

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**



TESIS

Polimorfismos en los genes *POMC* y *BDNF* asociados a fenotipos de obesidad en mujeres jóvenes de Monterrey, N.L.

Presentada por:

L.B.G. Adriana Estefanía Rodríguez Pérez

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

SEPTIEMBRE 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO



TESIS

POLIMORFISMOS EN LOS GENES *POMC* Y *BDNF* ASOCIADOS A FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES JOVENES DE MONTERREY, N.L.

Presenta:

L.B.G. ADRIANA ESTEFANÍA RODRÍGUEZ PÉREZ

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

SEPTIEMBRE 2020

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**



**POLIMORFISMOS EN LOS GENES *POMC* Y *BDNF* ASOCIADOS A
FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES JOVENES DE MONTERREY, N.L.**

PRESENTA

L.B.G. ADRIANA ESTEFANÌA RODRÌGUEZ PÈREZ

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

DIRECTOR

Dr. ZACARIÀS JIMÈNEZ SALAS

CO-DIRECTORA

Dra. ESTHER ALHELÌ HERNÀNDEZ TOBIÀS

MONTERREY, NUEVO LEÓN

SEPTIEMBRE, 2020

APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA

POLIMORFISMOS EN LOS GENES *POMC* Y *BDNF* ASOCIADOS A FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES JOVENES DE MONTERREY, N.L.

Dr. Zacarías Jiménez Salas

Presidente

Dra. Esther Alhelí Hernández Tobías

Secretario

Dr. Isaias Balderas Rentería

Vocal

Dra. Blanca Edelia González Martínez

Subdirección de Investigación, Innovación y Posgrado

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El comité de evaluación de tesis **APROBÓ** la tesis titulada “**POLIMORFISMOS EN LOS GENES *POMC* Y *BDNF* ASOCIADOS A FENOTIPOS DE OBESIDAD EN MUJERES JOVENES DE MONTERREY, N.L.**” presentada por la L.B.G. Adriana Estefanía Rodríguez Pérez, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Dra. Esther Alhelí Hernández Tobías

Presidente

Dr. Zacarías Jiménez Salas

Secretario

Dr. Isaias Balderas Rentería

Vocal

DRA. EN C. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN, UANL
PRESENTE. -

Por medio de la presente le comunicamos que se ha concluido con la dirección y codirección de la tesis titulada “Polimorfismos en los genes POMC y BDNF asociados a fenotipos de obesidad en mujeres jóvenes de Monterrey, N.L.” presentada por la L.B.G. Adriana Estefanía Rodríguez Pérez con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

“Alere Flammam Veritatis”

Monterrey, Nuevo León a 17 de septiembre de 2020.

Dr. Zacarías Jiménez Salas

Director

Dra. Esther Alhelí Hernández Tobías

Co-directora

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo brindado a todas las personas e instituciones que hicieron posible la realización de este proyecto.

Agradezco en primer lugar, a mi director de tesis, el Doctor Zacarías Jiménez Salas, quien siempre me brindó el apoyo y guía necesarios para el desarrollo del proyecto y el desarrollo integral como profesionista de las ciencias. Agradezco particularmente la confianza que depositó en mi al ponerme al frente del laboratorio y darme la oportunidad de desarrollarme como guía y mentora de mis compañeras en el laboratorio.

Agradezco también a la Doctora Esther Alhelí Hernández Tobías, quien me ha apoyado siempre en la realización del proyecto y siempre se mostró accesible y dispuesta a compartir sus conocimientos conmigo y con todos los estudiantes que le mostraron su interés por aprender de ciencia.

Agradezco también a mis compañeros de equipo en el laboratorio de Genética y Biología Molecular del CINSP quienes siempre se mostraron dispuestos a colaborar conmigo. Juntos hemos pasado por muchas situaciones tanto en el ámbito profesional como en el ámbito personal y los considero a todos ellos grandes amigos. Los que estuvieron antes, las que estuvieron conmigo y las que se quedan después de mí. Gracias Israel Guerrero, Ana Sagastegui, Ilse de León, Karla Narce, Rosy Pizaña, Dámaris Bustamante y Diana Gual.

Agradezco también a mis compañeros de maestría. Juntos pasamos por mucho y siempre pudimos confiar los unos en los otros para reforzar los conocimientos o aclarar las dudas de nuestras distintas especialidades. Además de ello, agradezco poder contar con su amistad. Gracias Lorena Ibarra, Maricela Villarreal, Aleida Guzmán, Lariza Torres, Lucía Cervantes, Erick Bañuelos, Dámaris González e Itzel Peña.

También le agradezco su apoyo al doctor Erik Ramírez López, quien siempre tuvo la disposición de apoyar a todos los estudiantes que trabajamos con él.

Tengo que agradecer especialmente a los profesores que me apoyaron cuando más lo necesité. La Doctora Blanca Edelia González Martínez y mi tutor, el Doctor Heriberto Castro García, quienes me apoyaron con los asuntos personales que se presentaron a lo largo de la maestría.

Agradezco también a todos los profesores que me brindaron sus conocimientos durante los cursos de la maestría.

Agradezco a los colaboradores del laboratorio en el INMEGEN en la Ciudad de México y especialmente a los estudiantes que trabajaron previamente con ellos e hicieron posible parte de la realización del proyecto.

Agradezco a la Facultad de Salud Pública y Nutrición y a la Universidad Autónoma de Nuevo León por acogerme como estudiante durante la realización de mi maestría.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo brindado para la realización de mis estudios.

Agradezco infinitamente a mi familia y amigos por su enorme apoyo para que yo pudiera realizar mi trabajo.

Y finalmente, me queda agradecerle a la persona que he sido en el pasado, que a pesar de que tuvo muchos contratiempos y situaciones especiales no quitó la vista del objetivo ni dejó de cumplir con todas sus responsabilidades y obligaciones y es por eso por lo que este trabajo pudo ser concluido exitosamente.

DEDICATORIA

A mis padres, Rosa Adriana Pérez Benavides y Juan Enrique Rodríguez Vela,
gracias por todo lo que han dado, los amo.

CONTENIDO

RESUMEN	18
ABSTRACT	19
1. INTRODUCCIÓN	20
2. ANTECEDENTES	21
2.1. La problemática de la obesidad	21
2.2. Tejido adiposo	22
2.3. Clasificación de la obesidad	24
2.4. Comorbilidades asociadas a la obesidad	26
2.5. Componente genético de la obesidad	28
2.6. Factor neurotrófico derivado del cerebro (<i>BDNF</i>)	30
2.6.1. Relación de los polimorfismos de <i>BDNF</i> y la obesidad	30
2.6.2. rs6265	32
2.6.3. rs79341652	32
2.7. Proopiomelanocortina (<i>POMC</i>)	33
2.7.1. Relación de los polimorfismos de <i>POMC</i> y la obesidad	35
2.7.2. rs6713532	35
2.8. Planteamiento del problema	36
3. JUSTIFICACIÓN	38
4. HIPÓTESIS	39
5. OBJETIVOS	39
5.1. Objetivo general	39

5.2. Objetivos específicos	39
6. MATERIALES Y MÉTODOS	40
6.1. Materiales	40
6.2. Métodos	40
6.2.1. Diseño del estudio	40
6.2.2. Estrategia general de trabajo	41
6.2.3. Características de la base de datos: procedimientos para su obtención	42
6.2.3.1. Obtención de la información	42
6.2.3.2. Antropometría y composición corporal	43
6.2.3.3. Obtención de sangre periférica	44
6.2.3.4. Análisis bioquímico	44
6.2.3.5. Caracterización genotípica	44
6.2.3.6. Clasificación en fenotipos de obesidad	46
6.2.3.7. Frecuencias genotípicas y alélicas	48
6.2.3.8. Asociación de las variables	48
6.2.3.9 Plan de análisis Estadístico	49
7. RESULTADOS	50
7.1. Características generales de la población	50
7.2. Fenotipos de obesidad presentes en la población	51
7.3. Características generales de la población por fenotipos de obesidad	52
7.3.1. Características generales de los fenotipos con IMC <25	52
7.3.2. Características generales de los fenotipos con IMC \geq 25	53

7.4. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de estudio en la población_____	54
7.5. Distribución genotípica y alélica en los 5 fenotipos de obesidad presentes en la población _____	55
7.6. Análisis de asociación de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen <i>BDNF</i> y rs6713532 del gen <i>POMC</i> con los fenotipos de obesidad en la población _____	56
7.6.1. Análisis de asociación en los diferentes fenotipos de obesidad__	56
7.6.2. Análisis de asociación en fenotipos de obesidad con IMC menor a 25 kg/m ² _____	58
7.6.3. Análisis de asociación en fenotipos de obesidad con IMC mayor o igual a 25 kg/m ² _____	59
7.6.4. Análisis de asociación en fenotipos sanos y enfermos_____	60
7.7. Asociación entre los polimorfismos y las variables de estudio_____	62
8. DISCUSIÓN_____	75
9. CONCLUSIONES _____	81
10. REFERENCIAS_____	82
11. ANEXOS _____	99

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I	Puntos de corte para la clasificación de acuerdo con el IMC. _____	24
Tabla II	Características de los polimorfismos de estudio y las sondas utilizadas para su genotipificación en la población. _____	45
Tabla III	Factores de riesgo para Síndrome metabólico, puntos de corte para mujeres. _____	48
Tabla IV	Características generales, antropométricas, bioquímicas y de composición corporal de la población. _____	51
Tabla V	Distribución de la población en los diferentes fenotipos de obesidad. _____	52
Tabla VI	Características generales de la población en los fenotipos de obesidad con IMC <25 kg/m ² _____	53
Tabla VII	Características generales de la población en los fenotipos de obesidad que corresponden a la categoría de sobrepeso y obesidad _____	54
Tabla VIII	Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de los genes <i>BDNF</i> y <i>POMC</i> en la población de estudio _____	55
Tabla IX	Porcentajes genotípicos del polimorfismo rs6265 distribuidos en los cinco fenotipos de obesidad presentes en la población. _____	56
Tabla X	Tabla de recuento y asociación de frecuencias de las distribuciones genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 en la población de estudio. _____	57
Tabla XI	Análisis de frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 presentes en los fenotipos de estudio con IMC <25 kg/m ² _____	58
Tabla XII	Análisis de frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 presentes en los fenotipos de estudios con IMC ≥25 kg/m ² _____	59
Tabla XIII	Análisis de frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 presentes en la población agrupada por factor de riesgo. _____	60
Tabla XIV	Análisis de frecuencias de distribución genotípica de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 presentes en la población agrupada por factor de riesgo bajo el modelo de herencia dominante. _____	61

Tabla XV	Análisis de frecuencias de distribución genotípica de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 presentes en la población agrupada por factor de riesgo bajo el modelo de herencia recesivo_____	62
Tabla XVI	Regresión lineal entre el polimorfismo rs6265 del gen <i>BDNF</i> y las características clínicas de la población_____	63
Tabla XVII	Regresión lineal entre el polimorfismo rs6265 del gen <i>BDNF</i> y las características antropométricas y de composición corporal de la población_____	64
Tabla XVIII	Regresión lineal entre el polimorfismo rs6265 del gen <i>BDNF</i> y las características bioquímicas de la población_____	66
Tabla XIX	Regresión lineal entre el polimorfismo rs7934165 del gen <i>BDNF</i> y las características clínicas de la población. _____	67
Tabla XX	Regresión lineal entre el polimorfismo rs7934165 del gen <i>BDNF</i> y las características antropométricas y de composición corporal de la población_____	68
Tabla XXI	Regresión lineal entre el polimorfismo rs7934165 del gen <i>BDNF</i> y las características bioquímicas de la población_____	70
Tabla XXII	Regresión lineal entre el polimorfismo rs6713532 del gen <i>POMC</i> y las características clínicas de la población_____	71
Tabla XXIII	Regresión lineal entre el polimorfismo rs6713532 del gen <i>POMC</i> y las características antropométricas y de composición corporal de la población_____	72
Tabla XXIV	Regresión lineal entre el polimorfismo rs6713532 del gen <i>POMC</i> y las características bioquímicas de la población. _____	74

