

Identificación de polimorfismos obesogénicos en mexicanos

Verónica Alexandra Robayo Zurita¹ 

Resumen: Identificación de polimorfismos obesogénicos en mexicanos. Introducción. La obesidad es una enfermedad metabólica caracterizada por el aumento del índice de la masa corporal. El riesgo de obesidad depende de factores ambientales, del estilo de vida y de la presencia de variantes genéticas originadas por mutaciones únicas y polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). Estudios han mostrado la importancia de la etnia en la heredabilidad de las variantes genéticas asociadas al desarrollo de la obesidad. En México, la prevalencia de sobrepeso y la obesidad es del 38.8 % y 32.4 %, respectivamente. **Objetivo.** El objetivo de este estudio es determinar SNPs que influyen de manera distintiva en el desarrollo de la obesidad de mexicanos. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio bibliográfico en la base de datos Pubmed con 70 artículos que estudian la asociación de diferentes SNPs con el desarrollo de la obesidad en mexicanos. **Resultados.** Se identifican los SNPs rs17782313 (MC4R), rs6548238 (TMEM18), rs6265 (BDNF) y rs7488665 (SH2B1) con un comportamiento diferencial respecto a los resultados obtenidos en población caucásica y el SNPs rs6232 del gen PCSK1 asociado con la aparición de la obesidad en edades juveniles en la población mexicana. **Conclusiones.** Concluyendo que la caracterización detallada de los genes de mayor incidencia en las distintas etnias contribuye a establecer estrategias personalizadas en particular de la población mexicana y que permitan desarrollar un sistema de alta sensibilidad para determinar la susceptibilidad a la obesidad. **Arch Latinoam Nutr 2023; 73(2): 154-168.**

Palabras clave: obesidad, polimorfismos de un solo nucleótido, mexicanos.

Introducción

La obesidad es una enfermedad metabólica representada por el incremento del índice de la masa corporal (IMC). En México, la prevalencia de sobrepeso es 38.8 % y la obesidad 32.4 %, (1). Como

Abstract: Identification of obesogenic polymorphisms in Mexicans. Introduction. Obesity is a metabolic disease characterized by an increase in the body mass index. The risk of obesity depends on environmental factors, lifestyle and the presence of genetic variants caused by single mutations and single nucleotide polymorphisms (SNPs). Studies have shown the importance of ethnicity in the heritability of genetic variants associated with the development of obesity. In Mexico, the prevalence of overweight and obesity is 38.8% and 32.4%, respectively. **Objective.** The objective of this study is to determine SNPs that have a distinctive influence on the development of obesity in Mexicans. **Materials and Methods.** A bibliographical study was carried out in the Pubmed database and 70 papers were found that study the association of different SNPs with the development of obesity in Mexicans. **Results.** The SNPs rs17782313 (MC4R), rs6548238 (TMEM18), rs6265 (BDNF) and rs7488665 (SH2B1) with a differential behavior with respect to the results obtained in the Caucasian population, and the SNPs rs6232 of the PCSK1 gene associated with the appearance of obesity in youth in the Mexican population. **Conclusions.** Concluding that the detailed characterization of the genes with the highest incidence in the different ethnic groups contributes to establish personalized strategies in particular of the Mexican population and that allow the development of a highly sensitive system to determine susceptibility to obesity. **Arch Latinoam Nutr 2023; 73(2): 154-168.**

Keywords: obesity, single nucleotide polymorphism, Mexican.

consecuencia, la obesidad y sus comorbilidades son una de las primeras causas de mortalidad prematura y evitable en el país (3), determinada por la interacción de factores genéticos y ambientales, constituye un factor de riesgo de otras enfermedades asociadas, o comorbilidades, como diabetes tipo 2, asma, enfermedades del hígado graso no alcohólico y varios tipos de cáncer (2). De conjunto, todas estas enfermedades representan un problema de salud que afecta tanto a países desarrollados como a los países en vías de desarrollo (3). Los factores de riesgo de

¹Carrera de Nutrición y Dietética - Universidad Técnica de Ambato - Ecuador.
Autor para la correspondencia: Verónica Alexandra Robayo-Zurita,
E-mail: va.robayo@uta.edu.ec

padecer obesidad se relacionan directamente con los hábitos nutricionales. Sin embargo, la presencia de variantes genéticas originadas por mutaciones únicas y polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) explican entre el 40% y el 70% de la heredabilidad del IMC (5,6).

Con el acceso cada vez mayor a herramientas de diagnóstico de alta precisión para las investigaciones genéticas, se han identificado numerosos genes que influyen en el fenotipo. Los estudios genéticos especializados están ayudando a desentrañar la compleja fisiología que subyace a la regulación y el control del IMC. El mapa de genes de obesidad humana informa 127 genes candidatos para la obesidad (7), y raramente esta enfermedad ocurre en familias de acuerdo con un patrón de herencia claro causado por cambios en un solo gen.

Una descripción detallada de los genes con mayor frecuencia en los diferentes grupos étnicos debería ayudar a establecer estrategias personalizadas a nivel individual y étnico (2,3). Existe un número limitado de estudios sobre los genes que predisponen a padecer la obesidad en la población mexicana; disponer de una caracterización detallada de estos genes permitirá desarrollar estrategias más efectivas para la prevención y el control de esta enfermedad en la población mexicana. El objetivo general de este estudio es identificar variantes genéticas que predisponen el desarrollo de la obesidad en la población mexicana, y determinar las características distintivas comparadas con las variantes genéticas identificadas en otras poblaciones.

Materiales y métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos Pubmed. Se incluyeron en la búsqueda los artículos publicados 2011 al 2021, utilizando como palabras clave: obesity, mexican, hispanic. Se incluyeron en el estudio los artículos publicados en español e inglés, que describen investigaciones diseñadas para determinar específicamente la asociación de factores genéticos y la obesidad tanto en niños como en adultos.

El desarrollo metodológico se realizó a partir de las consideraciones de la Declaración Prisma para el desarrollo de metaanálisis (8). Los artículos identificados se seleccionaron por inspección del Título y Resumen y se incluyeron los reportes con datos primarios o secundarios, que incluyeran estudios de asociación de variantes genéticas con el desarrollo de obesidad. La información obtenida se utilizó en un estudio comparativo, utilizando la estadística descriptiva para el análisis y la síntesis de las similitudes, diferencias y patrones en los datos de la población mexicana, en relación con otras poblaciones.

