

Genética del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes mexicanos

Genetics of overweight and obesity in mexican children and adolescents

Angélica López-García*, Verónica Judith Picos-Cárdenas**, Evelia Leal-Ugarte*, Saúl Armando Beltrán-Ontiveros***, Juan Pablo Meza-Espinoza*✉

López-García, A., Picos-Cárdenas, V. J., Leal-Ugarte, E., Beltrán-Ontiveros, S. A., & Meza-Espinoza, J. P. (2022). Genética del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes mexicanos. *Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes*, 30(86), e3630, <https://doi.org/10.33064/iycuaa2022863630>

RESUMEN

El sobrepeso y la obesidad afectan a más 340 millones de niños y adolescentes alrededor del mundo, lo que constituye un problema grave de salud pública. La obesidad es una enfermedad multifactorial ocasionada principalmente por mala alimentación y baja actividad física; aunque también existen factores genéticos que desempeñan un papel importante en su desarrollo. El objetivo fue realizar una revisión bibliográfica para identificar genes asociados con sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes mexicanos. El 36% de los genes analizados, 8/22, mostraron asociación significativa para sobrepeso/obesidad. Dichos genes son *FGF21*, *FTO*, *GNPDA2*, *HP*, *MC4R*, *PAI1*, *PCSK1* y *PON1*. Se puede afirmar que la genética tiene un rol importante en la etiología del sobrepeso y la obesidad. Sin embargo, se debe recordar que la alimentación hipercalórica y la falta de ejercicio siguen siendo las causas principales del sobrepeso y la obesidad común alrededor del mundo.

Palabras clave: sobrepeso; obesidad; niños mexicanos; adolescentes mexicanos; genes; polimorfismos genéticos.

Recibido: 18 de marzo de 2022, Aceptado: 5 de agosto de 2022

*Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Sendero Nacional km 3, C. P. 87390, Matamoros, Tamps., México. Correo electrónico: angelica1198@outlook.com; elugarte@docentes.uat.edu.mx; sirol1073@yahoo.com.mx ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2983-4204>; <https://orcid.org/0000-0002-0527-0726>; <https://orcid.org/0000-0003-2621-7649>

**Laboratorio de Genética, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa. Núcleo Académico Básico de Posgrado, Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa. Av. Cedros S/N y Calle Sauces, Fracc. Los Fresnos, C. P. 80019, Culiacán, Sin., México. Correo electrónico: veronicapicos@uas.edu.mx ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4320-9619>

***Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Hospital Civil de Culiacán, Universidad Autónoma de Sinaloa. Prol. Álvaro Obregón 1422, Tierra Blanca, C. P. 80030, Culiacán, Sin., México. Correo electrónico: saul.beltran@uas.edu.mx ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8411-0957>

✉ Autor para correspondencia

ABSTRACT

Overweight and obesity affect more than 340 million children and adolescents worldwide, constituting a serious public health issue. Common obesity is a multifactorial disease mainly caused by poor diet and low physical activity; but also, some genes play a role in its development. Thus, our objective was to perform a literature review to identify genes associated with overweight and obesity in Mexican children and adolescents. Thirty-six percent of the genes analyzed, 8/22, showed significant association for overweight/obesity. These genes are *FGF21*, *FTO*, *GNPDA2*, *HP*, *MC4R*, *PAI1*, *PCSK1*, and *PON1*. We can affirm that genetic background plays an important key in the etiology of overweight and obesity. However, we must remember that hypercaloric diet and sedentary lifestyle are still the main causes of overweight and common obesity around the world.

Keywords: overweight; obesity; Mexican children; Mexican adolescents; genes; genetic polymorphisms.

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad son trastornos complejos, multigénicos y multifactoriales, condicionados principalmente por sobrealimentación y falta de actividad física adecuada. Constituyen un grave problema de salud alrededor del mundo, ya que afectan a una gran parte de la población, tanto adultos como niños (OMS, 9 de junio de 2021). El sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes se definen con base en los patrones de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 9 de junio de 2021). Así, un niño(a) menor de 5 años tendrá sobrepeso si su peso es superior a dos desviaciones estándar por encima de la mediana para una estatura dada; mientras que la obesidad se refiere a un peso superior a tres desviaciones estándar por encima de la mediana para una estatura determinada; ambas, de acuerdo con el patrón de crecimiento infantil de la OMS (9 de junio de 2021). Para niño(a)s y adolescentes entre 5 y 19 años el sobrepeso se define como un índice de masa corporal (IMC) superior a una desviación estándar por encima de la mediana para una edad determinada; mientras que la obesidad se presenta cuando existe un IMC con más de dos desviaciones estándar por encima de la mediana para una edad dada, de acuerdo con los patrones de crecimiento de la OMS (9 de junio de 2021).

Según estimaciones, en 2016 más de 340 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años en el mundo tenían sobrepeso u obesidad (OMS, 9 de junio de 2021). En México la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños menores de cinco años fue de 6.1%, en escolares de 33.2% y en adolescentes de 33.6% (Shamah-Levy et al., 2019). El sobrepeso y la obesidad en la infancia disminuyen la calidad de vida de quienes la padecen, ya que los niños con sobrepeso están expuestos a sufrir acoso, abuso y discriminación y como consecuencia baja autoestima y depresión (Shamah-Levy et al., 2018). Además, los niños con obesidad tienen mayor probabilidad de padecer enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes, hipertensión y alteraciones cardíacas en la vida adulta, lo que, a su vez, se asocia con discapacidad y muerte prematura (OMS, 9 de junio de 2021). Por otra parte, los niños y adolescentes con obesidad tienen mayor riesgo de desarrollar de manera más grave la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19), así como el síndrome inflamatorio multisistémico provocado por este virus (Martin et al., 2022).

