



Instituto Politécnico Nacional Escuela Superior de Medicina

Posgrado en Ciencias de La Salud
División en Biología Molecular

T E S I S

Estudio de Genes Candidatos Funcionales en el Desarrollo
de Obesidad en Población Infantil, Adulta e Indígena
Mexicana.

Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias de la Salud
Presenta
Lic. en Nut. Hugo Villamil Ramírez

Dr. Ángel Miliar García - Tutor
Dr. Samuel Canizales Quinteros - Tutor

México, D.F., Febrero de 2011

El alumno Hugo Villamil Ramírez con número de CVU 310753 agradece el apoyo recibido por medio de beca económica por parte del CONACYT en el periodo comprendido del 29 de julio al 18 de diciembre del año 2010.

Comité Tutorial de la Tesis

Estudio de Genes Candidatos Funcionales en el Desarrollo de Obesidad en Población Infantil, Adulta e Indígena Mexicana.

Realizada por:

Lic. en Nutrición Hugo Villamil Ramírez

Dr. Samuel Canizales Quinteros
Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Facultad de Química UNAM

Dr. Ángel Miliar García
Escuela Superior de Medicina
Laboratorio de Biología Molecular
Instituto Politécnico Nacional

M. en C. Evangelina Muñoz Soria
Posgrado en Ciencias de la Salud
Escuela Superior de Medicina
Instituto Politécnico Nacional

Dr. Eleazar Lara Padilla
Jefe de la Sección del Posgrado en Ciencias de la Salud
Escuela Superior de Medicina
Instituto Politécnico Nacional

Dr. José Leopoldo Aguilar Faisal
Coordinador de la Maestría en Ciencias de la Salud
Laboratorio de Medicina de Conservación
Escuela Superior de Medicina
Instituto Politécnico Nacional



Este trabajo fue realizado en la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Facultad de Química, UNAM.

Índice General

Índice	6
Índice de Tablas, figuras y graficas	7
Resumen	8
I. Introducción	9
1. Obesidad	9
2. Prevalencia de Obesidad	9
3. Factores Asociados al Desarrollo de Obesidad	10
3.1 Factores Genéticos	11
3.1.1 Estudios de adopción y familias.	12
3.1.2 Tipos de obesidad en relación a la participación de uno o varios genes.	12
3.1.2.1 Obesidad Monogénica.	13
3.1.2.2 Obesidad Poligénica	15
3.1.3 Epigenética	16
3.2 Factores metabólicos.	17
3.3 Alteraciones Metabólicas	19
4. Diagnostico de Obesidad	21
5. Comorbilidades Asociadas a la Obesidad	23
6. Tejido Adiposo: Órgano Endocrino	25
7. Funciones endocrinas del tejido adiposo (adipocitos): Adipocitocinas	28
II. ANTECEDENTES	36
1. Estrategias genéticas del estudio de la obesidad	36
2. Estudios de genes Candidatos	36
3. Análisis de Ligamiento	38
4. Escrutinios Completos del Genoma (GWAS)	40
III. OBJETIVOS	42
IV. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	43
V. JUSTIFICACIÓN	44
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	46
VII. RESULTADOS	52
VIII. DISCUSIÓN	65
IX. CONCLUSIONES	82
X. BIBLIOGRAFÍA	84

Índice de Tablas, figuras y graficas

Índice Tablas		
Tabla 1	Índice de masa corporal	21
Tabla 2	Percentil del IMC por edad, grafica z-escore IMC	22
Tabla 3	Valores de riesgo según la distribución de la grasa corporal	23
Tabla 4	Complicaciones de la Obesidad	25
Tabla 5	Adipocitocinas	30
Tabla 6	Genes candidatos asociados en diferentes estudios	37
Tabla 7	Genes candidatos asociados o no asociados a IMC con respecto al numero de estudios	38
Tabla 8	Variantes analizadas	48
Tabla 9	Principales características antropométricas y bioquímicas de la población caso-control.	54
Tabla 10	Análisis de asociación Caso-Control	55
Tabla 11	Descripción general de la población de adultos	57
Tabla 12	Descripción general de la población de adolescentes y niños	58
Tabla 13	Población Indígena por grupo étnico y ubicación geográfica	59
Tabla 14	Descripción general de la población de indígenas	60
Tabla 15	Frecuencias genotípicas de ADIPOQ	63
Tabla 16	Análisis de ADIPOQ dependiendo modelo aditivo o recesivo	63
Tabla 17	Análisis de ADIPOQ con parámetros bioquímicos y antropométricos.	64

Índice Figuras		
Figura 1	Vía Leptina-Melanocortina	14
Figura 2	Balance energético	18
Figura 3	Funciones endocrinas del tejido adiposo	28
Figura 4	Principales regiones cromosómicas relacionadas a obesidad	39
Figura 5	Método KASPar	51

Índice Figuras		
Grafica 1	Análisis en población adulta	61
Grafica 2	Análisis en población infantil	62
Grafica 3	Análisis en población indígena	62

Resumen

Introducción. La obesidad se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia del adipocito; ocasionada por el desequilibrio entre el consumo y el gasto energético. En México, el sobrepeso y la obesidad se presentan en el 70% de los adultos. La acumulación de grasa corporal tiene una base genética, no sólo en las formas monogénicas, sino también en la obesidad común. Por ello se han desarrollado diversas estrategias que permitan identificar los genes asociados al desarrollo de obesidad. Una de las más utilizadas es el estudio de genes candidatos que participan en procesos como la termogénesis, la adipogénesis y la lipólisis, tales estudios han sido realizados principalmente en poblaciones de origen caucásico. A la fecha, se conoce poco sobre la genética de la obesidad en la población mestiza y nativa mexicana. Por ello, el objetivo de este estudio fue valorar la contribución al desarrollo de obesidad en población mexicana de 15 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) ubicados en 13 genes ADRB2, ADRB3, ENPP1, LEPR, FABP2, IL6, UCP2, UCP3, RESISTINA, ADIPOQ, PPARG, GNB3, NR3C1.

Materiales y Métodos. Se incluyeron 3,391 individuos mexicanos no relacionados, analizados en dos etapas: Etapa 1) Estudio de asociación caso-control, se analizaron los 15 SNPs de ADRB2 rs1042719, ADRB3 rs4994, ENPP1 rs1044498, LEPR rs1137101, FABP2 rs1799883, IL6 rs1800795, UCP2 rs659366, rs660339, UCP3 rs2075577, RESISTINA rs1862513, ADIPOQ rs2241766, PPARG rs3856806, GNB3 rs5443, NR3C1 rs56149945 en 873 adultos, incluyendo 570 obesos con un IMC ≥ 30 kg/m² (de los cuales 189 eran obesos clase III) y 303 controles mayores de 30 años con un IMC < 25 kg/m². Etapa 2) Se analizaron los SNP's que mostraron asociación o tendencia en la etapa previa, en tres diferentes cohortes incluyendo: sujetos adultos (n=922, mayores de 18 años), población infantil (n=1181, 6-15 años) e indígenas (n=817 de 6 diferentes etnias). Los SNP's se genotipificaron con ensayos TaqMan y/o KASPar. Los análisis estadísticos se realizaron en el paquete estadístico SPSS v15.

Resultados. En la primera etapa del estudio de asociación caso-control, solo el SNP rs2241766 de ADIPOQ mostró asociación significativa a un mayor riesgo de obesidad (OR. 7.608 IC 95%. 1.76-32.94 P=0.007). Por otro lado, los SNPs rs1862513, rs1800795, rs56149945, rs1800849, rs1799883, de los genes Resistina, IL6, NR3C1, UCP3, FABP2 mostraron tendencias a un mayor riesgo de obesidad (P<0.130). Sin embargo, en la segunda etapa del estudio solo el SNP rs1862513, del gen resistina mostró asociación a un mayor IMC en la población indígena (p=0.01). De manera interesante, ninguno de las variantes genéticas estudiadas mostraron asociación a la obesidad o parámetros relacionados en la población infantil estudiada.

Conclusiones. Las variantes de los genes candidatos analizados no parecen tener una contribución relevante en el desarrollo de la obesidad en los distintos grupos de poblaciones estudiadas.

Abstract

Introduction. Obesity is characterized by adipocyte hypertrophy and hyperplasia, caused by the imbalance between consumption and energy expenditure. In Mexico, overweight and obesity are present in 70% of adults. The accumulation of body fat has a genetic basis, not only in monogenic forms, but also in common obesity. Therefore it have been developed several strategies to identify genes associated with the development of obesity. One of the most used is the study of candidate genes involved in processes such as thermogenesis, adipogenesis and lipolysis; these studies have been conducted mainly in Caucasian populations. To date, few is known about the genetics of obesity in Mexican mestizo and native population. Hence, the aim of this study was to evaluate the contribution to the development of obesity in the Mexican population of 15 single nucleotide polymorphisms (SNPs) located in 13 genes ADRB2, ADRB3, ENPP1, LEPR, FABP2, IL6, UCP2, UCP3, resistin , ADIPOQ, PPARG, GNB3, NR3C1.

Materials and Methods. 3.391 unrelated Mexican individuals were included and analyzed in two stages: Stage 1) Case-control association study:we analyzed 15 SNPs, rs1042719 of ADRB2, rs4994 of ADRB3, rs1044498 of ENPP1, rs1137101 of LEPR, rs1799883 of FABP2, rs1800795 of IL6, rs659366 and rs660339 of UCP2, rs2075577 of UCP3, rs1862513 of resistin, rs2241766 of ADIPOQ, rs3856806 of PPARG, GNB3 of rs5443, rs56149945 of NR3C1 in 873 adults, including 570 obese with a BMI \geq 30 kg/m² (of which 189 were obese class III) and 303 controls over 30 years old with a BMI <25 kg/m². Stage 2) Those SNPs that showed association or trend in the previous stage, were analyzed in three different cohorts including: adult subjects (n=922, older than 18 years old), children (n = 1181.6-15years old) and native (n = 817 from 6 different ethnic groups). The SNPs were genotyped with TaqMan assays and / or Kasper. Statistical analysis was performed in SPSS v15.

Results. In the first stage of the case-control association study, only the SNP rs2241766 of ADIPOQ showed significant association with increased risk of obesity (OR 7.608 IC 95% 1.76-32.94 p=0.007). Furthermore, the SNPs rs1862513, rs1800795, rs56149945, rs1800849, rs1799883, of resistin gene, IL6, NR3C1, UCP3, FABP2, respectively, showed a trend to an increased risk of obesity (p \leq 0.130). However, in the second stage of the study, only the SNP rs1862513 of resistin gene showed association with higher BMI in the native population (p=0.01). Interestingly, none of the genetic variants studied were associated with obesity or related parameters in the child population studied.

Conclusions. Variants of candidate genes analyzed do not seem to have a significant contribution in the development of obesity in the different population groups studied.

I. Introducción

1. Obesidad

Nuestra capacidad de supervivencia como especie demuestra que el genoma humano permite un excelente nivel de adaptación a cualquier ambiente, incluso al más desfavorable, como los representados por las largas épocas de frío y hambre que ha pasado la humanidad. La teoría de seres “metabólicamente ahorrativos”, seleccionados durante años a lo largo de la historia, especialmente dotados para sobrevivir en estados de carencia, cobra relevancia al observar la evolución del hombre en los últimos años, considerando la alta prevalencia del sobrepeso y la obesidad en la mayoría de las poblaciones. Este fenómeno, ligado a la capacidad de supervivencia escrita en nuestros genes, tiene clara relación con los cambios socio-culturales y de estilo de vida que nos han llevado a una sobrealimentación y una reducción drástica de la actividad física. La obesidad surge como una patología compleja y multifactorial; resultante de una alteración en el desequilibrio entre la ingesta de alimentos y la utilización de energía corporal, a favor de un excesivo almacenamiento de energía en forma de triglicéridos que se acumulan en el adipocito, ocasionando hipertrofia e hiperplasia del mismo. Así, al aumentar la cantidad de tejido adiposo se altera la adecuada relación peso/talla y sobreviene un aumento de la masa corporal. Este incremento en los depósitos de tejido adiposo podría presentarse de forma generalizada o estar localizado en ciertas áreas del cuerpo, puede iniciarse desde edades tempranas de la vida o alcanzarse conforme avanza la edad. (Pérusse y cols. 1998), (Simonen y cols. 2002), (Ontiveros y cols. 2004), (Marti y cols. 2004), (Monero y cols. 2006).

2. Prevalencia de Obesidad.

La obesidad constituye uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo. Se ha documentado que existen aproximadamente 1600 millones de adultos con sobrepeso y al menos 300 millones de adultos con obesidad, por lo cual, la OMS la ha catalogado como una “epidemia mundial”. Se calcula que cada año mueren aproximadamente 2.6 millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso. Aun cuando anteriormente se consideraba a la obesidad como un problema limitado a los países de altos ingresos, en la actualidad también presenta una alta prevalencia en los países de ingresos bajos y medios como México.

De igual manera, la obesidad infantil fue catalogada por la OMS como epidemia mundial, debido a que se calcula que actualmente hay más de 42 millones de niños menores de cinco años con sobrepeso. Así, la obesidad infantil se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI, debido a que los niños con sobrepeso presenta una susceptibilidad aumentada a convertirse en adultos obesos y de sufrir diabetes y enfermedades cardiovasculares a edades más tempranas, las cuales a su vez se asocian a un aumento de la probabilidad de muerte prematura y discapacidad (WHO. 2010, Gordon Larsen y cols. 2010).

En México, el aumento en la prevalencia de obesidad en los últimos años ha sido alarmante, ya que más del 70% de la población adulta padece sobrepeso u obesidad (66.7% hombres y 71.9% para mujeres). Del mismo modo, el incremento en la prevalencia de obesidad en la población infantil también ha sido alarmante, ubicándose en los primeros lugares a nivel mundial, presentando una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad del 26% y 33.3% en población infantil y adolescente, respectivamente. (ENSANUT, 2006).

Así mismo, según las cifras más recientes de la OMS en el año 2008, en el mundo existían aproximadamente 1500 millones de adultos (mayores de 20 años) con sobrepeso y obesidad. Además, la OMS pronostica que para el año 2015 habrá aproximadamente 2300 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad. (WHO, 2010), (WHO, 2011).

3. Factores asociados al desarrollo de obesidad

La obesidad es un síndrome complejo cuya etiología es multifactorial, la cual se presenta como resultado de la interacción entre factores genéticos, ambientales, sociales y culturales. Las causas de la obesidad han sido percibidas de diversas formas en los últimos 100 años; proponiéndose tanto explicaciones biológicas como psicológicas. En la primera mitad del siglo XX, la disfunción hipotalámica se suponía que conducía al desarrollo de obesidad. En la década de los 40s y hasta los 70s se pensaba que los aspectos psicológicos jugaban el papel más importante (Martínez y Aremis. 2010).

3.1. Factores genéticos

En 1956 Prader, Labheart y Willi describieron la primera forma sindrómica de obesidad. A finales de los 80s, Milestone demostró por medio de estudios de adopción de gemelos, que los factores genéticos desempeñan un papel importante en la regulación del peso corporal. En 1994, la clonación del gen de leptina, llevó a una rápida expansión de la investigación biomédica. El éxito del tratamiento de niños con deficiencia de leptina con leptina recombinante mostró por primera vez, que las mutaciones en un solo gen puede dar lugar a hiperfagia y por consiguiente a obesidad. Recientemente, se ha incrementado el apoyo a la hipótesis de que el desarrollo de la obesidad es un trastorno neuroendocrino en el que participan tanto factores de riesgo ambiental y predisposición genética. Recientes estudios genéticos y moleculares a gran escala han probado que la predisposición genética se debe a la participación de diversas variantes genéticas (Hebebrand y Hinney, 2009).

Así, los cambios ambientales que afectan tanto a la ingesta como al gasto energético, así como la composición genética de una población subyacen a la epidemia de obesidad. Esto concuerda con la hipótesis del genotipo ahorrador, propuesta por Neel en 1962. Esta hipótesis sugiere que variantes genéticas dan lugar a un aumento en el acúmulo de energía en forma de grasa para mantener la función reproductiva el mayor tiempo posible y para aumentar la supervivencia durante las temporadas de hambruna. Esta hipótesis podría aplicarse a grupos étnicos en los cuales se ha observado un riesgo elevado de desarrollar obesidad y comorbilidades asociadas; tal es el caso de los indios Pima y los habitantes de las islas del Pacífico, así como los grupos afro-americanos y México-americanos. Estos grupos poblacionales presentan una marcada desproporción de enfermedades metabólicas como la obesidad y diabetes tipo 2, comparadas con poblaciones de origen europeo. La selección positiva observada para algunos genes involucrados en el metabolismo de carbohidratos y lípidos en grupos étnicos de África y Asia apoyan la hipótesis del “genotipo ahorrador” y sin duda, las interacciones gen-ambiente juegan un papel importante en la etiología de la obesidad (Canizales-Quinteros, 2008), (Lorenzo y cols, 2001), (Neel JV, 1962), (Canizales-Quinteros, 2010), (Hinney y cols. 2010).

3.1.1 Estudios de adopción y familias.

El riesgo de obesidad infantil es especialmente elevado si alguno de los padres o ambos son obesos. Algunos estudios han encontrado que el riesgo es mayor si se presenta obesidad materna, que puede reflejarse por factores ambientales y genéticos pre y postnatales. Así mismo, el aumento de peso durante el embarazo se correlaciona positivamente con el IMC del niño en edad adulta (Hinney y cols. 2010), (Mamun y cols. 2009). Los estudios en gemelos y los de adopción en comparación con los estudios en familias, han revelado que entre el 60% y hasta el 90% de la varianza del IMC dentro de una población puede ser explicada por los efectos genéticos. En los estudios de gemelos, donde fueron criados por separado, las estimaciones de la heredabilidad resultaron ser similares a aquellos en los que los gemelos que se criaron juntos. La edad afecta sólo en un grado menor la estimación de la heredabilidad del IMC, aunque una excepción es el período neonatal, para lo cual se calculo una menor heredabilidad (0.4). Lo cual demuestra que el medio intrauterino tiene una fuerte influencia en el peso al nacer. Un estudio reciente a gran escala (3,500 parejas de gemelos) señaló que la influencia genética en el IMC se hizo cada vez más fuerte durante la infancia. Los estimados de heredabilidad demostraron aumento de 0.48 a la edad de 4 años, a la edad de 11 años 0.78. Según un estudio de Pietiläinen y colaboradores, la heredabilidad del IMC es mayor durante la adolescencia tardía (0.9). Sin embargo, hay que tener cuidado con la interpretación de los estudios de gemelos, ya que a menudo subestiman los efectos ambientales compartidos y tienden a sobrestimar los efectos genéticos (Pietiläinen y col. 1999), (Hinney y cols. 2010), (Loos y cols, 2003).

3.1.2. Tipos de obesidad en relación a la participación de uno o varios genes.

En los últimos 20 años se han logrado avances tecnológicos que han dado las herramientas necesarias para explorar la base bioquímica de la obesidad, también se ha demostrado que las interacciones entre sus estructuras genéticas y el ambiente son fundamentales para la regulación de las funciones del tejido adiposo. Así mismo durante los últimos diez años, el estudio de las enfermedades genéticamente complejas se ha beneficiado enormemente de los extraordinarios avances realizados en la biología molecular. En un principio se pensó que la obesidad era una enfermedad que obedece las reglas de la herencia mendeliana, las nuevas tecnologías dilucidaron un cuadro mucho más complicado de esta enfermedad metabólica y han dado lugar a nuevos avances insospechados y fascinantes. Con estos

estudios se conoce que la obesidad se puede derivar de un único gen disfuncional (es decir la obesidad monogénica) normalmente con pronóstico de gravedad, es poco frecuente comparado con las formas más comunes de obesidad, en los que numerosos genes contribuyen de forma moderada para determinar el fenotipo (es decir, obesidad poligénica). Se han logrado establecer un número amplio de genes candidatos, de este tipo de obesidad en ratones, pero identificarlos en los seres humanos ha dado lugar a más preguntas que respuestas. De hecho, el enfoque molecular ha revelado nuevos genes candidatos para los distintos tipos de obesidad humana, ha sugerido que varios casos clínicos previamente definidos como casos de obesidad monogénica son genéticamente más complejos de lo que se pensaba anteriormente, y cobra relevancia en funciones relacionadas con el tejido adiposo (Mutch y Clément, 2006).

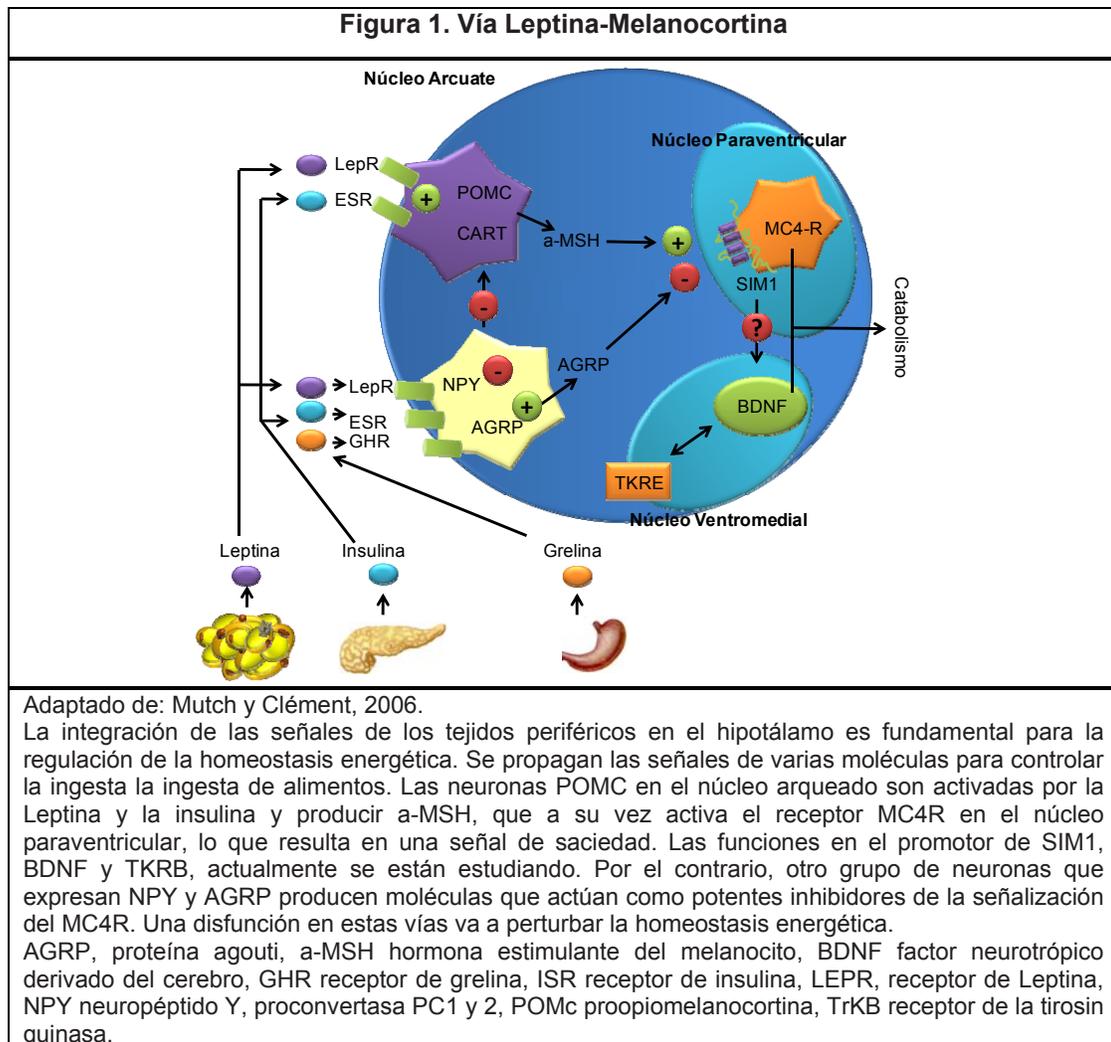
3.1.2.1 Obesidad Monogénica.

En las últimas décadas, los hallazgos genéticos sobre la obesidad se han basado de modo primordial en la investigación de las formas monogénicas o en síndromes pleiotrópicos que cursan con obesidad como una manifestación clínica.

Hasta la fecha, cerca de 200 casos de obesidad humana se han asociado a consecuencia de una sola mutación génica. Estos casos, que obedecen a la genética mendeliana, se caracterizan por fenotipos extremadamente graves que se presentan en la infancia y se asocian a menudo con el desarrollo de trastornos endocrinos. El conocimiento inicial sobre las enfermedades monogénicas se deriva de los análisis de ligamiento a gran escala en ratones que tenían mutaciones que los llevaron a la adiposidad extrema. Estos análisis dieron como resultado la detección de loci relacionados con el padecimiento y la identificación de genes candidatos. La caracterización genética dirigida de forma natural en modelos de ratones obesos, como el *ob / ob*, *db / db*, llevó al descubrimiento de mutaciones recesivas en los genes que codifican la leptina (*LEP* o *ob*), receptor de leptina (*Lepr* o *db*).

Con la identificación del gen *Ob* en el ratón y su homólogo en el humano –la Leptina-, se descifro parte del complejo sistema de señales neuroquímicas que regulan el apetito y el gasto energético. Lo anterior permitió la identificación de genes involucrados en la regulación del apetito vía leptina-melanocortina, los cuales incluyen al gen de la Leptina y sus

receptores, el receptor de la hormona estimulante de α -melanocortina (MC4R), la proopiomelanocortina (POMC) y la pro-hormona convertasa-1 (Figura 1). Las variantes en estos genes son causa de aproximadamente 5% de la obesidad mórbida en los humanos. Así mismo la obesidad monogenica incluye el 3.4% de los pacientes con obesidad (Mutch y Clément, 2006), (Canizales-Quinteros, 2008) y (Lesayová y cols. 2010).



Además de los defectos genéticos que afectan principalmente el peso corporal, se han descrito entre 20 y 30 trastornos mendelianos desencadenantes de la obesidad, además, de caracterizarse por retraso mental, rasgos dismórficos, anomalías en el desarrollo de órganos. Esos casos se remiten a la obesidad como sindrómica. Estos síndromes se derivan de discretos defectos genéticos o anomalías cromosómicas, y pueden ser trastornos

autosómicos o ligados al X. Los trastornos más conocidos son el síndrome de Prader-Willi, caracterizado por la presencia de obesidad, hiperfagia, disminución de la actividad fetal, retraso mental e hipogonadismo, el síndrome de Bardet-Biedl, caracterizado por obesidad de inicio temprano, anomalías morfológicas de dedos, dificultades de aprendizaje, y enfermedad renal, entre otros rasgos clínicos, y el síndrome de Alström, caracterizado por distrofia retinal, pérdida auditiva, obesidad, alteraciones endocrinas que incluyen diabetes tipo 2, e hipertrigliceridemia. De éstos, el síndrome de Prader-Willi es uno de los más frecuentes, afectando 1 de cada 25,000 recién nacidos. Este síndrome se asocia principalmente a la eliminación de una región en el cromosoma 15 de origen paterno, ya que los genes de esta región del cromosoma materno pueden estar inactivados por impronta genómica. El conocimiento de estas formas “puras” de obesidad, donde el defecto génico se ubica principalmente en la regulación del apetito, y se caracterizan por obesidad severa con un inicio temprano, han sido de gran importancia no sólo para la identificación de los genes que ocasionan dichos fenotipos, sino también para proveer información adicional en los mecanismos moleculares que controlan el balance energético y la ingesta calórica, puntos clave en el desarrollo de la obesidad (Mutch y Clément, 2006), (Canizales-Quinteros, 2010) y (Hinney y cols. 2010), (Mendoza-Caamal, y col. 2009) y (Hainerová, 2010).