Extracción de datos

La extracción de los datos se realizó por inspección del texto completo. Para cada uno de los artículos seleccionados se extrajeron los datos de caracterización demográfica de la población en estudio. Como medida de la obesidad, se registró el IMC, calculado como el peso expresado en kilogramos por el cuadrado de la altura expresada en metros (kg/m^2), y normalizado por la edad (IMC), o clasificado a partir de los percentiles (Z-SCORE) propuestos por la Organización Mundial de la Salud: IMC peso normal (18.5-24.99), sobrepeso (≥ 25.0), y obesidad (≥ 30.0); y Z-SCORE se define como normal (+1 a -1 DE), sobrepeso ($> +1$ DE), obesidad ($\geq +2$ DE) (9).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se procesaron mediante el programa SPSS (v.13.0), para realizar un análisis estadístico descriptivo. La caracterización de las distintas variables se realizó mediante el cálculo de la mediana y el rango, y la frecuencia, expresada como valores porcentuales. Para la determinación de los términos descriptores de los genes asociados a la obesidad en la población mexicana se utilizó el paquete de programas David versión 6.8 Oct. 2016 (<https://david.ncifcrf.gov/>) (10).

Resultados

Como resultado de la estrategia de búsqueda utilizada, se seleccionaron un total de 70 artículos para extraer los datos de asociación de variantes genéticas con obesidad en la población mexicana (Tabla 1). Los artículos abarcan el período 2011-2021, y muestran una tendencia general a incrementar el número por año (Tabla 1),

Tabla 1. Variantes genéticas estudiadas en la población mexicana, en su asociación con el desarrollo de la obesidad.

Gen	SNPs asociados			SNPs no asociados		
	SNPs	Ref.	Población1	SNPs	Ref.	Población1
FTO	rs1121980	(22)	AM	rs62033400	(23)	NM
	rs140285	(16)	AM	rs6271	(13)	NM
	rs1421085	(23)	NM	rs6272	(13)	NM
	rs17817449	(5)	AM	rs6273	(13)	NM
	rs3751812	(22)	AM	rs6274	(13)	NM
	rs8044769	(22)	AM	rs6275	(13)	NM
	rs8057044	(24)	NM	rs6276	(13)	NM
	rs9930506	(22)	NM	rs6499640	(23)	NM
				rs7193144	(5)	AM
				rs8050136	(23)	NM
				rs8061518	(23)	NM
				rs9939609	(25)	NM
				rs9939973	(23)	NM
	LEPR	rs1805134	(26)	AM	rs1137101	(18)
					(27)	NM
				K109R	(28)	NM
				Q223R	(28)	NM
				K656N	(28)	NM
				rs1892534	(29)	AH
				rs1137100	(26)	AM
				Ser492Thr	(26)	AM
				rs1805094	(26)	AM
				rs1805096	(26)	AM
TCF7L2	rs11196175	(30)	AM	rs7903146	(5)	AM
	rs12255372	(30)	AM		(33)	AM
		(31)	NM	rs7085532	(5)	AM
		(32)	AH	rs4506565	(5)	AM
				rs7901695	(5)	AM
				rs6585194	(5)	AM
				rs10885406	(5)	AM
				rs290483	(5)	AM
ADIPOQ	rs822396	(34)	AM	rs6444174	(23)	NM
	rs2241766	(18)	AM	rs2241766	(33)	AM
					(35)	AM
					(5)	AM
					(36)	AM
				rs3774262	(5)	AM
				rs1063539	(5)	AM
				rs1501299	(5)	AM
				rs266729	(5)	AM

Tabla 1. Variantes genéticas estudiadas en la población mexicana, en su asociación con el desarrollo de la obesidad. (Cont.)

Gen	SNPs asociados			SNPs no asociados		
	SNPs	Ref.	Población1	SNPs	Ref.	Población1
MC4R	rs6567160	(25)	NM	rs11872992	(23)	NM
	rs2168708	(37)	NM	rs17782313	(23)	NM
	rs28753167	(37)	NM		(38)	NM
	rs72989246	(37)	NM	rs571312	(39)	NH
	rs6285	(13)	NM	rs12970134	(39)	NH
	rs17782313	(18)	AM			
PCSK1	rs1837269	(37)	NM	rs6232	(5)	AM
	rs6232	(40)	NM	rs6233	(5)	AM
				rs6234	(5)	AM
				rs6235	(5)	AM
					(40)	AM
IL-12B	rs6887695	(41)	AM	rs271921	(5)	NM
				rs1363670	(41)	AM
				rs3212220	(41)	AM
				rs3212227	(41)	AM
				rs1433048	(41)	AM
				rs2853694	(41)	AM
TMEM18	rs6548238	(18)	AM	rs1368439	(41)	AM
				rs6548238	(38)	NM
				rs7561317	(13)	NM
GNPDA2	rs7561317	(23)	NM	rs16857402	(23)	NM
	rs10938397	(18)	AM	rs6278	(13)	NM
KCTD15	rs13130484	(25)	NM			
	rs29941	(18)	AM	rs29942	(23)	NM
PPARG	Pro12Ala	(42)	AM	rs6281	(13)	NM
				rs1801282	(35)	AM
				rs3856806	(33)	AM
SLC30A8					(18)	AM
				rs6469675	(5)	AM
				rs2464592		AM
				rs2466293		AM
ABCA1	rs9282541	(43)	JM	rs13266634		AM
				rs2230806	(33)	AM
BDNF	rs6265	(44)	AM	rs6265	(13)	N/JM
		(45)	N/JM			
FAIM2	rs7132908	(25)	NM			
IL-15	rs1057972	(46)	AM	rs10833	(46)	AM
				rs3806798		AM
				rs4956403		AM
MTCH2				rs10838738	(23)	NM
					(18)	AM

Tabla 1. Variantes genéticas estudiadas en la población mexicana, en su asociación con el desarrollo de la obesidad. (Cont.)

Gen	SNPs asociados			SNPs no asociados		
	SNPs	Ref.	Población1	SNPs	Ref.	Población1
NEGR1				rs34305371	(23)	NM
				rs2815752	(18)	AM
					(13)	N/JM
PON1	L55M	(47)	AM	Q192R	(47)	AM
SEC16B	rs543874	(25)	NM	rs10913469	(39)	NH
					(13)	N/JM
SH2B1	rs7498665	(18)	AM	rs4788102	(39)	NH
				rs7359397	(39)	N/JM
				rs7498665	(13)	N/JM
CAPN10	SNP-44	(48)	NM	rs2975760	(33)	AM
				InDel-19	(48)	NM
				SNP-63	(48)	NM
GCK				rs1799884	(5)	AM
				rs12673242		AM
				rs2268576		AM
KCNJ11				rs5215	(5)	AM
				rs5210	(30)	AM
LRRN6C	rs10968576	(37)	NM			
MAF				rs1424233	(18)	AM
PAI-1	-675 4C/5C	(49)	NM	HindIII C/C	(50)	NM
	-844 C/A	(50)	NM			
TFAP2B	rs2206277	(37)	NM			
	rs987237	(13)	NM			
UCP2				rs660339	(51)	A/JM
				rs659366	(18)	AM
AHSG				rs2518136	(52)	AM
				rs4917		AM
APOA5				rs662799	(53)	JM
				rs964184	(43)	JM
CADM2				rs6266	(13)	NM
CAT	rs1001179	(54)	AM			
	rs7943316		AM			
CD36	rs1761667	(55)	NM			
COMT	rs933271	(56)	JM			
	rs4646310		JM			
CRCP				rs1417938	(29)	AH
				rs3093058		AH
ETS2	rs8128155	(37)	NM			
	rs7635103		NM			
ETV5				rs6267	(13)	NM
FANCL				rs6269	(13)	NM

Tabla 1. Variantes genéticas estudiadas en la población mexicana, en su asociación con el desarrollo de la obesidad. (Cont.)