Aunque la etiología del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes es compleja y multifactorial, tal y como se mencionó previamente, la carga genética tiene un papel muy importante en su desarrollo. El de la obesidad está sustentado en estudios de prevalencia, donde se observan diferencias entre razas, similitudes entre gemelos monocigóticos y una historia familiar con marcada predisposición a desarrollar dicha característica (Littleton, Berkowitz, & Grant, 2020). Así, cuando dos padres son obesos sus hijos tienen un riesgo de 69 a 80% de padecer obesidad; cuando un progenitor lo es el riesgo en los hijos es de 41 a 50%; pero si ninguno de los padres es obeso el riesgo de que sus hijos la padezcan es sólo de 9% (Katzmarzyk, Pérusse, Rao, & Bouchard, 2000). En cualquiera de estas situaciones puede estar involucrada tanto la carga genética como el estilo de vida. Existen otros factores que influyen en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad conocidos como obesogénicos, los cuales incluyen trastornos emocionales, estrés, el microbioma y sustancias que afectan el metabolismo de las personas, muchas de ellas a través de mecanismos epigenéticos (modificación de las bases nitrogenadas, sin alterar la estructura primaria del ADN) (Heindel et al., 2022). El principal tipo de obesidad es el que se conoce como obesidad exógena, ocasionada principalmente por una alimentación hipercalórica y nula/baja actividad física (figura 1). Debido a que los genes condicionan el riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad en ambientes obesogénicos (Martos-Moreno, Serra-Juhé, Pérez-Jurado, & Argente, 2017) son motivo de amplio estudio.

Entre los genes cuyas mutaciones o variantes se han asociado con sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes se encuentran *ADCY3*, *ADCY9*, *BDNF*, *CALCR*, *CBLN4*, *FAIM2*, *FTO*, *GNPDA2*, *GPR1*, *HOXB5*, *MC4R*, *METTL15*, *RANBP17*, *SEC16B*, *TFAP2B*, *TMEM18* y *TNNI3K* (Bradfield et al., 2019). Por tanto, el objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática que permita identificar genes y sus variantes que se hayan relacionado con sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes mexicanos, con la finalidad de comprender un poco más los aspectos genéticos de estos trastornos en nuestra población.



Figura 1. Imagen que representa a un niño jugando videojuegos mientras consume comida alta en calorías. Imagen cortesía de Grecia Tamara Meza Lugo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para cumplir con el objetivo se realizó una revisión de artículos a través de PubMed y Google Scholar, publicados en inglés o español (en cualquier año), que abordaran el estudio de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en relación con sobrepeso y obesidad (según los parámetros de la OMS) en niños y adolescentes mexicanos (de 3 a 17 años) residentes en el país. Para la búsqueda se utilizó la frase *Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in Mexican children/adolescents*. Otros términos relacionados como: *genes, SNP, variants, alleles, single nucleotide polymorphism, body mass index, risk, related* y *Mexico* complementaron la frase principal y se utilizaron para formar nuevas frases de búsqueda. Sólo se incluyeron estudios transversales y de casos y controles de SNPs de sistemas bialélicos analizados por PCR-RFLPs o PCR en Tiempo Real. Se descartaron los artículos que abordaran mutaciones, polimorfismos mitocondriales y otras variantes comunes como Indel, repeticiones cortas en tándem (STR), número variable de repeticiones en tándem (VNTR) y variantes del número de copias (CNV), así como artículos de revisión, estudios de asociación de genoma completo (GWAS), trabajos en los que no fue posible analizar los datos y estudios realizados en mexicoamericanos; éstos últimos por ser sujetos expuestos a otras condiciones de vida. Para reducir sesgos estadísticos únicamente se consideraron artículos en los que se analizaron al menos 100 individuos con sobrepeso/obesidad.

Para el análisis se tomaron las diferencias en las frecuencias alélicas entre individuos con peso normal y los individuos con sobrepeso/obesidad. En los estudios en los que no reportaron *odds ratio* (OR; razón de momios) se estimaron OR no ajustados con intervalos de confianza de 95% (IC 95%) a partir de las frecuencias alélicas o genotípicas descritas. El análisis de alelos se realizó mediante tablas de contingencia 2x2 y chi-cuadrada con corrección de Yates (Lowry, s. f.), mientras que el análisis de genotipos se realizó a través de la página web del Institute of Human Genetics (2022) de Munich University of Technology. Una $p \leq 0.05$ se tomó como asociación significativa.

RESULTADOS

Se encontraron 27 artículos publicados en un periodo de 17 años (2005-2021); 14 artículos fueron descartados; cuatro por tratarse de GWAS, cuatro por tener muestra menor de 100 pacientes, tres por analizar polimorfismos CNV, uno por tratarse de polimorfismos mitocondriales, uno por no incluir frecuencias genotípicas y uno por analizar individuos mexicoamericanos. Sólo 13 artículos cumplieron con los criterios de inclusión (sus características poblacionales se presentan en la tabla 1). Entre todos analizaron 37 polimorfismos distribuidos entre 22 genes; 8 genes y 11 polimorfismos mostraron asociación significativa con sobrepeso y/u obesidad en niños y adolescentes. Estos genes son *FGF21* (Ruiz-Padilla et al., 2019), *FTO* (López-Rodríguez et al., 2020), *GNPDA2* (Mejía-Benítez et al., 2013), *HP* (Vázquez-Moreno et al., 2020), *MC4R* (López-Rodríguez et al., 2020; Mejía-Benítez et al., 2013; Vázquez-Moreno et al., 2020), *PAI1* (De la Cruz-Mosso et al., 2016), *PCSK1* (Villalobos-Comparán et al., 2012) y *PON1* (Costa-Urrutia et al., 2020b). Por otra parte, los genes *ADIPOR2* (Peralta Romero et al., 2015), *ENPP1* (Mejía-Benítez et al., 2013), *GPX3*, *GPX4* y cuatro variantes de *PON1* (Costa-Urrutia et al., 2020b) se asociaron con protección para sobrepeso y obesidad (tabla 2).