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Esquema general de trabajo_____	42
Figura 2	Clasificación de fenotipos de obesidad propuesta por De Lorenzo y colaboradores (2016) _____	47

ABREVIATURAS

HDL = Lipoproteína de alta densidad

HWR = Hip Waist Ratio (índice cintura cadera)

ICC = Índice Cintura-Cadera

IMC = Índice de Masa Corporal

LDL = Lipoproteína de baja densidad

MHO = Metabolically Healthy Obese (Sujeto con obesidad metabólicamente sano)

MONW = Metabolically Obese Normal Weight (Peso normal metabólicamente obeso)

MUO = Metabolically Unhealthy Obese (Sujeto con obesidad metabólicamente enfermo)

NWL = Normal Weight Lean (Peso normal magro)

NWO = Normal Weight Obese (Peso normal con obesidad)

OMS = Organización Mundial de la Salud

BDNF = Factor Neurotrófico Derivado de Cerebro

POMC = Proopiomelanocortina

HWE = Equilibrio de Hardy-Weinberg

MAF= Frecuencia del Alelo Menor

SNPs= Polimorfismos de un solo nucleótido

MCP1= proteína quimio atrayente de monocitos

IL= Interleucina

MC4R= Receptor de melanocortina 4

LEPR= Receptor de leptina

TNF α = Factor de necrosis tumoral

Ang-II= Angiotensina II

TGF β = Factor de crecimiento transformante beta

IRS-1= Receptor del sustrato de insulina 1

OPS= Organización Panamericana de la Salud

NGF= Factor de Crecimiento Nervioso

NTS= Núcleo del tracto solitario

ACTH= Hormona adrenocorticotropa

α -MSH= Hormona estimulante de alfa melanocitos

PCR= Reacción en cadena de la polimerasa

DXA= Absorciometría dual de rayos X

RESUMEN

Título del proyecto: Polimorfismos en los genes *POMC* y *BDNF* asociados a fenotipos de obesidad en mujeres jóvenes de Monterrey, N. L.

Introducción Los genes *BDNF* y *POMC* sintetizan proteínas que forman parte de la vía de señalización de la saciedad leptina-melanocortina. Existen polimorfismos de estos genes que influyen en el desarrollo de la obesidad, como el rs6265, rs7934165 y rs6713532 y que afectan a la población a nivel mundial. Sin embargo, es preciso saber si hay asociación de estos polimorfismos con el desarrollo de fenotipos de obesidad en población mexicana.

Objetivo: Evaluar la asociación de los polimorfismos rs6713532 del gen *POMC*, rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* con las características antropométricas, bioquímicas, de composición corporal y fenotipos de obesidad en mujeres jóvenes de Monterrey, Nuevo León.

Metodología: A partir de una base de datos de 206 mujeres de entre 18 y 50 años, residentes en Monterrey, se seleccionaron 167 que cumplieron con los criterios de inclusión, se les clasificó en cinco diferentes fenotipos de obesidad, sanos y metabólicamente enfermos. Se identificaron las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532. Se realizó la prueba de equilibrio de Hardy Weinberg (HWE) y análisis estadísticos paramétricos para determinar las diferencias en la distribución de las frecuencias como χ^2 , T de student y ANOVA.

Resultados: La población estudiada tenía una edad promedio de 27 años y el IMC de 25 kg/m², así como un porcentaje de grasa corporal de 38.65%. De acuerdo con las frecuencias genéticas para rs6265, rs793416 (*BDNF*) y rs6713532 (*POMC*), se encontraron diferencias significativas en la distribución de los fenotipos sanos y enfermos para el rs6265 ($p=0.007768$) y rs6713532 ($p=0.034062$) utilizando el modelo de herencia recesivo. Además, de manera individual, el polimorfismo rs6265 se asoció con la presión diastólica, la circunferencia de cadera, el porcentaje de grasa en región troncal y el porcentaje de grasa en región androide. Así mismo, el polimorfismo rs7934165 se asoció con la circunferencia de cadera, el índice cintura-cadera y el porcentaje de grasa en región troncal. Finalmente se encontró una asociación entre el polimorfismo rs6713532 y la estatura en la población estudiada.

Conclusiones: La presente investigación sugiere que los polimorfismos rs6265, rs6713532 y rs7934165 están relacionados con fenotipos de obesidad en mujeres jóvenes de Monterrey, Nuevo León.

ABSTRACT

Title of the project: Polymorphisms in the *POMC* and *BDNF* genes associated with obesity phenotypes in young women from Monterrey, N. L.

Introduction *BDNF* and *POMC* genes synthesize proteins that are part of the leptin-melanocortin signaling satiety pathway. It is thought that polymorphisms in these genes (rs6265, rs7934165 and rs6713532) influence in the development of obesity and may affect worldwide population. However, there is not enough evidence of the association of these polymorphisms and obesity phenotypes in the Mexican population.

Objective Evaluate the association between *POMC*-rs6713532 and *BDNF*-rs6265, and rs7934165 gene polymorphisms with anthropometric and biochemical parameters, body composition and obesity phenotypes in young women from Monterrey, Nuevo Leon.

Methods From a database of 206 women ranging from 18 to 50 years of age, residents of Monterrey, we select 167 eligible subjects who met the inclusion criteria and were classified in five obesity phenotypes either healthy or metabolically ill. Genotypical and allelic frequencies of rs6265, rs7934165 and rs6713532 were identified. Additionally, the Hardy Weinberg equilibrium (HWE) test was performed along with statistical parametric tests to determine genetic differences among groups such as X^2 , t-test and ANOVA.

Results: The average age of the studied population was 27 years, the BMI of 25 kg/m², and body fat percentage of 38.65%. Genetic frequencies of rs6265, rs7934165 (*BDNF*) and rs6713532 (*POMC*) were different among groups using the recessive inherited model. Besides, the rs6265 polymorphism was associated to diastolic pressure, hip circumference, fat percentage in the trunk region and fat percentage in the android region. Similarly, rs7934165 polymorphism was associated to hip circumference, waist-hip index, and fat percentage in the trunk region. Furthermore, rs6713532 polymorphism was associated to height in the studied population.

Conclusions: The present investigation suggests that the rs6265, rs6713532 and rs7934165 polymorphisms are related to obesity phenotypes in young women from Monterrey, Mexico.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, la obesidad es un problema de salud muy serio en el mundo, especialmente en México ya que la prevalencia actual supera la tercera parte de la población y las tendencias continúan al alza.

La obesidad es una condición de causa multifactorial y poligénica, siendo uno de los factores más importantes la variabilidad genética entre los individuos y poblaciones. Al ser una condición poligénica, se han postulado a diversos genes en relación con la obesidad, sin embargo, son de gran interés, dos genes cuyos productos proteicos impactan la homeóstasis energética. El gen *POMC*, que codifica para proopiomelanocortina y el gen *BDNF*, para el factor neurotrófico derivado del cerebro. Estas proteínas, actúan como señalizadores a nivel neuronal y participan activamente en una de las vías de saciedad. Entonces, la variabilidad en estos genes trae consigo alteraciones complejas en la regulación metabólica del organismo. Estos cobran gran interés en el área de la nutrición ya que, al elucidar su asociación con la obesidad y la distribución de sus genotipos en la población, podría brindar información relevante para el desarrollo de patrones de alimentación personalizados que consideren la vía afectada (saciedad).

En este trabajo se busca determinar si existe relación entre tres polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en los genes *POMC* y *BDNF* con los fenotipos de obesidad. De esta manera, se pretende incrementar el conocimiento que se tiene sobre los efectos de los SNPs de interés en mujeres jóvenes de Monterrey, Nuevo León.

2. ANTECEDENTES

2.1. La problemática de la obesidad

La prevalencia de la obesidad en México ha aumentado consistentemente desde la década de 1980; actualmente esta condición afecta a más del 30% de la población adulta. De continuar esta tendencia, las proyecciones indican que para el año 2050, la proporción de hombres y mujeres con obesidad en México se ubicará alrededor del 54% y 37%, respectivamente y cada vez más gente padecerá de obesidad (no solo sobrepeso). Este aumento estimado en la tasa de obesidad en la población se atribuye al incremento en el consumo de alimentos densamente calóricos y un estilo de vida sedentario (DiBonaventura, *et al.*, 2018).

El origen multifactorial de la obesidad involucra factores genéticos, socioeconómicos y de estilo de vida, siendo este último tipo de factor los que contribuyen en mayor medida al actual incremento del padecimiento. Llevar un estilo de vida sedentario, una dieta inadecuada, la falta de sueño, el estrés y las alteraciones en la microbiota intestinal, los cuales se engloban dentro del estilo de vida, están relacionados al desarrollo de la obesidad y el sobrepeso (Martínez, Jiménez, González y Ortega, 2017).

La investigación de los genes relacionados con la obesidad ha adquirido un gran auge a partir de la utilización de estudios de asociación de genoma completo (GWAS); esta fase en la investigación se deriva de estudios genéticos sobre obesidad monogénica, que prestan especial atención a la vía leptina-melanocortina como un regulador clave de la ingesta energética. Existen varios genes involucrados en la obesidad poligénica que se encuentran dentro o en la periferia de loci y que han sido asociados con características relacionadas a obesidad por medio de estudios GWAS, entre estos genes se incluyen *MC4R*, *BDNF*, *PCSK1*, *POMC*, *SH2B1*, *LEPR*, y *NTRK2*. En este sentido, el riesgo

genético de obesidad abarca el efecto aditivo de varios loci, de los cuales cada uno contribuye con una pequeña parte del riesgo total (Goodarzi, 2018).

2.2. Tejido adiposo

La obesidad es el resultado de la expansión del tejido adiposo mediante la hipertrofia y/o la hiperplasia de adipocitos y preadipocitos, afectando también a células vasculares del estroma y células madre. El tejido adiposo es un tejido conectivo laxo que se compone principalmente de adipocitos, pero también contiene fibroblastos y células del sistema inmune. Los adipocitos tienen un papel importante en el control de la homeostasis energética. Además de su importante rol en el almacenamiento y proveimiento de energía, secretan hormonas y lípidos que en conjunción regulan otros tejidos. (Riley y Saltiel, 2017)

Hay varios tipos de tejido adiposo que son morfológica, anatómica y fisiológicamente distintos, entre ellos destacan: el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo. El tejido adiposo blanco es la clase más abundante en la mayoría de los organismos y tienen un papel crucial para el almacén de energía; este tejido ha sido caracterizado como un órgano endócrino, el cuál controla un amplio rango de funciones biológicas. (Luo y Liu, 2016). El tejido adiposo blanco también actúa como aislante térmico y, por ende, regulador de la temperatura corporal, así como protector para órganos vitales. Además del almacenamiento de energía y la producción de calor, el tejido adiposo secreta un amplio rango de citocinas llamadas adipocinas. Entre éstas se incluyen la proteína quimio atrayente de monocitos 1 (MCP-1), interleucinas (IL)-8, IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), e IL-10 citocina antiinflamatoria (Jayarathne *et al.*, 2017).

El tejido adiposo también produce hormonas como la angiotensina (Ang-II), la cual es reguladora de la presión sanguínea y el balance de fluidos. Otras proteínas derivadas del tejido adiposo controlan la homeóstasis energética (leptina), la homeóstasis de glucosa (adiponectina y visfatina), la regulación inmunológica (resistina), la angiogénesis y la contractilidad cardíaca (apelina)

(Riley y Saltiel, 2017). En personas sanas y delgadas los adipocitos son de tamaño pequeño, son sensibles a la insulina y secretan principalmente mediadores antiinflamatorios como la adiponectina, IL-10, IL-4, IL-13, el receptor antagonista de IL-1 (IL-1Ra), apelina y factor de crecimiento transformante beta (TGF β). (Farkas, Gorgey, Dolbow, Berg y Gater , 2018)

En contraste, en la obesidad, los adipocitos tienen un tamaño grande y el tejido adiposo de sujetos con obesidad está infiltrado por macrófagos proinflamatorios M1, además de segregar citocinas como TNF- α , IL-6, visfatina, leptina, MCP-1, Ang-II e inhibidor del activador de plasminógeno. Como la mayoría de estos compuestos son proinflamatorios, el tejido adiposo en los pacientes con obesidad generalmente suele denominarse inflamado. En consecuencia, la inflamación de bajo grado del tejido adiposo es una característica de la patofisiología de la obesidad y se asocia fuertemente con alteraciones significativas en el perfil de adipocinas secretadas (Jayarathne *et al.*, 2017).