Gen	SNPs asociados			SNPs no asociados		
	SNPs	Ref.	Población1	SNPs	Ref.	Población1
FLJ35779				rs6270	(13)	NM
GHRL	A-604G	(57)	AM			
HTR2A	rs9567733	(56)	JM			
	rs17069005		JM			
IL-10				rs1800896	(27)	NM
				rs1800871		NM
IL-6				rs1524107	(23)	NM
				rs2069845		NM
LMX1B	rs3829849	(25)	NM			
LRP1B				rs6282	(13)	NM
MTHFR				C677T	(58)	AM
MTIF3	rs4771122	(13)	NM			
NNMT	rs694539	(16)	AM			
	rs1941404		AM			
OLFM4	rs12429545	(25)	NM			
	rs9568856		NM			
PPARA	rs1800206	(33)	AM	rs1800206	(35)	AM
PPARGC1A	rs8192678	(35)	AM			
	Ser482Ser	(36) (21)	AM			
PRL				rs4712652	(18)	AM
PTBP2				rs1555543	(13)	NM
SOD	rs2070424	(54)	AM			
	rs4880		AM			
TMEM160	rs28590228	(37)	NM	rs3810291	(13)	NM
TNFA	rs361525	(33)	AM	308G/A	(59)	AM
				rs1800629	(27)	NM
				rs1800750	(23)	N/JM
UCP3	rs1800849	(18)	AM	rs1800849	(51)	A/JM
USP37	rs4674340	(37)	NM			
ABCG2				rs2231142	(60)	N/AM
ACE				rs4646994	(60)	N/AM
ACSL1				rs9997745	(35)	AM
ADAM23				rs13387838	(25)	NM
ADIPOR1				rs2275737	(5)	AM
ADRB1	Arg389Gly	(61)	NM			
AGT				rs699	(33)	AM
ANKK1	rs17115439	(62)	AM			
APOA4				rs675	(33)	AM
APOB	rs512535	(33)	AM			
APOE				rs405509	(33)	AM
BCDIN3D-FAIM2				rs7138803	(23)	NM
CNR1				rs10485170	(5)	AM
COL4A1	rs494558	(63)	NH			
DRD2/ANKK1	rs1800497	(64)	AM			

Tabla 1. Variantes genéticas estudiadas en la población mexicana, en su asociación con el desarrollo de la obesidad. (Cont.)

Gen	SNPs asociados			SNPs no asociados		
	SNPs	Ref.	Población1	SNPs	Ref.	Población1
ELP3				rs13253111	(25)	NM
FAM120AOS	rs944990	(25)	NM			
FGF21	rs11665896	(65)	NM			
FIGN	rs10192119	(37)	NM			
FOXO3/HSS00296402	rs9398171	(37)	NM			
GBE1	rs3860595	(37)	NM			
GCKR				rs1260326	(43)	JM
GIPR				rs6277	(13)	NM
GNB3				rs5443	(18)	AM
GPR61				rs7550711	(25)	NM
GPRC5BB	rs6279	(13)	NM			
GPX-1	rs10504050	(55)	AM			
GRP	rs1517035	(37)	NM			
GSTP1	rs614080	(66)	AM			
HHIP	rs11727676	(37)	NM			
HMGA1				rs6280	(13)	NM
HMOX1	rs2071749	(67)	AM			
HNF1A				rs7305618	(27)	NM
HNF4				rs1885088	(33)	AM
HOXB5	rs9299	(25)	NM			
HP				rs2000999	(68)	NM
IL-1 β				rs1143643	(23)	NM
IL6R				rs2228145	(29)	AH
INSIG2	rs7566605	(18)	AM			
IRS2	10510452_139	(69)	NH			
IRX3				rs3751723	(16)	AM
KCNJ12				rs5219	(5)	AM
KLF6	rs12253976	(32)	AH			
LEP				rs2167270	(23)	NM
LGR4-LIN7C-BDNF				rs925946	(23)	NM
LIPC				rs1800588	(35)	AM
LOC285762	rs2357760	(37)	NM			
LPL				rs320	(33)	AM
MAP2K5				rs6284	(13)	NM
MGAT1	rs4285184	(70)	AM			
MTP				rs1800591	(53)	JM
NEGR2				rs2815752	(23)	NM
NPC1				rs1805081	(18)	AM
NQO1				rs1800566	(67)	AM
Nrf2				rs2364723	(67)	AM
NRXN3				rs10150332	(13)	NM
PNPLA3	1148M	(71)	AM			
POMC	rs713586	(13)	NM			

Tabla 1. Variantes genéticas estudiadas en la población mexicana, en su asociación con el desarrollo de la obesidad. (Cont.)

Gen	SNPs asociados			SNPs no asociados		
	SNPs	Ref.	Población ¹	SNPs	Ref.	Población ¹
PON2	PON1-L55M	(72)	NM			
PRKCH	rs4899048	(37)	NM			
PTER				rs10508503	(18)	AM
PTPN22				+1858C/T	(59)	JM
RAB27B				rs8092503	(25)	NM
RETN				rs1862513	(27)	NM
SCARB1				rs10846744	(33)	AM
SLC6A3A	rs3776511	(56)	AM			
TRHR	rs7832552	(33)	AM			
TUB	rs4929949	(13)	NM			
TXNIP	rs7211	(67)	AM			
UCP1				rs1800592	(51)	A/JM

La mayor parte de los trabajos tiene una representación balanceada de ambos sexos (Tabla 1). Solo cuatro de las investigaciones se realizan con personas de un solo sexo (5,7 % del total, sexo femenino); en los 64 trabajos restantes se incluyen ambos sexos con una frecuencia que oscila entre 19 % a 93 % del sexo femenino. El 85,7 % de los trabajos estudia población mexicana, el 51 % de los trabajos incluye población infantil (4-18 años). De conjunto, los estudios en población adulta incluyen personas desde los 19 hasta los 82 años de edad. Los trabajos tienen un número muestral variable que oscila entre 50 y 8914 personas, con un 51% con más de 500 individuos incluidos en el estudio (Tabla 1).

a. Identificación de variantes genéticas asociadas con la obesidad

Con relación al número de genes estudiados, en 6 de los 70 artículos de investigación se analiza el genoma completo. En 35 (50 %) artículos se estudian uno o varios SNPs (rango 1-7, mediana =1) de un único gen; y en 28 (40 %), se realiza la investigación en varios genes. De manera general, los estudios de múltiples genes incluyen también un mayor número de SNPs en sus análisis (rango 1-672, mediana =15).