3.1.2.2 Obesidad Poligénica

La heredabilidad de la obesidad y el peso corporal, en general, es alta. Solo un pequeño número de casos de obesidad han sido confirmados de forma monogénica y sus mutaciones correspondientes. El esclarecimiento de estos genes, basados principalmente en estudios en modelos animales, familias y gemelos ha llevado a la identificación de las vías importantes para el desarrollo de la obesidad y por lo tanto a una comprensión más profunda de la regulación del peso corporal. La identificación de la deficiencia congénita de leptina en niños extremadamente obesos de familias consanguíneas abrió el camino para la primera terapia farmacológica para la obesidad, basada en un descubrimiento genético molecular. Sin embargo, la predisposición genética a la obesidad para la mayoría de las personas, tiene una base poligénica; la cual subsiste, cuando la composición genética de un individuo es susceptible a un ambiente que promueve el consumo de energía respecto del gasto de energía. Debido a que los genes que participan en las formas monogénicas de la obesidad explican sólo una pequeña parte de la contribución genética requerida para el desarrollo de

la obesidad poligénica, ha sido necesario el uso de distintas estrategias que permitan la identificación de los genes de la obesidad poligénica común, las cuales se muestran en la parte de los antecedentes como estrategias genéticas del estudio de la obesidad. Se ha logrado identificar el mapa genético de la obesidad humana, así mismo existen 22 genes cuya vinculación con la obesidad ha sido replicada en por lo menos cinco estudios. (McAllister y cols. 2009), (Ichihara S, Yamada Y. 2008), (Canizales-Quinteros, 2010).

3.1.3 Epigenética.

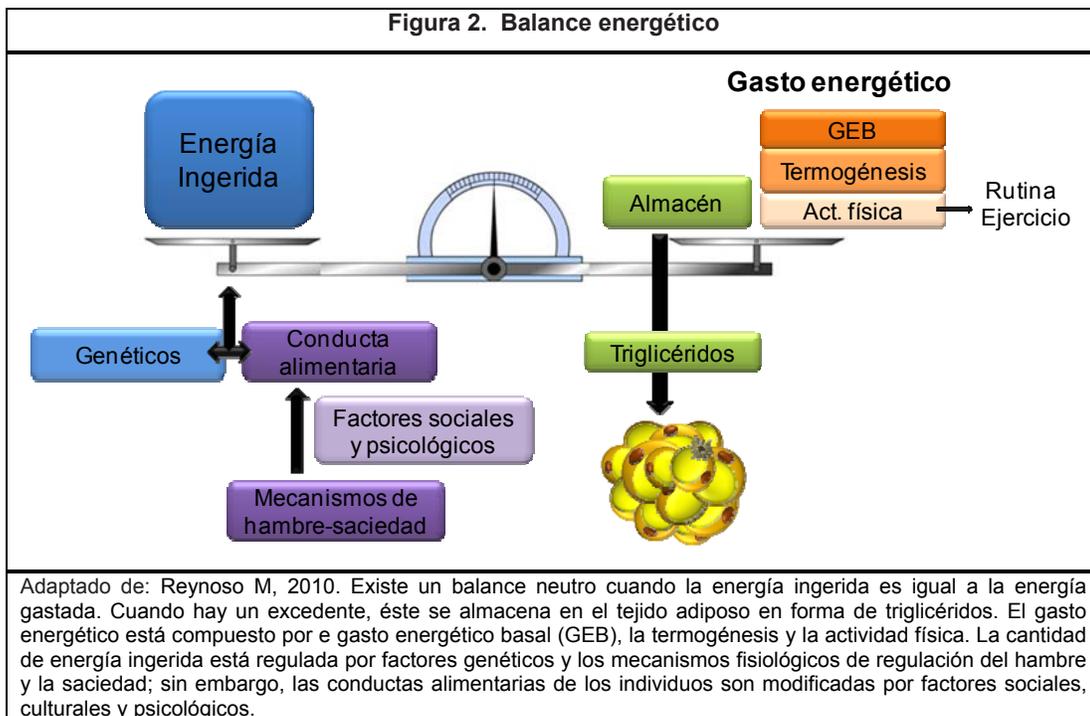
Aunque la obesidad es generalizada, ciertos grupos étnicos parecen ser mucho más susceptibles a esta condición. Notables diferencias en la prevalencia de obesidad se ven a menudo entre las subpoblaciones genéticamente distintas, tales como los indios americanos y personas de ascendencia europea, lo que indica que la obesidad puede ser la consecuencia de las interacciones gen-ambiente. Así han surgido de los estudios epidemiológicos y clínicos, la deducción de los mecanismos subyacentes de dicha interacción. Suponiendo que la interacción es una consecuencia de los efectos ambientales (por ejemplo, la actividad física, o la ingesta de alimentos) y los rasgos de las enfermedades que dependen del genotipo de un individuo, es probable que haya al menos dos mecanismos estrechamente relacionados que podría dar lugar dicha interacción. La primera consiste en la transcripción a través de las tasas diferenciales de los genotipos en respuesta a los estímulos ambientales. Como ejemplo, durante el ejercicio aeróbico, los genes, particularmente involucrados en el metabolismo oxidativo de la energía, si su tasa de transcripción o traducción de estos genes es diferente según el genotipo, se podría, a nivel poblacional, observar una interacción gen-estilo de vida dependiente del fenotipo clínico, tales como las concentraciones de glucosa, colesterol en sangre por poner un ejemplo. El segundo mecanismo por el cual los genes y factores ambientales pueden interactuar, implican factores epigenéticos, como la metilación del ADN y modificaciones de las histonas. Los cuales son fenómenos de cambios hereditarios en la función génica que se producen independientemente de los cambios en la secuencia de nucleótidos. Inicialmente, se creía que las modificaciones epigenéticas son unidireccionales, pero estudios recientes han demostrado que la epigenética es en realidad muy dinámica, cambiante, en respuesta a la disponibilidad de nutrientes, el ejercicio físico y el envejecimiento, entre otras exposiciones. Si bien casi todas las células del cuerpo tienen el mismo genoma nuclear, diferentes tipos de

células tienen su propio epigenoma, una característica esencial para el desarrollo de fenotipos de células específicas. En virtud de la capacidad de la célula para la modificación de las histonas, puede controlar la estructura de la cromatina y activar o suprimir la transcripción de sus genes. Sabiendo lo anterior, y considerando que los mecanismos epigenéticos pueden participar de manera conjunta con alteraciones en el ADN (mutaciones, polimorfismos, entre otros), la complejidad de la genética de la obesidad podría ser aún mayor (Franks y Ling, 2010), (Stöger, 2008) (McAllister y cols, 2009) y (Canizales-Quinteros, 2010).

3.2 Factores metabólicos.

La energía que se ingiere es igual a la suma de la energía que se gasta más la energía que se almacena. En el organismo, el mecanismo más eficiente para almacenar la energía excedente (es decir, la energía ingerida menos la energía gastada) es hacerlo en forma de triglicéridos en el tejido adiposo. Los lípidos almacenados en el tejido adiposo representan ese excedente de energía cuando la ingestión supera el gasto energético. En condiciones ideales, se logra un equilibrio entre la energía que se ingiere y la que se gasta, con lo cual ocurre un balance neutro. El gasto energético se compone del gasto energético basal, la actividad física y la termogénesis. La regulación del balance de energía se lleva a cabo mediante un complejo sistema que incluye sensores y efectos, que dan la pauta a diversos procesos metabólicos. Los mecanismos de regulación existen en diversos niveles y afectan tanto la ingestión de los alimentos – a través de los mecanismos de apetito y saciedad-, como el gasto energético, sobre todo al modificar la tasa metabólica basal y la termogénesis (figura 2).

Los órganos involucrados en esta regulación son múltiples e incluyen sobre todo al sistema nervioso central – en especial el hipotálamo- y el tejido adiposo, con participación del tubo digestivo, el páncreas endocrino y el hígado.



La función de almacenamiento por parte del adipocito, es de suma importancia, pues constituye la principal fuente de energía en los periodos de ayuno prolongado, y en condiciones normales la grasa acumulada en el cuerpo permite mantener las funciones del organismo durante semanas en condiciones de falta absoluta de alimentos.

En relación con las funciones concretas de regulación del balance de las reservas de energía se considera que el organismo, está regulado por la participación de los adipocitos; es decir un punto de ajuste en cuanto a la cantidad de grasa corporal que se juzga adecuada, con mecanismos que se ponen en marcha e intentan volver a ese punto cuando la adiposidad aumenta y, sobre todo, cuando disminuye. Estas señales representan mecanismos complejos, están acopladas a funciones metabólicas del manejo de sustratos energéticos, así como a la regulación de la ingestión y el gasto energético antes mencionado.

En general, estas señales pueden ser de dos tipos:

A) Aquellas que favorecen la acumulación de grasa (lipogénesis) mediante el incremento de la masa de tejido adiposo, lo que se logra con la ingestión de alimentos, la disminución del gasto energético y el incremento de las vías metabólicas que favorecen el almacenamiento,

lo cual implica, por ejemplo, acrecentar la sensibilidad a la insulina para facilitar su acción glucogénica y lipogénica.

B) Aquellas que favorecen la movilización y utilización de la grasa acumulada a través de disminuir el apetito, aumentar el gasto energético, favorecer la lipólisis y reducir habitualmente la sensibilidad a la insulina. Por ejemplo, en condiciones normales el aumento de la adiposidad se acompaña de un crecimiento en las concentraciones de leptina y una disminución en las de adiponectina, lo que tiene como efecto, por un lado, la inhibición del apetito por acción de la leptina en el sistema nervioso central, y por otro, la reducción de la sensibilidad a la insulina con la subsecuente caída en la captación de glucosa y la lipogénesis. La suma de éstas y otras acciones tendría como consecuencia la disminución del tejido adiposo para regresar al punto de ajuste inicial. En la obesidad, estos mecanismos parecen estar desacoplados o superados, o bien, la regulación de los adipocitos se ha ajustado a un grado más alto de adiposidad. Para que el adipocito exprese su capacidad secretora es necesario que interactúe con otros órganos, que le envíen señales a través de las hormonas y otras moléculas que promoverán o suprimirán la secreción de sus productos. El principal regulador es el sistema nervioso central, el cual utiliza señales tanto neuronales como hormonales para ejercer su efecto sobre los adipocitos (Reynoso M, 2010).

3.3. Alteraciones Metabólicas.

Lipogénesis.

El tejido adiposo está constituido por triglicéridos (TG) que para ser utilizados como fuente de energía, deben convertirse en ácidos grasos libres (AGL) a través de la lipoproteinlipasa, la cual hidroliza los TG en tres ácidos grasos y una molécula de glicerol, que puede usar como sustrato para la gluconeogénesis en el hígado y los riñones o para la síntesis nueva de TG en el músculo y el hígado. Las concentraciones de ácidos grasos libres son más elevadas en obesos que en individuos que no lo son. Las concentraciones anormales de AGL pueden explicarse por dos mecanismos:

- a) Incremento en la liberación de AGL del tejido adiposo (disponibilidad excesiva).
- b) Disminución de la captación de AGL por otros tejidos (disponibilidad reducida).

Los sujetos obesos tienen concentraciones elevadas de AGL en estado posabsortivo, y en ellos la liberación de AGL es mediada por insulina. Se ha considerado que el aumento de

estos ácidos grasos libres proviene principalmente del tejido adiposo subcutáneo corporal superior (alrededor de 75% AGL). El tamaño del adipocito, asimismo, determina el índice lipolítico, el cual es mayor en individuos con obesidad superior que con obesidad inferior. (González y cols. 2004).

Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son características de la obesidad humana y, aun cuando muchos sujetos no padecen diabetes, la relación es clara. Se calcula que se presenta la obesidad en el 80% de los pacientes diabéticos, las personas que no padecen diabetes y son obesas sintetizan cantidades suficientes de insulina, de manera que, aunque exista resistencia a ésta, no hay diabetes. En cambio, en los obesos diabéticos y con susceptibilidad genética, las células beta no logran compensar la resistencia a la insulina. En un estudio prospectivo realizado en mujeres, el 61% de los casos adquirió DT2, posiblemente atribuido al sobrepeso y la obesidad, ya que con un ligero aumento en el IMC aumentaron el riesgo de DT2 por ejemplo, mujeres con un IMC entre 23 y 25 kg/m² tuvieron un mayor riesgo de casi tres veces a desarrollar DT2 en comparación con las mujeres con un IMC inferior a 23kg/m². Esto aumenta el riesgo relativo veinte veces mas para las mujeres con un IMC > a 35kg/m².

La DT2 es algo generalmente aceptado que es ocasionado a una combinación de resistencia a la insulina y una reducción relativa de secreción pancreática, función dada por la insulina procedente de las células β . La disfunción de las células β es el factor más importante para la DT2, como se muestra en sujetos normoglucémicos. La expansión de las células β se a descrito en sujetos obesos, y se ha relacionado con una mayor ingesta de nutrientes (glucosa y ácidos grasos libres). Cuando aumenta la resistencia a la insulina, la producción de insulina por las células pancreáticas β también aumenta, pero si esta adaptación no ocurre, la diabetes se producirá (Gideon R. 2008), (González y cols. 2004).

Riesgo Vascular.

La disfunción del adipocito contribuye directa e indirectamente (a través de la resistencia a la insulina) para el desarrollo de factores de riesgo de enfermedades vasculares. Los niveles elevados de presión arterial, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y TG elevados, están estrechamente asociados con obesidad abdominal y con frecuencia pueden ser controlados

por cambios en la dieta y la reducción de peso. Se sugiere que un sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema activado (RAS) y la leptina están implicados en la hipertensión asociada a la obesidad, influyendo en la homeostasis de sales y el tono vascular. En sujetos obesos con angiotensinogeno plasmático (AGT) y las concentraciones de renina se encuentran elevadas y la enzima convertidora de la angiotensina se incrementa, ocasiona disfunción del adipocito de sujetos obesos los cuales producen AGT y angiotensina II, que contribuye a un aumento en los niveles en sangre. La pérdida de peso de sólo el 5% y sobre todo una disminución de la circunferencia de la cintura se asocia con una actividad reducida de todos los componentes de RAS y una disminución de 7mmHg en la presión arterial (Gideon R. 2008), (González y cols. 2004).

4. Diagnostico de Obesidad.

Según lo establecido por la OMS el diagnostico de obesidad se basa en el calculo del Índice de Masa Corporal (IMC). El cual, se calcula dividiendo el peso del sujeto, en kilogramos, sobre el cuadrado de la talla expresada en metros ($IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$). (Tabla1). (Diseases and Conditions Index, 2010), (WHO, 2010), (Schnell, M. y cols. 2007) y (Barbany Cahiz, 2006).

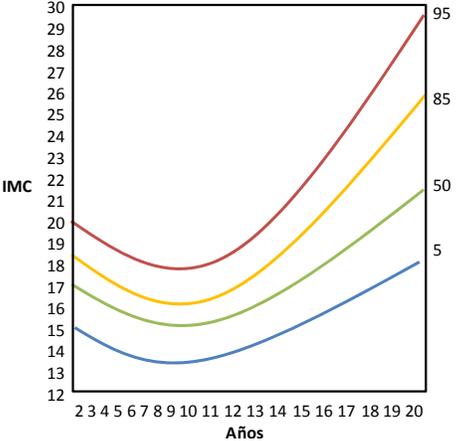
Tabla 1. Índice de Masa Corporal		
Categoría	IMC	Riesgo
Peso Bajo	<18.5	
Normal	18.5 - 24.9	Leve
Sobrepeso	25 - 29.9	Moderado
Obesidad		
Clase I	30 - 34.9	Alto
Clase II	35 - 39.9	Muy alto
Clase III	>40	Extremadamente

Adaptado de: Diseases and Conditions Index (DCI)
http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/obe/obe_diagnosis.html

El IMC en niños y adolescentes difiere del de los adultos, debido a que a lo largo de su crecimiento y desarrollo presentan un espectro amplio de pesos y estaturas, en función de su sexo, dad, estado puberal y etnia. El IMC de niños y adolescentes se basa en la comparación de la estatura y el peso con tablas de crecimiento que toman en cuenta la edad y el sexo. Esta comparación se conoce como percentil del índice de masa corporal por edad. El percentil del IMC por edad de un niño o adolescente muestra cómo se compara el IMC de

ese niño con el de otros niños de la misma edad. El percentil del IMC por edad se muestra en el Tabla 2. (Diseases and Conditions Index, 2010), (World Health Organization, 2000).

En 2006 y 2007 la OMS publico nuevas curvas de crecimiento para niños de cero a 19 años, elaboradas con datos de niños sanos, alimentados al ceno materno y de diversos países, por lo que se propone su uso en todas las poblaciones. El diagnostico de sobrepeso se hace cuando existe +1 desviación estándar del IMC para un determinado sexo y edad, y el de obesidad, con +2 desviaciones estándar. Las Referencias de la OMS, en su versión original, fueron empleados los puntos de corte de acuerdo a Puntaje Z, disponiendo también de curvas con percentiles y gráficos. El puntaje Z mide la distancia que hay entre el valor de la medición de una persona y el valor de la media (en los casos de distribución normal coincide con la mediana, es decir con el percentil 50). Cada unidad de Puntaje Z equivale a la diferencia en percentiles que se alejan a mayor o a menor distancia de la media en este caso del percentil 50. Si el valor es positivo significa que el valor de adiposidad es más alto (percentil 95) con respecto a la media de la población, mientras que si el valor de Z es negativo implica valores mas bajos con respecto a la media (percentil 5), posiblemente con diagnostico de desnutrición (Tabla 2) (WHO, 2008), (WHO, 2009), (Serralde y Olgúin, 2010) (Children's Nutrition Research Center, 2011).

<p align="center">Tabla 2. Percentil del IMC por edad</p>	<p align="center">Grafica z-escore IMC</p>								
<table border="1" data-bbox="345 1329 829 1549"> <tr> <td align="center">< del percentil 5</td> <td align="center">< peso adecuado</td> </tr> <tr> <td align="center">Percentil 5 a < del percentil 85</td> <td align="center">Peso saludable</td> </tr> <tr> <td align="center">Percentil 85 a < del percentil 95</td> <td align="center">Riesgo de sobrepeso</td> </tr> <tr> <td align="center">Percentil 95 o ></td> <td align="center">Sobrepeso</td> </tr> </table>	< del percentil 5	< peso adecuado	Percentil 5 a < del percentil 85	Peso saludable	Percentil 85 a < del percentil 95	Riesgo de sobrepeso	Percentil 95 o >	Sobrepeso	
< del percentil 5	< peso adecuado								
Percentil 5 a < del percentil 85	Peso saludable								
Percentil 85 a < del percentil 95	Riesgo de sobrepeso								
Percentil 95 o >	Sobrepeso								
<p>Adaptado de: Diseases and Conditions Index (DCI)</p>	<p>Adaptado de: Children's Nutrition Research Center, 2011).</p>								

En cuanto a la acumulación de grasa, esta también puede ser un buen indicador de la severidad o tipo de obesidad, así si la acumulación es predominantemente en la parte superior del cuerpo, se considera obesidad central o androide, o si es en la parte inferior, se considera obesidad periférica o ginecoide. En la primera, comúnmente presente en los hombres, la grasa se acumula sobre todo en la cara, región cervical, tronco y región supraumbilical, y también aumenta de modo notable la grasa abdominal profunda (obesidad visceral). Este tipo de acumulación grasa es el que está ligado a las complicaciones metabólicas y cardiovasculares vinculadas a la resistencia a insulina. Por otra parte, en la obesidad periférica o ginecoide, más propia de las mujeres, la grasa se acumula en la parte inferior del cuerpo: región infraumbilical del abdomen, caderas, región glútea y musculo. La diferenciación entre estos dos tipos de acumulación adiposa tiene gran importancia desde el punto de vista clínico para poder valorar el grado de riesgo metabólico y cardiovascular vinculado a la acumulación adiposa.

Desde el punto de vista antropométrico, esta valoración suele hacerse mediante la medición del índice cintura/cadera (C/C). Valores superiores al percentil 90 de este cociente en la población estudiada representan un riesgo importante para la salud. En la actualidad existe una tendencia a utilizar sólo la circunferencia de cintura, valor más importante que el de la cadera, para valorar el riesgo de la acumulación central de la grasa. (Tabla 3) (Barbany Cahiz, 2006).

Tabla 3. Valores de riesgo según la distribución de la grasa corporal		
Índice de Cintura-Cadera	Hombres	Mujeres
	> 0.90	> 0.85
Circunferencia de la Cintura	> 102 cm	> 88 cm
Adaptado de: (Barbany Cahiz, 2006), (WHO, 2010).		

5. Comorbilidades Asociadas a Obesidad

La obesidad y los trastornos relacionados con la obesidad como la DT2, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, hoy en día son una epidemia a nivel mundial. La obesidad tiene como principal detonante un balance positivo de energía prolongado, es decir

demasiadas calorías ingeridas y las calorías quemadas muy pocas. A pesar de este principio que explica la base fundamental de la obesidad común en sus términos más simples, existe un complejo conjunto de interacciones fisiológicas para incrementar el peso del cuerpo fuera de su rango normal, sin embargo la obesidad no es simplemente un producto de la sobrealimentación y la falta de ejercicio. Interviene de igual forma la acumulación de grasa o la movilización de los lípidos de los depósitos de almacenamiento del tejido adiposo, la cual es controlada por una gran variedad de factores. Estos incluyen la regulación hormonal del apetito y la saciedad, la regulación de los niveles de glucosa, regulación del metabolismo, tamaño y actividad metabólica de los adipocitos. La perturbación prolongada en la regulación homeostática del metabolismo de la energía da como resultado el almacenamiento de triglicéridos y la hipertrofia del adipocito. El número de adipocitos es mayor en los individuos obesos, lo que implica aumento de la adipogénesis o hiperplasia que contribuye a incrementar la masa grasa. El incremento de la masa adiposa eleva el riesgo para el inicio o la progresión de una variedad de condiciones patológicas, incluyendo trastornos metabólicos. Estas condiciones constituyen enfermedades que pueden llevar a una muerte prematura. Si bien hay personas con obesidad, que en el aspecto metabólico no presentan grandes alteraciones (obesos metabólicamente sanos), a medida que se incrementa el peso corporal todos los individuos desarrollan padecimientos en los que la obesidad desempeña un papel determinante. Además de los mencionados al inicio de este tema se pueden incluir la exposición viral, dislipidemias, algunos tipos de cáncer, apnea del sueño, complicaciones respiratorias, estrés, e incluso alteraciones en la calidad de vida (tabla 4) (Grün y Blumberg, 2009), (Yach y cols. 2006), (López Torre., 2006), (Hossain y cols. 2007), (Garduño y García, 2010).

Tabla 4. Complicaciones de la Obesidad	
1	Aumento de mortalidad general
2	Factores de riesgo cardiovascular
	Alteraciones endocrinas:
3	<ul style="list-style-type: none"> • DT2 • Variaciones de crecimiento y desarrollo • Alteraciones de la secreción adrenal • Otras
4	Alteraciones respiratorias (hipoventilación)
	Alteraciones digestivas
5	<ul style="list-style-type: none"> • Litiasis Biliar • Hígado graso • Otras
6	Alteraciones nefrológicas
	Relación con neoplasias
7	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de útero y de mama • Cáncer de próstata • Cáncer de colon
8	Problemas durante la gestación
9	Alteraciones circulatorias
10	Aumento de riesgo quirúrgico

Adaptado de: López Torre., 2006

6. Tejido Adiposo: Órgano endocrino.

El tejido adiposo, se encuentra compuesto por células especializadas, denominadas adipocitos, que almacenan grandes cantidades de triacilgliceroles en forma de gotitas de grasa que ocupan casi totalmente la célula. Los adipocitos se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo: bajo la piel, alrededor de los vasos sanguíneos profundos y en la cavidad abdominal. Suelen representar un 15% de la masa de un hombre adulto joven, con aproximadamente un 65% de esta masa en forma de triglicéridos. En las personas obesas puede tener de 15 a 20 kg de triglicéridos depositados en sus adipocitos, lo que es suficiente para cubrir sus necesidades energéticas durante varios meses. Los adipocitos son metabólicamente muy activos y responden rápidamente a estímulos hormonales en coordinación metabólica con el hígado, el músculo esquelético y el corazón.

Como otros tipos celulares, los adipocitos tienen un activo metabolismo glucolítico, utilizan el ciclo del ácido cítrico para oxidar el piruvato y los ácidos grasos y realizan la fosforilación oxidativa mitocondrial. En periodos de elevada ingestión de glúcidos, el tejido adiposo puede convertir la glucosa (a través de la formación de piruvato y acetil-CoA) en ácidos grasos,

convertir los ácidos grasos en TG y almacenarlos como grandes glóbulos de grasa, aunque en los seres humanos la mayor parte de la síntesis de ácidos grasos tiene lugar en los hepatocitos. Los adipocitos también almacenan TG, que proceden del hígado (transportados en la sangre en forma de VLDL) y del tracto intestinal (transportados en los quilomicrones) (Nelson L. y Cox M. 2006).

Cuando aumenta la necesidad de energía, los AG almacenados en el tejido adiposo son hidrolizados por lipasas en el interior de los adipocitos para liberar los ácidos grasos, que pueden ser entonces transferidos, a través del torrente circulatorio, al músculo esquelético y al corazón. La liberación de ácidos grasos por los adipocitos se acelera en gran medida por acción de la adrenalina, que estimula la fosforilación dependiente de cAMP (monofosfato de adenosín) de la perilipina; esto permite el acceso de la triacilglicerol lipasa a los TG de la gotícula de lípido. (Nelson L. y Cox M. 2006).

En los mamíferos el tejido adiposo se divide en dos tipos: la grasa blanca y la grasa parda. **La grasa parda** presenta un menor número de células adiposas en comparación con el tejido adiposo blanco, se encuentra formada por adipocitos multilobulares con gran cantidad de mitocondrias que expresan cantidades elevadas de proteínas desacoplantes (UCPs), resulta de interés por su función principal: la termogénesis, que se basa en el desacoplamiento de la cadena respiratoria en las mitocondrias de sus células, lo que permite disipar la energía en forma de calor en gran medida para la adaptación al frío, responde más rápidamente a los estímulos del sistema nervioso, lo cual provoca la producción de calor, en lugar de la producción de ATP. Este tipo de tejido adiposo, de hecho, tiene un efecto protector contra la obesidad; en los humanos está presente en mayor medida en el feto y el neonato ya que al nacimiento es necesario la movilización de lípidos para aumentar la termogénesis tras la exposición al ambiente extrauterino, pero conforme pasan los años disminuye su cantidad, hasta casi desaparecer en la vida adulta (Rita Balistreri, 2010) (Cañete y Gil, 2007).