La etiología de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad está ligada con dislipidemia, la cual es provocada parcialmente por la secreción aumentada de ácidos grasos libres por los adipocitos; como se observa en estudios clínicos que comparan mujeres con obesidad y mujeres delgadas. Además, la producción excesiva de adipocinas proinflamatorias por el tejido adiposo obeso también causa resistencia a insulina al inhibir la vía de señalización de la insulina o indirectamente a través de la activación de las vías de inflamación. Como ejemplo, el TNF- α , que se secreta por macrófagos del tejido adiposo, se involucra directamente en la resistencia a la insulina a través de la fosforilación del receptor del sustrato de insulina (IRS)-1. El TNF- α también altera la diferenciación de adipocitos y el metabolismo de lípidos, lo que contribuye indirectamente a la resistencia a la insulina. El grupo de Weyer y colaboradores (2001) junto con el grupo de Arita y colaboradores (1999) han demostrado que los niveles plasmáticos de adiponectina están disminuidos en individuos con obesidad y se correlacionan inversamente con el grado de resistencia a la insulina y la

hiperinsulinemia. Lo anterior sugiere que el grado bajo de inflamación crónica se relaciona con la patogénesis de la obesidad (Jayarathne *et al.*, 2017).

2.3. Clasificación de la obesidad

Existe una clasificación del estado de salud de acuerdo con la relación del peso sobre la estatura, el índice de masa corporal (IMC). Los puntos de corte han sido establecidos por la Organización Mundial de la Salud y se muestran en la tabla I (OMS, 2018). Esta clasificación sirve como instrumento para la determinación de los posibles riesgos a los que puede estar expuesto un individuo, así como también para el análisis de los posibles fenotipos de obesidad en los que puede ser clasificado.

Tabla I. Puntos de corte para la clasificación de acuerdo con el IMC.

IMC (Kg/m²)	Clasificación
25.0-29.9	Sobrepeso
30.0-34.9	Obesidad grado I
35.0-39.9	Obesidad grado II
≥40	Obesidad grado III

Los individuos que padecen obesidad son diferentes tanto en la cantidad de masa grasa en exceso como por la distribución regional de la grasa del cuerpo, lo cual se puede determinar mediante el Índice Cintura-Cadera. La distribución de grasa afecta el riesgo asociado con la obesidad; por esta razón es importante distinguir entre aquellos que tienen un mayor riesgo como resultado de la distribución de grasa con patrón androide y aquellos con un menor riesgo, con una distribución de grasa ginoide, en la cual la grasa se distribuye más uniformemente de forma periférica en todo el cuerpo.

Para un diagnóstico más preciso de obesidad y los riesgos añadidos, existe una clasificación propuesta por De Lorenzo y colaboradores que se realiza en función del IMC, el porcentaje de grasa corporal y el número de factores de riesgo metabólicos en un individuo. A partir de esta clasificación se obtienen dos grupos generales de fenotipos, los fenotipos sanos (NWL, MHO) y fenotipos en riesgo (NWO, MONW y MUO) (De Lorenzo *et al.*, 2016).

El fenotipo de peso normal con obesidad (NWO, del inglés *Normal Weight Obesity*) es una condición en la que se tiene un IMC adecuado, pero con un porcentaje de grasa incrementado y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles. Las personas con este fenotipo son proclives a desarrollar algunas condiciones de salud como un estado proinflamatorio de grado bajo, alto estrés oxidativo, resistencia a la insulina y dislipidemia, condiciones que a su vez provocan que exista un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y eventos cardiovasculares con resultados letales. Algunos estudios de nutrigenética sugieren que el fenotipo NWO interfiere en la relación entre los polimorfismos genéticos y la salud. (Franco, Morais y Cominetti, 2016).

En el estudio conducido por Kang y colaboradores (2014), se demostró que los sujetos con NWO tienen mayores niveles de presión arterial, glucosa en ayunas y un perfil lipídico afectado comparado con los individuos sanos con peso y porcentaje de grasa corporal normal (NWL, del inglés *Normal Weight Lean*).

Los sujetos metabólicamente obesos con peso normal (NWMO, del inglés *Normal Weight Metabolically Obese*) fueron descritos Ruderman y colaboradores (1998), y describe una clasificación de personas con peso e IMC normal pero que presentan una serie de características metabólicas que incrementan su riesgo de padecer síndrome metabólico. Las mujeres con NWMO presentan alteraciones metabólicas presentes en pacientes con obesidad y se caracterizan por tener una cantidad alta de grasa visceral, bajo IMC, alta cantidad de masa grasa, poca masa magra, baja sensibilidad a insulina, altas concentraciones de triglicéridos,

enfermedades crónico-degenerativas prematuras y enfermedad hepática (De Lorenzo *et al.*, 2016).

El grupo de sujetos con obesidad y metabólicamente sanos (MHO, del inglés *Metabolically Healthy Obese*) refiere a individuos que presentan un fenotipo de obesidad, pero no presentan ninguna anormalidad metabólica. Los individuos con MHO, tienen un perfil metabólico que se caracteriza por tener una alta sensibilidad a la insulina, un perfil de lípidos favorable y no presentar signos de hipertensión a pesar de presentar un exceso de grasa corporal (De Lorenzo *et al.*, 2016).

De acuerdo con lo establecido por Karelis y colaboradores (2004), los criterios de selección para clasificar a un individuo como metabólicamente obeso son: triglicéridos ≥ 1.7 mmol/L, colesterol total ≥ 5.2 mmol/L, colesterol HDL ≤ 1.3 mmol/L y colesterol LDL ≥ 2.6 mmol/L. De otro estudio, conducido por Brochu y colaboradores (2001) se establece que para el criterio de sensibilidad a insulina HOMA debe ser ≥ 1.95 . La clasificación del individuo como obeso metabólicamente sano se puede hacer cuando se cumplen cuatro de los cinco criterios establecidos.

Los individuos con obesidad metabólicamente enfermos (MUO, del inglés *Metabolically Unhealth Obese*) entran en una clasificación que se conoce también como sujetos con obesidad en riesgo y se caracterizan por presentar un IMC ≥ 30 kg/m², un porcentaje de grasa corporal $\geq 30\%$ y una alta cantidad de grasa visceral, altamente relacionada al desarrollo de síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (De Lorenzo *et al.*, 2016).

2.4. Comorbilidades asociadas a la obesidad

Entre las enfermedades crónicas no transmisibles, la diabetes y la hipertensión son la principal causa de mortalidad a nivel mundial. Las cifras estadísticas señalan que, en 2012, estas enfermedades fueron la causa del 82% de las

muerres prematuras y del 68% de las muerres en general. Revisando factores socioeconómicos, se encuentra que, del total de decesos causados por estas enfermedades, tres cuartas partes ocurrieron en países de ingresos bajos y medios. (Alcalde-Rabanal, Orozco-Núñez, Espinosa-Henao, Arredondo-López, y Alcayde-Barranco, 2018).

Adicionalmente, se sabe que las cifras de la obesidad se duplicaron en las últimas tres décadas. En 2014 la prevalencia de la obesidad era de 10% en hombres y 14% en mujeres y en ese año, la prevalencia de la hipertensión era de 22% y la de diabetes 10%. En respuesta al incremento en la prevalencia de estas enfermedades crónicas no transmisibles y su impacto en el sistema de salud y el desarrollo socioeconómico de las naciones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de Salud (OPS) han considerado a la obesidad como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria del corazón y accidentes cerebro vasculares, así como de algunos tipos de cáncer endometrio, mama y colon (Alcalde-Rabanal, et. al., 2018).

Las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo 2, enfermedades respiratorias y el cáncer son cuatro de los principales problemas de salud pública a nivel mundial (Medina, Tolentino-Mayo, López-Ridaura, y Barquera, 2017).

El exceso de peso también se asocia con una variedad de complicaciones relacionadas con síntomas psicosociales y cuestiones relacionados al trabajo. Las investigaciones sugieren que existe asociación entre el incremento del IMC y sufrir de dolor articular, así como de desórdenes relacionados con las articulaciones como la osteoartritis. La obesidad también se ha asociado con mayores tasas de fatiga y desórdenes del sueño. En el área psicosocial, las personas que padecen obesidad tienen un mayor riesgo de padecer algunas enfermedades psiquiátricas, siendo la más notable la depresión, mientras que se ha reportado que los individuos con sobrepeso y obesidad poseen una calidad de vida menor en comparación a las personas que tienen un peso normal. Además, existen asociaciones a nivel internacional entre la obesidad y las

limitaciones en algunos aspectos de la productividad laboral, siendo que a mayor IMC hay más ausentismo (DiBonaventura *et al.*, 2018).

2.5. Componente genético de la obesidad

A través del análisis de un gran número de estudios de asociación del genoma completo, estudios de transferibilidad, y estudios de genes candidatos llevados a cabo en diversas poblaciones alrededor del mundo, se han identificado variantes genéticas asociadas con la obesidad común. La evidencia obtenida a través de ellos sugiere que estas variantes interactúan con múltiples factores ambientales e incrementan la susceptibilidad a padecer esta compleja enfermedad metabólica (Castillo, Orlando y Garver, 2017).

A la fecha, se han encontrado aproximadamente 140 genes con susceptibilidad a obesidad asociados con medidas de adiposidad (IMC, grasa corporal y/o circunferencia de cintura) y actualmente se está haciendo progreso para definir la patofisiología de la obesidad humana (Kaur, de Souza, Gibson y Meyre, 2017). La epidemia de la obesidad es una manifestación reciente que ha ocurrido durante las últimas décadas y no todos los individuos o poblaciones son afectados de manera adversa, esto sugiere que existen diferencias basadas en la variabilidad genética y la interacción con factores ambientales. (Pigeyre, Yazdi, Kaur y Meyre, 2016).

La combinación de factores ambientales que conforman el ambiente obesogénico incluye aspectos tales como los nutrientes provenientes de la dieta, la edad, el género, la etnicidad, las horas de sueño, cantidad de actividad física, comportamiento sedentario, estrés, hábitos de fumar, hábitos de consumo de alcohol, uso de medicamentos y depresión. Generalmente se acepta que, de estos factores, la causa principal de la susceptibilidad a la obesidad es la serie de interacciones entre los genes y nutrientes. (Pigeyre, *et al.*, 2016). El papel preponderante de estas interacciones genes-nutrientes en la promoción de la

obesidad y otras enfermedades metabólicas complejas y la creciente preocupación por la gravedad de estas enfermedades se evidencia en el reciente surgimiento y desarrollo de disciplinas científicas de nutrigenética y nutrigenómica que pretenden construir estrategias para el cuidado de la salud, más personalizadas y efectivas (Castillo *et al.*, 2017).

Actualmente se acepta que la heredabilidad puede contribuir en un 40–70% a la variación del IMC dentro de las poblaciones. También es necesario notar que la arquitectura genética para diferentes formas de obesidad ya sea monogénica (mendeliana) o poligénica (no mendeliana), pueden presentar fenotipos variables debido a la interacción con otros genes (Castillo *et al.*, 2017).

Entre los genes estudiados asociados a obesidad más destacables tenemos a *AGRP*, *APOB*, *APOE*, *BDNF*, *CART*, *FTO*, *IL6*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *NPY*, *POMC*, *PPARA*, *PPARG2*, *PPAR δ* , *TNF*, *TNF- α* y *UCP1*. (Yazdi, Clee y Meyre, 2015). En el caso de los genes *BDNF* y *POMC*, se consideran de especial importancia ya que su participación en la vía de señalización de la saciedad a nivel neuronal los convierte en una pieza clave en el estudio del desarrollo de los distintos fenotipos de obesidad y se cree que los polimorfismos que afectan la expresión de los mismos podrían influir activamente sobre este proceso.

