

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



TESIS

**FENOTIPOS DE OBESIDAD Y SU ASOCIACIÓN CON EL
POLIMORFISMO Pro12A1a DEL GEN *PPAR* γ 2 EN
MUJERES DE 18 A 50 AÑOS**

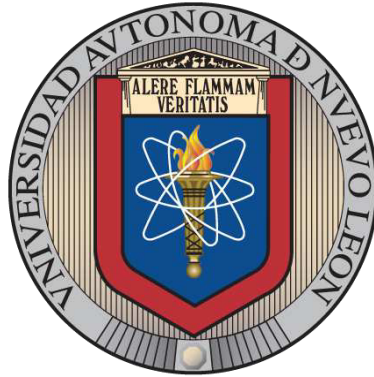
POR

L.B.G. GABRIELA ROBLES CAMPORREDONDO

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO
DE MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

DICIEMBRE, 2017

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**



TESIS

**FENOTIPOS DE OBESIDAD Y SU ASOCIACIÓN CON EL
POLIMORFISMO Pro12A1a DEL GEN *PPAR* γ 2 EN MUJERES DE
18 A 50 AÑOS**

Por:

L.B.G. GABRIELA ROBLES CAMPORREDONDO

**Como requisito parcial para obtener el grado de
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

MONTERREY, NUEVO LEÓN

DICIEMBRE 2017



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO



TESIS

**FENOTIPOS DE OBESIDAD Y SU ASOCIACIÓN CON EL
POLIMORFISMO Pro12Ala DEL GEN *PPAR* γ 2 EN MUJERES
DE 18 A 50 AÑOS**

POR

L.B.G. GABRIELA ROBLES CAMPORREDONDO

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO
DE MAestrÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

DICIEMBRE DE 2017

**FENOTIPOS DE OBESIDAD Y SU ASOCIACIÓN CON EL
POLIMORFISMO Pro12Ala DEL GEN *PPAR* γ 2 EN MUJERES
DE 18 A 50 AÑOS**

Aprobación de tesis

Dr. en C. Eduardo Campos Góngora

Dr. en C. Zacarías Jiménez Salas

Dra. en C. Edna Nava González

Dr. en C. S. ESTEBAN GILBERTO RAMOS PEÑA

SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN DE LA U.A.N.L
PRESENTE:

Nos permitimos comunicar a usted que hemos concluido la dirección y co-dirección de la tesis titulada: **“FENOTIPOS DE OBESIDAD Y SU ASOCIACIÓN CON EL POLIMORFISMO Pro12A1a DEL GEN *PPAR* γ 2 EN MUJERES DE 18 A 50 AÑOS”** presentada por la **L.B.G. GABRIELA ROBLES CAMPORREDONDO** con la finalidad de obtener su grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro asunto en particular, le enviamos un cordial saludo.

Atentamente
“Alere Flammam Veritatis”
Monterrey, N. L., a 14 de Diciembre de 2017

Dr. Eduardo Campos Góngora
Director de Tesis

Dr. Zacarías Jiménez Salas
Co-director de Tesis

Dr. en C. S. ESTEBAN GILBERTO RAMOS PEÑA
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN DE LA U.A.N.L
PRESENTE:

Estimado Dr. Ramos Peña, por este conducto le comunicamos que se han atendido las recomendaciones realizadas por los revisores de la tesis titulada: **“FENOTIPOS DE OBESIDAD Y SU ASOCIACIÓN CON EL POLIMORFISMO Pro12A1a DEL GEN PPAR γ 2 EN MUJERES DE 18 A 50 AÑOS”** presentada por la **L.B.G. GABRIELA ROBLES CAMPORREDONDO** con la finalidad de obtener su grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro asunto en particular, le enviamos un cordial saludo.

Atentamente
“Alere Flammam Veritatis”
Monterrey, N. L., a 12 de Diciembre de 2017

Dr. Eduardo Campos Góngora
Director de Tesis

Dr. Zacarías Jiménez Salas
Co-director de Tesis

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El comité de evaluación de tesis APROBÓ la tesis titulada: **“FENOTIPOS DE OBESIDAD Y SU ASOCIACIÓN CON EL POLIMORFISMO Pro12A1a DEL GEN *PPAR*_γ2 EN MUJERES DE 18 A 50 AÑOS”** presentada por la **L.B.G. GABRIELA ROBLES CAMPORREDONDO**, con la finalidad de obtener el grado de Maestra en Ciencias en Nutrición.

Monterrey, Nuevo León a 11 de Diciembre del 2017

Dr. Zacarías Jiménez Salas
Secretario

Dr. Eduardo Campos Góngora
Presidente

Dra. Edna Judith Nava González

Vocal

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios mi creador quien ha hecho posible la realización de este trabajo y concluir con mis estudios de maestría; las palabras se quedan cortas para describir las innumerables maneras en las que ÉL me bendijo para lograr finalizar esta etapa de mi vida. Confío en que todo lo vivido y aprendido en este transcurso, él lo usará para mi bien (Romanos 8:28).

Gracias especialmente a mi esposo Francisco Alvarado Solís por estar conmigo en todo este proceso, por tu paciencia, por tu motivación, por tu sustento y sobre todo gracias por tu grande amor, sin ti no lo hubiera podido lograr. Agradezco también a mi demás familia, mis padres, mis hermanos y mi familia política, quienes me han brindado su apoyo y amor para alcanzar este logro.

Le estoy muy agradecida a mi familia espiritual por su oración y por estar pendiente de mí, los llevo en mi corazón.

Muchas gracias a todos los doctores y maestros que contribuyeron en mi formación académica y quienes me brindaron su amistad. Gracias a la Universidad Autónoma de Nuevo León y a CONACyT por las becas recibidas.

Agradezco al Dr. Zacarías Jiménez Salas por todo su apoyo y trabajo en esta investigación, pero también le doy gracias por su sabio consejo, confianza, paciencia y optimismo, por corregirme y alentarme cuando era oportuno. Gracias al Dr. Eduardo Campos Góngora por su instrucción y apoyo en este trabajo y especialmente por todo lo que aprendí a través de él, académica y personalmente. Doy gracias a la Dra. Edna Nava González por su participación y contribución a este trabajo.

Gracias a mis compañeros y amigos quienes con su apoyo, motivación, consejos y tantas ocurrencias, hicieron mucho más amena esta etapa; gracias Esther, Celeste, Clara, María, Laura, Marvin, Abad, Maricela, Roberto, Otto, Gerardo, Israel, Dr. Heriberto, Alejandra, Dámaris y Wendy.

DEDICATORIA

Este trabajo lo dedico muy especialmente a quienes vienen “detrás de mí”... mis hermanos Mariana y Adolfo y mis sobrinos Montserrath y Caleb, que nunca desistan en alcanzar sus metas y que Dios bendiga siempre su esfuerzo y dedicación.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Definición del problema.....	3
2. ANTECEDENTES.....	5
2.1. El tejido adiposo.....	5
2.1.1. Función endócrina en la obesidad.....	7
2.2. La obesidad: problema importante de salud pública.....	8
2.2.1. Comorbilidades de la obesidad.....	9
2.2.2. Clasificación de la obesidad.....	12
2.2.3. Fenotipos de obesidad.....	13
2.3. Genética de la obesidad.....	17
2.3.1. Polimorfismos de nucleótido único.....	21
2.4. Receptores activados por proliferadores peroxisomales: PPAR....	22
2.4.1. Polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> y obesidad.....	23
3. JUSTIFICACIÓN.....	28
4. HIPÓTESIS.....	30
5. OBJETIVOS.....	30
5.1. Objetivo general.....	30
5.2. Objetivos específicos.....	30
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
6.1. Materiales.....	31
6.2. Métodos.....	31
6.2.1. Diseño del estudio.....	31
6.2.2. Estrategia general.....	32
6.2.3. Características de la base de datos: procedimientos para su obtención.....	34
6.2.3.1. Antropometría y composición corporal.....	34
6.2.3.2. Obtención de sangre periférica.....	35

6.2.3.3. Análisis bioquímico	35
6.2.3.4. Caracterización genotípica.....	36
6.2.4. Identificación de los fenotipos de obesidad.....	36
6.2.5. Frecuencias genotípicas y alélicas.....	39
6.2.6. Modelos de herencia genética para análisis de asociación	39
6.2.7. Análisis estadístico.....	40
7. RESULTADOS.....	42
7.1. Características generales de la población	42
7.2. Fenotipos de obesidad presentes en la población	44
7.3. Características generales de la población por fenotipos de obesidad	44
7.3.1. Características generales de los fenotipos “con peso normal”	44
7.3.2. Características generales de los fenotipos “con obesidad”	45
7.4. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i>	49
7.5. Análisis de asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> con las variables de estudio.....	55
7.5.1. Análisis de asociación en la población completa	55
7.5.2. Análisis de asociación en los diferentes fenotipos de obesidad	58
8. DISCUSIÓN	68
9. CONCLUSIONES	83
10. REFERENCIAS	84

LISTA DE TABLAS

TABLA	Página
I. Clasificación de la obesidad	12
II. Genes asociados con la obesidad	20
III. Características del polimorfismo rs1801282 y la sonda.....	36
IV. Factores de riesgo para síndrome metabólico, puntos de corte para mujeres.....	38
V. Características generales de la población	43
VI. Características generales de las participantes con fenotipos “con peso normal”	46
VII. Características generales de las participantes con fenotipos “con obesidad”	48
VIII. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> en la población	49
IX. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> presentes en los fenotipos.....	51
X. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> presentes en los fenotipos resultantes	53
XI. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> en la población agrupada por factor de riesgo.....	54
XII. Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en la población total, bajo el modelo de herencia dominante	56
XIII. Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en mujeres con el fenotipo NWL, bajo el modelo de herencia dominante.....	59
XIV. Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en mujeres con los fenotipos NWO-MONW, bajo el modelo de herencia dominante	62
XV. Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en mujeres con el fenotipo MHO, bajo el modelo de herencia dominante.....	64
XVI. Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en mujeres con el fenotipo MUO, bajo el modelo de herencia dominante.....	66
XVII. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> en población mexicana.....	73
XVIII. Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ2</i> en distintos países.....	74

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Principales causas de mortalidad en México	10
2. Representación esquemática de la localización y estructura del gen <i>PPARγ</i>	24
3. Cambios aminoacídicos en la secuencia del receptor <i>PPARγ2</i>	25
4. Estrategia general de trabajo.....	33

LISTA DE SÍMBOLOS / ABREVIATURAS

Nomenclatura	Significado
%	porcentaje
°C	grados Celsius
cm	centímetro
DE	desviación estándar
DNA	ácido desoxirribonucleico
DNTPs	desoxirribonucleótidos trifosfatados
DXA	absorciometría dual de rayos X
EDTA	ácido etilendiaminotetracético
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ENSANUT MC	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino
g	gramo
HDL	Lipoproteínas de alta densidad (<i>High density lipoprotein</i>)
Hg	Mercurio
h	hora
HWE	Equilibrio de Hardy-Weinberg (<i>Hardy-Weinberg equilibrium</i>)
IMC	Índice de masa corporal
Kb	Kilobases
Kg	Kilogramo
L	litro
LDL	Lipoproteínas de baja densidad (<i>Low density lipoprotein</i>)
MAF	Alelo de menor frecuencia (<i>Minor allele frequency</i>)
MHO	Fenotipo con obesidad metabólicamente sano (<i>Metabolically Healthy Obese</i>)
min	minuto
mL	mililitro
mM	milimolar
MONW	Fenotipo peso normal metabólicamente obeso (<i>Metabolically Obese Normal Weight</i>).
MUO	Fenotipo con obesidad metabólicamente enfermo o con riesgo a síndrome metabólico (<i>Metabolically Unhealthy Obese</i>).
NWL	Fenotipo peso normal magro (<i>Normal Weight Lean</i>)
NWO	Fenotipo peso normal obeso (<i>Normal weight obese</i>)
OMS	Organización Mundial de la Salud
pb	pares de bases
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (<i>Polimerase chain reaction</i>)
SM	Síndrome Metabólico
SNPs	Polimorfismos de nucleótido único (Single Nucleotide Polimorphisms)
μL	microlitro
μM	micromolar

RESUMEN

Introducción: la obesidad es una enfermedad compleja de origen multifactorial; se ha descrito que el componente genético del individuo tiene un papel clave en la susceptibilidad a esta patología. El polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* (rs1801282) se ha asociado con la obesidad en diferentes estudios; sin embargo los resultados han sido inconsistentes entre algunas poblaciones. Desde hace algunas décadas, la comunidad científica considera que la categorización de la obesidad por “fenotipos de obesidad”, es un indicativo eficiente del riesgo a la salud que presentan los individuos asociado a la obesidad, debido a que no sólo contempla valores de índice de masa corporal, sino incluye también características de composición corporal y de actividad metabólica. **Objetivo:** evaluar la asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con los fenotipos de obesidad presentes en mujeres de 18 a 50 años. **Materiales y métodos:** se partió de una base de datos que contenía información antropométrica, de composición corporal y bioquímica de mujeres de 18 a 50 años del estado de Nuevo León (n=214); se clasificó a dichas mujeres en fenotipos de obesidad. Con los resultados del análisis genético (polimorfismo rs1801282) de las participantes, obtenido a partir de muestras sanguíneas por PCR-TR, se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo en grupos con diferente fenotipo. Posteriormente se evaluó la asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con los fenotipos de obesidad presentes en la población, empleando un modelo estadístico de regresión lineal generalizada. **Resultados:** el 42% de las participantes se catalogó con el fenotipo “peso normal obeso”, 23% como “con obesidad metabólicamente sanas”, 19% “con obesidad metabólicamente enfermas”, 14% como “peso normal magro” y 2% como “peso normal metabólicamente enfermas”. El alelo ancestral (C) se encontró en la población en un 89.95% mientras que el alelo variante (G) en un 10.05%. Dentro de los fenotipos de obesidad, se observó una frecuencia significativamente mayor del alelo G en aquellos fenotipos que implican un mayor riesgo a la salud. De acuerdo con el análisis de asociación, se encontró que las mujeres portadoras de por lo menos un alelo G en su genotipo, presentaban un aumento estadísticamente significativo en la cantidad de grasa corporal total, glucosa, colesterol LDL y colesterol total, así como una disminución en su masa libre de grasa; de la misma manera, dentro de cada fenotipo se observaron aumentos y disminuciones con significancia estadística, asociados a la presencia del alelo G, que implicaron un mayor riesgo a la salud dentro de cada fenotipo, en comparación con las mujeres con el genotipo CC. **Conclusiones:** con base en la asociación encontrada entre el polimorfismo rs1801282 y las variables de estudio, se concluye que la presencia del alelo G está asociado con una tendencia a un perfil de riesgo a la salud, cuyo efecto posiblemente se modifica por factores epigenéticos o por la presencia de otros polimorfismos. Con estos hallazgos se sugiere que dicho polimorfismo podría ser empleado como un marcador genético de la susceptibilidad a la obesidad y a un mayor riesgo a la salud en mujeres mexicanas de 18 a 50 años.

ABSTRACT

Introduction: obesity is a complex disease with a multifactorial origin; it has been described that the individual genetic component has a key role in the susceptibility to this pathology. The polymorphism Pro12Ala (rs1801282) of the *PPAR γ 2* gene it has been associated with obesity in different studies, however the results has been inconsistent with some populations. Since some decades the scientific community considers the categorizations of obesity by “obesity phenotypes” is an efficient indicative of the health risk related to obesity of individuals, due to it not only contemplates values of Body Mass Index (BMI), but also characteristics of body compositions and metabolism. **Objective:** evaluate the association of Pro12Ala polymorphism of *PPAR γ 2* gene with the obesity phenotypes presents in 18-50 years old women. **Materials and methods:** from a database containing anthropometric, body composition, and biochemical information of women around 18-50 years old residents in Nuevo León state, Mexico (n=214), these women were classified in obesity phenotypes. With the results of their genetic analysis (rs1801282 polymorphism), obtained by PCR-RT, genotypic and allelic frequencies were calculated; subsequently the association between Pro12Ala polymorphism of *PPAR γ 2* gene with the obesity phenotypes identified in the study population was evaluated employing a lineal regression statistical model. **Results:** participants were cataloged like “Normal weight obese” (42%), “Metabolically healthy obese” (23%), “Metabolically unhealthy obese” (19%), “Normal weight lean” (14%) and “Metabolically obese normal weight” (2%). The ancestral allele (C) was present in 89.95% of the population while the variant allele (G) in 10.05%; within of obesity phenotypes it was observe a frequency of G allele significantly higher in those phenotypes that implicated a greater health risk. According to association analysis it was found that women carriers of at least one G allele in her genotype were presented a statistically significant increase in her total body fat, glucose, LDL-cholesterol and total cholesterol, as well as a decrease of her fat-free mass; in the same way, within each phenotype it was observe increases and decreases with statistically significance associates with the presence of G allele that implied a greater health risk within each phenotype in comparison to women with CC genotype. **Conclusions:** based on the association found between rs1801282 polymorphism and the study variables, it concludes that the presence of G allele is associated with a tendency to a health risk profile, whose effect possibly is modified by epigenetic factors or for the presence of others polymorphisms. With these findings it is suggested that polymorphism could be used as a genetic marker of the susceptibility to obesity and to a greater health risk in 18-50 years old Mexican women.

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido en un importante problema de salud pública, llegando a ser estimada como el quinto principal riesgo de muerte global (Oliveros, et al., 2014). Diferentes instituciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y diversos gobiernos, han considerado esta enfermedad como una epidemia global y han reconocido la necesidad de tomarla como una prioridad mundial (Rivera, Hernández, Aguilar, Vadillo & Murayama, 2013; Rincón, 2016).

Se calcula que en el mundo existen más de 1.9 millones de personas adultas mayores de 18 años con sobrepeso u obesidad (OMS, 2017); así mismo, se estima que esta condición está presente en el 10% de los niños y el 35% de las personas mayores de 65 años (Saurab & Batsis, 2016); por otro lado, los expertos prevén que el 40% de los niños tendrán obesidad en su vida adulta (Pires, Castela, Sena & Seiça, 2015; Rincón, 2016).

La obesidad es definida como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (OMS, 2017); es una enfermedad crónica de etiología multifactorial, en ella convergen factores biológicos, sociales y conductuales de los cuales surge una serie de eventos complejos que hacen de esta condición, una enfermedad difícil de prevenir y de tratar tanto a nivel individual como poblacional (Corella & Ordovás, 2013; Rivera, et al., 2013).

La característica principal de la obesidad, es el aumento excesivo de los depósitos de grasa corporal, dicho proceso ocurre por un balance positivo de energía, es decir cuando la ingesta energética es mayor al gasto energético, lo que trae consigo almacenamiento de energía en forma de grasa (Rozman & Farreras, 2012; Rivera, et al., 2013; Kumar, Abbas, Aster, Robbins & Cotran, 2015). La regulación del equilibrio energético depende de un complejo sistema que incluye factores endócrinos y nerviosos; de acuerdo con la carga genética, este sistema muestra diferencias de un individuo a otro (Kumar, et al., 2015).

A pesar de que la obesidad es multifactorial, el componente genético de la obesidad ha cobrado mayor relevancia en las últimas décadas; se han podido identificar múltiples genes y variaciones genéticas asociadas a una mayor ganancia de peso, así como a un riesgo mayor a padecer obesidad; se ha estimado que este componente puede conllevar desde un 40 a un 70% de participación en el desarrollo de esta patología (Srivastava, Lakhan & Mittal, 2007; Rincón, 2016; Bordoni, et al., 2017).

Por otro lado, se ha observado que la obesidad no es una enfermedad homogénea, diversos autores han descrito diferencias significativas en la composición y distribución corporales, así como en características metabólicas de individuos con obesidad aparente; estas anormalidades han sido la base para la propuesta de sub-categorías o fenotipos de la obesidad, descritos como: “fenotipos de obesidad”, “fenotipos relacionados con obesidad”, “fenotipos o subtipos metabólicos de composición corporal” (Pajunen, et al., 2011; Fanghänel; et al., 2015; De Lorenzo, et al., 2016). El diagnóstico de estos fenotipos de obesidad no solo toma en cuenta un valor determinado de IMC, sino que contempla otras características antropométricas, de composición corporal y de metabolismo, específicas para cada fenotipo. En la actualidad, estas categorizaciones de la obesidad están cobrando mayor aceptación entre la comunidad científica, además de que están contribuyendo a comprender mejor esta patología (De Lorenzo, et al., 2016).

Dada la complejidad de la obesidad, cada vez es más aceptada la propuesta de que esta enfermedad requiere una atención individual y personalizada, basada en las características fenotípicas, genotípicas y del entorno de cada individuo (Corella & Ordovás, 2013).

Considerando que el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* es una de las variaciones genéticas más estudiadas en su relación con la obesidad, en este trabajo se evaluó la posible asociación entre este polimorfismo y los fenotipos de obesidad en una población de mujeres jóvenes. Ha resultado de gran interés el estudio de esta asociación empleando fenotipos de obesidad, ya

que es un tema que no ha sido explorado por la comunidad científica hasta el momento.

1.1. Definición del problema

El incremento en la prevalencia de obesidad a nivel global está suponiendo un importante problema de salud pública tanto para países desarrollados como para aquellos en vías de desarrollo (Corella, Coltell & Ordovás, 2016). Debido a la necesidad que existe por entender, prevenir y tratar la obesidad, desde hace varias décadas la investigación con estos fines ha sido prioritaria; sin embargo, a pesar de que se han dado grandes avances, muchos de los mecanismos etiológicos y fisiopatológicos involucrados, siguen sin comprenderse en su totalidad.

Dentro de las causas de la obesidad, se ha estimado que el componente genético tiene una participación importante; en la actualidad ya se han identificado múltiples genes, así como polimorfismos, que se han podido vincular con esta enfermedad; dentro de éstos, uno de los genes más estudiados, incluso empleado como blanco terapéutico de la enfermedad, es el gen *PPAR γ* (Ament, Masoodi & Griffin, 2012).

El producto proteico *PPAR γ* es un factor de transcripción con un rol clave en la adipogénesis y la sensibilidad a la insulina (Grygiel, 2014); sin embargo, en el gen *PPAR γ 2* ocurren mutaciones frecuentes, las cuales provocan cambios en la funcionalidad, que se han podido vincular con patologías metabólicas como la diabetes y la obesidad (Meirhaeghe & Amouyel, 2004).

La variante genética más estudiada del gen *PPAR γ 2* por su implicación con diferentes enfermedades metabólicas, es el polimorfismo Pro12Ala (rs1801282). Con respecto a su asociación con la obesidad, los resultados no han sido consistentes, se han realizado numerosos estudios en diferentes poblaciones, encontrándose asociación del polimorfismo con valores altos de

IMC, con porcentajes de grasa corporal elevados, con perfiles lipídicos de riesgo y con otras variables relacionadas a la obesidad, pero de forma contradictoria en muchos otros estudios la asociación con este tipo de variables ha sido nula o incluso contraria (Ghoussaini, et al., 2005; Hsiao & Lin, 2014; Yao, et al., 2014; Zahri, et al., 2016).

En la población mexicana la asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con la obesidad ha sido poco estudiada; algunos de estos estudios reportaron asociación de dicha variación genética con algún rasgo relacionado a la obesidad (Cole, et al., 2000; Hsueh, et al., 2001; Canizales, et al., 2007; Vázquez, et al., 2015), mientras que otros no encontraron hallazgos similares (Black, et al., 2005; Durán, et al., 2011); estos trabajos han diferido en las características de la población de estudio y hasta la fecha no se ha llevado a cabo estudio similar con población del norte de México. Dados los diferentes resultados en las distintas poblaciones tanto de México como alrededor del mundo, surge la cuestión acerca de si la población mexicana realmente presenta una susceptibilidad genética a la obesidad dada por la presencia de este polimorfismo.

En población mexicana solo se ha realizado un estudio exploratorio de los diferentes fenotipos de obesidad, en el cual consideraron para su clasificación únicamente valores de índice de masa corporal y riesgo metabólico (Fanghänel, et al., 2015). Debido a que la clasificación por fenotipos de obesidad es un tema relativamente nuevo, no se han realizado estudios de asociación genética empleando estos fenotipos.

Con los resultados de la evaluación de la asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con los fenotipos de obesidad presentes en una población de mujeres de 18 a 50, se pretende colaborar en la comprensión de la fisiopatología de la obesidad, así como en las acciones encaminadas a su prevención y tratamiento en la población mexicana, al contribuir al establecimiento de un posible marcador genético para esta enfermedad.