En todos los casos, los SNPs seleccionados han sido previamente estudiados y validados

en su asociación al desarrollo de la obesidad en otras poblaciones. Resulta de interés que del total de 260 SNPs estudiados en los diferentes artículos, 100 (38,4 %) se encontraron también asociados en población mexicana mientras que para 160 (61,5 %) no se confirmó la asociación en población mexicana (Tabla 1).

Otro resultado de interés es la baja frecuencia de asociación encontrada en los SNPs estudiados para los genes FTO, LEPR, TCF7L2 y ADIPOQ (Tabla 1). La relevancia de este resultado radica en que estos genes son considerados de los más importantes en los factores genéticos asociados a la obesidad (11). Por otra parte, todos los SNPs evaluados en estos estudios han sido validados en otras poblaciones, mayormente caucásicos. Sin embargo, estudios anteriores han encontrado resultados similares en cuanto a la dependencia de la proporción de ancestralidad europea en la asociación de determinados SNPs con el desarrollo de la obesidad (12).

De conjunto, estos resultados resaltan la importancia de la etnia en la heredabilidad de las variantes genéticas asociadas al desarrollo de la obesidad. A la vez, destaca la importancia de los estudios en las distintas etnias para poder conformar un sistema de predicción apropiado en cada caso.

b. Asociación de SNPs del gen FTO en niños y adultos mexicanos

En particular se aprecia un número considerable de SNPs del gen FTO que no muestran asociación en la población infantil mexicana (Tabla 1). De los 21 SNPs

Tabla 2. Asociación diferencial de variantes genéticas en niños y adultos mexicanos.

Gen	Proteína ¹	SNP	Población mexicana (Ref.)		
			Niños	Jóvenes	Adultos
MC4R	Melanocortin receptor 4	rs17782313	- (4)	nr ²	+ (29)
PCSK1	Neuroendocrine convertase 1	rs6232	+ (45)	nr	-(34)
TMEM18	Transmembrane protein 18	rs6548238	+ (29)	nr	- (9)
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	rs6265	- (24)	- (24)	+ (42)
SH2B1	SH2B adapter protein 1	rs7488665	- (29)	- (29)	+ (42)

Ref: Número de la referencia en la Tabla 1.

¹Descripción de la proteína de acuerdo con la base de datos UniprotKB(73).

²nr, no relacionado

analizados en el gen FTO, 16 corresponden a estudios realizados en niños. De estos, solo 3 (18%) mostraron asociación con el desarrollo de la obesidad en niños mexicanos. Es de destacar que 4 de los 6 SNPs más estudiados del gen FTO si resultaron asociados también en la población mexicana en adultos mexicanos (rs17817449, rs3751812) y niños mexicanos (rs9930506, rs14210805).

El gen FTO codifica para la Dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato (Uniprot KB: Q9C0B1). Esta enzima es conocida también como *Fat mass and obesity-associated protein* (Masa grasa y muscular asociada ala obesidad) por su demostrada relación con el desarrollo de la obesidad no a nivel de cambios estructurales en la proteína sino a nivel genético y epigenético (14). Aunque no se conocen en detalle los mecanismos por los cuales este gen contribuye al desarrollo de la obesidad, una de las hipótesis más aceptadas sugiere que los SNP FTO pueden estar asociados con la obesidad al regular la expresión de genes adyacentes por ejemplo RPGRIP1L y IRX3(15,16). Estudios han demostrado que las variantes genéticas de FTO juegan un papel clave en la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto de energía. También se ha evidenciado que los efectos de este gen en la obesidad se intensifican por factores ambientales como la actividad física reducida y una dieta alta en calorías (14).

c. Asociación diferencial de variantes genéticas en niños y adultos mexicanos

Otros estudios también evidenciaron que algunas variantes genéticas presentan una influencia diferente en niños y adultos mexicanos (Tabla 2). Estos hallazgos resultan particularmente interesantes puesto que el mismo SNPs ha sido evaluado en grupos de diferentes edades.

Los SNPs rs17782313 (MC4R), rs6548238 (TMEM18), rs6265 (BDNF) y rs7488665 (SH2B1) presentan asociación en adultos, pero no en niños o jóvenes. En cambio, el rs6232 (PCSK1) presenta asociación en niños y no en adultos. Este último resultado es consistente con el conocimiento previo. La Convertasa neuroendocrina 1 (PCSK1) es una proteasa involucrada en el procesamiento biosintético de una variedad de neuropéptidos y prohormonas en tejidos endocrinos (17). El gen que codifica para esta proteína fue uno de los primeros genes relacionados con la obesidad monogénica de inicio temprano. La proteína PCSK1 es esencial para activar la escisión de muchos precursores de hormonas peptídicas implicados en la regulación de la ingestión de alimentos, la homeostasis de la glucosa y la homeostasis de la energía (17).

Discusión

La presencia de resultados contradictorios en investigaciones las variantes genéticas en la obesidad la influencia no es diferente, pueden intervenir múltiples factores del diseño experimental y el tamaño muestral. Por una parte, los que estudian a la población infantil confirma el interés que ha tomado el tema de la prevalencia de la obesidad en la población mexicana y, por otro lado, también pueden indicar que existen factores ambientales con una influencia importante en la actividad del gen sobre la obesidad que no se están teniendo en consideración y merecen más investigación. Tal es el caso de los resultados obtenidos para el SNP rs2241766 (ADIPOQ).

Las investigaciones que dan lugar a resultados diferentes para el SNP rs2241766 (ADIPOQ) incluyen León-Mimila *et al.* (2013), que obtiene asociación con la obesidad y Costa-Urrutia *et al.* (2017), Costa-Urrutia *et al.* (2018), Hernández-Escalante *et al.* (2014) y Guzmán-Ornelas *et al.* (2015), estas últimas con un resultado negativo para la asociación de este SNP con la obesidad (Tabla S1). (18-19-20-5-21)

Es de señalar que en el estudio de Guzmán-Ornelas *et al.* (2015) (18), evidenció una asociación de este SNP con la distribución de los depósitos de grasa y los marcadores de

inflamación, pero no con el IMC. Resulta interesante que los estudios de Costa-Urrutia *et al.* (2017) y (2018), incluyen personas físicamente activas, miembros de clubes deportivos, mientras que los otros estudios incluyen adultos sin especificar el grado de actividad física. Por tanto, el resultado de no asociación del SNP rs2241766 del estudio de Costa-Urrutia (2017) (19-20) pudiera estar relacionado con la atenuación del efecto sobre la obesidad debido a la práctica del ejercicio físico. Se necesitaría un estudio diseñado intencionalmente para evaluar esta posibilidad.

Para identificar las características distintivas del conjunto de proteínas codificadas por los genes con asociación con la obesidad en población mexicana, realizamos un análisis de enriquecimiento según sus términos descriptores en las bases de datos de proteínas utilizando el programa DAVID. La muestra de análisis se conformó con los genes identificados con asociación con el IMC o la obesidad, y se comparó con la frecuencia de aparición de los términos descriptores en la lista de genes de referencia del genoma humano disponible.(10).