Tabla 1
Ubicación epidemiológica de los estudios seleccionados

Lugar	Tipo de población	Periodo	Referencia
CdMx	Nueve escuelas primarias	2007-2010	A
CdMx	Hijos de empleados del Hospital Infantil de México	2008-2009	B
S. L. P., Querétaro, Guanajuato, Tijuana y CdMx	Escuelas públicas y privadas	2007-2011	C
CdMx	4 unidades IMSS (Cuauhtémoc, Nezahualcóyotl, Independencia y Morelos)	2011-2012	D
Saltillo, Coahuila	*ND	2011	E
Querétaro	Escuelas públicas y privadas escogidas al azar del municipio de Querétaro	2013-2014	F
Guerrero	ND	ND	G
CdMx	Voluntarios sin diagnóstico de trastornos metabólicos del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, IMSS	ND	H
Yucatán	Niños mayas de escuelas primarias públicas		I
Guanajuato	ND	ND	J
Hidalgo	Escuelas públicas, privadas e indígenas	2010	K
CxMx	Cohorte de Obesidad Infantil-Proyecto Infancia Saludable	2012	L
Campeche, Oaxaca y CdMx	Escuelas primarias	2017-2018	M
&Otros estados		2016-2018	

Nota: CdMx: Ciudad de México. SLP: San Luis Potosí. ND: No Disponible. *Replicado en: SLP, Baja California Sur, Estado de México, Guanajuato, Hidalgo, Nayarit, Nuevo León, Puebla, Querétaro, Sinaloa, Sonora y Tamaulipas. ^AKlunder-Klunder et al. (2011); ^BVillalobos-Comparán et al. (2012); ^CMejía-Benítez et al. (2013); ^DPeralta Romero et al. (2015); ^ESalinas-Santander et al. (2016); ^FGarcía-Solís et al. (2016); ^GDe la Cruz-Mosso et al. (2016); ^HMartínez-Ezquerro et al. (2017); ^IGonzález-Herrera et al. (2018); ^JRuiz-Padilla et al. (2019); ^KLópez-Rodríguez et al. (2020); ^LCosta-Urrutia et al. (2020b); ^MVázquez-Moreno et al. (2020).
Elaboración propia.

Tabla 2
Estudios genéticos en niños y adolescentes mexicanos con sobrepeso y obesidad

Gen	SNP	Al	Edad	n1;n2	OR (IC 95%)	p	Ref
ADIPOQ	rs182052	A/ G	6-12	708;728	0.92 (0.80-1.07)	0.29	A
	rs266729	C/ G	6-12	711;733	1.14 (0.98-1.33)	0.09	A
	rs822393	C/ T	6-12	707;735	1.12 (0.97-1.23)	0.13	A
	rs2241766	T/ G	6-12	701;717	0.98 (0.81-1.18)	0.84	A
ADIPOR2	rs11061971	T/ A	6-12	707;729	0.82 (0.70-0.95)	0.01	A
BDNF	rs6265	G/ A	5-17	312;186	0.97 (0.68-1.39)	0.88	B
ENPP1	rs7754561	A/ G	6-12	514;949	0.84 (0.72-0.97)	0.02	C
FGF21	rs11665896	G/ T	7-11	113;84	1.99 (1.14-3.46)	0.015	D
	rs1421085	T/ C	6-12	514;949	1.13 (0.93-1.38)	0.228	C
FTO	rs1421085	T/ C	6-12	318;303	1.45 (1.01-2.07)	0.042	E
	rs9939609	T/ A	8-13	111;343	1.55 (1.07-2.25)	0.02	F
	rs9939609	T/ A	4-13	172;546	*2.10	0.02	G
	rs9939609	T/ A	6-12	318;303	1.07 (0.79-1.44)	0.65	E
	rs8057044	G/ A	6-12	318;303	1.21 (0.90-1.62)	0.21	E
	rs8050136	C/ T	4-13	172;546	*1.74	0.02	G
	rs3751812	G/ T	4-13	172;546	*1.52	0.09	G
GNPDA2	rs10938397	A/ G	6-12	514;949	1.30 (1.11-1.53)	<0.01	C
GPX3	rs922429	A/ T	3-17	171;414	*0.69 (0.53-0.9)	0.005	+H
GPX4	rs713041	A/ T	3-17	171;414	0.56 (0.32-0.95)	0.033	+H
	rs2074451	A/ T	3-17	171;414	0.57 (0.33-0.97)	0.004	+H
HP	rs2000999	G/A	6-12	540;697	1.39 (1.11-1.74)	0.037	I
LEP	rs7799039	A/G	4-13	172;546	*0.93	0.70	G
LEPR	rs1137101	G/A	4-13	172;546	*0.74	0.33	G
	rs17782313	T/ C	6-12	514;949	1.40 (1.06-1.83)	0.016	C
MC4R	rs17782313	T/ C	8-13	111;343	1.73 (1.09-2.73)	0.019	F
	rs17782313	T/ C	4-13	172;546	*1.87	0.11	G
	rs17700144	G/ A	4-13	172;546	*2.52	0.04	G
NEGR1	rs2815752	G/ A	6-12	514;949	1.18 (0.99-1.41)	0.068	C
NPC1	rs1805081	G/ A	6-12	514;949	1.02 (0.85-1.21)	0.845	C
PAI1	rs2227631	G/ A	6-11	104;118	1.76 (1.10-2.80)	0.01	J
	rs757716	C/ G	6-11	104;118	1.24 (0.80-1.94)	0.31	J
PCSK1	rs6232	A/ G	5-12	404;802	3.78 (1.42-9.88)	0.007	K
	rs6235	G/ C	5-12	396;793	1.14 (0.92-1.43)	0.21	K
PON1	rs13236941	C/ T	3-17	171;414	0.73 (0.57-0.95)	0.02	+H
	rs3917558	T/ C	3-17	171;414	0.76 (0.58-1.00)	0.049	+H
	rs854555	A/ C	3-17	171;414	1.71 (1.12-2.62)	0.013	+H
	rs854571	C/ T	3-17	171;414	0.73 (0.57-0.94)	0.015	+H
	rs854569	A/ T	3-17	171;414	0.77 (0.60-0.99)	0.042	+H
PTPN22	rs2476601	C/ T	11-16	183;70	0.37 (0.13-1.08)	0.07	L
TCF7L2	rs12255372	G/ T	6-12	186;194	0.77 (0.52-1.12)	0.17	M
TMEM18	rs6548238	C/ T	8-13	111;343	1.09 (0.66-1.79)	0.75	F
TNFA	rs1800629	G/ A	11-16	183;70	0.60 (0.19-1.88)	0.37	L

