Pública, 2018; *#RemontemosElMarcador a Favor de la Infancia*, s. f.).

El sobrepeso y la obesidad son las principales causas de comorbilidades, las cuales incluyen hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer y otros problemas de salud (Fernández-Sánchez et al., 2011). En México se ha declarado emergencia sanitaria por la epidemia de obesidad y diabetes, sumado a los riesgos de salud que acompañan estos padecimientos tales como enfermedad isquémica del corazón, hipertensión, dislipidemias, enfermedades cerebrovasculares y cáncer. Los costos médicos estimados en 2014 señalan que se gasta 151 894 millones de pesos y causa pérdidas de productividad estimadas en 71 668 millones de pesos (Instituto Nacional de Salud Pública, 2018).

Las primeras políticas adoptadas para revertir la obesidad se basaron en acciones aisladas sin éxito. La política actual para el combate a la obesidad en México es la Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes, la cual no ha logrado el objetivo de revertir las altas prevalencias de sobrepeso y obesidad en la población, incluidos niños y adolescentes. Esto pone en la mesa de discusión que se requieren medidas adicionales

para combatir uno de los problemas de salud más grande en el país (Instituto Nacional de Salud Pública, 2018).

A nivel científico, los esfuerzos se han redoblado para describir los factores asociados al desarrollo de obesidad infantil, así como sus efectos fisiopatológicos. Si bien, la inadecuada alimentación y el sedentarismo son los factores principales que desencadenan el sobrepeso y la obesidad, se ha demostrado que el incremento del IMC no es el principal factor, sino del tipo de masa grasa, su distribución corporal y su funcionalidad (Manna & Jain, 2015), estos factores junto con la predisposición genética son determinantes en los niños para la susceptibilidad del desarrollo de obesidad (Instituto Nacional de Salud Pública, 2018). En este sentido, se ha discutido ampliamente si el IMC es un buen parámetro que hable del estado real de la obesidad en la población infantil, ya que se ha descrito que en población mexicana la clasificación de obesidad por IMC subestima aproximadamente al 50% de los niños en comparación de una clasificación por porcentaje de grasa corporal (Costa-Urrutia et al., 2019b). Esta subestimación podría repercutir en los resultados de las asociaciones genéticas con la obesidad entre resultados al tener variaciones debido a la clasificación por IMC que por porcentaje de grasa, siendo esta última una clasificación más apropiada respecto a la acumulación de grasa en el cuerpo.

II. ANTECEDENTES

2.1 Obesidad

2.1.1 Definición

La obesidad se puede definir como un aumento en el peso corporal resultado por la acumulación excesiva de grasa y deficiente gasto calórico (Fernández-Sánchez et al., 2011). Es uno de los principales problemas de salud y una enfermedad metabólica en gran parte de las sociedades en desarrollo (Vincent & Taylor, 2006; Zhao & Grant, 2011).

2.1.2 Obesidad infantil

La obesidad infantil ha emergido como uno de los problemas de salud públicos más importantes de varios países del mundo. Correlaciona fuertemente en la adultez, particularmente en aquellos casos de obesidad severa y/o antecedente familiares (Kumar & Kelly, 2017). En un estudio de cohorte retrospectivo con niños y sus padres, se observó que la probabilidad de tener obesidad en la adultez está incrementada cuando se tiene obesidad en la niñez, los resultados del estudio indican que, en niños mayores de seis años de edad con obesidad, ellos tienen una probabilidad de tener obesidad en la adultez mayor al 50%. Además, se describió que el riesgo de padecer obesidad siendo adulto fue significativamente más alto si alguno de los padres era obeso. Los niños con obesidad severa con, al menos, un padre con obesidad respecto al IMC en hombres ≥ 27.8 y en mujeres ≥ 27.3 , tuvieron el riesgo más alto de padecer obesidad en la adultez (Whitaker et al., 1997).

La repercusión de la obesidad infantil conlleva a la aparición de otras comorbilidades en la adultez. En un meta-análisis realizado con cuatro cohortes (dos cohortes estadounidenses, una australina y una filandés) donde se siguieron a los niños a lo largo del tiempo hasta su adultez, se encontró que el sobrepeso y la obesidad en niños era un factor predictor para la aparición de diabetes tipo 2 en la adultez y que los niveles de colesterol de alta y baja densidad (HDL y LDL, respectivamente) fueron factores de riesgo. Además, existió un aumento del riesgo de tener hipertensión y triglicéridos altos en la adultez (Juonala et al., 2011).

La adiposidad en el cuerpo y su distribución juegan un papel importante en la obesidad, ya que la disminución de esta entre la infancia y la edad adulta se ha asociado con una reducción significativa del riesgo para padecer diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y dislipidemia (Juonala et al., 2011).

2.1.3 Clasificación para el diagnóstico de la obesidad

Los valores de corte para determinar la obesidad habitualmente se basan en el IMC, el cual es un indicador que se obtiene de una fórmula matemática donde se relaciona el peso y la talla. El IMC tiene una alta correlación con la adiposidad y también con el exceso de peso en la población adulta en general (Koyuncuoğlu Güngör, 2014). Sin embargo, este parámetro no cuantifica la adiposidad total del cuerpo y tampoco informa acerca de la distribución corporal de grasa y músculo (Koyuncuoğlu Güngör, 2014; Manna & Jain, 2015).

El utilizar el IMC como parámetro para clasificar el sobrepeso y la obesidad, puede generar errores de sobreestimación de la adiposidad de los niños cuando tienen masa muscular elevada, o subestimación la adiposidad en niños con masa muscular reducida, tal como sucede en los niños con conductas sedentarias (Koyuncuoğlu Güngör, 2014). Además, la relación entre el IMC y la grasa corporal en niños varía ampliamente con la edad y la maduración puberal lo cual hace más compleja la categorización en niños (Freedman et al., 2009; McCarthy et al., 2006).

En el caso específico de los niños y adolescentes mexicanos, la estimación de la prevalencia de obesidad a través del IMC subestima aproximadamente al 50% de los niños a comparación cuando se clasifican por porcentaje de grasa. Siendo que la prevalencia de obesidad por porcentaje de grasa es cercana a la prevalencia de sobrepeso y obesidad por IMC, para la mayoría de los niños y niñas que se les clasifica con sobrepeso mediante el IMC cumplen con los criterios de obesidad con una clasificación de porcentaje de grasa (30% para mujeres y 25% para hombres). Incluso, el exceso de grasa corporal se subestima más en niños que en niñas usando la clasificación por IMC (Costa-Urrutia et al., 2019b).

Considerando que las patologías asociadas a la obesidad están dadas por el exceso de grasa corporal en determinadas zonas y no *per se* por el exceso de grasa, se ha identificado que la grasa abdominal es un factor determinante para el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemias e hipertensión (Després et al., 1990). Adicionalmente, la acumulación de grasa visceral estimula un estado prooxidante y proinflamatorio (Fernández-Sánchez et al., 2011), por lo cual, lo ideal es tener una técnica que pueda determinar directamente la adiposidad (McCarthy et al., 2006).

Actualmente, existen métodos que pueden determinar la grasa corporal y su distribución (Zhao & Grant, 2011). La circunferencia de la cintura y la proporción de la cintura-cadera se ha usado

para determinar la grasa abdominal, así como el espesor del pliego cutáneo, utilizada como herramienta indicadora de adiposidad (Kumar & Kelly, 2017). Una de las técnicas que han ganado popularidad es la bioimpedancia eléctrica en la que se puede realizar la distinción entre la masa muscular y grasa, basada en las características de conductancia e impedancia de estos tejidos (McCarthy et al., 2006).

La bioimpedancia eléctrica ha sido fundamental para la clasificación de obesidad de acuerdo con el porcentaje de grasa. En este contexto, Freedman et al. (2009) realizaron una clasificación de tres categorías para la grasa corporal (normal, moderada y elevada), separadas por edad y sexo que correspondían a las 3 categorías de IMC por edad (Tabla 1). Los valores de corte [informados](#) por edad y sexo resultan de gran importancia ya que a lo largo del desarrollo los niños y niñas sufren diferencias que repercuten en la deposición de grasa corporal, siendo que en mujeres el depósito de grasa es un fenómeno natural que forma parte del desarrollo de la fisiología sexual y reproductiva, mientras que en los hombres, las hormonas sexuales durante la pubertad producen mayor ganancia de tejido muscular a comparación que el tejido adiposo (Vizmanos & Martí-Henneberg, 2000).

Tabla 1. Valores de corte para las categorías por porcentaje de grasa, sexo y edad (Tomado de Freedman et al. 2009).

Edad (años)	Normal (porcentaje de grasa)	Sobrepeso (porcentaje de grasa)	Obesidad (Porcentaje de grasa)
Niños			
< 9	<22	22-26	>26
9- 11.9	<24	24-34	>34
12- 14.9	<23	23-32	>32
≥ 15	<22	22-29	>29
Niñas			
< 9	<27	27-34	>34
9- 11.9	<30	30-37	>37
12- 14.9	<32	32-39	>39
≥ 15	<36	36-42	>42

2.1.4 Etiología de la obesidad infantil

En niños y adolescentes el sobrepeso se debe principalmente a los patrones alimenticios inadecuados, aunado a la falta de actividad física, lo que provoca un exceso de consumo de energía con poco gasto calórico, incrementando así la cantidad de energía almacenada en el tejido adiposo (Koyuncuoğlu Güngör, 2014).

La obesidad es una enfermedad compleja en la que se involucra las interacciones entre el ambiente y factores genéticos. (Zhao & Grant, 2011). El fondo genético de cada individuo sigue siendo un determinante importante en la susceptibilidad para desarrollar obesidad (Lyon & Hirschhorn, 2005), de tal forma que la obesidad, es el resultado de interacciones complejas entre el ambiente y la predisposición genética del cuerpo a desarrollarla. Estos factores se pueden agrupar en 5 determinantes: la dieta, la actividad física, los factores heredados, socioeconómicos y las enfermedades preexistentes (Figura 1).

El componente genético de la obesidad infantil se refleja en las diferencias entre prevalencias en poblaciones. En caucásicos, la prevalencia de obesidad es de 5% o menos, en población asiática es de 50% y en poblaciones como en los indígenas Pima es mayor al 50% (Zhao & Grant, 2011).

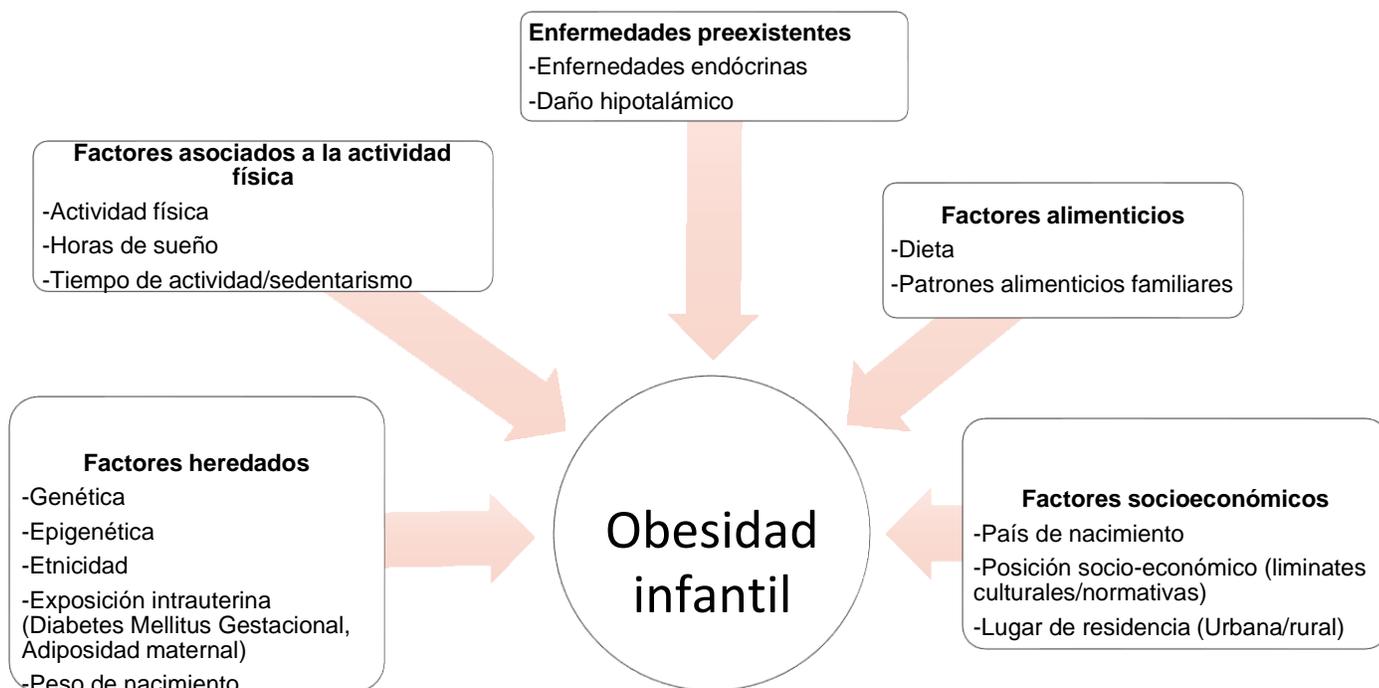


Figura 1. Determinantes en la obesidad infantil. Modificado de Koyuncuoğlu Güngör,(2014).

Como se había mencionado anteriormente, el tener familiares con obesidad incrementa el riesgo de desarrollarla, lo cual se ha reforzado en estudios con familias y en gemelos monocigotos cuya heredabilidad es del 70 al 90%, mientras que en dicigóticos del 35 al 45%. De manera general se ha estimado que la heredabilidad va desde el 30 al 70% (Lyon & Hirschhorn, 2005; Zhao & Grant, 2011). Dado que la obesidad trata de una enfermedad compleja, incluso en el efecto genético de la misma, se han hecho muchas aproximaciones para identificar regiones genómicas o grupos de variantes genéticas que sea más probable que contribuyan a la obesidad en la población en general (Lyon & Hirschhorn, 2005).

El estudio de los factores genéticos inició con el de las mutaciones implicadas en el desarrollo de la obesidad monogénica, destacando la vía de la leptina-melanocortina como un regulador del consumo de energía (Goodarzi, 2018). Sin embargo, otras técnicas más modernas como lo es el estudio de asociación del genoma completo (GWAS) ha permitido aproximaciones a la necesidad crítica de una estrategia más exhaustiva e imparcial para identificar genes causales que estén relacionados con la obesidad, así como del mapeo de regiones no codificantes del genoma que son importantes ya que funcionan como elementos regulatorios y variaciones genéticas que pueden conferir susceptibilidad a enfermedades complejas (Zhao & Grant, 2011),

El empleo de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) ha permitido identificar mutaciones en genes relacionados con la obesidad usando como clasificador el IMC. Se encontraron fuertes asociaciones con el gen de alfa-cetoglutarato dependiente de dioxigenasa (también conocido como el gen asociado a la masa grasa y obesidad; *FTO*), el cuál reveló la asociación más fuerte con la obesidad infantil considerando a niños de Filadelfia, Estados Unidos. Con igual magnitud se asoció el gen de la proteína transmembranal 18 (*TMEM18*), seguido del gen de glucosamina-6-fosfato desaminasa 2 (*GNPDA2*), así como el gen del receptor de melanocortina 4 (*MC4R*), regulador de crecimiento neuronal 1 (*NEGR1*), gen 2 inducido por insulina (*INSIG2*), factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) y la proteína que contiene el dominio de tetramerización del canal de potasio 15 (*KCTD15*) (Zhao et al., 2009). Sin embargo, el riesgo genético de la obesidad común se debe al efecto de múltiples *loci* y cada uno de ellos contribuyen en una pequeña parte del riesgo total (Goodarzi, 2018).