El análisis de las características distintivas del conjunto de proteínas codificadas por los genes con asociación con la obesidad en población mexicana evidenció un enriquecimiento en proteínas involucradas en los procesos y las rutas metabólicas de la homeostasis de la glucosa, incluyendo la relación con el desarrollo de la Diabetes mellitus no dependiente de insulina (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados del análisis de enriquecimiento de términos que caracterizan a las proteínas codificadas por los genes estudiados en la relación de las variantes genéticas con el desarrollo de la obesidad.

Categoría ¹	Término ¹	P ²
Procesos biológicos	Homeostasis de la glucosa	7,0 x10 ⁻⁸
	Regulación de la secreción de insulina	2,5 x10 ⁻¹²
	Respuesta a los fármacos	2,8 x10 ⁻¹¹
	Proceso metabólico del colesterol	6,8 x10 ⁻¹¹
Rutas metabólicas	Señalización de adipocinas	5,7 x10 ⁻⁹
	Señalización de PPAR	6,0 x10 ⁻⁷
	Madurez del debut de la diabetes juvenil	1,9 x10 ⁻⁶
	Señalización de AMPK	2,1 x10 ⁻⁶
	Digestión y absorción de las grasas	2,2 x10 ⁻⁵
Enfermedades relacionadas	Diabetes mellitus no dependiente de insulina	7,8 x10 ⁻⁷

¹ Se utilizaron las herramientas de agrupamiento disponibles en la base de datos DAVID (10).

² Significación estadística. La comparación se realizó contra la lista de proteínas humanas del DAVID.

Se destaca también el enriquecimiento de las proteínas involucradas en los procesos metabólicos del colesterol y en las vías de señalización de las adipocinas. Estos resultados coinciden con las características de la familia de genes identificados anteriormente asociados al desarrollo de la obesidad (7)

Finalmente, un elemento para tener en cuenta en este análisis es que 6 de los SNPs seleccionados para evaluar en niños mexicanos estaban validados en población adulta europea (13). Por tanto, la no asociación en niños mexicanos puede responder no solo a un efecto de la diferencia en la etnia sino también en la edad.

Conclusiones

La población con obesidad y sobrepeso presenta cifras que se incrementan cada año tanto en adultos como en niños en México. Además de los hábitos de nutrición y la actividad física, se han identificado un número de SNPs que generan variantes genéticas que pueden predisponer a la persona a padecer obesidad. Estas variantes genéticas pueden tener un comportamiento dependiente de la etnia, en relación con su asociación al desarrollo de la obesidad. Numerosas investigaciones han abordado la asociación de diferentes SNPs en la predisposición a padecer obesidad en la población mexicana. La revisión de estos trabajos nos ha permitido establecer que, el conjunto de genes que presentan asociación con el desarrollo de la obesidad en población mexicana está asociado a procesos biológicos ya identificados como relevantes en el desarrollo de la obesidad, destacándose la asociación con el desarrollo de la diabetes mellitus y el metabolismo del colesterol. Sin embargo, se identifica un comportamiento diferencial en determinados SNPs en la población mexicana. Tal es el caso de los SNPs rs17782313 (MC4R), rs6548238 (TMEM18), rs6265 (BDNF) y rs7488665 (SH2B1). De particular interés resulta la identificación del SNP rs6232 del gen PCSK1 con la aparición temprana de la obesidad en la población mexicana. Los resultados sugieren además que la actividad física puede atenuar el efecto del SNP rs2241766 (ADIPOQ) en el desarrollo de la obesidad en población mexicana. De conjunto, estos resultados pueden constituir el punto de partida de una investigación dirigida al desarrollo de sistemas de alta sensibilidad para la detección de

la susceptibilidad a padecer obesidad en la población mexicana, así como el desarrollo de programas personalizados para el tratamiento de esta dolencia.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Referencias

1. Pérez-Herrera A, Cruz-López M. Situación actual de la obesidad infantil en México. *Nutr Hosp.* 2019;36(2):463–9. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2116>
2. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
3. OECD. The Heavy Burden of Obesity: the economics of prevention. OECD Health Policy Studies, editor. OECD Publishing, Paris; 2019. <https://doi.org/10.1787/2074319x>
4. Kumar A, R PK, J B, Sorake. Obesity: another ongoing pandemic. *Lancet Gastroenterol Hepatol*2021;6(6):411. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00143-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00143-6)
5. Hernandez-Escalante VM, Nava-Gonzalez EJ, Voruganti VS, Kent JW, Haack K, Laviada-Molina HA, et al. Replication of obesity and diabetes-related SNP associations in individuals from Yucatán, México. *Front Genet.* 2014;5:1–6. DOI: 10.3389/fgen.2014.00380
6. Chung WK, Leibel RL. Considerations regarding the genetics of obesity. *Obes (Silver spring).* 16 (supl 3): S33–S39. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.514>
7. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Argyropoulos G, Walts B, Snyder EE, et al. The Human Obesity Gene Map: The 2004 Update. *Obes Res.* 2005;13(3):381–490. DOI: 10.1038/oby.2005.50
8. Page MJ, Moher D, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
9. Nuttall FQ. Body mass index: Obesity, BMI, and health: A critical review. *Nutr Res.* 2015;50(3):117–28. DOI: 10.1097/NT.0000000000000092
10. Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc.* 2008;4(1):44–57. DOI: 10.1038/nprot.2008.211