Nota: Se muestran en rojo los valores con asociación para sobrepeso/obesidad y en verde los alelos de protección. SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido. Al: Alelo (en negritas los considerados de riesgo). n1;n2: Casos y controles, respectivamente. Edad (en años). *Se tomó el valor ajustado por edad y ancestría. XSe tomó el modelo aditivo. +Se tomó el criterio de acuerdo con el IMC. Ref. Referencia. A^{Peralta Romero et al. (2015)}; B^{Martínez-Ezquerro et al. (2017)}; C^{Mejía-Benítez et al. (2013)}; D^{Ruiz-Padilla et al. (2019)}; E^{González-Herrera et al. (2018)}; F^{García-Solís et al. (2016)}; G^{López-Rodríguez et al. (2020)}; H^{Costa-Urrutia et al. (2020b)}; I^{Vázquez-Moreno et al. (2020)}; J^{De la Cruz-Mosso et al. (2016)}; K^{Villalobos-Comparán et al. (2012)}; L^{Salinas-Santander et al. (2016)}; M^{Klunder-Klunder et al. (2011)}.

Elaboración propia.

DISCUSIÓN

Es difícil evaluar el componente genético de la obesidad por ser una condición compleja y multifactorial. Sin embargo, los estudios han demostrado una participación importante de la carga genética, ya que diversos genes involucrados en la síntesis de hormonas, el metabolismo de los lípidos, la regulación del apetito y la saciedad tienen un papel importante en el desarrollo de obesidad en la etapa infantil. En esta revisión ocho genes se encontraron asociados a través de sus polimorfismos con obesidad en niños y adolescentes mexicanos, los cuales son *FGF21*, *FTO*, *GNPDA2*, *HP*, *MC4R*, *PAI1*, *PON1* y *PCSK1*. Estos genes han sido previamente relacionados con obesidad en otras poblaciones (Aguiar et al., 2019; Bradfield et al., 2019; Creemers et al., 2012; Frayling et al., 2007; Hoffstedt, Andersson, Persson, Isaksson, & Arner, 2002; Kulaeva et al., 2021; Mendes Resende et al., 2021; Pyrzak, Demkow, & Kucharska, 2015; Zhang, Zeng, Wang, An, & Ying, 2012). Sin embargo, los resultados no siempre son consistentes entre grupos raciales, incluso dentro del mismo país. En nuestro caso, los polimorfismos rs1421085 y rs9939609 (*FTO*) y rs17782313 (*MC4R*) fueron analizados por investigadores independientes.

En cuanto a rs1421085, Mejía-Benítez et al. (2013) no lo encontraron asociado con obesidad; mientras que González-Herrera et al. (2018) reportaron una asociación significativa. Respecto a rs9939609 analizado por tres grupos diferentes, García-Solís et al. (2016) y López-Rodríguez et al. (2020) detectaron asociación con obesidad; pero González-Herrera et al. (2018) no replicaron ese hallazgo. Esta discrepancia, observada para ambos polimorfismos, pudiera ser explicada por la etnicidad de la población analizada; mientras que González-Herrera et al. (2018) analizaron exclusivamente niños mayas; en los otros estudios analizaron niños mestizos. El polimorfismo rs17782313 fue asociado con sobrepeso/obesidad por Mejía-Benítez et al. (2013) y por García-Solís et al. (2016), pero no por López-Rodríguez et al. (2020). De la misma manera, la etnicidad pudiera jugar un papel importante en estas diferencias, ya que Mejía-Benítez et al. (2013) y García-Solís et al. (2016) estudiaron únicamente niños mestizos; mientras que López-Rodríguez et al. (2020) incluyeron también niños indígenas. Sin embargo, no debemos olvidar que por la naturaleza compleja de la obesidad otros factores podrían estar implicados en estas observaciones. A continuación, se analizan brevemente cada uno de los genes que se encontraron relacionados con obesidad en nuestra población infantil y se trata de dar una explicación del porqué tales variantes pueden elevar el riesgo de obesidad en los individuos portadores.

FGF21

El gen *FGF21* codifica para el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (*FGF21*), proteína que regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Se expresa principalmente en el hígado, pero también en páncreas, músculo y tejido adiposo. Su expresión está regulada principalmente por el receptor activado por el proliferador de peroxisomas α (*PPAR α*) en el hígado y por *PPAR γ* en el tejido adiposo. *FGF21* disminuye la hiperglucemia, la dislipidemia y la obesidad, lo que produce un efecto terapéutico en las enfermedades metabólicas (Zhang et al., 2021); sin embargo, su variante rs11665896, localizada en la región 3' no traducida, ha sido asociada con obesidad en población china (Zhang et al., 2012). Es posible que este polimorfismo interfiera con la maduración y/o traducción de su ARNm y de esta manera se alteren las funciones de *FGF21*, lo que produciría el fenotipo obeso.

FTO

El gen *FTO* se expresa en tejido adiposo y en músculo esquelético, pero su mayor expresión es en el hipotálamo, particularmente en el núcleo arcuato, región que controla la saciedad

y el equilibrio energético, lo que indica que este gen puede desempeñar un papel importante en la regulación del apetito y del metabolismo energético (Frayling et al., 2007). Se ha demostrado que las personas portadoras de alelos de riesgo del gen *FTO* prefieren alimentos de mayor contenido energético, como las grasas; tienen reducida saciedad, por lo que comen en exceso y hasta llegan a perder el control de comer, lo que ocasiona la obesidad (Sonestedt et al., 2009; Tanofsky-Kraff et al., 2009). Este gen fue el primero que se vinculó con obesidad, ya que diversos polimorfismos en el intrón 1 se asociaron con aumento en el IMC, índice de grasa corporal, circunferencia de cintura y circunferencia de cadera (Dina et al., 2007; Lan et al., 2020). Sus principales variantes que se han asociado con obesidad alrededor del mundo son rs9939609, rs9930506, rs1421085, rs805013 y rs1121980 (Lan et al., 2020). En nuestra población, rs9939609 fue analizada por dos grupos independientes (López-Rodríguez et al., 2020; Mejía-Benítez et al., 2013) y en ambos mostró relación significativa con la obesidad.