La grasa blanca, se encuentra constituida principalmente por triglicéridos, además de contener fibroblastos, células endoteliales, preadipocitos, y macrófagos. Constituye el principal componente del tejido adiposo del organismo adulto y la principal fuente de ácidos grasos libres, utilizados como sustratos de energía para la generación a través de la fosforilación oxidativa de trifosfato de adenosina (ATP). El tejido blanco se distribuye en

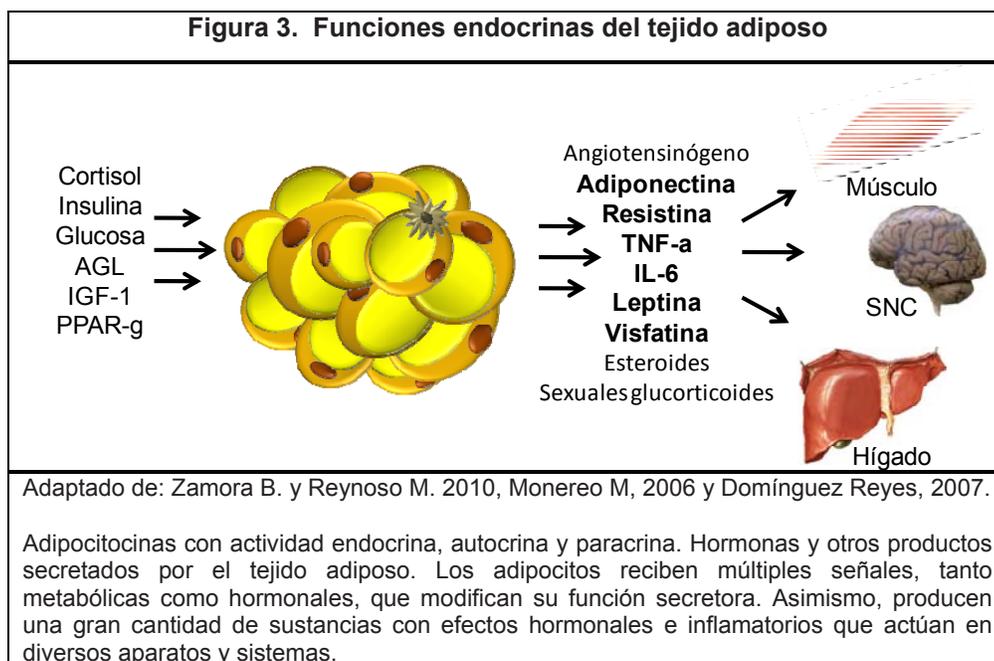
diferentes sitios del cuerpo, sus depósitos principales son intraabdominal en todo el epiplón, intestino y las zonas peri-renal, y subcutánea. El tejido blanco tiene relevancia en los humanos, pues cumple con múltiples funciones, está implicado en el control del metabolismo a través de la homeostasis energética, la diferenciación de adipocitos, y sensibilidad a insulina. Además, regula a la inflamación, a través de un mecanismo de control mediado por moléculas antiinflamatorias y la activación de vías inmunes, Además está implicado en el almacenamiento de energía, la protección mecánica de otros órganos y una función que ha cobrado más importancia en fechas recientes: la producción de señales que ejercen sus funciones regulatorias en otros aparatos y sistemas (Monereo M., 2006), (Zamora B. y Reynoso M. 2010), (Rita Balistreri, 2010), (Trayhurn P. y cols. 2006).

Tales señales son de distintos tipos, como las metabólicas, que influyen principalmente en la liberación de ácidos grasos no esterificados a la circulación en respuesta al ayuno – de modo específico, a la caída en las concentraciones de insulina – y que tienen un efecto en la activación de vías metabólicas en otros tejidos (hígado, músculo). Hay, asimismo, señales endocrinas, mediadas por hormonas proteínicas producidas en el adipocito (leptina, adiponectina, SRBP4, visfatina), con efecto en el hígado, el músculo y el sistema nervioso, entre otros. Hay que mencionar, además, las señales inflamatorias, que están mediadas por citocinas producidas por los propios adipocitos o por los macrófagos del tejido adiposo (TNF α , IL-6, IL-1, entre otros). Como sucede con otros órganos endocrinos, es difícil establecer un límite claro entre las funciones puramente endocrinas y la regulación inmunitaria. La producción de mediadores inflamatorios es de particular relevancia en los estados de adiposidad excesiva, ya que parecen desempeñar un papel importante en los mecanismos fisiopatológicos de los padecimientos que acompañan a la obesidad. Se cuenta con pruebas de la asociación de las complicaciones que subyacen a la obesidad como son la resistencia a la insulina y el desarrollo de la DT2 y la enfermedad cardiovascular (figura 3).

Los cambios en la masa adiposa suceden no sólo a expensas de modificaciones en el volumen de los adipocitos existentes (hipertrofia), sino también por variaciones en su número (hiperplasia). Estos cambios ocurren mediante el reclutamiento de células precursoras (células mesenquimatosas pluripotenciales y preadipocitos), que proliferan y, con los

estímulos adecuados, se diferencian en adipocitos, pudiendo disminuir la cantidad de estos por medio de la deslipidación y desdiferenciación o mediante la apoptosis.

El tamaño celular de los adipocitos es de trascendencia para su función, ya que la actividad secretora y la respuesta a los estímulos difieren entre los adipocitos grandes y los pequeños (Zamora B. y Reynoso M. 2010).



7. Funciones endocrinas del tejido adiposo (adipocitos): Adipocitocinas.

La evolución del conocimiento sobre las funciones del tejido adiposo ha conducido a que en la actualidad se considere a éste como un órgano endocrino. Hoy, se acepta que el tejido adiposo constituye un órgano metabólicamente activo, los órganos endocrinos son aquellos capaces de producir señales intercelulares dentro del organismo, ya sea localizadas o sistémicas. Estas señales se generan mediante la producción de distintas sustancias conocidas como adipocinas o adipocitocinas (hormonas secretadas por el tejido adiposo que tienen estructura molecular similar y se unen a receptores similares a los de las citocinas comunes), las cuales tienen efectos específicos en tejidos distantes anatómicamente del sitio

de producción. En general, los sistemas endocrinos controlan los procesos fisiológicos del crecimiento y la maduración, el metabolismo intermedio y la reproducción. Estos sistemas hormonales tienen una fisiología particular, que depende de la estructura química de las hormonas específicas (derivadas de aminoácidos, péptidos, proteínas, esteroides o derivados de vitaminas), lo que a su vez define los procesos de síntesis, secreción, transporte y mecanismo de acción en los órganos blanco. (Zamora B. y Reynoso M. 2010), (Domínguez R, 2007) (Argente y cols., 2006).

En el tejido adiposo vía los adipocitos producen una gran variedad de hormonas y citocinas que participan en el metabolismo de la glucosa (por ejemplo, la adiponectina, la resistina), metabolismo de los lípidos (ejem. la proteína de transferencia de esteres de colesterol CETP), la inflamación (ejem. TNF α , IL6), coagulación (PAI-1), la presión arterial (ejem, angiotensinógeno, relacionado a señalización de ingesta de alimentos (Leptina), relacionado con el metabolismo y la función de muchos órganos y tejidos incluyendo el músculo, hígado, vaso, y el cerebro. Se ha demostrado una correlación positiva de los niveles plasmáticos de adipocitocinas en relación al volumen de tejido adiposo, con excepción de adiponectina que muestra un comportamiento inverso (tabla 5) (Gideon R. 2008).

Tabla 5. Adipocitocinas

Adipocitocinas	Nombre	Efecto
LEP	Leptina	Consumo de alimentos
RETN	Resistina	Insulino resistencia, inflamación
AdipoQ	Adiponectina	Insulino resistencia, inflamación
Visfatina	Visfatina	Insulino resistencia
Omentina	Omentina	Insulino resistencia
Vaspina	Tejido Adiposo Visceral derivado de lepina	Insulino resistencia
Apelina	Apelina	Vasodilatación
CETP	Transportador de proteínas de esterres de colesterol	Metabolismo de lípidos
LPL	Lipoprotein lipasa	Metabolismo de lípidos
HSL	Hormona sensible a lipasa	Metabolismo de lípidos
FABP 4 (aP2)	Proteína de unión a ácidos grasos	Metabolismo de lípidos
PLIN	Perilepina	Metabolismo de lípidos
RBP4	Proteína de unión al retinol	Metabolismo de lípidos
ASP	Proteína estimuladora de acilacion	Metabolismo de lípidos
AT II	Agiotensina II	Presión sanguínea
ACE	Enzima convertidor de angiotensina 1	Presión
AGT	Angiotensinogeno	Presión
TNF-α	Factor de necrosis tumoral	Inflamación
IL-6	Interleucina 6	Inflamación
CRP	Proteína C reactiva	Inflamación
Adipsina	Adipsina	Inflamación
MCP-1	Proteína atrayente de macrófagos	Atracción de macrófagos
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular	Atracción de macrófagos
PAI-1	Inhibidor del plasminogeno	Fibrinolisis

Adaptado de: Gideon R. 2008.

Leptina en el tejido adiposo.

La Leptina es una hormona peptídica de 167 aminoácidos, de 16 kDA descubierta en 1994. En estudios de modelos murinos se ha observado que los animales deficientes de esta hormona presentan obesidad severa, además muestran defectos en la regulación de la temperatura corporal y problemas de fecundidad. Así mismo, se ha observado que las concentraciones de Leptina circulantes son proporcionales a la cantidad de tejido adiposo y

constituyen un reflejo fiel del estado nutricional. Por lo tanto, se ha concluido que la Leptina es una hormona responsable de las señales que se relacionan con el equilibrio energético y saciedad, más que ser un simple inductor de pérdida de peso (Rita Balistreri, 2010), (Sánchez Muñoz y cols. 2005), (Argente y cols., 2006).

La Leptina actúa en el cerebro, específicamente en el hipotálamo y en diferentes tejidos periféricos, entre los que se encuentran el páncreas, el hígado, el tejido adiposo y el sistema inmunitario, esta hormona ejerce su función al unirse con su receptor (LepR) el cual abunda principalmente en el hipotálamo. Algunos estudios muestran que la mutación de los receptores de Leptina, en particular en el cerebro, conduce al desarrollo de la obesidad. En animales normales, el receptor de Leptina se expresa en abundancia en el núcleo arcuato del hipotálamo, que contiene neuronas sensibles a la Leptina, que expresan el neuropéptido Y (NPY), al péptido relacionado con la proteína agouti (AgRP) y a la proopiomelanocortina (POMC). Las neuronas que contienen a la POMC promueven el gasto energético y la pérdida de peso mediante su activación por Leptina, mientras que las neuronas que expresan al NPY y AgRP promueven la ingestión de alimentos y la ganancia de peso en ausencia de Leptina (Zamora B. y Reynoso M. 2010), (Gómez A. y cols. 2008).

Adiponectina en el tejido adiposo.

Es una adipocitocina secretada por los adipocitos maduros. La forma madura de la hormona tiene un peso molecular de 30 kilodaltons y está conformada por elementos estructurales que son muy similares a la proteína del complemento C1q (moléculas plasmáticas implicadas en distintas cascadas bioquímicas, potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de células incluyendo la apoptosis) y a la colágena. Es una proteína de 244 aminoácidos expresada casi de manera exclusiva en el tejido adiposo. Las moléculas de adiponectina tienden a asociarse para formar estructuras más complejas, forma trímeros que luego oligomerizan para constituir polímeros compuestos de 4 a 6 trímeros, hexámeros de peso molecular alto de 12 a 18 meros de adiponectina. Los niveles plasmáticos promedio de adiponectina en humanos son de 5-10 mg/mL. La concentración en sangre guarda una relación inversa con el IMC. Esta relación inversa es mucho mayor con la grasa visceral que con la grasa periférica subcutánea. Algunos estudios han encontrado que el factor de necrosis tumoral alfa ejerce una fuerte inhibición de la actividad promotora de la

adiponectina, lo que podría explicar la relación inversa entre la grasa visceral y los niveles circulantes de adiponectina (Domínguez R, 2007).

En estudios con roedores la administración de adiponectina exógena disminuye la masa grasa al estimular oxidación de ácidos grasos en el tejido muscular. Más aún, una mutación puntual de adiponectina que induce incremento en sus concentraciones circulantes mejora la sensibilidad a la insulina al disminuir la producción hepática de glucosa. En humanos, en estadios de obesidad las concentraciones de adiponectina se encuentran reducidas, y pueden incrementarse con la pérdida de peso. En concordancia con estudios en roedores, se ha observado que las concentraciones bajas de adiponectina favorecen la resistencia a la insulina, las dislipidemias y los fenómenos ateroscleróticos. Los mecanismos por los que la adiponectina ejerce efectos sobre la sensibilidad a la insulina han sido determinados paulatinamente e implican principalmente la activación de los receptores PPAR alfa, la modulación del estímulo de insulina, y la activación de la AMP cinasa.

Los efectos de la adiponectina están mediados por dos receptores (adipo R1 y adipo R2). Los receptores adipo R1 se localizan de modo predominante en el tejido muscular, mientras que los adipo R2 lo hacen en el hígado. Ambos causan fosforilación y activación de la adenosin monofosfato cinasa (AMPK), lo que lleva a una fosforilación de la carboxilasa de acetil CoA (Zamora B. y Reynoso M. 2010), (Rita Balistreri, 2010), (Domínguez R, 2007).

Resistina en el tejido adiposo.

La resistina es una hormona de 108 aminoácidos, secretada como trímero. Esta hormona inhibe la adipogénesis, pero, al mismo tiempo, su expresión aumenta durante la diferenciación de los adipocitos, lo cual parece indicar que la resistina podría actuar como una señal negativa de retroalimentación para reducir la formación de tejido adiposo. Se ha descrito en diferentes modelos genéticos de obesidad en roedores un aumento en las concentraciones plasmáticas de resistina (Taylor VH, y MacQueen GM. 2010).

Las evidencias científicas disponibles hasta la fecha sugieren que la resistina desempeña un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina en humanos, aunque no se ha logrado comprender del todo el mecanismo mediante el cual se induce la resistencia a la insulina, sorprendentemente, el tratamiento con resistina induce notablemente la expresión

de genes supresores de la señalización de citoquinas, un conocido inhibidor de la señalización de la insulina. Se ha observado que la resistina se correlaciona con marcadores de inflamación y es un predictor de enfermedad coronaria en humanos independientemente de la proteína C reactiva (Steppan CM y cols. 2005), (Gómez A. y cols. 2008), (Zamora B. y Reynoso M. 2010).

Visfatina en el tejido adiposo.

Proteína de 52 kilodaltons, sintetizada por células de la médula ósea, linfocitos, células del hígado y células del músculo esquelético. La fuente principal de visfatina es el tejido adiposo visceral. Los niveles plasmáticos de esta adipocitoquina correlacionan positivamente con la cantidad de tejido adiposo visceral determinado por tomografía computarizada. La Visfatina promueve el almacenamiento de triglicéridos en preadipocitos y estimula la adipogénesis. Desde hace años se le identificó como un factor promotor de las colonias de células pre-B que inhibe la apoptosis de los neutrófilos activados y se le ha vinculado con enfermedades inflamatorias. Se ha demostrado que la visfatina se une al receptor de insulina y lo activa, pero esta unión ocurre en un sitio diferente al de la insulina. Los estudios in vitro han demostrado una acción que mimetiza a la insulina. Así mismo, se ha visto que la administración de visfatina por vía intravenosa en ratones disminuye las concentraciones de glucosa. Los ratones deficientes de visfatina tienen un ligero incremento en las concentraciones de glucosa plasmática (Kamińska A y cols. 2010).

Citocinas y Quimiocinas en el tejido adiposo.

En el adipocito se producen diversas citocinas y quimiocinas. La asociación entre citocinas proinflamatorias, la obesidad y la diabetes se ha reconocido desde hace tiempo, pero la relación causa-efecto se ha descrito apenas en años recientes. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina 6 (IL6) son las citocinas más estudiadas, de las producidas por el tejido adiposo. La expresión de TNF α e IL6 se encuentra incrementada en los depósitos de tejido graso, y sus concentraciones circulantes aumentan en los sujetos con obesidad, condición que mejora con la pérdida de peso. Se calcula que el tejido adiposo contribuye con cerca de un tercio de la cantidad de la IL6 circulante, de la cual la grasa visceral genera más que la subcutánea. La IL6 se puede originar a partir de adipocitos y de los componentes del estroma vascular dentro del tejido adiposo; sin embargo la señal molecular final que sobre

regula su expresión en la obesidad aún se desconoce. Sus concentraciones son predictivas para el desarrollo de la DT2 y la enfermedad cardiovascular. Por otra parte, el TNF α ejerce una multitud de acciones biológicas en diferentes tejidos y especies, y muchas de estas acciones pueden perturbar la regulación del metabolismo energético. El TNF α regula la producción de algunos factores sintetizados en los adipocitos implicados en la captación y el metabolismo lipídico, incluyendo lipoprotein lipasa (LPL), la proteína transportadora de ácidos grasos 1 (FATP-1) y la acetil CoA sintetasa (ACS). El efecto neto del TNF α es disminuir la lipogénesis, es decir la captación de AGL y la síntesis de triglicéridos, y aumentar la lipólisis. Asimismo, el TNF- α también regula la formación de leptina, del PAI-1, de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2) y del transportador de glucosa dependiente de insulina (GLUT4), y podría desempeñar un papel regulador en la síntesis de proteínas G inhibitoras y de la perilipina. Además, el TNF α inhibe la diferenciación de los adipocitos y parece ser un factor importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina (Gil-Campos y cols. 2004).

UCPs en el tejido adiposo.

Las UCPs son proteínas de la membrana mitocondrial que se encuentran en diferentes tejidos. Desacoplan la cadena respiratoria de la función oxidativa, evitando que se produzca ATP, y disipando la energía en forma de calor. Cuando se requiere un aumento del gasto energético, estas proteínas aumentan su actividad. La UCP1 se produce principalmente en el tejido marrón, la UCP2 se expresa en diferentes tejidos de mamíferos, incluido el tejido adiposo, y la UCP3 se localiza fundamentalmente en el tejido muscular en humanos. En diferentes estudios se ha establecido un nivel de correlación negativo de estas proteínas con el IMC, por lo que se sugiere que en los obesos puede existir un gasto energético en reposo más bajo debido a que su actividad pueda estar más disminuida en la obesidad (Lowell et al, 2000).

PPAR en el tejido adiposo.

Los receptores activados de los peroxisomas (PPAR) de los cuales hay varios tipos como son los PPAR α , β , δ , γ 1 y γ 2, estos dos últimos son los que tiene más interés. Parece que para su activación requieren de ligandos como son los ácidos grasos libres. Los PPAR γ 1 y γ 2 son estimulantes de la adipogénesis y al unirse a los ácidos grasos poliinsaturados de

cadena larga estimulan la sensibilidad de la insulina y la disminución de la síntesis de lípidos, e intervienen también en la activación de la UCP1. En las personas obesas con resistencia a la insulina parece que la expresión de los PPAR γ 1 y γ 2 está disminuida y se correlaciona con valores bajos del sustrato del receptor de insulina y del transportador de glucosa dependiente de insulina (GLUT-4), mientras que estos no disminuyen en otros tejidos altamente termogénicos como el músculo. Hasta ahora se conocía que el 70% de la acción de la insulina en el metabolismo de la glucosa ocurría en el músculo. Sin embargo, estos resultados evidencian un papel regulador alternativo del tejido adiposo en la sensibilidad de la insulina (Hammarstedt et al, 2003).

II. ANTECEDENTES

1. Estrategias genéticas del estudio de la obesidad.

Actualmente se dispone de diversas estrategias para el estudio de la genética de obesidad, algunas de ellas son: el análisis de ligamiento y estudios de asociación.

El estudio del genoma ha sido valioso en la búsqueda de nuevas causas genéticas de un fenotipo particular. Un número variable de los marcadores a través del genoma puede usarse para determinar la segregación con el fenotipo de interés, a menudo en grandes linajes con los miembros afectados y no afectados. Sin embargo, si la vinculación con un determinado locus se encuentra, estas regiones pueden albergar muchos genes potencialmente importantes. El análisis de ligamiento ha sido el más exitoso para la asignación de genes responsables de enfermedades monogénicas. Hasta el momento, se han encontrado de un 2 a 4% de las mutaciones por esta estrategia para casos de obesidad de inicio temprano. Estos incluyen mutaciones en la Leptina, su receptor y el gen MC4R. El estudio de asociación se considera en general el enfoque más poderoso para el estudio de enfermedades complejas. La gran mayoría de los casos de obesidad son de forma poligénica, debido a los efectos acumulativos de las variantes comunes en un gran número de genes que interactúan con factores ambientales.

2. Estudios de genes Candidatos

Por su parte el estudio de genes candidatos que para fines de este trabajo es la estrategia utilizada, son genes que han sido previamente relacionados con los mecanismos que condicionan el desarrollo de la obesidad, es aquel que cumple con una serie de criterios, tales como su proximidad de un locus de rasgos cuantitativos, o que tengan un efecto fenotípico después de la manipulación genética (por ejemplo en modelos animales knock-out). Si un gen candidato parece prometedor en relación a los resultados derivados de estudios en modelos animales, en estudios in vitro y su asociación con el fenotipo de obesidad se examina en estudios de caso-control, además de estudios en familias, sin embargo, a diferencia de la obesidad monogénica, muchos genes y regiones cromosómicas contribuyen a definir el fenotipo de obesidad común. Los genes candidatos han sido implicados en una amplia variedad de funciones biológicas, tales como la regulación de la ingesta de alimentos, el gasto de energía, metabolismo de la glucosa y lípidos, desarrollo de

tejido adiposo. En algunas variantes de estos genes se ha demostrado la importancia de la interacción de estos polimorfismos con el medio ambiente.

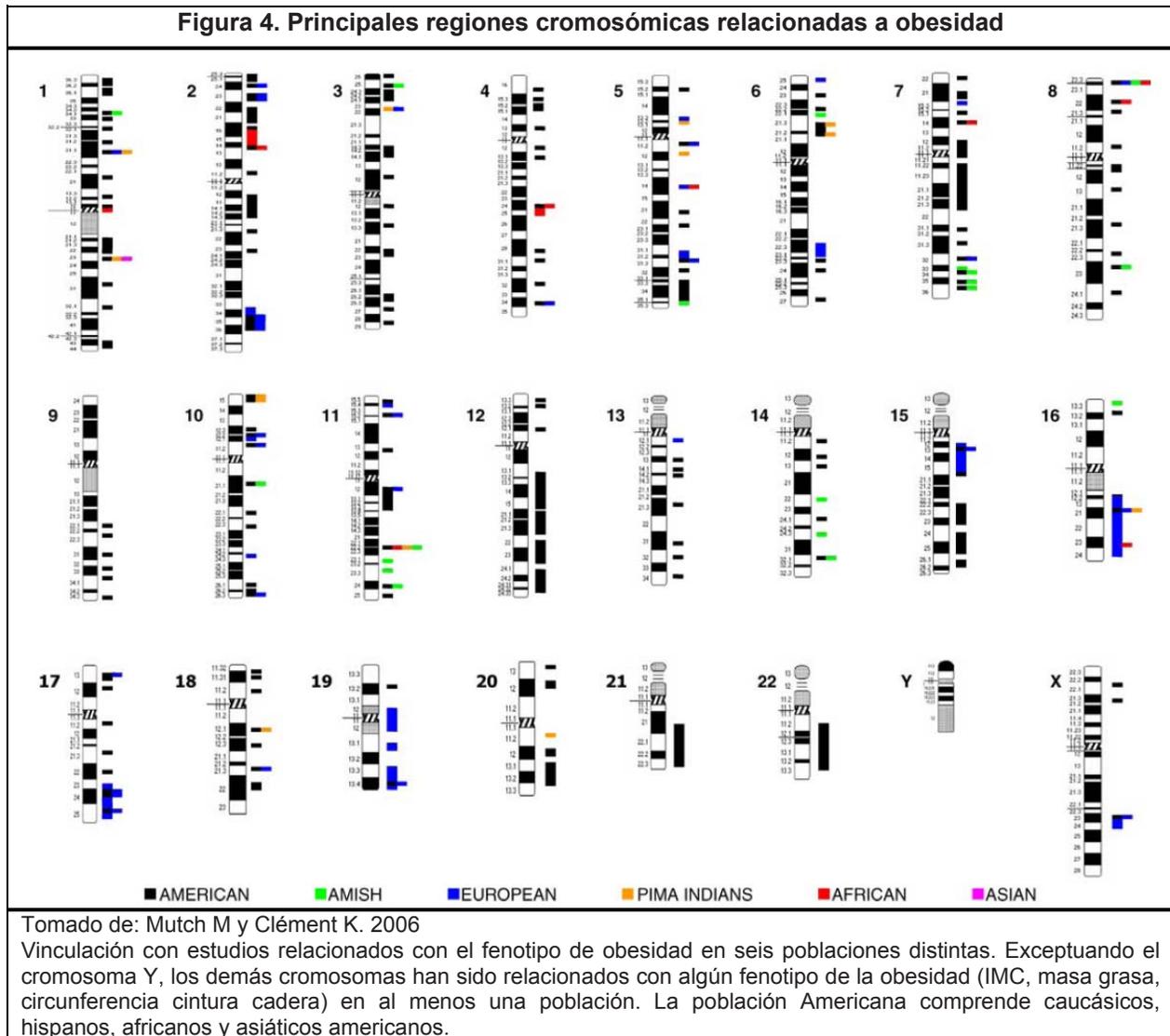
Tabla 6. Genes candidatos asociados en diferentes estudios				
Gen	Variante	Individuos	Resultados	Referencia
Asociación con Índice de Masa Corporal				
ADRB1	Arg389Gly	7677	No asociación	Gjesing y col. 2007
ADRB2	Arg16Gly	7808	No asociación	Gjesing y col. 2007
ADRB3	Trp64Arg	7605	No asociación	Gjesing y col. 2008.
BDNF	Val66Met	10109	Mayor IMC	Shugart 2009.
CNR1	26 SNPs	5750	rs806381,rs2023239 >IMC	Benzinou 2008
ENPP1	Thr92Ala	7342	No asociado	Grarup 2007.
ENPP1	Lys121Gln	5 863	No asociación	Grarup, 2007
ENPP1	Lys121Gln +3	8 676	No asociación	Lyon, 2006
ERRa	Pro116Pro	6 365	No asociación	Larsen, 2006
FAAH	Pro12Thr	5 801	No asociación	Jensen, 2007
IGF2	3 SNPs	5 000	No asociación	Heude, 2007
KLF7	4 SNPs	14 818	Pérdida de peso	Zobel, 2009
LTA	Thr60Asn	5 630	Aumento de circunferencia de cintura, pero no IMC	Hamid, 2005
MC4R	V103I	7 937	Menor riesgo de obesidad OR=0.69 p=0.03	Heid, 2005
NOS1AP	Rs7538490	16 913	No asociación	Andreasen, 2008
NPY2R	3 SNPs	5 971	Mayor riesgo OB (p=0.02)	Torekov, 2006
NPY2R	5 SNPs	8 000	No asociación	Campbell, 2007
PCSK1	N221D	13 659	Mayor riesgo a obesidad OR=1.34 p=7x10 ⁻⁸)	Benzinou, 2008
PKLR	Rs3020781	16 801	No asociación	Andreasen, 2008
PPARa	Leu162Val	5 799	No asociación	Sparso, 2007
PPARd	12SNPs	5 971	No asociación	Grarup, 2007
PPARg	Ala203Pr	7 790	Reducción riesgo p=0.004	Andersen, 2005
PYY	Arg72Thr	6 022	>riesgo sobrepeso p=0.02	Torekov, 2005
Adaptado de: Ruth J. F. Loos. 2009. Recent progress in the genetics of common obesity. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> Vol. 68 No.6 pp: 811–829.				