A pesar de que muchos de los GWAS han sido hechos en adultos, los resultados de estos para obesidad infantil y el IMC han identificado a muchos de los mismos *loci* que en adultos (Goodarzi, 2018). Además de estos genes, a través de GWAS en obesidad extrema de aparición temprana en niños en Francia y Alemania, encontraron dos nuevos *loci* específicos para niños los cuales son los del antígeno de cáncer de colón definido serológicamente 8 (*SDCCAG8*) y Tanquirasa/Metionina sulfóxido reductasa A (*TNKS/MSRA*) (Zhao & Grant, 2011). Un estudio realizado en México indicó en niños existen dos *loci* asociados en dos genes siendo el gen de la sintasa de ceramida 3 (*CERS3*) y el gen del Citocromo P450 familia 2 subfamilia E miembro 1 (*CYP2E1*) con el IMC, además de 11 *loci* en 6 genes los cuales fueron el motivo alfa estéril y repetido de anquirina que contiene el dominio 1B (*ANKS1B*), translocador nuclear del receptor de hidrocarburo de arilo tipo 2 (*ARNTL2*), canal modificador de potasio dependiente de voltaje subfamilia S miembro 3 (*KCNS3*), laminin-B1 (*LMNB1*), SLIT-ROBO Rho GTPasa activadora de la proteína 3 (*SRGAP3*) y el gen del canal catiónico del receptor transitorio subfamilia C miembro 7 (*TRPC7*) se asociaron con el porcentaje de grasa (Costa-Urrutia et al., 2019a).

2.2 Estrés oxidante

2.2.1 Generalidades

El estrés oxidante se produce por el desbalance entre los sistemas oxidantes y antioxidantes, en el que predomina el sistema oxidativo. La oxidación ocurre de manera normal por los diversos procesos metabólicos, sin embargo, niveles elevados de oxidantes se producen en condiciones patológicas tales como la obesidad (Fernández-Sánchez et al., 2011; Kilic et al., 2016). Las especies reactivas de oxígeno (ERO) y de nitrógeno (ERN), incluidas los radicales libres, desempeñan una función importante en la señalización celular, la transcripción del gen y la respuesta inmunológica (Costa et al., 2012).

2.2.2 Relación del estrés oxidante con la obesidad

Algunos de los mecanismos subyacentes de la patogénesis de la obesidad son la inflamación de bajo grado, el metabolismo y el estrés oxidante (Fernández-Sánchez et al., 2011; Kilic et al., 2016), asimismo existe evidencia que un estado de obesidad induce estrés oxidante (Vincent & Taylor, 2006).

El estrés oxidante está relacionado con la patogénesis de la obesidad al estimular la deposición de tejido adiposo y alterando el consumo de comida. Asimismo, el estrés oxidante es capaz de incrementar la proliferación de preadipocitos, la diferenciación y el tamaño de los adipocitos maduros (Manna & Jain, 2015). El tejido adiposo es un tejido metabólicamente activo que secreta hormonas y citocinas proinflamatorias que conllevan a la producción de ERO por macrófagos y monocitos (Fernández-Sánchez et al., 2011).

Los mecanismos conocidos por los cuales en la obesidad promueve la formación de radicales libres se pueden resumir en los siguientes puntos (Fernández-Sánchez et al., 2011):

- El exceso de tejido adiposo por sí mismo secreta citocinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), las cuales estimulan la producción de ERO y ERN por macrófagos y monocitos. Adicionalmente, el tejido adiposo secreta angiotensina II, que estimula la actividad de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa, que es la principal fuente de ERO's en los adipocitos.
- El aumento de la oxidación de ácidos grasos por la mitocondria y peroxisomas, con la consecuente sobreproducción de ERO's que causan estrés oxidante, lo que conlleva a una depleción del adenosín trifosfato (ATP), así como de glutatión (GSH) celular.
- El aumento del consumo de oxígeno debido al aumento de la actividad muscular y del metabolismo del miocardio, generando un exceso de radicales libres debido a la activación de vías metabólicas, entre ellas un aumento de la cadena de transporte de electrones. Cuando la transferencia de electrones es rápida durante la respiración, puede causar que se escapen electrones de la cadena de transporte, por lo que la respiración celular y el consumo de oxígeno está aumentada.
- El daño celular producido por la presión ejercida de los adipocitos que conlleva a la producción de citocinas como TNF- α , que aumenta la actividad de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa y con ello la producción del anión superóxido.

- Una dieta alta en grasas puede alterar el metabolismo del oxígeno, además los depósitos grasos son vulnerables de sufrir reacciones de oxidación.
- Disfunción mitocondrial, favoreciendo la generación de ERO y desarrollo del estrés oxidante.

Dado que en la obesidad hay mayor cantidad de lípidos circulantes, estos pueden sufrir oxidación y producir malondialdehído (MDA), 4-hidroxinonenal o isoprostanos. Estas moléculas han sido utilizadas como los principales biomarcadores de la peroxidación lipídica (Frijhoff et al., 2015). Otros marcadores de daño oxidante en proteínas (carbonilos de proteínas) o del ácido desoxirribonucleico (ADN) mediante el biomarcador de 8-hidroxi-20-desoxiguanosina, revelan el estado redox en determinada patología (Costa et al., 2012).

2.2.3 Sistemas antioxidantes endógenos

El cuerpo humano cuenta con varios sistemas antioxidantes que sirven para contrarrestar el efecto de los oxidantes. Los antioxidantes pueden ser de naturaleza enzimática o no enzimática (Birben et al., 2012). Los sistemas antioxidantes enzimáticos comprenden a glutatión peroxidasa (GPx), catalasa (CAT), paraoxonasas (PON), superóxido dismutasa (SOD), peroxirredoxinas (Prxs), glutatión reductasa (GSR), tiorredoxina reductasa (TrxR), glutatión transferasa (GST) y hemo oxigenasa 1 (HO-1). Dentro de los sistemas no enzimáticos están las vitaminas, betacaroteno, ácido úrico y GSH (Birben et al., 2012; Rupérez et al., 2014a). En la Figura 2, se esquematizan las funciones bioquímicas de algunas de ellas.

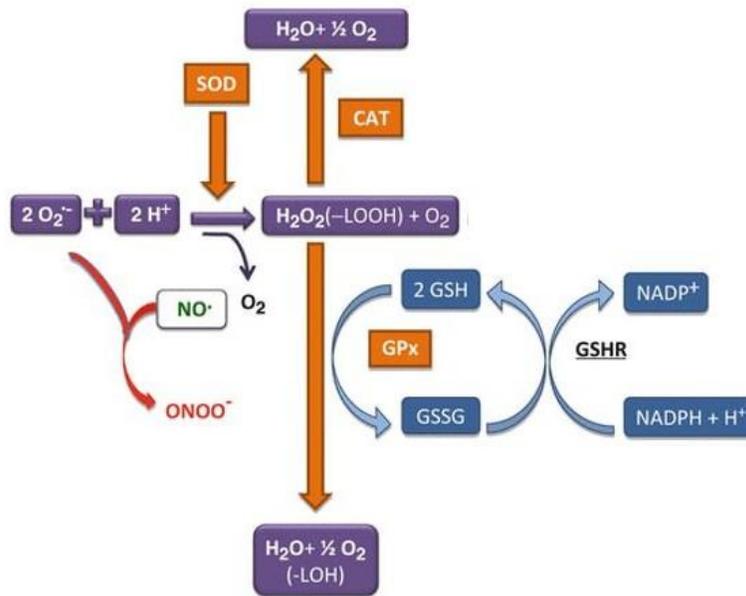


Figura 2. Principales enzimas que conforman el sistema antioxidante en el cuerpo humano. Modificado de Sáez & Están-Capell, (2017).

2.2.4 Variaciones genéticas en el sistema enzimático antioxidante

Los polimorfismos son variantes genéticas que han adquirido diversos significados tales como una variación que no causa una enfermedad o como una variante que se encuentra en una frecuencia de al menos 1% en una población lo cual conlleva al término a ser confuso e impreciso. Es por ello que la Sociedad de Variación del Genoma Humano (HGVS) recomienda que se emplee términos que sean neutros y facilite la discusión de la implicación del cambio en la secuencia genética como lo es el término variante (Dunnen et al., 2016) por consiguiente en el presente documento se empleará la palabra variante en lugar de polimorfismo.

En este sentido las variantes tales como los SNV's pueden afectar la función antioxidante de las enzimas al alterar su capacidad de reducir las especies reactivas, impactando en su producción o actividad antioxidante, generando estrés oxidante y aumentando el riesgo de desarrollar diversas enfermedades (Costa et al., 2012; Rupérez et al., 2014a).

Se han realizados diversos estudios, para evaluar la asociación de variantes de los genes de defensa antioxidante con obesidad o características relacionadas a esta, una breve revisión se

muestra en la Tabla 2. Dada la relación entre el estrés oxidante y la obesidad, no es sorpresa que GSH y los sistemas dependientes de GSH estén involucrados en la obesidad (Picklo et al., 2015). Una de las enzimas dependientes de GSH es GPx, cuya función bioquímica es la de reducir hidroperóxidos lipídicos a sus correspondientes alcoholes, así como la reducción de peróxidos de hidrógenos a agua, utilizando como cofactor NADPH a expensas de la oxidación de GSH (Figura 2) (Rupérez et al., 2014b).

Tabla 2. Variantes genéticas en genes de la defensa antioxidante asociados con la obesidad o características relacionadas.

Gen	Variante	Alelos	Población	Resultado	Referencia
GPX1	rs1050450 (p.Pro198Leu)	C/T	Adultos en Japón	Asociado con síndrome metabólico, los portadores para Leu tienen un aumento del radio de la cintura-cadera y triglicéridos, en mujeres existe un aumento de la grasa corporal	Kuzuya et al., 2008
			Adultos en Rusia	Los portadores para Leu tienen niveles más altos de lipoperóxidos y MDA	Shuvalova et al., 2010
			Mujeres en Brasil	Las portadoras para Leu tienen menor actividad enzimática en las mujeres con obesidad durante embarazo	Cominetti et al., 2011
GPX4	rs757228	A/G	Niños en España	Asociados negativamente con la obesidad infantil	Rupérez et al., 2014b
	rs8103188	A/G			
GPX5	rs445870	A/G		Están asociados positivamente con la obesidad infantil	
GPX6	rs406113	A/C			

Tabla 2. Variantes genéticas en genes de la defensa antioxidante asociados con la obesidad o características relacionadas (continuación).

Gen	Variante	Alelos	Población	Resultado	Referencia
GPX7	rs835337	G/A	Adultos en Inglaterra, Finlandia y China	El alelo A está asociado con un decremento del IMC y disminución de la concentración de MDA en suero	Chang et al., 2013
SOD2	rs4880 (p.Ala16Val)	A/G	Adultos en Turquía	Los portadores homocigotos para Ala tienen valores más bajos de leptina, los portadores homocigotos para Val tienen valores de colesterol más alto y en personas obesas los niveles más altos de MDA.	Becer & Çirakoğlu, 2015
CAT	rs769214 (c.-844 A>G)	A/G	Niños en España	El alelo G está asociado con la obesidad puberal, aumento del IMC –Z score	Rupérez et al., 2013b
CAT	rs7943316	A/T	Adultos en México	La presencia de la variante presenta porcentajes de grasa más altos y acumulación de grasa visceral	Hernández-Guerrero et al., 2016
	rs1001179	C/T			

Tabla 2. Variantes genéticas en genes de la defensa antioxidante asociados con la obesidad o características relacionadas (continuación).

Gen	Variante	Alelos	Población	Resultado	Referencia
SOD1	rs2070424	A/G	Adultos en México	La variante del rs2070424 es más prevalente en el grupo con obesidad y el rs7880 es más prevalente con un aumento de porcentaje de grasa.	Hernández-Guerrero et al., 2016
	rs7880	G/T			
PON1	rs662 (p.Glu192Arg)	G/A	Adultos en Portugal	El alelo para Arginina está asociado con un aumento del riesgo de obesidad	Veiga et al., 2011
			Niños en España	No hay asociación con obesidad en niños en etapa prepuberal	Rupérez et al., 2013a
			Adultos en México	No existe asociación con la obesidad	Martínez-Salazar et al., 2011

C: Citosina; T: Timina; G: Guanina; A: Adenina; p: proteína; c: ADN codificante; Pro: Prolina; Leu: Leucina; Ala: Alanina; Val: Valina; Glu: Glutamina; Arg: Arginina.

Resulta interesante destacar los resultados del estudio realizado por Rupérez et al., en 2014b, en donde se asociaron variantes en regiones no codificantes de otros genes poco estudiados como lo son *GPX4*, *GPX5* y *GPX6*, con la obesidad en población infantil Española de 384 niños entre 3 a 13 años, usando el IMC para categorizarlos (193 con obesidad y 191 con normopeso). Las variantes genéticas en *GPX4* resultaron factores genéticos de protección para la obesidad infantil mientras que las de *GPX5* y *GPX6* se asociaron el riesgo de tener obesidad infantil, no obstante, en este estudio las asociaciones no se sometieron bajo una corrección por comparación múltiple por Bonferroni.

La familia de las paraoxonasas (PON1, PON2 y PON3), tienen alta homología estructural entre sí y son enzimas muy polimórficas. PON1 tiene actividad de lactonasa e hidrolasa de ésteres que hidrolizan tiolactonas y algunos xenobióticos como ésteres de organofosfato, ésteres alifáticos insaturados, ésteres carboxílicos aromáticos y carbamatos, mientras que PON2 y PON3 no degradan xenobióticos (Camps et al., 2017). La PON1 es la más estudiada de la familia (Shunmoogam et al., 2018), es una enzima asociada físicamente a HDL, está involucrada en la prevención de la oxidación de los lípidos y ha sido asociada con enfermedades donde participa el estrés oxidante, como en las cardiometabólicas. Dado que la obesidad se considera como una condición de estrés oxidante crónico, PON1 puede desempeñar una función importante en dicha patología, aunque su relación con obesidad infantil se ha estudiado poco (Huen et al., 2013).

Los resultados de los estudios genéticos realizados con PON1 y obesidad han sido poco concluyentes (Tabla 2), como se observa en el estudio de Rupérez et al., de 2013a, en donde no se encontró asociación del rs662 de PON1 con la obesidad infantil (de acuerdo con el IMC) posterior a la corrección con Bonferroni, en una muestra de 368 participantes españoles (179 con obesidad y 189 con normopeso), de entre 4 a 13 años de edad.

Las variaciones genéticas pueden impactar en el desbalance redox, por lo que el estudio del efecto del estrés oxidante y su participación en diversas patologías mediante la evaluación del daño oxidante por especies reactivas de oxígeno o de nitrógeno para profundizar al respecto y aunado a que los estudios de las asociaciones de las variantes en genes que codifican para enzimas antioxidantes con la obesidad y el sobrepeso han tenido resultados inconsistentes entre estudios, además la información para comprender la contribución genética en la obesidad infantil sigue siendo escasa y basada en el IMC como clasificador de obesidad, es por ello que resulta de interés profundizar en este tema en nuestra población.

III. JUSTIFICACIÓN

La alta prevalencia de obesidad y sobrepeso en México provocan un gran problema de salud pública, aunado a las comorbilidades con las que se puede acompañar en etapas posteriores, sin embargo, las causas no se han comprendido en su totalidad. Dada la relación que existe entre el estrés oxidante y la obesidad y el sobrepeso, resulta de interés conocer si familias de enzimas que participan en la defensa antioxidante endógenas, tales como las de GPx y PON, están relacionadas con la obesidad y el sobrepeso infantil.

Ya que la información acerca de la contribución de las variantes genéticas en sistemas asociados al estrés oxidante, especialmente, en la obesidad y el sobrepeso de la población infantil es limitada y se basan principalmente en el IMC como clasificador, el analizar las contribuciones genéticas de acuerdo al porcentaje de grasa permitirá ampliar en conocimiento en el fondo genético de la obesidad y sobrepeso de este sector de la población mexicana, así como obtener posibles marcadores genéticos que sean útiles para formar una estrategia multidisciplinaria en el abordaje de esta patología.

IV. HIPÓTESIS

Las variantes genéticas relacionadas con los genes de enzimas antioxidantes están asociadas con la presencia de sobrepeso y/u obesidad en niños y adolescentes Mestizo-Mexicanos.

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Analizar las asociaciones de los SNV en los genes de enzimas antioxidantes con sobrepeso y/u obesidad en niños y adolescentes mexicanos.