2. ANTECEDENTES

2.1. El Tejido Adiposo

El tejido adiposo es un tipo de tejido conectivo especializado en el almacenamiento de grasas. El exceso de alimentos, ya sean grasas, proteínas o hidratos de carbono, se almacenan en forma de grasa en el tejido adiposo para posteriormente utilizarse como energía por el organismo (Guyton & Hall, 2016).

El tejido adiposo está conformado principalmente (60-70%) por células denominadas adipocitos, el resto del tejido lo conforman células sanguíneas, endoteliales, macrófagos, pericitos y precursores de los adipocitos en distintos grados de diferenciación (Valenzuela & Sanhueza, 2009; Megías, Molist & Pombal, 2016). Los adipocitos son fibroblastos modificados que pueden ser capaces de almacenar triglicéridos y ácidos grasos libres hasta en un 80 a 95% de su volumen, sin que se produzcan daños asociados (Guyton & Hall, 2016). El depósito de grasas en este tipo celular no es pasivo ya que existe un sistema de regulación de la lipogénesis en donde se permite la entrada a la célula de ácidos grasos que se esterifican con glicerol para originar triglicéridos y de la lipólisis, en el que se liberan ácidos grasos a partir de los triglicéridos almacenados; ambos procesos son activados y regulados por diversas señales hormonales (Jaworski, Sarkadi, Duncan, Ahmadian & Sul, 2007). Cabe mencionar que por sí mismos los adipocitos también son capaces de sintetizar cantidades pequeñas de ácidos grasos y triglicéridos a partir de los hidratos de carbono (Guyton & Hall, 2016).

El tejido adiposo se encuentra en tres tipos diferentes de depósitos: bajo la piel (subcutáneo), en la cavidad abdominal (visceral y retroperitoneal) y dispersos entre las fibras musculares. El principal depósito adiposo es el subcutáneo, constituyendo alrededor del 80% del total de la grasa corporal (Valenzuela & Sanhueza, 2009; Ibrahim, 2010). Se ha observado que entre individuos, existe la tendencia a acumular más grasa en una localización

determinada, sin embargo todavía no se conoce la razón de esto; así mismo, existe la hipótesis que sugiere que cuando el tejido adiposo subcutáneo no es capaz de almacenar el exceso de triglicéridos, éstos se depositan de manera ectópica, aumentando el volumen de los tejidos adiposos viscerales (Valenzuela & Sanhueza, 2009). Por otro lado, la evidencia sugiere que la ubicación anatómica del tejido adiposo puede conllevar a distintos perfiles metabólicos, pudiendo ser una localización del tejido más susceptible que otra, de participar en el desarrollo de ciertas patologías (Valenzuela & Sanhueza, 2009; Ibrahim, 2010).

Con base en su estructura y función, el tejido adiposo puede ser dividido en tejido adiposo blanco (estructuralmente unilocular) y tejido adiposo pardo (estructuralmente multilocular), denominados así por la coloración que adquieren ante tinciones histológicas fundamentales (Valenzuela & Sanhueza, 2009). El tejido adiposo blanco posee una estructura intracelular uniforme, conteniendo una única gota central grande de lípidos, por eso también recibe el nombre de unilocular; funge especialmente como almacén de energía y su localización principal es en el tejido subcutáneo en donde forma la hipodermis, y como panículo adiposo en el mesenterio y en la zona retroperitoneal (tejido adiposo visceral). El tejido adiposo pardo es multilocular y está formado por múltiples gotas citoplasmáticas de diferentes tamaños que contienen triglicéridos; las células que conforman el tejido adiposo pardo son de menor tamaño que las del tejido adiposo blanco; este tejido se encuentra muy desarrollado en los neonatos, localizándose principalmente alrededor del cuello y de los grandes vasos sanguíneos del tórax, sin embargo conforme se incrementa la edad este tejido va cambiando hasta convertirse en tejido adiposo blanco, pero aún en la etapa adulta, el tejido adiposo pardo sigue existiendo en pequeños cúmulos dentro del tejido adiposo blanco. El tejido adiposo pardo participa en la disipación de energía por medio de la termogénesis (Valenzuela & Sanhueza, 2009; Megías, et al., 2016).

Un tejido adiposo con buena capacidad adipogénica, que es eficiente en el almacenamiento del exceso energético, es aquel que permite la expansión de la masa grasa tanto por hipertrofia (crecimiento del tamaño de los adipocitos) como por hiperplasia (incorporación de nuevos adipocitos); sin embargo, hay algunos tejidos que tienen una capacidad limitada de expansión por hiperplasia, por lo que solo pueden aumentar su capacidad de depósito a través de hipertrofia celular. Los adipocitos tienen la capacidad de aumentar su diámetro hasta 100 veces, por lo que, en caso de mantenerse un balance energético positivo en el tiempo, los ácidos grasos tendrán que depositarse de forma ectópica, ya sea en tejido adiposo visceral o en el citoplasma de otros tipos celulares, afectando su fisiología (Jaworski, et al., 2007; Ibrahim, 2010; Reyes, 2012).

2.1.1. Función endócrina en la obesidad

Por décadas se creyó que el tejido adiposo no era más que un depósito inerte de triglicéridos y ácidos grasos libres, cuya única función era la de participar en la regulación de la utilización de las reservas energéticas en el organismo, a través de la lipogénesis y la lipólisis. En la actualidad se reconoce al tejido adiposo como un tejido endócrino importante, que expresa y secreta más de 50 moléculas denominadas por su origen como “adipocinas” y cuya función biológica no se conoce en su totalidad (Halberg, Wernstedt & Scherer, 2008; Wozniak, Gee, Wachtel & Frezza, 2009; Reyes, 2012).

Entre la variedad de moléculas biológicas que secreta el tejido adiposo destacan: la leptina, resistina, adiponectina, interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6), factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), angiotensinógeno y factores del complemento. Las adipocinas son moléculas que actúan localmente (autócrinamente / parácrinamente) y a nivel sistémico (endócrinamente) hacia diversos puntos como cerebro, hígado, músculo, gónadas, órganos linfoides, vasculatura sistémica, entre otros puntos (Kahn & Flier, 2000; Kershaw & Flier,

2004), coordinando información sobre reservas energéticas, apetito, gasto energético y sensibilidad a hormonas claves del metabolismo (Halberg, et al., 2008; Ferranti & Mozaffarian, 2008; Wozniak, et al., 2009; Zhang & Zhang, 2010).

La función endócrina del tejido adiposo es muy importante en la comprensión de la patogénesis de la obesidad, ya que bajo esta enfermedad la función endócrina se altera, presentando consecuencias metabólicas adversas, especialmente en el tejido adiposo visceral (Kershaw & Flier, 2004; Contreras & Santiago, 2011). En la obesidad, las señales de exceso de depósitos grasos no son censadas correctamente por el sistema nervioso central, por lo que no responde con una señal de disminución del apetito (Friedman, 2011). Así mismo, en la obesidad los productos de secreción del tejido adiposo propician una menor sensibilidad a la insulina tanto a nivel local como a nivel sistémico (De Ferranti & Mozaffarian, 2008; Zhang & Zhang, 2010).

De acuerdo con lo anterior, que el organismo pueda tener un adecuado balance energético, fundamental en la prevención de la obesidad, dependerá no solo de la cantidad de alimentos ingeridos, sino también del correcto funcionamiento de las señales que inhiben e inducen la ingesta de alimentos (Valenzuela & Sanhueza, 2009).

2.2. La obesidad: problema importante de salud pública

La obesidad ha sido definida por la OMS como “una acumulación anormal o excesiva de grasa en el tejido adiposo, a un nivel tal que deteriora la salud” (OMS, 2017). Esta enfermedad se ha convertido en una amenaza importante para la salud de la población, dada su creciente incidencia y su asociación con el desarrollo de otras patologías crónicas, llegando a considerarse como la gran epidemia del siglo XXI (Mendivil & Sierra, 2004; Corella, et al., 2016).

La obesidad es una enfermedad crónica de etiología multifactorial; de forma breve y concisa se puede afirmar que es producto de la interacción entre genotipo, ambiente y estilo de vida, ya que, si bien es de conocimiento general que en la mayoría de los casos, la obesidad se origina por un desbalance termodinámico provocado por una ingesta de alimento en cantidades mayores a las que el organismo puede consumir, además de presentar un estilo de vida sedentario, no podemos dejar de lado la susceptibilidad a esta enfermedad que el aspecto genético puede conferir a cada individuo (Yao, et al., 2014; Corella, et al., 2016; Guyton & Hall, 2016; Mato, et al., 2016).

En México, las cifras de obesidad son alarmantes, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino (ENSANUT MC) en el 2016, siete de cada diez adultos (mayores de 20 años), 4 de cada 10 adolescentes (12 a 19 años de edad) y tres de cada 10 niños (5 a 11 años), sufren de sobrepeso u obesidad. En porcentajes, el 72.5% de los adultos y el 35% de los niños y adolescentes presentan alguna de estas dos condiciones, es decir que en total 60.6 millones de mexicanos (52% de la población) está en riesgo de padecer obesidad o ya la padece. Por otro lado, en México las primeras causas de muerte son enfermedades asociadas con esta enfermedad (Figura 1). En el ámbito económico y social, se menciona que la obesidad está generando grandes pérdidas económicas y reduciendo la competitividad del país (Rivera, et al., 2013; IMCO, 2015).

2.2.1. Comorbilidades de la obesidad

La obesidad está asociada con la pérdida de la salud en general, esta patología es considerada un factor de riesgo importante para el desarrollo de múltiples enfermedades como: la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades osteoarticulares, ciertos tipos de cáncer, trastornos reproductivos, entre otros

padecimientos; es decir, padecer obesidad, incrementa significativamente la mortalidad (Rivera, et al., 2013; Corella, et al., 2016).

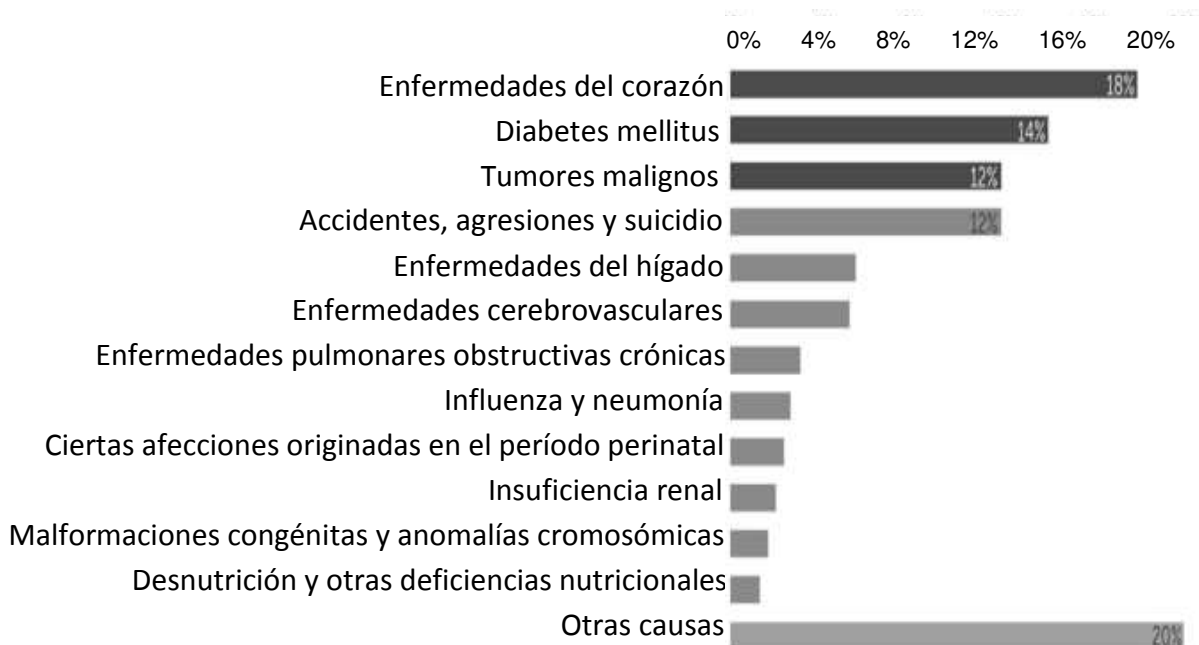


Figura 1. Principales causas de mortalidad en México (porcentajes de muertes totales). Las barras más oscuras son los principales padecimientos que se relacionan con el sobrepeso y la obesidad.

Fuente: Instituto Mexicano para la Competitividad, 2015

Un individuo con obesidad tiende a desarrollar hiperinsulinismo y resistencia a la insulina, condiciones que aumentan con el incremento del peso corporal. Se ha descrito que hasta en el 80% de los casos de DM2, la obesidad ha tenido un fuerte impacto en su desarrollo. Sin embargo, aunque en los individuos con obesidad la resistencia a la insulina es muy frecuente, la mayoría de las personas con obesidad no padece diabetes, debido a que ésta depende además de otros factores (Rubin, 2012).

En un individuo con obesidad frecuentemente están alterados los niveles de triglicéridos, ácidos grasos, colesterol HDL y LDL preprandial y posprandial, lo que conlleva un aumento importante del riesgo de eventos cardiovasculares (Mendivil & Sierra, 2004). Las complicaciones vasculares destacan de entre

todas las complicaciones que se desprenden de la obesidad, al ser las primeras causas de muerte en México (Figura 1). Entre estas complicaciones es posible mencionar a la cardiopatía isquémica y coronaria, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial y la enfermedad tromboembólica (Contreras & Santiago, 2011; Rincón, 2016).

En los cuadros de obesidad grave se presenta hipersomnolencia (diurna y nocturna), períodos de apnea (obstructiva, central o mixta) y síndrome de “hipoventilación por obesidad”, lo que puede producir policitemia y finalmente insuficiencia cardíaca. Por otro lado, la obesidad puede producir hepatopatía grasa (no alcohólica), pudiendo convertirse en cirrosis o carcinoma hepatocelular (Rincón, 2016).

Debido al sobrepeso corporal extra y a la incorrecta alineación articular, la obesidad aumenta el riesgo de osteoartritis y gota (Rincón, 2016).

En los hombres la obesidad está muy asociada con el desarrollo de cáncer de esófago, colon, recto, páncreas, hígado y próstata. En el caso de las mujeres, se asocia con cáncer de vesícula biliar, de conductos biliares, mama, endometrio, cuello uterino y ovario (Mendivil & Sierra, 2004).

Un hombre con obesidad crónica puede desarrollar hipogonadismo por el aumento de tejido adiposo y ginecomastia por la disminución de los niveles de testosterona plasmática y de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG: *sex hormone binding globulin*), aunado al aumento de los niveles de estrógenos procedentes de la conversión de los andrógenos suprarrenales en el tejido adiposo. En la mujer la obesidad puede producir oligomenorrea, anovulación, hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico; con respecto a este último, se ha descrito que el 40% de las mujeres con este padecimiento tienen obesidad (Rincón, 2016).

2.2.2. Clasificación de la obesidad

La clasificación internacional de obesidad para un adulto ha sido propuesta por la OMS y utiliza los valores de Índice de Masa Corporal (IMC). De acuerdo con estos valores, un IMC entre 25 y 29.9 es considerado como sobrepeso o con riesgo a desarrollar obesidad; a partir de un IMC de 30, se cataloga como obesidad y se subclasifica de acuerdo con el riesgo que implica para la salud (Tabla I). Cabe señalar que el valor predictivo del IMC depende de la edad del individuo y de factores étnicos, geográficos y culturales (Rozman & Farreras, 2012).

Tabla I. Clasificación de la obesidad en adultos

Clasificación	IMC (Kg/m²)	Riesgo a la salud
Normo Peso	18.5-24.9	Promedio
Exceso de peso	>25	-
Sobrepeso o pre-obesidad	25-29.9	Aumentado
Obesidad grado I o moderada	30-34.9	Aumentado moderado
Obesidad grado II o severa	35-39.9	Aumentado severo
Obesidad grado III o mórbida	>40	Aumentado muy severo

Fuente: Moreno, 2012.

La determinación del IMC es el método más utilizado para el diagnóstico y la clasificación de la obesidad; éste se calcula considerando el peso y talla del individuo (Kilogramos / metros²). El IMC presenta una buena correlación poblacional ($r= 0.7 - 0.8$) con el contenido de grasa corporal y además se ha demostrado una correlación positiva con el riesgo relativo de mortalidad independiente del sexo, con base en ésta, se han descrito los puntos de corte para el diagnóstico de obesidad (Moreno, 2012). Sin embargo, la utilización del

IMC para el diagnóstico de la obesidad presenta algunas limitaciones, entre las que se pueden mencionar que a nivel individual, el IMC no es un indicador óptimo de la composición corporal ya que no distingue entre masa magra y masa grasa en su contribución al peso corporal (Romero, et al., 2010; De Lorenzo, et al., 2013; Oliveros, et al., 2014); tampoco distingue entre grasa central de grasa periférica. Además, el IMC no mide los cambios que se producen en la grasa corporal con la edad, por entrenamiento físico o por las diferentes proporciones corporales entre grupos étnicos (Romero, et al., 2010; Moreno, 2012).

De acuerdo con la OMS, las personas con obesidad tienen un exceso de grasa corporal (Moreno, 2012). Existen diversos métodos para medir la grasa corporal de forma directa o indirecta, como la impedancia bioeléctrica, la medición antropométrica del grosor de pliegues cutáneos, circunferencia de cintura (CC), índice cintura-cadera (ICC), tomografía computarizada, densitometría, pletismografía hidroestática, resonancia magnética y la absorciometría dual de rayos X (DXA) (Longo, Fauci & Harrison, 2012; Gawecki & Zywnie, 2012; Ortega, Sui, Lavie & Blair, 2016). Sin embargo, para el diagnóstico de obesidad por medio del porcentaje de grasa corporal, no existen criterios universalmente aceptados; muchos autores han empleado puntos de corte del porcentaje de grasa corporal para el diagnóstico de obesidad del 25% en hombres y alrededor del 30% para las mujeres (Katsuki, et al., 2003; Di Renzo, et al., 2006); un inconveniente de emplear este método es que se requiere de pruebas complementarias que limitan su aplicación en la práctica clínica (Narankiewicz, 2014).

2.2.3. Fenotipos de obesidad

La obesidad es una patología heterogénea, es decir, el riesgo de desarrollar complicaciones derivadas de ésta no es uniforme y difiere ampliamente entre los individuos con este diagnóstico (Karelis, et al., 2004;

Marques, et al., 2008; Stefan, et al., 2008; Ibrahim, 2010; Romero, et al., 2010; Calori, et al., 2011; Fanghänel, et al., 2015).

Desde la década de los años 80, diversos investigadores comenzaron a identificar la existencia de “subtipos de obesidad”, basados en la observación de individuos que presentaban obesidad por sus características de IMC o por su porcentaje de grasa corporal, pero que no tenían perfiles metabólicos de riesgo; o bien personas que presentaban un peso normal pero cuyo perfil metabólico estaba más asociado al padecimiento de la obesidad (Brochu, et al., 2001; Karelis, et al., 2004; Stefan, et al., 2008; Blüher, et al., 2010).

Con base en dichas observaciones, se han identificado diferentes subtipos de obesidad, denominándolos como “fenotipos de obesidad”, “fenotipos relacionados con la obesidad”, “fenotipos metabólicamente discordantes”, “fenotipos de composición corporal”, describiendo sus principales características antropométricas, de composición corporal y bioquímicas. A pesar de que no existe un consenso formal en la definición de cada fenotipo (Pajunen, et al., 2011), De Lorenzo y colaboradores (2016), unifican los conceptos y las descripciones hechas hasta la fecha, y con base en su trabajo, a continuación se describen los distintos fenotipos de obesidad:

-Peso normal obeso (NWO: *normal weight obese*). Este concepto se definió para identificar a aquellos individuos que presentan un peso e IMC normales (18.5-24.9 Kg/m²), pero que tienen un alto porcentaje de grasa corporal (hombres >23.5% y mujeres alrededor de 30%) y una importante deficiencia de masa magra (Madeira, et al., 2013). Este fenotipo ha sido asociado en múltiples estudios con desórdenes como síndrome metabólico y riesgo cardiometabólico; las personas con este fenotipo frecuentemente presentan niveles altos de triglicéridos e hiperglicemia (De Lorenzo, et al., 2007; Di Renzo, et al., 2010; Marques, et al., 2010). La prevalencia del fenotipo NWO alrededor del mundo es cercana al 10% de la población, encontrándose una mayor presencia en mujeres que en hombres (Di Renzo, et al., 2006); cabe

mencionar que en las mujeres además, esta prevalencia aumenta conforme a la edad (De Lorenzo, et al., 2016).

-Con obesidad metabólicamente sano (MHO: *metabolically healthy obese*). Los individuos que presentan este fenotipo se caracterizan por tener obesidad (IMC >30 Kg/m²), sin embargo, a pesar de tener un IMC alto y un porcentaje de grasa corporal incrementado, no presenta factores de riesgo para el desarrollo de patologías asociadas (Mendivil & Sierra, 2004; Stefan, et al., 2008; Blüher, 2010; Pajunen, et al., 2011). De acuerdo con la evidencia disponible, se reconocen algunos factores por los que estas personas pueden estar aparentemente “protegidas” ante estas comorbilidades, entre estos factores se puede mencionar que los individuos MHO frecuentemente poseen un contenido de grasa visceral disminuido, que como se ha descrito en secciones anteriores, este tipo de grasa presenta más riesgo para la salud que la grasa subcutánea. Un alto porcentaje de los individuos MHO comenzaron a tener obesidad antes de los 20 años de edad; de acuerdo con esto, se cree que un inicio temprano de la obesidad, permite al organismo más tiempo para realizar adaptaciones fisiológicas y disminuir con esto el impacto a la salud (Brochu, et al., 2001); otro evento asociado con este fenotipo, es con base en el tamaño de los adipocitos de los individuos MHO, puesto que se ha visto que aquellas personas cuya obesidad se inició en la niñez o juventud, presentan adipocitos de tamaño más pequeño que aquellos cuya obesidad se desarrolla en la adultez (Misra & Vikram, 2003) y los adipocitos hipertróficos (con un aumento importante en su tamaño) presentan una mayor predisposición a desarrollar resistencia a la insulina. Estas tres características no están presentes en todos los individuos con este fenotipo, indicando que deben existir otros factores asociados con su aparente protección aún no identificados, probablemente de origen genético (Brochu, et al., 2001; Mendivil & Sierra, 2004). Algunos autores mencionan que el fenotipo MHO es con frecuencia una forma transicional que con el tiempo evoluciona hasta convertirse en el fenotipo con obesidad metabólicamente enfermo (Roberson, et al., 2014; Avellaneda, et al., 2017).

-Peso normal metabólicamente obeso (MONW: *metabolically obese but normal weight*). Este fenotipo representa a aquellos individuos que a pesar de tener un IMC normal, presentan varios factores de riesgo propios del síndrome metabólico, son la contraparte del fenotipo MHO; generalmente tiene niveles altos de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL, tensión arterial ligeramente elevada e hiperinsulinemia (Katsuki, et al., 2003). Otras de las características que se han observado en este fenotipo son que suelen ser personas jóvenes y que su apariencia no es de obesidad, sin embargo, en su composición corporal tienen un elevado porcentaje de grasa (hombres >23%, mujeres >30%) y su tejido adiposo tiene una distribución mayormente visceral (Ruderman, et al., 1998; De Lorenzo, et al., 2016). Por otro lado, frecuentemente estos individuos presentan un gasto energético bajo, asociado a su nivel de actividad física, así como una menor capacidad de almacenamiento de triglicéridos (Mendivil & Sierra, 2004).

-Con obesidad metabólicamente enfermo o con riesgo a síndrome metabólico (MUO: *metabolically unhealthy obese*). Estos individuos se caracterizan por tener un IMC >30 Kg/m² y al mismo tiempo un porcentaje de grasa corporal elevado (en mujeres >30%), en la cual hay predominio de la grasa visceral. Debido a estas características, las personas con este fenotipo presentan un riesgo importante a desarrollar síndrome metabólico, DM2 y aterosclerosis (Després, 2012). En el año 2010, un grupo de investigadores encontraron diferencias significativas en el tamaño de los adipocitos de individuos MUO en comparación con los de individuos con fenotipo MHO (Individuos con obesidad metabólicamente sanos), hallándose un mayor tamaño en los primeros. Mediante estos hallazgos fue posible encontrar una correlación entre el tamaño de los adipocitos del tejido subcutáneo, con la salud metabólica (O'Connell, et al., 2010). Por otro lado, se ha reportado que los individuos MUO comparados con los MHO, presentan diferencias en la expresión de marcadores genéticos que participan en la diferenciación de los adipocitos (Avellaneda, et al., 2017).