Tabla 7. Genes candidatos asociados o no asociados a IMC con respecto al numero de estudios.					
Gen	Variante	Estudios	Individuos	Resultados	Referencia
ADRB2	Arg16Gly	11	4 328	No asociación	Jalba, 2008
ADRB2	Glu27Gn	23	10 404	Mayor riesgo obesidad OR=1.5 p=0.02 asiáticos, indios americanos	Jalba, 2008
ADRB3	Arg64Trp	36	7 399	Mayor IMC OR=0.19 p=0.07	Allison, 1998
ADR3	Arg64Trp	97	44 833	Mayor IMC OR=0.26 p=0.001 japoneses	Kurokawa 2008
IL6	-174G-C	25	29 944	No asociación	Qi, 2007
LEPR	K109R	8	3 012	No asociación	Heo, 2002
LEPR	Q223R	9	3 263	No asociación	Heo, 2002
MC4R	Val103Ile	12	7 713	Menor riesgo Ob OR=0.69 p=0.03	Geller, 2004
MC4R	Val103Ile	25	29 563	Menor Riesgo Ob OR=0.80 p=0.015	Young, 2007
MC4R	Val103Ile	29	39 879	Menor riesgo Ob OR=0.80 p=0.002	Stutzmann, 2007
MC4R	Ile251Leu	12	11 435	Menor Ob OR=0.80 p=0.002	Stutzmann, 2007
PPARg	Pro12Ala	50	29 424	Mayor IMC 0.015	Tonjes, 2006
Adaptado de: Ruth J. F. Loos. 2009. Recent progress in the genetics of common obesity. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> Vol. 68 No. 6 pp: 811–829.					

3. Análisis de Ligamiento

Esta estrategia es utilizada para detectar regiones cromosómicas ligadas con rasgos cuantitativos (QTL, por sus siglas en inglés Quantitative Traits Loci) asociados a la obesidad (tal es el caso del IMC, la circunferencia de cintura, entre otros). El mapa genético de la obesidad humana resume los principales hallazgos obtenidos para la obesidad poligénica común; en el cual se reporta la existencia de 253 QTLs identificados en 61 escrutinios del genoma completo, y 52 regiones genómicas en las que se ubican QTLs asociados a la obesidad en al menos dos estudios (figura 4). Al igual que para otras enfermedades genéticas complejas, existe un número elevado de estudios de asociación que no han sido confirmados o replicados, aun y cuando las causas de falta de réplica son diversas, algunos de los principales problemas son: 1) El tamaño inadecuado de la muestra para estudios de asociación de genes con un efecto modesto 2) El desequilibrio de ligamiento entre las variantes causales y las variantes probadas en los estudios 3) Las interacciones gen-gen,

gen-ambiente 4) La heterogeneidad fenotípica y genética en las diferentes poblaciones, entre otras (Mutch M y Clément K. 2006), (Canizales- Quinteros, 2010).



A pesar de estas dificultades, a la fecha existen genes cuya asociación a la obesidad ha sido replicada en al menos 5 estudios. Estos genes incluyen miembros de la ruta leptina-melanocortina, citocinas proinflamatorias y proteínas desacoplantes.

4. Escrutinios Completos del Genoma (GWAS)

Un estudio de asociación del genoma es un enfoque que consiste en escanear rápidamente los marcadores genómicos de muestras muy grandes de individuos para encontrar variaciones genéticas asociadas con una enfermedad en particular. Estas observaciones pueden ser explicadas por la presencia de alelos de protección contra las enfermedades que contribuyen a la mortalidad de la población o la ausencia de los alelos que pueden predisponer a ciertas enfermedades. Con el fin de obtener una señal fiable, dado el gran número de pruebas que se requieren, las asociaciones deben demostrar un alto nivel de importancia para soportar las múltiples pruebas estadísticas. Se propone un procedimiento de análisis conjunto, que integre de forma eficiente la información de dos o más fuentes. Estos estudios son particularmente útiles en la búsqueda de variaciones genéticas que contribuyen a las enfermedades comunes y complejas (Mutch M y Clément K. 2006), (Beekmana M, y cols. 2010), (Tang H. y cols. 2010).

La búsqueda de genes para la obesidad a través del análisis completo del genoma ha sido exitosa, permitiendo la identificación de genes nuevos que contribuyen a la regulación del balance energético, tal es el caso del gen de la glutamato descarboxilasa 1 (GAD2), el miembro 14 de la familia 6 de transportadores de solutos (SLC6A14), y muy recientemente el gen inducido por insulina 2 (INSIG2). Sin embargo se destaca una variante poligénica identificada en el año 2007; la cual por sí misma tiene un pequeño efecto sobre el fenotipo, el gen asociado a masa grasa y obesidad (FTO), tiende a elevar el IMC aproximadamente en 0.4 kg/m² por riesgo de alelo. Los individuos homocigotos para el alelo de riesgo, modula el peso en promedio de 3 kilos más que los homocigotos para el alelo de protección. El SNP ha sido asociado en múltiples poblaciones entre ellas en la población mexicana. FTO es el primer locus asociado inequívocamente a adiposidad. Diversos estudios indicaron que el gen juega un papel en el control de la conducta alimentaria y el gasto energético (Villalobos-Comparán y cols, 2008), (Fawcett y Barroso, 2010) y (Scherag A y col. 2010).

La variante del gen FTO fue detectada en un estudio de asociación del genoma completo (GWAS), que han logrado identificar la correlación entre los SNP's en el genoma y la variación de los rasgos en una muestra de individuos, para identificar las variantes asociadas

reproducibles con rasgos complejos. Los GWAS han identificado variantes poligénicas adicionales. Hasta diciembre de 2009, las variantes poligénicas han sido confirmadas en un total de 17 regiones genómicas independientes. El estudio adicional de los efectos genéticos sobre la regulación del peso corporal humana debe detectar las variantes que explican una proporción mayor de heredabilidad. Con esto se han logrado desarrollo nuevas estrategias que pueden ayudar a anticipar el diagnóstico, tratamiento y prevención de la obesidad (Fawcett y Barroso, 2010).

III OBJETIVOS

Objetivo general

Valorar la contribución de 15 variantes de 13 genes candidatos asociados al desarrollo de obesidad en diferentes poblaciones.

Objetivos específicos

- Determinar si variantes previamente asociadas a obesidad en otras poblaciones pueden participar en el desarrollo de obesidad en población mexicana (diferente componente étnico y diferentes estímulos ambientales).
- Determinar la asociación de tales variantes a comorbilidades o parámetros bioquímicos relacionados con la presencia de obesidad.
- Determinar la importancia de estos genes o variantes desde etapas tempranas de la vida (análisis en población infantil).
- Obtener un conocimiento más amplio del componente genético de predisposición a obesidad en población nativa mexicana.

IV. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Planteamiento del problema

En este estudio se plantea evaluar la contribución tanto de variantes comunes como no-comunes de distintos genes que pudieran estar asociados a la obesidad en la población mexicana, para lo cual se propone el siguiente planteamiento en 3 etapas:

1. Tomado en consideración la hipótesis formulada por Pritchard (2001), la cual propone que “variantes comunes son causa de enfermedades comunes, como la obesidad”, se evaluará la contribución de las principales variantes asociadas a la obesidad previamente reportadas a través de un estudio de asociación caso-control (Obesos vs. Delgados). Estas variantes fueron seleccionadas por presentar al menos 3 estudios de asociación positiva a obesidad o a fenotipos relacionados en distintas poblaciones (Walley y cols, 2006).
2. La definición de posibles variantes funcionales se realizará considerando la presencia de la variante en sólo uno de estos grupos. Las variantes identificadas serán analizadas en una muestra de la población general para evaluar su participación en la modulación de rasgos cuantitativos como el IMC, así como en un análisis de asociación caso-control.

V. JUSTIFICACIÓN

Los cambios que el país ha experimentado en los últimos años y el proceso de transición epidemiológico por el cual atraviesa, explican el hecho que la malnutrición por exceso es ahora un problema de salud importante. La creciente urbanización y el desarrollo económico han producido cambio en las condiciones y estilo de vida, lo que ha generado modificaciones en la dieta y en los patrones de actividad física de la población mexicana, contribuyendo así al aumento de la prevalencia de la obesidad. De acuerdo a estimaciones hechas en la ENSANUT 2006 la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad para los adultos mayores a 20 años es de 73%, así mismo se observa una tendencia al incremento en la población infantil y adolescente debido a que poco más de un tercio de los niños en edad escolar y de los adolescentes presentan sobrepeso y obesidad (35% y 32.3% respectivamente), lo cual es alarmante debido a que las comorbilidades asociadas a la presencia de obesidad (DT2, dislipidemias) se presenta cada vez en etapas más tempranas de la vida, indicando que la exposición a un ambiente “obesogénico” contribuye de manera importante en el desarrollo de la patología, sin embargo no explica la gran variabilidad interindividual que se presenta en la susceptibilidad a la obesidad. Existen evidencias que indican que la acumulación de grasa corporal tiene una base genética, no sólo para las formas monogénicas de obesidad, sino también para la obesidad poligénica común. Estudios realizados en familias, gemelos idénticos, y de adopción apoyan la importancia del componente genético para obesidad. Estos estudios estiman que entre el 40-75% de la variación en IMC puede atribuirse a factores genéticos; sin embargo, la genética de la obesidad no es simple y raramente sigue un patrón de herencia mendeliano. La obesidad es un ejemplo importante de un fenotipo complejo, en el cual el rasgo surge como resultado de interacciones entre múltiples genes, así como factores conductuales y ambientales.

Los primeros datos acerca de las bases genéticas de la obesidad descifró parte del muy complejo sistema de señales neuroquímicas que regulan el apetito y el gasto energético, lo anterior permitió la identificación de genes involucrados en la regulación del apetito vía leptina-melanocortina, los cuales incluyen al gen de la leptina y sus receptores, el receptor de la hormona estimulante de α -melanocortina (MC4R), la proopiomelanocortina (POMC) y la pro-hormona convertasa-1. Esta vía de transmisión de información del tejido adiposo al

cerebro leptina-melanocortina, es una secuencia de reacciones bioquímicas altamente reguladas que permiten mantener al equilibrio entre la estimulación y la inhibición del apetito. Cualquier defecto en uno de los factores moleculares que participan en esta vía da como resultado una alteración de la homeostasis energética produciendo la obesidad.

El conocimiento de estos defectos génicos que se ubican principalmente en la regulación del apetito, y se caracterizan por obesidad severa con un inicio temprano, han sido de gran importancia no sólo para la identificación de los genes que ocasionan dichos fenotipos, sino también para proveer información adicional en los mecanismos moleculares que controlan el balance energético y la ingesta calórica, puntos clave en el desarrollo de la obesidad.

En base a lo anterior, se hace necesario el entendimiento de las bases moleculares y genéticas que predisponen al desarrollo de obesidad y de sus comorbilidades como DT2, dislipidemias o hipertensión, y que permitirán un mejor entendimiento de la fisiopatología de la misma con el fin de abordarla y resolver este problema de salud pública de una forma más objetiva contribuyendo al impulso de acciones preventivas y terapéuticas aplicables en los programas de salud pública con el fin de disminuir los niveles elevados en prevalencia de la obesidad y sus comorbilidades, lo cual representa un elevado costo económico en el tratamiento de las mismas.

Así mismo, es importante la identificación de variantes de secuencia en genes candidatos, debido al papel que juegan en la regulación de la ingesta y el gasto energético, que condicionan susceptibilidad a la obesidad y que pudieran estarse manifestando desde etapas tempranas de la vida (infancia y adolescencia), además de determinar su posible interacción con el aumento de las comorbilidades asociadas a obesidad de inicio temprano. Del mismo modo determinar la relación de la obesidad y sus comorbilidades con factores de riesgo modificables como dieta y ejercicio, lo cual daría una idea más global del problema y al mismo tiempo opciones viables para enfrentarlo desde etapas tempranas de la vida, logrando un mayor impacto en la búsqueda de estrategias dirigidas para la disminución en la prevalencia de esta patología.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS.

Fases del Estudio

Fase 1. Estudio de asociación caso / control

Individuos. En esta primera fase del estudio se incluyeron 873 individuos mexicanos mestizos no relacionados que no padecieran enfermedades crónicas (diabetes, cáncer); de los cuales 303 fueron sujetos delgados con un IMC >18 y <25 kg/m^2 y con edad mayor a 30 años (casos), 381 fueron sujetos obesos con un IMC >30 y <40 kg/m^2 y 189 obesos mórbidos con un IMC >40 kg/m^2 (controles). A todos los participantes del estudio se les aplicó un cuestionario aprobado por el Comité de ética de Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en donde se firmó una carta de consentimiento informado para la toma de una muestra de sangre periférica. Mediante el cuestionario se recolectó información general de los individuos como edad, sexo, talla, origen de padres y abuelos, antecedentes heredofamiliares patológicos y no patológicos, también se realizaron determinaciones de medidas antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera); Así mismo, se determinó el IMC dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros elevada al cuadrado, estableciendo el diagnóstico de obesidad en base a los parámetros establecidos por la OMS. La muestra de sangre periférica fue tomada con un ayuno mínimo de 8 horas, de dicha muestra se separó el suero y se realizó la determinación del perfil bioquímico.

Determinaciones bioquímicas. La determinación de parámetros bioquímicos se realizó por diversos métodos: la glucosa sérica se midió utilizando el método de la glucosa oxidasa; los niveles plasmáticos de colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) se midieron a través de métodos enzimáticos (Boehringer-Mannheim); los niveles plasmáticos de HDL se midieron usando ácido fosfotúngstico y Mg^{2+} ; los niveles plasmáticos de insulina se midieron por radioinmuno; las mediciones de leptina, adiponectina se realizaron por el método de ELISA. Todas las mediciones anteriores se realizaron en colaboración con el Departamento de Endocrinología y Metabolismo de Lípidos del INCMNSZ.

Selección de Variantes.

Las variantes a analizar fueron seleccionadas tomando en cuenta diversos criterios entre ellos:

- Numero de replicas de asociación a obesidad en otras poblaciones.
- Desequilibrio de ligamiento con otras variantes que se encontraran en el mismo gen.
- Frecuencia en México-Americanos superior al 5% (HapMap).
- alguna de ellas que confiriera cambio de aminoácido.

Seleccionando un total de 15 variantes localizadas en 13 diferentes genes a analizar (tabla 8).

Tabla. 8 Variantes analizadas								
GEN	SNP	UBICACION	SECUENCIA	FUNCION	AR	AA	CAMBIO AA	
ADR2B	rs1042719	5q31-q32	CGCAGGTCTTCTTTGAAGG CCTATGG[C/G]AATGGCTAC TCCAGCAACGGCAACA	Media la termogénesis inducida por dieta.	C	G	C/G	GLI315GLY
LEPR	rs1137101	1p31	AATCACATCTGGTGGAGTAA TTTTCC[A/G]GTCACCTCTAA TGTCAGTTCAGCCC	Regulación de tejido adiposo a través de efectos de saciedad	G	A	A/G	GLI223ARG
IL6	rs1800795	7p21	CACTTTTCCCCTAGTTGTG TCTTGC[C/G]ATGCTAAAGG ACGTCACTTGCACA	Relacionado con la inflamación	G	G	C/G	
RESISTINA	rs1862513	19p13.2	GCCTTCCCACCTCCAACAG GGCTCC[C/G]TCTTCATGT CCAGAGACTGGTCAGG	Secretada por adipocito. Metabolismo de glucosa	C	C	C/G	
UCP3	rs2075577	11q13	ATCCTCAAGGAGAAGCTGC TGGACTA[C/T]CACCTGCTC ACTGGTGAGGCCCTGG	Termogénesis. Regulación del gasto energético y metabolismo lipídico. Desacoplan la fosforilación oxidativa para la síntesis de ATP.	C	T	C/T o G/A	TYR210TYR
	rs1800849		CTTAGGATAAGGTTTCAGG TCAGCC[C/T]GTGTGTATAA GACCAGTGCCAAGCC					
ADIPOQ	rs2241766	3q27	GTTCTACTGCTATTAGCTCT GCCCGG[G/T]CATGACCCAGG AAACCACGACTCAAG	Oxidación de ácidos grasos, secreción de insulina. Modulación ingesta alimentos y gasto energético.	T	T	G/T	
PPARg	rs3856806 C161T		GACCTCAGACAGATTGTAC GGAACA[C/T]GTGCAGCTAC TGCAGGTGATCAAGA	Diferenciación del adipocito.	C	C	C/T	
UCP2	rs659366	11q13.3	CTGACCCGTCTGTGGGGG TAACTGA[C/T]GCGTGAACA GCCAACAAATTGGGCC	Termogénesis. Conserva el potencial de membrana disminuyendo la producción de EROS. Regulación de la función de células B.	C	C	C/T o G/A	
	rs660339		AAGTCAGGGGCCAGTGC GCTACAG[C/T]CAGCGCCCA GTACC GCGGTGTGAT					
ADRB3	rs4994	12p11.2	ACCTGCTGGTCATCGTGGC CATCGCC[C/T]GGACTCCGA GACTCCAGACCATGAC	Regulación de lipólisis y termogénesis.	T	C	C/T o G/A	TYR64ARG
ENPP1	rs1044498	6q22-23	GTGCTGTTCAGATGACTG CAAGGAC[A/C]AGGGCGACT GCTGCATCAACTACAG	Proteína transmembranal que participa en la homeostasis de fosfato.	C	C	A/C	LYS121GLY
FABP2	rs1799883	4q27	ATAAATTCACAGTCAAAGAA TCAAGC[A/C/G/T]CTTTTCGA AACATTGAAGTTGTTT	Metabolismo intracelular, transporte y oxidación de ácidos grasos	T	-	A/T o G/C	ALA55SER
GNB3	rs5443	12p13.3	GAGAGCATCATCTCGGCA TCACGTC[C/T]GTGGCCCTC TCCCTCAGTGGCCGCC	Señalización hormonal, regulación de presión sanguínea.	T	C	C/T	
NR3C1	rs56149945	5q31	TCCACCAATCCCGTTGGTT CCGAAA[A/G/T]TTGGAATAG GTGCCAAGGATCTGG	Actúa como factor de transcripción. Regulación de gluconeogénesis.	G	-	A/G	

AR: alelo de riesgo, AA: Alelo ancestral, Cambio AA: cambio de aminoácido.

Extracción de DNA genómico.

La obtención de DNA genómico se realizó a partir de leucocitos sanguíneos obtenidos por gradiente de densidad, se emplearon dos métodos de extracción: el método de fenol-cloroformo, previa digestión con proteinasa K y mediante el kit comercial (QUIAmp® 96 DNA BLOOD KIT) basado en el método de sales (Miller A, y cols. 1988). El procedimiento para la extracción utilizando el kit comercial es el siguiente: Se cargaron aproximadamente 200µL del botón de leucocitos de cada muestra en diferentes pozos de la placa, 20µL de proteasa QUIAmp® para la digestión de compuestos proteicos, 200µL de búfer AL QUIAmp® y se mezclaron vigorosamente por unos minutos, se incubaron a 70°C por 15 a 30 minutos, se agregaron 200 µL de etanol absoluto. Se paso el volumen total a la placa con columnas que se centrifugo a 3700 rpm por 12 min. Posteriormente se lavo la placa con las columnas con diferentes amortiguadores de lisis AW1, AW2 QUIAmp® y por último se adiciono 200µL de agua de grado molecular y se centrifuga a 3700 rpm por 4 minutos para lograr eluir el DNA de la membrana.

Calidad e integridad del DNA.

Para corroborar la integridad del DNA se realizó electroforesis en gel de agarosa al 1.5%, previamente teñido con bromuro de etidio (0.5 µL), utilizando TBE como amortiguador (Tris-HCl 0.9 M (pH=7), Acido bórico 0.9M, (NA2EDTA.2H2O 2.5mM); se utilizo azul de bromofenol (1 µL) al 0.05% como colorante. La migración se efectuó a 65 volts por 20 min, se observo en un transiluminador de luz UV (Sambrook y cols., 1990).

Para medir la concentración y pureza del DNA por µL de agua de cada una de las muestras, se realizó un análisis espectrofotométrico mediante lecturas a 260 y 280 nanómetros utilizando el equipo Nanodrop 2000c de Thermo Scientific®. Se consideró que las relaciones comprendidas entre 1.8 y 2.0 unidades de D.O.260 son las óptimas.

Genotipificación.

Se genotipificarón 15 variantes de 13 genes por el método KASP® de la empresa Kbioscience®, es un sistema de fluorescencia homogénea basada en el sistema de resonancia fluorescente de transferencia de energía (FRET) permitiendo la detección de

SNPs, utilizando una mezcla de competencia alelo específico PCR (KASPar) (Kbioscience, 2010).

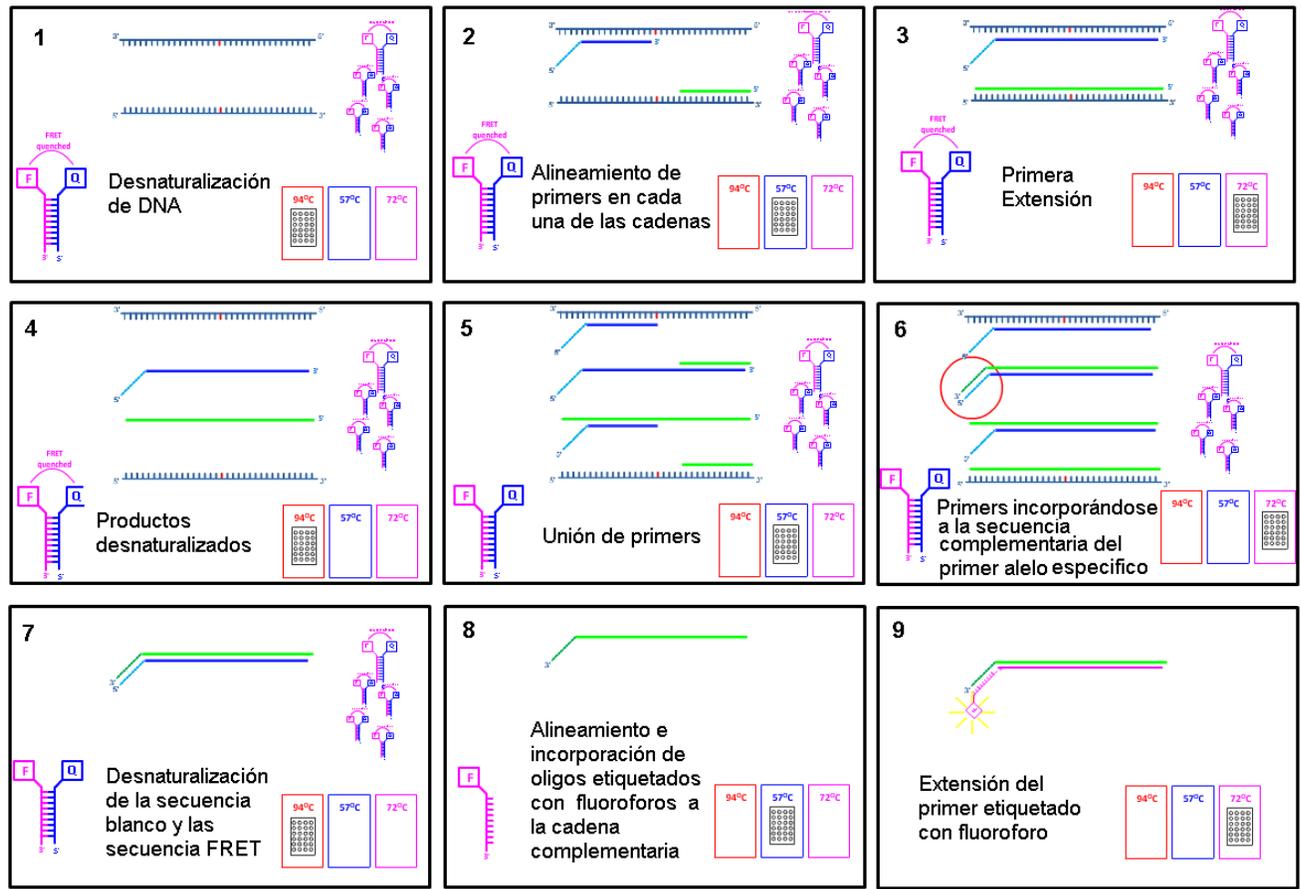
El sistema de determinación del genotipo KASP consta de dos componentes:

- El análisis de SNP específico (que es una combinación de tres iniciadores no etiquetados)
- La mezcla de reacción universal la cual contiene todos los componentes requeridos, incluyendo el sistema universal de reporteros y una taq polimerasa especialmente desarrollada.

Para llevar a cabo el método KASPar es necesario:

- Dos primer alelo específico (uno para cada alelo del SNP) cada primer contiene una secuencia única no etiquetada en el extremo 5'.
- Un primer común (reversa)
- Dos oligos etiquetados con fluoroforos en el extremo 5', uno etiquetado con FAM, y el otro etiquetado con el fluoroforo CAL naranja 560. Esas secuencias de oligos son diseñadas para interactuar con las secuencias de las colas de los primers alelo específico.
- Dos oligos con apagadores unidos a los extremos 3'. Esas secuencias de oligos son complementarias a los de los oligos etiquetadas con fluoroforos (y por tanto también complementarias a las colas de los primers alelo específico). Esos oligos apagados por tanto se unen a sus complementarios etiquetados con fluoroforos y toda la señal fluorescente es apagada hasta que se requieren (figura 5) (Kbioscience, 2010).

Figura 5. Método KASPar



Adaptado de: Kbioscience. KASP Genotyping. Quick Start Guide (Serial online) 2010. Disponible en: URL: www.kbioscience.co.uk.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS para Windows versión 15.0. Se determinó el equilibrio de Hardy Weinberg para determinar las diferencias en las frecuencias genotípicas y alélicas en las poblaciones estudiadas por medio de una prueba de χ^2 considerando significancia estadística a una $P < 0.05$. Para determinar la asociación de las variantes o genotipos con el estatus de obesidad se realizaron pruebas de regresión logística múltiple ajustada por género y edad.

Fase 2.

Individuos.

En la segunda fase del estudio se incluyeron 2,920 individuos mexicanos mestizos en al menos tres generaciones, no emparentados de población adulta, infantil, e indígena mexicana.

Población Adulta: Edad entre 30 y 65 años que no padecieran enfermedades crónicas (principalmente diabetes, cáncer). Este grupo consistió en 922 individuos captados de manera consecutiva con un IMC $\geq 18\text{kg/m}^2$ a $\leq 40\text{kg/m}^2$. De los cuales fueron agrupados en tres diferentes grupos de acuerdo al IMC.