2.6. Factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*)

El gen *BDNF* codifica una proteína que promueve el crecimiento, la supervivencia, la diferenciación y el correcto desempeño en las funciones asignadas a las neuronas; de esta forma, también se relaciona a la supresión del apetito por regulación río abajo del señalamiento de melanocortina en el hipotálamo (Yilmaz *et al.*, 2015).

El factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) es una de las neurotrofinas más estudiadas y con mayor distribución en el cerebro de los mamíferos. Entre sus principales funciones se encuentra el desarrollo del control neuronal y glial, la neuroprotección y la modulación de las interacciones sinápticas tanto de corto como de largo plazo, las cuales tienen un papel crítico en la cognición y la memoria. Existe un amplio espectro de procesos controlados por *BDNF*, y sus efectos pueden explicarse basándose en su patrón específico de síntesis que incluyen varias isoformas activas que actúan como intermediarios biológicos que se unen a distintos receptores que activan varias rutas de señalización. (Kowiański, *et. al.*,2018)

2.6.1. Relación de los polimorfismos de *BDNF* y la obesidad

Existe evidencia que demuestra que la proteína *BDNF* también es esencial para el control del peso corporal y la homeostasis energética. Por ejemplo, se han encontrado niveles bajos de *BDNF* circulante en individuos con obesidad y diabetes tipo 2. La concentración de *BDNF* periférica también se asocia inversamente con el IMC en niños y adultos. En personas con diabetes tipo 2, los niveles de *BDNF* en plasma disminuyen independientemente de la obesidad, lo que sugiere que *BDNF* podría regular la obesidad y la resistencia a la insulina por diferentes mecanismos (Eyileten, Kaplon-Cieslicka, Mirowska-Guzel, Malek y Postula, 2017).

La obesidad se asocia con una serie de factores llamada factores metabotrópicos entre los que se incluyen el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Esta neurotrofina se sintetiza en las neuronas y en las células inmunes, adipocitos, células endoteliales y monocitos. El papel de BDNF que incluye su actividad neurotrófica relacionada a enfermedades cardiovasculares, metabólicas y el estado de inflamación, ha llevado a la creación del término triactoma que explica sus interacciones entre el cerebro, el sistema inmune y el tejido adiposo para promover el desarrollo de enfermedades cardio metabólicas (Sandrini, et. al., 2018).

Otro de los factores más importantes en el desarrollo de la obesidad es la regulación de la ingesta de alimentos, que a su vez es un elemento clave para el mantenimiento de la homeóstasis. Durante el desarrollo de este proceso, se estimula a diferentes áreas del cerebro mediante señalamiento hormonal, dichas áreas están interconectadas a través de la acción de varias moléculas que modulan las vías orexigénicas y anorexigénicas. Una de dichas moléculas claves es BDNF (Lee, Wang, Fu, Lin y Sheu, 2016).

Las primeras evidencias de la participación de BDNF en la regulación de la ingesta alimenticia surgen de los experimentos llevados a cabo por Lapchak y Hefti que demostraron que la infusión intracerebroventricular de BDNF atenuaba la ganancia de peso en ratas. Gradualmente, ha podido surgir una visión más completa de la participación de BDNF en la regulación de la ingesta de alimentos a partir de la realización de estudios llevados a cabo con animales genéticamente modificados (Godar *et al.*, 2011).

Existen dos polimorfismos en el gen *BDNF* que se deben considerar, pues se ha demostrado que están ligados a fenotipos de obesidad y cuya frecuencia apenas está siendo de interés para la población mexicana. Se trata de los polimorfismos rs6265 y rs7934165. A continuación, se desarrollará con detalle la información acerca de estos polimorfismos

2.6.2. rs6265

Se ha descubierto que la variante rs6265 ha sido caracterizado en distintas poblaciones como parte del proyecto de los 1000 genomas (1000 *Genomes Project Phase 3*). A nivel mundial se estima que la variación está presente en un 20% de la población, siendo que en población americana la frecuencia se estima en 15%. Sin embargo, en población de Los Ángeles con ancestros mexicanos se reporta una frecuencia de 20%. Esta frecuencia reportada indica que posiblemente la frecuencia en la población del norte de México tenga una prevalencia similar de la variante (Ensembl, 2018).

Este polimorfismo del gen *BDNF* afecta la secreción y el movimiento a través de las dendritas de la proteína BDNF (Yilmaz *et al.*, 2015). En el estudio llevado a cabo por Zhao y colaboradores, en población china, se establece una correlación entre la variante rs6265 y el desarrollo de síndrome metabólico en niños (Zhao *et al.*, 2014). El polimorfismo rs6265, también conocido como Val66Met se asocia con el desarrollo de fenotipos de obesidad e hiperfagia. Así como también con obesidad en individuos afectados por trastorno bipolar (Morales-Marín *et al.*, 2016). Por otra parte, el polimorfismo participa como haplotipo, en conjunción con rs1519480 (G-A) para tener una ganancia de peso más pronunciada, dicha combinación de polimorfismos tiene una frecuencia de 57% (Zai *et al.*, 2012).

2.6.3. rs7934165

Este polimorfismo ha sido caracterizado en diferentes poblaciones, destacando la población de Los Ángeles con ascendencia mexicana, con una frecuencia del alelo A de 0.586, mientras que la frecuencia del alelo G se reporta en 0.414. Esta población es especialmente relevante ya que se trata de población con raíces mexicanas radicando en otro país, por lo que se podría esperar una frecuencia similar mas no idéntica al estudiar a la población nacida y radicada en México (PharmGKB, 2018).

Esta variante del gen *BDNF* ha sido asociada a una gran cantidad de desórdenes neurológicos, entre los que se encuentran diferentes adicciones, ansiedad, desorden bipolar y desórdenes alimenticios como anorexia y bulimia (Levrán *et al.*, 2013).

Al existir una alta prevalencia de la variación y estar ligado a la regulación del comportamiento para el mantenimiento del homeostasis energética de manera indirecta, resulta importante para obtener una mayor comprensión de las variantes que afectan a la población y sus efectos directos sobre características fenotípicas de obesidad.

2.7. Proopiomelanocortina (*POMC*)

El producto del gen *POMC* es la proopiomelanocortina, un polipéptido complejo que se procesa postraduccionalmente por endoproteasas de una forma específica del tejido para producir varios péptidos biológicamente activos.

Las neuronas que expresan *POMC* tienen la función de inducir la saciedad para limitar la ingesta de alimentos. Las neuronas *POMC* liberan péptidos de melanocortina que inducen la anorexia después de la estimulación de los receptores MC4R (Rubinstein y Low, 2017).

El RNA mensajero (mRNA) del gen *POMC* también es precursor de un polipéptido anorexigénico que se expresa principalmente en el núcleo arcuato; lugar asociado a la regulación del apetito, además de su relación a la secreción de glucocorticoides (Yilmaz *et al.*, 2015).

El gen *POMC* contiene tres exones, separados por intrones grandes. El mRNA de *POMC* se sintetiza en la pituitaria, el núcleo arcuato y el núcleo del tracto solitario (NTS) del tronco cerebral. Este mRNA forma una sola proteína, la cual migra hacia el aparato de Golgi. La secuencia del péptido señalizador hace que se dirija hacia el interior de los gránulos secretores, lugar donde el procesamiento

postraducciona l produce muchas modificaciones enzimáticas sucesivas específicas de la célula que afectan a los péptidos (Millington, 2007).

Debido a que *POMC* participa en la formación de tantas moléculas, la deficiencia en la expresión del gen o la expresión incompleta (que pueden ser causadas por mutaciones en la secuencia del gen) suele tener consecuencias fenotípicas que ya han sido caracterizadas en gran medida. Estas consecuencias incluyen insuficiencia adrenal, pigmentación alterada y obesidad severa que resultan de la ausencia de señalamiento de melanocortina en los tejidos diana. Por ejemplo, el hipoadrenalismo debido a la ausencia de esteroidogénesis adrenal resulta de la señalización alterada de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) a través del receptor de melanocortinas 2 (MC2R), en la corteza adrenal, donde la ausencia de una activación del receptor 1 inducida por hormona estimulante de alfa melanocitos (α -MSH) en la piel, resulta en fenotipos de cabello rojo y piel pálida (Anderson *et al.*, 2016).

Otra consecuencia de las alteraciones de *POMC* es la obesidad severa de inicio a edad temprana. Esta condición es causada por la activación reducida de MC3R y MC4R en el núcleo del hipotálamo que regulan la homeostasis energética. La importancia del señalamiento de melanocortina hipotalámica en la regulación del peso corporal es enfatizada por la observación de que la deficiencia de MC4R humana también resulta en obesidad severa en niños (Burke *et al.*, 2014).

Las neuronas que expresan *POMC* activan a las neuronas que expresan MC4R en el núcleo paraventricular del hipotálamo y en otras regiones cerebrales, lo que causa un efecto de inhibición de la ingesta de alimentos y de incremento del gasto energético. Este efecto demuestra la gran complejidad y relevancia atribuible a *POMC* al momento de la regulación de la ingesta energética (Toda, Santoro, Kim y Diano, 2017).

Se ha logrado tener progresos importantes al identificar los circuitos centrales neuronales que son clave para el control del comportamiento alimenticio y la homeóstasis energética. La comprensión de los mecanismos celulares y

moleculares que actúan como mediadores de procesamiento en los circuitos neuronales que regulan la homeóstasis energética resulta esencial para desarrollar estrategias específicas que puedan ayudar a los pacientes con obesidad para empezar y mantener una pérdida de peso con la menor cantidad de efectos secundarios posibles sobre otros sistemas neuronales (Paeger *et al.*, 2017).

2.7.1. Relación de los polimorfismos de *POMC* y la obesidad

Existen varios estudios genéticos donde se evalúan diversas poblaciones humanas con el propósito de identificar genes relacionados con el peso, IMC y composición corporal que provean evidencia de que algunas variantes del gen *POMC* pueden predisponer a los portadores de dicha variable a desarrollar obesidad (Chhabra *et al.*, 2016).

Como resultado de estas investigaciones, existen varios polimorfismos para el gen *POMC* que se han relacionado al desarrollo de obesidad. Algunas de estos SNPs tienen una frecuencia relativamente alta en muchas poblaciones, lo cual indica que posiblemente tengan relación con el desarrollo de esta patología.

En esta línea, se han llevado a cabo múltiples estudios en los que se ha caracterizado a diferentes poblaciones con el fin de observar si algunos SNPs específicos están relacionados con el desarrollo de la obesidad. Uno de los SNPs de los que se ha logrado probar esta relación es el rs6713532, el cual tiene una prevalencia cercana al 50% en distintas poblaciones de diferentes partes del mundo.

2.7.2. rs6713532

En un estudio llevado a cabo por el grupo de Temouth y colaboradores, se encontró que la variación rs6713532 del gen *POMC* tiene asociación con la relación cintura/cadera, la grasa visceral y la grasa abdominal (Ternouth *et al.*,

2011). En otra investigación, se encontró una relación del polimorfismo s6713532 con el desarrollo de cáncer de mama en mujeres tanto premenopáusicas como postmenopáusicas. Esta es una afección frecuente en la población de mujeres mexicanas y que también se ha relacionado a la obesidad (Slattery *et al*, 2015).

De acuerdo con la información proporcionada por la base de datos *Ensembl genome browser* como parte del proyecto de los 1000 genomas (1000 Genomes Project Phase 3), la frecuencia del alelo menor para este SNP es de 47% a nivel global, y aunque se ha confirmado su presencia en poblaciones de África, América, Asia y Europa, cabe destacar que curiosamente, este SNP no ha sido analizado en la población de México. La población reportada con presencia de ese alelo más parecida a la mexicana es la población de Los Ángeles con ascendencia mexicana, la cual presenta una frecuencia de esta variación en un 52% (Ensembl, 2018).

2.8. Planteamiento del problema

El incremento en la prevalencia de la obesidad se ha convertido en uno de los asuntos de salud pública más importantes en países industrializados. Existen múltiples factores relacionados al desarrollo de la obesidad relacionados entre sí, entre ellos se cuentan la alimentación, trastornos del comportamiento alimenticio, el sedentarismo, factores psicológicos, genéticos y ambientales (Ciangura, Carette, Faucher, Czernichow, y Oppert, 2017).