En este trabajo se ha incluido al fenotipo **Peso normal magro** (NWL: normal weight lean), ya que si bien no se considera como fenotipo de obesidad al no estar asociado con esta patología, se ha incluido como un “fenotipo control”. Los individuos con fenotipo NWL, son personas que presentan un IMC de normalidad (18.5 - 24.9 Kg/m²), un porcentaje de grasa corporal menor a 30% (en las mujeres) y no presentan alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad en su organismo (De Lorenzo, et al., 2016).

2.3. Genética de la obesidad

El factor genético predispone a la población a las influencias ambientales que impulsan el aumento en la prevalencia de obesidad en los países industrializados y en vías de desarrollo (Guyton & Hall, 2016).

La acumulación del tejido adiposo, como un rasgo fenotípico, está definida por la genética individual y aunque se conoce que los factores del entorno del individuo tienen una influencia importante en su desarrollo, se tiene suficiente evidencia que sustenta que el componente genético contribuye de forma significativa a la acumulación anormal del tejido adiposo (Srivastava, et al., 2007; Przeliorz & Regulska, 2017).

Las variaciones genéticas pueden contribuir al desarrollo de la obesidad al causar anomalías en las vías reguladoras de los centros de alimentación, el consumo energético y el depósito de grasa corporal (Guyton & Hall, 2016).

Se reconocen tres categorías o formas en que las características genéticas pueden contribuir al desarrollo del sobrepeso y la obesidad: la forma monogénica, la forma sindrómica y la forma “común” (Bell, Walley & Froguel, 2005).

La forma monogénica se refiere al fenotipo de obesidad derivado de cambios mutagénicos que ocurren en un solo gen (Katsanis, 2004; Peralta, Gómez, Estrada & Cruz, 2014). Tres de las causas monogénicas de obesidad

mejor documentadas son: mutaciones del gen MCR-4 (forma monogénica más común de obesidad), carencia congénita de leptina producida por mutaciones en el gen de la leptina y mutaciones del receptor de la leptina (Guyton & Hall, 2016).

La forma sindrómica por otro lado, involucra desórdenes causados por anormalidades cromosómicas (autosómicas o ligadas al cromosoma X), como por ejemplo el síndrome de Prader-Willi (Delrue & Michaud, 2004) y el síndrome de Bardet-Biedl (Katsanis, 2004). El síndrome de Prader Willi es la forma más común (1:25,000 personas) y mejor caracterizada de los síndromes asociados a la obesidad; esta enfermedad es debida a un desorden autosómico dominante, se caracteriza por obesidad, actividad fetal reducida, hipotonía muscular en el recién nacido, estatura baja, hipogonadismo, retraso mental, manos y pies pequeños e hiperfagia (Tejero, 2008). En el caso del síndrome de Bardet–Biedl, (prevalencia <1:100,000 personas), se considera una forma rara de obesidad; es un desorden autosómico recesivo que frecuentemente se asocia con obesidad central, retraso mental y dismorfia en extremidades. Sin embargo, los mecanismos mediante los cuales los síndromes descritos causan obesidad, son desconocidos (Tejero, 2008).

La forma “común” en que la genética puede contribuir al desarrollo del sobrepeso y la obesidad, abarca todos aquellos casos en donde existe un problema multifactorial dado por una carga poligénica (múltiples genes involucrados) en conjunto con un desequilibrio entre el consumo y el gasto energético (Peralta, et al., 2014).

A través de estudios de ligamiento, estudios de asociación y de escaneo genómico, se ha podido identificar una gran cantidad de genes marcadores y genes candidatos para el desarrollo de la obesidad (Corella, et al., 2016). Entre los genes más estudiados se encuentran los siguientes: gen FTO (asociado a obesidad y a masa grasa), gen LEP (leptina), gen POMC (receptor de la leptina pro-opiomelanocortina), genes *MC3R* y *MC4R* (receptores de melanocortina 3 y 4), genes *UCP* (proteínas desacopladoras), gen *APMI* (adiponectina), gen

BDNF (factor neurotrófico cerebral), gen *MAP2K5* (mitógeno activado por proteína cinasa cinasa 5), gen *NEGR1* (regulador del crecimiento neuronal 1), genes de receptores adrenérgicos alfa-2A, alfa-2B, beta-1, 2 y 3, genes de receptores de glucocorticoides, genes de transportadores de protones mitocondriales, y genes PPAR (receptores activados por proliferadores peroxisomales) (Peralta, et al., 2014; Corella, et al., 2016; Singh, Kumar & Mahalingam, 2016; Przeliorz & Regulska, 2017). En la tabla II se presentan algunos de los genes descritos, su localización en el genoma humano y las variables relacionadas a la obesidad con las que han sido asociados.

El mapa génico de la obesidad humana continúa creciendo; a la fecha más de 600 genes marcadores y regiones cromosómicas se han podido asociar con la obesidad; así mismo, el número de polimorfismos asociados asciende a 127. Todos los cromosomas humanos, excepto el “Y”, presentan al menos un locus candidato asociado con el sobrepeso y la obesidad (Srivastava, et al., 2007; Li & Meyre, 2012).

Tabla II. Genes asociados con la obesidad

Gen	Localización	Variables asociadas
<i>BDNF</i> : factor neurotrófico cerebral	11p4	IMC; obesidad mórbida
<i>FTO</i> : gen asociado a obesidad y a masa grasa	16q12	IMC; circunferencia de cintura; porcentaje de grasa; obesidad mórbida
<i>GNPDA2</i> : glucosamina 6 fosfato deaminasa 2	4p12	IMC
<i>MAP2K5</i> : mitógeno activado por proteína cinasa-cianasa 5	15q23	IMC
<i>MC3R</i> : receptor de la melanocortina 3	20q13.2-13.3	Obesidad
<i>MC4R</i> : receptor de melanocortina 4	18q21	IMC; circunferencia de cintura; obesidad mórbida
<i>NEGR1</i> : regulador del crecimiento neuronal 1	1p31	IMC, aumento de peso
<i>NRXN3</i> : neurexina 3	14q31	IMC, circunferencia de cintura
<i>PCSK1</i> : proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1	5q15-q21	IMC
<i>PPARγ</i> : receptor activado por proliferadores peroxisomales gamma	3p25.2	IMC, obesidad
<i>POMC</i> : receptor de pro-opiomelanocortina	2p23.3	IMC
<i>SEC16B</i> : factor de exportación del retículo endoplasmático sec16 homólogo B	1p25	IMC
<i>SLC6A14</i> : acarreador de soluto familia 6 miembro 14	Xq23	Obesidad
<i>TFAP2B</i> : factor de transcripción activado por proteína 2 B de unión potenciador	6p12	IMC, circunferencia de cintura
<i>TMEM18</i> : proteína transmembranal 18	2p25	IMC, obesidad morbida

Fuente: Herrera & Lindgren, 2010; Singh, et al., 2016.

2.3.1. Polimorfismos de nucleótido único

El término mutación genética se refiere a todo cambio en la estructura del material genético, en una proporción grande como en el caso de algunos síndromes genéticos en que ocurre replicación o ausencia de cromosomas completos, o en una proporción pequeña que puede abarcar desde miles y cientos de pares de bases, a solo cambios en una única base del DNA, a éste último tipo de mutación se les conoce como polimorfismo de nucleótido único (SNPs: *single nucleotide polymorphisms*) (Lisker, Zentella & Grether, 2013). Los SNPs son variaciones genotípicas puntuales que están presentes a lo largo del genoma con una tasa de mutación basal más o menos constante de $1/10^9$ nucleótidos por replicación; su forma de herencia es mendeliana simple. Así mismo, los SNPs son el tipo más común de mutación genética, siendo responsables de mucha de la variabilidad fenotípica entre los seres humanos. Se piensa que sin la existencia de SNPs no habría adaptación al cambio y por ende, evolución; sin embargo, muchas enfermedades son producidas por este tipo de mutaciones (Klug, et al., 2013; Przeliorz & Regulska, 2017).

Las mutaciones pueden ocurrir dentro de un gen, pudiendo afectar su producto codificante, o en regiones externas a los genes, en donde se puede ver afectada la regulación de la expresión de éstos (Przeliorz & Regulska, 2017). El grado en que una mutación puede alterar las características de un organismo, depende del sitio donde se haya producido y del alcance de la alteración del gen; las mutaciones pueden producirse de igual manera en las células somáticas que en las células germinales (Klug, Cummings, Spencer & Palladino, 2013).

En la actualidad han sido identificados más de 50 millones de SNPs presentes en el genoma humano (Lisker, et al., 2013) y se estima que de éstos, alrededor de 60,000 están localizados en secuencias codificantes, ocasionando sustituciones de aminoácidos en los productos protéicos (Karp, 2014).

2.4. Receptores activados por proliferadores peroxisomales: PPAR

Los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR), son factores de transcripción activados por ligando, que pertenecen a una súper familia de receptores nucleares, que cumplen un rol fisiológico en el mantenimiento del balance energético, la regulación del metabolismo de los ácidos grasos, de los carbohidratos, de la insulina y de la presión sanguínea (Dong, et al., 2015). Esta familia de receptores, media los efectos a nivel de expresión génica de hormonas esteroidales, de glucocorticoides, de la tiroxina, del ácido retinóico y de la vitamina D.

Los factores PPAR pueden activar o inhibir la transcripción y regular la actividad de factores nucleares necesarios para respuestas inflamatorias e inmunomoduladoras (Grygiel, 2014).

De forma estructural, los factores PPAR tienen un peso molecular de ~56 kDa y presentan tres dominios funcionales distintos: un dominio de transactivación en el extremo N-terminal (AF1: *activation function 1*), un dominio de unión a DNA altamente conservado (DBD: *DNA binding domain*), y un dominio de unión a ligando en el extremo C-terminal (LBD: *ligand binding domain*) que desempeña una función de transactivación dependiente de ligando (Van Beekum, Fleskens & Kalkhoven, 2009).

Se han descrito tres grupos o isoformas de los factores PPAR, denominadas PPAR alfa (α), PPAR beta (β) y PPAR gamma (γ), las cuales son codificadas por genes individuales con alto grado de similitud; cada isoforma tiene diferente actividad biológica y distribución en tejido. Las diferencias en la secuencia de aminoácidos en el dominio de unión a ligando, son las responsables de la selectividad hacia diferentes ligandos (Rosen, et al., 2000; Evans, Barish & Wang, 2004).

Los factores PPAR, han sido muy estudiados en busca de asociaciones con diferentes complicaciones metabólicas, debido al papel fisiológico que desempeñan (Westerink & Visseren, 2011).

De los tres receptores PPAR, la isoforma PPAR γ ha sido la más implicada en desórdenes metabólicos, especialmente lipídicos y asociados a la obesidad (Hsiao & Lin, 2014). Este factor se localiza principalmente en el tejido graso pero también está presente en el colon y en células del sistema inmune (Gross, Pawlak, Lefebvre & Staels, 2016).

PPAR γ es un modulador de la transcripción de una gran cantidad de genes que participan en la diferenciación de los adipocitos, en la oxidación lipídica y en el metabolismo de la glucosa (Grygiel, 2014; Yao, et al., 2014; Dong, et al., 2015); su activación induce la expresión de enzimas encargadas de la captación y transporte de ácidos grasos, haciendo que los adipocitos almacenen más grasa, maduren mejor y no liberen ácidos grasos al plasma (Meirhaeghe & Amouyel, 2004). Al hacer que circulen menos ácidos grasos libres, la activación de PPAR γ contribuye a la reducción de los depósitos de grasa y la lipotoxicidad en el hígado y músculo, mejorando la sensibilidad a la insulina en esos tejidos (Rosen & Spiegelman, 2001; Mendivil & Sierra, 2004).

PPAR γ es activado por ácidos grasos, prostanoides, y por el agente antidiabético sensibilizador de insulina, tiazolidinediona (fármaco prescrito para pacientes con diabetes). Una vez activado este receptor, se heterodimeriza con el receptor retinoide X y se une al “elemento de respuesta a PPAR” en el DNA, para promover la transcripción de genes blanco (Bener, et al., 2013).

2.4.1. Polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* y la obesidad.

Debido al importante rol fisiológico de PPAR γ en el metabolismo del tejido adiposo, así como en la sensibilidad a la insulina, para los investigadores en diabetes, obesidad y síndrome metabólico, ha sido de gran interés estudiar las variantes presentes en el locus de su correspondiente gen (Grygiel, 2014; Yao, et al; 2014).

El gen *PPAR γ* se localiza en el cromosoma 3, en la región 25 del brazo corto; tiene 9 exones y mide aproximadamente 100 Kb (Bener, et al., 2013; Dong, et al., 2015). De forma normal, el gen *PPAR γ* presenta tres isoformas transcripcionales resultantes de splicing alternativo y del uso de promotores diferenciales: γ 1, γ 2, γ 3 (Lehrke & Lazar, 2005; Dong, et al., 2015; Zahri, et al., 2016). En la figura 2 se muestra la localización del gen y su estructura.

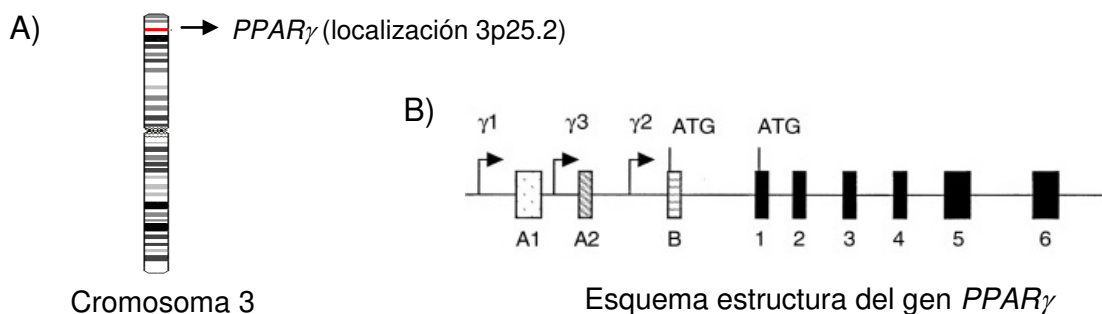


Figura 2. Representación esquemática de la localización y estructura del gen *PPAR γ* . A) El gen se localiza en el cromosoma 3 del genoma humano (3p25.2). B) En el esquema estructural del gen se señalan con flechas las 3 regiones promotoras alternativas para los exones A1, A2 y B, resultando en 3 posibles variantes transcripcionales (γ 1, γ 2 y γ 3), los recuadros en negro corresponden a los otros 6 exones que conforman el gen. Adaptado de Guan & Breyer, 2001.

Se han identificado diferentes polimorfismos de *PPAR γ* , los cuales en la población mundial presentan distinta prevalencia. De forma general, se ha visto que las mutaciones en este gen que involucran la pérdida de la función del receptor tienen baja prevalencia, sin embargo se han asociado con desórdenes como hipertensión, diabetes mellitus 2 (DM2) y síndrome metabólico (SM) (Visser, et al., 2011). Los polimorfismos más comunes de *PPAR γ* , con alta prevalencia en la población y aquellos que generan cambios en la función del producto proteico, han sido asociados con el riesgo de desarrollar DM2, obesidad y enfermedades cardiovasculares (Galbete, et al., 2013; Yao, et al., 2014).

La variante transcripcional *PPAR γ 2*, se localiza principalmente en el tejido adiposo y regula la transcripción de una gran cantidad de genes específicos, debido a esto, se le considera un gen candidato potencial obesogénico (Van Beekum, et al., 2009; Zahri, et al., 2016).

Se han identificado diferentes variantes genéticas de *PPAR γ 2*; en la figura 3 se muestran los cambios aminoacídicos resultantes de dichas variaciones y su localización en la proteína (Stumvoll & Häring, 2002).

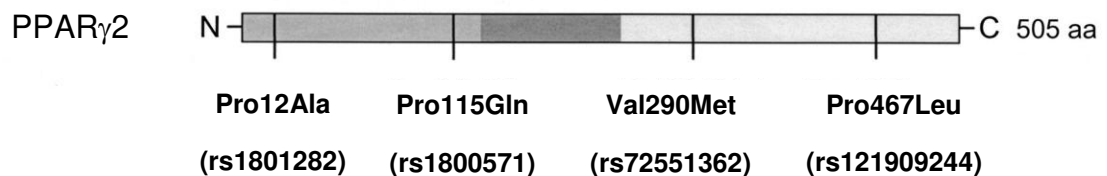


Figura 3. Cambios aminoacídicos en la secuencia del receptor PPAR γ 2. Se presenta un esquema de la secuencia aminoacídica del receptor PPAR γ 2 conformada por 505 residuos y la localización de los cambios que ocurren en ésta, como resultado de polimorfismos de nucleótido único en su secuencia. Adaptado de Kwon & Park, 2008.

La variante rs1801282 se ha reportado con mayor prevalencia en la población, encontrando diferentes frecuencias alélicas alrededor del mundo (Rosmond, Chagnon & Bouchard, 2003). Esta variación genética es un polimorfismo de nucleótido único (SNP), se ubica en la posición 34 del exón 2 (cambio C por G) y conlleva un cambio de secuencia codificante en el codón 12 de CCA a GCA, resultando en una sustitución del residuo prolina por alanina (Pro12Ala); esta mutación altera la actividad transcripcional del producto génico PPAR γ 2, disminuyendo la afinidad del factor de transcripción al elemento de respuesta en el DNA, por lo que disminuye la capacidad de activación de los genes blanco hasta en un 50% (Bener, et al., 2013; Zahri, et al., 2016). Debido a lo anterior, los individuos con el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2*,

podrían presentar un mayor riesgo genético para la resistencia a la insulina, DM2, hipertensión y obesidad (Ghoussaini, et al., 2005; Bener, et al., 2013).

El polimorfismo Pro12Ala es actualmente la variante genética más estudiada del gen *PPAR γ 2* en asociación con desórdenes metabólicos lipídicos y de la glucosa (Yao, et al., 2014). Este polimorfismo ha sido objeto de mucha investigación en su asociación directa con la obesidad, en un intento por comprender más los mecanismos de esta enfermedad y como marcador de susceptibilidad genética. En algunos estudios se ha podido vincular a este polimorfismo con un IMC alto, con porcentaje de grasa corporal elevado y con la tendencia a un índice de adiposidad alto, lo que sugiere que tiene un impacto en la regulación de la masa corporal y la adiposidad (Meirhaeghe & Amouyel, 2004; Mirzaei, et al., 2009; Prakash, et al., 2012; Yao, et al., 2014); sin embargo en otros estudios similares se han obtenido resultados contrarios o nulos (Ghoussaini, et al., 2005; Wang, et al., 2012; Yao, et al., 2014; Mato, et al., 2016).

La asociación del polimorfismo Pro12Ala con la obesidad es motivo de estudio a nivel global; algunas investigaciones han sugerido que la presencia de este polimorfismo es un factor predisponente a desarrollar esta enfermedad, como en el caso de mujeres finlandesas (Valve, et al., 1999), en mujeres francesas (Meirhaeghe, et al., 2000), en hombres españoles (González, et al., 2002), suecos (Rosmond, et al., 2003), turcos (Ben, et al., 2009), iraníes (Mirzaei, et al., 2009), hindúes (Prakash, et al., 2012) y malayos (Zahri, et al., 2016). Por el contrario, no se encontró asociación del polimorfismo con la obesidad en otros estudios, con italianos (Vaccaro, et al., 2000), franceses (Ghoussaini, et al., 2005), coreanos (Kim, Lee & Valentine, 2007), australianos (Swarbrick, et al., 2001), en aborígenes de Qatar (Bener, et al., 2013) y en población camerunés (Mato, et al., 2016).

En población mexicana, se han realizados algunos estudios de asociación del polimorfismo Pro12Ala con diferentes padecimientos: con el riesgo a desarrollar cáncer de mama y con la capacidad de metilación del

arsénico inorgánico en mujeres (Pineda, Hernández, Hernández & López, 2016); con la resistencia a la insulina (Black, et al., 2008; Black, et al., 2015); con la reducción del riesgo metabólico en individuos con obesidad (Vázquez, et al., 2015); con perfiles lipídicos en niños (Muñoz, et al., 2016); con valores de IMC en adultos (Hsueh, et al., 2001; Canizales, et al., 2007), así como con diferentes variables relacionadas a la obesidad y a la diabetes en adultos (Cole, et al., 2000) y en niños (Stryjecki, et al., 2016).

Dentro de los hallazgos reportados respecto a la asociación del polimorfismo rs1801282 con la obesidad en población mexicana, se encontró asociación del alelo Ala (G) con valores elevados de IMC, circunferencia de cintura y leptina en mexicanos-americanos (Cole, et al., 2000; Hsueh, et al., 2001); en mexicanos-mestizos y en población indígena mexicana, el alelo Ala se asoció con un IMC alto (Canizales, et al., 2007) y en el año 2015 también en mexicanos mestizos se encontró una tendencia a la acumulación de grasa abdominal asociada al genotipo Ala12Ala (GG) (Vázquez, et al., 2015). Sin embargo otros autores reportaron no encontrar asociación con variable alguna relacionada a la obesidad, en mexicanos-americanos adultos (Black, et al., 2005) y en jóvenes (Durán, et al., 2011).

3. JUSTIFICACIÓN

En México se considera a la obesidad como uno de los principales problemas de salud pública, reconociéndose como un tema prioritario del Plan Nacional de Salud. Según datos de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE, 2014), nuestro país ocupa junto con Estados Unidos el primer lugar en obesidad. De acuerdo con la encuesta ENSANUT MC (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino) realizada en el año 2016, tres de cada 10 menores (5 a 11 años de edad), casi cuatro de cada 10 adolescentes (12 a 19 años) y siete de 10 adultos mayores de 20 años, padecen sobrepeso u obesidad en México. La prevalencia de esta enfermedad difiere por entidad federativa, encontrándose los valores más altos en la región norte del país (Gutiérrez, et al., 2012; Palmeros, Hurtado & Torres, 2016).

Los costos directos e indirectos que suponen para el país la obesidad y sus comorbilidades son muy elevados y demandan la necesidad urgente de actuar contra esta enfermedad en busca de una prevención y tratamiento eficaces, con base en una evidencia científica sólida (Gutiérrez, et al., 2012; Rivera, et al., 2013).

Los estudios de asociación son de gran importancia en la búsqueda de marcadores genéticos para fenotipos particulares (Sevilla, 2007); en el caso de la obesidad, a través de este tipo de estudios se ha podido identificar una gran cantidad de genes vinculados al desarrollo de esta enfermedad. El polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2*, es de las variantes genéticas más estudiadas en relación con la obesidad, sin embargo en población Mexicana ha sido escasamente investigado (Cole, et al., 2000; Hsueh, et al., 2001; Black, et al., 2005; Canizales, et al., 2007; Durán, et al., 2011; Vázquez, et al., 2015), obteniendo resultados inconsistentes.

En México hasta la fecha no existen estudios de asociación genética con la obesidad empleando a los diferentes fenotipos de esta enfermedad. La categorización en fenotipos de obesidad está tomando mayor aceptación y

relevancia en la comunidad científica debido a que a través de éstos se tiene un diagnóstico más preciso del riesgo a la salud de los individuos. En población mexicana el tema de los fenotipos de obesidad también es un tema que ha sido poco explorado (Fanghänel, et al., 2015).

El objetivo de la presente investigación ha sido evaluar la posible asociación entre el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* y los fenotipos de obesidad presentes en una población de mujeres de 18 a 50 años de edad de origen mexicano. Adicionalmente este trabajo permite conocer las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo, así como la distribución de los fenotipos de obesidad, lo cual no ha sido reportado hasta la fecha para la población de estudio, mujeres mexicanas del norte del país.