5.2 Objetivos particulares

- Caracterización clínica de los participantes
- Evaluar el daño oxidante a lípidos por medio del MDA como biomarcador en los grupos de estudio.
- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNV en los genes de enzimas antioxidantes en los grupos de estudio.
- Analizar, bajo los diferentes modelos de herencia, si los SNV's evaluados tienen un efecto sobre el riesgo de sobrepeso y obesidad infantil.
- Determinar la actividad enzimática de las enzimas antioxidantes cuyos SNV's se asocien con el sobrepeso y la obesidad.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, analítico, de casos-controles, en 585 niños y adolescentes de 3 a 17 años de la Cohorte de Obesidad Infantil: Proyecto Infancia Saludable (COIPIS) del Laboratorio de Medicina Genómica del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE (Número 247.2012). Todos los padres o tutores de los participantes firmaron el consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

6.2 Medición de las características clínicas y antropométricas

Se determinaron las mediciones antropométricas de peso, estatura, IMC y porcentaje de grasa. El IMC se calculó al dividir el peso (Kg) entre el cuadrado de la estatura (m) y las unidades se expresan en kg/m². El porcentaje de grasa se evaluó por medio de bioimpedancia eléctrica usando un analizador de composición corporal con estadiómetro (*InBody J10, Seúl, Corea*).

Para los análisis clínicos, después de 10 h de ayuno, se tomó una muestra de sangre total por punción venosa para determinar las concentraciones de glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c), creatinina, triglicéridos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol) y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol). Las concentraciones se determinaron por medio de un analizador automatizado (Miura 200, Italia).

6.3 Reactivos

Los siguientes reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich (*St. Louis, MO, EUA*): acetonitrilo, metanol, ácido clorhídrico, tetrametoxipropano, NADPH, fosfato dibásico de sodio, fosfato monobásico de sodio, azida de sodio, GSH, GSR. El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) se obtuvo de JT Baker (*Edo. México, México*).

6.4 Cuantificación de malondialdehído

La cuantificación de MDA se realizó en una alícuota de suero de 165 participantes, cuya muestra estaba disponible, no hemolizada. El MDA fue detectado por medio de la reacción con 1-metil-2-fenilindol a una longitud de onda de 586 nm, usando una curva estándar de tetrametoxipropano (Gérard-Monnier et al., 1998). Brevemente, se mezclaron 200 μ L de plasma con 650 μ L de una solución de 1-metil-2-fenilindol 10 mM en acetonitrilo/metanol a una proporción 3:1. La reacción se inició al añadir 150 μ L de ácido clorhídrico (37%) e inmediatamente se incubaron a 45°C por 40 min. Finalmente, se centrifugaron a 15000 $\times g$ por 5 minutos a temperatura ambiente. Se determinó la absorbancia a 586 nm del sobrenadante de cada muestra vs la absorbancia de la curva de calibración de tetrametoxipropano, utilizando 6 estándares con concentraciones de 0.74 a 24 μ M. La concentración de MDA se expresó en μ M.

6.5 Determinación de la actividad de glutatión peroxidasa en suero

La actividad de glutatión peroxidasa expresada en U/mL se determinó por la monitorización de la desaparición de NADPH a una longitud de onda a 340 nm, mediante una reacción acoplada con GSR en un medio de reacción que estaba compuesta además con una solución amortiguadora de fosfatos 50 mL a pH 7.0, EDTA, azida de sodio, NADPH y GSH (Santana-Martínez et al., 2019).

6.6 Selección de SNV's, aislamiento del ADN y genotipificación

El ADN genómico se obtuvo a partir de 200 μ L de sangre total utilizando el estuche comercial QIASymphony DNA Minikit (QIAGEN, Hilden, Alemania), usando un método de aislamiento de ácidos nucleicos automatizado (QIASymphony SP/AS; Hilden, Alemania). La genotipificación se realizó por parte del proyecto del biobanco de información genómica de la COIPIS (Costa-Urrutia et al., 2019a), utilizando un equipo de genotipificación automatizado (GeneTitan, Affymetrix, ThermoFisher Scientific, California, Estados Unidos), con el microarreglo Axiom Genome Wide LAT (ThermoFisher Scientific). Los datos de los genotipos se obtuvieron a partir del banco de datos del programa Axiom Suite (Applied, Biosystems).

Para seleccionar los SNV's de estudio, se estableció como primer criterio que fueran genes relacionados con la respuesta ante el estrés oxidante. En este sentido, la familia de las GPx representa uno de los principales grupos enzimáticos antioxidantes, involucrados en la reducción de H₂O₂ e hidroperóxidos lipídicos (Birben et al., 2012), así como la familia de las PON,

desempeñando un papel crucial en la modulación de estrés oxidante a través de la protección de la mitocondria (Camps et al., 2016). El segundo criterio de selección fue que la frecuencia de los genotipos fuera mayor a 0.05 de acuerdo a las frecuencias informadas en el proyecto de los 1000 genomas para población con ascendencia mexicana. El tercer criterio, fue que los SNV's se encontraran en el microarreglo Axiom Genome Wide LAT. De esta manera, se eligieron un total de 68 SNV's relacionados a 8 genes de enzimas antioxidantes de GPx y PON (Tabla S1).

6.7 Análisis estadístico

Los datos se analizaron de acuerdo con las clasificaciones por grasa corporal, utilizando dos grupos de análisis:

- a) Peso normal y sobrepeso vs obesidad.
- b) Peso normal vs obesidad y sobrepeso.

Se evaluó la distribución de las variables cuantitativas por medio de una prueba de asimetría y curtosis. Los resultados de las variables continuas se presentan como promedio \pm desviación estándar para las variables que siguieron una distribución gaussiana y las cuales fueron analizadas por una prueba de t de Student. Para las variables continuas, que no siguen una distribución gaussiana, se presentan como la mediana con el rango intercuartílico y fueron analizadas con la prueba de U de Mann-Whitney usando el programa estadístico STATA12 (StataCorp, Texas).

Se usó una prueba exacta de Fisher para evaluar el equilibrio de Hardy-Weinberg, además se evaluó el desequilibrio de ligamiento entre los SNV's usando el coeficiente r^2 . Se consideró que los SNV's estaban en desequilibrio de ligamiento si el valor de $r^2 \geq 0.8$. El análisis de asociación con la presencia de obesidad o sobrepeso y obesidad se realizó mediante regresiones logísticas y ajustando por sexo, edad e IMC. Los valores de P se corrigieron con Bonferroni con base en el ajuste por comparaciones múltiples en pruebas estadísticas y así disminuir la probabilidad de un error tipo I (Armstrong, 2014), por lo cual se consideraron significativos para *GPX3* de $P \leq 0.0038$, *GPX4* de $P \leq 0.0125$, *GPX5* de $P \leq 0.05$, *GPX6* de $P \leq 0.025$, *GPX5/6* de $P \leq 0.05$, *GPX7* de $P \leq 0.025$, *PON1* de $P \leq 0.0045$, *PON2* de $P \leq 0.0062$, *PON1/3* de $P \leq 0.025$, *PON2/3* de $P \leq 0.025$. Estos análisis se realizaron con el software PLINK 1.9 (Purcell et al., 2007). Además, se utilizó el programa Haploview (4.2) para la generación de las gráficas de desequilibrio de ligamiento (Broad Institute, Cambridge, MA, USA).

El cálculo del poder estadístico se realizó usando un diseño de caso-control con las prevalencias informadas en el ENSANUTMC de 2016, usando el software Quanto versión 1.2.4 (*USC Biostats, California, USA*) y con las frecuencias alélicas reportadas en la Tabla S1. Para las asociaciones realizadas para el primer análisis de normopeso y sobrepeso contra obesidad, se usó una prevalencia de 14.6 %. Los cálculos se realizaron considerando solo el efecto del gen bajo los modelos de herencia dominante, aditivo y recesivo, usando las frecuencias alélicas de la población de estudio. Por tanto, el presente estudio tuvo un 80% de poder estadístico para detectar un $OR \geq 1.5$ con una frecuencia del alelo de riesgo (alelo de menor frecuencia) ≥ 0.25 bajo un modelo aditivo, un $OR \geq 1.7$ con una frecuencia del alelo de riesgo ≥ 0.18 bajo un modelo dominante y un $OR \geq 2.0$ con una frecuencia del alelo de riesgo ≥ 0.36 con un modelo recesivo.

Para el cálculo del poder estadístico del segundo análisis (normopeso contra sobrepeso y obesidad) se hicieron las mismas consideraciones descritas en el párrafo anterior, utilizando las prevalencias combinadas reportadas en la ENSANUTMC de 2016 para las edades de 5 a 19 años de sobrepeso y obesidad en población infantil 34.7%. Nuestro estudio tuvo un 80% de poder estadístico para detectar un $OR \geq 1.5$ con una frecuencia del alelo de riesgo de ≥ 0.21 bajo un modelo aditivo, un $OR \geq 1.6$ con una frecuencia del alelo de riesgo de ≥ 0.24 bajo un modelo dominante y un $OR \geq 1.9$ con una frecuencia del alelo de riesgo de ≥ 0.39 bajo un modelo recesivo.

VII. RESULTADOS

7.1 Evaluación de variantes en enzimas antioxidantes: peso normal y sobrepeso vs obesidad

7.1.1 Características clínicas y antropométricas.

Se incluyeron 585 niños y adolescentes de 3 a 17 años pertenecientes a la Cohorte COIPIS, los cuales se agruparon respecto al porcentaje de grasa. El Grupo I, corresponde al grupo control e incluye los participantes que cumplen con el criterio de normopeso y sobrepeso; y el Grupo II, o grupo de casos, incluye a los niños y adolescentes con obesidad de acuerdo a los criterios de clasificación por porcentaje de grasa corporal (Freedman et al., 2019) descritos en la Tabla 1.

Las características clínicas y antropométricas de los grupos estudiados se presentan en la Tabla 3. Los valores de IMC, triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL fueron significativamente más altos en el grupo II (obesidad). El valor medio de los niveles de HDL-colesterol fue significativamente más alto en el grupo I, mientras que las características de edad, glucosa, creatinina y MDA no presentaron diferencias significativas entre grupos.

7.1.2 Asociaciones alélicas con obesidad.

Se realizó un estudio de asociación en la muestra poblacional con 68 SNV's relacionados a los genes de enzimas antioxidantes: *GPX3*, *GPX4*, *GPX5*, *GPX6*, *GPX7*, *PON1*, *PON2* y *PON3*. Se encontró que la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg (grupo control) tomando en cuenta los valores de P corregidos de Bonferroni (*GPX3* de $P \leq 0.0038$, *GPX4* de $P \leq 0.0125$, *GPX5* de $P \leq 0.05$, *GPX6* de $P \leq 0.025$, *GPX5/6* de $P \leq 0.05$, *GPX7* de $P \leq 0.025$, *PON1* de $P \leq 0.0045$, *PON2* de $P \leq 0.0062$, *PON1/3* de $P \leq 0.025$, *PON2/3* de $P \leq 0.025$). Las frecuencias alélicas se enlistan en la Tabla S2 y las genotípicas en la Tabla S3.

Tabla 3. Características clínicas y antropométricas para los grupos de estudio (*peso normal y sobrepeso vs obesidad; N=585*).

	Grupo I	Grupo II	Valor de P
Total	414	171	-
Hombre	200	108	0.0014
Mujer	214	63	
Edad (años)	10.3 (7.0 -13.3)	10.8 (7.0-13.6)	0.5708
Grasa (Kg)	7.8 (4.6-12.0)	21.1 (11.4-21.1)	0.0001
Grasa (%)	23.7 (18.3-28.7)	40.7 (35.8-45)	0.0001
IMC (Kg/m²)	17.9 (16.2-20.45)	24.1 (19.1 -27.0)	0.0001
Glucosa (mg/dL)	97 (90-103)	97.5 (91-104)	0.5515
HbA1c (%)	5.5 (5.2 -5.6)	5.5 (5.3-5.7)	0.1747
Creatinina (mg/dL)	0.94 (0.82-1.11)	0.98 (0.81-1.16)	0.3859
Triglicéridos (mg/dL)	93 (70-120)	110 (84 -160)	0.0001
Colesterol total (mg/dL)	162 (142-181)	171 (152-191)	0.0099
Colesterol HDL (mg/dL)	61.82 ± 11.80	57.64 ± 12.20	0.0008
Colesterol LDL (mg/dL)	87.1 (71.4-100.5)	92.8 (78.9-108.9)	0.0020
MDA (nmol/mL)	2.96 (1.94-3.98)	2.20 (1.83-3.57)	0.1739

Grupo I: niños y adolescentes con normo y sobrepeso; Grupo II: niños y adolescentes con obesidad; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: Hemoglobina glucosilada; MDA: Malondialdehído.

Debido a que se estudiaron diversos loci, se realizó el análisis de desequilibrio de ligamiento y se encontró que varios de los SNV's pueden estar relacionados entre sí ($r^2 \geq 0.8$, Tabla 4), por lo cual sólo se consideraron 46 SNV's para el análisis de asociación. Además, en las figuras suplementarias (Figura S1-S3) se muestran las gráficas de desequilibrio de ligamiento de las variantes.

Tabla 4. Desequilibrio de ligamiento de los SNV's estudiados con valor de $r^2 \geq 0.8$.

Gen A	SNV A	Gen B	SNV B	Valor de r^2
GPX3	rs3828599	GPX3	rs8177435	0.815332
GPX3	rs707145	GPX3	rs707148	0.872596
GPX3	rs8177431	GPX3	rs736775	0.881462
GPX3	rs3792798	GPX3	rs11548	0.915359
GPX3	rs8177435	GPX3	rs736775	0.93638
GPX3	rs8177431	GPX3	rs8177435	0.949435
GPX3	rs707144	GPX3	rs707149	0.966676
GPX4	rs757228	GPX4	rs2074451	0.813617
GPX4	rs713041	GPX4	rs2074451	0.888329
GPX4	rs1046040	GPX4	rs4806970	0.987071
GPX5/6	rs1003359	GPX5	rs451774	0.839192
GPX6	rs9468385	GPX5	rs440481	0.845179
GPX6	rs406113	GPX5	rs451774	0.882383
GPX6	rs9468385	GPX5/6	rs2064424	0.907303
GPX6	rs35921765	GPX6	rs9468385	0.936969
GPX6	rs406113	GPX5/6	rs1003359	0.951946
GPX6	rs35921765	GPX5/6	rs2064424	0.967468
GPX7	rs835342	GPX7	rs6588431	0.866784
PON1	rs10241881	PON1	rs3917572	0.808576
PON1	rs3735590	PON1	rs3917572	0.812277
PON1	rs10241881	PON1	rs3917551	0.840173
PON1	rs3735590	PON1	rs3917551	0.843773
PON1	rs854548	PON1	rs854552	0.844277
PON1	rs3735590	PON1	rs3917558	0.864868
PON1	rs10241881	PON1	rs3917558	0.868957
PON1	rs662	PON1	rs2299257	0.870372
PON1	rs854570	PON1/3	rs854571	0.882202
PON1	rs3917558	PON1	rs3917551	0.922702
PON1	rs10241881	PON1	rs3735590	0.995708
PON2	rs10260134	PON2	rs7778623	0.850205
PON3/2	rs2072200	PON3/2	rs17881071	0.904088

Se determinó el efecto de las variantes de las enzimas GPx y PON en la obesidad, por medio de un análisis de regresión logística, ajustando por sexo, edad e IMC. Posteriormente, se corrigió por Bonferroni con una significancia para los genes estudiados. Por tanto, en la Tabla 5 se presentan la razón de probabilidad (OR) de los SNV's de *GPX3* y *GPX4*, los cuales se encontraron asociados a obesidad bajo los diferentes modelos de herencia.

Tabla 5. Análisis de asociación de variante de un solo nucleótido con obesidad, ajustado por sexo, edad e IMC, comparando grupo I y II.

Gen asociado	SNV	Alelo de menor frecuencia	Modelo	OR (IC 95%)	Valor de P	Valor de P por Boferroni*
GPX 3	rs13158099	G	DOM	1.916 (1.146-3.202)	0.0131	0.0038
	rs12109402	C	DOM	1.768 (1.087-2.876)	0.02161	
	rs8177431	G	REC	0.2183 (0.2183-0.8938)	0.02308	
GPX 4	rs4239605	A	REC	0.2178 (0.05997-0.7909)	0.02054	0.0125

*Valor de significancia de P mediante la corrección de Bonferroni; OR: razón de probabilidad, IC: intervalo de confianza, DOM: dominante, REC: recesivo.