GNPDA2

El gen *GNPDA2* codifica para la enzima glucosamina-6-fosfato deaminasa 2 (GNP2). Se ha documentado que la sobreexpresión de *GNPDA2* aumenta la adipogénesis; mientras que su delección la suprime; además, algunos genes regulados por GNP2 participan en el metabolismo de los ácidos grasos y de los lípidos, lo que sugiere que *GNPDA2* puede ser un gen crítico para el metabolismo de las grasas (Wu et al., 2019). Este gen se asoció con obesidad por primera vez a través del polimorfismo rs10938397 en población europea (Willer et al., 2009); observación que fue corroborada en chinos (Wu et al., 2010), africanos (Pillay et al., 2015) y árabes (Tomei et al., 2015). Sin embargo, se desconoce el mecanismo patológico por el que la variante rs10938397 pudiera incrementar el riesgo de obesidad, ya que no hay evidencia de que ésta altere la expresión del gen.

HP

El gen *HP* se expresa principalmente en el hígado, tejido adiposo blanco y el riñón; codifica para la proteína haptoglobina, que es una proteína de unión a hemoglobina. La haptoglobina tiene efectos antibacterianos, antioxidantes y angiogénicos; se ha relacionado con diversas enfermedades, tales como obesidad simple, hígado graso no alcohólico, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes mellitus, tumores malignos y trastornos autoinmunes. Algunos estudios han demostrado que la expresión de haptoglobina en suero se modifica en pacientes obesos bajo tratamiento. Sin embargo, su mecanismo fisiopatológico en los pacientes con obesidad simple aún no está claro (Wan, Zhou, G., Wang, Zhang, & Ji, 2021). Además, un estudio realizado en pacientes mexicanos reportó que la concentración de haptoglobina se asoció con obesidad en niños y en adultos, y la elevación de ésta mostró correlación directa con la presencia del alelo G del polimorfismo rs2000999 (Vázquez-Moreno et al., 2020). Con base en estas observaciones y a que esta variante se encuentra en el extremo 3' del gen, se puede hipotetizar que este polimorfismo puede tener implicaciones importantes en la regulación de *HP* y alterar su expresión.

MC4R

MC4R es el gen más significativo para la obesidad en general y el más ampliamente analizado. Se expresa principalmente en el hipotálamo y codifica el receptor 4 de melanocortina, cuya función principal es la regulación de la ingesta de alimentos, la homeostasis energética y el peso corporal. Las mutaciones de este gen que causan pérdida de función se encuentran hasta en 6% de personas obesas y son particularmente comunes en la obesidad de inicio temprano o en la infancia, con penetrancia y expresividad

variables, que dan lugar a manifestaciones de obesidad de leves a graves y a complicaciones asociadas (Fatima, Ahmed, Fakhro, & Akil, 2022). La principal variante asociada con obesidad es rs17782313, analizada en diversas poblaciones alrededor del mundo (Tang, Jin, Zhou, & Lu, 2017). En México este polimorfismo ha sido analizado en tres estudios (García-Solís et al., 2016; López-Rodríguez et al., 2020; Mejía-Benítez et al., 2013); mientras que López-Rodríguez et al. (2020) reportaron una tendencia para obesidad no significativa, Mejía-Benítez et al. (2013) y García-Solís et al. (2016) coincidieron en que los portadores del alelo C tenían mayor riesgo de desarrollar obesidad. Se ha documentado que este polimorfismo altera el estado de metilación de la región promotora del gen, lo que disminuye su expresión y de esta manera aumenta el riesgo de obesidad en las personas portadoras (Tang et al., 2017).

PAI1

El gen *PAI1* codifica para una proteína que inhibe la activación del plasminógeno, y, en consecuencia, la concentración de plasmina, la cual es la principal enzima que degrada la fibrina, cuyo aumento está relacionado con enfermedades que cursan con procesos inflamatorios (Sulimai, Brown, & Lominadze, 2022). El aumento de PAI1 circulante está asociado con aterosclerosis y, como tal, con trastornos cardiovasculares como el infarto del miocardio (Morange et al., 2007). El polimorfismo rs2227631, localizado en la región promotora, así como el rs757716, en la región 3' no traducida, se han asociado con un aumento en la expresión del gen y, por consiguiente, con altas concentraciones de PAI1, lo que condiciona el riesgo de diversas enfermedades, entre las que se encuentra la obesidad (Hoffstedt et al., 2002).

PCSK1

El gen *PCSK1* se expresa en el cerebro, células enteroendocrinas y sistema neuroendocrino; codifica para la enzima PC1/3, la cual participa en el procesamiento de proteínas de secreción, incluido el proglucagón y la proinsulina; sus mutaciones causan obesidad de aparición temprana, hiperfagia, hipoglucemia reactiva y disfunciones enteroendocrinas. En un estudio realizado en población europea se encontró que las personas portadoras del polimorfismo rs6232 (Asn221Asp) también aquí analizado, tenían un riesgo de 8.7 veces de desarrollar obesidad (Creemers et al., 2012); mientras que en nuestra población éste fue de 3.78. Con base en estas observaciones se pudiera pensar que el cambio de aminoácido tiene un grave impacto sobre la actividad de PC1/3; sin embargo, su efecto es leve (Creemers et al., 2012). Además, se encontró que el riesgo de obesidad vinculado al alelo Asn221Asp puede deberse, en parte, a la pérdida de resistencia a los factores de estrés inducida por PC1/3 y no estrictamente a la disminución de la actividad enzimática (Jarvela et al., 2019).