4. HIPÓTESIS

Existe asociación entre el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con los fenotipos de obesidad presentes en mujeres de 18 a 50 años.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con los fenotipos de obesidad presentes en mujeres de 18 a 50 años.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los fenotipos de obesidad presentes en una población de mujeres de 18 a 50 años.
- Determinar las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* en la población total y por fenotipos de obesidad.
- Evaluar la asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con las variables de estudio en los fenotipos de obesidad, utilizando modelos de herencia genética.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. Materiales

Este trabajo se realizó a partir de una base de datos recabada como parte de las investigaciones realizadas en el laboratorio de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigaciones en Nutrición y Salud Pública (CINSP) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). El material de trabajo para el presente estudio fue la información comprendida en dicha base de datos, los expedientes de las participantes y los programas computacionales y estadísticos empleados para el análisis y para la interpretación de los resultados.

6.2. Métodos

6.2.1. Diseño del estudio

El presente estudio es de tipo transversal, retrospectivo, descriptivo y correlacional; se llevó a cabo en el laboratorio de Genética y Biología Molecular del CINSP, UANL entre los meses de Abril y Noviembre del año 2017.

Se partió de una base de datos cuya información fue obtenida entre los meses de Marzo del 2014 y Julio del 2015 (Ortega-Meléndez, 2016), donde se recopilaron un total de 240 expedientes y se llevaron a cabo 215 análisis genéticos de las participantes; dichos análisis se efectuaron en el Laboratorio de genómica de las enfermedades cardiovasculares y óseas del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN).

La población de estudio se conformó de mujeres en edades de 18 a 50 años residentes del estado de Nuevo León, México (n=240). Las participantes fueron reclutadas de forma voluntaria (Marzo, 2014) y firmaron un consentimiento informado en concordancia con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Secretaría de

Salud, 1998); se incluyó únicamente a mujeres aparentemente sanas, que no presentaran infecciones agudas o alguna enfermedad crónica diagnosticada y que no se encontraran bajo el consumo de algún fármaco modulador hormonal, corticoide, anabolizantes o de medicamentos anticonvulsivos.

Para el presente estudio se descartó a aquellas mujeres que no contaran con la información indispensable para alcanzar los objetivos planteados, es decir, con la mediciones antropométricas, de composición corporal y bioquímicas para la identificación de su fenotipo de obesidad, así como de quienes no se tuviese la información genotípica correspondiente al SNP (Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* = rs1801282).

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Investigación de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la UANL (No. de registro 17-FaSPyN-SA-06.TP).

6.2.2. Estrategia general de trabajo

Para cumplir con los objetivos establecidos se siguió la estrategia general de trabajo que se observa en la figura 4. Se muestran los análisis realizados para la obtención de la base de datos: análisis antropométrico, análisis de composición corporal, análisis bioquímico y análisis genotípico. A partir de la base de datos se realizó la clasificación de la población de estudio en fenotipos de obesidad, la determinación de las frecuencias genotípicas y alélicas en la población y en los fenotipos de obesidad; posteriormente se realizó el análisis de asociación del polimorfismo con los fenotipos identificados.

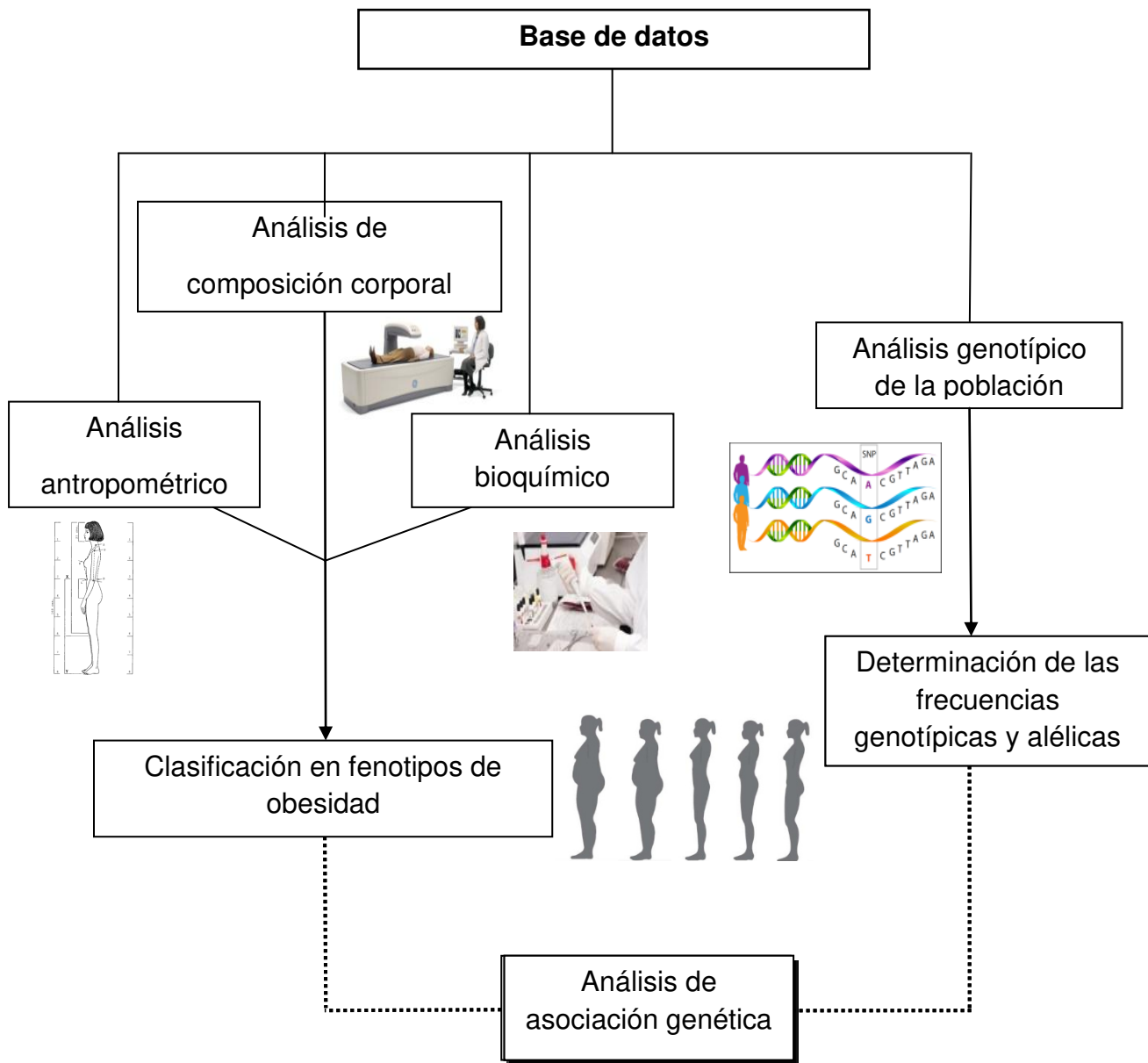


Figura 4. Estrategia general de trabajo

6.2.3. Características de la base de datos: procedimientos para su obtención

Para llevar a cabo este trabajo, se partió de la información contenida en una base de datos y en los expedientes de las participantes, se verificó que todos los datos de las variables a considerar estuviesen completos.

A continuación se describe el procedimiento que se siguió para la obtención de los datos antropométricos, de composición corporal, bioquímicos y genotípicos de las participantes.

6.2.3.1. Antropometría y composición corporal

Se solicitó la presencia de las participantes con ropa ligera para facilitar la toma de medidas. Las mediciones efectuadas fueron las siguientes: estatura (cm), peso (Kg), pliegue cutáneo tricipital (mm), pliegue cutáneo abdominal (mm), circunferencia de cintura (cm) y circunferencia de cadera (cm).

El índice de masa corporal (Kg/m^2), y el índice cintura-cadera (cm), se obtuvieron por medio de las fórmulas siguientes:

Fórmula 1

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Estatura (m)}^2}$$

Fórmula 2

$$\text{ICC} = \frac{\text{Circunferencia de cintura (cm)}}{\text{Circunferencia de cadera (cm)}}$$

Los valores de peso, la estatura y de las diferentes circunferencias se obtuvieron por duplicado y en el caso de los pliegues por triplicado.

La obtención de los valores de composición corporal se realizó por absorciometría dual de rayos X (DXA), empleando un densitómetro Lunar PRODIGY Advance® (modelo 301264).

La toma de medidas se realizó de acuerdo con las posiciones oficiales de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, para lo cual se citó a las participantes en ayuno (>3 horas), con ropa ceñida al cuerpo, sin portar objetos metálicos. De este análisis se obtuvieron las siguientes mediciones: porcentaje de grasa total (%), masa grasa (Kg), masa magra (Kg), masa libre de grasa (Kg) y porcentaje de grasa en los compartimientos troncal, androide y ginoide (<https://www.iscd.org>).

6.2.3.2. Obtención de sangre periférica

La toma de muestras se realizó mediante punción venosa de las participantes en ayuno (>10 horas), colectando dos tubos con 4 mL de sangre en cada uno con adición de anticoagulante EDTA (BD Vacutainer®), para el análisis genotípico; así mismo se colectó 1 tubo con 6 mL de sangre sin anticoagulante para el análisis bioquímico.

6.2.3.3. Análisis Bioquímico

A partir del suero sanguíneo de las muestras colectadas, se analizaron por espectrofotometría los niveles de los siguientes indicadores bioquímicos: glucosa, colesterol total, triglicéridos, colesterol-HDL y colesterol-LDL.

Todas las muestras se procesaron por duplicado, obteniendo el valor promedio entre ambos resultados para su utilización en los análisis estadísticos posteriores.

6.2.3.4. Caracterización genotípica

Para llevar a cabo la caracterización genotípica del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* en la población de estudio se realizó la extracción de DNA a partir del paquete de leucocitos contenido en las muestras de sangre periférica usando para ello el kit comercial QIAamp DNA Blood Midi/Maxi (QIAGEN®, USA), siguiendo las instrucciones del proveedor. Posteriormente, se efectuó la identificación de sus genotipos empleando la técnica de PCR en tiempo real (PCR-TR) por el método fluorescente de 5' Exonucleasa, con el uso de sondas Taqman. En la tabla III se muestran la secuencia nucleotídica de la sonda utilizada para el análisis y la localización del polimorfismo correspondiente.

Tabla III. Características del polimorfismo rs1801282 y de la sonda

SNP	ID	Localización	Secuencia [VIC/FAM]
Pro12Ala	rs1801282	Chr.3:12393125	AACTCTGGGAGATTCTCCTATT GAC[C/G]CAGAAAGCGATTCTCCT TCACTGATAC

Fuente: SNP Genotyping Analysis Using Taqman® Assays (Applied Biosystems®, 2017).

6.2.4. Identificación de los fenotipos de obesidad

Con los valores correspondientes a las características antropométricas, de composición corporal y bioquímicas de cada participante se clasificó a la población en los siguientes fenotipos: peso normal magro (NWL), peso normal obeso (NWO), peso normal metabólicamente obeso (MONW), con obesidad metabólicamente sano (MHO) y con obesidad metabólicamente enfermo (MUO).

Al no existir un criterio formal para la clasificación por estos fenotipos, este diagnóstico se llevó a cabo con base en lo descrito por diversos autores (Pajunen, et al., 2011; Madeira, et al., 2013; De Lorenzo, et al., 2016; Ortega-Meléndez, 2016), realizando el siguiente procedimiento:

Considerando los valores de IMC la población se dividió en dos grupos:

-“Con peso normal”: a todas las mujeres que tuvieran un IMC <25.0 Kg/m². En este grupo se incluyó a mujeres con peso normal y con bajo peso.

-“Con obesidad”: a todas las mujeres que tuvieran un IMC ≥ 25.0 Kg/m². Se incluyó a mujeres con sobrepeso y obesidad.

Las mujeres participantes clasificadas dentro del grupo “Con peso normal” fueron subdivididos a su vez de acuerdo con su porcentaje de grasa corporal total (%GCT) en:

-“Con peso normal sin obesidad”: se incluyeron en este grupo a las mujeres que presentaran un %GCT <30.0 .

-“Con peso normal con obesidad”: se incluyeron en este grupo a las mujeres que presentaran un %GCT ≥ 30.0 .

Posteriormente, se dividió a todas las mujeres por el número de factores de riesgo para padecer síndrome metabólico (Tabla IV), utilizando los parámetros y los puntos de corte establecidos en la Norma Oficial Mexicana 015 en:

-“Metabólicamente sanas”: mujeres que presentaran de 0 a 2 factores de riesgo a síndrome metabólico.

-“Metabólicamente enfermas”: mujeres que presentaran 3 o más factores de riesgo a síndrome metabólico.

Tabla IV. Factores de riesgo para síndrome metabólico, puntos de corte para mujeres (NOM-015-SSA2-2010)

Parámetro y unidades	Valor
Colesterol HDL (mg/dL)	<50
Triglicéridos (mg/dL)	>150
Presión arterial (mmHg)	>130 / 85
Glucosa (mg/dL)	>100
Circunferencia de cintura (cm)	>80

Fuente: Norma Oficial Mexicana 015.

De acuerdo con lo anterior:

-Las mujeres catalogadas como “Con peso normal” → “Con peso normal sin obesidad” → “Metabólicamente sanas” = fueron identificadas con el fenotipo NWL.

-Las mujeres catalogadas como “Con peso normal” → “Con peso normal con obesidad” → “Metabólicamente sanas” = fueron identificadas con el fenotipo NWQ.

-Las mujeres catalogadas como “Con peso normal” → “Con peso normal con obesidad” → “Metabólicamente enfermas” = fueron identificadas con el fenotipo MONW.

-Las mujeres catalogadas como “Con obesidad” → “Metabólicamente sanas” = fueron identificadas con el fenotipo MHO.

-Las mujeres catalogadas como “Con obesidad” → “Metabólicamente enfermas” = fueron identificadas con el fenotipo MUO.

6.2.5. Frecuencias genotípicas y alélicas

El polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* está conformado por 2 alelos participantes: el alelo ancestral “C” y el alelo variante o alelo de menor frecuencia (MAF) “G”, cuyas combinaciones genéticas conforman 3 genotipos posibles: el homocigoto dominante CC, el heterocigoto CG y el homocigoto variante GG.

Partiendo de los resultados de la caracterización genotípica de las participantes, es decir, la identificación de su genotipo, se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo en la población completa y por fenotipos de obesidad. Posteriormente, para confirmar que las frecuencias estuviesen en equilibrio en la población se realizó la prueba de Equilibrio de Hardy-Weinberg.

6.2.6. Modelos de herencia genética para los análisis de asociación

A través de los modelos de herencia genética es posible evaluar el efecto de la variación de los alelos de un SNP, sobre variables de interés; los diferentes modelos de herencia permiten evaluar el efecto en forma distinta (Flores, Burguete & Salazar, 2012), a continuación se describe cómo se interpreta el efecto de asociación observado, bajo cada modelo de herencia, tomando como ejemplo los alelos del polimorfismo rs1801282:

Bajo un modelo de herencia dominante, se analiza la asociación con el supuesto de que una sola copia del alelo variante (G) es suficiente para tener un efecto sobre la variable analizada y el portador de los dos alelos variantes (homocigoto GG) presentaría un efecto en la misma magnitud que con un único alelo variante; en este modelo se comparan los genotipos CG+GG contra el genotipo CC.

Bajo el modelo recesivo, se maneja el supuesto de que son necesarias dos copias del alelo variante para modificar el efecto sobre la variable

analizada, por tanto los portadores del heterocigoto (CG) y los del homocigoto ancestral (CC) tienen el mismo efecto, de tal forma que el genotipo GG se compara contra los genotipos CG+CC.

Bajo el modelo aditivo, cada copia del alelo variante (G), modifica el efecto sobre la variable analizada en una cantidad aditiva, por lo que los homocigotos GG tienen el doble de riesgo que los heterocigotos CG.

6.2.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando los Software SPSS v.22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y Statdisk v.12.0.2 (Marc Triola and Pearson Education, Inc.).

Para conocer si las variables de estudio presentaban una distribución normal, se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Se obtuvieron las medias y desviaciones estándar de todas las variables dependientes en la población completa y por fenotipos de obesidad; en el caso de éstos últimos, se efectuaron también pruebas T-Student y ANOVA para analizar las posibles diferencias; además en la prueba de ANOVA, se realizó una prueba post-hoc de Tukey para identificar el origen de las diferencias resultantes.

Para determinar si las frecuencias genotípicas y alélicas de la población estaban en equilibrio, se llevó a cabo la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg utilizando el programa de Michael H. Court (2005-2008), disponible en el siguiente enlace electrónico:

<https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=58dbf27a96b7e4fc194da329&assetKey=AS%3A477303651213312%401490809466020>

Para comparar las frecuencias genotípicas y alélicas presentes en los distintos fenotipos de obesidad, se realizaron las pruebas χ^2 y exacta de Fisher.

La evaluación de la asociación entre el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con las variables relacionadas a la obesidad, se realizó mediante regresión lineal generalizada empleando el modelo de herencia genética dominante; todos los análisis se ajustaron por edad e IMC.

En todos los análisis estadísticos se consideraron como significativos los valores de probabilidad (p) menores de 0.05 ($p < 0.05$).

7. RESULTADOS

7.1. Características generales de la población

Este trabajo de investigación se realizó a partir de una base de datos que incluía información de 240 mujeres que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos; de esta cantidad se excluyeron 26 participantes dado que carecían de algún dato necesario para su clasificación por fenotipos o bien, aquellas participantes cuyo análisis genético no pudo llevarse a cabo por dificultades con su muestra biológica (pérdida de muestra o baja concentración de ácidos nucleicos). De esta manera, se tomaron para el estudio a un total de 214 participantes. Los datos de las características generales, las variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas, se muestran en la tabla V.

Las mujeres participantes presentaron una edad promedio de 29.7 años, IMC de 25.3 Kg/m², grasa corporal total de 39.64% y un colesterol total de 156.89 mg/dL.

Posterior a la obtención de las características generales de la población, se evaluó la normalidad de las variables de estudio a través de una prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Debido a que las variables metabólicas glucosa, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL y colesterol total, no cumplieron con el supuesto de normalidad ($p < 0.05$), se empleó el logaritmo natural de dichas variables para normalizar sus valores y poder analizar mediante estadística paramétrica.

Tabla V. Características generales de la población.

Variable	Media \pm DE
Edad (años)	29.66 \pm 10.60
Presión sistólica (mmHg)	106.34 \pm 12.00
Presión diastólica (mmHg)	69.24 \pm 11.08
Pulsaciones por minuto	71.08 \pm 11.54
Estatura (cm)	159.26 \pm 5.78
Peso (Kg)	64.52 \pm 13.95
IMC (Kg/m ²)	25.36 \pm 5.38
Circunferencia cintura (cm)	85.99 \pm 13.19
Circunferencia cadera (cm)	101.08 \pm 10.21
ICC	0.85 \pm 0.06
Pliegue tricípital (mm)	23.76 \pm 5.96
Pliegue abdominal (mm)	26.16 \pm 5.88
Grasa corporal total (%)	39.64 \pm 8.21
Grasa región troncal (%)	40.85 \pm 9.75
Grasa región androide (%)	45.56 \pm 10.09
Grasa región ginoide (%)	47.58 \pm 6.13
Masa grasa (Kg)	25.01 \pm 10.33
Masa magra (Kg)	35.80 \pm 4.79
Masa libre de grasa (Kg)	38.23 \pm 4.87
Glucosa (mg/dL)	87.46 \pm 26.03
Triglicéridos (mg/dL)	97.43 \pm 44.25
Colesterol HDL (mg/dL)	48.15 \pm 11.85
Colesterol LDL (mg/dL)	89.41 \pm 37.50
Colesterol total (mg/dL)	156.89 \pm 38.15

n=214. Media y desviación estándar (DE) de las variables de estudio en la población total.

7.2. Fenotipos de obesidad presentes en la población

Con base en las características antropométricas, de composición corporal y metabólicas de cada mujer participante, se identificaron los fenotipos de obesidad presentes en la población total, empleando la metodología descrita en la sección 7.2.4. De esta forma, de las 214 participantes se identificaron las siguientes cifras de cada fenotipo: 30 participantes con el fenotipo NWL (14%), 90 participantes con el fenotipo NWO (42%), 4 participantes con el fenotipo MONW (2%), 50 participantes con el fenotipo MHO (23%) y 40 participantes con el fenotipo MUO (19%).

7.3. Características generales de la población por fenotipos de obesidad

7.3.1. Características generales de los fenotipos “con peso normal”

En la tabla VI se muestran los valores del promedio y desviación estándar de las características generales de las mujeres participantes identificadas con los fenotipos con peso normal (NWL, NWO y MONW), así como los valores de p obtenidos con la prueba ANOVA; en dicha tabla es posible apreciar que entre los 3 fenotipos existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en las variables: edad, presión diastólica, IMC, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, pliegue tricipital, pliegue abdominal, grasa corporal total, grasa región troncal, grasa región androide, grasa región ginoide, masa grasa y glucosa. Dadas las diferencias encontradas se realizó un prueba post-hoc de Tukey para identificar el fenotipo diferente. Los resultados obtenidos indican que la diferencia significativa entre los 3 fenotipos, para la variable edad, recae en el fenotipo MONW, que presenta una edad promedio de 35.5 años, mayor a la de los fenotipos NWL y NWO; de forma similar ocurre con las variables presión diastólica (con un valor de 80.75 mmHg) y glucosa (con un valor de 138.94 mg/dL) cuyas cifras son mayores a las de los otros dos fenotipos. En el caso de las variables circunferencia de cadera y

grasa región ginoide, la diferencia significativa se debe al fenotipo NWL, el cual presenta valores menores (71.51 cm y 40.94% respectivamente) a los de los fenotipos NWO y MONW. Por otro lado, se observó que en las variables pliegue tricípital, grasa región troncal, grasa región androide y masa grasa, la diferencia estadística está dada por los fenotipos NWL y MONW, el primero presentando en promedio las cifras más bajas para dichas variables (pliegue tricípital= 19.2 mm, grasa región troncal= 31.5%, grasa región androide= 36.7% y masa grasa= 16.5 Kg) y el segundo las más altas (pliegue tricípital= 26.6 mm, grasa región troncal= 46.6%, grasa región androide= 50.6%, masa grasa= 26.6 Kg); en el caso del fenotipo NWO, se encontró que comparte similitud en estas variables, con los otros dos fenotipos. Por el contrario, se observó que en las variables IMC, circunferencia de cintura y grasa corporal total, los tres fenotipos son diferentes entre sí estadísticamente ($p= 0.000$ en cada variable).

7.3.2 Características generales de los fenotipos “con obesidad”

En la tabla VII se muestran los valores de las características generales de los fenotipos con obesidad MHO y MUO de acuerdo con su IMC, así como los valores de p obtenidos a través del estadístico T-Student. Se observa que entre ambos fenotipos existen diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) en las variables: edad, presión sistólica, presión diastólica, peso, IMC, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, ICC, grasa región troncal, grasa región androide, masa grasa, masa magra, masa libre de grasa, glucosa, triglicéridos y colesterol HDL; en todas estas variables, las cifras promedio que presentaron las participantes con el fenotipo MUO fueron mayores que las de las participantes con el fenotipo MHO, con excepción del colesterol HDL, en donde el fenotipo MUO presentó un valor promedio significativamente menor (39.39 ± 10.02 contra 45.20 ± 11.92 ; $p= 0.024$).

Tabla VI. Características generales de las participantes con fenotipos “con peso normal”.