En *GPX3* se encontraron 3 *loci* asociados con obesidad, dos mediante un modelo dominante y representando un riesgo de obesidad se encontró el alelo G del rs13158099 con un OR de 1.916 (P =0.0131) y el alelo C del rs12109402, con un OR de 1.768 (P =0.02161). En cambio, bajo un modelo recesivo y representando un factor de protección se encontró el alelo G del rs8177431 con un OR de 0.2183 (P =0.02308). En el gen de *GPX4*, el alelo A del rs4239605 se encontró como factor protector con un OR de 0.2178 (P =0.02054).

Al aplicar la corrección de Bonferroni, el valor de P de cada asociación fue mayor que el valor P de Bonferroni (0.0038 para *GPX3* y 0.0125 para *GPX4*), por lo cual dichas asociaciones no fueron significativas, posterior al análisis de comparaciones múltiples. A partir de los resultados obtenidos y teniendo en cuenta que la pérdida de significancia se debe a que en el grupo I se encuentran niños y adolescentes con sobrepeso, se decidió evaluar los efectos de las variantes comparando a los participantes con normo peso contra sobrepeso y obesidad.

7.2 Evaluación de variantes en enzimas antioxidantes: peso normal vs sobrepeso y obesidad

7.2.1 Datos clínicos y antropométricos

Dado que, en el primer análisis, posterior a la corrección de Bonferroni, no se encontraron SNV asociados significativamente con obesidad, se realizó un segundo análisis para evaluar la asociación con sobrepeso y obesidad, de acuerdo al porcentaje de grasa (Tabla 1). El grupo III (controles), se conformó de individuos en normo peso, y el grupo IV (casos), se incluyeron individuos con sobrepeso y obesidad de acuerdo con los criterios de Freedman et al., (2009).

Los valores de las características clínicas y antropométricas en cada grupo de estudio se presentan en la Tabla 6. Resultó interesante encontrar que al comparar normo peso vs sobrepeso y obesidad, los valores de glucosa y HbA1c fueron significativamente más altos en el grupo IV (caso), aunque el incremento fue bajo y dentro de los valores de referencia (glucosa <100 mg/dL y HbA1c <5.6 %). Los niveles de lípidos se encontraron significativamente más altos en el grupo de sobrepeso y obesidad. En cambio, la edad, así como los niveles creatinina y MDA no fueron significativos entre grupos al igual que en la comparación de normo peso y sobrepeso vs obesidad, lo que indica que el porcentaje de grasa no modifica los niveles de creatinina y MDA.

Tabla 6. Características clínicas y antropométricas de los grupos analizados (peso normal vs sobrepeso y obesidad).

	Grupo III	Grupo IV	Valor de P
Total	279	309	-
Hombre	124	186	0.0001
Mujer	155	123	
Edad	9.9 (6.8-13.4)	11.1 (7.8-13.3)	0.0709
Grasa (Kg)	6.0 (3.9-9.8)	15.3 (9.1-22.9)	0.0001
Grasa (%)	20.0 (16.1-24.5)	35.2 (30.2-41.8)	0.0001
IMC (Kg/m²)	16.94 (15.45 -19.53)	21.69 (18.23-25.31)	0.0001
Glucosa (mg/dL)	96.33 ± 10.07	98.13 ± 9.05	0.0482
HbA1c (%)	5.4 (5.1-5.6)	5.5 (5.3-5.7)	0.0092
Creatinina (mg/dL)	0.92 (0.81-1.10)	0.98 (0.84-1.15)	0.0785
Triglicéridos (mg/dL)	86 (67-117)	105 (83-147)	0.0001
Colesterol total (mg/dL)	161 (141-180)	167 (149-188)	0.0121
HDL-colesterol (mg/dL)	62.45 ± 11.86	58.85 ± 12.13	0.0019
LDL- colesterol (mg/dL)	86.6 (70.5-100.6)	90.7 (77.7-105.2)	0.0073
MDA (mmol/mL)	2.93 (1.78 – 4.02)	2.75 (1.87-3.82)	0.9649

Grupo III: niños y adolescentes con normopeso; Grupo IV: niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad; IMC: índice de masa corporal; MDA: Malondialdehído.

7.2.2 Asociaciones alélicas con normo peso vs sobrepeso y obesidad

Al analizar el equilibrio de Hardy-Weinberg en los sujetos con normo peso (grupo III), corregidos con Bonferroni, la población se encontró en equilibrio. Las frecuencias alélicas se observan en la Tabla S2 y las genotípicas en la Tabla S4.

Cuando se compararon los individuos con normo peso vs sobrepeso y obesidad, encontramos dos patrones interesantes. Primeramente, los OR del gen *GPX3* se encontraron menor a 1, indicando ser factores de protección ante el sobrepeso y obesidad (Tabla 7). Segundo, cuando los resultados se compararon con los obtenidos en la Tabla 5, únicamente la variante rs13158099

mantuvo dicha asociación, sin embargo, se observó un OR de 0.1065 (P=0.009783) bajo un modelo recesivo. Además, se encontraron nuevos locus asociados para *GPX3*, el alelo T del rs922429 se asoció como factor de protección ante el sobrepeso y obesidad mediante un modelo aditivo y dominante (OR=0.6308, P=0.009351 y OR=0.6000, P=0.02089, respectivamente). El alelo T del rs11548, se asoció con un OR de 0.3335 (P=0.01957), bajo un modelo recesivo. En el gen de *GPX4*, se encontró asociado el alelo T del rs2074451 como factor protector con un OR de 0.4678 (P=0.03519).

Tabla 7. Análisis de asociación con obesidad, ajustado por edad, sexo e IMC comparando grupo III y IV.

Gen asociado	SNV	Alelo de menor frecuencia	Modelo	OR (IC 95%)	Valor de P	Valor de P por Bonferroni*
GPX3	rs922429	T	ADD	0.6308 (0.4456-0.8929)	0.009351	0.0038
	rs922429	T	DOM	0.6000 (0.389-0.9255)	0.02089	
	rs13158099	G	REC	0.1065 (0.01946-0.5824)	0.009783	
	rs11548	T	REC	0.3335 (0.1326-0.8384)	0.01957	
GPX4	rs2074451	T	REC	0.4678 (0.2307-0.9486)	0.03519	0.0125
PON1	rs854555	C	ADD	1.405 (1.022-1.933)	0.03653	0.0045
PON1/3	rs854571	T	ADD	0.6881(0.4975-0.9517)	0.02388	0.025
	rs854571	T	DOM	0.5995 (0.3825-0.9398)	0.02569	

* Valor de significancia de P mediante la corrección de Bonferroni; Aditivo: ADD, Dominante: DOM, Recesivo: REC, OR: Razón de probabilidad, IC: Intervalo de confianza.

En los genes de las paraoxonasas, se encontraron asociados 2 locus. El alelo C para el rs854555 de *PON1* se asoció con un OR de 1.405 (P=0.03653) como factor de riesgo para el sobrepeso y obesidad. De forma contraria, el alelo T para el rs854571 proporciona un factor protector ante el sobrepeso y obesidad bajo un modelo aditivo y dominante, con un OR de 0.6881 (P=0.02388) y OR de 0.5995 (P=0.2569) respectivamente. De estos SNV's, al ajustar por Bonferroni para cada

gen, únicamente resultó significativo después del ajuste el rs854571 con un modelo aditivo ($P=0.02388 < P$ de Bonferroni= 0.025). Estas variantes no se encontraron en desequilibrio de ligamiento (Tabla 4).

Teniendo en cuenta que el IMC tiene una alta correlación con el porcentaje de grasa corporal, se realizó una segunda regresión logística bajo la misma clasificación de los grupos, los cuales sólo se ajustaron por edad y sexo (excluyendo el ajuste por IMC). En la Tabla 8, se muestran las asociaciones significativas para los genes de *GPX* y *PON*. En el gen de *GPX3*, el SNV rs922429 mantuvo la asociación y se observó altamente significativo como factor protector bajo los tres modelos. Después de la corrección de Bonferroni, la significancia se mantuvo solamente en el modelo aditivo y dominante (OR: 0.5919, $P= 9.99 \times 10^{-05}$ y OR: 0.5566, $P=0.000662$, respectivamente) teniendo un valor de P inferior al valor P de la corrección por Bonferroni ($P=0.000662 < P=0.0038$). Ningún otro locus fue significativo después del ajuste por Bonferroni.

En el *GPX4*, el SNV rs2074451 mantuvo su asociación, el cuál fue un factor de protección bajo un modelo recesivo (OR de 0.5039, $P=0.01224$), aún después del ajuste por Bonferroni (P de Bonferroni = 0.0125). Por último, de los genes de GPx's, un nuevo locus se asoció mediante un modelo recesivo como un factor de riesgo para el sobrepeso y la obesidad; en el gen *GPX5/6* se asoció el alelo A del SNV rs411174 (OR de 1.407, $P=0.04514$), locus que resultó significativo después del ajuste por Bonferroni ($P=0.05$).

Al igual que en la Tabla anterior (Tabla 7) para este análisis en el gen *PON1*, el alelo C del rs854555 se asoció en un modelo recesivo como un factor de riesgo (OR de 1.567, $P=0.03819$) para el sobrepeso y obesidad, aunque en ambos casos no es significativo después del ajuste por Bonferroni ($P=0.0045$).

Tabla 8. Análisis de asociación con obesidad, ajustado con edad y sexo comparando grupo III y IV.

Gen asociado	SNV	Alelo de menor frecuencia	Modelo	OR (CI 95%)	Valor de P	Valor de P por Bonferroni*
GPX 3	rs922429	T	ADD	0.5919 (0.4545-0.7709)	9.99 x10 ⁻⁰⁵	0.0038
	rs922429	T	DOM	0.5566 (0.3973-0.7799)	0.000662	
	rs922429	T	REC	0.4171 (0.2279-0.7636)	0.004589	
	rs1351131	G	ADD	0.7193 (0.5508-0.9392)	0.01547	
	rs1351131	G	REC	0.4291 (0.2185-0.8425)	0.01399	
	rs707149	G	ADD	0.7609 (0.5867-0.9869)	0.03945	
	rs707149	G	DOM	0.6757 (0.4838-0.9437)	0.02146	
GPX4	rs2074451	T	REC	0.5039 (0.2947-0.8614)	0.01224	0.0125
GPX 5/6	rs4711174	A	DOM	1.407 (1.007-1.965)	0.04514	0.05
PON1	rs854555	C	REC	1.567 (1.025-2.395)	0.03819	0.0045

*Valor de significancia de P mediante la corrección de Bonferroni Aditivo: ADD, dominante: DOM y recesivo: REC

7.3 Actividad enzimática de glutatión peroxidasa en suero

Se determinó la actividad enzimática en el suero de 104 participantes para comparar la actividad por genotipos para dos variantes, el rs922429 ya que fue el SNV que mantuvo su significancia después de la corrección de Bonferroni y se decidió analizar el rs13158099 debido al valor alto de OR encontrado en la asociación con la obesidad (Tabla 5).

En la Figura 3, se observan las actividades enzimáticas comparando para los locus que mantuvieron asociación significativa después de la corrección por Bonferroni. Para el rs13158099, el genotipo GG la actividad enzimática fue significativamente más alta que en los genotipos TT y CC, al comparar con los genotipos del rs922429 (Figura 4) no existió diferencias significativas en los niveles de la actividad enzimática de GPx, sólo se observó que en el genotipo TT tiene una tendencia a tener una actividad más alta.

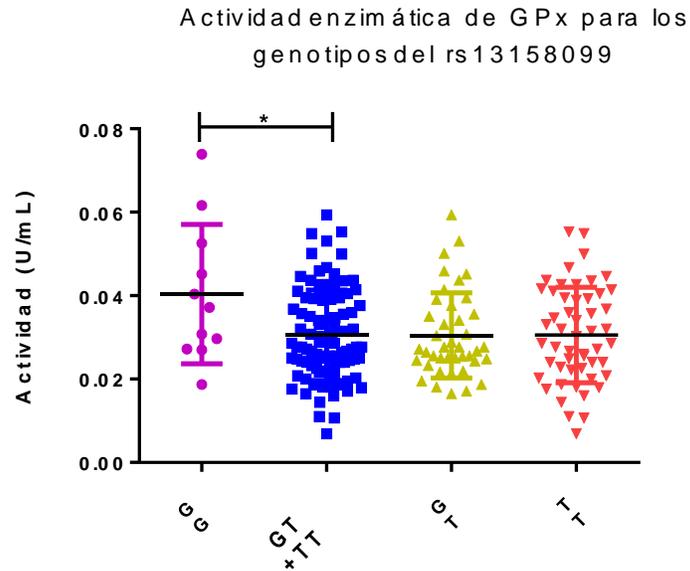


Figura 3. Actividad enzimática de glutatión peroxidasa en suero para el rs13158099 comparando por genotipos. *P=0.044.

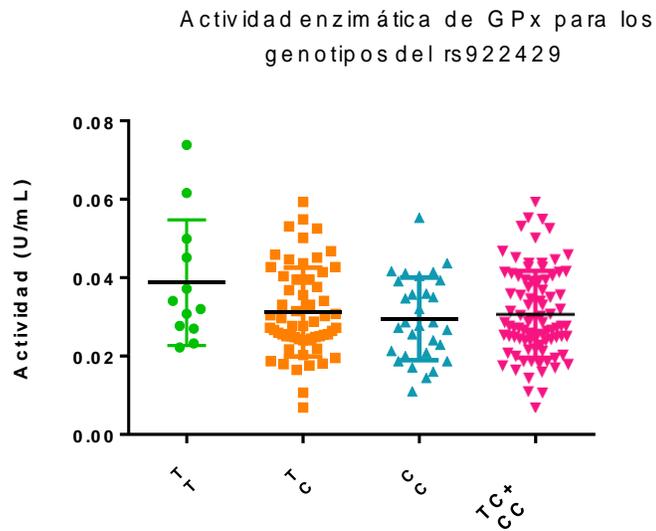


Figura 4. Actividad enzimática de glutatión peroxidasa en suero para el rs922429 comparando por genotipos

VIII. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se analizaron las posibles asociaciones de las variantes en genes que codifican para enzimas antioxidantes con la presencia de sobrepeso y/u obesidad en niños y adolescentes mexicanos. Se observó un aumento de los triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y una disminución del colesterol HDL en el grupo de niños con obesidad, cuando se compara normo peso y sobrepeso vs obesidad. Además del incremento en los parámetros anteriores, cuando se comparó normopeso vs sobrepeso y obesidad, los valores de glucosa y HbA1c resultaron significativamente más altos.

El sobrepeso y la obesidad, caracterizados por una acumulación de grasa corporal (*Obesidad y sobrepeso*, s. f.), conllevan a un aumento del IMC y desarrollo de dislipidemia (Koyuncuoğlu Güngör, 2014), por lo que no sorprende encontrar niveles lipídicos elevados en suero en nuestra población de estudio con sobrepeso y/u obesidad. En un estudio previo, Aradillas-García et al, (2017) encontraron que, en niños mexicanos de San Luis Potosí y León, comparados de acuerdo al IMC en normo peso y sobrepeso versus obesidad, los parámetros de glucosa, el colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos fueron significativamente más altos y el HDL más bajo en el grupo con obesidad que en el de normopeso (Aradillas-García et al., 2017). En mujeres adultas de la zona centro de México, se observó el mismo patrón de dislipidemia en el grupo con obesidad (Hernández-Guerrero et al., 2016). En otro estudio realizado por García-Solís et al, (2016) en niños mexicanos de Querétaro, indicaron que el IMC y el colesterol LDL fueron más altos en el grupo con obesidad, mientras que no se observaron diferencias significativas en los niveles de glucosa entre grupos.