- Controles: 303 individuos con un IMC $\geq 18\text{kg/m}^2$ y $\leq 25\text{kg/m}^2$.
- Obesos: 381 individuos con IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ y $\leq 40\text{kg/m}^2$.
- Obesos Mórbidos: 189 individuos con IMC $> 40\text{kg/m}^2$.
- No se incluyeron en el estudio a individuos con sobrepeso (IMC $> 25\text{kg/m}^2$ $< 30\text{kg/m}^2$).

Población Infantil: Adolescentes y niños captados en la convivencia de verano del sector salud de los años 2008 y 2009, en edades comprendidas de 6 a 15 años, el grupo fue constituido por 1,214 individuos.

Población Indígena: Comprende 817 sujetos no relacionados pertenecientes a 7 grupos étnicos (Nahuas, Coras, Seris, Quichwas, Totonacos, Mayas, Zapotecos), con edad mayor a 18 años. Todos nacieron y viven en sus comunidades y hablan su lengua nativa, al igual que sus padres y abuelos. Las muestras de sangre de estos individuos fueron tomadas con la autorización de las autoridades locales y con la ayuda de un traductor para el consentimiento informado.

A todos los individuos se les aplicó la metodología previamente expuesta.

VII. RESULTADOS

ETAPA 1.

DESCRIPCIÓN DE PARAMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS DE LA POBLACIÓN ADULTA CASO / CONTROL.

En la Tabla 1 se presenta una descripción de las principales características antropométricas y bioquímicas de la población incluida en el estudio comparando el grupo de sujetos controles (IMC $\geq 18\text{kg/m}^2$ y $\leq 25\text{kg/m}^2$) vs el grupo de sujetos obesos IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ y $\leq 40\text{kg/m}^2$ vs el grupo de obesos mórbidos (IMC $> 40\text{kg/m}^2$). Como era de esperarse las principales diferencias se observaron en los parámetros asociados a la obesidad (peso, cintura, cadera e IMC). Además de parámetros bioquímicos (glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, Insulina, entre otros) para cada uno de los rasgos al comparar entre los diferentes grupos analizados.

Tabla. 9 Principales características antropométricas y bioquímicas de la población de caso-control.

Variables	Controles	Obesos	Obesos	Obesos+	*P	**P	***P
-----------	-----------	--------	--------	---------	----	-----	------

Muestra	Mórbidos			Obesos			
	(N=455)	(N=393)	(N=214)	Mórbidos			
Talla	1.61±0.089	1.59±0.094	1.61±0.092)	1.61±0.092			
Peso	59.37±8.03	86.20±11.96	122.71±24.32	82.06±27.56	7.78E-160	6.76E-117	3.88E-147
IMC	22.78±1.88	33.64±2.78	47.29±6.85	31.74±9.92	2.20E-238	5.14E-158	7.45E-188
Waist	79.63±8.57	104.38±10.23	129.60±15.67	98.75±21.88	2.98E-138	1.00E-72	1.62E-139
Hip	95.04±5.72	113.87±8.27	135.87±9.36 (42)	104.72±13.66	6.22E-128	2.52E-90	8.95E-124
WHR	0.838±0.077	0.918±0.078	0.928±0.079 (42)	0.875±0.087	5.60E-35	0.0003	5.19E-35
Pas	112.36±15.89	125.95±19.84	127.96±15.98	120.54±18.85	6.31E-13	4.41E-09	2.98E-17
Pad	75.23±9.73	82.96±10.46	85.85±15.44	80.24±12.19	5.86E-20	5.87E-08	5.28E-22
Glucosa	93.98±25.58	110.47±41.56	106.18±29.99	102.53±34.00	8.78E-05	3.93E-01	8.94E-05
CT	202.76±41.38	209.58±41.82	190.65±39.22	202.87±41.65	8.76E-01	2.60E-02	7.52E-01
Creat	0.957±0.560	0.907±0.203 (296)	0.822±0.170 (57)	0.927±0.433	2.83E-01	7.33E-01	2.61E-01
Úrico	4.97±1.21	5.78±1.54 (296)	7.60±3.66 (56)	5.48±1.78	1.06E-15	8.00E-03	3.40E-16
TG	142.09±123.1	211.29±133.7	181.18±90.69	175.56±125.4	1.34E-08	3.70E-01	1.91E-23
HDL	51.57±13.42	42.77±10.59	40.68±10.02	46.13±12.71	6.19E-22	1.00E-04	1.19E-23
LDL	124.32±32.44	125.71±37.49	113.24±30.37	122.72±34.29	1.78E-01	2.20E-02	7.90E-02
APOA1	141.60±26.47	130.45±22.80	204.17±242.3	149.99±113.48	1.26E-08	1.19E-01	7.10E-09
APOB	104.29±31.07	116.94±28.41	111.11±26.62	110.24±29.77	1.00E-03	7.34E-01	2.00E-03
INSULINA	7.096±4.82	15.46±9.72	22.48±11.95	13.21±10.40	4.16E-33	1.13E-24	1.29E-36
LEPTINA	12.05±7.11 (193)	33.61±16.74 (124)	55.50±23.51 (107)	29.32±23.62 (424)	4.70E-49	6.43E-55	2.01E-44
ADIPOQ	12.38±6.03 (195)	10.85±5.15 (124)	10.06±7.83 (119)	11.31±6.42 (438)	1.30E-04	5.61E-01	1.30E-04

Pas - Presión arterial sistólica, Pad – Presión arterial diastólica, CT – Colesterol total, Creat – Creatinina, Úrico – Acido úrico, TG – Triglicéridos, HDL – Lipoproteínas de alta densidad, LDL – Lipoproteínas de baja densidad.

*P – Se analizo el grupo control vs el grupo de sujetos obesos.

**P – Se analizo el grupo control vs el grupo de sujetos obesos mórbidos.

***P – Se analizo el grupo control vs el grupo de sujetos obesos + sujetos obesos mórbidos.

Los datos se presentan como medias ± Desviación Estándar.

ANALISIS DE ASOCIACION CASO / CONTROL

En la primera etapa del estudio se analizaron 15 variantes previamente seleccionadas en relación al grado de obesidad. Al comparar el grupo de sujetos delgados vs todos los obesos (obesos grado 1 y 2 más obesos mórbidos) se encontró asociación de la variante rs2241766 en el gen de ADIPOQ ($P=0.013$) a la presencia de obesidad al analizar por modelo dominante, no se encontró asociación significativa con las otras variantes analizadas. Al comparar el grupo de sujetos delgados vs los sujetos con obesidad grado 1 y 2 se encontró una tendencia de la variante rs2241766 de ADIPOQ ($P=0.059$) al analizar por el modelo aditivo, así mismo al analizar la misma variante por el modelo dominante se encontró una asociación significativa a la presencia de obesidad ($P=0.007$); Sin embargo, ninguna de las otras variantes analizadas fueron asociadas a la presencia de obesidad. Al realizar un tercer análisis comparando sujetos delgados vs sujetos obesos mórbidos ninguna de las variantes analizadas fue asociada significativamente a obesidad (Tabla 10).

Tabla 10. Análisis de asociación Caso-Control

SNP	Cambio	GEN	Del vs Todos Ob		Del vs Obesos		Del vs Ob Morb	
			Padit	Pdom	Padit	Pdom	Padit	Pdom
1042719	Gly351Gly	ADRB2	0.383	0.765	0.369	0.864	0.624	0.727
1044498	K121Q	ENPP1	0.875	0.845	0.596	0.662	0.239	0.241
1137101	Gli223Arg	LEPR	0.733	0.698	0.894	0.776	0.55	0.633
1799883	Ala54Thr	FABP2	0.179	0.223	0.121	0.167	0.669	0.685
1800795	-174G/C	IL6	0.893	0.148	0.857	0.215	0.629	0.121
1800849	-55C/T	UCP3	0.192	0.242	0.113	0.177	0.722	0.674
1862513	-420C>G	RESISTINA	0.616	0.731	0.864	0.775	0.112	0.158
2075577		UCP3	0.87	0.585	0.894	0.637	0.947	0.264
2241766	-45T/G	ADIPOQ	0.114	0.013	0.059	0.007	0.843	0.192
3856806	C161T	PPARG	0.334	0.66	0.529	0.723	0.217	0.716
4994	TYR64ARG	ADRB3	0.284	0.614	0.282	0.694	0.405	0.54
5443	C825T	GNB3	0.512	0.682	0.189	0.405	0.473	0.719
56149945	N363S	NR3C1	0.216	0.216	0.475	0.475	0.129	0.129
659366	-866G/A	UCP2	0.388	0.342	0.61	0.53	0.207	0.218
660339		UCP2	0.338	0.407	0.45	0.486	0.279	0.4

ETAPA 2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN ADULTA

Características demográficas y antropométricas.

En la tabla se muestran las características demográficas y antropométricas de la población adulta mestiza incluida en el estudio, en la cual se puede observar que se incluyó un número de mujeres más alto que de hombres (908 vs 486). También se observaron valores significativamente más altos de circunferencia de cintura y del índice cintura/cadera en los hombres al compararla vs mujeres (99.05 ± 19.55 vs 95.38 ± 19.88 $p=1.20E-04$; 0.916 ± 0.072 vs 0.853 ± 0.079 $p=1.4398E-45$). Así, al analizar los parámetros bioquímicos se encontraron niveles significativamente más altos de creatinina, ácido úrico y triglicéridos en hombres al compararlos con las mujeres (1.076 ± 0.442 vs 0.858 ± 0.362 $p=9.0032E-18$; 6.53 ± 1.51 vs 4.94 ± 1.48 $p=2.0709E-56$ y 168.0 ± 112.42 vs 203.63 ± 150.31 $p=3.8114E-08$) (Tabla 11).

Tabla 11. Descripción general de la población de adultos

ADULTOS	Medias ± DE Mujeres	Medias ± DE Hombres	P	Medias ± DE Todos
IMC	31.05±9.02 (n=908)	30.03±8.66 (n=486)	0.062	30.69±8.90 (n=1393)
Waist	95.38±19.88 (n=905)	99.05±19.55 (n=484)	1.20E-04	96.66±19.84 (n=1389)
Hip	105.30±13.09 (n=716)	101.99±9.49 (n=397)	1.20E-04	104.12±12.04 (n=1113)
Whr	0.853±0.079 (n=716)	0.916±0.072 (n=397)	1.4398E-45	0.875±0.083 (n=1113)
Pas	119.83±18.99 (n=890)	120.36±16.41 (n=482)	0.015	120.02±18.12 (n=1372)
Pad	79.65±12.68 (n=890)	80.30±10.49 (n=482)	0.058	79.88±11.96 (n=1372)
Glucosa	102.02±34.93 (n=907)	100.89±29.05 (n=485)	0.759	101.63±32.99 (n=1392)
Colesterol	204.36±40.95 (n=907)	203.41±45.03 (n=484)	0.25	204.03±42.40 (n=1391)
Creat	0.858±0.362 (n=694)	1.076±0.442 (n=385)	9.0032E-18	0.936±0.406 (n=1079)
A. Úrico	4.94±1.48 (n=694)	6.53±1.51 (n=384)	2.0709E-56	5.504±1.67 (n=1078)
TGL	168.0±112.42 (n=907)	203.63±150.31 (n=484)	3.8114E-08	180.44±127.9 (n=1391)
HDL	48.04±12.69 (n=907)	40.91±10.20 (n=484)	1.7834E-23	45.55±12.36 (n=1391)
LDL	123.39±34.54 (n=853)	123.44±34.83 (n=449)	0.196	123.41±34.63 (n=1302)
ApoB1	110.50±41.82 (n=778)	116.50±29.19 (n=391)	0.001	112.51±38.16 (n=1169)
ApoA1	151.7± 105.42 (n=793)	136.06±88.76 (n=398)	0.016	146.48±100.3 (n=1191)
Insulina	12.60±9.29 (n=787)	12.61±10.56 (n=402)	0.892	12.61±9.73 (n=1189)
Leptina	32.06±20.98 (n=417)	13.62±15.84 (n=183)	2.2883E-24	26.44±21.31 (n=600)
Adiponectina	12.23±6.68 (n=428)	8.76±3.62 (n=187)	2.2783E-09	11.17±6.13 (n=615)

ETAPA 2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN ADOLESCENTES Y NIÑOS

Al analizar las principales características del grupo de adolescentes y niños se observó que tanto la circunferencia de cintura como el índice cintura/cadera fue significativamente más altos en el grupo femenino contra el grupo masculino (72.98 ± 11.49 vs 75.18 ± 12.75 $p=0.001$); Así mismo se observan valores significativamente más altos de niveles de glucosa en hombres al compararlos con las mujeres (87.42 ± 7.11 vs 87.42 ± 7.11 ; $p=4.8799E-10$) (Tabla 12).

Tabla 12. Descripción general de la población de adolescentes y niños

Adolescentes NIÑOS	Medias \pm DE Mujeres	Medias \pm DE Hombres	P	Medias \pm DE Todos
Talla	1.46 \pm 0.13 (631)	1.49 \pm 0.16 (566)		1.48 \pm 0.14 (1197)
Peso	47.57 \pm 15.05 (631)	48.99 \pm 16.43 (566)	0.033	48.24 \pm 15.72 (1197)
IMC	21.68 \pm 4.44 (631)	21.37 \pm 4.49 (566)	0.214	21.53 \pm 4.47 (1197)
Z-Score IMC	0.891 \pm 0.872 (628)	0.905 \pm 0.998 (563)	0.791	0.898 \pm 0.933 (1191)
Waist	72.98 \pm 11.49 (631)	75.18 \pm 12.75 (566)	0.001	74.02 \pm 12.15 (1197)
Hip	79.06 \pm 11.03 (292)	78.61 \pm 10.57 (267)	0.263	78.85 \pm 10.81 (559)
WHR	0.875 \pm 0.069 (292)	0.910 \pm 0.063 (267)	7.1099E-10	0.892 \pm 0.069 (559)
Pas per	59.32 \pm 18.34 (291)	61.67 \pm 19.59 (265)	0.149	60.44 \pm 18.97 (556)
Pad per	54.65 \pm 13.91 (291)	54.95 \pm 14.12 (265)	0.709	54.79 \pm 13.99 (556)
Glucosa	87.42 \pm 7.11 (639)	87.42 \pm 7.11 (575)	4.8799E-10	88.95 \pm 9.12 (1214)
CT	160.66 \pm 30.27 (639)	157.86 \pm 30.71 (575)	0.067	159.33 \pm 30.49 (1214)
TGC	114.94 \pm 66.20 (639)	110.74 \pm 80.54 (575)	0.008	112.95 \pm 73.35 (1214)
HDL	45.95 \pm 10.98 (639)	45.27 \pm 10.98 (575)	0.33	45.63 \pm 10.98 (1214)
LDL	94.84 \pm 25.29 (639)	93.27 \pm 25.23 (573)	0.27	94.09 \pm 25.26 (1212)
INSULINA	9.05 \pm 9.36 (285)	7.66 \pm 6.29 (268)	0.023	8.38 \pm 8.04 (553)

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN INDÍGENA

En el grupo analizado de la población indígena se incluyeron un total de 839 individuos de 18 años en adelante, de los cuales la mayoría fueron mujeres pertenecientes a 7 diferentes grupos étnicos de distintas regiones del país los cuales se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Población Indígena por grupo étnico y ubicación geográfica.

Indígenas	Mujeres	Hombres	Total
Mayas	72	36	108
Zapotecos	46	37	83
Coras	85	32	117
Nahuas	179	92	271
Totonacas	86	26	112
Quichwas	36	35	71
Seris	54	23	77
Total	558	281	839



En la tabla 14 se muestran las medias más las desviaciones estándar de las principales características antropométricas y bioquímicas de las poblaciones indígenas incluidas en el estudio. Se puede observar que las mujeres pertenecientes a poblaciones indígenas tienen un IMC significativamente mayor al de los hombres (27.28 ± 4.86 vs 25.85 ± 4.54 ; $P=1.3 \text{ E-}04$); así mismo las mujeres también tienen una mayor circunferencia de cadera al compararla con los hombres (101.7 ± 11.28 vs 97.56 ± 11.42 ; $p=4.9 \text{ E-}06$), sin embargo el índice de cintura cadera fue significativamente más alto en los hombres al compararlo con las mujeres (0.887 ± 0.066 vs 0.953 ± 0.082 $p=3.2 \text{ E-}27$). En cuanto a los parámetros bioquímicos se puede observar que tanto los niveles de creatinina, ácido úrico y triglicéridos fueron significativamente mayores en hombres al compararlos con las mujeres (0.769 ± 0.159 vs 0.950 ± 0.228 $p=4.32 \text{ E-}39$; 4.88 ± 1.09 vs 6.24 ± 3.59 $p=3.05 \text{ E-}16$ y 180.42 ± 96.8 vs 196.54 ± 129.8 $p=0.029$ respectivamente).

Tabla 14. Descripción general de la población de indígenas

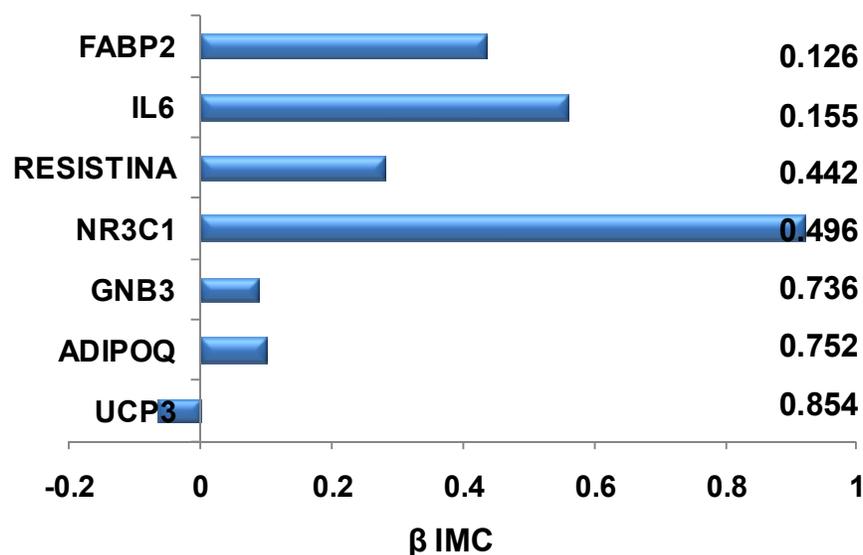
INDÍGENAS	Medias ± DE Mujeres	Medias ± DE Hombres	P	Medias ± DE Todos
Talla	1.48±0.08 (n=385)	1.59±0.08 (n=212)		1.52±0.10 (n=597)
Peso	59.64±13.93 (n=380)	64.43±17.97 (n=206)	2.80E-04	61.32±15.62 (n=586)
IMC	27.28±4.86 (n=547)	25.85±4.54 (n=276)	1.30E-04	26.80±4.80 (n=823)
Waist	89.36±12.63 (n=492)	91.31±14.87 (n=267)	0.053	90.05±13.45 (n=759)
Hip	101.7±11.28 (n=457)	97.56±11.42 (n=233)	4.93E-06	100.31±11.4 (n=690)
Whr	0.887±0.066 (n=457)	0.953±0.082 (n=233)	3.20E-27	0.909±0.078 (n=690)
Pas	125.9±23.19 (n=540)	128.63±23.28 (n=268)	0.067	126.87±23.24 (n=808)
Pad	72.41±12.07 (n=540)	74.0±12.11 (n=268)	0.028	72.94±12.10 (n=808)
Glucosa	115.67±56.0 (n=555)	107.88±41.89 (n=279)	0.054	113.06±51.83 (n=834)
Colesterol	188.9±79.04 (n=555)	181.00±58.65 (n=279)	0.076	186.32±72.92 (n=834)
Creat	0.769±0.159 (n=555)	0.950±0.228 (n=279)	4.32E-39	0.829±0.203 (n=834)
A. Úrico	4.88±1.09 (n=555)	6.24±3.59 (n=279)	3.05E-16	5.33±2.35 (n=834)
TGL	180.42±96.8 (n=554)	196.54±129.8 (n=279)	0.029	185.8±109.19 (n=833)
HDL	42.17±10.99 (n=555)	41.63±14.53 (n=279)	0.439	41.99±12.28 (n=834)
LDL	109.58±33.8 (n=506)	102.4±32.36 (n=247)	0.004	107.22±33.5 (n=753)
ApoB1	100.47±30.4 (n=285)	95.09±30.35 (n=167)	0.098	98.49±30.5 (n=452)
ApoA1	142.64±25.3 (n=286)	136.24±27.54 (n=167)	0.023	140.29±26.31 (n=453)
Insulina	13.63±10.23 (n=256)	12.83±11.45 (n=128)	0.509	13.36±10.65 (n=384)
Homa	3.63±2.8 (n=203)	3.14±3.62 (n=104)		3.47±3.14 (n=307)
Leptina	18.79±12.09 (n=102)	7.88±6.26 (n=40)		15.71±11.83 (n=143)
Adiponectina	10.79±4.19 (n=104)	10.83±5.42 (n=57)		10.81±4.65 (n=161)

FASE 2. ANALISIS DE ASOCIACION DE 7 VARIANTES EN POBLACION ADULTA, INFANTIL E INDIGENA EN RELACION AL IMC.

En la fase 2 del estudio se analizaron las variantes que en la primera fase (asociación caso-control) tuvieran valores de $p < 0.2$ de asociación a algún grado de obesidad (FABP2 rs1799883, IL6 rs1800795,, RESISTINA rs1862513, NR3C1 rs56149945, GNB3 rs5443,, ADIPOQ rs2241766, UCP3 rs1800849) en tres distintas poblaciones: 922 individuos adultos mexicanos > 18 años, 1181 niños entre 6 y 15 años y 817 individuos indígenas > 18 años.

Al analizar las variantes en población adulta ninguna se asocio significativamente a modular el IMC (Grafica 1)

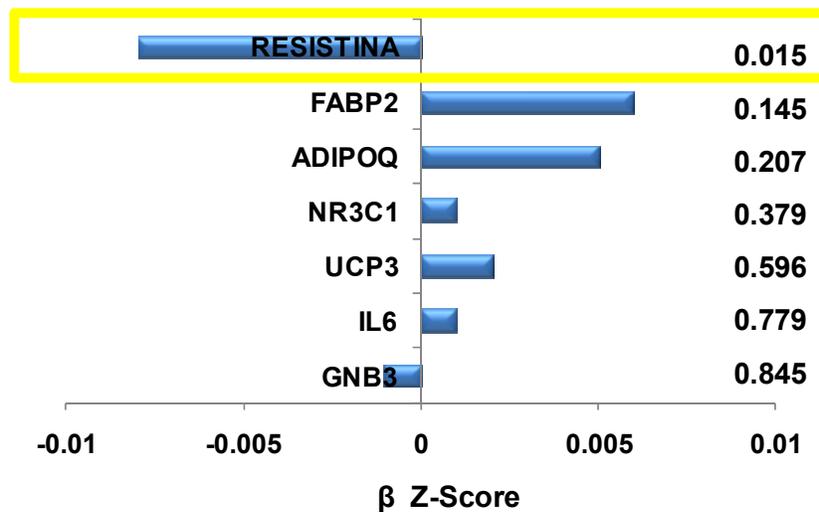
Grafica 1. Análisis en población adulta



*Prueba estadística: regresión lineal. Datos ajustados por genero y edad *P significativa ≤ 0.05 n=922*

Al analizar las variantes en población infantil el SNP rs1862513 del gen resistina fue asociada significativamente ($P=0.015$) a un menor Z-Score del IMC, Sin embargo, en lo que respecta a las otras variantes analizadas no se encontraron valores significativos de asociación a obesidad (Grafica 2).

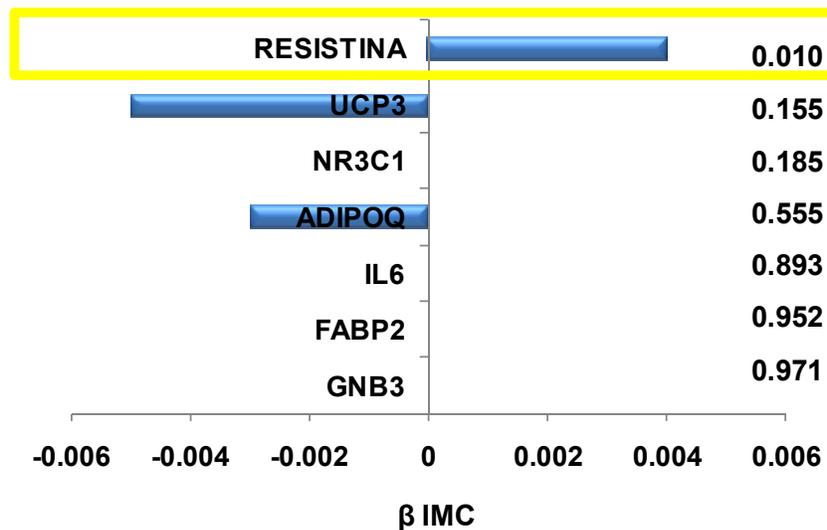
Grafica 2. Análisis población infantil.



Prueba estadística: regresión lineal. Datos ajustados por genero y edad *P significativa ≤ 0.05 n=1181 Z-score IMC fue calculado usando tablas CDC.

Al analizar las variantes en población indígena solo la variante encontrada en el gen de resistina fue asociado significativamente a un mayor IMC (P=0.010) y a igual que en la población infantil no se encontró asociación significativa en las otras variantes estudiadas (Grafica 3).

Grafica 3. Análisis en población indígena



Prueba estadística: regresión lineal. Datos ajustados por genero, edad y grupo étnico (n=817)

ANALISIS DE ADIPONECTINA

Así mismo se analizaron las frecuencias genotípicas en los tres diferentes grupos estudiados de la variante rs2241766 en el gen de ADIPOQ encontrando que el genotipo GG fue mas frecuente en el grupo de sujetos obesos grado 1 y 2 (5.1%) al comparar con sujetos delgados (0.7%) y obesos mórbidos (2.3%), (Tabla 15).

SNP	Genotipo	Controles N (%)	Obesos N (%)	Obesos Mórbidos N (%)
rs2241766	TT	191 (67)	236 (63.3)	118 (66.7)
	GT	92 (32.3)	118 (31.6)	55 (31)
	GG	2 (0.7)	19 (5.1)	4 (2.3)
45T>G	Total	285	373	177

Al analizar más detalladamente la variante rs2241766 de ADIPOQ se encontró una tendencia al comparar sujetos delgados vs obesos grado 1 y grado2 (P=0.059) por el modelo aditivo (TT vs TG vs GG); sin embargo al analizar por un modelo recesivo (TT+TG vs GG) se encontró asociación significativa (P=0.007) con un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad de 7.6 al ser homocigoto para el alelo G. Así mismo al comparar el grupo de delgados vs todos los obesos por el modelo recesivo se encontró asociación significativa a obesidad (P=0.013) con un factor de riesgo de asociación a obesidad de 6.2 al ser homocigoto para el alelo G (Tabla.16).

	Padit	RM	IC	Pres	RM	IC
Delgados vs obesos (obesos + mórbidos)	0.119	0.807	0.62-1.06	0.013	6.257	1.46-26.75
Delgados vs obesos	0.059	0.759	0.57-1.01	0.007	7.608	1.76-32.94
Delgados vs Mórbidos	0.843	0.963	0.66-1.40	0.192	3.131	0.56-17.39

P aditiva = TT vs GT vs GG; P recesiva = TT + TG vs GG

Análisis de la variante rs2241766 de ADIPOQ con parámetros bioquímicos y antropométricos.