Variable	NWL n=30	NWO n=90	MONW n=4	p
Edad (años)	22.10 ± 3.96^a	26.31 ± 8.98^a	35.50 ± 12.76^b	0.003
Presión sistólica (mmHg)	98.86 ± 9.84	102.97 ± 9.50	102.25 ± 32.66	0.215
Presión diastólica (mmHg)	62.76 ± 8.78^a	67.40 ± 8.97^a	80.75 ± 8.80^b	0.001
Pulsaciones por minuto	69.66 ± 14.64	72.13 ± 11.60	70.75 ± 8.61	0.645
Estatura (cm)	161.34 ± 6.73	159.19 ± 5.76	157.17 ± 6.23	0.172
Peso (Kg)	55.09 ± 8.95	59.75 ± 12.00	66.39 ± 10.62	0.063
IMC (Kg/m ²)	19.40 ± 1.44^a	22.35 ± 1.72^b	24.45 ± 0.65^c	0.000
Circunferencia cintura (cm)	71.51 ± 4.68^a	79.25 ± 5.99^b	89.32 ± 4.09^c	0.000
Circunferencia cadera (cm)	93.43 ± 6.16^a	97.73 ± 8.15^{a,b}	102.62 ± 7.70^b	0.011
ICC	0.82 ± 0.05	0.83 ± 0.05	0.88 ± 0.04	0.157
Pliegue tricípital (mm)	19.12 ± 5.29^a	22.27 ± 5.43^{ab}	26.59 ± 3.35^b	0.005
Pliegue Abdominal (mm)	22.48 ± 6.20^a	25.02 ± 5.22^a	27.90 ± 5.46^a	0.044
Grasa corporal total (%)	26.79 ± 2.45^a	37.17 ± 4.46^b	42.47 ± 2.41^c	0.000
Grasa región troncal (%)	31.45 ± 8.32^a	38.24 ± 8.23^{ab}	46.60 ± 4.34^b	0.000
Grasa región androide (%)	36.72 ± 9.92^a	43.22 ± 8.96^{ab}	50.57 ± 5.81^b	0.001
Grasa región ginoide (%)	40.94 ± 5.20^a	46.65 ± 4.97^b	50.75 ± 1.54^b	0.000
Masa grasa (Kg)	16.49 ± 6.12^a	21.82 ± 8.46^{ab}	26.63 ± 3.27^b	0.003

Tabla VI. Continuación

Variable	NWL n=30	NWO n=90	MONW n=4	p
Masa magra (Kg)	35.17 ± 4.12	34.72 ± 4.63	35.24 ± 5.24	0.885
Masa libre de grasa (Kg)	37.42 ± 4.34	37.04 ± 4.54	37.59 ± 5.56	0.910
Glucosa (mg/dL)	78.28 ± 16.88^a	81.66 ± 14.34^a	138.94 ± 112.75^b	0.002
Triglicéridos (mg/dL)	78.30 ± 30.62	79.65 ± 25.71	105.52 ± 42.07	0.224
Colesterol HDL (mg/dL)	54.95 ± 9.32	51.51 ± 10.92	46.05 ± 2.07	0.152
Colesterol LDL (mg/dL)	89.24 ± 42.68	87.19 ± 36.43	91.12 ± 45.75	0.966
Colesterol total (mg/dL)	158.66 ± 42.77	154.80 ± 37.04	164.12 ± 46.40	0.846

n=124. Se muestran los valores de media ± DE de las variables de estudio en los fenotipos "con peso normal". Las letras a, b, c, indican la pertenencia a grupos con base en sus similitudes o diferencias estadísticas de acuerdo con el estadístico ANOVA, letras iguales: pertenencia a un mismo grupo, letras distintas: pertenencia a grupos diferentes. DE= Desviación estándar; ICC= Índice cintura-cadera; IMC= Índice de masa corporal; NWL= Peso normal magro; NWO= Peso normal obeso; MONW= Peso normal metabólicamente obeso.

Tabla VII. Características generales de las participantes con fenotipos “con obesidad”.

Variable	MHO n=50	MUO n=40	p
Edad (años)	31.82 ± 10.35	39.58 ± 9.54	0.000
Presión sistólica (mmHg)	108.80 ± 8.80	116.67 ± 11.76	0.001
Presión diastólica (mmHg)	68.59 ± 9.68	77.77 ± 13.24	0.000
Pulsaciones por minuto	71.40 ± 9.88	69.51 ± 11.33	0.404
Estatura (cm)	159.00 ± 5.51	158.38 ± 5.18	0.583
Peso (Kg)	68.54 ± 13.08	77.13 ± 12.08	0.002
IMC (Kg/m ²)	29.07 ± 3.51	32.04 ± 4.77	0.001
Circunferencia cintura (cm)	94.13 ± 9.39	101.71 ± 11.58	0.001
Circunferencia cadera(cm)	103.99 ± 9.49	110.65 ± 9.79	0.002
ICC	0.85 ± 0.07	0.89 ± 0.06	0.009
Pliegue tricípital (mm)	25.82 ± 5.66	27.77 ± 4.53	0.081
Pliegue abdominal (mm)	28.13 ± 6.04	28.89 ± 4.86	0.522
Grasa corporal total (%)	45.95 ± 5.70	47.86 ± 4.54	0.108
Grasa región troncal (%)	44.79 ± 8.40	49.11 ± 6.89	0.014
Grasa región androide (%)	49.04 ± 8.60	53.38 ± 7.11	0.016
Grasa región ginoide (%)	49.80 ± 5.31	51.96 ± 5.56	0.076
Masa grasa (Kg)	28.47 ± 9.55	34.97 ± 9.21	0.003
Masa magra (Kg)	36.15 ± 4.84	38.50 ± 4.71	0.030
Masa libre de grasa (Kg)	38.68 ± 5.10	41.24 ± 4.56	0.020
Glucosa (mg/dL)	84.17 ± 14.94	106.23 ± 31.00	0.000
Triglicéridos (mg/dL)	92.36 ± 28.36	157.28 ± 51.16	0.000
Colesterol HDL (mg/dL)	45.20 ± 11.92	39.39 ± 10.02	0.024
Colesterol LDL (mg/dL)	89.22 ± 39.71	94.59 ± 33.39	0.398
Colesterol total (mg/dL)	153.42 ± 41.09	163.89 ± 32.98	0.126

n= 90. Se muestran los valores de media ± DE de las variables de estudio en los fenotipos MHO y MUO. El valor de p corresponde a la significancia bilateral resultado de la prueba T-Student. DE= Desviación estándar; ICC= Índice cintura-cadera; IMC= índice de masa corporal; MHO= con obesidad metabólicamente sano; MUO= con obesidad metabólicamente enfermo.

7.4. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2*

Se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) del gen *PPAR γ 2* en la población completa (n=214); para confirmar que la distribución de los genotipos (CC, CG, GG) se encontraba en equilibrio en la población, se utilizó la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg. Con un resultado de valor de $p= 0.380$ mayor a 0.05, fue posible confirmar el equilibrio de las distribuciones genotípicas, estos resultados se muestran en la tabla VIII.

El homocigoto CC, homocigoto dominante, fue el genotipo más frecuente en la población (80.37%), el heterocigoto CG se presentó en el 19.16% y el homocigoto GG en el 0.47%. Respecto a las frecuencias alélicas, el alelo ancestral (alelo C) se encontró en el 89.95% de la población, mientras que el alelo variante (alelo G) en el 10.05%.

Tabla VIII. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* en la población.

	Genotipo	N	%	HWE
Frecuencias genotípicas	CC	172	80.37	p= 0.380
	CG	41	19.16	
	GG	1	0.47	
Frecuencias alélicas	C	385	89.95	
	G	43	10.05	

n=214. Se muestran las frecuencias (N) y porcentajes (%) de cada genotipo y de cada alelo en la población completa. El valor de p corresponde al resultado de la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg. HWE= Equilibrio de Hardy Weinberg (*Hardy-Weinberg equilibrium*).

Para determinar las diferencias entre las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo por fenotipos de obesidad, se realizaron pruebas de χ^2 y exacta de Fisher. La tabla IX muestra el resultado de las frecuencias obtenidas; es posible observar que el genotipo CC es el que presentó una mayor frecuencia dentro de cada fenotipo, oscilando entre un 70 y 90%; los fenotipos NWL y MHO, tuvieron el mayor porcentaje de este genotipo dominante (90%), seguidos por el fenotipo NWO (76.7%), MONW (75%) y MUO (70%); el genotipo CG (heterocigoto) se presentó del 10 a 30% dentro de los fenotipos, siendo el fenotipo MUO en donde se encontró el porcentaje más alto (30%), en el fenotipo MONW (25%), NWO (22.2%) y en los fenotipos NWL y MHO con el mismo porcentaje (10%); el homocigoto recesivo GG únicamente se encontró presente en un individuo con el fenotipo NWO. Los valores de p obtenidos en las diferentes pruebas estadísticas, señalaron que no se encontró diferencia estadística significativa entre las frecuencias genotípicas de los 5 fenotipos, así como únicamente entre los fenotipos “con peso normal” (NWL, NWO y MONW); sin embargo, se observó diferencia significativa ($p=0.028$) entre las frecuencias de los fenotipos “con obesidad” (MHO y MUO).

Respecto a las frecuencias alélicas, el alelo ancestral (C), se encontró en los fenotipos de entre el 85 al 95%, el porcentaje más alto se halló en los fenotipos NWL y MHO (95%), en los fenotipos NWO (87.7%), MONW (87.5%) y en el fenotipo MUO (85%); el alelo de menor frecuencia (G) estuvo presente del 5 al 15% en los fenotipos, en el fenotipo MUO (15%), MONW (12.5%), NWO (12.3%) y el porcentaje más bajo se encontró en los fenotipos MHO y NWL (5%). Los valores de p resultantes refirieron que no se encontró diferencia significativa en las frecuencias alélicas entre los 5 fenotipos, así como entre los fenotipos “con peso normal”; no obstante, con un valor de probabilidad $p=0.022$, es posible indicar que se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias alélicas de los fenotipos “con obesidad” MHO y MUO.

Tabla IX. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* presentes en los fenotipos de estudio.

	Genotipo	NWL n=30 N (%)	NWO n=90 N (%)	MONW n=4 N (%)	¹ p	MHO n=50 N (%)	MUO n=40 N (%)	² p	³ p
Frecuencias genotípicas	C/C	27 (90)	69 (76.7)	3 (75)		45 (90)	28 (70)		
	C/G	3 (10)	20 (22.2)	1 (25)	0.487**	5 (10)	12 (30)	0.028**	0.119**
	G/G	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)		0 (0)	0 (0)		
Frecuencias alélicas	C	57 (95)	158 (87.7)	7 (87.5)	0.281*	95 (95)	68 (85)	0.022*	0.104*
	G	3 (5)	22 (12.3)	1 (12.5)		5 (5)	12 (15)		

n=214. Se muestran las frecuencias (N) y porcentajes (%) de cada genotipo y de cada alelo presentes en los fenotipos de estudio. ¹p= valor de p del análisis entre los fenotipos “con peso normal”; ²p= valor de p del análisis entre los fenotipos “con obesidad”; ³p= valor de p del análisis entre todos los fenotipos. MHO= con obesidad metabólicamente sano; MUO= con obesidad metabólicamente enfermo; NWL= peso normal magro; NWO= peso normal obeso; MONW= peso normal metabólicamente obeso.

*= resultado de la prueba de Chi².

**= resultado de la prueba exacta de Fisher.

Con el objetivo de explorar más las posibles diferencias en las frecuencias genotípicas y alélicas entre los fenotipos de estudio, se decidió realizar otros dos análisis agrupando a los fenotipos con criterios distintos.

En la tabla X se presentan los resultados obtenidos al agrupar los fenotipos “con peso normal” NWO y MONW en un solo fenotipo en consideración a que la literatura se señala que el fenotipo MONW es un subtipo del fenotipo NWO (Madeira, et al., 2013). Mediante este análisis no se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias de los 4 fenotipos resultantes.

La tabla XI muestra los resultados del análisis de la diferencia de frecuencias genotípicas y alélicas tras agrupar a la población con base en el riesgo a la salud. Se consideraron dos grupos, “sanos” y “en riesgo”, no contemplando la categoría dada por el valor de IMC; de esta manera, los fenotipos NWL y MHO se agruparon en el grupo denominado como “sano” y los fenotipos NWO, MONW y MUO en el grupo denominado como “en riesgo”. Los resultados obtenidos indicaron que existen diferencias estadísticamente significativas tanto en las frecuencias genotípicas como en las alélicas en las mujeres con fenotipos que no presentan riesgo a la salud (NWL y MHO) en comparación con las frecuencias en las mujeres que presentan fenotipos de riesgo (NWO, MONW y MUO). Se encontró además una frecuencia mayor del genotipo CC y del alelo C en el grupo “sano”.

Tabla X. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* presentes en los fenotipos resultantes.

	Genotipo	NWL n=30 N (%)	NWO + MONW n=94 N (%)	¹ p	MHO n=50 N (%)	MUO n=40 N (%)	² p	³ p
Frecuencias genotípicas	C/C	27 (90)	72 (76.7)		45 (90)	28 (70)		
	C/G	3 (10)	21 (22.3)	0.383**	5 (10)	12 (30)	0.028**	0.076**
	G/G	0 (0)	1 (1.0)		0 (0)	0 (0)		
Frecuencias alélicas	C	57 (95)	165 (87.7)	0.111*	95 (95)	68 (85)	0.022*	0.053*
	G	3 (5)	23 (12.3)		5 (5)	12 (15)		

n=214. Se muestran las frecuencias (N) y porcentajes (%) de cada genotipo y de cada alelo presentes en los fenotipos de estudio. ¹p= valor de p del análisis entre el fenotipo NWL y los fenotipos NWO+MONW; ²p= valor de p del análisis entre los fenotipos MHO y MUO; ³p= valor de p del análisis entre los cuatro grupos resultantes (NWL, NWO+MONW, MHO y MUO). MHO= con obesidad metabólicamente sano; MUO= con obesidad metabólicamente enfermo. NWL= peso normal magro; NWO= peso normal obeso; MONW= peso normal metabólicamente obeso.

*= resultado de la prueba de Chi².

**= resultado de la prueba exacta de Fisher.

Tabla XI. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* presentes en la población agrupada por factor de riesgo.

	Genotipo	Sano (NWL+MHO) N (%)	En riesgo (NWO + MONW+ MUO) N (%)	p
Frecuencias genotípicas	C/C	72 (90)	100 (74.7)	0.009**
	C/G	8 (10)	33 (24.6)	
	G/G	0 (0)	1 (0.7)	
Frecuencias alélicas	C	152 (95)	233 (87)	0.007*
	G	8 (5)	35 (13)	

n=214 (NWL+MHO=80; NWO+MONW+MUO=134). Se muestran las frecuencias (N) y porcentajes (%) de cada genotipo y de cada alelo, presentes en la población completa dividida en "sanos" y "en riesgo" de acuerdo con su fenotipo de obesidad. MHO= con obesidad metabólicamente sano; MUO= con obesidad metabólicamente enfermo. NWL= peso normal magro; NWO= peso normal obeso; MONW= peso normal metabólicamente obeso.

*= resultado de la prueba de Chi².

**= resultado de la prueba exacta de Fisher.

7.5. Análisis de asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con las variables de estudio

7.5.1 Análisis de asociación en la población completa

El análisis de asociación entre el polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) del gen *PPAR γ 2* y las variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas consideradas en este estudio, se realizó mediante regresión lineal generalizada, empleando para ello el modelo de herencia genética dominante; no fue posible efectuar el análisis a través de los modelos aditivo y recesivo, debido a que solo se encontró el homocigoto variante (GG) en una única participante, por lo que los resultados obtenidos con estos dos modelos serían inexactos y poco confiables. Para su análisis, las muestras poblacionales se ajustaron por edad e IMC.

En la tabla XII se pueden observar los valores correspondientes al promedio y desviación estándar de las variables de estudio de la población completa, dividida en dos grupos de acuerdo con el modelo dominante, un grupo de mujeres que presentan el genotipo homocigoto dominante (CC) y el otro grupo conformado por mujeres con el heterocigoto (CG) o con el homocigoto variante (GG). Así mismo, en esta tabla se muestran los resultados del análisis de asociación y se observa que las variables estatura, grasa corporal total, masa libre de grasa, glucosa, colesterol LDL y colesterol total presentaron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos; por lo que es posible señalar que existe una asociación del polimorfismo con dichas variables. De acuerdo con los valores de β obtenidos, se observó un aumento en las variables: grasa corporal total ($\beta = 1.543$), glucosa ($\beta = 0.077$), colesterol LDL ($\beta = 0.187$) y colesterol total ($\beta = 0.089$) en aquellas mujeres que presentaban por lo menos un alelo variante (alelo G); por el contrario, en estas mujeres se observó también una disminución en la variable masa libre de grasa ($\beta = -1.575$).

Tabla XII. Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en la población total, bajo el modelo de herencia dominante.

Variables	CC n=172 Media \pm DE	CG+GG n=42 Media \pm DE	β	Intervalo inferior/superior	p ^a
Presión sistólica (mm Hg)	105.31 \pm 12.22	107.97 \pm 11.01	1.217	-2.455/4.889	0.516
Presión diastólica (mm Hg)	68.26 \pm 10.63	71.05 \pm 11.02	1.126	-2.416/4.669	0.533
Pulsaciones por minuto	70.65 \pm 11.08	70.85 \pm 12.14	0.898	-2.985/4.782	0.650
Estatura (cm)	159.68\pm5.64	157.00\pm5.35	-2.785	-4.692/-0.878	0.004
Peso (Kg)	64.09 \pm 14.42	64.02 \pm 12.35	-2.071	-5.798/1.655	0.276
Circunferencia cintura (cm)	85.64 \pm 13.39	87.59 \pm 13.94	-0.053	-1.688/1.582	0.950
Circunferencia cadera (cm)	100.75 \pm 10.77	101.20 \pm 8.93	-0.987	-3.645/1.671	0.467
ICC	0.84 \pm 0.06	0.86 \pm 0.07	0.015	-0.006/0.036	0.154
Pliegue tricipital (mm)	23.11 \pm 6.12	25.27 \pm 5.59	1.513	-0.195/3.221	0.082
Pliegue abdominal (mm)	25.65 \pm 5.99	27.24 \pm 5.94	1.126	-0.685/2.936	0.223
Grasa corporal total (%)	39.25\pm8.46	41.57\pm7.42	1.543	0.004/3.082	0.049
Grasa región troncal (%)	40.33 \pm 10.02	43.15 \pm 8.64	1.536	-1.189/4.261	0.269
Grasa región androide (%)	44.85 \pm 10.30	48.27 \pm 9.37	2.108	-0.835/5.051	0.160

Tabla XII. Continuación

Variables	CC n=172 Media \pm DE	CG+GG n=42 Media \pm DE	β	Intervalo inferior/superior	p ^a
Grasa región ginoide (%)	47.29 \pm 6.44	48.47 \pm 4.71	0.587	-1.185/2.359	0.516
Masa grasa (Kg)	24.72 \pm 10.62	25.81 \pm 8.82	-0.309	-3.013/2.395	0.823
Masa magra (Kg)	35.96 \pm 4.91	34.97 \pm 3.97	-1.375	-2.901/0.151	0.077
Masa libre de grasa (Kg)	38.41\pm4.97	37.24\pm4.09	-1.575	-3.107/-0.042	0.044
Glucosa (mg/dL)	85.49\pm25.81	94.48\pm29.87	0.077	0.002/0.151	0.045
Triglicéridos (mg/dL)	93.26 \pm 43.42	108.92 \pm 46.74	0.107	-0.010/0.224	0.073
Colesterol HDL (mg/dL)	48.48 \pm 12.23	48.86 \pm 10.84	0.024	-0.058/0.106	0.567
Colesterol LDL (mg/dL)	86.57\pm37.27	102.74\pm36.14	0.187	0.037/0.338	0.014
Colesterol total	154.26\pm37.33	170.83\pm38.11	0.089	0.010/0.168	0.028

Se muestran los valores de media y DE de las variables de estudio por genotipos presentes en la población total, bajo el modelo dominante (CC, CG+GG), así como los valores de β , intervalos de confianza y p-valor resultados del análisis de asociación entre variables y polimorfismo. DE= Desviación estándar; ICC= Índice cintura-cadera; P^a= Valor de p ajustada por edad e índice de masa corporal (IMC).

7.5.2. Análisis de asociación en los diferentes fenotipos de obesidad

Las tablas XIII-XVII muestran los resultados del análisis de asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con las variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas, en los 5 fenotipos de estudio: NWL, NWO, MONW, MHO y MUO. Debido a que se encontró una disparidad muy grande en la cantidad de mujeres participantes identificadas con el fenotipo MONW (n=4), en comparación con los otros fenotipos y considerando que el fenotipo MONW es un subtipo del fenotipo NWO de acuerdo con lo señalado en la literatura (Madeira, et al., 2013), se decidió unir para su análisis a estos dos fenotipos.

En cada tabla se muestran los valores correspondientes al promedio y desviación estándar de las variables correspondientes a la muestra poblacional con el fenotipo analizado, dividida en dos grupos de acuerdo con el modelo de herencia genética dominante.

Los resultados del análisis del fenotipo NWL (peso normal magro), muestra una asociación entre la presencia de por lo menos un alelo G, en el genotipo de la participante, con el aumento en la medida del pliegue tricípital ($\beta=6.362$), el porcentaje de grasa en la región ginoide ($\beta=7.917$) y los niveles de colesterol LDL ($\beta=0.622$) y al mismo tiempo, con la disminución en los niveles de colesterol HDL ($\beta= -0.207$), en las participantes con este fenotipo (tabla XIII).

Tabla XIII. Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en mujeres con el fenotipo NWL, bajo el modelo de herencia dominante.

Variables	CC n=27 Media \pm DE	CG+GG n=3 Media \pm DE	β	Intervalo inferior/superior	p ^a
Presión sistólica (mm Hg)	98.96 \pm 10.10	98.00 \pm 8.88	-1.368	-12.985/10.250	0.818
Presión diastólica (mm Hg)	62.42 \pm 9.10	65.67 \pm 5.50	4.187	-6.009/14.383	0.421
Pulsaciones por minuto	69.15 \pm 15.07	74.00 \pm 11.53	2.043	-14.772/18.859	0.812
Estatura (cm)	161.60 \pm 6.98	159.08 \pm 4.05	-1.831	-9.297/5.635	0.631
Peso (Kg)	54.84 \pm 9.31	57.32 \pm 5.22	2.119	-8.579/12.816	0.698
Circunferencia cintura (cm)	71.97 \pm 4.46	67.41 \pm 5.60	-2.521	-6.537/1.494	0.218
Circunferencia cadera (cm)	93.00 \pm 6.32	97.36 \pm 2.08	4.729	-2.453/11.911	0.197
ICC	0.82 \pm 0.06	0.82 \pm 0.04	-0.016	-0.086/0.055	0.662
Pliegue tricipital (mm)	18.39\pm5.01	25.73\pm2.48	6.362	0.885/11.839	0.023
Pliegue abdominal (mm)	21.86 \pm 6.00	28.06 \pm 6.07	4.742	-1.855/11.340	0.159
Grasa corporal total (%)	26.80 \pm 2.55	26.73 \pm 1.65	-0.250	-3.093/2.592	0.863
Grasa región troncal (%)	30.42 \pm 8.01	40.36 \pm 5.84	8.152	-0.587/16.892	0.068
Grasa región androide (%)	35.63 \pm 9.61	46.13 \pm 8.60	8.232	-2.389/18.853	0.129

Tabla XIII. Continuación.

Variables	CC n=27 Media \pm DE	CG+GG n=3 Media \pm DE	β	Intervalo inferior/superior	p ^a
Grasa región ginoide (%)	40.06\pm4.67	48.63\pm2.72	7.917	2.657/13.177	0.003
Masa grasa (Kg)	15.86 \pm 6.06	21.91 \pm 4.02	5.127	-1.731/11.984	0.143
Masa magra (Kg)	35.50 \pm 4.22	32.28 \pm 1.02	-2.344	-6.954/2.266	0.319
Masa libre de grasa (Kg)	37.74 \pm 4.45	34.57 \pm 1.37	-2.312	-7.214/2.589	0.355
Glucosa (mg/dL)	77.90 \pm 17.69	81.73 \pm 6.90	0.036	-0.197/0.268	0.764
Triglicéridos (mg/dL)	79.47 \pm 31.75	67.77 \pm 17.47	-0.098	-0.505/0.310	0.639
Colesterol HDL (mg/dL)	55.95\pm8.93	45.96\pm9.51	-0.207	-0.400/-0.014	0.036
Colesterol LDL (mg/dL)	83.84\pm40.49	137.87\pm34.1	0.622	0.042/1.201	0.035
Colesterol total	154.65 \pm 40.76	194.78 \pm 52.57	0.253	-0.036/0.542	0.086

Se muestran los valores de media y DE de las variables de estudio por genotipos presentes en las participantes con el fenotipo NWL, bajo el modelo dominante (CC, CG+GG), así como los valores de β , intervalos de confianza y p-valor resultados del análisis de asociación entre variables y polimorfismo. DE= Desviación estándar; ICC= Índice cintura-cadera; P^a= Valor de p ajustada por edad e índice de masa corporal (IMC).

En la tabla XIV se observan los resultados obtenidos del análisis, en las participantes con los fenotipos de obesidad NWO y MONW. Se encontró asociación entre la presencia de por lo menos un alelo G en el genotipo de estas mujeres con el aumento de la medida del índice cintura-cadera ($\beta=0.029$), el porcentaje de grasa corporal total ($\beta=1.738$) y en los niveles de colesterol LDL ($\beta=0.232$).