Mediante las categorías de normo peso versus sobrepeso y obesidad. Los resultados de este estudio estuvieron acordes con en el estudio realizado por Peralta-Romero et al, (2015), donde encontraron que el IMC, la circunferencia de la cadera, el colesterol total, triglicéridos y LDL son más altos y el HDL es bajo en el grupo de sobrepeso y obesidad cuando se compara con el grupo de normo peso. Si bien, en extensos trabajos se ha descrito la incidencia de dislipidemia en población infantil, pocos estudios longitudinales establecen si se trata de un estado persistente, siendo el sobrepeso y la obesidad infantil un factor determinante para la asociación de hipertensión e hipertriglicéridemia, así como tener valores altos de LDL-colesterol en la adultez y que la reducción de la adiposidad entre la niñez y la adultez está asociada con la reducción de dislipidemias y riesgo de padecer diabetes tipo 2 (Juonala et al., 2011).

Al incrementar los lípidos circulantes en el estado obesogénico, se incrementa la tasa de peroxidación lipídica (Baez-Duarte et al., 2012), por lo que resultó importante el evaluar el estrés oxidante mediante la determinación de productos finales de la oxidación lipídica, tal como el MDA o lipoproteínas de baja densidad oxidadas, considerados como marcadores confiables para evaluar el estrés oxidante en lípidos séricos (Albuali, 2014). En niños de Kuwait con obesidad, los niveles de MDA fueron significativamente superiores comparados con los que no tenían obesidad (Olusi, 2002; Vincent & Taylor, 2006). Sin embargo, en esta investigación no se encontraron diferencias significativas en los niveles de MDA entre los grupos de estudio. A pesar de ello, estos resultados revelan consistencias con los de Rowicka et al., en 2017 en niños de Polonia y el Torun et al., en 2014 con niños y adolescentes de Estambul, donde se evaluó el estado redox e indicaron que en etapas tempranas de obesidad existe un aumento de la actividad de las enzimas antioxidantes, así como el de los sistemas antioxidantes, cuyo objetivo es la prevención del estrés oxidante.

Se ha descrito ampliamente que la presencia de ciertos SNV's están asociados con la presencia de enfermedades, esta idea se sustenta en que existen individuos con SNV's definidos que tienen el riesgo de padecer una enfermedad con mayor frecuencia si se les compara con una población sana (Bessenyei et al., 2004). Existen diversos estudios en los que se ha evaluado la asociación de las variantes en genes que codifican para enzimas antioxidantes (Tabla 2), siendo las variantes polimórficas no sinónimas, que producen un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína, las que se han estudiado ampliamente. En esta investigación se encontró que la variante rs922429 (*GPX3*), el rs2074451 (*GPX4*) y el rs854571 (*PON1/3*), son factores de protección ante la presencia de sobrepeso y obesidad, mientras que el rs4711174 (*GPX5/6*) resultó un factor de riesgo.

Las enzimas de GPx y sus isoformas, son uno de los principales sistemas antioxidantes endógenos (Lee et al., 2008). La relación de las variantes de *GPX* con la obesidad y sus características asociadas se ha descrito principalmente para *GPX1* (Tabla 2), ya que se encuentra en múltiples tejidos y tipos celulares de manera intracelular (Picklo et al., 2015). Ejemplo de los resultados encontrados es el estudio realizado con mujeres brasileñas con obesidad donde se asoció que la variante del rs1050450 para portadoras de Leu tienen menor actividad enzimática, clasificada de acuerdo al IMC (Cominetti et al., 2011). En población

japonesa este mismo SNV se asoció con la presencia de síndrome metabólico, así como el aumento de la grasa corporal y del radio de cintura-cadera (Kuzuya et al., 2008).

Las asociaciones con la obesidad infantil muestran otros resultados señalando a otras GPx de esta familia como GPx4 GPx5 y GPx6. La GPx4 tiene una alta afinidad por los hidroperóxidos lipídicos, se expresa en casi todas las células (Rupérez et al., 2014b) y de ella existen tres isoformas (citosólica, mitocondrial y en el núcleo del espermatozoide). GPx5 se encuentra en el epidídimo y GPx6 en el epitelio olfatorio (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013). En *GPX4*, el rs757228 se identificó como un factor protector ante la presencia de obesidad en niños Españoles, de 3 a 13 años, de la misma forma que las variantes rs445870 y rs406113 de los genes *GPX5* y *GPX6*, respectivamente, los cuales se asociaron con la obesidad (Rupérez et al., 2014b).

Nuestros resultados demostraron que el alelo T del rs2074451 (*GPX4*), con una frecuencia alélica de 0.323, se asoció como un factor de protección para el sobrepeso y obesidad. De manera interesante, para este mismo SNV, el alelo A se asoció como factor de riesgo a tener obesidad en niños españoles con una frecuencia alélica de 0.465, siendo para esta población el alelo A el de menor frecuencia (Rupérez et al., 2014b).

El SNV rs4711174, el cual se encontró asociado como factor de riesgo para el sobrepeso y la obesidad, se encuentra relacionado tanto a *GPX5* como a *GPX6*. En el estudio de Rupérez et al., en 2014b, estos mismos genes se asociaron como factores de riesgo con la obesidad en niños Españoles, sin embargo, con diferentes SNV's rs445870 (*GPX5*) y el rs406113 (*GPX6*). Para nuestro estudio el rs406113 se evaluó, pero no presentó una asociación significativa y no se encontró en desequilibrio de ligamiento con el rs4711174, por lo cual este locus no fue una variante genética relacionada con el sobrepeso y/u obesidad, mientras que el SNV rs445870 no estuvo dentro de los SNV estudiados.

Los resultados obtenidos en este trabajo revelan la influencia genética de estos tres genes (*GPX4*, *GPX5* y *GPX6*), de igual forma que los resultados reportados Rupérez et al., en 2014b, el SNV de *GPX4* se asoció como un factor protector y el SNV de *GPX5/6* como un factor de riesgo en niños Españoles. Los resultados sugieren que esta predisposición se adquirió posterior al mestizaje por la población Española.

En cuanto al gen de *GPX3*, en esta investigación se encontró que el rs922429 es un factor de protección, no obstante, no se han reportado estudios de asociación de este gen con la obesidad,

por lo que su acción biológica ha sido poco estudiada. Al respecto, conviene mencionar que en un estudio realizado con ratones transgénicos, se encontró que *Gpx3* es un gen candidato para la obesidad abdominal (Yang et al., 2009). Además, se ha descrito la relación entre la variante de *GPX3* con perfiles lipídicos adversos, tal como Decharatchakul et al., en 2019 lo reportaron, para una población de adultos de Tailandia, en el que encontraron que el genotipo AA del rs3828599 de *GPX3* resultó un factor de riesgo de tener hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL. Si bien, en esta investigación no se evaluó la asociación con el perfil lipídico, se sugiere abundar en las investigaciones de la potencial participación de *GPX3* en obesidad y sus características metabólicas.

Para entender el efecto de las variantes sobre la actividad biológica del gen, se evaluó la actividad enzimática de GPx en suero de una submuestra de la población, cuya muestra biológica se encontraba disponible. Primeramente, al comparar los genotipos de la variante rs13158099 (OR:1.916) se encontró que los portadores del genotipo de menor frecuencia, GG, presentaron un aumento de la actividad enzimática estadísticamente significativo que los genotipos GT+TT. En estudios previos en nuestra población se ha descrito que la actividad de la enzima GPx en eritrocitos incrementa en ciertas patologías metabólicas como la diabetes (Picazo et al., 2017). En una población pediátrica de Italia, se encontró que, en niños con obesidad y enfermedad del hígado, la actividad de GPx en eritrocitos está aumentada (Mandato et al., 2005). Se sugiere que la actividad aumentada de GPx de los portadores de riesgo se puede deber a una respuesta adaptativa ante los niveles de peróxidos generados en el estado obesogénico, sin embargo, se requieren investigaciones futuras que esclarezcan este punto. Además, es importante tomar en cuenta que la variante evaluado (rs13158099) se localiza en una posición intrónica, por lo que se sugiere el estudio de haplotipos para evaluar si el efecto es atribuible a otra proteína cercana que interactúe con las regiones de localización de la variante estudiado. Ya que la actividad enzimática se determinó en suero, se sugiere que una mejor aproximación para entender las posibles alteraciones metabólicas de estas enzimas sería la actividad de las respectivas isoformas en el tejido adiposo (Rupérez et al., 2014b).

La importancia de la familia de enzimas de GPx's, así como sus respectivos genes en la obesidad sigue siendo limitada, la información generada en población mexicana ha indicado que los niveles séricos de GPx3, así como los del mRNA es superior en personas con normopeso respecto a los que tienen obesidad (Baez-Duarte et al., 2012).

La GPx4 es una peroxidasa con una actividad única de esta familia de enzimas, ya que puede actuar como un fosfolípido hidroperoxidasa para reducir peróxidos lipídicos a sus respectivos alcoholes lipídicos. Por lo cual, la actividad de GPx4 es esencial para mantener la homeostasis lipídica en la célula, para prevenir la acumulación de lípidos tóxicos derivados de las ERO y, por lo tanto, bloquear el comienzo de la muerte celular por estrés oxidante, dependiente de hierro y no apoptótico, llamada ferroapoptosis (Forcina & Dixon, 2019). Experimentos en ratones transgénico haploinsuficientes (*Gpx4^{+/-}*) indicaron que GPx4 puede ser una enzima adaptativa que desempeña una función de protección ante el persistente estrés oxidante en la obesidad (Katunga et al., 2015).

Asimismo, GPx5 está involucrada en el aumento de la resistencia de las células ante el estrés oxidante y la disminución de la peroxidación lipídica (Taylor et al., 2013). Además, es importante resaltar que se ha demostrado que existen mecanismos de regulación en *GPX5* que están relacionados con el desarrollo de la obesidad (Yi et al., 2011) y, en el caso de *GPX6*, los mecanismos de regulación están involucrados con la inhibición de la lipogénesis (Gracia et al., 2016).

Otro gen asociado con la obesidad fue *PON1*, el cual tiene varios SNV's, que pueden incrementar el riesgo de desarrollo de ciertas enfermedades tal como la obesidad (Huen et al., 2013). Los estudios han identificado principalmente dos SNV's en la región codificante, en la posición 55 (L55M) y 192 (Q192R) (Shunmoogam et al., 2018; Martínez-Salazar et al., 2011; Huen et al., 2013).

En este estudio el SNV rs854571 relacionado con *PON1/3* se encontró como un factor genético de protección. Es interesante que en el estudio de Rupérez et al, (2013a) en niños con obesidad en España, analizaron diversos SNV's de las regiones 3'-UTR y 5'-UTR de *PON1* este mismo SNV (rs854571) se relacionó como un factor de protección, pero la asociación no fue estadísticamente significativa ya que el tamaño de la población fue insuficiente para ser significativo. Sin embargo, demostraron que el rs854566 de *PON1* se asoció como un factor de protección ante la presencia de obesidad en esta población.

Asimismo, en otro estudio realizado por Bokor et al, (2011), se analizaron diversos SNV's en *PON1* para evaluar su asociación con la obesidad en adolescentes en Hungría, encontrando que el SNV rs854570 fue un factor de protección. No obstante, la asociación no fue estadísticamente significativa debido al tamaño de muestra (214 adolescentes con obesidad y 330 adolescentes

con normo peso) y a la gran cantidad de comparaciones múltiples que disminuyó el valor P de Bonferroni. Aun así, resulta interesante que en esta investigación el rs854570 se encontró en desequilibrio de ligamiento con el rs854571 (Tabla 4), el cual fue un factor de protección ante la presencia de obesidad. Se sugiere abundar en su estudio en futuras investigaciones, ya que este SNV podría estar asociado con la obesidad infantil en diferentes poblaciones.

Finalmente, es importante mencionar que este estudio tuvo el suficiente poder estadístico del 80% para demostrar las asociaciones de los SNV's rs922429 y rs854571 con la obesidad infantil, no obstante, para validar las asociaciones de los SNV's rs2074451 y rs4711151 se recomienda aumentar el tamaño de la población estudiada. Además, sólo se evaluaron los genes que comprenden dos familias de enzimas (GPx y PON), por lo que para comprender mejor la influencia genética de las enzimas antioxidantes con el sobrepeso y obesidad infantil, es recomendable analizar un conjunto más grande genes de la familia de enzimas antioxidantes para tener un panorama más completo.

Se considera que una aportación importante de este estudio es que se logró encontrar la asociación de SNV's en regiones no codificantes, a través del análisis de diversas variantes en los genes de familias que participan en la defensa antioxidante, evaluando diversas regiones y no sólo considerando a las variantes más estudiadas en regiones codificantes. Asimismo, mediante la clasificación sobrepeso y obesidad por el porcentaje de grasa en niños y adolescentes, se revelaron nuevos loci, lo cual debe considerarse en futuras investigaciones para el estudio de factores de riesgo en este grupo etario.

IX. CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad, al ser clasificados de acuerdo con el porcentaje de grasa, tuvieron alterado el perfil lipídico, los niveles de glucosa y HbA1c. Sin embargo, no se observó efecto sobre el daño oxidante, determinado mediante MDA en niños y adolescentes de la cohorte COIPIS.

Se demostró que cuatro variantes en los genes de enzimas antioxidantes están involucradas en el desarrollo del sobrepeso y obesidad, de los cuales los SNV's rs922429 (*GPX3*), rs2074451 (*GPX4*) y rs854571 (*PON1/3*) son factores genéticos de protección y el rs4711174 (*GPX5/6*) es un factor genético de riesgo ante en niños y adolescentes mexicanos.

Finalmente, se determinó que el SNV rs13158099 presentó efecto sobre la actividad enzimática de la GPx en suero, genotipo GG mostró un aumento de la actividad enzimática respecto a los demás genotipos.

X. BIBLIOGRAFÍA

- Albuali, W. H. (2014). Evaluation of oxidant-antioxidant status in overweight and morbidly obese Saudi children. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 3(1), 6-13.
<https://doi.org/10.5409/wjcp.v3.i1.6>
- Aradillas-García, C., Cruz, M., Pérez-Luque, E., Garay-Sevilla, M. E., Malacara, J. M., R, A., Peralta, J., Burguete-García, A., & Alegría-Torres, J. A. (2017). Obesity is associated with the Arg389Gly ADRB1 but not with the Trp64Arg ADRB3 polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. *Journal of Biomedical Research*, 31(1), 40-46.
<https://doi.org/10.7555/JBR.30.20150169>
- Armstrong, R. A. (2014). When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 34(5), 502-508. <https://doi.org/10.1111/opo.12131>
- Baez-Duarte, B. G., Zamora-Ginez, I., Mendoza-Carrera, F., Ruiz-Vivanco, G., Torres-Rasgado, E., Gonzalez-Mejia, M. E., Garcia-Zapien, A., Flores-Martinez, S. E., & Perez-Fuentes, R. (2012). Serum Levels of Glutathione Peroxidase 3 in Overweight and Obese Subjects from Central Mexico. *Archives of Medical Research*, 43(7), 541-547.
<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.09.001>
- Becer, E., & Çırakoğlu, A. (2015). Association of the Ala16Val MnSOD gene polymorphism with plasma leptin levels and oxidative stress biomarkers in obese patients. *Gene*, 568(1), 35-39. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.05.009>
- Bessenyei, B., Márka, M., Urbán, L., Zeher, M., & Semsei, I. (2004). Single nucleotide polymorphisms: Aging and diseases. *Biogerontology*, 5(5), 291-303.
<https://doi.org/10.1007/s10522-004-2567-y>
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *The World Allergy Organization journal*, 5(1), 9-19.
<https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Bokor, S., Meirhaeghe, A., Ruiz, J. R., Zaccaria, M., Widhalm, K., Gonzalez-Gross, M., Amouyel, P., Moreno, L. A., Molnár, D., Dallongeville, J., & Helena Study Group. (2011). Common polymorphisms in six genes of the methyl group metabolism pathway and obesity in European adolescents. *International Journal of Pediatric Obesity: IJPO: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 6(2-2), e336-344. <https://doi.org/10.3109/17477166.2010.500386>