Se estima que la obesidad es responsable del uno al tres por ciento del total de gastos de atención médica en la mayoría de los países (de 5-10% en Estados Unidos) y los costos aumentarán rápidamente en los próximos años debido a las enfermedades relacionadas con esta patología (Morales y Ruvalcaba, 2018). El costo de la obesidad en nuestro país es de 120 mil millones de pesos anuales, tomando en cuenta sólo el presupuesto gubernamental en salud que se destina para atender las enfermedades derivadas de la obesidad; de acuerdo a estudios

del Banco Mundial y la Organización Internacional del Trabajo, la pérdida económica anual ocasionada por la obesidad en México, es de 250 mil millones de pesos, ya que tiene efecto sobre la productividad, el deterioro de las funciones cognitivas y el aumento en la atención médica en personas afectadas (Ortega *et al.*, 2018).

Los genes *POMC* y *BDNF* tienen un gran impacto en el desarrollo de la obesidad. *POMC* es uno de los genes que se ha caracterizado como causante de obesidad por sí mismo, es decir, provoca obesidad monogénica. Por su parte, *BDNF* es un gen cuya expresión puede ser afectada por mecanismos epigenéticos. Estas características les dan una enorme importancia en el desarrollo de estrategias para el combate de la obesidad que tengan en cuenta las variaciones génicas que pueden presentarse en una población.

Resulta de gran importancia dar atención al componente genético de la obesidad, ya que este es un factor importante sobre la forma en que reacciona el organismo a diversos factores ambientales y le predispone al desarrollo de algunas condiciones patológicas. Los SNPs rs6713532 del gen *POMC*, rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* tienen una enorme importancia en el desarrollo de la obesidad por sus asociaciones reportadas y por tener una frecuencia elevada en distintas poblaciones caracterizadas a nivel mundial. Sin embargo, no existen datos reportados sobre la frecuencia de dichos polimorfismos en población del noreste de México que presenta índices elevados de obesidad y comorbilidades derivadas de la misma, por lo que es necesario establecer la relación entre la presencia de los polimorfismos y los diferentes fenotipos de obesidad presentes en la población de mujeres jóvenes de Monterrey, Nuevo León.

A partir del análisis de estas necesidades podemos destacar una pregunta de investigación que servirá como guía para el proyecto:

¿La presencia de los polimorfismos rs6713532 del gen *POMC*, rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* tendrá relación con el desarrollo de las características antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en los diferentes fenotipos de obesidad en mujeres jóvenes de Monterrey, Nuevo León?

3. JUSTIFICACIÓN

La obesidad es un gran problema que continúa con tendencias al alza a nivel mundial. Actualmente en México, el 70% de los mexicanos padece sobrepeso y casi el 33% de la población sufre de obesidad. El padecimiento de esta enfermedad se asocia principalmente con la diabetes y enfermedades cardiovasculares. También se asocia en menor medida, con el desarrollo de trastornos óseos y musculares y algunos tipos de cáncer.

La obesidad está relacionada en parte a algunas variaciones genéticas que tienen influencia en la regulación del metabolismo. En el caso de los SNPs rs6713532 del gen *POMC*, rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* se tienen antecedentes de su relación con el desarrollo de obesidad de manera directa o indirecta, mas no se tienen datos específicos sobre la población del noreste de México por lo que se pretende obtener datos relevantes acerca de dicha población, específicamente de mujeres. Los datos obtenidos a partir del estudio podrán brindar información relevante para el desarrollo de los campos de la nutrigenética y la genética humana y contribuir a la caracterización de la genética de la población femenina, la cual representa un 52% de la población de México.

Los beneficios que podrían obtenerse de la realización de este estudio podrían aplicarse en el futuro para tener un mayor entendimiento del comportamiento y la importancia de *POMC* y *BDNF* sobre el desarrollo de la obesidad. Esto podría llevar, a mediano o largo plazo, al desarrollo de estrategias para el combate de la obesidad que integren la bioquímica cerebral derivada del estudio del comportamiento de los genes de interés para este estudio, su frecuencia en la población mexicana y los efectos de las variantes que pueden presentar al momento de su expresión.

4. HIPÓTESIS

Los polimorfismos rs6713532 del gen *POMC*, rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* se relacionan con fenotipos de obesidad en mujeres jóvenes residentes de Monterrey, Nuevo León.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Evaluar la asociación de los polimorfismos rs6713532 del gen *POMC*, rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* con las características antropométricas, bioquímicas, de composición corporal y fenotipos de obesidad en mujeres jóvenes de Monterrey, Nuevo León.

5.2. Objetivos específicos

- Identificar las características antropométricas, bioquímicas y de composición corporal de mujeres jóvenes de Monterrey, Nuevo León.
- Identificar los fenotipos de obesidad presentes en el grupo de estudio.
- Determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs6713532 del gen *POMC*, rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* en la población total y clasificada por fenotipos de obesidad.
- Evaluar la relación entre los genotipos de los SNPs rs6713532 del gen *POMC*, rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* y las características fenotípicas de obesidad presentes en la cohorte de estudio.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. Materiales

El proyecto fue realizado partiendo de una base de datos recopilada de distintos proyectos realizados en el laboratorio de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP) de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL).

Los materiales usados para la realización del proyecto incluyeron la información contenida en la base de datos, los expedientes de los participantes de dichos proyectos, las muestras biológicas correspondientes a los participantes, las sondas Taqman para genotipificación de cada polimorfismo estudiado y los programas estadísticos necesarios para el análisis y la interpretación de la información obtenida.

6.2. Métodos

6.2.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional, correlacional y transversal. Observacional porque solamente se trabajó con la información de los pacientes, sin hacer ninguna intervención que pretendiera cambiar algún parámetro. Correlacional, en tanto buscó establecer correlaciones entre las variables. Y de carácter transversal porque las mediciones fueron hechas solamente una vez.

6.2.2. Estrategia general de trabajo

Se trabajó con muestras de ADN del biobanco del Laboratorio de Genética y Biología Molecular del CINSP de la FaSPyN. Estas muestras se recolectaron para estudios realizados previamente (Escamilla-Méndez, 2016; Ortega-Meléndez, 2016). La estrategia general del trabajo se muestra en la figura 1.

Las muestras que componen el biobanco pertenecen a mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas de edad adulta. Se contaba previamente con la información de los genotipos de las mujeres para los SNPs rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF*, por lo que se procedió al análisis estadístico de dichos datos.

Además, se llevó a cabo la genotipificación de las muestras a evaluar para el SNP rs6713532 del gen *POMC* por el método de PCR en tiempo real, utilizando una sonda específica que permite la discriminación alélica del SNP. Posteriormente, estos datos, se ordenaron en una base de datos donde también se cuenta con los datos referentes a las características de los pacientes y sus genotipos para los SNPs rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF*, lo que permite su análisis con programas estadísticos como SPSS y SNPstat.

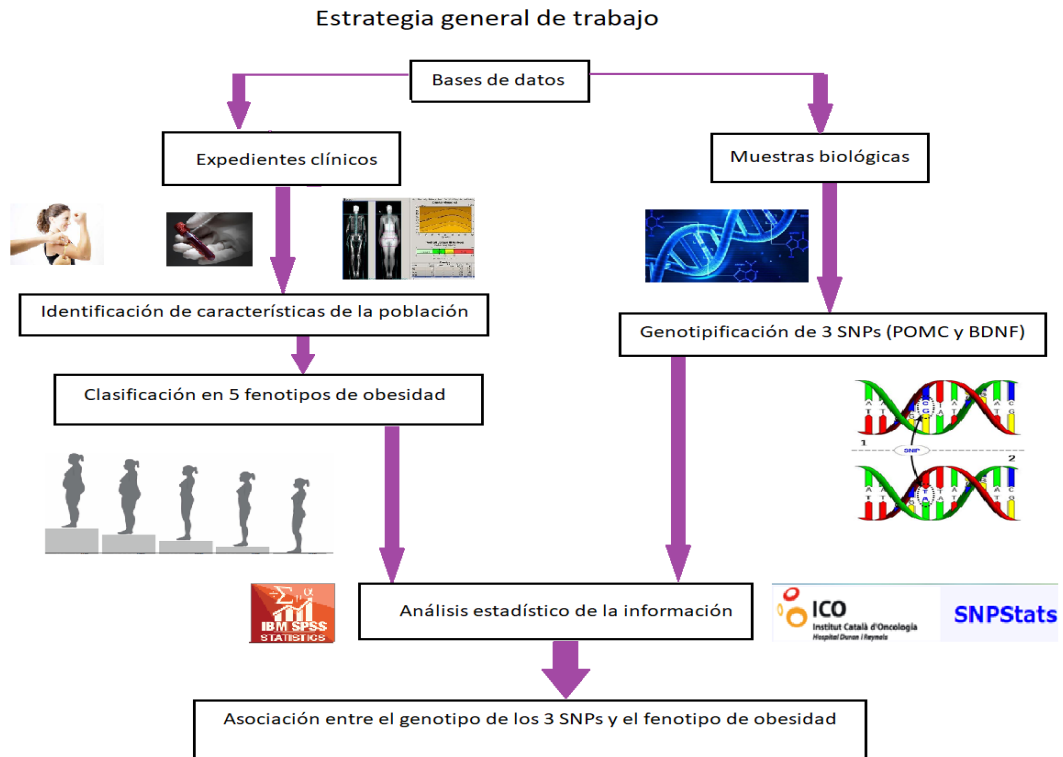


Figura 1. Esquema general de trabajo

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

6.2.3.1. Obtención de la información

Se trabajó con la información obtenida a partir de estudios previos, en donde se reclutaron pacientes con distintas características y se les realizaron diversas mediciones antropométricas, bioquímicas y de composición corporal que permiten la clasificación de los pacientes en los diferentes fenotipos de obesidad de acuerdo con sus características. A continuación, se hará una explicación de cómo se obtuvieron las mediciones al momento del reclutamiento de los pacientes.

6.2.3.2. Antropometría y composición corporal

Se les solicitó a las participantes presentarse con ropa ligera en el laboratorio de Composición Corporal del CINSP, evitando portar cualquier elemento metálico.

Se hicieron las mediciones de talla (m), peso (kg), circunferencia de cintura (cm) y circunferencia de cadera (cm).

Se calculó el Índice de Masa Corporal y el Índice cintura cadera con las siguientes fórmulas

$$IMC = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{altura}^2(m^2)}$$

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

Para asegurar la confiabilidad de los datos, las mediciones del peso, la talla y las circunferencias de cintura y cadera se hicieron por duplicado mientras que la medición de los pliegues se hizo por triplicado.

La obtención de los valores de composición corporal se realizó por absorciometría dual de rayos X (DXA), empleando para ello 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 ello, se citó a las participantes en ayuno (>3 horas) con ropa ceñida al cuerpo, sin portar objetos metálicos. A partir del análisis con el equipo DXA se obtuvieron el porcentaje de grasa total (%), la masa grasa (kg), la masa libre de grasa (kg), así como la distribución y cantidad de masa magra y masa grasa en los diferentes compartimentos (tronco, androide, ginoide).

6.2.3.3. Obtención de sangre periférica

Se solicitó la presencia de las participantes en ayuno (>10 horas) y se les recomendaron los alimentos que podían consumir en su cena de la noche anterior para optimizar condiciones. Se realizó una punción venosa por personal capacitado, recolectando dos tubos de 4 mL de sangre con adición de anticoagulante EDTA (BD Vacutainer®), para la realización de los análisis moleculares y 1 tubo de 6 mL de sangre sin anticoagulante, para realizar el análisis bioquímico.

6.2.3.4. Análisis bioquímico

Las muestras de sangre periférica sin anticoagulante fueron centrifugadas a 3000 rpm para obtener la fracción sérica de la sangre. Se analizaron por espectrofotometría, en un analizador bioquímico automatizado, siguiendo las instrucciones dadas por el fabricante, los niveles de glucosa, colesterol total, triglicéridos, colesterol-HDL y colesterol-LDL.

6.2.3.5. Caracterización genotípica

El análisis genotípico de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* de la población de estudio, se realizó en el Laboratorio de Genómica de las Enfermedades Cardiovasculares y Óseas del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN).