En lo que respecta al análisis del fenotipo MHO, no se encontró diferencia significativa en las variables de estudio, es decir, que para este fenotipo la presencia del alelo G parece no tener un efecto estadísticamente significativo sobre las variables consideradas. Cabe señalar que en la variable triglicéridos, se observó una tendencia ($p=0.080$) al aumento en los genotipos CG y GG (tabla XV).

Por otro lado, el análisis del fenotipo MUO indica que las mujeres participantes con este fenotipo y portadoras de por lo menos un alelo G, mostraron un aumento ($\beta=0.181$) significativo ($p=0.01$), en sus niveles de glucosa asociado a la presencia de dicho alelo (tabla XVI).

Tabla XIV. Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en mujeres con los fenotipos NWO-MONW, bajo el modelo de herencia dominante.

Variables	CC n=72 Media \pm DE	CG+GG n=22 Media \pm DE	β	Intervalo inferior/superior	p ^a
Presión sistólica (mm Hg)	102.48 \pm 11.71	103.90 \pm 9.92	2.142	-3.488/7.772	0.456
Presión diastólica (mm Hg)	66.94 \pm 9.54	69.70 \pm 8.62	2.630	-1.867/7.128	0.252
Pulsaciones por minuto	72.69 \pm 10.33	69.65 \pm 15.01	-1.247	-6.898/4.404	0.665
Estatura (cm)	159.80\pm5.48	156.76\pm6.28	-2.953	-5.716/-0.190	0.036
Peso (Kg)	60.47 \pm 12.45	56.50 \pm 6.30	-4.505	-10.199/1.188	0.121
Circunferencia cintura (cm)	79.16 \pm 6.61	80.48 \pm 5.05	0.196	-1.943/2.336	0.857
Circunferencia cadera (cm)	98.28 \pm 8.96	95.71 \pm 4.27	-3.455	-7.329/0.418	0.080
ICC	0.82\pm0.05	0.85\pm0.06	0.029	0.003/0.056	0.030
Pliegue tricipital (mm)	22.00 \pm 5.53	22.45 \pm 4.88	0.498	-2.070/3.065	0.704
Pliegue abdominal (mm)	24.75 \pm 5.19	25.67 \pm 5.71	0.928	-1.598/3.455	0.471
Grasa corporal total (%)	37.08\pm4.68	38.58\pm4.40	1.738	0.026/3.451	0.047
Grasa región troncal (%)	38.44 \pm 8.32	38.94 \pm 8.78	-0.011	-3.975/3.954	0.996
Grasa región androide (%)	43.26 \pm 8.77	43.96 \pm 10.16	0.230	-4.120/4.580	0.917

Tabla XIV. Continuación.

Variables	CC n=72 Media \pm DE	CG+GG n=22 Media \pm DE	β	Intervalo inferior/superior	p ^a
Grasa región ginoide (%)	46.77 \pm 5.24	46.47 \pm 3.93	-0.806	-3.184/1.572	0.506
Masa grasa (Kg)	22.14 \pm 8.68	20.48 \pm 5.41	-2.146	-6.147/1.855	0.293
Masa magra (Kg)	35.07 \pm 4.77	33.18 \pm 2.46	-1.842	-4.080/0.396	0.107
Masa libre de grasa (Kg)	37.43 \pm 4.68	35.26 \pm 2.23	-2.049	-4.239/0.141	0.067
Glucosa (mg/dL)	85.36 \pm 31.55	82.27 \pm 13.46	-0.003	-0.113/0.107	0.956
Triglicéridos (mg/dL)	77.96 \pm 27.17	89.30 \pm 27.45	0.088	-0.054/0.230	0.223
Colesterol HDL (mg/dL)	51.82 \pm 11.02	52.44 \pm 10.38	-0.008	-0.113/0.097	0.883
Colesterol LDL (mg/dL)	82.26\pm35.82	102.67\pm35.80	0.232	0.026/0.439	0.028
Colesterol total	151.23 \pm 35.62	170.08 \pm 39.89	0.084	-0.027/0.195	0.139

Se muestran los valores de media y DE de las variables de estudio por genotipos presentes en las participantes con los fenotipos NWO y MONW, bajo el modelo dominante (CC, CG+GG), así como los valores de β , intervalos de confianza y p-valor resultados del análisis de asociación entre variables y polimorfismo. DE= Desviación estándar; ICC= Índice cintura-cadera; P^a= Valor de p ajustada por edad e índice de masa corporal (IMC).

Tabla XV. Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en mujeres con el fenotipo MHO, bajo el modelo de herencia dominante.

Variables	CC n=45 Media \pm DE	CG+GG n=5 Media \pm DE	β	Intervalo inferior/superior	p^a
Presión sistólica (mm Hg)	108.57 \pm 8.78	110.80 \pm 9.78	3.592	-4.101/11.286	0.360
Presión diastólica (mm Hg)	69.23 \pm 9.81	63.00 \pm 6.78	-5.546	-14.258/3.166	0.212
Pulsaciones por minuto	71.13 \pm 10.20	73.80 \pm 6.68	2.508	-6.361/11.377	0.579
Estatura (cm)	159.34 \pm 5.65	156.00 \pm 3.02	-3.908	-8.805/0.989	0.118
Peso (Kg)	68.87 \pm 13.35	65.55 \pm 11.18	-0.607	-11.515/10.301	0.913
Circunferencia cintura (cm)	94.21 \pm 9.74	93.45 \pm 6.04	2.531	-1.307/6.370	0.196
Circunferencia cadera (cm)	104.19 \pm 9.59	102.28 \pm 9.33	-0.012	-8.037/8.013	0.998
ICC	0.85 \pm 0.07	0.87 \pm 0.04	0.028	-0.033/0.089	0.364
Pliegue tricipital (mm)	25.71 \pm 5.64	26.77 \pm 6.41	2.165	-2.679/7.010	0.381
Pliegue abdominal (mm)	28.28 \pm 5.83	26.76 \pm 8.33	-1.000	-6.492/4.492	0.721
Grasa corporal total (%)	45.72 \pm 5.87	47.90 \pm 4.02	3.087	-0.732/6.907	0.113
Grasa región troncal (%)	44.55 \pm 8.49	46.74 \pm 8.25	3.859	-3.626/11.344	0.312
Grasa región androide (%)	48.72 \pm 8.85	51.62 \pm 6.49	4.729	-2.840/12.298	0.221

Tabla XV. Continuación.

Variables	CC n=45 Media ± DE	CG+GG n=5 Media ± DE	β	Intervalo inferior/superior	p^a
Grasa región ginoide (%)	49.66±5.36	50.92±5.36	1.535	-3.317/6.387	0.535
Masa grasa (Kg)	28.56±9.67	27.79±9.48	1.560	-6.475/9.596	0.704
Masa magra (Kg)	36.40±5.05	34.15±1.79	-1.010	-5.141/3.121	0.632
Masa libre de grasa (Kg)	38.93±5.33	36.72±2.09	-0.906	-5.279/3.468	0.685
Glucosa (mg/dL)	84.20±15.59	83.87±7.76	-0.005	-0.164/0.155	0.955
Triglicéridos (mg/dL)	90.62±28.24	108.05±27.20	0.235	-0.028/0.499	0.080
Colesterol HDL (mg/dL)	45.12±12.22	45.91±9.78	0.012	-0.245/0.270	0.925
Colesterol LDL (mg/dL)	90.45±40.64	78.22±31.32	-0.173	-0.558/0.212	0.379
Colesterol total	154.27±42.02	145.86±34.38	-0.084	-0.302/0.135	0.453

Se muestran los valores de media y DE de las variables de estudio por genotipos presentes en las participantes con el fenotipo MHO, bajo el modelo dominante (CC, CG+GG), así como los valores de β, intervalos de confianza y p-valor resultados del análisis de asociación entre variables y polimorfismo. DE= Desviación estándar; ICC= Índice cintura-cadera; P^a= Valor de p ajustada por edad e índice de masa corporal (IMC).

Tabla XVI. Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con variables antropométricas, de composición corporal y bioquímicas en mujeres con el fenotipo MUO, bajo el modelo de herencia dominante.

Variables	CC n=28 Media \pm DE	CG+GG n=12 Media \pm DE	β	Intervalo inferior/superior	p ^a
Presión sistólica (mm Hg)	116.61 \pm 13.05	116.82 \pm 8.14	-1.176	-8.996/6.644	0.768
Presión diastólica (mm Hg)	77.43 \pm 13.30	78.64 \pm 13.69	-0.173	-9.052/8.706	0.970
Pulsaciones por minuto	69.39 \pm 13.22	70.82 \pm 8.79	3.115	-3.699/9.929	0.370
Estatura (cm)	159.22 \pm 5.11	157.34 \pm 4.99	-1.774	-5.131/1.582	0.300
Peso (Kg)	77.67 \pm 13.90	78.82 \pm 8.93	-1.469	-7.515/4.576	0.634
Circunferencia cintura (cm)	103.56 \pm 10.33	103.37 \pm 12.45	-1.336	-5.820/3.147	0.559
Circunferencia cadera (cm)	111.14 \pm 11.79	111.76 \pm 6.73	-0.960	-5.638/3.717	0.687
ICC	0.89 \pm 0.06	0.90 \pm 0.08	-0.002	-0.046/0.042	0.929
Pliegue tricipital (mm)	27.43 \pm 4.65	29.60 \pm 4.24	0.993	-1.598/3.584	0.452
Pliegue abdominal (mm)	28.70 \pm 5.10	30.08 \pm 4.77	0.760	-1.940/3.459	0.581
Grasa corporal total (%)	48.00 \pm 4.84	48.18 \pm 3.68	-0.413	-2.766/1.940	0.731
Grasa región troncal (%)	49.54 \pm 7.85	49.94 \pm 2.94	-0.374	-4.715/3.966	0.866
Grasa región androide (%)	53.31 \pm 8.14	55.18 \pm 3.05	0.757	-3.745/5.259	0.742

Tabla XVI. Continuación.

Variables	CC n=28 Media \pm DE	CG+GG n=12 Media \pm DE	β	Intervalo inferior/superior	p ^a
Grasa región ginoide (%)	52.91 \pm 6.02	50.98 \pm 4.92	-2.032	-5.408/1.344	0.238
Masa grasa (Kg)	35.46 \pm 10.57	35.67 \pm 5.53	-1.625	-6.491/3.240	0.513
Masa magra (Kg)	38.03 \pm 5.08	39.33 \pm 4.15	0.192	-2.728/3.111	0.898
Masa libre de grasa (Kg)	40.91 \pm 4.79	41.82 \pm 4.33	-0.198	-3.006/2.610	0.890
Glucosa (mg/dL)	97.19\pm24.97	124.99\pm39.82	0.181	0.039/0.323	0.013
Triglicéridos (mg/dL)	156.88 \pm 53.57	156.20 \pm 52.68	0.039	-0.179/0.258	0.725
Colesterol HDL (mg/dL)	37.95 \pm 9.73	44.49 \pm 11.49	0.137	-0.020/0.293	0.088
Colesterol LDL (mg/dL)	91.80 \pm 33.81	104.44 \pm 35.04	0.087	-0.195/0.370	0.545
Colesterol total	159.50 \pm 33.69	177.03 \pm 30.70	0.083	-0.057/0.223	0.244

Se muestran los valores de media y DE de las variables de estudio por genotipos presentes en las participantes con el fenotipo MUO, bajo el modelo dominante (CC, CG+GG), así como los valores de β , intervalos de confianza y p-valor resultados del análisis de asociación entre variables y polimorfismo. DE= Desviación estándar; ICC= Índice cintura-cadera; P^a= Valor de p ajustada por edad e índice de masa corporal (IMC).

8. DISCUSIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica compleja, en su etiología convergen una serie de factores biológicos, sociales y conductuales que en la mayoría de los casos se combinan para desencadenar esta patología; se ha descrito que el componente genético juega un papel importante en la susceptibilidad al desarrollo de la obesidad (Yao, et al., 2014; Muñoz, et al., 2016). En la actualidad se conocen más de 127 variaciones genéticas asociadas con esta patología, una de éstas es el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* (rs1801282) cuyo producto proteico es un factor de transcripción con un papel clave en la adipogénesis y el metabolismo lipídico (Grygiel, 2014; Hsiao & Lin, 2014; Zahri, et al., 2016), es por esta razón que ha sido motivo de estudio constante entre las poblaciones, catalogándose como un potencial blanco terapéutico para la prevención y tratamiento de la enfermedad (Ament, et al., 2012).

Desde hace ya varias décadas, se ha observado que la obesidad no es una enfermedad homogénea, ya que entre los individuos con este diagnóstico (con base en su IMC), existen diferencias metabólicas importantes. Así mismo, se han reportado casos de individuos en los que a pesar de tener un peso normal, presentan perfiles metabólicos y porcentajes de grasa corporal más acordes con un diagnóstico de obesidad; ante estos contrastes, algunos autores han descrito sub-categorías o “fenotipos de la obesidad” tomando no solo en cuenta valores determinados de IMC, sino otras características antropométricas, de composición corporal así como parámetros bioquímicos específicos para cada fenotipo (De Lorenzo, et al., 2016); esta forma de clasificación de la obesidad está tomando mayor aceptación entre la comunidad científica, además de contribuir a comprender mejor esta patología.

El objetivo principal de esta investigación ha sido evaluar la asociación entre el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* con los fenotipos de obesidad presentes en la población de estudio. A través de los hallazgos obtenidos, se

desea contribuir al conocimiento de la fisiopatología de la obesidad, así como en las acciones encaminadas a su prevención y a tratamiento.

La población de estudio se conformó por 214 mujeres en un rango de edad de 18 a 50 años con un promedio en 26.6 años. Con base en su valor promedio de IMC (25.3 Kg/m^2), es posible inferir que gran parte de la población se ubicaba en la categoría de sobrepeso ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) de acuerdo con la OMS; sin embargo, por su valor promedio de grasa corporal (39.64%) algunos autores podrían considerar que la población en su mayoría presenta obesidad, por ubicar los puntos de corte para mujeres alrededor del 30% (Katsuki, et al., 2003; Di Renzo, et al., 2006). Por otro lado, de acuerdo con lo señalado por la Norma Oficial Mexicana 015, los valores promedio de presión arterial (106.34 / 69.24 mmHg), triglicéridos (97.43 mg/dL) y glucosa (87.46 mg/dL), no implicaron riesgo metabólico; en la población general únicamente se presentan dos criterios de riesgo: colesterol HDL con valor promedio de 48.15 mg/dL (criterio <50) y circunferencia de cintura (media= 85.99 cm) (criterio >80).

El primer objetivo específico de este estudio se cumplió al identificar los fenotipos de obesidad presentes en la población, sin embargo, es preciso hacer énfasis en que no existe una definición estándar ni formal para cada uno de los fenotipos de obesidad, por lo que para alcanzar este objetivo, se partió de la descripción hecha por algunos autores como Lee (2009), Pajunen, et al. (2011) y De Lorenzo, et al. (2016); señalando al ser uno de los aspectos con mayor variación en el diagnóstico de los fenotipos de obesidad entre los estudios realizados, que en este trabajo se han incluido participantes con IMC correspondiente tanto a bajo peso como a sobrepeso (OMS, 2017), dentro de los fenotipos “con peso normal” y “con obesidad”, respectivamente.

Se han realizado relativamente pocos estudios que señalen la prevalencia de los fenotipos de obesidad alrededor del mundo (Di Renzo, et al., 2006; Marques, et al., 2008; Lee, 2009; Marques, et al., 2010; Velho, et al., 2010; Avellanada, et al., 2017), sin embargo, se debe tomar en cuenta que entre los estudios existentes, al no existir criterios diagnósticos unificados

internacionalmente, hay diferencias importantes en la forma de identificar dichos fenotipos, lo que dificulta la comparación de los resultados entre países; por lo que las comparaciones que puedan realizarse deben ser tomadas con cautela (Wildman, 2008; Lee, 2009; Pajunen, et al., 2011). En lo que respecta a la prevalencia de los fenotipos de obesidad en la población mexicana, hasta la fecha solamente se ha realizado un estudio similar (Fanghänel, et al., 2015), en el cual se buscó la asociación de diferentes fenotipos (basados en antropometría y metabolismo) y el riesgo cardiovascular; para su desarrollo, se dividió a la población de estudio (hombres y mujeres en edad mayor a 35 años) en grupos de acuerdo con su IMC y en subgrupos con base en la presencia de marcadores para síndrome metabólico, de esta manera manejaron 9 fenotipos: 3 categorías de IMC (peso normal, sobrepeso y obesidad) y 3 categorías de metabolismo (“metabolismo normal”= 0 factores de riesgo a SM, “metabolismo intermedio”= ≤ 2 factores a SM, y “dismetabólicos”= ≥ 3 factores a SM); en dicho trabajo utilizaron los mismos parámetros para SM considerados en este estudio (tabla IV), sin embargo la metodología empleada para la categorización de la población en fenotipos fue diferente.

En el presente trabajo dentro de las características generales de cada fenotipo de obesidad, se debe enfatizar la diferencia estadística en las edades, se observó que los fenotipos con mayor riesgo a la salud presentaron en promedio edades mayores, encontrándose un sesgo muy grande entre el fenotipo con menor riesgo (NWL) cuya edad promedio es 22.10 ± 3.96 años y el fenotipo con mayor riesgo (MUO) con 39.58 ± 9.54 años, esta particularidad ya ha sido comentada por otros autores, quienes han observado mayor edad promedio en aquellos participantes con obesidad u otras complicaciones metabólicas en comparación con su muestra control, por lo que se ha catalogado a la edad como un factor de riesgo para dichas condiciones (Zahri, et al., 2016). En la comparación de las características generales de los fenotipos “con peso normal” (tabla VI), una gran cantidad de variables presentaron diferencias significativas, es posible distinguir cómo cada fenotipo presenta valores en rangos definidos y estadísticamente diferentes entre sí, por

ejemplo sus valores de IMC, ya que a pesar de que los 3 fenotipos (NWL, NWO y MONW) presentan valores catalogados como “normales”, se encontró diferencia significativa entre cada fenotipo. Así mismo, es posible observar que los valores de dichas variables, van en aumento conforme el fenotipo implica un mayor problema de salud (NWL<NWO<MONW); de forma similar ocurrió en el caso de las características generales entre los fenotipos “con obesidad” (MHO y MUO) (tabla VII), en donde también resultaron estadísticamente diferentes un gran número de variables entre ambos fenotipos, posiblemente debido a la diferencia en el riesgo a la salud que implica cada fenotipo.

Para llevar a cabo el segundo objetivo específico de esta investigación, se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* (rs1801282) en la población completa y por los grupos correspondientes a cada fenotipo de obesidad. En la tabla XVII se muestran las frecuencias encontradas en nuestra población de estudio en comparación con las reportadas por otros autores en distintas poblaciones de México; de acuerdo con esta comparativa, en la república Mexicana el alelo C (alelo ancestral) presenta un rango de frecuencia en la población entre el 80 y 95%, por lo que el alelo de menor frecuencia (MAF), debería estar en un 5 a 20%. Las frecuencias más altas del alelo variante se observan en algunos de los pueblos indígenas, correspondiendo al pueblo indígena Triquis (proveniente del sureste del país) la frecuencia más alta de dicho alelo y de forma contrastante, al pueblo indígena de los Purépechas (al oeste de México) las frecuencias más bajas (Canizales, et al., 2007); al respecto, se ha sugerido que la fuerte susceptibilidad genética a la obesidad en la población mexicana, posiblemente sea debida a sus raíces indígenas, en comparación con el aporte dado por los españoles u otras razas que conforman el mestizaje del pueblo mexicano (Canizales, et al., 2007).

Por otro lado, para comparar las frecuencias del SNP con lo reportado en otros países, se realizó la tabla XVIII; cabe mencionar que únicamente se tomaron las frecuencias de poblaciones similares a la nuestra, es decir, de

individuos “aparentemente sanos”, por lo que de algunos trabajos se consideraron únicamente las frecuencias observadas en el grupo control; de igual manera, es preciso señalar que para realizar una mejor comparación entre los valores, algunas de las cifras han sido calculadas a partir de los datos proporcionados por los autores, ya que éstos no aparecían de forma directa en la descripción. Es posible observar que las frecuencias obtenidas en este estudio son similares a lo reportado para la población mexicana (Martínez, et al., 2011; Vázquez, et al., 2015; Stryjecki, et al., 2016). Las poblaciones de origen europeo (Dinamarca, Eslovenia y Ucrania) presentan las frecuencias más altas del alelo G, confirmando lo señalado por diversos autores, quienes refieren que los individuos caucásicos de origen europeo presentan las frecuencias más altas para este alelo (Ghoussaini, et al., 2005), curiosamente, similares a las reportadas en algunas de las poblaciones indígenas de México (Canizales, et al., 2007). Las frecuencias más bajas corresponden a las poblaciones de origen asiático y africano, en concordancia con la literatura (Bener, et al., 2013). Algunos autores han señalado que la variación existente en las frecuencias alélicas de este polimorfismo, entre los diferentes países, puede ser atribuida a la variación genética existente entre las razas, así como a la presión epigenética que los diferentes entornos y estilos de vida pueden ejercer sobre dicho polimorfismo, en las diferentes poblaciones (Bener, et al., 2013).

Tabla XVII. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* en población mexicana.

Grupo de estudio	N	Frecuencias alélicas N (%)		Frecuencias genotípicas N (%)			Referencia
		C	G	CC	CG	GG	
Mujeres del norte del país	214	385 (89.95)	43 (10.05)	172 (80.37)	41 (19.16)	1 (0.47)	En este estudio
Mexicanos del centro del país	1444	2488 (86.1)	400 (13.9)	1067(73.9)	354 (24.5)	23 (1.6)	Stryjecki, et al., 2016
Mexicanos del oeste del país	375	664 (88.5)	86 (11.5)	295 (78.7)	74(19.7)	6 (1.6)	Vázquez, et al., 2015
Mexicanos del centro del país	746	1292 (86.6)	200 (13.4)	546 (73)	200 (27)	0 (0.0)	Martínez, et al., 2011
Mexicanos del centro del país	131	236 (90.0)	26 (10)	105 (80)	26 (20)	0 (0.0)	Canizales, et al., 2007
Yaquis (indígenas al norte de México)	42	70 (83)	14 (17)	29 (69)	12 (29)	1 (2)	Canizales, et al., 2007
Mazahuas (indígenas al centro de México)	66	111 (84)	21 (16)	47 (71)	17 (26)	2 (3)	Canizales, et al., 2007
Purépechas (indígenas al oeste de México)	35	66 (95)	4 (5)	31 (89)	4 (11)	0 (0.0)	Canizales, et al., 2007
Mayas (indígena al sureste de México)	51	86 (84)	16 (16)	37 (72)	12 (24)	2 (4)	Canizales, et al., 2007
Triquis (indígenas al sureste de México)	45	72 (80)	18 (20)	30 (66)	12 (27)	3 (7)	Canizales, et al., 2007

Se muestran las frecuencias (N) y porcentajes (%) de cada genotipo y de cada alelo presentes en la población de estudio, así como las reportadas por diferentes autores en poblaciones mexicanas. Se resaltan las frecuencias más altas.

Tabla XVIII. Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* en distintos países.