11. Adeyemo A, Luke A, Cooper R. A genome-wide scan for body mass index among Nigerian families. *Obes Res.* 2003;11:266-73. DOI: 10.1038/oby.2003.40
12. Riestra P, Gebreab SY, Xu R, Khan RJ, Bidulescu A, Correa A, et al. Gender-specific associations between ADIPOQ gene polymorphisms and adiponectin levels and obesity in the Jackson Heart Study cohort. *BMC Med Genet.* 2015;16(1):1-12. doi: 10.1186/s12881-015-0214-x
13. Abadi A, Peralta-Romero J, Suarez F, Gomez-Zamudio J, Burguete-García AI, Cruz M, et al. Assessing the Effects of 35 European-Derived BMI-Associated SNPs in Mexican Children. *Obesity.* 2016;1-7. DOI: 10.1002/oby.21590
14. Kalantari N, Doaei S, Keshavarz-Mohammadi N, Cholamalizadeh M, Pazan N. Review of studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene interactions with environmental factors affecting on obesity and its impact on lifestyle interventions. *ARYA Atheroscler.* 2016;12(6):281-90. PMID: 28607568; PMCID: PMC5455327.
15. Saucedo-Uribe E, Genis-Mendoza AD, Díaz-Anzaldúa A, Martínez-Magaña JJ, Tovilla-Zarate CA, Juárez-Rojop I, et al. Differential effects on neurodevelopment of FTO variants in obesity and bipolar disorder suggested by in silico prediction of functional impact: An analysis in Mexican population. *Brain Behav.* 2019;9(6):1-9. DOI: 10.1002/brb3.1249
16. Bañales-Luna M, Figueroa-Vega N, Marín-Aragón CI, Perez-Luque E, Ibarra-Reynoso L, Gallardo-Blanco HL, et al. Associations of nicotinamide-N-methyltransferase, FTO, and IRX3 genetic variants with body mass index and resting energy expenditure in Mexican subjects. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67832-7>
17. Ramos-Molina B, Martin MG, Lindberg I. PCSK1 Variants and Human Obesity Vol. 140, *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* Elsevier Inc.; 2016. 47-74 p. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.12.001>
18. León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Villalobos-Comparán M, Villarreal-Molina T, Romero-Hidalgo S, López-Contreras B, et al. Contribution of Common Genetic Variants to Obesity and Obesity-Related Traits in Mexican Children and Adults. *PLoS One.* 2013;8(8). DOI: 10.1371/journal.pone.0070640
19. Costa-Urrutia P, Abud C, Franco-Trecu V, Colistro V, Rodríguez-Arellano ME, Vázquez-Pérez J, et al. Genetic Obesity Risk and Attenuation Effect of Physical Fitness in Mexican-Mestizo Population: a Case-Control Study. *Ann Hum Genet.* 2017;81(3):106-16. DOI: 10.1111/ahg.12190
20. Costa-Urrutia P, Abud C, Franco-Trecu V, Colistro V, Rodríguez-Arellano ME, Granados J, et al. Genetic susceptibility to pre diabetes mellitus and related association with obesity and physical fitness components in Mexican-Mestizos. *Prim Care Diabetes* 2018;12(5):416-24. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.07.005>
21. Vázquez-Del Mercado M, Guzmán-Ornelas MO, Corona Meraz FI, Ríos-Ibarra CP, Reyes-Serratos EA, Castro-Albarran J, Ruíz-Quezada SL, Navarro-Hernández RE. The 482Ser of PPARG1A and 12Pro of PPARG2 Alleles Are Associated with Reduction of Metabolic Risk Factors Even Obesity in a Mexican-Mestizo Population. *Biomed Res Int.* 2015;2015:285491. doi: 10.1155/2015/285491. Epub 2015 Jun 22.
22. Saldaña-Alvarez Y, Salas-Martínez MG, García-Ortiz H, Luckie-Duque A, García-Cárdenas G, Vicenteño-Ayala H, et al. Gender-dependent association of FTO polymorphisms with body mass index in Mexicans. *PLoS One.* 2016;11(1):1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145984>
23. Jiménez-Orsorio AS-, Aguilar-Lucio AO, Cárdenas-Hernández H, Musalem-Younes C, Solares-Tlapechco J, Costa-Urrutia P, et al. Polymorphisms in adipokines in mexican children with obesity. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:10-4. DOI: 10.1155/2019/4764751
24. González-Herrera L, Zavala-Castro J, Ayala-Cáceres C, Pérez-Mendoza G, López-González MJ, Pinto-Escalante D, et al. Genetic variation of FTO: rs1421085 T>C, rs8057044 G>A, rs9939609 T>A, and copy number (CNV) in Mexican Mayan school-aged children with obesity/overweight and with normal weight. *Am J Hum Biol.* 2019;31(1):1-13. DOI: 10.1002/ajhb.23192
25. Costa-Urrutia P, Abud C, Franco-Trecu V, Colistro V, Rodríguez-Arellano ME, Alvarez-Fariña R, et al. Effect of 15 BMI-Associated Polymorphisms, Reported for Europeans, across Ethnicities and Degrees of Amerindian Ancestry in Mexican Children. *Int J Mol Sci.* 2020;21(374). doi: 10.3390/ijms21020374
26. Rojano-Rodríguez ME, Beristain-Hernandez JL, Zavaleta-Villa B, Maravilla P, Romero-Valdovinos M, Olivo-Diaz A. Leptin receptor gene polymorphisms and morbid obesity in Mexican patients. *Hereditas* 2016;153(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.1186/s41065-016-0006-0>
27. Vashi N, Stryjecki C, Peralta-Romero J, Suarez F, Gomez-Zamudio J, Burguete-Garcia AI, et al. Genetic markers of inflammation may not contribute to metabolic traits in Mexican children. *PeerJ.* 2016;2016(6):1-18. <https://doi.org/10.7717/peerj.2090>
28. Angel-Chávez LI, Tene-Pérez CE, Castro E. Leptin receptor gene K656N polymorphism is associated with low body fat levels and elevated high-density cholesterol levels in mexican children and adolescents. *Endocr Res.* 2012;37(3):124-34. DOI: 10.3109/07435800.2011.648360
29. Kocarnik JM, Pendergrass SA, Carty CL, Pankow JS, Schumacher FR, Cheng I, et al. Multi-Ancestral Analysis of Inflammation-Related Genetic Variants and C-Reactive Protein in the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;7(2):178-88. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000173
30. Gallardo-Blanco HL, Villarreal-Perez JZ, Cerda-Flores RM, Figueroa A, Sanchez-Dominguez CN, Gutierrez-Valverde JM, et al. Genetic variants in KCNJ11, TCF7L2 and HNF4A are associated with type 2 diabetes, BMI and dyslipidemia