Esta caracterización fue lograda empleando la técnica de PCR en tiempo real (qPCR) con el uso de sondas Taq Man. Se extrajo el ADN genómico del paquete de leucocitos a partir de las muestras de sangre periférica de las pacientes, mediante el kit comercial QIAamp DNA Blood Midi/Maxi (QIAGEN®, USA),

siguiendo las instrucciones del proveedor; posteriormente se caracterizó la presencia del polimorfismo utilizando qPCR por el método fluorescente de 5´Exonucleasa (Taq Man).

Se realizó el análisis genotípico para el SNP rs6713532 del gen *POMC* utilizando la técnica de qPCR con sondas TaqMan en las instalaciones del laboratorio de Genética y Biología Molecular del CINSP de FASPYN, a partir de muestras obtenidas de la fracción leucocitaria de una muestra sanguínea procesada con el kit comercial QIAamp DNA Blood Midi/Maxi.

A continuación, se presentan las características de las sondas Taqman utilizadas para la genotipificación de los polimorfismos estudiados en la población en la tabla II.

Tabla II. Características de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 y las sondas utilizadas para su genotipificación en la población

SNP	ID	Localización	Secuencia
rs6265	C__11592758_10	Chr.11: 27658369 en GRCh38	TCCTCATCCAACAGCT CTTCTATC A[C/T]GTGTTTCGAAAG TGTCAGCCAATGAT
rs7934165	C__1197567_10	Chr.11: 27710436 en GRCh38	CTAGAGCTAGTATCCA GAGTTCTGA[A/G]TTGG TGCAAAGACACAAAG GACCCA
rs6713532	C__29412125_10	Chr.2: 25161964 en GRCh38	TCGTGGGCATCTAAG ATCTTGCCAC[C/T]GC CTCTTTTGTCCCATCC CCTTCAT

6.2.3.6. Clasificación en fenotipos de obesidad

Para el cumplimiento del objetivo específico número 2, se realizó la clasificación a partir de los expedientes de los pacientes participantes, se analizaron las características antropométricas, de composición corporal y bioquímicas, y se clasificó a la población, teniendo en cuenta el fenotipo de sin obesidad (normalidad) y los cuatro fenotipos de obesidad descritos por De Lorenzo en 2016.

Para la clasificación de los pacientes se procedió a dividir a la población en dos grupos de acuerdo con su IMC, utilizando como punto de corte un IMC de 25 kg/m² para distinguir a los individuos con peso normal de los individuos con sobrepeso u obesidad. A los individuos con peso normal también se les aplicó una clasificación secundaria teniendo en cuenta su porcentaje de grasa corporal para clasificarlos en individuos con peso normal con obesidad e individuos con peso normal sin obesidad, teniendo en cuenta un 30% de grasa corporal como punto de corte.

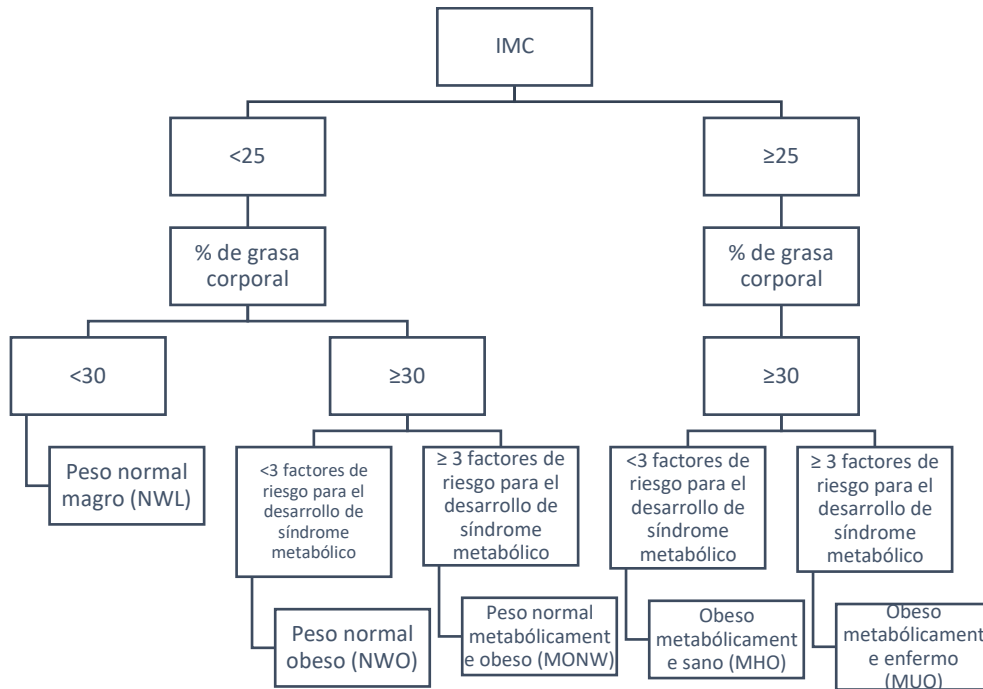


Figura 2. Clasificación de fenotipos de obesidad propuesta por De Lorenzo y colaboradores (2016)

También se tuvo en cuenta la presencia de los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico, según puntos de corte establecidos por la NOM-015-SSA para mujeres (Tabla III). Se considera metabólicamente sanas a las personas que tengan hasta dos factores de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico (PROY-NOM-015-SSA-2018, 2018). Aquellas que presenten más de dos se consideran metabólicamente obesas.

Tabla III. Factores de riesgo para Síndrome metabólico, puntos de corte para mujeres.

Variable	Punto de corte
Colesterol HDL (mg/dL)	<50
Triglicéridos (mg/dL)	>150
Presión arterial (mm Hg)	≥130/ 85
Glucosa (mg/dL)	>100
Circunferencia de cintura (cm)	>80

6.2.3.7. Frecuencias genotípicas y alélicas

Con la finalidad de alcanzar el objetivo específico número tres, se analizaron estadísticamente las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos rs6713532 del gen *POMC*, rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* con una prueba para verificar la presencia del equilibrio de Hardy-Weinberg y la prueba de Chi-cuadrada (X^2).

6.2.3.8. Asociación de las variables

Para la determinación de la asociación entre los polimorfismos rs6713532 del gen *POMC*, rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* con los fenotipos de obesidad identificados en la población de estudio, se utilizó un modelo de regresión lineal generalizada, empleando así mismo los modelos de herencia aditivo, recesivo y dominante.

6.2.3.9. Plan de análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS v.25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Se llevó a cabo el análisis de las variables por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para conocer si se ajustaban a la distribución normal. Se obtuvo el logaritmo base 10 de las variables que no se ajustaban a la distribución normal y se analizaron nuevamente después de este tratamiento con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se obtuvieron datos estadísticos descriptivos de todas las variables dependientes en la población completa y dividida en los fenotipos de obesidad. Para determinar las diferencias entre los fenotipos de obesidad se utilizaron pruebas T-Student y ANOVA. Además, se determinó el equilibrio de Hardy Weinberg se llevó a cabo el análisis estadístico usando el programa de wpcalc (disponible en: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>).

Para la comparación de las frecuencias genóticas y alélicas de cada polimorfismo en la población dividida en los distintos fenotipos de obesidad se utilizaron las pruebas de χ^2 (x^2) y prueba exacta de Fischer. Finalmente, para determinar la asociación de los polimorfismos con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal se utilizó el modelo de regresión lineal generalizada con el modelo de herencia dominante, ajustando los análisis por edad e IMC. En todos los análisis se manejó un nivel de confianza del 95%, con una significancia de $\alpha=0.05$, lo cual implica que, para considerarse significativos, los estadísticos p deben ser menores a 0.05.

7. RESULTADOS

7.1. Características generales de la población

Se partió de una base de datos previamente conformada de participantes del proyecto de Ortega-Meléndez (2016), el cual contaba con 206 expedientes. De esta muestra se eliminaron algunos participantes ya que no cumplían con los criterios de inclusión de nuestro proyecto o presentaban datos incompletos. Finalmente se contó con una población de 167 participantes para los polimorfismos del gen *BDNF* y 171 participantes para el polimorfismo del gen *POMC*. La diferencia entre estos se debe a la disponibilidad de muestras de ADN al momento de realizar la genotipificación, ya que se realizó en distintas instituciones y momentos.

Para cumplir con el objetivo específico número uno, que consistía en identificar las características antropométricas, bioquímicas y de composición corporal del grupo de estudio, se determinaron los valores promedio de cada variable a analizar; los resultados se muestran en la tabla IV. Se puede observar que la población tuvo un promedio de edad de 26 años, IMC de 24.6, circunferencia de cintura de 84.1 cm y una glucosa en ayunas de 83.5 mg/dL.

Tabla IV. Características generales, antropométricas, bioquímicas y de composición corporal de la población.

Variable	Media (D.E.)
Edad (años)	26.7 ± (8.1)
Presión sistólica (mmHg)	104.5 ± (10.3)
Presión diastólica (mmHg)	67.5 ± (9.8)
Pulsaciones por minuto	71.2 ± (11.8)
Peso (Kg)	62.5 ± (13.6)
Estatura (cm)	159.4 ± (5.9)
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	24.6 ± (5.2)
Circunferencia de Cintura (cm)	84.1 ± (12.5)
Circunferencia de Cadera (cm)	99.6 ± (10.1)
Índice cintura cadera	0.8 ± (0.1)
Pliegue tricípital (mm)	23.0 ± (6.1)
Pliegue abdominal (mm)	25.6 ± (6.0)
Masa grasa (Kg)	23.8 ± (10.2)
Masa magra (Kg)	35.4 ± (4.6)
Tejido graso (%)	38.6 ± (8.4)
Tejido graso en región troncal (%)	39.6 ± (9.6)
Tejido graso en región androide (%)	44.3 ± (10.1)
Tejido graso en región ginoide (%)	46.9 ± (6.1)
Masa libre de grasa (Kg)	37.7 ± (4.5)
Glucosa (mg/dL)	83.5 ± (23.5)
Triglicéridos (mg/dL)	91.6 ± (42.1)
Colesterol total (mg/dL)	155.1 ± (39.2)
HDL (mg/dL)	48.8 ± (11.8)
LDL (mg/dL)	88.0 ± (38.5)

N: 167, HDL lipoproteínas de alta densidad, LDL lipoproteínas de baja densidad

7.2. Fenotipos de obesidad presentes en la población

Para cumplir con el segundo objetivo específico, que consistía en identificar los fenotipos de obesidad presentes en el grupo de estudio, se separó a las participantes utilizando los criterios de IMC, porcentaje de grasa corporal y número de factores alterados para el diagnóstico del síndrome metabólico. Los resultados, se muestran en la tabla V. La mayor proporción de participantes del estudio corresponde a la clasificación de peso normal con obesidad (46.1%).

Tabla V. Distribución de la población en los diferentes fenotipos de obesidad

Fenotipo	N (%)	Sano / enfermo
Peso normal magro (NWL)	28 (16.8)	Sano
Peso normal con obesidad (NWO)	77 (46.1)	Enfermo
Peso normal metabólicamente obeso (MONW)	4 (2.4)	Enfermo
Sujetos con obesidad metabólicamente sanos (MHO)	40 (23.9)	Sano
Sujetos con obesidad metabólicamente enfermos (MUO)	18 (10.8)	Enfermo

7.3. Características generales de la población por fenotipos de obesidad

7.3.1. Características generales de los fenotipos IMC<25 kg/m²

Con la finalidad de observar si existen diferencias entre las características antropométricas, bioquímicas y de composición corporal de las participantes que conforman los tres fenotipos correspondientes a la categoría de peso normal al tener en cuenta el IMC, se realizó una prueba de comparación de medias entre los grupos mencionados. Los resultados se presentan en la tabla VI.