Al analizar la variante rs2241766 de ADIPOQ en relación a los parámetros bioquímicos y antropométricos el alelo G se encontró asociado significativamente solamente a mayores niveles de TG al analizar por modelo aditivo o dominante (P=0.05y 0.024) (Tabla 17).

Tabla 17. Análisis de ADIPOQ con parámetros bioquímicos y antropométricos.					
	TT	GT	GG	P adi	P dom
Cintura	101.7 ± 21.2	100.9±20.3	108.5±20.1	0.676	0.926
Cadera	107.21±13.3	106.9±13.1	111.7±11.6	0.574	0.899
C/C	0.88±.08	0.88±0.08	0.9±0.1	0.857	0.466
Pas	121.5±18.8	124.1±20.05	123.8±20.1	0.082	0.063
Pad	80.8±12.6	82.3±11.9	80.6±12.4	0.202	0.118
Gluc	102.9±33.8	103.7±34	1.84±0.3	0.822	0.758
Creat	0.9±0.17	0.91±0.21	0.9±0.1	0.825	0.661
Úrico	5.4±1.29	5.27±1.41	5.7±1.0	0.611	0.376
Ct	212.3±140.4	207.03±43.4	197.9±30.7	0.433	0.480
Tg	177.4±112.2	198.4±132.5	185.4±161.1	0.050	0.024
Hdl	45.7±12.37	45.8±13.2	43.5±13.3	0.84	0.979
Ldl	122.7±42.15	119.3±38.2	112.5±35.5	0.141	0.196
Apoa1	153.0±123.5	146.6±109.2	166.1±187.1	0.794	0.616
Apob	113.0±31.8	113.2±27.3	106.4±19.9	0.669	0.900
Insulina	13.6±9.8	14.1±11.5	15.0±9.0	0.371	0.407

VIII. DISCUSION

Es bien sabido que el aumento en la prevalencia de la obesidad ha sido alarmante en las últimas décadas a nivel mundial, posiblemente a consecuencia de una rápida globalización, que nos ha llevado a cambiar hábitos en el estilo de vida, relacionados con la dieta y a una disminución en la actividad física. A su vez en la obesidad están implicados múltiples factores genéticos, aunados a un medio ambiente propicio para desencadenar la obesidad, lo cual aumenta el riesgo a padecerla, en particular en aquellos que son susceptibles debido a la aportación genética de los padres a los hijos. Los estudios en familias y gemelos han demostrado que los factores genéticos contribuyen entre un 40 a un 70% de la variación en el IMC. Debido a la heredabilidad relativamente alta de la obesidad, la búsqueda de genes de susceptibilidad a la obesidad sigue siendo por de más relevante, Sin embargo, al igual que otras enfermedades complejas su arquitectura genética y la naturaleza de la variación que la compone se encuentra poco comprendida. Durante los últimos 10 ó 15 años, se han reportado un número importante de variantes génicas asociadas a obesidad, pero sin embargo a la fecha son muy pocas las que han sido asociadas contundentemente, aun cuando la falta de replicas en diversas poblaciones puede ser debido a: 1) El tamaño inadecuado de muestra para estudios de asociación de genes con un efecto modesto, 2) El desequilibrio de ligamiento entre las variantes causales y las variantes probadas en los estudios, 3) Las interacciones gen-gen, gen-ambiente y 4) La heterogeneidad fenotípica y genética de las diferentes poblaciones, entre otros. A pesar de estas dificultades, a la fecha existen 22 genes cuya asociación a la obesidad ha sido replicada en al menos 5 estudios. Estos genes incluyen miembros de la ruta leptina-melanocortina, citocinas proinflamatorias y proteínas desacoplantes. La identificación de dichos genes, se ha basado en tres estrategias principales, el estudio de genes candidatos, los estudios de ligamiento y recientemente los estudios de asociación del genoma completo (GWAS). Sin embargo el abordaje de los genes candidatos que fue la estrategia utilizada en este estudio, tiene sus ventajas frente a las otras dos estrategias debido a que sigue una hipótesis definida, se basa en la comprensión de la biología y la fisiopatología que subyace a la susceptibilidad de padecer obesidad. Esta estrategia se basa en la evidencia de que los genes juegan un papel en la regulación del balance energético, demostrado en modelos animales, o en formas monogénicas de obesidad, encontrando pruebas de asociación con características relacionadas a la obesidad. Sin embargo, para muchos de los genes candidatos, al replicarse en estudios sucesivos se han encontrado datos inconsistentes ó incluso contradictorios al analizarse en

diferentes poblaciones con respecto a la población en que se encontraron asociados, siendo cotidiana esta asociación en la población caucásica. Por lo que de igual manera, es fundamental conocer si algunas de las variantes reportadas y localizadas en los genes candidatos pudieran estar participando, ya sea modulando o provocando la presencia de obesidad en la población mestiza mexicana en diferentes etapas desde la infancia, adolescencia y la edad adulta, además de la población nativa mexicana. Siendo de relevancia incluir diferentes grupos de edad debido a que la presencia de obesidad en edades tempranas puede estar confiriendo mayor riesgo de presentarse con mayor severidad al llegar la adultez, lo anterior considerando lo publicado por Gordon Larsen y colaboradores en el año 2010, en una cohorte de 8,834 individuos, los que tuvieron un seguimiento de los 12 a los 33 años de edad, en el cual realizaron 3 mediciones, comenzando en el año de 1996 donde identificaron 79 adolescentes con obesidad mórbida de los cuales 60 se mantuvieron con el mismo diagnóstico al llegar a la adultez, y para el año 2009, 703 que no tuvieron obesidad mórbida cuando eran adolescentes, desarrollaron obesidad severa al ser adultos. Los adolescentes obesos, fueron más propensos a desarrollar obesidad severa en la adultez temprana, que aquellos con peso normal o sobrepeso, habiendo variación por género, raza y etnia.

Así mismo, se ha determinado en estudios previos publicados por nuestro grupo de investigación que variantes identificadas en otras poblaciones, principalmente de origen caucásico como lo es FTO pueden tener una participación importante en el desarrollo de obesidad en nuestra población y que estas variantes pueden conferir un riesgo importante para el desarrollo de obesidad desde la infancia; es por ello que resulta relevante determinar si variantes que previamente han sido asociadas a obesidad en otras poblaciones y que además se localizan en genes que por su función están implicados en el desarrollo de obesidad pueden ser consideradas factores de riesgo importantes para el desarrollo de obesidad en población mexicana. En el presente estudio se analizaron 15 variantes localizadas en 12 diferentes genes candidatos las cuales previamente habían sido asociadas a obesidad en diversas poblaciones en un estudio de caso control, y se encontró que solo cerca del 5% de las variantes analizadas en nuestro estudio parece estar relacionada significativamente a la presencia de obesidad en población mestiza mexicana, la falta de asociación de las variantes restantes probablemente se debe a que la muestra

estudiada es insuficiente, teniendo en cuenta que los estudios en los que fueron identificadas previamente tenían una población a analizar de un número considerable de individuos o a que el efecto de las variantes es tan pequeño que no puede ser observado con ese tamaño de muestra y por lo tanto su contribución al desarrollo de obesidad en nuestra población no sea relevante.

La variante Arg64Trp de ADRB3 es una de las primeras variantes genéticas para las cuales se reportó una asociación a obesidad. ADRB3 es un gen candidato obvio dada su función en la regulación de la lipólisis y termogénesis. Tras los primeros informes en 1995, más de 100 estudios han sido publicados, asociando el SNP Arg64Trp del ADRB3 con rasgos relacionados a obesidad, pero los resultados han sido inconsistentes. Sin embargo, un metaanálisis reciente en el que analizaron datos de 44,833 individuos, encontraron asociación significativa entre la variante Arg64Trp y el IMC en población asiática del este. Los portadores del alelo Arg64 tenían un IMC mayor (0.31 Kg/m^2) comparados con los homocigotos Arg64Arg. A pesar de los resultados encontrados, en el mismo estudio no se encontraron asociaciones de la variante con el IMC en población caucásica, lo cual es similar a los resultados de nuestro estudio en el que no encontramos diferencias significativas al analizar el grupo de sujetos delgados vs el grupo de sujetos obesos ($p=0.694$), por los resultados anteriores se decidió ya no analizar la variante en población adulta mestiza, infantil e indígena. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, esta variante fue asociada en un estudio anterior con un aumento en el IMC, masa grasa y circunferencia de cintura en un análisis de hermanos de origen mexicano (Kurokawa, 2008, Ichihara, 2008, Piérola, 2007), contrariamente a lo reportado en un estudio realizado en población brasileña en la que estudiaron las variantes ADRB3 Trp64Arg y GNB3 825C>T no encontrando asociación de las variantes con el IMC (Mattevi, 2006). Así mismo al analizar esta última variante en población danesa en un estudio caso control de 7,605 personas tampoco se encontró asociación a obesidad (Gjesing, 2008). Así mismo al día de hoy se ha documentado recientemente se ha publicado que a la fecha no hay pruebas de que la variante de ADRB3 se exprese y se traduzca en una proteína en el tejido adiposo humano, por tanto, el genotipo de ADRB3 no puede ser confiable para la evaluación del riesgo genético a padecer obesidad (Ichihara, 2008, Ruth J. F. Loos. 2009).

Siguiendo con los receptores adrenérgicos pero del tipo 2. El receptor beta-adrenérgico 2 (ADRB2) forma parte del sistema nervioso simpático que influye en las funciones metabólicas y cardiovasculares. Debido a esta función biológica, ADRB2 ha sido un candidato para el desarrollo de la obesidad y la hipertensión, sin embargo, ninguna asociación consistente con estas condiciones se han observado. en un estudio en cual analizaron al variante Gly351Gly, no encontraron asociación a un mayor IMC, grasa corporal, circunferencia de cintura, o niveles de ácidos grasos libres (Parque, 2008); Tales resultados son consistentes con los resultados de nuestro estudio debido a que no encontramos asociación significativa de la variante de ADR2B con ningún grado de obesidad ($p=0.383$).

Por otro lado, se ha reportado que sujetos homocigotos para mutaciones en el gen de leptina presentan obesidad severa de inicio temprano lo cual responde a tratamiento con leptina exógena. La ruta de señalización de la leptina regula un importante ciclo de retroalimentación para integrar la conducta alimentaria con las reservas de energía corporal y tiene aparentemente una función deficiente en estadios de obesidad crónica. La etiología de la resistencia a la leptina no es clara pero puede ser debida a alteraciones en el transporte de leptina en el cerebro o aun número anormal y/o afinidad a los receptores de leptina. Lo anterior resalta la importancia de los genes involucrados en esta ruta. Asi mismo, la alteración dirigida de genes involucrados en esta ruta en modelos animales (Lep, LepR, Pomc, Mc4r y Mc3r) resulta en una alteración en la susceptibilidad a obesidad, aunado a la evidencia existente del papel que juegan cada uno de esos genes en la obesidad en humanos. En un estudio se reporto que la variante rs1137101 (Gli223Arg) del gen del receptor de leptina se encuentra asociado con bajos niveles de leptina en plasma, así como con un mayor IMC, masa grasa, y la respuesta a la insulina a una prueba de tolerancia a la glucosa oral en mujeres posmenopáusicas de raza blanca (Ichihara, 2008). Asi mismo, en un estudio realizado en 745 individuos de la isla del pacifico se evaluó la participación de diferentes variantes del LEPR entre ellas la variante no sinónima Gli223Arg, encontrándose que los portadores del alelo 223Q, tenían un IMC significativamente mayor que los no portadores, teniendo un mayor riesgo a presentar obesidad (Furusawa, 2010). Heo y colaboradores en el 2002 analizaron los datos agrupados de nueve estudios sobre la asociación de tres alelos (K109R, Q223R y K656N) del LEPR con IMC y la circunferencia de la cintura en un total de 3,263 individuos no relacionados de diversos grupos étnicos

incluyendo afroamericanos, caucásicos, daneses, finlandeses, franceses de Canadá y nigerianos. Ellos concluyen que, aunque ciertos efectos genotípicos podría influir en algunas poblaciones específicas, no hubo pruebas estadísticamente convincentes de que alguno de los tres alelos LEPR se asocie con el IMC o CC en la población general. En otro estudio en población tunecina de la misma variante Q223R de LEPR con IMC, leptina en plasma y los parámetros de lípidos, en el que incluyeron muestras de 391 pacientes obesos y 302 sujetos de peso normal, describen una posible asociación de la variante con mayores niveles plasmáticos de leptina y un mayor IMC en los pacientes obesos (Ben Ali y cols 2009). En pobladores de Coimbatore en la India. Reclutaron 300 sujetos (150 diabéticos y 150 no diabéticos) con edades de 40-60 años. Realizaron la correlación del polimorfismo Q223R con las variables fenotípicas como IMC, índice CC, insulina y los niveles de leptina. Encontrando asociación del polimorfismo Q223R con las variables analizadas y especulan que los controles que muestran el mismo alelo pueden desarrollar diabetes tipo 2 en una etapa posterior debido a la alta frecuencia del alelo sin padecer obesidad (Murugesan, 2010). Así mismo, en una población española donde incluyeron a 806 niños y niñas de 12 a 16 años encontraron que la variante Q223R del LEPR se asoció significativamente con mayores niveles de leptina y mayor IMC sólo en las niñas, sugiriendo una influencia específica del género sobre este polimorfismo en las variables analizadas (Riestra y cols. 2010). Constantin y cols en el año 2009 evaluó tanto al SNP Q223R del LEPR como al SNP -2548 G>A del gen de Leptina en personas Rumanas, en sus resultados no mostraron diferencias significativas en el genotipo LEP y LEPR y frecuencias de los alelos entre obesos y no obesos. En un estudio de caso control en población española de 303 casos con obesidad (101 hombres y 202 mujeres) y 606 controles (202 hombres y 404 mujeres), no se encontró asociación entre el SNP -2548G>A de Leptina y obesidad (Portolés y cols 2006). A pesar del número de asociaciones positivas reportadas en la literatura de las variantes analizadas tanto en el LepR como en el gen de Leptina en relación a la presencia de obesidad, en nuestra población caso-control no logramos asociar la variante de LEPR Q223R, por ningún modelo al comparar sujetos delgados contra sujetos obesos grado I y II ($P_{\text{adit}} = 0.894$; $P_{\text{dom}} = 0.776$) y sujetos delgados contra sujetos obesos mórbidos ($P_{\text{adit}} = 0.550$; $P_{\text{dom}} = 0.633$). Por lo que asumimos que en nuestra población de estudio la variante Q223R del LEPR, no pueden ser considerada como factor de riesgo genético para el desarrollo de obesidad. Por su parte la variante -2548 G>A del gen de Leptina no pudo ser evaluada en nuestra población de

estudio debido a problemas en el diseño del mismo. Por lo anterior las variantes seleccionadas en los genes de leptina y su receptor no fueron contempladas para análisis posteriores en las otras poblaciones incluidas en nuestro estudio.

El gen ENPP1, también conocido como PC-1 (células plasmáticas-1), codifica para un inhibidor de la señalización de la insulina actividad tirosina quinasa. En consecuencia, ENPP1 se ha propuesto como un gen candidato para la resistencia a la insulina, la obesidad y la susceptibilidad a DT2. Sin embargo, también hay algunos resultados controversiales en las poblaciones asiáticas. Zhao y colaboradores en el año 2010, analizaron la variante K121Q, en 1,912 pacientes DT2 y obesos contra 2,041 sujetos controles, no encontrando asociación con DT2 o con obesidad. En una población de Bélgica, con una muestra de 1,078 personas obesas y 323 controles, no encontraron asociación de la variante de ENPP1 con obesidad e IMC (Peeters y cols 2009). Lyon y colaboradores en el 2006 realizaron un análisis del haplotipo que incluía la variante K121Q (rs1044498, rs1799774 y rs7754561) en 8,676 individuos de ascendencia europea, con y sin diabetes tipo 2, de los cuales 1,900 fueron obesos y 930 individuos delgados. Ellos concluyen que ni el polimorfismo K121Q ni el haplotipo de riesgo se asociaron significativamente con diabetes tipo 2 o con obesidad. Tanyolaç y colaboradores en 2008 en una población turca de 1,553 individuos, encontraron asociación de la variante K121Q con obesidad en el grupo masculino y no femenino. Al igual que el estudio realizado por Lyon mencionado anteriormente, esta variante localizada en el gen ENPP1 no parece jugar un papel relevante y no parece tener una función clara en el desarrollo de obesidad en nuestra población debido a que en el análisis de caso-control no encontramos asociación significativa a la presencia de obesidad al comparar el grupo de sujetos delgados vs el grupo de sujetos obesos (obesos grado 1, grado 2 y mórbidos) por los diferentes modelos ($P_{\text{adit}} = 0.875$; $P_{\text{dom}} = 0.845$).

Proteína Desacoplar 2 (UCP2) es un miembro recientemente identificadas de la superfamilia del transportador mitocondrial. Se idéntico y se clonó en 1997, este gen se expresa en muchos tejidos, incluyendo el tejido adiposo. Todos los miembros de esta superfamilia se encuentran en la membrana mitocondrial interna. UCP2 media la pérdida de protones de la membrana mitocondrial, libera energía almacenada dentro de la fuerza motriz de protones en forma de calor que en última instancia resulta en reducción de la síntesis de ATP. Por lo

tanto, el gen de la UCP2 es un gen candidato para la obesidad y la diabetes. Existe polémica en los efectos de un polimorfismo común en la posición -866 G/A del promotor UCP2, lo cual se ha demostrado en diferentes poblaciones y grupos étnicos. Este SNP ha sido estudiado en la población austriaca. Llegaron a la conclusión de que el alelo común de tipo salvaje G se asocia con menor expresión de ARNm en el tejido adiposo in vivo, reducción de la actividad de la transcripción in vitro y un aumento del riesgo de la obesidad en los seres humanos de mediana edad. Por otro lado se ha demostrado que la disminución de la expresión o función de UCP3 podría reducir el gasto energético y aumentar el almacenamiento de energía en forma de grasa. Algunos estudios han señalado la participación de UCP3 en la regulación de la homeostasis energética de todo el cuerpo, la obesidad inducida por aumento en la dieta, y la regulación de los lípidos como sustratos metabólicos.

Un número importante de estudios han arrojado datos sobre la asociación de las UCP2 y UCP3 la cuales intervienen en el control del metabolismo energético y la fisiopatología de la obesidad y sus comorbilidades. En un estudio realizado por Ochoa y colaboradores en una población de 193 niños y adolescentes obesos de origen español vs 170 controles en el que evaluaron el polimorfismo -866G/A (rs659366) de UCP2 y el -55C/T (rs1800849) de UCP3. No encontraron asociación significativa de polimorfismos de forma individual con la presencia de obesidad y en forma de haplotipo solo encontraron asociación de protección contra la resistencia a la insulina. Salopuro y colaboradores evaluaron en el 2009 en población finlandesa durante 3 años consecutivos a 507 personas con sobrepeso, en tal estudio, correlacionaron los parámetros antropométricos y bioquímicos con las variantes rs1726745, rs11235972 y rs1800849 del gen UCP3 que resulto asociado con colesterol y LDL al inicio del estudio. Las variantes analizadas rs659366, rs653529, rs15763 y rs1726745 se asociaron con obesidad abdominal en el análisis basal y en el análisis longitudinal. El haplotipo compuesto por los alelos rs659366-G, rs653529-A, rs15763-G y rs1726745-A se asoció con mayor circunferencia cintura cadera. En nuestro estudio analizamos 2 SNPs localizados en el gen UCP2 y 2 en el gen UCP3. Solo un SNP localizado en el gen UCP3 (rs1800849) mostro un valor de $P < 0.2$ al comparar el grupo de sujetos delgados vs el grupo de sujetos obesos (obesos grado 1, 2 y mórbidos) por lo cual fue considerado para analizarse posteriormente en población adulta, infantil e indígena para determinar si está

implicado en la modulación del IMC, sin embargo no encontramos asociaciones significativas al analizar la variante en las 3 diferentes poblaciones ($P=0.854$, $P=0.596$, $P=0.155$), por lo cual se puede sugerir que la variante no participa en el desarrollo de obesidad en nuestra población.

PPAR-gamma es un factor de proliferación de peroxisomas que funciona principalmente como regulador de la adipogénesis y es expresado en tejido adiposo, macrófagos y músculo donde regula el metabolismo de glucosa. Se ha reportado que la delección específica del gen PPAR-g es causa de resistencia a insulina en tejido adiposo y músculo. También se ha demostrado que PPAR-g contribuye a la utilización de la energía en la mitocondria mediado por la glicerol cinasa y las UCPs las cuales son transcripcionalmente reguladas por PPAR-g y además es un regulador en la acumulación de lípidos y por ende se ha asociado con aumento de peso corporal (Wagener y col 2010). Arashiro y colaboradores en el año 2003 estudiaron los efectos de la mutación Trp64Arg del gen del receptor adrenérgico beta 3 y la sustitución C161T del gen PPARg sobre la obesidad en niños japoneses. Los niños obesos con ambas mutaciones mostraron una concentración plasmática de leptina más alta que los que sólo tienen la mutación del gen del receptor adrenérgico beta 3 o la mutación del gen PPARg. Ningún efecto de estas mutaciones se encontró en las niñas. En otro estudio realizado por Rhee Incluyeron 253 mujeres coreanas, para el análisis de las variantes C161T y Pro12Ala del gen PPARg no encontrando asociación con la obesidad y concluyen que la disminución de C-HDL fue mayor en aquellos con el alelo T del polimorfismo C161T, sugiriendo que este polimorfismo podría tener un efecto protector sobre el perfil lipídico ateroesclerótico. En nuestro estudio analizamos la variante del gen PPARg y no se encontraron asociaciones significativas por los diferentes modelos al comparar el grupo de sujetos delgados vs el grupo de sujetos obesos ($P_{\text{adit}}=0.334$, $P_{\text{dom}}=0.660$), por lo tanto esta variante tampoco fue considerada para análisis subsecuentes ya que aparentemente no juega un papel relevante en el desarrollo de obesidad en población mexicana.

La interleucina 6 (IL6), es una citocina proinflamatoria secretada por el tejido adiposo, las células inmunes y los músculos, la cual puede acelerar los procesos inflamatorios. Se ha reportado que en humanos, el aumento de niveles circulantes de IL-6 se asocia con un mayor contenido de grasa visceral y obesidad. Lu Qi y colaboradores evaluaron la asociación

entre variantes genéticas de la IL-6 y la adiposidad, así como los cambios a largo plazo. El polimorfismo -174G>C se asoció con un mayor IMC y mayor adiposidad central. Otro estudio reciente realizado por Bouhaha Investigo dos marcadores genéticos de IL6-174G/C (rs1800795) y TNF-308G/A (rs1800629) con la finalidad de evaluar su efecto sobre DM2 y la obesidad en la población tunecina. La muestra del estudio incluyó 228 pacientes con DM2 y 300 controles sanos y encontraron que los SNPs IL6-174G/C y TNF-308G/A no están asociados con DM2 ($p=0.89$, $p=0.34$ respectivamente), ni con riesgo de sobrepeso ($p=0.86$, $p=0.12$ respectivamente) en población tunecina. En el análisis realizado por Huth y su equipo en 2009 se buscó aclarar si IL6-174G>C se asocia con los niveles de glucosa, concentraciones de IL6 y el IMC. Se recabó la información de 17 estudios donde evaluaron IL6 con DT2 e IMC en sujetos caucásicos. El análisis incluyó 9,440 personas no diabéticas, 7,398 personas que manifestaron no tener DT2 para la glucosa en ayunas o glucosa a las 2 horas, 24,117 con determinación de IMC y 5,659 con mediciones de niveles circulantes de IL6. Los portadores del alelo-C de IL6-174, tuvieron significativamente menores niveles de glucosa en ayunas (-0.091 mmol/L, $p=0.014$). No hubo evidencia de asociación entre la IL6-174G> C y el IMC o los niveles de interleucina 6. En conclusión los autores sugieren que los portadores del alelo C del polimorfismo IL6-174G>C tienen niveles de glucosa en ayunas por debajo del promedio, lo que corrobora los hallazgos previos del que tener dicho alelo confiere disminución del riesgo de DT2, pero no así a IMC. Qi en el 2007 junto con sus colaboradores determinaron los SNPs reportados que se encontraran en desequilibrio de ligamiento de IL6 en 2,255 mujeres sanas y 980 hombres sanos de dos cohortes prospectivas. También se realizó un meta-análisis sobre las asociaciones entre el polimorfismo -174G>C (rs1800795) y la adiposidad. En sus resultados el haplotipo de IL6 222211 (posición rs2069827, rs1800797, rs1800795, rs1554606, rs2069861 y rs1818879, fue consistente y significativamente asociado con una mayor circunferencia de cintura ($p=0.009$ en hombres, $p=0.0003$ en las mujeres) y el IMC ($p=0.01$ en hombres, $p=0.046$ en mujeres) en comparación con el haplotipo más común 111112. Los datos de este estudio en un meta-análisis de 26,944 personas no apoyan la asociación de manera importante entre el polimorfismo -174G>C, y la adiposidad. Ellos concluyen que sus datos obtenidos en dos grupos independientes indican que la variable del gen de la IL-6 se asocia significativamente con la adiposidad. Estas asociaciones tienen menos probabilidades de ser causadas por el polimorfismo -174G>C. Consistentemente con algunos reportes, en nuestro estudio al

analizar la variante -174G>C de IL6 al comparar el grupo de sujetos delgados vs el grupo de sujetos obesos encontramos valores de $P > 0.2$ ($P = 0.148$) al analizar por el modelo dominante. Debido al resultado encontrado esta variante fue analizada en estudios posteriores en población adulta, infantil e indígena, sin embargo, en ninguna de las poblaciones analizadas encontramos asociaciones significativas a un mayor IMC ($P = 0.155$ adultos, $P = 0.779$ niños, $P = 0.893$ indígenas), lo anterior sugiere que la variante analizada localizada en IL6 no participa en la modulación del IMC en población mestiza y nativa mexicana.