PON1

El gen *PON1* produce la enzima paraoxonasa-1, la cual se sintetiza principalmente en el hígado y se secreta en la sangre asociada a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Su función es hidrolizar varias sustancias, entre las que se incluyen ésteres aromáticos, lactonas, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol. Protege al organismo contra el daño oxidativo y la peroxidación de lípidos, y su expresión anormal se relaciona con enfermedades que cursan con procesos inflamatorios, como las cardiovasculares, cerebrovasculares (Li, Li, & Wang, 2017) y la obesidad infantil (Huen, Harley, Beckman, Eskenazi, & Holland, 2013); además del síndrome metabólico, en el que la obesidad abdominal es un criterio diagnóstico importante (Kupczyk et al., 2019). Sin embargo, se desconoce el efecto que tienen los polimorfismos sobre la expresión y actividad de *PON1*.

Otros genes que se han asociado con obesidad en niños mexicanos son *SEC16B* (rs543874), *OLFM4* (rs12429545 y rs9568856), *FAIM2* (rs7132908), *FAM120AOS* (rs944990), *LMX1B* (rs3829849), *ADAM23* (rs13387838), *HOXB5* (rs9299) (Costa-Urrutia et al., 2020a).

CONCLUSIONES

Con base en este trabajo puede afirmarse que la carga genética tiene un rol importante en la etiología del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes mexicanos, ya que 36% de los genes analizados se asociaron significativamente con esta condición; en particular variantes de *FTO*, *MC4R* y *PCSK1*. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el estilo y condiciones de vida, especialmente la alimentación hipercalórica rica en grasas y carbohidratos complejos y la falta de ejercicio siguen siendo las causas principales del desarrollo del sobrepeso y la obesidad común alrededor del mundo (OMS, 9 de junio de 2021). Por tanto, es necesario impulsar estrategias de prevención a través de cursos de educación nutricional y de actividades deportivas para disminuir en parte la prevalencia de estas alteraciones metabólicas.

REFERENCIAS

- Aguiar, L., Marinho, C., Martins, R., Alho, I., Ferreira, J., Levy, P., ... Inacio, A. (2019). Interaction between HFE and haptoglobin polymorphisms and its relation with plasma glutathione levels in obese children. *Cellular and Molecular Biology*, 65(2), 69-74. doi: 10.14715/cmb/2019.65.2.11
- Bradfield, J. P., Vogelezang, S., Felix, J. F., Chesí, A., Helgeland, Ø., Horikoshi, M., ... Grant, S. F. A. (2019). A trans-ancestral meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity. *Human Molecular Genetics*, 28(19), 3327-3338. doi: 10.1093/hmg/ddz161
- Costa-Urrutia, P., Abud, C., Franco-Trecu, V., Colistro, V., Rodríguez-Arellano, M. E., Alvarez-Fariña, R., ... Granados, J. (2020a). Effect of 15 BMI-associated polymorphisms, reported for Europeans, across ethnicities and degrees of Amerindian ancestry in Mexican children. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 374. doi: 10.3390/ijms21020374
- Costa-Urrutia, P., Flores-Buendía, A. M., Ascencio-Montiel, I., Solares-Tlapechco, J., Medina-Campos, O. N., Pedraza-Chaverri, J., ... Rodríguez-Arellano, M. E. (2020b). Antioxidant enzymes haplotypes and polymorphisms associated with obesity in Mexican children. *Antioxidants*, 9(8), 684. doi: 10.3390/antiox9080684
- Creemers, J. W., Choquet, H., Stijnen, P., Vatin, V., Pigeyre, M., Beckers, S., ... Meyre, D. (2012). Heterozygous mutations causing partial prohormone convertase 1 deficiency contribute to human obesity. *Diabetes*, 61(2), 383-390. doi: 10.2337/db11-0305
- De la Cruz-Mosso, U., Ramos-Arellano L. E., Muñoz-Valle, J. F., Salgado-Bernabé, A. B., Salgado-Goytia, L., Castro-Alarcón, N., ... Parra-Rojas, I. (2016). PAI-1 haplogenotype confers genetic susceptibility for obesity and hypertriglyceridemia in Mexican children. *Investigación Clínica*, 57(3), 246-258. Recuperado de <https://produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/29026>

- Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., ... Froguel, P. (2007). Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics*, 39(6), 724-726. doi: 10.1038/ng2048
- Fatima, M. T., Ahmed, I., Fakhro, K. A., & Akil, A. S. A. (2022). Melanocortin-4 receptor complexity in energy homeostasis, obesity and drug development strategies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 24(4), 583-598. doi: 10.1111/dom.14618
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., ... McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889-894. doi: 10.1126/science.1141634
- García-Solís, P., Reyes-Bastidas, M., Flores, K., García, O. P., Rosado, J. L., Méndez-Villa, L., ... Solís-Sainz, J. C. (2016). Fat mass obesity-associated (*FTO*) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (*MC4R*) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *British Journal of Nutrition*, 116(10), 1834-1840. doi: 10.1017/S0007114516003779
- González-Herrera, L., Zavala-Castro, J., Ayala-Cáceres, C., Pérez-Mendoza, G., López-González, M. J., Pinto-Escalante, D., ... Alcocer-Gamboa, A. (2018). 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. *American Journal of Human Biology*, 31(1), e23192. doi: 10.1002/ajhb.23192
- Heindel, J. J., Howard, S., Agay-Shay, K., Arrebola, J. P., Audouze, K., Babin, P. J., ... Blumberg, B. (2022). Obesity II: Establishing causal links between chemical exposures and obesity. *Biochemical Pharmacology*, 199, 115015. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115015
- Hoffstedt, J., Andersson, I.-L., Persson, L., Isaksson, B., & Arner, P. (2002). The common -675 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor -1 gene is strongly associated with obesity. *Diabetologia*, 45, 584-587. doi: 10.1007/s00125-001-0774-5
- Huen, K., Harley, K., Beckman, K., Eskenazi, B., & Holland, N. (2013). Associations of PON1 and genetic ancestry with obesity in early childhood. *PLoS One*, 8(5), e62565. doi: 10.1371/journal.pone.0062565
- Institute of Human Genetics. (2022). Tests for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium and tests for association [Sitio interactivo]. Recuperado de <https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>
- Jarvela, T. S., Surbhi, Shakya, M., Bachor, T., White, A., Low, M. J., & Lindberg, I. (2019). Reduced stability and pH-dependent activity of a common obesity-linked PCSK1 polymorphism, N221D. *Endocrinology*, 160(11), 2630-2645. doi: 10.1210/en.2019-00418
- Katzmarzyk, P. T., Pérusse, L., Rao, D. C., & Bouchard, C. (2000). Familial risk of overweight and obesity in the Canadian population using the WHO/NIH criteria. *Obesity Research*, 8(2), 194-197. doi: 10.1038/oby.2000.21
- Klünder-Klünder, M., Mejía-Benítez, M. A., Flores-Huerta, S., Burguete-García, A. I., García-Mena, J., & Cruz, M. (2011). rs12255372 variant of *TCF7L2* gene is protective for obesity in Mexican children. *Archives of Medical Research*, 42(6), 495-501. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.05.006
- Kulaeva, E. D., Volchik, V. V., Bocharova, O. V., Teplyakova, E. D., Shkurat, M. A., Derevyanchuk, E. G., & Mashkina, E. V. (2021). Association of SNPs in lipid metabolism gene single nucleotide polymorphism with the risk of obesity in children. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 25(6), 419-425. doi: 10.1089/gtmb.2020.0343
- Kupczyk, D., Bilski, R., Sokołowski, K., Pawłowska, M., Woźniak, A., & Szewczyk-Golec, K. (2019). Paraoxonase 1: The Lectin-like oxidized LDL receptor type I and oxidative stress in the blood of men with type II obesity. *Disease Markers*, 2019, 6178017. doi: 10.1155/2019/6178017