- Brigelius-Flohé, R., & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(5), 3289-3303.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>
- Camps, J., García-Heredia, A., Hernández-Aguilera, A., & Joven, J. (2016). Paraoxonases, mitochondrial dysfunction and non-communicable diseases. *Chemico-Biological Interactions*, 259, 382-387. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.04.005>
- Camps, J., Iftimie, S., García-Heredia, A., Castro, A., & Joven, J. (2017). Paraoxonases and infectious diseases. *Clinical Biochemistry*, 50(13-14), 804-811.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.04.016>
- Chang, Y.-C., Yu, Y.-H., Shew, J.-Y., Lee, W.-J., Hwang, J.-J., Chen, Y.-H., Chen, Y.-R., Wei, P.-C., Chuang, L.-M., & Lee, W.-H. (2013). Deficiency of NPGPx, an oxidative stress sensor, leads to obesity in mice and human. *EMBO Molecular Medicine*, 5(8), 1165-1179.
<https://doi.org/10.1002/emmm.201302679>
- Cominetti, C., de Bortoli, M. C., Purgatto, E., Ong, T. P., Moreno, F. S., Garrido, A. B., & Cozzolino, S. M. F. (2011). Associations between glutathione peroxidase-1 Pro198Leu polymorphism, selenium status, and DNA damage levels in obese women after consumption of Brazil nuts. *Nutrition*, 27(9), 891-896.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.09.003>
- Costa, L. A. D., Badawi, A., & El-Soheemy, A. (2012). Nutrigenetics and Modulation of Oxidative Stress. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 60(Suppl. 3), 27-36.
<https://doi.org/10.1159/000337311>
- Costa-Urrutia, P., Colistro, V., Jiménez-Osorio, A. S., Cárdenas-Hernández, H., Solares-Tlapechco, J., Ramirez-Alcántara, M., Granados, J., Ascencio-Montiel, I. de J., & Rodríguez-Arellano, M. E. (2019a). Genome-Wide Association Study of Body Mass Index and Body Fat in Mexican-Mestizo Children. *Genes*, 10(11), 945.
<https://doi.org/10.3390/genes10110945>
- Costa-Urrutia, P., Vizuet-Gámez, A., Ramirez-Alcántara, M., Guillen-González, M. Á., Medina-Contreras, O., Valdes-Moreno, M., Musalem-Younes, C., Solares-Tlapechco, J., Granados, J., Franco-Trecu, V., & Rodríguez-Arellano, M. E. (2019b). Obesity measured as percent body fat, relationship with body mass index, and percentile curves for

Mexican pediatric population. *PLoS ONE*, 14(2).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212792>

- Decharatchakul, N., Settasatian, C., Settasatian, N., Komanasin, N., Kukongviriyapan, U., Intharaphet, P., & Senthong, V. (2019). Association of genetic polymorphisms in SOD2, SOD3, GPX3, and GSTT1 with hypertriglyceridemia and low HDL-C level in subjects with high risk of coronary artery disease. *PeerJ*, 7. <https://doi.org/10.7717/peerj.7407>
- Després, J. P., Moorjani, S., Lupien, P. J., Tremblay, A., Nadeau, A., & Bouchard, C. (1990). Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*, 10(4), 497-511. <https://doi.org/10.1161/01.atv.10.4.497>
- Dunnen, J. T. den, Dalgleish, R., Maglott, D. R., Hart, R. K., Greenblatt, M. S., McGowan-Jordan, J., Roux, A.-F., Smith, T., Antonarakis, S. E., & Taschner, P. E. M. (2016). HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Human Mutation*, 37(6), 564-569. <https://doi.org/10.1002/humu.22981>
- ENSANUTMC. (2016). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino*.
- Encuesta de Salud y Nutrición 2018. Recuperado 15 de agosto de 2020, de: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, Á., Esquivel-Chirino, C., Durante-Montiel, I., Sánchez-Rivera, G., Valadez-Vega, C., & Morales-González, J. A. (2011). Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(5), 3117-3132. <https://doi.org/10.3390/ijms12053117>
- Forcina, G. C., & Dixon, S. J. (2019). GPX4 at the Crossroads of Lipid Homeostasis and Ferroptosis. *Proteomics*, 19(18), e1800311. <https://doi.org/10.1002/pmic.201800311>
- Freedman, D. S., Wang, J., Thornton, J. C., Mei, Z., Sopher, A. B., Pierson, R. N., Dietz, W. H., & Horlick, M. (2009). Classification of Body Fatness by Body Mass Index-for-Age Categories Among Children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 163(9), 805-811. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.104>
- Frijhoff, J., Winyard, P. G., Zarkovic, N., Davies, S. S., Stocker, R., Cheng, D., Knight, A. R., Taylor, E. L., Oettrich, J., Ruskovska, T., Gasparovic, A. C., Cuadrado, A., Weber, D.,

- Poulsen, H. E., Grune, T., Schmidt, H. H. H. W., & Ghezzi, P. (2015). Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 23(14), 1144-1170. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6317>
- García-Solís, P., Reyes-Bastidas, M., Flores, K., García, O. P., Rosado, J. L., Méndez-Villa, L., Garcia-G, C., García-Gutiérrez, D., Kuri-García, A., Hernández-Montiel, H. L., Soriano-Leon, O., Villagrán-Herrera, M. E., & Solis-Sainz, J. C. (2016). Fat mass obesity-associated (FTO) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *British Journal of Nutrition*, 116(10), 1834-1840. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003779>
- Gérard-Monnier, D., Erdelmeier, I., Régnard, K., Moze-Henry, N., Yadan, J. C., & Chaudière, J. (1998). Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chemical Research in Toxicology*, 11(10), 1176-1183. <https://doi.org/10.1021/tx9701790>
- Goodarzi, M. O. (2018). Genetics of obesity: What genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(3), 223-236. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0)
- Gracia, A., Miranda, J., Fernández-Quintela, A., Eseberri, I., Garcia-Lacarte, M., Milagro, F. I., Martínez, J. A., Aguirre, L., & Portillo, M. P. (2016). Involvement of miR-539-5p in the inhibition of de novo lipogenesis induced by resveratrol in white adipose tissue. *Food & Function*, 7(3), 1680-1688. <https://doi.org/10.1039/c5fo01090j>
- Hernández-Guerrero, C., Hernández-Chávez, P., Romo-Palafox, I., Blanco-Melo, G., Parra-Carriedo, A., & Pérez-Lizaur, A. (2016). Genetic Polymorphisms in SOD (rs2070424, rs7880) and CAT (rs7943316, rs1001179) Enzymes Are Associated with Increased Body Fat Percentage and Visceral Fat in an Obese Population from Central Mexico. *Archives of Medical Research*, 47(5), 331-339. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.08.007>
- Huen, K., Harley, K., Beckman, K., Eskenazi, B., & Holland, N. (2013). Associations of PON1 and Genetic Ancestry with Obesity in Early Childhood. *PLoS ONE*, 8(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062565>
- Instituto Nacional de Salud Pública. (2018). *La Obesidad en México, Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control*.

- Juonala, M., Magnussen, C. G., Berenson, G. S., Venn, A., Burns, T. L., Sabin, M. A., Srinivasan, S. R., Daniels, S. R., Davis, P. H., Chen, W., Sun, C., Cheung, M., Viikari, J. S. A., Dwyer, T., & Raitakari, O. T. (2011). Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors. *New England Journal of Medicine*, *365*(20), 1876-1885. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010112>
- Katunga, L. A., Gudimella, P., Efirid, J. T., Abernathy, S., Mattox, T. A., Beatty, C., Darden, T. M., Thayne, K. A., Alwair, H., Kypson, A. P., Virag, J. A., & Anderson, E. J. (2015). Obesity in a model of gpx4 haploinsufficiency uncovers a causal role for lipid-derived aldehydes in human metabolic disease and cardiomyopathy. *Molecular Metabolism*, *4*(6), 493-506. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.04.001>
- Kilic, E., Özer, Ö. F., Erek, A. T., Erman, H., Torun, E., Ayhan, S. K., Caglar, H. G., Selek, S., & Kocyigit, A. (2016). Oxidative Stress Status in Childhood Obesity: A Potential Risk Predictor. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *22*, 3673-3679. <https://doi.org/10.12659/MSM.897965>
- Koyuncuoğlu Güngör, N. (2014). Overweight and Obesity in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *6*(3), 129-143. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.1471>
- Kumar, S., & Kelly, A. S. (2017). Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, *92*(2), 251-265. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>
- Kuzuya, M., Ando, F., Iguchi, A., & Shimokata, H. (2008). Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to the metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *87*(6), 1939-1944. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1939>
- Lee, Y. S., Kim, A. Y., Choi, J. W., Kim, M., Yasue, S., Son, H. J., Masuzaki, H., Park, K. S., & Kim, J. B. (2008). Dysregulation of Adipose Glutathione Peroxidase 3 in Obesity Contributes to Local and Systemic Oxidative Stress. *Molecular Endocrinology*, *22*(9), 2176-2189. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0023>
- Lyon, H. N., & Hirschhorn, J. N. (2005). Genetics of common forms of obesity: A brief overview. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *82*(1), 215S-217S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.215S>

- Mandato, C., Lucariello, S., Licenziati, M. R., Franzese, A., Spagnuolo, M. I., Ficarella, R., Pacilio, M., Amitrano, M., Capuano, G., Meli, R., & Vajro, P. (2005). Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease. *The Journal of Pediatrics*, *147*(1), 62-66. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.02.028>
- Manna, P., & Jain, S. K. (2015). Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, *13*(10), 423-444. <https://doi.org/10.1089/met.2015.0095>
- Martínez-Salazar, M. F., Almenares-López, D., García-Jiménez, S., Sánchez-Alemán, M. A., Juantorena-Ugás, A., Ríos, C., & Monroy-Noyola, A. (2011). Relationship between the paraoxonase (PON1) L55M and Q192R polymorphisms and obesity in a Mexican population: A pilot study. *Genes & Nutrition*, *6*(4), 361-368. <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0215-0>
- McCarthy, H. D., Cole, T. J., Fry, T., Jebb, S. A., & Prentice, A. M. (2006). Body fat reference curves for children. *International Journal of Obesity (2005)*, *30*(4), 598-602. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803232>
- Obesidad y sobrepeso*. (s. f.). Recuperado 19 de noviembre de 2019, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Olusi, S. O. (2002). Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *International Journal of Obesity*, *26*(9), 1159-1164. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802066>
- Peralta Romero, J. de J., Karam Araujo, R., Burguete García, A. I., Estrada Velasco, B. I., López Islas, C., Figueroa Arredondo, P. M. del C., Valladares Salgado, A., & Cruz, M. (2015). ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: Association with overweight/obesity in Mexican children. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, *72*(1), 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.02.002>
- Picazo, A., Jiménez-Osorio, A. S., Zúñiga-Mejía, P., Pedraza-Chaverri, J., Monroy, A., Rodríguez-Arellano, M. E., & Barrera-Oviedo, D. (2017). Hypoglycemic drugs induce antioxidant aldehyde dehydrogenase activity and remain high in patients with glycemic control in type 2 diabetes. *European Journal of Pharmacology*, *800*, 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.02.027>

- Picklo, M. J., Long, E. K., & Vomhof-DeKrey, E. E. (2015). Glutathionyl systems and metabolic dysfunction in obesity. *Nutrition Reviews*, *73*(12), 858-868.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv042>
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I. W., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007). PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*, *81*(3), 559-575. <https://doi.org/10.1086/519795>
- #RemontemosElMarcador a Favor de la Infancia. (s. f.). Recuperado 25 de noviembre de 2019, de <https://www.unicef.org/mexico/remontemoselmarcador-favor-de-la-infancia>
- Rowicka, G., Dyla, H., Ambroszkiewicz, J., Riahi, A., Weker, H., & Chelchowska, M. (2017). Total Oxidant and Antioxidant Status in Prepubertal Children with Obesity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5621989>
- Rupérez, A. I., López-Guarnido, O., Gil, F., Olza, J., Gil-Campos, M., Leis, R., Tojo, R., Cañete, R., Gil, A., & Aguilera, C. M. (2013a). Paraoxonase 1 activities and genetic variation in childhood obesity. *British Journal of Nutrition*, *110*(9), 1639-1647.
<https://doi.org/10.1017/S0007114513001967>
- Rupérez, Azahara I., Gil, A., & Aguilera, C. M. (2014a). Genetics of Oxidative Stress in Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, *15*(2), 3118-3144.
<https://doi.org/10.3390/ijms15023118>
- Rupérez, Azahara I., Olza, J., Gil-Campos, M., Leis, R., Mesa, M. D., Tojo, R., Cañete, R., Gil, Á., & Aguilera, C. M. (2013b). Are Catalase -844A/G Polymorphism and Activity Associated with Childhood Obesity? *Antioxidants & Redox Signaling*, *19*(16), 1970-1975.
<https://doi.org/10.1089/ars.2013.5386>
- Rupérez, Azahara I., Olza, J., Gil-Campos, M., Leis, R., Mesa, M. D., Tojo, R., Cañete, R., Gil, Á., & Aguilera, C. M. (2014b). Association of Genetic Polymorphisms for Glutathione Peroxidase Genes with Obesity in Spanish Children. *Lifestyle Genomics*, *7*(3), 130-142.
<https://doi.org/10.1159/000368833>
- Sáez, G. T., & Están-Capell, N. (2017). Antioxidant Enzymes. En M. Schwab (Ed.), *Encyclopedia of Cancer* (pp. 288-294). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-46875-3_7210

- Santana-Martínez, R. A., Silva-Islas, C. A., Fernández-Orihuela, Y. Y., Barrera-Oviedo, D., Pedraza-Chaverri, J., Hernández-Pando, R., & Maldonado, P. D. (2019). The Therapeutic Effect of Curcumin in Quinolinic Acid-Induced Neurotoxicity in Rats is Associated with BDNF, ERK1/2, Nrf2, and Antioxidant Enzymes. *Antioxidants*, 8(9), 388. <https://doi.org/10.3390/antiox8090388>
- Shunmoogam, N., Naidoo, P., & Chilton, R. (2018). Paraoxonase (PON)-1: A brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vascular Health and Risk Management*, 14, 137-143. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S165173>
- Shuvalova, Yu. A., Kaminsky, A. I., Meshkov, A. N., & Kukharchuk, V. V. (2010). Pro198Leu Polymorphism of GPx-1 Gene and Activity of Erythrocytic Glutathione Peroxidase and Lipid Peroxidation Products. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 149(6), 743-745. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-1041-x>
- Taylor, A., Robson, A., Houghton, B. C., Jepson, C. A., Ford, W. C. L., & Frayne, J. (2013). Epididymal specific, selenium-independent GPX5 protects cells from oxidative stress-induced lipid peroxidation and DNA mutation. *Human Reproduction*, 28(9), 2332-2342. <https://doi.org/10.1093/humrep/det237>
- Torun, E., Gökçe, S., Ozgen, İ. T., Aydın, S., & Cesur, Y. (2014). Serum paraoxonase activity and oxidative stress and their relationship with obesity-related metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 27(7-8), 667-675. <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0337>
- Veiga, L., Silva-Nunes, J., Melão, A., Oliveira, A., Duarte, L., & Brito, M. (2011). Q192R polymorphism of the paraoxonase-1 gene as a risk factor for obesity in Portuguese women. *European Journal of Endocrinology*, 164(2), 213-218. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0825>
- Vincent, H. K., & Taylor, A. G. (2006). Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International Journal of Obesity*, 30(3), 400-418. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803177>
- Vizmanos, B., & Martí-Henneberg, C. (2000). Puberty begins with a characteristic subcutaneous body fat mass in each sex. *European Journal of Clinical Nutrition*, 54(3), 203-208. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600920>

- Whitaker, R. C., Wright, J. A., Pepe, M. S., Seidel, K. D., & Dietz, W. H. (1997). Predicting Obesity in Young Adulthood from Childhood and Parental Obesity. *New England Journal of Medicine*, 337(13), 869-873. <https://doi.org/10.1056/NEJM199709253371301>
- WHO. (2016). *Obesity and overweight*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Yang, X., Deignan, J. L., Qi, H., Zhu, J., Qian, S., Zhong, J., Torosyan, G., Majid, S., Falkard, B., Kleinhanz, R. R., Karlsson, J., Castellani, L. W., Mumick, S., Wang, K., Xie, T., Coon, M., Zhang, C., Estrada-Smith, D., Farber, C. R., ... Drake, T. A. (2009). Validation of Candidate Causal Genes for Abdominal Obesity Which Affect Shared Metabolic Pathways and Networks. *Nature genetics*, 41(4), 415-423. <https://doi.org/10.1038/ng.325>
- Yi, C., Xie, W., Li, F., Lv, Q., He, J., Wu, J., Gu, D., Xu, N., & Zhang, Y. (2011). MiR-143 enhances adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells through targeting the coding region of mouse pleiotrophin. *FEBS Letters*, 585(20), 3303-3309. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.09.015>
- Zhao, J., Bradfield, J. P., Li, M., Wang, K., Zhang, H., Kim, C. E., Annaiah, K., Glessner, J. T., Thomas, K., Garris, M., Frackelton, E. C., Otieno, F. G., Shaner, J. L., Smith, R. M., Chiavacci, R. M., Berkowitz, R. I., Hakonarson, H., & Grant, S. F. A. (2009). The role of obesity-associated loci identified in genome wide association studies in the determination of pediatric BMI. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 17(12), 2254-2257. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.159>
- Zhao, J., & Grant, S. F. A. (2011). Genetics of Childhood Obesity. *Journal of Obesity*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/845148>

XI. ANEXOS

11.1 Tablas suplementarias

Tabla S1. Frecuencias alélicas para el alelo de menor frecuencia o de riesgo observadas en toda la población.