Las glucocorticoides están involucrados en el control de la conducta alimentaria, y se ha propuesto que los glucocorticoides y sus receptores podrían desempeñar un papel importante en la fisiopatología de los trastornos alimentarios y la obesidad. En un estudio determinaron si las variantes genéticas, como N363S (rs56149945), el exón 9- β (rs6198), ER22/23EK (rs6189-6190), y el sitio intrónico de restricción Bell (rs41423247) del gen NR3C1, se podrían considerar como factores de riesgo para el desarrollo de trastornos alimentarios y la obesidad en pacientes italianos. Se investigó la distribución de estos polimorfismos de nucleótido único en 572 pacientes italianos: 118 pacientes con anorexia nerviosa, 108 pacientes con bulimia nerviosa, 62 pacientes con trastorno por atracón, 177 no obesos, y 107 controles. Además, se analizaron sus posibles efectos sobre el IMC y en relación con diferentes características psicopatológicas. Existe una asociación significativa entre el SNP de nucleótido único rs56149945 (N363S) a mayor IMC, independientemente de la psicopatología alimentaria. Tales resultados sugirieron que el sistema glucocorticoide juega un papel importante en la genética de la psicopatología alimentaria, control de peso y balance energético. En otro estudio realizado por Roussel y colaboradores, analizaron el impacto de la variante N363S en los rasgos relacionados con la obesidad y la hiperglucemia en pacientes con DT2. La prevalencia de sobrepeso, IMC, fue mayor en los portadores del genotipo AG de la variante que los portadores del genotipo AA (100% vs 73%, $P = 0,003$). Por otra parte, el peso corporal medio y el IMC fueron mayores en aquellos portadores del genotipo AG en comparación a los homocigotos AA, aunque sólo el peso corporal fue significativamente diferente entre los grupos. Sin embargo, cuando sólo se analizó el grupo de hombres, encontraron valores significativos a un mayor IMC en los heterocigotos AG en comparación a los homocigotos AA: 30.0 ± 4.8 vs 27.3 ± 4.6 kg/m² (IMC Z-score $1.28 \pm$

1.38 vs 0.55 +/- 1.17, $p=0.035$). Por otra parte, no se encontró evidencia de una asociación de la variante N363S con los parámetros relacionados con la gravedad de la hiperglucemia y concluyen que el alelo 363S de la variante N363S de NR3C1 se asocia con la susceptibilidad al exceso de peso en sujetos con DT2. Al analizar la variante mencionada localizada en el gen NR3C1 en nuestro estudio de casos y controles encontramos valores de $P>0.2$ solo al comparar el grupo de sujetos delgados vs sujetos obesos mórbidos indistintamente del modelo utilizado para el análisis ($P_{\text{adit}}=0.129$, $P_{\text{dom}}=0.129$), por lo anterior esta variante se analizó subsecuentemente en las tres distintas poblaciones incluidas en la segunda etapa del estudio, sin embargo, no se encontró asociación significativa a modular el IMC en ninguna de las poblaciones ($P=0.496$ adultos, 0.379 niños, 0.185 indígenas), por lo cual la variante analizada en NR3C1 no parece ser importante para la modulación del IMC en población mexicana.

FABP2 humana es una proteína intracelular expresada exclusivamente en las células epiteliales del intestino delgado. FABP2 se cree que une a los ácidos grasos de cadena larga y es transportador en el citoplasma de las células intestinales. La proteína contiene un solo sitio de unión al ligando que se une no covalentemente a ácidos grasos de cadena larga con una alta afinidad. La sustitución Ala54Thr ocurre en una región de la molécula implicada en la unión del ácido graso. En estudios *in vitro* utilizando microcalorimetría demostraron que la forma de Thr54 de FABP2 tiene una afinidad dos veces más alta con los ácidos grasos de cadena larga (ácido araquidónico y oleato) que la forma Ala54. La mayor afinidad de unión de Thr54 podría alterar la velocidad de transporte de los ácidos grasos a través del epitelio del intestino y su posterior aparición en el plasma en respuesta a una comida alta en grasas. En un estudio realizado por Pérez Bravo y col. Se buscó valorar la contribución del polimorfismo Ala54Thr (FABP2) con la obesidad y la resistencia a la insulina en poblaciones aborígenes de Chile. Una muestra de 96 aymaras urbanos y 111 sujetos mapuche urbanos de entre 20 a 80 años fueron reclutados para este estudio de corte transversal. La frecuencia de los alelos de la variante Thr54 se estimó en 18.2% de sujetos aymara, que es uno de los más bajos reportados hasta la fecha. La frecuencia correspondiente en sujetos mapuche fue de 31.9% ($p < 0.002$). En cuanto a las asociaciones genotipo-fenotipo, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables antropométricas y metabólicas analizadas de acuerdo a los genotipos Ala54Thr. Después del ajuste por el IMC y las

variables metabólicas a través de un análisis de regresión logística, la asociación del polimorfismo FABP2 con el grupo étnico persistió (grupo mapuche: OR = 2.37, IC 95% 1,319-4,277, $p=0.004$) ellos concluyen que es poco probable que el polimorfismo Ala54Thr del gen FABP2 juegue un papel relevante en la resistencia a la insulina y la obesidad en grupos étnicos de Chile. En otro estudio realizado por Fisher en el 2006 incluyó 192 casos con DT2 y 384 controles de sexo y de edades similares. El análisis de regresión logística reveló que el IMC era un factor de confusión fuerte para la asociación de riesgo de diabetes entre las mujeres. Una vez ajustado por el IMC, la variante homocigota T54 se asoció significativamente con un riesgo reducido de diabetes tipo 2 en mujeres (OR = 0,24, IC 95%: 0,07 a 0,82), pero no en los hombres. Se sugirió que la variante T54 es un efecto modificador del IMC en las mujeres. Se concluye que el alelo T54 de FABP2 A54T se asocia tanto con un mayor IMC, pero a una disminución en el riesgo de DT2 en mujeres alemanas. En otro estudio realizado por Albala y su grupo, reclutaron a 33 mujeres adultas con obesidad ($IMC \geq 30$) y 30 mujeres adultas con peso normal ($IMC > 18.5$ y $< 25 \text{ kg/m}^2$) La glucosa, la insulina, la leptina, lípidos, y TNF-alfa se midieron en muestras de plasma en ayunas. Como resultados el alelo Thr54 fue más frecuente en las mujeres obesas que en las mujeres no obesas (47%vs3%, $p=0.08$). Entre las mujeres obesas, se encontró un aumento de las concentraciones de TNF-alfa al comparar el genotipo Thr54/Thr54 (30.0 +/- 7.1 pg/ml), ya sea con el genotipo Ala54/Thr54 (21.2 +/- 8.4 pg/ml) o el genotipo Ala54/Ala44 (20.1 +/- 7.0 pg/ml) ($p < 0.05$). Además, se encontró un aumento de la insulina plasmática en ayunas y de los niveles de leptina en los homocigotos Thr54/Thr54 en comparación con los otros genotipos ($p < 0.05$). Sus resultados sugieren que el polimorfismo Ala54Thr del gen FABP2 se asocia con obesidad y resistencia a la insulina. El efecto de este polimorfismo podría estar mediado por la producción elevada de TNF alfa. Así mismo, Endo, en el año 2001 investigó si el polimorfismo Ala54Thr del gen FABP2 se asocia con la presencia de obesidad y con dislipidemias en un grupo de escolares japoneses al analizar 370 niños con obesidad mórbida y 463 niños con peso normal. Las frecuencias alélicas no difirieron significativamente entre el grupo control y el grupo de obesos mórbidos, así mismo no hubo diferencias significativas al analizar las características metabólicas entre los dos grupos. Sus datos sugieren que el polimorfismo Ala54Thr del gen FABP2 no es un factor importante que contribuye a la obesidad y a la obesidad con presencia de dislipidemia en niños japoneses. De Luis y colaboradores, en 204 pacientes con diagnóstico de obesidad analizaron el

polimorfismo Ala54Thr del gen FABP2, antes y después de 2 meses de tratamiento con dieta hipocalórica. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a consumir un tipo de dieta, dieta I (dieta baja en grasa) o II (dieta baja en carbohidratos). Los resultados mostrados en aquellas personas portadoras del alelo salvaje (Ala54/Ala54) mostraron una disminución en el IMC, peso, masa grasa, circunferencia de cintura, índice cintura/cadera, presión arterial sistólica y diastólica, triglicéridos, colesterol total y niveles de insulina independientemente del tipo de dieta. En el grupo de personas con los alelos mutantes con la dieta tipo I (Ala54/Thr54 y Thr54/Thr54), también se mostró una disminución en el IMC, peso, circunferencia de la cintura y la masa grasa. Para las personas que consumieron la dieta tipo II con alelos de tipo mutante, los mismos parámetros que el grupo I disminuyeron y los niveles de glucosa, también. En el grupo de mutantes, IMC, peso, circunferencia de la cintura y la masa grasa disminuye. Sólo los niveles de leptina tienen una disminución significativa en el grupo salvaje con ambas dietas (dieta I: 30.7%, $p < 0.05$ y dieta II: 15.85%; $p < 0.05$). Ellos concluyen que las pérdidas similares de peso, están asociadas con diferentes cambios, dependiendo del genotipo de FABP2 con ambas dietas. La pérdida de peso está asociada con una disminución rápida en concentraciones de leptina sérica con una dieta baja en grasas. Por otra parte, en otro estudio realizado en población caucásica originaria de Grecia, Tavridou y colaboradores investigaron la posible asociación del polimorfismo A54T de FABP2 con DT2 y obesidad. Para esto incluyeron 242 pacientes con DT2 y 188 controles. De los cuales 172 fueron obesos y 258 no obesos. Del total de muestras, 218 sujetos fueron AA (50.7%), 175 sujetos AT (40.7%) y 37 sujetos TT (8.6%). De acuerdo con el modelo dominante, la frecuencia del genotipo AA fue significativamente menor en los sujetos obesos que en sujetos no obesos (43.0% vs 55.8%, $p = 0.009$). No se observaron diferencias significativas en los genotipos entre pacientes diabéticos y no diabéticos. De acuerdo con el modelo aditivo, la presencia del genotipo TT se asoció significativamente con la presencia de obesidad después de ajustar por edad, sexo, y la presencia de diabetes tipo 2 (OR 2.32, $p = 0.028$). Concluyen que este SNP puede estar confiriendo riesgo a desarrollar obesidad en la población griega. En otro estudio realizado por un grupo de investigadores mexicanos bajo el cargo de Martínez López en el año 2007, estudiaron el efecto del polimorfismo A54T del gen FABP2 con rasgos antropométricos y bioquímicos además del riesgo cardiovascular en 114 sujetos con enfermedad cardiovascular y obesos mexicanos. La frecuencia del polimorfismo fue de 39% para AA, el 54.8% para AT y 6.2% para TT. El grupo de AT/TT demostró un

aumento en el IMC, CC, niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL y VLDL, en comparación con los portadores de AA. Ellos concluyen que el polimorfismo del gen A54T FABP2 se asocia con riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos obesos. Contrariamente y a pesar del número de estudios de asociación positiva a obesidad de la variante A54T del gen FABP2, en nuestro estudio no encontramos valores significativos de asociación a obesidad en el análisis de casos y controles, sin embargo, encontramos un valor de $P > 0.2$ al comparar sujetos delgados vs sujetos obesos (grado 1, 2 y mórbidos) ($P_{\text{adit}} = 0.179$) solo por el modelo aditivo, por lo anterior esta variante fue considerada para ser incluida en la segunda etapa de nuestro estudio y determinar la posible participación de la variante en el desarrollo de obesidad desde la infancia y en la población nativa mexicana, para lo cual la variante de FABP2 fue analizada en población adulta, infantil e indígena mexicana, sin embargo, esta variante no parece modular el IMC en ninguna de las poblaciones analizadas ($P = 0.126$, $P = 0.145$, $P = 0.952$ respectivamente), y por tanto no parece ser una variante importante para el desarrollo de obesidad en nuestra población.

La resistina es una hormona peptídica producida por los adipocitos, según publicaciones realizadas en modelos animales dicen que está presente en altos niveles en suero de ratones obesos y puede estar implicada en la homeostasis de la glucosa a través de la regulación de la sensibilidad a la insulina. Varios estudios en humanos han encontrado asociaciones entre los polimorfismos en el gen de la resistina y la obesidad, la sensibilidad a la insulina y la presión arterial. Una asociación entre la variación en el gen de la resistina y la DT2 se ha reportado en algunos casos, pero a la fecha son contradictorios los estudios. En un estudio realizado por Conneely y colaboradores analizaron las variantes del gen de resistina con la DT2 y los rasgos relacionados en una muestra de pobladores de Finlandia. Para esto incluyeron 781 casos con DT2, 187 controles y 222 controles cónyuges, identificaron cuatro genotipos de un solo nucleótido -420 C>G, (utilizado en el análisis de esta tesis) de la región promotora, 156 C>T y 298 G>A del intrón 2, y 1084 G>A de la región sin traducir 3'. Encontraron que los SNPs no se asociaron significativamente con diabetes tipo 2. Sin embargo estos tres marcadores, el -420 C>G, 156 T>C y 298 G>A se asociaron con incremento de peso y presión arterial diastólica en los casos, un menor peso en los sujetos controles, y con niveles de insulina más bajos y una mayor sensibilidad de respuesta a la insulina en los cónyuges. Por otra parte, el alelo G 1084 se asoció a niveles más bajos

de colesterol HDL en ambos: casos y controles, el aumento de la presión arterial sistólica y circunferencia de cintura en los casos y una mayor respuesta aguda de insulina en los controles. Ellos concluyen que sus resultados se suman a la evidencia creciente de que la resistina se asocia con la variación en el peso, distribución de la grasa y la resistencia a la insulina. Partiendo de que la obesidad puede estar acompañada por un mayor número de alteraciones metabólicas, en algunos casos y que la homeostasis metabólica se encuentra bajo el control de factores genéticos que subyacen a la expresión de adipocinas, Bik y colaboradores tuvieron como objetivo en el año 2010 comparar las concentraciones séricas y polimorfismo en los genes de adiponectina y resistina, en mujeres polacas con sobrepeso u obesidad. En su estudio incluyeron a 265 mujeres con un IMC por encima de 25kg/m² (140 metabólicamente sanos y 125 con síndrome metabólico) y 104 mujeres no obesas como grupo control. Los polimorfismos del gen de la adiponectina gen (276 G/T; 11377 C/G; 11391 G/A) y el gen de la resistina (420 C/G, 62 G/A, 537 A/C) se analizaron mediante ensayos de genotipificación. En sus resultados encontraron altas concentraciones de adiponectina sérica total y menores niveles de resistina en pacientes metabólicamente saludables en comparación con los diagnosticados con síndrome metabólico. No se encontraron diferencias de adiponectina de alto peso molecular en el suero. En las concentraciones de resistina no se observaron diferencias entre personas con sobrepeso u obesidad, metabólicamente sanas y peso normal. Ninguna asociación de los polimorfismos investigados y la presencia de síndrome metabólico se observó en mujeres con sobrepeso u obesidad. Ellos concluyen que la evaluación de la adiponectina total en el suero parece ser prometedora para distinguir los sujetos con obesidad que se someten a un diagnóstico para evaluar el síndrome metabólico. Por otra parte, la evaluación de la matriz de adipocinas puede ayudar a seleccionar a los pacientes con mayor riesgo de alteraciones metabólicas que se asocian con enfermedades graves. Norata y colaboradores investigo la asociación de la variante -420 C/G con el síndrome metabólico, la obesidad, infarto de miocardio y enfermedad renal. En una primera etapa estudiaron 1,542 sujetos del estudio PLIC (una base de cohorte poblacional de Italia). Los portadores del genotipo GG mostraron una mayor prevalencia de obesidad y síndrome metabólico, así como el aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, IMC, presión arterial diastólica y sistólica y el riesgo cardiovascular (P <0.05 para todos). Después determinó la presencia de la variante -420 C/G de resistina en un estudio caso control que incluyó a 300 sujetos con infarto de

miocardio y 300 controles de la misma edad y sexo, estudiaron la participación del SNP -420 C/G en 88 pacientes con disfunción renal leve a moderada. Sus datos sugieren que la presencia del SNP -420 C/G del gen de la resistina se asocia con aumentó de la obesidad y el síndrome metabólico, aunque no es diferente en los sujetos con alto riesgo cardiovascular, tales como pacientes con infarto de miocardio o en pacientes con disfunción renal en comparación con los controles. Beckers y colaboradores en este estudio, se investigaron si los polimorfismos en la resistina están involucrados en el desarrollo de la obesidad en una población femenina belga. Seleccionaron tres SNP; rs1862513 rs3745367, y rs3745369 y se comparó su genotipo y las frecuencias alélicas entre las pacientes obesos (n=541) y los individuos control (n=235). Este análisis no mostró asociación con la obesidad ni con ninguna de las variantes ni con los haplotipos de estos SNPs. Por otra parte, también se investigaron si estas variantes tienen una influencia sobre el IMC. Tras el análisis de Kruskal-Wallis, se encontró que no hubo diferencias en el IMC entre los genotipos para las 3 variantes. En conjunto, estos resultados sugieren que estas variantes en la resistina no están asociadas con la obesidad en la población femenina. Consistentemente con el último estudio mencionado, en nuestro estudio de asociación de caso control no encontramos asociación significativa con ningún grado de obesidad, sin embargo, encontramos valores de $P > 0.2$ al comparar el grupo de sujetos delgados vs el grupo de sujetos obesos mórbidos por los dos modelos analizados ($P_{\text{adit}}=0.112$, $P_{\text{dom}}=0.158$), por lo cual la variante fue analizada en la segunda etapa del estudio en el que se analizó la población adulta, infantil e indígena, se observó que la variante se asoció significativamente a un menor z-score del IMC en población infantil ($P=0.015$), contrariamente en población indígena la misma variante se asoció significativamente a un mayor IMC ($P=0.010$), sin embargo, en población adulta no parece modular el IMC, por lo anterior la variante analizada de resistina parece ser importante en la modulación del IMC desde la infancia, perdiendo su efecto en la edad adulta, y contrariamente en población adulta nativa parece tener un papel importante en la modulación del IMC.

La adiponectina es una citocina secretada por los adipocitos; cuyos niveles correlacionan negativamente con el IMC y de acuerdo a datos obtenidos de estudios prospectivos han encontrado consistentemente un menor riesgo de DT2 en relación con el aumento de las concentraciones de adiponectina total. Se ha demostrado en diversos estudios que varios

polimorfismos de un solo nucleótido del gen de adiponectina influyen en sus niveles séricos y se han asociado con el riesgo de obesidad, IR, DT2 y enfermedad cardiovascular. Dos de los SNPs más estudiados del gen de ADIPOQ son un cambio silencioso de la sustitución de G por T en el exón 2 (45T> G, rs2241766) y una sustitución de G a T en el intrón 2 (276G> T, rs1501299). Sin embargo, los estudios de asociación de estos dos SNPs, ya sea de forma independiente o como un haplotipo, han dado lugar a pruebas contradictorias en diferentes poblaciones y diferentes tipos de muestras. Ukkola junto con su grupo de investigadores en el año 2003, analizaron las variantes de la secuencia de DNA de adiponectina en 96 mujeres no relacionadas de origen sueco con diagnóstico de obesidad severa (IMC 42.3 kg/m²) y en 96 controles de mujeres no obesas (IMC 23 kg/m²). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la frecuencias genotípicas de la variante estudiada (T45G), al comparar las mujeres obesas vs el grupo control; Sin embargo, este polimorfismo se asoció con un aumento de los niveles séricos de colesterol y la CC (p=0.023 y 0.043, respectivamente) en el grupo de mujeres obesas. Concluyendo, que la variante analizada de adiponectina podría jugar un papel importante en las complicaciones de la obesidad mórbida. Así mismo, en otro estudio realizado por Mohammadzadeh y Zarghami determinaron la asociación entre los SNPs (45T/G y 276G/T) del gen de la adiponectina con los niveles séricos de adiponectina, factores metabólicos relacionados a la presencia de obesidad y el riesgo de DT2 en 50 pacientes obesos, diabéticos tipo 2 y 52 sujetos control no diabéticos. Dichos autores observaron en sus resultados que la obesidad y la DT2 se asocian con bajos niveles séricos de adiponectina. Al analizar la variante 45T/G encontraron que el alelo T y el genotipo TT se encontraban significativamente en pacientes con DT2 en comparación con los controles (p <0.05). Los sujetos con el genotipo G/G+TG del SNP, 45 estaban en mayor riesgo de DT2 (OR 2.574, intervalo de confianza (IC) 95%, 1.051-6.302, p=0.036] en comparación con los genotipo T/T. Por lo tanto, sus resultados demostraron que, el SNP de adiponectina 45T/G, se encuentra asociado con el riesgo de DT2 en individuos obesos. En otro estudio realizado por Chung y colaboradores determinaron el efecto de polimorfismos del gen de adiponectina asociados a cambios dietéticos en relación a los niveles séricos de adiponectina y evaluación del HOMA-IR. Incluyeron un total de 363 sujetos con niveles de glucosa en ayuno elevados o diagnóstico reciente de DT2, seguido de una intervención dietética (sustitución de arroz refinado con granos enteros y un aumento en la ingesta de vegetales) y se les requirió de la realización de ejercicio físico moderado (caminar de forma

regular durante 12 semanas). Los polimorfismos del gen de adiponectina (45, 276, y -11377) fueron examinados. Encontrando que después de la intervención con el régimen dietético, los niveles de glucosa disminuyeron en los tres grupos con el genotipo 45 T>G. Los sujetos con el genotipo 45 TT mostraron un aumento de los niveles de adiponectina y la disminución de índices de HOMA-IR. Los análisis de haplotipo revelaron que los portadores del haplotipo homocigoto TG (45 TT y 276 GG) y heterocigotos portadores del haplotipo TG (TG/X) mostró una reducción en el índice HOMA-IR. Observaron una asociación significativa en el índice HOMA-IR y las concentraciones de adiponectina de acuerdo con el haplotipo TG 45 a 276 en el sobrepeso-obesidad, pero no en sujetos con peso normal: el mayor descenso en los índices HOMA-IR y el mayor incremento en los niveles de adiponectina se muestra en sujetos con sobrepeso-obesidad con el haplotipo GT/TG. Concluyendo que las variantes genéticas del gen de ADIPOQ pueden afectar los niveles circulantes de adiponectina y los niveles de insulina en sujetos con glucosa alterada en ayunas o diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 en respuesta a la intervención dietética. En un estudio realizado por Tsuzaki y colaboradores incluyeron 32 Mujeres japonesas con diagnóstico de obesidad que fueron tratadas con una dieta baja en calorías durante 8 semanas y se les pidió mantener su estilo de vida normal. Las mediciones de los parámetros relacionados con la obesidad se tomaron antes y después del período de tratamiento. Se realizó un análisis en el que se determinó la asociación de cuatro SNP (T45G, I164T, G276T, y C-11377G) mediante sondas FRET con obesidad y respuesta a intervención dietética. En sus resultados muestran que después del tratamiento, la disminución de la circunferencia de la cintura que fue mayor en los sujetos con el genotipo G/G o G/T del SNP276 que con aquellos con el genotipo T/T ($p=0.026$). En cuanto al SNP -45, la disminución de los niveles de triglicéridos fue mayor en los sujetos con el genotipo T/T, que en aquellos con el genotipo T/G ($p=0.003$). Para el SNP -11377, en la medida de disminución de la presión arterial sistólica y la glucosa plasmática en ayunas fue mayor en los sujetos con el genotipo C/G o G/G que en aquellos con el genotipo C/C ($p=0.044$). Concluyen que sus hallazgos indican que cada SNP en el gen de adiponectina podría modificar los parámetros relacionados con la obesidad aunado a un régimen dietético bajo en calorías. Zhao T y Zhao J, evaluaron la asociación del polimorfismo 45 T>G y el 276 G>T en un meta-análisis. Sugiriendo que existe una asociación significativa del polimorfismo +276G>T con menores niveles de colesterol total ($p=0.005$). Esta asociación fue marginalmente significativa en asiáticos del este con DT2 ($p=0.05$). No encontrando

asociación en pobladores de Asia oriental ($p=0.98$). Sin embargo, ninguna de las asociaciones significativas se mantuvo después de la corrección de Bonferroni. Melistas y colaboradores en el 2009, exploraron la posible asociación de dos polimorfismos de ADIPOQ; 45 T>G y 276 G>T, con los niveles de adiponectina sérica de alto peso molecular (APM), resistencia a la insulina (IR), y marcadores de obesidad en una población de mujeres sanas de origen griego. Los dos SNPs fueron genotipificados en 349 mujeres sin diabetes (edad media: 47.0 +/-12.1 años, la media de IMC: 28.9 +/-5.6 kg/m²) y se determinaron las concentraciones de adiponectina de alto peso molecular, mediciones antropométricas y niveles plasmáticos de lípidos. En sus resultados muestran que el SNP 276 G>T se asoció con niveles elevados de insulina en ayunas ($p=0.01$) y el índice HOMA ($p=0.009$), y el SNP +45T>G se asoció con menores niveles de insulina y el índice HOMA ($p=0.05$ y $p=0.07$ respectivamente). No encontraron asociación significativa con adiponectina total o de alto peso molecular, niveles plasmáticos de lípidos y variables antropométricas, sin embargo, el análisis de haplotipos reveló que los sujetos homocigotos para el haplotipo más común (+45T/+276G) tenían niveles más bajos de adiponectina total que los no portadores de este haplotipo ($p=0.02$). Las diferencias observadas en el HOMA-IR fueron muy significativas entre las mujeres con mayor porcentaje de grasa corporal (\geq a la mediana de la población del 41%, todos $p \leq 0.005$), pero no entre individuos más delgados ($p=0.01$), lo que sugiere que los efectos de ADIPOQ puede sensibilizar a la insulina, pudiendo ser esta función dependiente de la cantidad de grasa corporal. En conclusión, sus datos sugieren un papel relevante de las variantes de ADIPOQ analizadas en las posiciones 45 y 276 en el desarrollo de IR en mujeres. Beckers y colaboradores estudiaron la interacción de algunas variantes del gen de Adiponectina y de PPARgamma. El análisis se realizó en 95 adultos con obesidad mórbida y 123 con sobrepeso, niños y adolescentes obesos de origen belga. Se seleccionaron seis SNPs de Adiponectina y la variante Pro12Ala (rs1805192) en PPARgamma. El alelo G de rs2241766 de adiponectina fue encontrado más frecuente en los controles (10.8% que en los casos vs controles 18.4%, $p=0.011$; OR =0.57, $p=0.018$ nominales). El haplotipo rs2241766/rs3774261 también se asoció con obesidad ($p=0.004$). Sólo esta última asociación siguió siendo significativa después del ajuste por múltiples pruebas. Mohammadzadeh y colaboradores buscaron determinar la asociación entre los SNPs (45 T/G y 276 G/T) del gen de la adiponectina con los niveles de adiponectina sérica, factores metabólicos y el riesgo de DT2 en individuos obesos. Incluyeron 50 obesos con DT2

y 52 sujetos sin obesidad ni DT2. Ellos observaron que la obesidad y la DT2 se asocian con bajos niveles séricos de adiponectina. El alelo G y el genotipo TG/GG del SNP 45 se produjeron con más frecuencia que el alelo T y el genotipo TT en pacientes con DT2 en comparación con los controles ($p < 0.05$). Los sujetos con el genotipo G/G + TG del SNP 45 estaban en mayor riesgo de DT2 (OR 2.57, IC 95% 1.051-6.302 $p=0.036$) en comparación con los genotipo T/T. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de alelos y genotipos de SNP 276 comparación de grupo de control con el grupo de DT2. Por lo tanto, sus resultados demostraron que, el SNP 45 T/G de adiponectina, en comparación de SNP 276 G/T, está más asociado con el riesgo de DT2 en individuos obesos. Siitonen y colaboradores en el 2011 se propusieron buscar la asociación de ADIPOQ con el peso corporal, las concentraciones séricas de adiponectina y DT2 en sujetos con sobrepeso. Por otra parte, investigaron si las variantes del gen ADIPOQ modifican el efecto de los cambios de estilo de vida en dichos rasgos. Para esto incluyeron participantes del estudio Finnish Diabetes Prevention Study, los cuales fueron asignados al azar a un grupo de intervención de estilo de vida o a un grupo control. Aquellos cuyo ADN estaba disponible ($n = 507$) se les hizo el análisis de 10 SNP de Adiponectina. Tuvieron un seguimiento durante 4 años. En sus resultados mostraron asociación significativa de los SNP's rs266729, rs16861205, rs1501299, rs3821799 y rs6773957 ($p < 0.05$) con el peso corporal al inicio del estudio y en los análisis longitudinales. El alelo C de rs266729 y los alelos menos frecuentes de rs2241766 y rs2082940, se asociaron con mayor riesgo de desarrollar DT2. Ellos concluyen que variantes genéticas en el gen de ADIPOQ contribuye a la variación en el peso corporal y las concentraciones séricas de adiponectina y también puede modificar el riesgo de DT2. Consistentemente con la mayoría de estudios mencionados de asociación positiva a obesidad y parámetros relacionados correspondientes al gen de Adiponectina, en nuestro estudio en el análisis caso-control al comparar sujetos delgados contra obesos grado I y grado II encontramos valores significativos de $p=0.013$, (IC, 1.46-26.75) con un factor de riesgo (OR) asociado a padecer obesidad u obesidad mórbida si tienes el alelo G de 6.257 veces más que los no portadores; del mismo modo para las personas delgadas portadores de este alelo, se puede incrementar aun más el riesgo de padecer obesidad OR=7.608 con un valor significativo de $p=0.007$ (IC, 1.76-32.94), este riesgo disminuye a OR=3.131 posibilidades de ser obeso mórbido (IC, 0.56-17.39) $p=0.192$. Sin embargo al buscar una posible asociación de la variante en la modulación del IMC no encontramos valores

significativos para ninguna de las poblaciones analizadas ($P=0.752$ adultos, $P=0.207$ niños, $p=0.555$ indígenas). Por lo anterior la variante analizada en AdipoQ parece ser relevante para el desarrollo de obesidad en población mestiza mexicana.