Tabla VI- Características generales de la población en los fenotipos de obesidad con IMC<25 kg/m²

Variable	NWL n= 28	NWO n= 77	MONW n=4	p
Edad (años)	22.1± 3.9	29.0 ± 6.7	30.5 ± 10.5	0.025*
Presión sistólica (mmHg)	98.1 ± 9.8	102.6 ± 9.2	116.3 ± 9.3	0.001*
Presión diastólica (mmHg)	62.5 ± 8.1	67.2 ± 8.8	77.3 ± 5.6	0.003*
Pulsaciones por minuto	68.7 ± 14.8	71.2 ± 9.7	73.5 ± 11.1	0.532
Estatura (cm)	160.5 ± 6.0	159.5 ± 6.1	159.6 ± 5.9	0.784
Peso (kg)	50.6 ± 4.8	53.8 ± 6.4	62.3 ± 5.2	0.000*
IMC (Kg/m ²)	19.5 ± 1.5	22.3 ± 1.8	24.4 ± 0.7	0.000*
Circunferencia de cintura (cm)	71.6 ± 4.8	78.8± 6.0	90.2 ± 4.1	0.000*
Circunferencia de cadera (cm)	90.2 ± 4.3	95.8 ± 4.8	98.1 ± 6.0	0.000*
ICC	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.0	0.9 ± 0.1	0.000*
Pliegue tricípital (mm)	15.4 ± 2.0	21.9± 4.2	25.3 ± 2.5	0.000*
Pliegue abdominal (mm)	18.7 ± 3.8	25.1 ± 4.7	27.2 ± 6.2	0.000*
Grasa corporal total (%)	26.7 ± 2.5	36.7 ± 4.3	43.1 ± 3.5	0.000*
Grasa región troncal (%)	31.5 ± 8.6	37.8 ± 7.8	48.3 ± 5.4	0.000*
Grasa región androide (%)	36.8 ± 10.2	42.7 ± 8.5	52.8± 7.5	0.001*
Grasa región ginoide (%)	40.7 ± 5.3	46.4 ± 4.7	50.4 ± 1.1	0.000*
Masa grasa (kg)	12.8 ± 1.8	20.0 ± 3.8	25.4 ± 3.6	0.000*
Masa magra (kg)	34.5 ± 4.3	33.8± 3.7	33.5 ± 2.8	0.723
Masa libre de grasa (kg)	37.6± 4.5	37.0 ± 4.3	38.4 ± 4.6	0.730
Glucosa (mg/dL)	78.7± 17.9	82.4 ± 14.4	137.3 ± 113.9	0.006*
Triglicéridos (mg/dL)	77.3 ± 31.2	78.4 ± 24.3	120.1 ± 57.4	0.050
Colesterol HDL (mg/dL)	55.0 ± 9.4	51.4 ± 10.7	52.7 ± 12.7	0.294
Colesterol LDL (mg/dL)	79.3 ± 35.4	87.4 ± 39.7	94.8 ± 48.8	0.571
Colesterol total (mg/dL)	149.6± 35.8	154.5 ± 41.1	171.6 ± 49.6	0.557

*= Existen diferencias significativas en la distribución de la variable en los grupos(p<0.05).

7.3.2. Características generales de los fenotipos con IMC ≥25 kg/m²

Se obtuvo el valor medio y la desviación estándar para cada una de las características evaluadas en la población perteneciente a los fenotipos de obesidad que tienen un IMC mayor o igual a 25 kg/m². En la tabla VII se presentan los valores de la comparación de estos estadísticos mediante el uso de una prueba T de student.

Tabla VII. Características generales de la población en los fenotipos de obesidad que corresponden a la categoría de sobrepeso y obesidad

Variable	MHO=40	MUO=18	P*
Edad(años)	30.5 ± 9.1	33.2 ± 8.9	0.249
Presión sistólica (mmHg)	108.2 ± 9.2	111.4 ± 10.2	0.237
Presión diastólica (mmHg)	67.2 ± 8.4	74.3 ± 13.2	0.057
Pulsaciones por minuto	71.8 ± 13.0	72.6 ± 13.2	0.828
Estatura (cm)	158.6 ± 5.6	158.6 ± 6.0	0.921
Peso (kg)	78.9 ± 10.8	82.6 ± 14.1	0.011*
IMC (Kg/m ²)	29.3 ± 3.7	32.9 ± 5.3	0.016*
Circunferencia de cintura (cm)	94.3 ± 9.8	102.4 ± 11.1	0.007*
Circunferencia de cadera (cm)	108.5 ± 8.7	112.2 ± 11.2	0.164
ICC	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.0	0.008*
Pliegue tricípital (mm)	27.8 ± 5.3	28.6 ± 5.1	0.581
Pliegue abdominal (mm)	29.7 ± 5.4	29.6 ± 4.3	0.947
Grasa corporal total (%)	45.9 ± 6.0	48.4 ± 5.1	0.139
Grasa región troncal (%)	44.2 ± 8.8	48.5 ± 8.6	0.110
Grasa región androide (%)	48.5 ± 8.9	52.1 ± 9.1	0.183
Grasa región ginoide (%)	49.9 ± 5.4	52.2 ± 6.7	0.180
Masa grasa (kg)	32.8 ± 8.3	38.1 ± 9.9	0.114
Masa magra (kg)	37.5 ± 4.1	39.7 ± 5.6	0.103
Masa libre de grasa (kg)	38.4 ± 5.0	39.5 ± 3.8	0.442
Glucosa (mg/dL)	81.3 ± 13.4	92.2 ± 21.2	0.063
Triglicéridos (mg/dL)	90.0 ± 30.0	169.5 ± 53.6	0.000*
Colesterol HDL (mg/dL)	44.0 ± 12.0	37.9 ± 8.6	0.057
Colesterol LDL (mg/dL)	92.4 ± 38.4	92.4 ± 38.0	0.998
Colesterol total (mg/dL)	154.5 ± 39.3	164.2 ± 34.9	0.370

*= p ≤ 0.05. Prueba t de Student; diferencias estadísticamente significativas. IMC=índice de masa corporal, ICC= Índice cintura cadera, HDL= lipoproteína de alta densidad, LDL= lipoproteína de baja densidad.

7.4. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de estudio en la población

Se realizó un recuento de frecuencias genotípicas y alélicas para los tres polimorfismos de estudio en la población. En la tabla VIII se presenta esta información, la cual se utilizó para realizar la prueba de equilibrio de Hardy Weinberg, lo que permite corroborar la viabilidad de los análisis de los polimorfismos en la población.

Tabla VIII. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de los genes *BDNF* y *POMC* en la población de estudio

rs6265	Variante	N (%)	HWE
Genotipo	GG	127 (76.0)	p= 0.82
	GA	36 (21.6)	
	AA	4 (2.4)	
Alelo	G	290 (86.8)	
	A	44 (13.2)	
rs7934165			
Genotipo	AA	58 (34.7)	p= 0.38
	AG	88 (52.7)	
	GG	21 (12.6)	
Alelo	A	204 (61.1)	
	G	130 (38.9)	
rs6713532			
Genotipo	TT	21 (12.4)	p= 0.53
	TC	139 (81.2)	
	CC	11 (6.5)	
Alelo	T	180 (52.9)	
	C	160 (47.1)	

* = valor que indica significancia estadística (p >0.05)

7.5. Distribución genotípica y alélica en los cinco fenotipos de obesidad presentes en la población

Se dividió a la población en los cinco fenotipos de obesidad estudiados y se hizo un recuento de frecuencias y proporciones de cada genotipo en la población.

Se realizó un conteo de frecuencias de la población dividido tanto por su genotipo como por el fenotipo al que pertenece. También se obtuvo el porcentaje que representan en la población total; en la tabla IX se presentan los resultados de este análisis.

Tabla IX. Porcentajes genotípicos del polimorfismo rs6265 distribuidos en los cinco fenotipos de obesidad presentes en la población

	Fenotipos de obesidad					Total N (%)
	NWL N (%)	NWO N (%)	MONW N (%)	MHO N (%)	MUO N (%)	
BDNF rs6265						
GG	18 (10.8)	62 (37.1)	4 (2.4)	27 (16.2)	16 (9.6)	127 (76.0)
GA	9 (5.4)	14 (8.4)	0 (0.0)	11 (6.6)	2 (1.2)	36 (21.6)
AA	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	4 (2.4)
Total	28 (16.8)	77 (46.1)	4 (2.4)	40 (24.0)	18 (10.8)	167 (100.0)
BDNF rs7934165						
AA	5 (3.0)	25 (15.0)	2 (1.2)	17 (10.2)	9 (5.4)	58 (34.7)
AG	17 (10.2)	44 (26.39)	2 (1.2)	18 (10.8)	7 (4.2)	88 (52.7)
GG	6 (3.6)	8 (4.8)	0 (0.0)	5 (3.0)	2 (1.2)	21 (12.6)
Total	28 (16.8)	77 (46.1)	4 (2.4)	40 (24.0)	18 (10.8)	167 (100.0)
POMC rs6713532						
TT	4 (2.4)	5 (2.9)	0 (0.0)	4 (2.4)	8 (4.7)	21 (12.4)
TC	18 (10.6)	63 (37.1)	3 (1.8)	32 (18.8)	22 (12.9)	138 (81.2)
CC	3 (1.8)	2 (1.2)	0 (0.0)	4 (2.4)	2 (1.2)	11 (6.5)
Total	25 (14.7)	70 (41.2)	3 (1.8)	40 (23.5)	32 (18.8)	170 (100.0)

7.6. Análisis de asociación de los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* y rs6713532 del gen *POMC* con los fenotipos de obesidad en la población

7.6.1. Análisis de asociación en los cinco diferentes fenotipos de obesidad

Con la finalidad de alcanzar el cumplimiento del objetivo específico número cuatro, el cual consistía en evaluar la relación entre los genotipos de los SNPs rs6713532 del gen *POMC*, rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* y las características fenotípicas de obesidad presentes en la cohorte de estudio, se llevó a cabo una serie de análisis en los tres polimorfismos de estudio.

El primero de los análisis consistió en la evaluación de la existencia de asociación de la distribución de los genotipos con los distintos fenotipos de obesidad, para cada polimorfismo, en la población estudiada. Los resultados se presentan en la tabla X.

Tabla X. Tabla de recuento y asociación de frecuencias de las distribuciones genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 en la población de estudio

Polimorfismo	Genotipo N(%)	NWL	NWO	MONW	¹ p	MHO	MUO	² p	³ p
BDNF rs6265									
Frecuencias genotípicas	GG	18 (10.8)	62 (37.1)	4 (2.4)	0.266	27 (16.2)	16 (9.6)	0.260	0.351
	GA	9 (5.4)	14 (8.4)	0 (0.0)		11 (6.6)	2 (1.2)		
	AA	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)		2 (1.2)	0 (0.0)		
Frecuencias alélicas	G	45 (26.9)	138 (82.6)	8 (4.8)	0.1633	65 (38.9)	34 (20.4)	0.06287	
	A	11 (6.6)	16 (9.6)	0 (0.0)		15 (9.0)	2 (1.2)		
BDNF rs7934165									
Frecuencias genotípicas	AA	5 (3.0)	25 (15.0)	2 (1.2)	0.312	17 (10.2)	9 (5.4)	0.921	0.326
	AG	17 (10.2)	44 (26.3)	2 (1.2)		18 (10.8)	7 (4.2)		
	GG	6 (3.6)	8 (4.8)	0 (0.0)		5 (3.0)	2 (1.2)		
Frecuencias alélicas	A	27 (8.1)	94 (28.1)	6 (1.8)	0.1809	52 (15.6)	25 (7.5)	0.6390	0.1897
	G	29 (8.79)	60 (18.0)	2 (0.6)		28 (8.4)	11 (3.3)		
POMC rs6713532									
Frecuencias genotípicas	TT	4 (2.4)	5 (2.9)	0 (0.0)	0.9946	4 (2.4)	8 (4.7)	0.2373	0.8414
	CT	18 (10.6)	63 (37.1)	3 (1.8)		32 (18.8)	22 (12.9)		
	CC	3 (1.8)	2 (1.2)	0 (0.0)		4 (2.4)	2 (1.2)		
Frecuencias alélicas	T	26 (7.7)	73 (21.5)	3 (0.9)	0.9946	40 (11.8)	38 (11.2)	0.2618	0.8414
	C	24 (7.1)	67 (19.7)	3 (0.9)		40 (11.8)	26 (7.7)		

N=167, n=170. P<0.05, Prueba X² o prueba exacta de Fisher. No fue posible hacer este análisis cuando las frecuencias observadas eran 0 y el número de casos a analizar era mayor a 70.