	Población	n	Frecuencias alélicas N (%)		Frecuencias genotípicas N (%)			Referencia
			C	G	CC	CG	GG	
América	Mexicanas*	214	385 (89.95)	43 (10.05)	172 (80.37)	41 (19.16)	1 (0.47)	En este estudio
	Brasileños	334	651 (97.5)	17 (2.5)	318 (95.2)	15 (4.5)	1 (0.3)	Queiroz, et al., 2015
	Afroamericanos	1216	2373 (97.6)	59 (2.4)	1160 (95.4)	53 (4.4)	3 (0.3)	Yaffe, et al., 2008
	Caucásicos	1745	3094 (89.0)	396 (11.0)	1377 (78.9)	340 (19.5)	28 (1.6)	Yaffe, et al., 2008
África	Emiratos	216	413 (96.0)	19(4.0)	197 (91.2)	19 (8.8)	0 (0.0)	Al-Safar, et al., 2015
	Qataris	764	1442 (93.0)	86 (7.0)	685 (89.6)	72 (9.4)	7 (1.0)	Bener, et al., 2015
	Qataris	1,528	2870 (93.9)	186 (6.1)	1,360 (89.0)	150 (9.8)	18 (1.2)	Bener, et al., 2013
	Iraníes	160	289 (90.3)	31 (9.7)	130 (81.3)	29 (18.1)	1 (0.6)	Rooki, et al., 2013
Asia	Hindúes	495	440 (89.0)	55 (11.0)	818 (82.6)	145 (14.7)	27 (2.7)	Bhatt, et al., 2012
	Taiwaneses	587	1074 (91.5)	100 (8.5)	487 (83)	100 (17.0)	0 (0.0)	Huang, et al., 2016
	Malayos	217	420 (97.0)	14 (3.0)	203 (93.5)	14 (6.5)	0 (0.0)	Zahri, et al., 2016
	Chinas*	118	219 (92.8)	17 (7.2)	101(85.6)	17 (14.4)	0 (0.0)	Yang, et al., 2013
	Chinos	137	264 (96.4)	10 (3.6)	131 (95.6)	2 (1.5)	4 (2.9)	Gao, et al., 2010
	Coreanos	253	479 (94.7)	27 (5.3)	226 (89.0)	27 (11.0)	0 (0.0)	Rhee, et al., 2006

Tabla XVIII. Continuación

Población	N	Frecuencias alélicas		Frecuencias genotípicas			Referencia	
		N (%)		N (%)				
		C	G	CC	CG	GG		
Europa	Italianos	306	565 (92.3)	47 (7.7)	262 (86.0)	41 (13.0)	3 (1.0)	Bordoni, et al., 2017
	Daneses	779	1315 (84.4)	243 (15.6)	549 (70.5)	217 (27.9)	13 (1.7)	Andersen, et al., 2011
	Eslovenos	657	1079 (82.1)	235 (17.9)	450 (68.5)	179 (27.2)	28 (4.3)	Dragojevic, et al., 2011
	Ucranianos	46	73 (79.3)	19 (20.7)	29 (63.0)	15 (32.6)	2 (4.4)	Kaydashev, et al., 2007
	Alemanes	432	750 (86.8)	114 (13.2)	324 (75.0)	102 (23.6)	6 (1.4)	Mössner, et al., 2007
Australia	Caucásicos	270	472 (87.4)	68 (12.6)	205 (76.0)	62 (23.0)	3 (1.0)	Hume, et al., 2012

Se muestran las frecuencias (N) y porcentajes (%) de cada genotipo y de cada alelo presentes en la población de estudio, así como las reportadas por otros autores en diferentes países. Se resaltan las frecuencias más altas.

En lo que respecta a las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo presentes en los fenotipos de obesidad, no hay otro estudio similar en la literatura con el cual comparar de forma directa; sin embargo, es posible hacer comparaciones de manera general; las frecuencias más altas del alelo MAF (G), estuvieron presentes en los fenotipos con mayor riesgo a la salud (MUO, MONW, NWO), al respecto, se han reportado mayores frecuencias de dicho alelo en individuos con síndrome metabólico que en el grupo control ausente de este padecimiento (Arráiz, et al., 2014), en personas con hipertensión, en comparación con personas con presión arterial normal (Bener, et al., 2013), así como en personas con diabetes (Bener, et al., 2015) y obesidad (Bhatt, et al., 2012; Berhouma, et al., 2013), comparados con personas sanas. Algunos autores han formulado hipótesis acerca de los mecanismos que subyacen al perfil metabólicamente favorable del fenotipo MHO (con obesidad metabólicamente sano) en comparación al fenotipo MUO (con obesidad metabólicamente enfermo) (Avellaneda, et al., 2017); una de las hipótesis sugeridas, es que estos fenotipos presentan de manera diferencial, ciertos marcadores genéticos que participan en la diferenciación de las células adiposas (Primeau, et al., 2010), por lo que sugerimos que la presencia del alelo G en el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* podría ser uno de estos marcadores, posiblemente un factor genético de susceptibilidad para desarrollar los fenotipos de obesidad NWO, MONW y MUO; por el contrario, el alelo C podría relacionarse con la protección metabólica que presentan los fenotipos MHO y NWL.

El tercer objetivo de este trabajo corresponde al análisis de la asociación del polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) con variables relacionadas a la obesidad, en la población completa y en los diferentes grupos correspondientes a los fenotipos de obesidad. En primera instancia y de manera general, se observó que las mujeres portadoras del alelo G presentaban valores en promedio mayores, en casi todas las variables de estudio en comparación con las mujeres portadoras del genotipo CC, a pesar de que muchas de estas diferencias no alcanzaron la significancia estadística. Otros autores ya han

descrito hallazgos similares, Zahri y colaboradores (2016) observaron que los portadores del alelo G eran significativamente mayores en edad e IMC, que los participantes con el genotipo CC, resultado que se mantuvo después que dividieron a la población en individuos “con obesidad” y “sin obesidad”. Así mismo, en otros estudios se ha observado que los individuos portadores del alelo G muestran valores mayores en el porcentaje de grasa corporal, circunferencia de cintura (Arráiz, et al., 2014) e índice cintura-cadera (Bordoni, et al., 2017).

En el análisis correspondiente a la población completa, se encontró asociación entre la presencia del alelo G, con dos variables de composición corporal: grasa corporal total (aumento), masa libre de grasa (disminución); basados en estos resultados es posible afirmar lo que otros autores también han observado, que el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* tiene un efecto sobre la composición corporal y en el caso del alelo MAF, el efecto es positivo hacia la ganancia de grasa corporal en sus portadores (Zarebska, et al., 2014); este aumento de la grasa corporal asociado a la presencia del alelo G, también había sido reportado en el año 2012, en hombres y mujeres hindúes (Prakash, et al., 2012) y años más tarde en hombres y mujeres de origen Malayo (Zahri, et al., 2016).

En nuestro estudio, en la población completa también se observó la asociación del alelo G con el aumento significativo de los niveles de glucosa, colesterol LDL y colesterol total; de forma contraria, en estudios realizados en hombres suecos (Rosmond, et al., 2003) y en mujeres taiwanesas (Hsiao & Lin, 2014), se encontró asociación de dicho alelo con la disminución de los niveles de colesterol total, mientras que en otras investigaciones, no se encontró asociación con variable alguna del perfil de lípidos (Canizales, et al., 2007; Zahri, et al., 2016).

Como se había mencionado en otra sección de este trabajo, la asociación del polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) con la obesidad ha sido un tema contradictorio, con resultados inconsistentes en un gran número de

poblaciones (Yao, et al., 2014; Mato, et al., 2016; Muñoz, et al., 2016). De acuerdo con la literatura, se especula que estos resultados pueden deberse a algunos factores como: la utilización de criterios distintos en la definición de obesidad (Bener, et al., 2013), por modulación epigenética (Zahri, et al., 2016), así como por la presencia de haplotipos y otros polimorfismos que alteren el efecto que ejerce el polimorfismo Pro12Ala (Bordoni, et al., 2017) sobre la susceptibilidad al desarrollo del sobrepeso y obesidad (Huang, et al., 2016). En forma general, los resultados indican que existe asociación del polimorfismo con la obesidad, debido al efecto observado sobre las variables relacionadas con esta patología, dado por la presencia específica de por lo menos un alelo G en su correspondiente genotipo; es decir, la presencia del alelo G podría ser utilizado como un marcador de la susceptibilidad a esta enfermedad para la población mexicana, confirmando lo señalado por otros autores (Cole, et al., 2000; Hsueh, et al., 2001; Canizales, et al., 2007); sin embargo es necesario explorar más esta asociación, realizar otros estudios empleando poblaciones más grandes, considerando a ambos sexos y con muestras representativas de las diferentes regiones del país.

En lo que respecta al análisis de asociación en los fenotipos de obesidad, en todos los fenotipos con excepción del fenotipo MHO (con obesidad metabólicamente sano), se observó asociación del polimorfismo con alguna de las variables relacionadas a la obesidad. Hasta la fecha no se ha realizado otro estudio en el que se hubiera explorado esta asociación. De acuerdo con los resultados de este análisis, la presencia del alelo G en los fenotipos “con peso normal” (NWL y NWO-MONW) se asoció con el aumento y disminución de algunas de las variables relacionadas a la obesidad, con tendencia a un mayor riesgo a la salud.

En el fenotipo NWL (peso normal magro), denominado también como “MHNW” (peso normal metabólicamente sano) por su ausencia relativa de riesgo metabólico (De Lorenzo, et al., 2016), los resultados obtenidos señalaron el aumento significativo en las variables pliegue tricípital, grasa región ginoide y

colesterol LDL, así como la disminución del colesterol HDL, asociados a la presencia del alelo G. Referente al aumento del pliegue tricípital observado, la medición de los pliegues cutáneos es empleado como una medición indirecta del grosor del tejido adiposo subcutáneo, el cual representa el 50% del tejido adiposo total; se ha descrito que valores mayores a 21 mm en el pliegue tricípital (en mujeres), puede ser un indicador de gran acumulación de grasa en el resto del cuerpo (Secretaría de Salud, 2002). El valor promedio de la medición del pliegue tricípital de las mujeres portadoras del alelo G, fue de 25.73 ± 2.48 mm, a pesar de ser un valor alto, los valores de grasa corporal total de estas mujeres no lo fue. En el caso del aumento en el porcentaje de grasa en la región ginoide, se ha reportado que altos porcentajes de grasa en esta región están más relacionados con complicaciones de tipo “mecánicas”, como insuficiencia venosa, poliartrrosis, litiasis biliar y dificultades en la locomoción, y no con complicaciones de tipo metabólico (Pérez, et al., 2010; Rosales, 2012); así mismo, se conoce que es más común para el género femenino presentar acumulación de grasa en dicho compartimento, aunque esto no ocurre en todas las mujeres; a pesar de ello, por los resultados se podría sugerir que la presencia del alelo G tiene un impacto en la distribución de la grasa corporal. En lo respecta al efecto del alelo G sobre las variables colesterol LDL y colesterol HDL, aunque en nuestro estudio el valor promedio de este parámetro en las mujeres portadoras del alelo G, no se consideró alarmantemente alto (137.87 ± 34.1 mg/dL), se sabe que niveles altos de colesterol LDL se asocian con enfermedades cardíacas y apoplejías. Por el contrario, en el caso de los niveles de colesterol HDL, la literatura señala que tanto en hombres como en mujeres los valores elevados en este parámetro funcionan como un factor de protección en el riesgo de la arteriopatía coronaria (Pencina, et al., 2014); sin embargo, de acuerdo con los resultados, la presencia del alelo G se relacionó significativamente con la disminución de dichos valores, observándose un promedio de 45.96 ± 9.51 mg/dL en las mujeres portadoras del alelo, valor que representa un criterio de riesgo para SM en mujeres (<50 mg/dL) de acuerdo con la ATP III (*Adult treatment panel III*).

En el resultado del análisis del fenotipo NWO-MONW se encontró asociación del alelo G con el aumento en la medida del índice cintura-cadera, el porcentaje de grasa corporal total y los niveles de colesterol LDL. En el año 2015 Vázquez y colaboradores reportaron la asociación del genotipo GG (Ala12Ala), con la tendencia a la acumulación de grasa abdominal en hombres y mujeres mexicanos-mestizos. La medida del índice cintura-cadera ha sido sugerido como un buen predictor de la obesidad abdominal y por ende, del riesgo metabólico asociados con ésta (Bordoni, et al., 2017), debido a que se ha descrito que la grasa en esta región exhibe una respuesta fisiológica sensible a los estímulos lipolíticos, liberando ácidos grasos a circulación, desencadenando con ello una serie de procesos fisiopatológicos que pueden ocasionar alteraciones lipídicas, vasculares, hipertensión y otros padecimientos (Valenzuela & Sanhueza, 2009; Ibrahim, 2010). Por su parte, el porcentaje de grasa corporal es un indicador del nivel de sobrepeso y obesidad. Estudios epidemiológicos indican los beneficios de un porcentaje de grasa corporal bajo, así como los riesgos a la salud dados por altos niveles del mismo (Cardozo, Cuervo & Murcia, 2016).

Referente al análisis del fenotipo MUO (con obesidad metabólicamente enfermo), se encontró que las mujeres con este fenotipo, portadoras del alelo G, tenían en promedio un nivel de glucosa estadísticamente mayor que las mujeres con el genotipo CC, sin embargo, no se encontraron otras diferencias estadísticas en las variables de estudio restantes. Vázquez y colaboradores (2015) trabajando con población mexicana-mestiza, observaron niveles significativamente más altos en marcadores metabólicos (colesterol LDL, glucosa, HOMA-IR e Insulina) en hombres y mujeres con obesidad, portadores del alelo G.

Los resultados del análisis de asociación del polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) en los fenotipos de obesidad muestran que el efecto de la presencia del alelo G, sobre las variables relacionadas a la obesidad es diferente para cada fenotipo de obesidad; al no existir otros reportes previos de

estas asociaciones, es complicado brindar una explicación de estos hallazgos. Basados en los resultados observados, se sugiere la existencia de mecanismos epigenéticos y/o la presencia de otros polimorfismos en el mismo gen o en diferentes genes, subyacentes en cada fenotipo, los cuales pudiesen estar alterando el efecto de dicho alelo sobre las diferentes variables relacionadas con la obesidad; respecto a esta última posible causa, se han llevado a cabo algunos trabajos de investigación que evidencian la participación de otros SNP en la alteración del efecto que tiene el rs1801282 sobre la obesidad en población mexicana (Hsueh, et al., 2001; Vázquez, et al., 2015). Por otro lado, un aspecto epigenético importante a considerar es la dieta; se sabe que los ácidos grasos y sus derivados son ligandos naturales del receptor PPAR γ 2, siendo los ácidos grasos poliinsaturados los que presentan mayor afinidad en comparación con los ácidos grasos saturados (Chung, et al., 2016); estos compuestos pueden modular la activación de PPAR γ 2 como factor de transcripción, sin embargo, dicha modulación será dependiente del tipo de ácido graso. Algunos de los ácidos grasos que tienen mayor afinidad por el receptor PPAR γ 2 son los ácidos linoléico, linolénico, linoleico conjugado, ácido decosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico y sus derivados (Waku, Shiraki & Oyama, 2009). Otros compuestos naturales con capacidad de modular la actividad transcripcional de PPAR γ 2, ya sea uniéndose de forma directa como ligando o mediante modificación postraducciona, son algunos compuestos flavonoides, lignanos y estilbenos (Wang, et al., 2014). Hallazgos recientes sugieren que una gran cantidad de flavonoides en la dieta es capaz de inhibir la adipogénesis durante la diferenciación de los preadipocitos, previniendo la obesidad a través de la disminución en la actividad de PPAR γ 2 (Yan, Zhao & Zhao, 2013); en contraste, se han descrito diversos flavonoides que promueven la adipogénesis por la activación de PPAR γ 2 (Sakamoto, et al., 2014), aunque se desconocen los mecanismos a través de los cuales suceden dichas modulaciones (Chung, et al., 2016). De acuerdo con estudios realizados de la interacción gen-dieta con el polimorfismo Pro12Ala (rs1801282), se ha reportado una asociación inversa entre la tasa de ácidos grasos

poliinsaturados:saturados (P:S) y los valores de IMC e insulina en individuos portadores del alelo G (Pihlajamäki, et al., 2015). Por otro lado, se ha descrito que el consumo de una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados no afecta la expresión de *PPAR γ 2*, pero que los individuos con el genotipo CC parecen beneficiarse más de su consumo que los portadores del alelo variante (Pihlajamäki, et al., 2015). Es posible la existencia de patrones dietéticos en los diferentes fenotipos de obesidad y la modulación epigenética sobre el polimorfismo Pro12Ala.

Con los resultados obtenidos en este trabajo, se espera contribuir en los esfuerzos de investigación de los determinantes genéticos de la obesidad en la población mexicana.

9. CONCLUSIONES

En la población de estudio se identificaron los 5 fenotipos de obesidad, el fenotipo con mayor incidencia entre las participantes fue el NWO y el de menor incidencia el fenotipo MONW.

Las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo rs1801282 en la población completa, fueron semejantes a las reportadas anteriormente para la población mexicana-mestiza. Los fenotipos de obesidad con mayor riesgo a la salud (NWO, MONW y MUO) presentaron las frecuencias más altas del alelo G (MAF), en comparación con los fenotipos con menor riesgo (NWL y MHO).

El polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* está asociado con variables relacionadas a la obesidad, tanto en la población completa como por fenotipos de obesidad (con excepción del fenotipo MHO), bajo un modelo de herencia genética dominante.

Los resultados obtenidos sugieren que la presencia del alelo G en el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ 2* podría ser utilizado como un marcador genético para la susceptibilidad a la obesidad, así como a otras complicaciones metabólicas asociadas, implicando un mayor riesgo a la salud en mujeres mexicanas de 18 a 50 años; sin embargo es preciso realizar más investigación al respecto.

10. REFERENCIAS

- Al-Safar, H., Hassoun, A., Almazrouei, S., Kamal, W., Afandi, B. & Rais, N. (2015). Association of the genetic polymorphisms in transcription factor 7-Like 2 and peroxisome proliferator-activated receptors- γ 2 with type 2 diabetes mellitus and its interaction with obesity status in Emirati Population. *Journal of diabetes research*, 1-8.
- Ament, Z., Masoodi, M. & Griffin, J. (2012). Applications of metabolomics for understanding the action of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in diabetes, obesity and cancer. *Genome medicine*, 4(32), 1-12.
- Andersen, V., Chistensen, J., Ernst, A., Jacobsen, B. A., Tjønneland, A., Krarup, H. B. & Vogel, U. (2011). Polymorphisms in NF- κ B, PXR, LXR, PPAR γ and risk of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 17, 197-206.
- Arráiz, N., Bermúdez, V., Rojas, J., Mujica, E., Pérez, D., Ramos, M.,...Sánchez, M. P. (2014). Asociación de variante alélica Pro12Ala del gen ppar γ 2 con obesidad y componentes del síndrome metabólico en una población de Maracaibo. *Revista latinoamericana de hipertensión*, 9(1), 18-25.
- Avellaneda, P., Ferrando, S., del Mar, M., Fandos, V., Melero, Y. & Ferrer, J. V. (2017). Metabolically healthy obesity in our environment: influence of quality of life, Mediterranean diet and obesity family history. *Bariátrica & metabólica Ibero-Americana*, 7(1), 1309-1312.
- Bell, C. G., Walley, A. J. & Forguel, P. (2005). The genetics of human obesity. *Nature reviews genetics*, 6(3), 221-34.
- Ben Ali, S., Ben Yahia, F., Sediri, Y., Kallel, A., Ftouhi, B., Feki, M.,... Kaabachi, N. (2009). Gender-Specific effect of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 gene on obesity risk and

leptin levels in a Tunisian population. *Clinical biochemistry*, 42(16-17), 1642-1647.

Bener, A., Darwish, S., Al-Hamaq, A., Mohammad, R. & Yousafzai, M. (2013). Association of *PPAR γ 2* gene variant Pro12Ala polymorphism with hypertension and obesity in the aboriginal Qatari population known for being consanguineous. *The application of clinical genetics*, 6, 103-111.

Bener, A., Zirrie, M., Al-Hamaq, A., Nawaz, Z., Samson, N. & Mohammad, R. (2015). Impact of the Pro12Ala polymorphism of the *PPAR γ 2* gene on diabetes and obesity in a highly consanguineous population. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 19(1), 77-83.

Berhouma, R., Kouidhi, S., Ammar, M., Abid, H., Ennafaa, H., & Benammar-Elgaaied, A. (2013). Correlation of peroxisome proliferator-activated receptor (*PPAR- γ*) mRNA expression with Pro12Ala polymorphism in obesity. *Biochemical genetics*, 51(3-4), 256-263.

Bhatt, S. P., Misra, A., Sharma, M., Luthra, K., Guleria, R., Pandey, R. M. & Vikram, N. K. (2012). Ala/Ala genotype of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene is associated with obesity and insulin resistance in Asian Indians. *Diabetes technology & therapeutics*, 14(9), 828-834.

Black, M. H., Fingerlin, T. E., Allayee, H., Zhang, W., Xiang, A. H., Trigo, E.,... Watanabe, R. M. (2008). Evidence of interaction between *PPARG2* and *HNF4A* contributing to variation in insulin sensitivity in Mexican Americans. *Diabetes*, 57(4), 1048-1056.

Black, M. H., Wu, J., Takayanagi, M., Wang, N., Taylor, K. D., Haritunians, T.,... Xiang, A. H. (2015). Variation in *PPARG* is associated with longitudinal change in insulin resistance in Mexican Americans at risk for type 2 diabetes. *Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 100(3), 1187-1195.

- Bordoni, L., Marchegiani, F., Piangerelli, M., Napolioni, V. & Gabbianelli, R. (2017). Obesity-related genetic polymorphisms and adiposity indices in a young Italian population: a synergistic approach for SNPs related to obesity. *IUBMB life*, *69*, 1-8.
- Brochu, M., Tchernof, A., Dionne, I. J., Sites, C. K., Eltabbakh, G. H., Sims, E. A., & Poehlman, E. T. (2001). What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *Journal of clinical endocrinology & metabolism*, *86*(3), 1020-1025.
- Blüher, M. (2010). The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Current opinion in lipidology*, *21*(1), 38-43.
- Calori, G., Lattuada, G., Piemonti, L., Garancini, M. P., Ragogna, F., Villa, M.,... Perseghin, G. (2011). Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes care*, *34*(1), 210-215.
- Canizales-Quinteros, S., Aguilar-Salinas, C. A., Ortíz-López, M. G., Rodríguez-Cruz, M., Villarreal-Molina, M. T., Coral-Vázquez, R.,... Tusié-Luna, M. T. (2007). Association of *PPARG2* Pro12Ala variant with larger body mass Index in mestizo and amerindian populations of Mexico. *Human biology*, *79*(1), 111-119.
- Cardozo, L. A., Cuervo, Y. A. & Murcia, J. A. (2016). Porcentaje de grasa corporal y prevalencia de sobrepeso-obesidad en estudiantes universitarios de rendimiento deportivo de Bogotá, Colombia. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*, *36*(3), 68-75.
- Chung, S., Kim, Y. J., Yang, S. J., Lee, Y. & Lee, M. (2016). Nutrigenomic functions of PPARs in obesogenic environments. *PPAR Research*, 1-17.
- Cole, S. A., Mitchell, B. D., Hsueh, W. C., Pineda, B. A., Beamer, B. A., Shuldiner, A. R.,... Hixson, J. E. (2000). The Pro12Ala variant of

peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPAR- γ 2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *International journal of obesity*, 24, 522-524.

Contreras-Leal, E. A. & Santiago-García, J. (2011). Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. *Revista biomédica*, 22(3), 103-115.

Corella, D. & Ordovás, J. M. (2013). Can genotype be used to tailor treatment of obesity? State of the art and guidelines for future studies and applications. *Minerva endocrinologica*, 38(3), 219-235.

Corella, D., Coltell, O. & Ordovás, J. M. (2016). Genetics and epigenetics of obesity. *Anales de la real academia nacional de farmacia*, 82, 129-136.

Delrue, M. A. & Michaud, J. L. (2004). Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clinical genetics*, 66(2), 83-93.

De Ferranti, S. & Mozaffarian, D. (2008). The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clinical chemistry*, 54(6), 945-955.

De Lorenzo, A., Bianchi, A., Maroni, P., Iannarelli, A., Di Daniele, N., Iacopino, L. & Di Renzo, L. (2013). Adiposity rather than BMI determines metabolic risk. *International journal of cardiology*, 166(1), 111-117.

De Lorenzo, A., Soldati, L., Sarlo, F., Calvani, M., Di Lorenzo, N. & Di Renzo, L. (2016). New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World journal of gastroenterology*, 22(2), 618-703.

Després, J. P. (2012). Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*, 126(10), 1301-1313.

Di Renzo, L., Del Gobbo, V., Bigioni, M., Premrov, M. G., Cianci, R. & De Lorenzo, A. (2006). Body composition analyses in normal weight obese

women. *European review for medical and pharmacological sciences*, 10(4), 191-196.

Di Renzo, L., Galvano, F., Orlandi, C., Bianchi, A., Di Giacomo, C., La Fauci, L.,... De Lorenzo, A. (2010). Oxidative stress in normal-weight obese syndrome. *Obesity*, 18(11), 2125-2130.

Diario Oficial de la Federación. (1988). Norma Técnica 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud. Recuperado el 1 de Mayo del 2017 de: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4752481&fecha=25/07/1988

Dong, C., Zhou, H., Shen, C., Yu, L. G., Ding, Y., Zhang, Y. H. & Guo, Z. R. (2015). Role of peroxisome proliferator-activated receptors gene polymorphisms in type 2 diabetes and metabolic syndrome. *World journal diabetes*, 6(4), 654-661.