X. BIBLIOGRAFIA

Albala C, Santos JL, Cifuentes M, Villarroel AC, Lera L, Liberman C, Angel B, Pérez-Bravo F. 2004. Intestinal FABP2 A54T polymorphism: association with insulin resistance and obesity in women. Vol. 12 No.(2) pp:340-5.

Arashiro R , Katsuren K , Fukuyama S y Ohta T. 2003. Effect of Trp64Arg mutation of the beta3-adrenergic receptor gene and C161T substitution of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene on obesity in Japanese children. Vol. 45. No.(2) pp:135-141.

Argente. J., Martos M. y Hernández M. 2006. Tejido adiposo como glándula endocrina. Bol Pediatr. Vol. 46. No. 198. Pp: 269-274.

Barbany Cahiz. 2006. Concepto y clasificación de la obesidad. En: La obesidad en el tercer milenio. Ed: Panamericana. pp: 94-97.

Beckers S, Peeters AV, de Freitas F, Mertens IL, Verhulst SL, Haentjens D, Desager KN, Van Gaal LF, Van Hul W. 2009. Association study and mutation analysis of adiponectin shows association of variants in APM1 with complex obesity in women. Ann Hum Genet. Vol. 73 No.(Pt 5) pp:492-501.

Beekmana M, Nederstigma C, Suchimana H, Kremera D, Breggena R, Lakenberga N, W G Alemayehub, Craenc A, Westendorpc G. J., Boomsma D, Geusd E, Houwing-Duistermaat J, Bastiaan T. Heijmansa, y Slagbooma E. 2010. Genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles do not compromise human longevity. PNAS. Vol. 107. No. 42. pp: 18046–18049.

Ben Ali S, Kallel A, Sediri Y, Ftouhi B, Feki M, Slimene H, Jemaa R, Kaabachi N. 2009. LEPR p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients. Arch Med Res. Vol. 40 No. (3) pp:186-90.

Bik W, Ostrowski J, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E, Bialkowska M, Martynska L, Baranowska B. 2010. Adipokines and genetic factors in overweight or obese but metabolically healthy Polish women. Neuro Endocrinol Lett. Vol. 31. No. 4. pp:497-506. BMC Pediatrics. Vol,8 pp:19.

Bouhaha R, Baroudi T, Ennafaa H, Vaillant E, Abid H, Sassi R, Vatin V, Froguel P, Gaaied AB, Meyre D, Vaxillaire M. 2010. Study of TNFalpha -308G/A and IL6 -174G/C polymorphisms in type 2 diabetes and obesity risk in the Tunisian population. Clin Biochem. Vol. 43 No.(6) pp:549-52.

Canizales-Quinteros, S. 2010. Aspectos genéticos de la obesidad. En: La obesidad perspectivas para su comprensión y tratamiento. Ed: Panamericana. pp: 61-66.

Canizales-Quinteros S. 2008. Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 16, No. 1.

Cañete Estrada y Gil Campos. 2007. Nuevos aspectos de la obesidad, *Vox Paediatrica*. Vol:15. N°1, pp:44-49.

Children's Nutrition Research Center. Calculators and Tools. (Referido en 2011) Disponible en: URL: <http://www.bcm.edu/cnrc/bodycomp/bmiz2.html>

Chung HK, Chae JS, Hyun YJ, Paik JK, Kim JY, Jang Y, Kwon HM, Song YD, Lee HC, Lee JH. 2009 Influence of adiponectin gene polymorphisms on adiponectin level and insulin resistance index in response to dietary intervention in overweight-obese patients with impaired fasting glucose or newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. Vol.32 No.(4) pp:552-8.

Conneely KN, Silander K, Scott LJ, Mohlke KL, Lazaridis KN, Valle TT, Tuomilehto J, Bergman RN, Watanabe RM, Buchanan TA, Collins FS, Boehnke M. 2004. Variation in the resistin gene is associated with obesity and insulin-related phenotypes in Finnish subjects. *Diabetologia*. Vol.47. No.10.pp:1782-1788.

Constantin A, Costache G, Sima AV, Glavce CS, Vladica M, Popov DL. 2009. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects. *Biochem Biophys Res Commun*. Vol. 39. No. (1) pp:282-6.

De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. 2008. Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 on weight loss and insulin levels secondary to two hypocaloric diets: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. Vol;82 No.(1) pp:113-8.

Domínguez Reyes. 2007. Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Rev. De endocrinología y Nutrición*. Vol. 15. No.3. Pp:149-155.

Elena Cellini, Giovanni Castellini, Valdo Ricca, Silvia Bagnoli, Andrea Tedde, Carlo Maria Rotella, Carlo Faravelli, Sandro Sorbi and Benedetta Nacmias. 2010. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in Italian patients with eating disorders and obesity. *Psychiatr Genet*. Vol.20 No.(6) pp:282-8.

Endo K, Yanagi H, Hirano C, Hayakawa Y, Hamaguchi H, Tomura S. 2001. No association found between the Ala54Thr polymorphism of FABP2 gene and obesity and obesity with dyslipidemia in Japanese schoolchildren. *J Atheroscler Thromb*. Vol;8 No.(3) pp:80-3.

Fisher E, Li Y, Burwinkel B, Kühr V, Hoffmann K, Möhlig M, Spranger J, Pfeiffer A, Boeing H, Schrezenmeir J, Döring F. 2006. Preliminary evidence of FABP2 A54T polymorphism associated with reduced risk of type 2 diabetes and obesity in women from a German cohort. *Vol. 38 No. (5) pp:341-5.*

Franks Paul W, y Ling Charlotte. 2010. Epigenetics and obesity: the devil is in the details. *BMC Med*. Vol. 8 pp: 88.

Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Kimura R, Nakazawa M, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ataka Y, Nishida N, Tsuchiya N, Ohtsuka R, Ohashi J. 2010. The Q223R

polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Hum Genet.* Vol. 127 No. (3) pp:287-94.

Garduño Pérez y García García. 2010. Las comorbilidades de la obesidad. En: *La obesidad perspectivas para su comprensión y tratamiento.* Ed: Panamericana. pp:159-158.

Gideon R. Hajer, Timon W. van Haeften, y Frank L.J. 2008. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* Vol. 29 (24) pp: 2959-2971.

Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. 2004. Hormones regulating lipid metabolism and plasma lipids in childhood obesity. *Int J Obes.* Vol. 28: pp:S75-S80.

Gjesing AP, Andersen G, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Hansen T, Pedersen O. 2008. Association of the beta3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism with common metabolic traits: studies of 7605 middle-aged white people. *Mol Genet Metab.* Vol. 94 No. (1) pp: 90-7.

Gómez-Ambrosi, Rodríguez A, Catalán V, Frühbeck G. 2008. Papel del tejido adiposo en la inflamación asociada a la obesidad. Vol. 6. No. 5. pp: 264-279.

González Barranco, González R y Chavarría S. 2004. Fisiopatología de la obesidad. En: *Obesidad.* Ed. Mc Graw Hill. Pp: 53-63.

Grün F, Blumberg B. 2009. Minireview: the case for obesogens. *Mol Endocrinol.* Vol. 23 No.(8) pp:1127-34.

Hainerová IA. 2010. Genetics of obesity. *Vnitr Lek.* Vol;56 No. (10) pp:1035-42.

Hammarstedt A, Jansson PA, Wesslau C, Yang X, Smith U. 2003. Reduced expression of PGC-1 and insulin-signaling molecules in adipose tissue is associated with insulin resistance. *Bioch Bioph Res Comm.* Vol. 301. pp:578-582.

Hebebrand J, Hinney A (2009) Environmental and genetic risk factors in obesity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 18:83–94.

Hinney Anke, Vogel I. G. y Hebebrand Johannes. 2010. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* Vol. 19(3). pp: 297–310.

Hossain P, Katar B, El Vahas M. 2007. Obesity and diabetes in the developing world. A growing challenge. *N Eng J Med.* Vol. 356 pp: 213-215.

Huth C, Illig T, Herder C, Gieger C, Grallert H, Vollmert C, Rathmann W, Hamid YH, Pedersen O, Hansen T, Thorand B, Meisinger C, Doring A, Klopp N, Gohlke H, Lieb W, Hengstenberg C, Lyssenko V, Groop L, Ireland H, Stephens JW, Wernstedt Asterholm I, Jansson JO, Boeing H, Mohlig M, Stringham HM, Boehnke M, Tuomilehto J, Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Gallart L, Vendrell J, Humphries SE, Kronenberg F, Wichmann HE, Heid IM. 2009. Joint analysis of individual participants' data from 17 studies on the association of the IL6 variant -174G>C with circulating glucose levels, interleukin-6 levels, and body mass index. *Ann Med.* Vol. 41. No. (2) pp: 128-38.

Ichihara S, Yamada Y. 2008. Genetic factors for human obesity. *Cell Mol Life Sci.* Vol. 65 No. (7-8) pp: 1086-98.

Kamińska A, Kopczyńska E, Bronisz A, Żmudzińska M, Bieliński M, Borkowska A, Tyrakowski T y Junik R. 2010. An evaluation of visfatin levels in obese subjects. *Polish Journal of Endocrinology.* Vol. 61. No. 2. pp: 169-173.

Katherine A. Fawcett y Inês Barroso. 2010. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet.* Vol. 26. No.6. pp: 266–274.

Kbioscience. KASP Genotyping. Quick Start Guide (Serial online) 2010. Disponible en: URL: www.kbioscience.co.uk.

Kurokawa N, Young EH, Oka Y, Satoh H, Wareham NJ, Sandhu MS, Loos RJ. 2008. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. *Int J Obes (Lond).* Vol. 32 No. (8) pp:1240-9.

Lesayová D, Staník J, Gasperíková D, Klimes I. 2010. Clinical and genetic aspects of monogenic obesity *Vnitr Lek.* Vol;56 No.(10) pp:1043-9.

López Torre, C. 2006. Complicaciones de la obesidad. En: *La obesidad en el tercer milenio.* Ed: Panamericana. pp: 141-149.

Lorenzo C, et al Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in Mexican origin populations The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study, an the Mexico City Diabetes Study *Diabetes Care* 24:2559-2064, 2001.

Lowell BB, Spiegelman BM. 2000. Towards a molecular understanding of adaptative thermogenesis. *Nature.* Vol. 404. pp: 652-660.

Lu Qi, Cuilin Zhang, Rob M. van Dam, y Frank B. Hu. Interleukin-6 Genetic Variability and Adiposity: Associations in Two Prospective Cohorts and Systematic Review in 26,944 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, Vol. 92 No. (9).pp:3618–3625.

Lyon HN, Florez JC, Bersaglieri T, Saxena R, Winckler W, Almgren P, Lindblad U, Tuomi T, Gaudet D, Zhu X, Cooper R, Ardlie KG, Daly MJ, Altshuler D, Groop L, Hirschhorn JN. 2006. Common variants in the ENPP1 gene are not reproducibly associated with diabetes or obesity. *Vol.55 No. (11) pp: 3180-4.*

Mamun AA, O'Callaghan M, Callaway L, Williams G, Najman J, Lawlor DA. 2009. Associations of gestational weight gain with offspring body mass index and blood pressure at 21 years of age: evidence from a birth cohort study. *Circulation.* Vol.119. pp:1720–1727 .

Marti A, moreno-Aliaga, Ochoa MC, Marrades P, y Martinez JA. Genética de la obesidad en humanos: rumbos de investigación. *Rev. Esp Obes.* 2004: 2(6):351-362.

Martínez-López E, Ruíz-Madrigal B, Hernández-Cañaveral I, Panduro A. 2007. Association of the T54 allele of the FABP2 gene with cardiovascular risk factors in obese Mexican subjects. *Diab Vasc Dis Res*. Vol. 4 No. (3) pp:235-6.

Mattevi VS, Zembrzusi VM, Hutz MH. 2006. Impact of variation in ADRB2, ADRB3, and GNB3 genes on body mass index and waist circumference in a Brazilian population. *Am J Hum Biol*. Vol.18 No. (2):182-6.

McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, Benca RM, Biggio J, Boggiano MM, Eisenmann JC, Elobeid M, Fontaine KR, Gluckman P, Hanlon EC, Katzmarzyk P, Pietrobelli A, Redden DT, Ruden DM, Wang C, Waterland RA, Wright SM, Allison DB. 2009. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr*. Vol.49 No.(10) pp:868-913.

Melistas L, Mantzoros CS, Kontogianni M, Antonopoulou S, Ordovas JM, Yiannakouris N. 2009. Association of the +45T>G and +276G>T polymorphisms in the adiponectin gene with insulin resistance in nondiabetic Greek women. *Eur J Endocrinol*. Vol. 161 No.(6) pp:845-52.

Melistas L, Mantzoros CS, Kontogianni M, Antonopoulou S, Ordovas JM, Yiannakouris N. 2009. Association of the +45T>G and +276G>T polymorphisms in the adiponectin gene with insulin resistance in nondiabetic Greek women. *Eur J Endocrinol*. Vol. 161 No.(6) pp:845-52.

Mendoza-Caamal, Castro-Coyotl, Villanueva-Mendoza, Kofman-Epstein, Rivera-Vega. 2009. Reporte de una familia mexicana, manejo multidisciplinario y revisión de la literatura. *Rev Med Hosp Gen Mex*. Vol. 72 No.2 pp: 85-90.

Miller A, Dykes D, Polesky F. A Simple Salting Out Procedure For Extracting DNA From Human Nucleated Cells. *Nucleic Acid Res*. 1988; 16: 1215.

Mohammadzadeh G, Zarghami N. 2009. Associations between single-nucleotide polymorphisms of the adiponectin gene, serum adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes mellitus in Iranian obese individuals. *Scand J Clin Lab Invest*. Vol.69 No.(7) pp:764-71.

Mohammadzadeh G, Zarghami N. Scand J. 2009. Associations between single-nucleotide polymorphisms of the adiponectin gene, serum adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes mellitus in Iranian obese individuals. *Clin Lab Invest*. No.15.pp:1-8.

Monereo Megías, Hernández Álvarez y Moreno Esteban. 2006. Tejido adiposo y obesidad. En: *La obesidad en el tercer milenio*. Ed: Panamericana. pp: 3-11.

Murugesan D, Arunachalam T, Ramamurthy V, Subramanian S. 2010. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. *Indian J Hum Genet*. Vol. 16 No.(2) pp:72-7.

Mutch M y Clément K. 2006. Unraveling the Genetics of Human Obesity. *PLoS Genet*. Vol. 2 No.12. pp: e188.

Neel JV. 1962. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress" Am J Hum Genet Vol. 14. pp: 353-62.

Nelson L. y Cox M. 2006. Integración y regulación hormonal del metabolismo de los mamíferos. En: Principios de bioquímica de Lehninger. Ed. Omega. Pp: 881-922.

Ochoa MC, Santos JL, Azcona C, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA, Martí A. 2007. Association between obesity and insulin resistance with UCP2-UCP3 gene variants in Spanish children and adolescents. Mol Genet Metab. Vol. 92 No.(4) pp:351-8.

Ontiveros DL, Clemente MA, Jiménez-Millán, Moreno EB. Mecanismos hereditarios de la obesidad: obesidad poligénica. Rev. Esp Obes. 2004; 2(5):279-286.

Parque SA, Shin ES, JE Lee. 2008. Genotipos y haplotipos del receptor beta2-adrenérgico y los parámetros del síndrome metabólico en adolescentes de Corea. Metabolism. Vol;57 No.(8) pp:1064-70.

Peeters A, Beckers S, Verrijken A, Mertens I, Van Gaal L, Van Hul W. 2009. Possible role for ENPP1 polymorphism in obesity but not for INSIG2 and PLIN variants. Vol. 36 No. (1) pp:103-9.

Pérez-Bravo F, Fuentes M, Angel B, Sanchez H, Carrasco E, Santos JL, Lera L, Albala C. 2006. Lack of association between the fatty acid binding protein 2 (FABP2) polymorphism with obesity and insulin resistance in two aboriginal populations from Chile. Vol. 43 No.(4) pp:93-8.

Pérusse L, Tremblay A, Leblanc C. Familial resemblance in energy intake: contribution of genetic and environmental factors. Am J Clin Nutr 1988; 47: 629-35.

Piérola J, Barceló A, de la Peña M, Barbé F, Soriano JB, Sánchez Armengol A, Martínez C, Agustí A. 2007. Beta3-Adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism and increased body mass index in sleep apnea. Respir Eur. J. Vol. 30 No. (4) pp: 743-7.

Pietiläinen KH, Kaprio J, Rissanen A, Winter T, Rimpelä A, Viken RJ, Rose RJ. 1999. Distribution and heritability of BMI in Finnish adolescents aged 16y and 17y: a study of 4884 twins and 2509 singletons. Int J Obes Relat Metab Disord. Vol.23. pp:107-115.

Portolés O, Sorlí JV, Francés F, Coltell O, González JI, Sáiz C, Corella D. 2006. Effect of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based case-control study in Spain. Eur J Epidemiol. Vol.21. No.(8).pp:605-12.

Qi L, Zhang C, van Dam RM, Hu FB. 2007. Interleukin-6 genetic variability and adiposity: associations in two prospective cohorts and systematic review in 26,944 individuals. J Clin Endocrinol Metab. Vol 92 No. (9) pp: 3618-25.

Reynoso-Mendoza R. 2010. Regulación de las reservas de energía. En: La obesidad perspectivas para su comprensión y tratamiento. Ed: Panamericana. pp: 77-80.

Riestra P, Garcia-Anguila A, Torres-Cantero A, Bayonas MJ, de Oya M, Garces C. 2010. Association of Q223R Polymorphism with the Age of Menarche in the Leptin Receptor Gene in Humans. *Biol Reprod*.

Rita Balistreri, Calogero Caruso, y Giuseppina Candore. 2010. The Role of Adipose Tissue and Adipokines in Obesity-Related Inflammatory Diseases. *Mediators Inflamm*. Vol.10.pp:1-19.

Rojas Martinez y Villalobos Aremis. 2010. Tendencias recientes de la prevalencia de la obesidad en México. En: La obesidad perspectivas para su comprensión y tratamiento. Ed: Panamericana. pp: 21–26.

Roussel R, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Velho G. 2003. The N363S polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with overweight in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Vol. 59 No.(2) pp:237-41.

Ruth J. F. Loos. 2009. Recent progress in the genetics of common obesity. *Br J Clin Pharmacol*. Vol. 68 No:6 pp: 811–829.

Salopuro T, Pulkkinen L, Lindström J, Kolehmainen M, Tolppanen AM, Eriksson JG, Valle TT, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Laakso M, Uusitupa M. 2009. Variation in the UCP2 and UCP3 genes associates with abdominal obesity and serum lipids: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet*. Vol. 21 No;10 pp:94.

Sambrook, J., Fritsch, F.E. y Maniatis, T. 1990. Agarose Gel Electrophoresis. En: *Molecular Cloning a Laboratory Manual*. (ed) Cold Spring Harbor Laboratory Press, United States of America. Capítulo: 6.3-6.15.

Sánchez Muñoz, García Macedo, Alarcón Aguilar y Cruz M. 2005. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac Méd Méx*. Vol. 141. No. 6. pp: 505-511.

Scherag A, Dina C, Hinney A, Vatin V, Scherag S, Vogel CI, Müller TD, Grallert H, Wichmann HE, Balkau B, Heude B, Jarvelin MR, Hartikainen AL, Levy-Marchal C, Weill J, Delplanque J, Körner A, Kiess W, Kovacs P, Rayner NW, Prokopenko I, McCarthy MI, Schäfer H, Jarick I, Boeing H, Fisher E, Reinehr T, Heinrich J, Rzehak P, Berdel D, Borte M, Biebermann H, Krude H, Roskopf D, Rimbach C, Rief W, Fromme T, Klingenspor M, Schürmann A, Schulz N, Nöthen MM, Mühleisen TW, Erbel R, Jöckel KH, Moebus S, Boes T, Illig T, Froguel P, Hebebrand J, Meyre D. 2010. Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *PLoS Genet*. Vol. 22 No.6(4).

Schnell Mercedes, Domínguez A y Carrera Carlos. 2007. Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico. *Anales Venezolanos de Nutrición*. Vol 20 (2): 92-98.

Secretaría de Salud y el Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional De Salud Y Nutrición 2006. México 2006, Primera Edición, pp. 85-103.

Secretaría de Salud. 2006. Encuesta Nacional de salud. Vol.1. 85-103.

Serralde-Zúñiga y Olgún-Contreras. 2010. Obesidad en los niños y adolescentes. En: La obesidad perspectivas para su comprensión y tratamiento. Ed: Panamericana. Pp: 103-113.

Siitonen N, Pulkkinen L, Lindstrom J, Kolehmainen M, Eriksson JG, Venojärvi M, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M. 2011. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet*. Vol.10 No;12(1).pp:5.

Simonen RL, Pérusse L, Rankinen T, Rice T, Rao DE, Bouchard C. Familial aggregation of physical activity levels in the Familial Quebec Study. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 1137-62.

Steppan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. 2005. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol*. Vol.25. pp:1560-1575.

Stöger R. 2008. Epigenetics and obesity. *Pharmacogenomics*. Vol;9 No.(12) pp:1851-60.

Tang H, Siegmund D, Johnson N, Romieu I y London S. 2010. Joint testing of genotype and ancestry association in admixed families. *Genet Epidemiol*.

Tanyolaç S, Mahley RW, Hodoglugil U, Goldfine ID. 2008. Gender differences in the relationship of ENPP1/PC-1 variants to obesity in a Turkish population. *Obesity (Silver Spring)*. Vol. 16 No.(11) pp:2468-71.

Tavridou A, Arvanitidis KI, Tiptiri-Kourpeti A, Petridis I, Ragia G, Kyroglou S, Christakidis D, Manolopoulos VG. 2009. Thr54 allele of fatty-acid binding protein 2 gene is associated with obesity but not type 2 diabetes mellitus in a Caucasian population. *Diabetes Res Clin Pract*. Vol. 84 No.(2) pp:132-7.

Taylor VH, y MacQueen GM. 2010. The Role of Adipokines in Understanding the Associations between Obesity and Depression. *J Obes*. Vol. 2010. pp: 748048.

The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM, Gordon-Larsen P. 2010. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA*. Vol. 10;304 No. (18) pp: 2042-7.

Trayhurn P, Bing C, y Wood S. 2006. Adipose Tissue and Adipokines-Energy Regulation from the Human Perspective. *J. Nutr*. Vol. 136. Pp:1935S-1939S.

Tsuzaki K, Kotani K, Nagai N, Saiga K, Sano Y, Hamada T, Moritani T, Yoshimura M, Egawa K, Horikawa C, Kitagawa Y, Kiso Y, Sakane N. 2009 . Adiponectin gene single-nucleotide polymorphisms and treatment response to obesity. *J Endocrinol Invest*. Vol. 32 No. (5) pp: 395-400.

Villalobos-Comparán M, Teresa Flores-Dorantes M, Teresa Villarreal-Molina M, Rodríguez-Cruz M, García-Ulloa AC, Robles L, Huertas-Vázquez A, Saucedo-Villarreal N, López-Alarcón M, Sánchez-Muñoz F, Domínguez-López A, Gutiérrez-Aguilar R, Menjivar M, Coral-Vázquez R, Hernández-Stengele G, Vital-Reyes VS, Acuña-Alonzo V, Romero-Hidalgo S,

Ruiz-Gómez DG, Riaño-Barros D, Herrera MF, Gómez-Pérez FJ, Froguel P, García-García E, Teresa Tusié-Luna M, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S. 2008. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity*. Vol. 10 No. (16) pp: 2296-301.

Wagener A, Helge F Goessling, Armin O Schmitt, Susanne Mael, Gruber AD, Reinhardt R, y Brockmann G. 2010. Genetic and diet effects on Ppar- α and Ppar- γ signaling pathways in the Berlin Fat Mouse Inbred line with genetic predisposition for obesity. *Lipids Health Dis*. Vol.10 No;9 pp:99.

World Health Organization. 2008. Algorithms for converting estimates of child malnutrition based on the NCHS reference into estimates based on the WHO Child Growth Standards.

World Health Organization. 2000. The global epidemic. Report of Who Consultation. Vol. 894: 1-253.

World Health Organization. 2009. WHO Child Growth Standards: Methods and development. Growth velocity based on weight, length and head circumference. Geneva.

World Health Organization. Obesidad y sobre peso. Nota descriptiva N°311. (Referido en 2011) Disponible en: URL: <http://www.who.int/publications/es/>.

World Health Organization. Obesidad. (Referido en 2010) Disponible en: URL: <http://www.who.int/publications/es/>.

Yach D, Stuckler D, Brownell KD. 2006. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med*. Vol. 12 pp: 62-66.

Zamora Barrón y Reynoso Mendoza. 2010. El tejido adiposo como órgano endocrino. En: La obesidad perspectivas para su comprensión y tratamiento. Ed: Panamericana. pp: 67-74.

Zhao T, Liu Z, Zhang D, Liu Y, Yang Y, Zhou D, Chen Z, Yu L, Zhang Z, Feng G, He L, Xu H. 2010. The ENPP1 K121Q polymorphism is not associated with type 2 diabetes or obesity in the Chinese Han population. *J Hum Genet*.

Zhao T, Zhao J. 2011. Genetic effects of adiponectin on blood lipids and blood pressure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Vol ;74 No. (2) pp:214-22.