- in families of northeastern Mexico: A pilot study. *Exp Ther Med.* 2017;13(2):523–9. doi: 10.3892/etm.2016.3990
31. Kl M, Mej A, Flores-Huerta S, Burguete-Garc AI, Garc J, Cruz M. rs12255372 Variant of TCF7L2 Gene Is Protective for Obesity in Mexican Children. *Arch Med Res.* 2011;42:495–501. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.05.006
 32. Salinas YD, Wang L, Dewan AT. Multiethnic genome-wide association study identifies ethnic-specific associations with body mass index in Hispanics and African Americans. *BMC Genet* 2016;17:78–91. <http://dx.doi.org/10.1186/s12863-016-0387-0>
 33. Costa-Urrutia P, Abud C, Franco-Trecu V, Colistro V, Granados J, Seelaender M, et al. Genetic Obesity Risk and Attenuation Effect of Physical Fitness in Mexican-Mestizo Population: a Case-Control Study. *Ann Hum Genet.* 2017;106–16. DOI: 10.1111/ahg.12190
 34. Rubio-Chavez LA, Rosales-Gomez RC, Rubio-Chavez KL, Ramos-Nun JL, García-Cobian TA, Camargo-Hernandez G, et al. The rs822396 Polymorphism of the ADIPOQ Gene Is Associated with Anthropometric, Clinical, and Biochemical Alterations Related to the Metabolic Syndrome in the Mexican Population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020;1–8. DOI: 10.1089/met.2019.0045
 35. Costa-Urrutia P, Carolina Abudb V, Franco-Trecuc, Valentina Colistrod, Martha Eunice Rodríguez-Arellano, Julio Granadosf MS. Genetic susceptibility to pre diabetes mellitus and related association with obesity and physical fitness components in Mexican-Mestizos. *Prim Care Diabetes* 2018;1–9. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.07.005>
 36. Guzman-Ornelas MO, Chavarria-Avila E, Munoz-Valle JF, Armas-Ramos LE, Castro-Albarran J, Aldrete MEA, et al. Association of ADIPOQ +45T.G polymorphism with body fat mass and blood levels of soluble adiponectin and inflammation markers in a Mexican-Mestizo population. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2012;5:369–78. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e124
 37. Liu HY, Alyass A, Abadi A, Peralta-Romero J. Fine-Mapping of 98 obesity loci in Mexican children. *Int J Obes* 2018;(January):0–1. <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-018-0056-7>
 38. García-Solís P, Reyes-Bastidas M, Flores K, García OP, Rosado JL, Méndez-Villa L, et al. Fat mass obesity-associated (FTO) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *Br J Nutr.* 2016;116(10):1834–40. DOI: 10.1017/S0007114516003779
 39. Graff M, North KE, Mohlke KL, Lange LA, Luo J, Harris KM, et al. Estimation of genetic effects on BMI during adolescence in an ethnically diverse cohort: The National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Nutr Diabetes* 2012;2(SEPTEMBER):e47-8. <http://dx.doi.org/10.1038/nutd.2012.20>
 40. Villalobos-Comparán M, Villamil-Ramírez H, Villarreal-Molina T, Larrieta-Carrasco E, León-Mimila P, Romero-Hidalgo S, et al. PCSK1 rs6232 is associated with childhood and adult class III obesity in the Mexican population. *PLoS One.* 2012;7(6):1–5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039037>
 41. Vázquez-Vázquez C, Posadas-Sánchez R, Fragoso JM, Ramírez-Bello J, Sánchez-Guerra M, Osorio-Yañe C, et al. IL-12B Polymorphisms Are Associated with the Presence of Premature Coronary Artery Disease and with Cardiovascular Risk Factors: The Genetics of Atherosclerotic Disease Mexican Study. *DNA Cell Biol.* 2020;1–9. DOI: 10.1089/dna.2020.5464
 42. Aguayo-Armendáriz J, Montalvo-Corral M, Grijalva-Haro MI, Martha N, Caire-Juvera G, Moya- SY. Central obesity and body fat, but not BMI, are associated with the Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in a population with a high consumption of saturated and trans fatty acids. 2018;#pagerange#: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.05.003>
 43. Flores-Viveros KL, Aguilar-Galarza BA, Ordóñez-Sánchez ML, Anaya-Loyola MA, Moreno-Celis U, Vázquez-Cárdenas P, et al. Contribution of genetic, biochemical and environmental factors on insulin resistance and obesity in Mexican young adults. *Obes Res Clin Pract.* 2019;13(6):533–40. DOI: 10.1016/j.orcp.2019.10.012
 44. Morales-Marín ME, Genis-Mendoza AD, Tovilla-Zarate CA, Lanzagorta N, Escamilla M, Nicolini H. Association between obesity and the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism Val66Met in individuals with bipolar disorder in Mexican population. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1843–8. doi: 10.2147/NDT.S104654
 45. Martíñez-Ezquerro JD, Rendón-Macías ME, Serrano-Meneses GZ-MJ, Rosales-Rodríguez B, Escalante-Bautista D, Rodríguez-Cruz M, et al. Association Between the Brain-derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism and Overweight / Obesity in Pediatric Population. *Arch Med Res.* 2017 Oct;48(7):599-608. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.02.005. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29506764;
 46. Angeles-Martínez J, Posadas-Sánchez R, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Manuel J, Bravo-Flores E, et al. Cytokine IL-15 polymorphisms are associated with subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk factors . The Genetics of Atherosclerosis Disease (GEA) Mexican Study. *Cytokine* 2017;99(January):173–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2017.09.006>
 47. Martínez-Salazar MF, Almenares-López D, García-Jiménez S, Sánchez-Alemán MA, Juantorena-Ugás A, Ríos C, et al. Relationship between the paraoxonase (PON1) L55M and Q192R polymorphisms and obesity in a Mexican population: A pilot study. *Genes Nutr.* 2011;6(4):361–8. DOI: 10.1007/s12263-011-0215-0
 48. Mendoza-Lorenzo P, Salazar AM, Cortes-Arenas E, Saucedo R, Taja-Chayeb L, Flores-Dorantes MT, et al. The reduction of Calpain-10 expression is associated with risk polymorphisms in obese children. *Gene* 2013;516(1):126–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2012.12.053>