Dragojevic, J., Ostanek, B., Mencej-Bedrac, S., Komadina, R., Prezelj, J. & Marc, J. (2011). PPARG gene promoter polymorphism is associated with non-traumatic hip fracture risk in the elderly Slovenian population: a pilot study. *Clinical biochemistry*, 44, 1085-1089.

Durán, J., Ortiz, I., Gonzales, E., Ruiz, N., Ortiz, M., González, A.,...Nair, S. (2011). Association study of candidate gene polymorphisms and obesity in a young Mexican-American population from south Texas. *Archives of medical research*, 42(6), 523-531.

Evans, R. M., Barish, G. D. & Wang, Y. X. (2004). PPARs and the complex journey to obesity. *Nature medicine*, 10(4), 355-361.

Fanghänel-Salmón, G., Gutiérrez-Salmeán, G., Samaniego, V., Meaney, A., Sánchez-Reyes, L., Navarrete, U.,... Meaney, E. (2015). Obesity phenotypes in urban middle-class cohorts; the PRIT-Lindavista merging evidence in México: the OPUS PRIME study. *Nutrición hospitalaria*, 32(1), 182-188.

- Flores, E., Burguete, A. I. & Salazar, E. (2012). Diseños de investigación en epidemiología genética. *Revista panamericana de salud pública*, 31(1), 88-94.
- Friedman, J. M. (2011). Leptin and the regulation of body weight. *Keio journal of medicine*, 60(1), 1-9.
- Galbete, C., Toledo, E., Martínez-González, M. A., Martínez, J. A., Guillén-Grima, F. & Marti, A. (2013). Pro12Ala variant of the *PPARG2* gene increases body mass index: An updated meta-analysis encompassing 49,092 subjects. *Obesity*, 21(7), 1486-1495.
- Gao, L., Wang, L., Yun, H., Su, L. & Su, X. (2010). Association of the PPARgamma2 gene Pro12Ala variant with primary hypertension and metabolic lipid disorders in Han Chinese of Inner Mongolia. *Genetics molecular research*, 9, 1312-1320.
- Ghoussaini, M., Meyre, D., Lobbens, S., Charpentier, G., Clément, K., Charles, M. A.,... Froguel, P. (2005). Implication of the Pro12Ala polymorphism of the *PPAR-gamma 2* gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC medical genetics*, 6(11), 1-8.
- González-Sánchez, J. L., Serrano-Ríos, M., Fernández-Pérez, C., Laakso, M. & Martinez-Larrad, M. T. (2002). Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *European journal of endocrinology*, 147(4), 495–501.
- Gross, B., Pawlak, M., Lefebvre, P. & Staels, B. (2016). PPARs in obesity-induced T2DM, dyslipidaemia and NAFLD. *Nature reviews, endocrinology*, 1-14.
- Grygiel-Górniak, B. (2014). Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications. *Nutrition journal*, 13(17), 1-10.

- Guan, Y. & Breyer, M. (2001). Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney international*, 60, 14-30.
- Guyton, A. C. & Hall, J. E. (2016). *Tratado de fisiología médica*. Mississippi, Estados Unidos: McGraw-Hill.
- Halberg, N., Wernstedt-Asterholm, I. & Scherer, P. E. (2008). The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinology metabolism clinics of north America*, 37(3), 753-768.
- Hsiao, T. J. & Lin, E. (2014). The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (*PPARG*) gene in relation to obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population. *Endocrine*, 48(3), 786-93.
- Hsueh, W. C., Cole, S. A., Shuldiner, A. R., Beamer, B. A., Blangero, J., Hixson, J. E.,... Mitchell, B. D. (2001). Interactions between variants in the beta3-adrenergic receptor and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 genes and obesity. *Diabetes care*, 24(4), 672-677.
- Huang, W. H., Hwang, L. C., Chan, H. L., Lin, H. Y. & Lin, Y. H. (2016). Study of seven single-nucleotide polymorphisms identified in East Asians for association with obesity in Taiwanese population. *British medical journal open*, 6, 1-6.
- Hume, G. E., Fowler, E. V., Griffiths, L. R., Doecke, J. D. & Radford-Smith, G. L. (2012). Common PPAR γ variants C161T and Pro12Ala are not associated with inflammatory bowel disease in an Australian cohort. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*, 21(4), 349-355.
- Ibrahim, M. M. (2010). Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity reviews*, 11(1), 11-18.

- Instituto Mexicano para la Competitividad A. C. (2015). Kilos de más, pesos de menos: los costos de la obesidad en México. Recuperado el 18 de agosto 2017 en: http://imco.org.mx/banner_es/kilos-de-mas-pesos-de-menos-obesidad-en-mexico/
- Instituto Nacional de Salud Pública. (2016). Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino 2016: Informe final de resultados.
- Jaworski, K., Sarkadi-Nagy, E., Duncan, R. E., Ahmadian, M. & Sul, H. S. (2007). Regulation of triglyceride metabolism. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *American journal of physiology: gastrointestinal and liver physiology*, 293(1), 1-4.
- Kahn, B. B. & Flier, J. S. (2000). Obesity and insulin resistance. *Journal of clinical investigation*, 106(4), 473-480.
- Karelis, A. D., St-Pierre, D. H., Conus, F., Rabasa-Lhoret, R., Poehlman, E. T. (2004). Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(6), 2569-2575.
- Katsuki, A., Sumida, Y., Urakawa, H., Gabazza, E.C., Murashima, S., Maruyama, N.,... Adachi, Y. (2003). Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes care*, 26(8), 2341-2344.
- Katsanis, N. (2004). The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Human molecular genetics*, 13, 65-71.
- Karp, G. (2014). *Biología celular y molecular*. U.S.A: McGraw-Hill.
- Kaydashev, I., Rasin, A., Shlykova, O., Gorbas, I., Smirnova I., Petrushov A. V. & Rasin, M. S. (2007). Frequency of Pro12Ala-polymorphism of the gene PPAR γ 2 in the Ukrainian population and its possible relation to the

development of the metabolic syndrome. *Cytology and genetics*, 41, 297-302.

Kershaw, E. E. & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89(6), 2548-2556.

Kim, J. Y., Van de Wall, E., Laplante, M., Azzara, A., Trujillo, M. E., Hofmann, S. M.,... Scherer, P. E. (2007). Obesity associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *Journal of clinical investigation*, 117(9), 2621-2637.

Kim, K., Lee, S. & Valentine, R. (2007). Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferative-activated receptor γ 2 gene with obesity and hypertension in Korean women. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 53, 239-246

Klug, W. S., Cummings, M. R., Spencer, C. A. & Palladino, M. A. (2013). *Conceptos de genética*. Madrid: Pearson education.

Kumar, Abbas, Aster, Robbins & Cotran. (2015). *Patología estructural y funcional*. Barcelona: Elsevier.

Kwon, M. J. & Park, J. H. (2008). Association study of the peroxisome proliferators-activated receptor γ 2 Pro12Ala polymorphism with diabetic nephropathy. *Korean diabetes journal*, 32(5), 399-401.

Lee, K. (2009). Metabolically obese but normal weight (MONW) and metabolically healthy but obese (MHO) phenotypes in Koreans: characteristics and health behaviors. *Asia pacific journal of clinical nutrition*, 18(2): 280-284.

Lehrke, M. & Lazar, M. A. (2005). The many faces of PPAR gamma. *Cell*, 123(6), 993-999.

- Li, A. & Meyre, D. (2012). Challenges in reproducibility of genetic association studies: lessons learned from the obesity field. *International journal of obesity*, 37(4), 559-567.
- Lisker, R., Zentella, A. & Grether, P. (2013). Introducción a la genética humana. Distrito Federal, México: El manual moderno.
- Longo, Fauci & Harrison. (2012). Principios de medicina interna. Ciudad de México, México: Mc Graw Hill.
- Mato, E. P., Pokam-Fosso, P. E., Atogho-Tiedeu, B., Jacques, J., Evehe, M. S., Djokam-Dadjeu, R.,... Mbanya, J. C. (2016). The Pro12Ala polymorphism in the PPAR- γ 2 gene is not associated to obesity and type 2 diabetes mellitus in Cameroonian population. *Biomed central obesity*, 3(26), 1-5.
- Marques-Vidal, P., Pécoud, A., Hayoz, D., Paccaud, F., Mooser, V., Waeber, G. & Vollenweider, P. (2008). Prevalence of normal weight obesity in Switzerland: effect of various definitions. *European journal of nutrition*, 47(5), 251-257.
- Marques-Vidal, P., Pécoud, A., Hayoz, D., Paccaud, F., Mooser, V., Waeber, G. & Vollenweider, P. (2010). Normal weight obesity: relationship with lipids, glycemic status, liver enzymes and inflammation. *Nutrition, metabolism & cardiovascular diseases*, 20(9), 669-675.
- Martínez-Gómez, L. E., Cruz, M., Martínez-Nava, G. A., Madrid-Marina, V., Parra, E., García-Mena, J.,... Burguete-García, A. I. (2011). A replication study of the *IRS1*, *CAPN10*, *TCF7L2*, and *PPARG* gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of México. *Annals of human genetics*, 75, 612-620.
- Megías, M., Molist, P. & Pombal M. A. (2016). *Atlas de histología animal y vegetal*. Recuperado de <https://mmegias.webs.uvigo.es/descargas/a-conectivo-adiposo.pdf>

- Mendivil, C. O. & Sierra, I. D. (2004). Avances en obesidad. *Revista de la facultad de medicina, Universidad nacional de Colombia*, 52(4), 270-286.
- Meirhaeghe, A., Fajas, L., Helbecque, N., Cottel, D., Auwerx, J., Deeb, S. S. & Amouyel, P. (2000). Impact of the peroxisome proliferator activated receptor gamma2 Pro12Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 24(2), 195-199.
- Meirhaeghe, A. & Amouyel, P. (2004). Impact of genetic variation of *PPARG*gamma in humans. *Molecular genetics metabolism*, 83(1-2), 93-102.
- Mirzaei, H., Akrami, S. M., Golmohammadi, T., Doosti, M., Heshmat, R., Nakhjavani, M. & Amiri, P. (2009). Polymorphism of Pro12Ala in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene in Iranian diabetic and obese subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*, 7(5), 453-458.
- Misra, A. & Vikram, N. K. (2003). Pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition*, 19(5), 457-466.
- Moreno, M. (2012). Definition and classification of obesity. *Revista medica clínica las Condes*, 23(2), 124-128.
- Mössner, R., Meyer, P., Jankowski, F., König, I. R., Krüger, U., Kammerer, S.,... Reich, K. (2007). Variations in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene and melanoma risk. *Cancer letters*, 246, 218-23.
- Muñoz, C., Pérez, R., Moreno, H., Calleros, E., Ballesteros, G., González, R. A. & Espinoza, J. (2016). Polymorphisms FTO rs9939609, PPARG rs1801282 and ADIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. *Genetics and molecular biology*, 39(4), 547-553.

- Narankiewicz, D. P. (2014). Caracterización de los fenotipos metabólicamente discordantes de la población adulta de Málaga. (Tesis Doctoral). Universidad de Málaga, España.
- O'Connell, J., Lynch, L., Cawood, T. J., Kwasnik, A., Nolan, N., Geoghegan, J.,... O'Shea, D. (2010). The relationship of omental and subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity. *Plos one*, 5(4), 1-9.
- Oliveros, E., Somers, V. K., Sochor, O., Goel, K. & López, F. (2014). The concept of normal weight obesity. *Progress in cardiovascular diseases*, 56(4), 426-433.
- Organización Mundial de la Salud. (2017). Obesidad y sobrepeso. Recuperado el 1 de Mayo del 2017 de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Organización para la cooperación y el desarrollo económicos (OCDE). Estadísticas de la OCDE sobre la salud 2014, México. Recuperado el 1 de Mayo del 2017 de: <http://www.oecd.org/els/health-systems/Briefing-Note-MEXICO-2014-in-Spanish.pdf>
- Ortega, F. B., Sui, X., Lavie, C. J. & Blair, S. N. (2016). Body mass index, the most widely used but also widely criticized index: Would a criterion standard measure of total body fat be a better predictor of cardiovascular disease mortality? *Mayo clinical proceedings*, 91(4), 443-455.
- Ortega-Melendez, A. I. (2016). Asociación de los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen *PPARα* con los fenotipos delgado metabólicamente obeso y obeso con riesgo a síndrome metabólico en mujeres y su potencial efecto en el tratamiento con fibratos. (Tesis de maestría). Universidad autónoma de Nuevo León, México.
- Pajunen, P., Kotronen, A., Korpi-Hyövälti, E., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Oksa, H., Niskanen, L.,... Peltonen, M. (2011). Metabolically healthy and

unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D survey. *BMC public health*, 11(754), 1-8.

Palmeros, C., Hurtado, J. M. & Torres, B. (2016). Obesity in Mexico. Ongoing programs. *Anales de la real academia nacional de farmacia*, 82(special issue), 55-63.

Pencina, M. J., Navar-Boggan, A. M., D'Agostino, R. B., Williams, K., Neely, B., Sniderman, A. D. & Peterson E. D. (2014). Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *The new England journal of medicine*, 370(15), 1422-1431.

Peralta, J. J., Gómez, J. H., Estrada, B., Karam, R. & Cruz, M. (2014). Genética de la obesidad infantil. *Revista médica del instituto mexicano del seguro social*, 52(1), 78-87.

Pérez, M. J., Cabrera, W., Varela, G. & Garaulet. (2010). Distribución regional de la grasa corporal. Uso de técnicas de imagen como herramienta de diagnóstico nutricional. *Nutrición hospitalaria*, 25(2), 207-223.

Pihlajamäki, J., Schwab, U., Kaminska, D., Agren, J., Kuusisto, J., Kolehmainen, M.,... Uusitupa, M. (2015). Dietary polyunsaturated fatty acids and Pro12Ala polymorphisms of PPARG regulate serum lipids through divergent pathways: a randomized crossover clinical trial. *Genes & nutrition*, 10(6).

Pineda-Belmontes, C. P., Hernández-Ramírez, R. U., Hernández-Alcaráz, C., Cebrián, M. E. & López-Carrillo, L. (2016). Polimorfismos genéticos de PPAR gamma, capacidad de metilación del arsénico y riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicana. *Salud pública de México*, 58(2), 220-227.

Pires, A., Castela, E., Sena, C. & Seíça, R. (2015). Obesity: Paradigm of endothelial dysfunction in pediatric age groups. *Acta médica Portuguesa*, 28(2), 233-239.

- Prakash, J., Srivastava, N., Awasthi, S., Agarwal, C., Natu, S., Raipal, N. & Mittal, B. (2012). Association of *PPAR γ* gene polymorphisms with obesity and obesity-associated phenotypes in North Indian population. *American journal of human biology*, 24(4), 454-459.
- Primeau, V., Coderre, L. & Karelis, A. D. (2010). Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *International journal of obesity*, 35, 971-981.
- Przeliorz, A. & Regulska, B. (2017). The role of macronutrient intake in reducing the risk of obesity and overweight among carriers of different polymorphisms of *FTO* gene. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 68(1), 5-13.
- Queiroz, E. M., Cândido, A. P., Castro, I. M., Bastos, A. Q., Machado-Coelho, G. L. & Freitas, R. N. (2015). *IGF2*, *LEPR*, *POMC*, *PPARG*, and *PPARGC1* gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents. *Brazilian journal of medical and biological research*, 48(7), 595-602.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. (1983). Secretaria de Salud. Recuperado el 1 de Mayo del 2017 de: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
- Reyes, M. (2012). Biological characteristics of the adipose tissue: adipocyte as an endocrine cell. *Revista médica clínica las Condes*, 23(2), 137-145.
- Rhee, E., Oh, K., Lee, W., Kim, S. Y., Oh, Baek, K. H.,... Kim, S. W. (2006). Effects of two common polymorphisms of peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene on metabolic syndrome. *Archives of medical research*, 37, 86-94.
- Rincón, A. I. (2016). Fisiopatología de la obesidad. (Tesis de Licenciatura). Universidad complutense de Madrid, España.

- Rivera, J. A., Velazco, A., Hernández, M., Aguilar, C. A., Vadillo, F. & Murayama, C. (Eds). (2013). *Obesidad en México: recomendaciones para una política de Estado*. México: Fomento editorial.
- Roberson, L. L., Aneni, E. C., Maziak, W., Agatston, A., Feldman, T. & Rouseff, M. (2014). Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype and its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality-a systematic review. *BMC Public health*, 14(14), 1-12.
- Romero-Corral, A., Somers, V. K., Sierra-Johnson, J., Korenfeld, Y., Boarin, S., Korinek, J.,... López-Jiménez, F. (2010). Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *European heart journal*, 31(6), 737-746.
- Rooki, H., Haerian, M. S., Azimzadeh, P., Ebrahimi, M., Mirhafez, R., Ferns, G.,... Zali, M. R. (2013). Distribution and genotype frequency of the C1431T and pro12ala polymorphisms of the peroxisome proliferator activator receptor gamma gene in an Iranian population. *Indian journal of human genetics*, 19(4), 423-430.
- Rosen, E. D., Walkey, C. J., Puigserver, P. & Spiegelman, B. M. (2000). Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes & development*, 14(11), 1293-1307.
- Rosales, R. Y. (2012). Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos; una revisión. *Nutrición hospitalaria*, 27(6), 1803-1809.
- Rosen, E. D. & Spiegelman, B. M. (2001). PPARgamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *Journal of biological chemistry*, 276(41), 37331-37334.
- Rosmond, R., Chagnon, M. & Bouchard, C. (2003). The Pro12Ala *PPAR γ 2* gene missense mutation is associated with obesity and insulin resistance in Swedish middle-aged men. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 19, 159-163.

- Rozman, C. & Farreras. (2012). *Medicina Interna* 17 ed. Barcelona, España: Elsevier.
- Ruderman, N., Chisholm, D., Pi-Sunyer, X. & Schneider, S. (1998). The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*, 47(5), 699-713.
- Rubin, S. (2012). *Patología: Fundamentos clínico patológicos en medicina*. 6ª ed. Barcelona, España: Wolterres Kluwer.
- Sakamoto, Y., Naka, A., Ohara, N., Kondo, K. & Iida, K. (2014). Daidzein regulates proinflammatory adipokines thereby improving obesity-related inflammation through PPAR γ . *Molecular nutrition and food research*, 58(4), 718-726.
- Saurab, S. & Batsis, J. (2016). Normal-Weight central obesity and mortality risk in older adults with coronary artery disease. *Mayo clinical proceedings*, 91(3), 343-51.
- Sevilla, S. D. (2007). Metodología de los estudios de asociación genética. *Genética e insuficiencia cardiaca*, 2(3), 111-114.
- Singh, K., Kumar, P., Mahalingam, K. (2016). Molecular genetics of human obesity: a comprehensive review. *Molecular biology and genetics*, x(x), 1-22.
- Srivastava, N., Lakhan, R. & Mittal, B. (2007). Pathophysiology and genetics of obesity. *Indian journal of experimental biology*, 45(11), 929-936.
- Stefan, N., Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Thamer, C., Rittig, K.,... Häring, H. U. (2008). Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Archives of internal medicine*, 168(15), 1609-1616.

- Stryjecki, C., Peralta, J., Alyass, A., Karam, R., Suárez, F. & Gomez, J. (2016). Association between *PPAR- γ 2* Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children. *Scientific reports*, 1-7.
- Stumvoll, M. & Häring, H. (2002). The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes*, 51(8), 2341-2347.
- Swarbrick, M. M., Chapman, C. M., McQuillan, B. M., Hung, J., Thompson, P. L. & Beilby, J. P. (2001). A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *European journal of endocrinology*, 144(3), 277–282.
- Tejero, M. E. (2008). Genética de la obesidad. *Boletín médico del hospital de México*, 65, 441-449.
- Valve, R., Sivenius, K., Miettinen, R., Pihlajamaki, J., Rissanen, A., Deeb, S. S.,... Laakso, M. (1999). Two polymorphisms in the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene are associated with severe overweight among obese women. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(10), 3708-3712.
- Vaccaro, O., Lapice, E., Monticelli, A., Giacchetti, M., Castaldo, I., Galasso, R.,... Coccozza, S. (2007). Pro12Ala polymorphism of the *PPAR γ 2* locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, 30(5), 1156-1161.
- Valenzuela, A. & Sanhueza, J. (2009). El tejido adiposo: algo más que un reservorio de energía. *Grasas y aceites*, 60(5), 437-450.
- Van Beekum, O., Fleskens, V. & Kalkhoven, E. (2009). Posttranslational modifications of *PPAR-gamma*: fine-tuning the metabolic master regulator. *Obesity*, 17(2), 213-219.

- Vázquez-Del Mercado, M., Guzmán-Ornelas, M. O., Corona-Meraz, F. I., Ríos-Ibarra, C. P., Reyes-Serratos, E. A., Castro-Albarrán, J.,... Navarro-Hernández, R. E. (2015). The 48Ser of *PPARGC1A* and 12Pro of *PPARG2* alleles are associated with reduction of metabolic risk factors even obesity in a Mexican-Mestizo population. *Biomedical research international*, 1-14.
- Velho, S., Paccaud, F., Waeber, G., Vollenweider, P. & Marques-Vidal, P. (2010). Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *European journal of clinical nutrition*, 64(10), 1043-1051.
- Visser, M. E., Kropman, E., Kranendonk, M. E., Koppen, A., Hamers, N., Stroes, E. S.,... Monajemi, H. (2011). Characterization of non-obese diabetic patients with marked insulin resistance identifies a novel familial partial lipodystrophy-associated *PPAR γ* mutation (Y151C). *Diabetologia*, 54(7), 1639-1644.
- Waku, T., Shiraki, T. & Oyama, T. (2009). Structural insight into *PPAR γ* activation through covalent modification with endogenous fatty acids. *Journal of molecular biology*, 385(1), 188-199.
- Wang, L. P., Zhao, L. R., Cui, H. W., Yan, M. R., Yang, L. & Su, X. L. (2012). Association between *PPAR γ 2* Pro12Ala polymorphism and myocardial infarction and obesity in Han Chinese in Hohhot China. *Genetic molecular research*, 11(3), 2929-2938.
- Wang, L., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E. M., Blunder, M., Liu, X., Clemens, M.,... Atanas, G. (2014). Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (*PPAR γ*): a review. *Biochemical pharmacology*, 92(1), 73-94.
- Wildman, R. P., Muntner, P., Reynolds, K., McGinn, A. P., Rajpathak, S., Wylie-Rosett, J., Sowers, M. R. (2008). The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor

clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Archives of internal medicine*, 168, 1617-1624

Wozniak, S. E., Gee, L. L., Wachtel, M. S & Frezza, E. E. (2009). Adipose tissue: the new endocrine organ? a review article. *Digestive disease and science*, 54(9), 1847-1856.

Yaffe, K., Kanaya, A. M., Lindquist, K., Hsueh, W. C., Cummings, S. R., Beamer, B.,... Harrys, T. (2008). PPAR γ pro12Ala genotype and risk of cognitive decline in elders. *Neurobiology of aging*, 29(1), 78-83.

Yan, J., Zhao, Y. & Zhao, B. (2013). Green tea catechins prevent obesity through modulation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Science China life sciences*, 56(9), 804-810.

Yang, J., Gong, H., Liu, W. & Tao, T. (2013). The association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with the metabolic characteristics in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *International journal of clinical and experimental pathology*, 6(9), 1894-1902.

Yao, Y. S., Li, J., Jin, Y. L., Chen, Y. & He, L. P. (2014). Association between *PPAR-gamma2* Pro12Ala polymorphism and obesity: a meta-analysis. *Molecular biology reports*, 42(6), 1029-1038.

Zahri, M. K., Apidi, E., Rohayu, I., Rohani, W., Aliya, I. & Atif, A. (2016). Contribution of the Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene in relation to obesity. *Meta gene*, 10, 39-44.

Zarebska, A., Jastrzebski, Z., Cieszczyk, P., Leonska-Duniec, A., Kotarska, K., Kaczmarczyk, M.,... Maciejewska-Karlowska, A. (2014). The Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene modifies the association of physical activity and body mass changes in polish women. *PPAR research*, 1-7.

Zhang, H. & Zhang, C. (2010). Adipose "talks" to distant organs to regulate insulin sensitivity and vascular function. *Obesity*, 18(11), 2071-2076.