Gen	Cromosoma	SNV	Alelo 1	Frecuencia alélica
GPX7	1	rs8177427	A	0.0832
	1	rs7803148	T	0.1568
	1	rs43058	C	0.1698
GPX3	5	rs13158099	G	0.1824
	5	rs7493	C	0.2061
	5	rs13215804	G	0.2131
	5	rs3763015	C	0.2382
	5	rs12109402	C	0.2441
	5	rs707145	A	0.2449
	5	rs10240398	T	0.2449
	5	rs707148	G	0.2552
	5	rs3917551	A	0.2555
	5	rs11548	T	0.2568
	5	rs4711174	A	0.269
	5	rs3735590	A	0.2704
	5	rs10241881	A	0.2707
	5	rs3917558	C	0.2707
	5	rs1351131	G	0.2732
	5	rs4239605	A	0.276
	5	rs6588431	T	0.2763
5	rs3792798	A	0.2794	
GPX6	6	rs3917572	G	0.281
	6	rs841236	G	0.2943
	6	rs2064424	G	0.2978
	6	rs3757708	T	0.2978
GPX6/5	6	rs835342	G	0.2984
	6	rs35921765	C	0.3056
GPX5	6	rs922429	T	0.315
	6	rs9468385	T	0.3182
	6	rs707149	G	0.3185
	6	rs13236941	T	0.3218

Tabla S1. Frecuencias alélicas para el alelo de menor frecuencia o de riesgo observadas en toda la población (continuación).

Gen	Cromosoma	SNV	Alelo 1	Frecuencia alélica
PON 1	7	rs707144	A	0.3224
	7	rs2049649	A	0.3274
	7	rs2074451	T	0.3346
	7	rs713041	T	0.3352
	7	rs854568	G	0.3425
	7	rs2074351	A	0.3446
	7	rs440481	C	0.3528
	7	rs62402376	C	0.3586
	7	rs3828599	A	0.3592
	7	rs854548	A	0.3613
	7	rs757228	A	0.3631
	7	rs10260134	T	0.3797
	7	rs2299257	A	0.385
	7	rs736775	T	0.3941
	7	rs854552	C	0.3995
	7	rs8177431	G	0.4005
PON1/3	7	rs7778623	G	0.4015
	7	rs854571	T	0.4039
	7	rs662	T	0.4074
PON3/2	7	rs8177435	G	0.4122
	7	rs10228393	C	0.413
	7	rs854569	T	0.4173
PON2	7	rs73796494	T	0.4203
	7	rs3917549	-	0.4271
	7	rs451774	G	0.4309
	7	rs10953147	A	0.4327
	7	rs854570	C	0.4347
	7	rs12737517	T	0.4403
	7	rs1003359	C	0.4441
	7	rs4806970	A	0.4451
	7	rs1046040	A	0.4476
GPX4	19	rs406113	C	0.4522
	19	rs854555	C	0.4544
	19	rs757158	C	0.4754
	19	rs17881071	A	0.4851
	19	rs2072200	G	0.4977
	19	rs3757707	C	0.4984

Tabla S2. Frecuencias alélicas de los alelos de menor frecuencia en los grupos de estudios.

SNV	A1 (AMF)	A2	Normopeso- sobrepeso vs obesidad		Normopeso vs sobrepeso-obesidad	
			Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
rs12737517	T	G	0.436	0.441	0.435	0.442
rs835342	G	A	0.302	0.305	0.301	0.303
rs6588431	T	C	0.283	0.29	0.285	0.285
rs922429	T	C	0.321	0.293	0.368	0.262
rs1351131	G	A	0.27	0.262	0.302	0.239
rs13158099	G	T	0.168	0.213	0.187	0.178
rs12109402	C	T	0.232	0.26	0.249	0.235
rs841236	G	A	0.294	0.298	0.298	0.293
rs707144	A	G	0.329	0.307	0.346	0.303
rs707145	A	G	0.245	0.249	0.258	0.236
rs707148	G	T	0.254	0.265	0.271	0.245
rs707149	G	A	0.327	0.295	0.346	0.294
rs73796494	T	C	0.416	0.443	0.412	0.431
rs3763015	C	T	0.238	0.243	0.257	0.228
rs3792798	A	G	0.282	0.262	0.274	0.275
rs3828599	A	G	0.356	0.354	0.355	0.356
rs8177427	A	G	0.077	0.097	0.086	0.083
rs8177431	G	A	0.408	0.377	0.412	0.387
rs8177435	G	T	0.418	0.386	0.421	0.396
rs11548	T	C	0.259	0.241	0.255	0.251
rs736775	T	C	0.401	0.364	0.405	0.376
rs13215804	G	A	0.213	0.218	0.21	0.215
rs35921765	C	A	0.296	0.332	0.29	0.321
rs9468385	T	C	0.309	0.344	0.305	0.333
rs406113	C	A	0.434	0.497	0.428	0.471
rs1003359	C	T	0.43	0.477	0.424	0.458
rs2064424	G	A	0.289	0.319	0.282	0.312
rs440481	C	A	0.343	0.385	0.347	0.363
rs451774	G	A	0.423	0.456	0.417	0.443
rs62402376	C	A	0.346	0.394	0.353	0.365
rs4711174	A	G	0.257	0.294	0.246	0.289
rs854548	A	G	0.357	0.36	0.376	0.339
rs10241881	A	G	0.283	0.251	0.292	0.256
rs3735590	A	G	0.282	0.251	0.29	0.256

Tabla S2. Frecuencias alélicas de los alelos de menor frecuencia en los grupos de estudios (continuación).

SNV	A1 (AMF)	A2	Normopeso-sobrepeso vs obesidad		Normopeso vs sobrepeso-obesidad	
			Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
rs854552	C	T	0.399	0.395	0.414	0.381
rs3917572	G	A	0.292	0.263	0.303	0.265
rs854555	C	A	0.459	0.453	0.431	0.482
rs3917558	C	T	0.28	0.249	0.294	0.249
rs3917551	A	G	0.262	0.241	0.276	0.237
rs3917549	-	A	0.431	0.421	0.441	0.417
rs662	T	C	0.409	0.406	0.391	0.424
rs2299257	A	C	0.385	0.386	0.369	0.4
rs2074351	A	G	0.336	0.363	0.345	0.345
rs2049649	A	G	0.325	0.328	0.308	0.343
rs854568	G	A	0.347	0.332	0.366	0.318
rs854569	T	G	0.419	0.398	0.433	0.396
rs854570	C	A	0.443	0.397	0.462	0.401
rs854571	T	C	0.411	0.368	0.428	0.373
rs757158	C	T	0.468	0.497	0.449	0.502
rs13236941	T	C	0.322	0.31	0.342	0.299
rs3757708	T	G	0.289	0.301	0.284	0.303
rs2072200	G	C	0.489	0.506	0.473	0.513
rs17881071	A	G	0.495	0.476	0.509	0.472
rs7493	C	G	0.212	0.199	0.207	0.207
rs7803148	T	C	0.151	0.155	0.144	0.16
rs3757707	C	T	0.492	0.506	0.473	0.519
rs10260134	T	C	0.38	0.374	0.385	0.373
rs10953147	A	G	0.424	0.447	0.427	0.434
rs7778623	G	A	0.405	0.38	0.415	0.382
rs43058	C	T	0.176	0.153	0.181	0.158
rs10240398	T	C	0.242	0.247	0.246	0.239
rs10228393	C	T	0.412	0.438	0.418	0.417
rs1046040	A	G	0.455	0.444	0.435	0.463
rs4806970	A	G	0.452	0.441	0.432	0.459
rs4239605	A	G	0.281	0.239	0.293	0.252
rs757228	A	G	0.364	0.371	0.376	0.359
rs713041	T	C	0.332	0.347	0.346	0.331
rs2074451	T	G	0.336	0.338	0.355	0.323

Alelo 1: A1; Alelo 2: A2. Alelo de menor frecuencia (AMF).

Tabla S3. Frecuencias genotípicas para los grupos de estudio comparando normal-sobrepeso vs obesidad.

SNV	A1	A2	Grupo I (Control)				Grupo II (Caso)		
			Frecuencia A1A1	Frecuencia A1A2	Frecuencia A2A2	P	Frecuencia A1A1	Frecuencia A1A2	Frecuencia A2A2
rs12737517	T	G	0.172	0.527	0.301	0.1618	0.171	0.541	0.288
rs835342	G	A	0.073	0.457	0.469	0.1008	0.107	0.396	0.497
rs6588431	T	C	0.064	0.439	0.498	0.1139	0.108	0.365	0.527
rs922429	T	C	0.098	0.445	0.457	0.7334	0.072	0.443	0.485
rs1351131	G	A	0.082	0.375	0.542	0.32	0.041	0.441	0.518
rs13158099	G	T	0.032	0.273	0.696	0.5973	0.035	0.357	0.608
rs12109402	C	T	0.060	0.343	0.597	0.4896	0.035	0.450	0.515
rs841236	G	A	0.075	0.437	0.488	0.3417	0.088	0.421	0.491
rs707144	A	G	0.092	0.473	0.435	0.149	0.094	0.427	0.480
rs707145	A	G	0.044	0.403	0.553	0.08365	0.070	0.357	0.573
rs707148	G	T	0.044	0.420	0.537	0.03622	0.083	0.363	0.554
rs707149	G	A	0.089	0.476	0.435	0.1182	0.082	0.427	0.491
rs73796494	T	C	0.190	0.453	0.357	0.1844	0.232	0.423	0.345
rs3763015	C	T	0.065	0.346	0.588	0.3437	0.076	0.333	0.591
rs3792798	A	G	0.094	0.375	0.530	0.1447	0.082	0.359	0.559
rs3828599	A	G	0.138	0.437	0.425	0.3363	0.129	0.450	0.421
rs8177427	A	G	0.000	0.155	0.845	0.1558	0.018	0.159	0.824
rs8177431	G	A	0.189	0.438	0.373	0.06646	0.129	0.497	0.374
rs8177435	G	T	0.196	0.443	0.361	0.06933	0.140	0.491	0.368
rs11548	T	C	0.074	0.371	0.555	0.5185	0.060	0.363	0.577
rs736775	T	C	0.171	0.460	0.369	0.4043	0.121	0.485	0.394
rs13215804	G	A	0.036	0.353	0.611	0.3077	0.059	0.318	0.624
rs35921765	C	A	0.082	0.428	0.490	0.6386	0.129	0.406	0.465
rs9468385	T	C	0.089	0.440	0.471	0.6452	0.141	0.406	0.453
rs406113	C	A	0.181	0.505	0.314	0.6173	0.246	0.503	0.251
rs1003359	C	T	0.177	0.505	0.318	0.6151	0.228	0.497	0.275
rs2064424	G	A	0.077	0.424	0.499	0.632	0.129	0.380	0.491
rs440481	C	A	0.112	0.462	0.426	0.662	0.171	0.429	0.400
rs451774	G	A	0.167	0.511	0.322	0.3654	0.218	0.476	0.306
rs62402376	C	A	0.115	0.462	0.423	0.7432	0.176	0.436	0.388
rs4711174	A	G	0.071	0.372	0.557	0.6046	0.082	0.424	0.494
rs854548	A	G	0.116	0.482	0.402	0.3368	0.140	0.439	0.421
rs10241881	A	G	0.063	0.440	0.498	0.1143	0.053	0.398	0.550
rs3735590	A	G	0.063	0.438	0.499	0.1141	0.053	0.398	0.550
rs854552	C	T	0.148	0.502	0.350	0.3571	0.170	0.450	0.380
rs3917572	G	A	0.075	0.435	0.490	0.3425	0.071	0.385	0.544

Tabla S3. Frecuencias genotípicas para los grupos de estudio comparando normal-sobrepeso vs obesidad (continuación).

SNV	A1	A2	Grupo I (Control)				Grupo II (Caso)		
			Frecuencia A1A1	Frecuencia A1A2	Frecuencia A2A2	P	Frecuencia A1A1	Frecuencia A1A2	Frecuencia A2A2
rs854555	C	A	0.182	0.552	0.265	0.02873	0.228	0.450	0.322
rs3917558	C	T	0.070	0.420	0.510	0.4647	0.047	0.404	0.550
rs3917551	A	G	0.061	0.403	0.536	0.4463	0.047	0.388	0.565
rs3917549	-	A	0.208	0.446	0.346	0.07066	0.199	0.444	0.357
rs662	T	C	0.167	0.484	0.349	1	0.187	0.439	0.374
rs2299257	A	C	0.152	0.466	0.382	0.756	0.164	0.444	0.392
rs2074351	A	G	0.109	0.454	0.437	0.8252	0.164	0.398	0.439
rs2049649	A	G	0.104	0.443	0.453	0.91	0.133	0.392	0.476
rs854568	G	A	0.118	0.457	0.425	0.9139	0.082	0.500	0.418
rs854569	T	G	0.164	0.511	0.325	0.361	0.162	0.473	0.365
rs854570	C	A	0.184	0.517	0.299	0.3694	0.165	0.465	0.371
rs854571	T	C	0.158	0.506	0.336	0.415	0.129	0.476	0.394
rs757158	C	T	0.209	0.518	0.273	0.4275	0.259	0.476	0.265
rs13236941	T	C	0.094	0.455	0.450	0.4311	0.094	0.433	0.474
rs3757708	T	G	0.075	0.429	0.496	0.4725	0.064	0.474	0.462
rs2072200	G	C	0.234	0.510	0.256	0.7679	0.246	0.520	0.234
rs17881071	A	G	0.239	0.512	0.249	0.6941	0.213	0.527	0.260
rs7493	C	G	0.034	0.356	0.610	0.2374	0.041	0.316	0.643
rs7803148	T	C	0.020	0.263	0.717	0.8462	0.043	0.226	0.732
rs3757707	C	T	0.254	0.476	0.271	0.3267	0.263	0.485	0.251
rs10260134	T	C	0.143	0.473	0.383	1	0.135	0.476	0.388
rs10953147	A	G	0.164	0.519	0.316	0.2274	0.205	0.485	0.310
rs7778623	G	A	0.155	0.500	0.345	0.5303	0.152	0.456	0.392
rs43058	C	T	0.032	0.289	0.680	0.8655	0.029	0.247	0.724
rs10240398	T	C	0.070	0.344	0.586	0.2265	0.041	0.412	0.547
rs10228393	C	T	0.184	0.457	0.360	0.2642	0.176	0.524	0.300
rs1046040	A	G	0.205	0.500	0.295	0.9212	0.181	0.526	0.292
rs4806970	A	G	0.201	0.501	0.298	0.843	0.176	0.529	0.294
rs4239605	A	G	0.074	0.414	0.512	0.7078	0.043	0.391	0.565
rs757228	A	G	0.126	0.476	0.399	0.5968	0.117	0.509	0.374
rs713041	T	C	0.116	0.431	0.453	0.5794	0.094	0.506	0.400
rs2074451	T	G	0.118	0.435	0.447	0.6592	0.088	0.500	0.412

Alelo 1: A1 y Alelo 2: A2, el valor de P reportado corresponde al de equilibrio de Hardy-Weinberg para el grupo control.