- Lan, N., Lu, Y., Zhang, Y., Pu, S., Xi, H., Nie, X., ... Yuan, W. (2020). FTO - A common genetic basis for obesity and cancer. *Frontier in Genetics, 11*, 559138. doi: 10.3389/fgene.2020.559138
- Li, J.-M., Li, Y., & Wang, L. (2017). The genetic association between PON1 polymorphisms and osteonecrosis of femoral head: A case-control study. *Medicine, 96*(42), e8198. doi: 10.1097/MD.00000000000008198
- Littleton, S. H., Berkowitz, R. I., & Grant, S. F. A. (2020). Genetic determinants of childhood obesity. *Molecular Diagnosis & Therapy, 24*(6), 653-663. doi: 10.1007/s40291-020-00496-1
- López-Rodríguez, G., Estrada-Neria, A., Suárez-Diéguéz, T., Tejero, M. E., Fernández, J. C., & Galván, M. (2020). Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: Differences by sex and genetic ancestry. *Gene, 754*, 144840. doi: 10.1016/j.gene.2020.144840
- Lowry, R. (s. f.). 2x2 contingency table with odds ratios, etc [Sitio interactivo]. Recuperado de <http://vassarstats.net/odds2x2.html>
- Martin, B., DeWitt, P. E., Russell, S., Anand, A., Bradwell, K. R., Bremer, C., ... Bennett, T. D. (2022). Characteristics, outcomes, and severity risk factors associated with SARS-CoV-2 infection among children in the US national COVID cohort collaborative. *JAMA Network Open, 5*(2), e2143151. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.43151
- Martínez-Ezquerro, J. D., Rendón-Macías, M. E., Zamora-Mendoza, G., Serrano-Meneses, J., Rosales-Rodríguez, B., Escalante-Bautista, D., ... Rosas-Vargas, H. (2017). Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and overweight/obesity in pediatric population. *Archives of Medical Research, 48*(7), 599-608. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.02.005
- Martos-Moreno, G. A., Serra-Juhé, C., Pérez-Jurado, L. A., & Argente, J. (2017). Aspectos genéticos de la obesidad. *Revista Española Endocrinología Pediátrica, 8*(Suppl), 21-32. Recuperado de <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E22/P1-E22-S1079-A391.pdf>
- Mejía-Benítez, A., Klünder-Klünder, M., Yengo, L., Meyre, D., Aradillas, C., Cruz, E., ... Bonnefond, A. (2013). Analysis of the contribution of FTO, NPC1, ENPP1, NEGR1, GNPDA2 and MC4R genes to obesity in Mexican children. *BMC Medical Genetics, 14*, 21. doi: 10.1186/1471-2350-14-21
- Mendes Resende, C. M., Macedo da Silva, H. A., Porto Campello, C., Amaral Ferraz, L. A., Santos de Lima, E. L., Aparecida Beserra, M., ... Pereira da Silva, L. M. (2021). Polymorphisms on rs9939609 FTO and rs17782313 MC4R genes in children and adolescent obesity: A systematic review. *Nutrition, 91-92*, 111474. doi: 10.1016/j.nut.2021.111474
- Morange, P. E., Saut, N., Alessi, M. C., Yudkin, J. S., Margaglione, M., Di Minno, G., ... Juhan-Vague, I. (2007). Association of plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 (SERPINE1) SNPs with myocardial infarction, plasma PAI-1, and metabolic parameters: The HIFMECH study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 27*(10), 2250-2257. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.149468
- Organización Mundial de la Salud. (9 de junio de 2021). Obesidad y sobrepeso [Artículo en página web]. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=En%20el%20caso%20de%20los,igual%20o%20superior%20a%2030>
- Peralta Romero, J. J., Karam Araujo, R., Burguete García, A. I., Estrada Velasco, B. I., López Islas, C., Figueroa Arredondo, P. M. C., ... & Cruz, M. (2015). ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: Association with overweight/obesity in Mexican children. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México, 72*(1), 26-33. doi: 10.1016/j.bmhimx.2015.02.002