49. De la Cruz-Mosso U, Muñoz-Valle JF, Salgado-Bernabé AB, Castro-Alarcón N, Salgado-Goytia L, Sánchez-Corona J, Flores-Martínez SE, Parra-Rojas I. Body adiposity but not insulin resistance is associated with -675 4G/5G polymorphism in the PAI-1 gene in a sample of Mexican children. *J Pediatr (Rio J)*. 2013 Sep-Oct;89(5):492-8. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.01.004
50. De la Cruz-Mosso U, Muñoz-Valle JF, Salgado-Goytia L, García-Carreón A, Illades-Aguiar B, Castañeda-Saucedo E, et al. Relationship of metabolic syndrome and its components with -844 G/A and HindIII C/G PAI-1 gene polymorphisms in Mexican children. *BMC Pediatr* 2012;12(1):41. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-41>
51. Sámano R, Huesca-Gómez C, López-Marure R, Hernández-Cabrera A, Rodríguez-Ventura A, Tolentino M, et al. Association between UCP polymorphisms and adipokines with obesity in Mexican adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;(1):1-8. DOI: 10.1515/jpem-2017-0262
52. Robinson KN, Courtney V. Circulating Triglycerides and the Association of Triglycerides with Dietary Intake Are Altered by Alpha-2-Heremans-Schmid Glycoprotein Polymorphisms. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017;10:75-83. <https://doi.org/10.1159/000478657>
53. Carranza-González L, León-Cachón RBR, González-Zavala MA, Ríos-Ibarra C, Morlett-Chávez J, Sánchez-Domínguez C, et al. ACE, APOA5, and MTP Gene Polymorphisms Analysis in Relation to Triglyceride and Insulin Levels in Pediatric Patients. *Arch Med Res*. 2018;49(2):94-100. DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.04.013
54. Hernández-Guerrero C, Parra-Carriedo A, Ruiz-de-Santiago D, Galicia-Castillo O, Buenrostro-Jáuregui M, Díaz-Gutiérrez C. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes CAT and SOD affect the outcome of clinical, biochemical, and anthropometric variables in people with obesity under a dietary intervention. *Genes Nutr*. 2018;13(1):1-10. DOI: 10.1186/s12263-017-0590-2
55. Mayra E-R, Zyanya, Reyes-Castillo, Anaís, Mara L-C, Luis G, et al. CD36 gene polymorphism -31118 G>A (rs1761667) is associated with overweight and obesity 2 but not with fat preferences in Mexican children. *Int J Vitam Nutr Res*. 2020;1-9. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000656>
56. Zhao H, Wilkinson A, Shen J, Wu X, Chow W, Campus AR. Genetic polymorphisms in genes related to risk-taking behaviors predicting body mass index trajectory among Mexican American adolescents. *Pediatr Obes*. 2018;12(5):356-62. DOI: 10.1111/ijpo.12151
57. Llamas-Covarrubias IM, Llamas-Covarrubias MA, Martínez-López E, Zepeda-Carrillo EA, Rivera-León EA, Palmeros-Sánchez B, et al. Association of A-604G ghrelin gene polymorphism and serum ghrelin levels with the risk of obesity in a Mexican population. *Mol Biol Rep*. 2017;44(3):289-93. DOI: 10.1007/s11033-017-4109-0
58. Hernández-Guerrero, César et al. 2013. "Prevalence of Methylentetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism, Consumption of Vitamins B6, B9, B12 and Determination of Lipidic Hydroperoxides in Obese and Normal Weight Mexican Population." *Nutrición Hospitalaria* 28(6): 2142-50. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.6.6902>.
59. Salinas-Santander MA, León-Cachón RB, Cepeda-Nieto AC, Sánchez-Domínguez CN, González-Zavala MA, Gallardo-Blanco HL, et al. Assessment of biochemical parameters and characterization of TNF -308G/A and PTPN22 +1858c/T gene polymorphisms in the risk of obesity in adolescents. *Biomed Reports*. 2016;4(1):107-11. DOI: 10.3892/br.2015.534
60. Macías-Kauffer LR, Villamil-Ramírez H, León- P, Jacobo-Albavera L, Posadas-Romero C, Posadas-Sánchez R, et al. Genetic contributors to serum uric acid levels in Mexicans and their effect on premature coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.107>
61. Aradillas-García C, Cruz M, Pérez-Luque E, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Aduna R, et al. Obesity is associated with the Arg389Gly ADRB1 but not with the Trp64Arg ADRB3 polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. *J Biomed Res*. 2017;31(1):40-6. doi: 10.7555/JBR.30.20150169
62. Palacios A, Canto P, Tejeda ME, Stephano S, Luján H, García-García E, et al. Complete sequence of the ANKK1 gene in Mexican-Mestizo individuals with obesity, with or without binge eating disorder. *Eur Psychiatry*. 2018;54:59-64. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.010>
63. Comuzzie AG, Cole SA, Laston SL, Voruganti VS, Haack K, Gibbs RA, et al. Novel Genetic Loci Identified for the Pathophysiology of Childhood Obesity in the Hispanic Population. *PLoS One*. 2012;7(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051954>
64. Iñiguez IR, Panduro A, Lopez OR, Javier S, Bayardo V, Roman S, et al. DRD2 / ANKK1 TaqI A1 polymorphism associates with overconsumption of unhealthy foods and biochemical abnormalities in a Mexican population. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes* 2018;0(0):0. <http://dx.doi.org/10.1007/s40519-018-0596-9>
65. Ruiz-Padilla AJ, Morales-Hernandez G, Ruiz-Noa Y, Alonso-Castro AJ, Lazo-de-la-Vega-Monroy ML, Preciado-Puga MDC, Rangel-Salazar R, Ibarra-Reynoso LDR. Association of the 3'UTR polymorphism (rs11665896) in the FGF21 gene with metabolic status and nutrient intake in children with obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Sep 25;32(9):921-928. doi: 10.1515/jpem-2018-0546.
66. Villamil-Ramírez H, León-Mimila P, Macías-Kauffer LR, Canizales-Román A, Villalobos-Comparán M, León-Sicairens N, et al. A combined linkage and association strategy identifies a variant near the GSTP1 gene associated with BMI in the Mexican population. *J Hum Genet* 2016;(4809):1-6 <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2016.145>
67. Jiménez-Osorio AS, González-Reyes S, García-Niño WR, Moreno-Macías H, Rodríguez-Arellano ME, Vargas-Alarcón G, Zúñiga J, Barquera R, Pedraza-Chaverri

- J. Association of Nuclear Factor-Erythroid 2-Related Factor 2, Thioredoxin Interacting Protein, and Heme Oxygenase-1 Gene Polymorphisms with Diabetes and Obesity in Mexican Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7367641. doi: 10.1155/2016/7367641.
68. Vázquez-Moreno M, Locía-Morales D, Perez-Herrera A, Gomez-Díaz RA, Gonzalez-Dzib R, Valdez-González AL, Flores-Alfaro E, Corona-Salazar P, Suarez-Sanchez F, Gomez-Zamudio J, Valladares-Salgado A, Wachter-Rodarte N, Cruz M, Meyre D. Causal Association of Haptoglobin With Obesity in Mexican Children: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(7):dgaa213. doi: 10.1210/clinem/dgaa213.
69. Butte NF, Saroja Voruganti V, Cole SA, Haack K, Comuzzie AC, Muzny DM, *et al*. Resequencing of IRS2 reveals rare variants for obesity but not fasting glucose homeostasis in Hispanic children. *Physiol Genomics*. 2011;43(18):1029–37. doi: 10.1152/physiolgenomics.00019.2011
70. Tapia-Rivera JC, Baltazar-Rodríguez LM, Cárdenas-Rojas MI, Álvarez A, Bustos-Saldaña R, Delgado-Enciso I, *et al*. Polimorfismo rs4285184 del gen MGAT1 como factor de riesgo de obesidad en la población mexicana. *Med Clin*. 2016;1–4. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.07.037>
71. Larrieta-Carrasco E, Acuña-Alonzo V, Velázquez-Cruz R, Barquera-Lozano R, León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Menjivar M, Romero-Hidalgo S, Méndez-Sánchez N, Cárdenas V, Bañuelos-Moreno M, Flores YN, Quiterio M, Salmerón J, Sánchez-Muñoz F, Villarreal-Molina T, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S. PNPLA3 I148M polymorphism is associated with elevated alanine transaminase levels in Mexican Indigenous and Mestizo populations. *Mol Biol Rep*. 2014 Jul;41(7):4705-11. doi: 10.1007/s11033-014-3341-0.
72. Ramírez-Jiménez R, Martínez-Salazar MF, Almenares-López D, Yáñez-Estrada L, Monroy-Noyola A. Relationship Between Paraoxonase-1 and Butyrylcholinesterase Activities and Nutritional Status in Mexican Children. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018 Mar;16(2):90-96. doi: 10.1089/met.2017.0138.
73. Consortium TU. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Res*. 201421;1:1–10. doi: 10.1093/nar/gkaa1100.

Recibido: 07/09/2022
Aceptado: 25/04/2023