Tabla S4. Frecuencias genotípicas para los grupos de estudio comparando normal vs sobrepeso-obesidad.

SNV	A1	A2	Grupo III (Control)				Grupo IV (Caso)		
			Frecuencia A1A1	Frecuencia A1A2	Frecuencia A2A2	P	Frecuencia A1A1	Frecuencia A1A2	Frecuencia A2A2
rs12737517	T	G	0.1625	0.5451	0.2924	0.08691	0.1818	0.5195	0.2987
rs835342	G	A	0.0722	0.4585	0.4693	0.1562	0.0921	0.4211	0.4868
rs6588431	T	C	0.0620	0.4453	0.4927	0.1399	0.0888	0.3914	0.5197
rs922429	T	C	0.1268	0.4819	0.3913	0.6056	0.0598	0.4053	0.5349
rs1351131	G	A	0.1007	0.4029	0.4964	0.4772	0.0455	0.3864	0.5682
rs13158099	G	T	0.0435	0.2862	0.6703	0.3248	0.0227	0.3107	0.6667
rs12109402	C	T	0.0681	0.3620	0.5699	0.6307	0.0421	0.3851	0.5728
rs841236	G	A	0.0722	0.4513	0.4765	0.2496	0.0841	0.4175	0.4984
rs707144	A	G	0.0968	0.4982	0.4050	0.1123	0.0906	0.4239	0.4854
rs707145	A	G	0.0505	0.4152	0.5343	0.2089	0.0518	0.3689	0.5793
rs707148	G	T	0.0509	0.4400	0.5091	0.0678	0.0588	0.3725	0.5686
rs707149	G	A	0.0932	0.5054	0.4014	0.06375	0.0841	0.4207	0.4951
rs73796494	T	C	0.1912	0.4412	0.3676	0.1355	0.2066	0.4492	0.3443
rs3763015	C	T	0.0719	0.3705	0.5576	0.6377	0.0680	0.3204	0.6117
rs3792798	A	G	0.1004	0.3477	0.5520	0.03571	0.0814	0.3876	0.5309
rs3828599	A	G	0.1398	0.4301	0.4301	0.2988	0.1327	0.4466	0.4207
rs8177427	A	G	0.0000	0.1720	0.8280	0.2397	0.0098	0.1466	0.8436
rs8177431	G	A	0.1942	0.4353	0.3705	0.107	0.1521	0.4693	0.3786
rs8177435	G	T	0.1978	0.4460	0.3561	0.1755	0.1650	0.4628	0.3722
rs11548	T	C	0.0873	0.3345	0.5782	0.05591	0.0528	0.3960	0.5512
rs736775	T	C	0.1747	0.4610	0.3643	0.5268	0.1409	0.4698	0.3893
rs13215804	G	A	0.0251	0.3692	0.6057	0.07025	0.0586	0.3127	0.6287
rs35921765	C	A	0.0753	0.4301	0.4946	0.5611	0.1136	0.4156	0.4708
rs9468385	T	C	0.0824	0.4444	0.4731	0.4806	0.1234	0.4188	0.4578
rs406113	C	A	0.1685	0.5197	0.3118	0.3305	0.2265	0.4887	0.2848
rs1003359	C	T	0.1667	0.5145	0.3188	0.4593	0.2136	0.4887	0.2977
rs2064424	G	A	0.0719	0.4209	0.5072	0.6567	0.1100	0.4045	0.4854
rs440481	C	A	0.1119	0.4693	0.4188	0.5972	0.1433	0.4397	0.4169
rs451774	G	A	0.1547	0.5252	0.3201	0.2176	0.2045	0.4773	0.3182
rs62402376	C	A	0.1196	0.4674	0.4130	0.7924	0.1429	0.4452	0.4120
rs4711174	A	G	0.0766	0.3394	0.5839	0.1467	0.0714	0.4351	0.4935
rs854548	A	G	0.1326	0.4875	0.3799	0.6099	0.1136	0.4513	0.4351
rs10241881	A	G	0.0681	0.4480	0.4839	0.1936	0.0518	0.4078	0.5405
rs3735590	A	G	0.0681	0.4444	0.4875	0.2444	0.0519	0.4091	0.5390
rs854552	C	T	0.1649	0.4982	0.3369	0.7119	0.1433	0.4756	0.3811
rs3917572	G	A	0.0789	0.4480	0.4731	0.3943	0.0684	0.3941	0.5375

Tabla S4. Frecuencias genotípicas para los grupos de estudio comparando normal vs sobrepeso-obesidad (continuación).

SNV	A1	A2	Grupo III (Control)				Grupo IV (Caso)		
			Frecuencia A1A1	Frecuencia A1A2	Frecuencia A2A2	P	Frecuencia A1A1	Frecuencia A1A2	Frecuencia A2A2
rs854555	C	A	0.1625	0.5379	0.2996	0.1412	0.2305	0.5032	0.2662
rs3917558	C	T	0.0789	0.4301	0.4910	0.6649	0.0485	0.4013	0.5502
rs3917551	A	G	0.0686	0.4152	0.5162	0.6517	0.0455	0.3831	0.5714
rs3917549	-	A	0.2186	0.4444	0.3369	0.114	0.1916	0.4513	0.3571
rs662	T	C	0.1577	0.4659	0.3763	0.7075	0.1851	0.4773	0.3377
rs2299257	A	C	0.1434	0.4516	0.4050	0.6085	0.1650	0.4693	0.3657
rs2074351	A	G	0.1300	0.4296	0.4404	0.4256	0.1197	0.4498	0.4304
rs2049649	A	G	0.0996	0.4170	0.4834	0.7755	0.1258	0.4338	0.4404
rs854568	G	A	0.1219	0.4875	0.3907	0.4402	0.0909	0.4545	0.4545
rs854569	T	G	0.1739	0.5181	0.3080	0.3926	0.1518	0.4884	0.3597
rs854570	C	A	0.1949	0.5343	0.2708	0.2294	0.1623	0.4773	0.3604
rs854571	T	C	0.1667	0.5217	0.3116	0.3252	0.1331	0.4805	0.3864
rs757158	C	T	0.1964	0.5055	0.2982	0.8075	0.2459	0.5115	0.2426
rs13236941	T	C	0.1007	0.4820	0.4173	0.2861	0.0874	0.4239	0.4887
rs3757708	T	G	0.0755	0.4173	0.5072	0.7684	0.0712	0.4628	0.4660
rs2072200	G	C	0.2222	0.5018	0.2760	1	0.2524	0.5210	0.2265
rs17881071	A	G	0.2545	0.5090	0.2366	0.8112	0.2117	0.5212	0.2671
rs7493	C	G	0.0324	0.3489	0.6187	0.362	0.0388	0.3366	0.6246
rs7803148	T	C	0.0180	0.2518	0.7302	1	0.0338	0.2534	0.7128
rs3757707	C	T	0.2437	0.4588	0.2975	0.1874	0.2751	0.4887	0.2362
rs10260134	T	C	0.1511	0.4676	0.3813	0.8991	0.1336	0.4788	0.3876
rs10953147	A	G	0.1613	0.5305	0.3082	0.1795	0.1877	0.4919	0.3204
rs7778623	G	A	0.1617	0.5075	0.3308	0.5283	0.1488	0.4671	0.3841
rs43058	C	T	0.0358	0.2903	0.6738	0.6885	0.0264	0.2640	0.7096
rs10240398	T	C	0.0719	0.3489	0.5791	0.3322	0.0519	0.3734	0.5747
rs10228393	C	T	0.1935	0.4480	0.3584	0.2178	0.1688	0.4968	0.3344
rs1046040	A	G	0.1828	0.5054	0.3118	0.7151	0.2071	0.5113	0.2816
rs4806970	A	G	0.1792	0.5054	0.3154	0.7142	0.2020	0.5147	0.2834
rs4239605	A	G	0.0837	0.4183	0.4981	1	0.0514	0.4007	0.5479
rs757228	A	G	0.1398	0.4731	0.3871	1	0.1100	0.4984	0.3916
rs713041	T	C	0.1362	0.4194	0.4444	0.2339	0.0879	0.4853	0.4267
rs2074451	T	G	0.1398	0.4301	0.4301	0.2988	0.0844	0.4773	0.4383

Alelo 1: A1 y Alelo 2: A2, el valor de P reportado corresponde al de equilibrio de Hardy-Weinberg para el grupo control.

11.2 Figuras suplementarias.

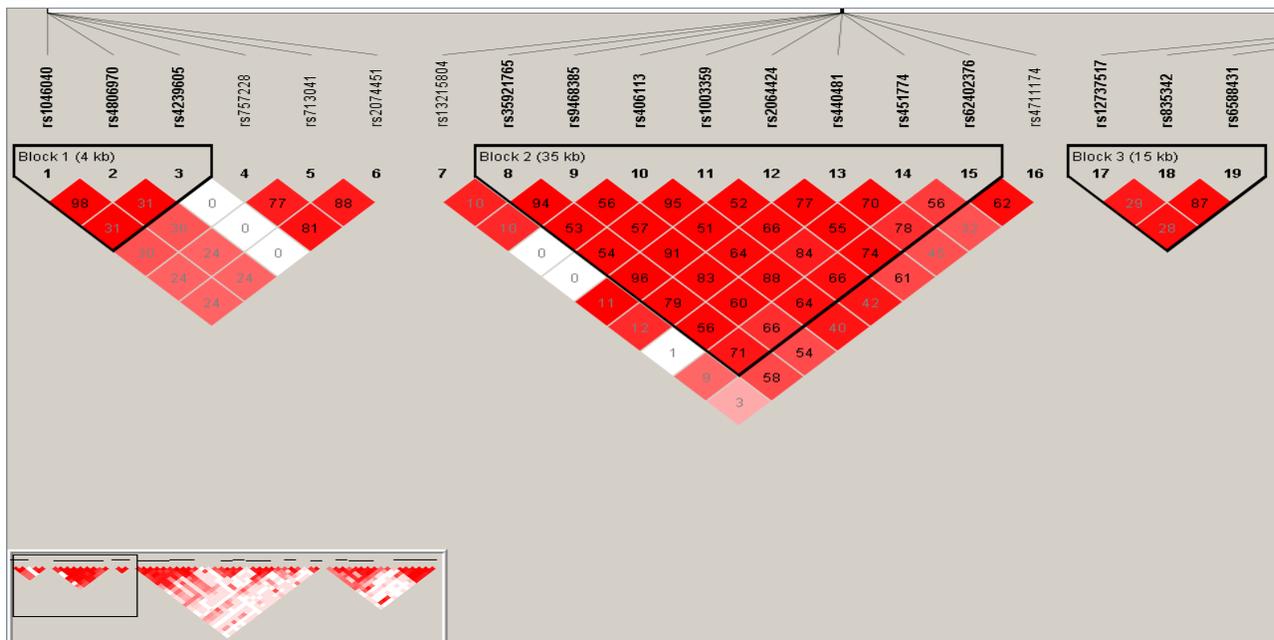


Figura S1. Gráfica de disequilibrio de ligamiento de las variantes genéticas con los valores de r^2 de la 1 a la 6 corresponde a *GXP4*, de la 7 a la 16 a *GXP5* y *GXP6*, de la 17 a la 19 a *GXP7*.



Figura S2. Gráficas de disequilibrio de ligamiento de las variantes genéticas con los valores de r^2 , de la 20 a la 49 corresponden a *PON1*, *PON3* y *PON2* (el rs3917549 no se muestra ya que en el software no reconoce la delección).

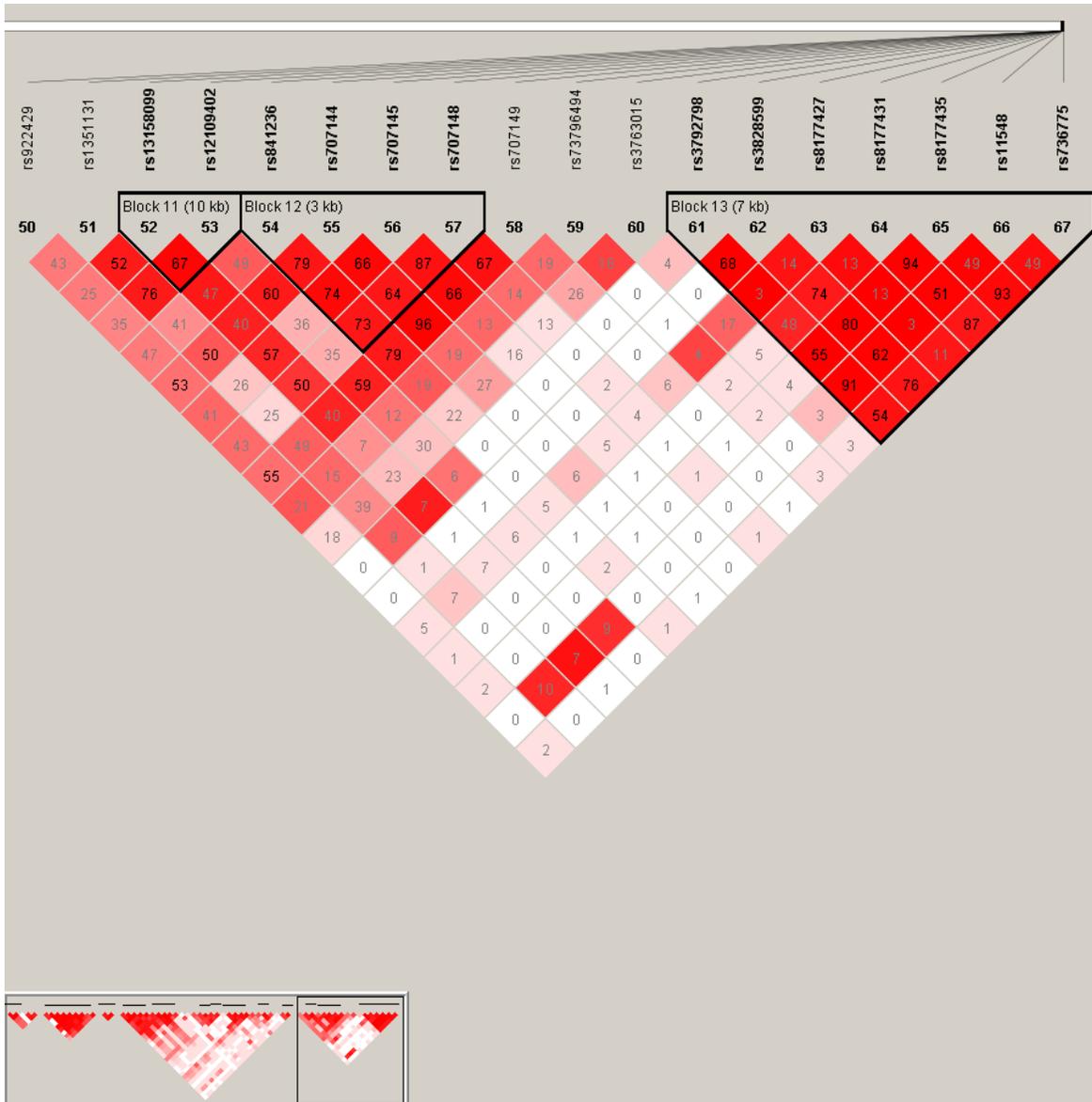


Figura S3. Gráfica de desequilibrio de ligamiento de las variantes genéticas con los valores de r^2 , de la 50 a la 67 corresponden a *GXP3*.

11.3 Productos de investigación.

Relacionado con el presente trabajo de investigación se publicó el artículo:

Costa-Urrutia, P.; Flores-Buendía, A.M.; Ascencio-Montiel, I.; Solares-Tlapechco, J.; Medina-Campos, O.N.; Pedraza-Chaverri, J.; Granados, J.; Jiménez-Osorio, A.S.; Rodríguez-Arellano, M.E. Antioxidant Enzymes Haplotypes and Polymorphisms Associated with Obesity in Mexican Children. *Antioxidants* **2020**, *9*, 684.