- Pillay, V., Crowther, N. J., Ramsay, M., Smith, G. D., Norris, S. A., & Lombard, Z. (2015). Exploring genetic markers of adult obesity risk in black adolescent South Africans-the birth to twenty cohort. *Nutrition & Diabetes*, 5(6), e157. doi: 10.1038/nutd.2015.7
- Pyrzak, B., Demkow, U., & Kucharska, A. M. (2015). Brown adipose tissue and browning agents: Irisin and FGF21 in the development of obesity in children and adolescents. En M. Pokorski (Ed.), *Noncommunicable Diseases: Vol. 866. Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 25-34). NY, US: Springer, Cham. doi: 10.1007/5584_2015_149
- Ruiz-Padilla, A. J., Morales-Hernández, G., Ruiz-Noa, Y., Alonso-Castro, A. J., Lazo-de-la-Vega-Monroy, M. L., Preciado-Puga, M. C., ... Ibarra-Reynoso, L. R. (2019). Association of the 3'UTR polymorphism (rs11665896) in the *FGF21* gene with metabolic status and nutrient intake in children with obesity. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 32(9), 921-928. doi: 10.1515/jpem-2018-0546
- Salinas-Santander, M. A., León-Cachón, R. B., Cepeda-Nieto, A. C., Sánchez-Domínguez, C. N., González-Zavala, M. A., Gallardo-Blanco, H. L., ... González-Madrado, M. A. (2016). Assessment of biochemical parameters and characterization of *TNFA* -308G/A and *PTPN22* +1858C/T gene polymorphisms in the risk of obesity in adolescents. *Biomedical Reports*, 4(1), 107-111. doi: 10.3892/br.2015.534
- Shamah-Levy, T., Campos-Nonato, I., Cuevas-Nasu, L., Hernández-Barrera, L., Morales-Ruán, M. C., Rivera-Dommarco, J., & Barquera, S. (2019). Sobrepeso y obesidad en población mexicana en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Publica Mex*, 61(6), 852-865. doi: 10.21149/10585
- Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Gaona-Pineda, E. B., Gómez-Acosta, L. M., Morales-Ruán, M. C., Hernández-Ávila, M., & Rivera-Dommarco, J. A. (2018). Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en México, actualización de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Salud Publica Mex*, 60(3), 244-253. doi: 10.21149/8815
- Sonestedt, E., Roos, C., Gullberg, B., Ericson, U., Wirfält, E., & Orho-Melander, M. (2009). Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the *FTO* genotype and obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1418-1425. doi: 10.3945/ajcn.2009.27958
- Sulimai, N. H., Brown, J., & Lominadze, D. (2022). Fibrinogen, Fibrinogen-like 1 and Fibrinogen-like 2 proteins, and their effects. *Biomedicines*, 10(7), 1712. doi: 10.3390/biomedicines10071712
- Tang, Y., Jin, B., Zhou, L., & Lu, W. (2017). MeQTL analysis of childhood obesity links epigenetics with a risk SNP rs17782313 near *MC4R* from meta-analysis. *Oncotarget*, 8(2), 2800-2806. doi: 10.18632/oncotarget.13742
- Tanofsky-Kraff, M., Han, J. C., Anandalingam, K., Shomaker, L. B., Columbo, K. M., Wolkoff, L. E., ... Yanovski, J. A. (2009). The *FTO* gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control overeating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(6), 1483-1488. doi: 10.3945/ajcn.2009.28439
- Tomei, S., Mamtani, R., Al Ali, R., Elkum, N., Abdulmalik, M., Ismail, A., ... Chouchane, L. (2015). Obesity susceptibility loci in Qataris, a highly consanguineous Arabian population. *Journal of Translational Medicine*, 13, 119. doi: 10.1186/s12967-015-0459-3
- Vázquez-Moreno, M., Locia-Morales, D., Perez-Herrera, A., Gomez-Díaz, R. A., Gonzalez-Dzib, R., Valdez-González, A. L., ... Meyre, D. (2020). Causal association of haptoglobin with obesity in Mexican children: A Mendelian randomization study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(7), e2501-e2510. doi: 10.1210/clinem/dgaa213
- Villalobos-Comparán, M., Villamil-Ramírez, H., Villarreal-Molina, T., Larrieta-Carrasco, E., León-Mimila, P., Romero-Hidalgo, S., ... Canizales-Quinteros, S. (2012). *PCSK1* rs6232 is

- associated with childhood and adult class III obesity in the Mexican population. *PLoS ONE*, 7(6), e39037. doi: 10.1371/journal.pone.0039037
- Wan, B.-N., Zhou, S.-G., Wang, M., Zhang, X., & Ji, G. (2021). Progress on haptoglobin and metabolic diseases. *World Journal of Diabetes*, 12(3), 206-214. doi: 10.4239/wjd.v12.i3.206
 - Willer, C. J., Speliotes, E. K., Loos, R. J. F., Li, S., Lindgren, C. M., Heid, I. M., ... Hirschhorn, J. N. (2009). Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genetics*, 41(1), 25-34. doi: 10.1038/ng.287
 - Wu, L., Ma, F., Zhao, X., Zhang, M.-X., Wu, J., & Mi, J. (2019). *GNPDA2* gene affects adipogenesis and alters the transcriptome profile of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *International Journal of Endocrinology*, 2019, 9145452. doi: 0.1155/2019/9145452
 - Wu, L., Xi, B., Zhang, M., Shen, Y., Zhao, X., Cheng, H., ... Mi, J. (2010). Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children. *Diabetes*, 59(12), 3085-3089. doi: 10.2337/db10-0273
 - Zhang, M., Zeng, L., Wang, Y.-J., An, Z.-M., & Ying, B.-W. (2012). Associations of *fibroblast growth factor 21* gene 3' untranslated region single-nucleotide polymorphisms with metabolic syndrome, obesity, and diabetes in a Han Chinese population. *DNA and Cell Biology*, 31(4), 547-552. doi: 10.1089/dna.2011.1302
 - Zhang, Y., Liu, D., Long, X.-X., Fang, Q.-C., Jia, W.-P., & Li, H.-T. (2021). The role of FGF21 in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Chinese Medical Journal*, 134(24), 2931-2943. doi: 10.1097/CM9.0000000000001890



Esta obra está bajo una licencia internacional [Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

Usted es libre de Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato
Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Atribución — Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.

NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales.

CompartirIgual — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original.