¹p: prueba realizada entre los fenotipos NWL, NWO y MONW

²p: prueba realizada entre los fenotipos MHO y MUO

³p: prueba realizada entre los 5 fenotipos

7.6.2. Análisis de asociación en fenotipos de obesidad con IMC menor a 25 kg/m²

Se procedió a analizar a la población distribuida en los tres fenotipos con un IMC menor a 25 kg/m² (MWL, NWO, MONW). Con este análisis se buscó determinar si cualquiera de los tres posibles genotipos de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 se asocia a un fenotipo particular dentro de estos subgrupos de la población estudiada. Los resultados se muestran en la tabla XI.

Tabla XI. Análisis de frecuencias genotípicas y alélicas (%) de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 presentes en los fenotipos de estudio con IMC <25 kg/m².

Polimorfismo	Genotipo	NWL N(%)	NWO N(%)	MONW N(%)	P
rs6265					
Frecuencias genotípicas	GG	18(64.3)	62(80.5)	4(100)	0.266
	GA	9 (32.1)	14(18.3)	0 (0.0)	
	AA	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	
Frecuencias alélicas	G	45(80.4)	138(89.6)	8 (100.0)	0.163
	A	11(19.6)	16(10.4)	0 (0.0)	
rs7934165					
Frecuencias genotípicas	AA	5 (17.9)	25 (32.5)	2 (50.0)	0.312
	AG	17 (60.7)	44 (57.1)	2 (50.0)	
	GG	6 (21.4)	8 (10.4)	0 (0.0)	
Frecuencias alélicas	A	27 (48.21)	94 (61.03)	6 (75.0)	0.181
	G	29 (51.78)	60 (38.96)	2 (25.0)	
rs6713532					
Frecuencias genotípicas	TT	4 (16.0)	5 (7.1)	0 (0.0)	0.995
	CT	18 (72.0)	63 (90.0)	3 (100.0)	
	CC	3 (12.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	
Frecuencias alélicas	T	26 (52.0)	73 (52.1)	3 (50.0)	0.995
	C	24 (48.0)	67 (47.9)	3 (50.0)	

N= 167, n= 170 P<0.05, prueba x² o prueba exacta de Fisher. No fue posible realizar el análisis cuando en las frecuencias observadas existía un 0 y la cantidad de casos a analizar era mayor a 70

7.6.3. Análisis de asociación en fenotipos de obesidad con IMC mayor o igual a 25 kg/m²

Se realizó el análisis para la determinación de asociación entre los genotipos y alelos de los polimorfismos y los fenotipos con un IMC \geq 25 kg/m². Los resultados del análisis se observan en la tabla XII.

Tabla XII. Análisis de frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 presentes en los fenotipos de estudio correspondientes con IMC mayor o igual a 25 mediante tablas de contingencia.

Polimorfismo	Genotipo	MHO N(%)	MUO N(%)	p
rs6265				
Frecuencias genotípicas	CC	27 (67.5)	16 (88.9)	0.260
	CT	11 (27.5)	2 (11.1)	
	TT	2 (5.0)	0 (0.0)	
Frecuencias alélicas	C	65 (81.3)	34 (94.4)	0.06287
	T	15 (18.8)	2 (5.6)	
rs7934165				
Frecuencias genotípicas	AA	17 (42.5)	9 (50.0)	0.921
	AG	18 (45.0)	7 (38.9)	
	GG	5 (12.5)	2 (11.1)	
Frecuencias alélicas	A	52 (81.3)	25 (69.4)	0.63904
	G	28 (18.8)	11 (30.6)	
rs6713532				
Frecuencias genotípicas	TT	4 (10.0)	8 (25.0)	0.2373
	CT	32 (80.0)	22 (68.8)	
	CC	4 (10.0)	2 (6.3)	
Frecuencias alélicas	T	40 (51.3)	38 (48.7)	0.2618
	C	40 (60.6)	26 (39.4)	

N=167, n=170. P<0.05. Prueba X² o prueba exacta de Fisher.

7.6.4. Análisis de asociación en fenotipos sanos y enfermos

Posterior a la realización de dichos análisis se realizó una evaluación de la asociación de la distribución genotípica y alélica con los fenotipos de obesidad dividida por la presencia de riesgo metabólico en los fenotipos. De esta forma se obtuvieron dos grupos, el grupo sano (NWL, MHO) y el grupo con riesgo metabólico (NWO, MONW, MUO). Los resultados obtenidos del análisis de los grupos sano y enfermo se muestran en la tabla XIII.

Tabla XIII. Análisis de frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 presentes en la población agrupada por factor de riesgo.

Polimorfismos	Genotipo	Sano (NWL+ MHO) N (%)	En riesgo (NWO+ MONW+ MUO) N (%)	P
BDNF rs6265				
Frecuencias genotípicas	GG	45 (66.2)	82 (82.8)	0.025*
	GA	20 (29.4)	16 (16.2)	
	AA	3 (4.4)	1 (1.0)	
Frecuencias alélicas	G	110 (80.88)	180 (90.9)	0.007 *
	A	26 (19.12)	18 (9.1)	
BDNF rs7934165				
Frecuencias genotípicas	AA	22 (32.4)	36 (36.4)	0.540
	AG	35 (51.5)	53 (53.5)	
	GG	11 (16.2)	10 (10.1)	
Frecuencias alélicas	A	79 (58.1)	125 (63.1)	0.353035
	G	57 (41.9)	73 (36.9)	
POMC rs6713532				
Frecuencias genotípicas	TT	13 (9.6)	8 (22.9)	0.105841
	TC	113 (83.7)	25 (71.4)	
	CC	9 (6.7)	2 (5.7)	
Frecuencias alélicas	T	139 (77.2)	41 (22.8)	0.289576
	C	131 (81.9)	29 (18.1)	

N= 167, N=170. *= p<0.05. Prueba χ^2 .

Posteriormente, se procedió a evaluar si existía asociación entre la pertenencia a los grupos sano o metabólicamente enfermo de la clasificación de los fenotipos de obesidad, utilizando el modelo de herencia dominante para los alelos polimórficos en los tres polimorfismos estudiados en la población. Los resultados del análisis se observan en la tabla XIV.

Tabla XIV. Análisis de frecuencias de distribución genotípica de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 presentes en la población agrupada por factor de riesgo bajo el modelo de herencia dominante.

Polimorfismo	Genotipo	Sano (NWL+MHO) N (%)	En riesgo (NWO+MONW+ MUO) N (%)	P
Rs6265				
Frecuencias	GG	45 (66.2)	82 (82.8)	0.17
	GA+AA	23 (33.8)	17 (17.2)	
rs7934165				
Frecuencias	GG	11 (6.6)	10 (6.0)	0.245
	GA+AA	57 (34.1)	89 (53.3)	
rs6713532				
Frecuencias	CC	9 (5.3)	2 (1.2)	0.838
	TT+TC	126 (74.1)	33 (19.4)	

N=167, n=170. P<0.05. Prueba X²

Posteriormente, se realizó el análisis de asociación entre el alelo polimórfico de rs6265, rs7934165 y rs6713532 utilizando el modelo de herencia recesivo, y contrastando su distribución en los fenotipos de obesidad sano y en riesgo. Los resultados de este análisis se muestran en la tabla XV.

Tabla XV. Análisis de frecuencias de distribución genotípica del polimorfismo rs6265, rs7934165 y rs6713532 presentes en la población agrupada por factor de riesgo bajo el modelo de herencia recesiva.

Polimorfismo	Genotipo	Sano (NWL+ MHO) N (%)	En riesgo (NWO+ MONW+ MUO) N (%)	P
rs6265				
Frecuencias	AA	2 (1.2)	2 (1.2)	0.740
	GA+GG	68 (40.7)	95 (56.9)	
rs7934165				
Frecuencias	AA	32 (19.2)	26 (15.6)	0.104
	AG+GG	74 (44.3)	35 (21.0)	
rs6713532				
Frecuencias	TT	9 (5.3)	12 (7.1)	0.143
	TC+CC	89 (52.4)	60 (35.3)	

N=167, n=170. P<0.05. Prueba X²

7.7. Asociación entre los polimorfismos y las variables de estudio

Posteriormente, se procedió a comparar los valores de los parámetros antropométricos, bioquímicos y de composición corporal de acuerdo con el genotipo. Se realizaron pruebas de comparación de medias de muestras independientes y regresión lineal para las características clínicas, antropométricas, de composición corporal y bioquímicas se analizaron los tres polimorfismos del estudio utilizando los modelos de herencia aditivo, recesivo y dominante.

A continuación, se muestra una tabla de resultados donde se aprecia el análisis llevado a cabo para el polimorfismo rs6265 y las características clínicas de la población, utilizando los tres modelos de herencia en la tabla XVI.

Tabla XVI. Regresión lineal entre el polimorfismo rs6265 del gen *BDNF* y las características clínicas de la población

Variables	GG N=127	GA N=36	AA N= 4	B (95%IC)	P ^a	Modelo
Pulsaciones por minuto	70.89 ± 10.41	68.89 ± 9.72	72.60 ± 17.63	-0.042 (-0.009 -0.005)	0.559	Aditivo
				0.043 (-0.001 – 0.003)	0.546	Recesivo
				-0.063 (-0.009 – 0.004)	0.384	Dominante
Presión sistólica (mmHg)	105.95 ± 11.47	106.17 ± 76.94	106.60 ± 7.86	0.091 (-0.003 – 0.011)	0.303	Aditivo
				0.097 (-0.001 -0.003)	0.269	Recesivo
				0.070 (-0.004 – 0.009)	0.427	Dominante
Presión diastólica (mmHg)	69.19 ± 10.75	69.43 ± 12.17	61.60 ± 8.50	0.098 (-0.012 - 0.003)	0.266	Aditivo
				-0.184 (-0.005 – 0.0)	0.036	Recesivo
				-0.048 (-0.008 – 0.005)	0.584	Dominante

N=167. P<0.05 P^a = p ajustada por edad e IMC

En la tabla XVII se muestran los resultados del análisis para las características de antropometría y composición corporal y el polimorfismo rs6265 en la población.

Tabla XVII. Regresión lineal entre el polimorfismo rs6265 del gen *BDNF* y las características antropométricas y de composición corporal de la población

Variables	GG N=127	GA N=36	AA N=4	B (95%IC)	P ^a	Modelo
Peso (kg)	63.94 ± 12.68	63.41 ± 13.56	71.04 ± 20.25	1.191 (-0.051 – 0.141)	0.359	Aditivo
				1.71 (-0.01 – 0.049)	0.199	Recesivo
				0.766 (-0.059 – 0.11)	0.557	Dominante
Estatura (cm)	159.40 ± 6.16	158.93 ± 4.54	160.24 ± 4.47	0.059 (-0.01 – 0.021)	0.504	Aditivo
				0.067 (-0.003 – 0.007)	0.465	Recesivo
				0.045 (-0.01 – 0.018)	0.617	Dominante
Circunferencia de cintura (cm)	85.55 ± 11.74	85.83 ± 14.74	95.03 ± 24.26	0.056 (-0.011 – 0.015)	0.746	Aditivo
				0.138 (-0.002 -0.006)	0.439	Recesivo
				0.017 (-0.011 -0.012)	0.924	Dominante
Circunferencia de cadera (cm)	100.45 ± 9.01	101.05 ± 10.85	105.33 ± 13.02	0.664 (0.005-0.063)	0.022	Aditivo
				0.19 (-0.006 – 0.012)	0.520	Recesivo
				0.692 (0.005 – 0.057)	0.018	Dominante
Índice cintura cadera	0.85 ± 0.07	0.85 ± 0.06	0.89 ± 0.13	0.181 (-0.657 – 3.425)	0.183	Aditivo
				0.165 (-0.251 – 1.017)	0.235	Recesivo
				0.149 (-0.798 – 2.8)	0.274	Dominante
Masa grasa (kg)	24.67 ± 9.36	24.24 ± 10.15	28.44 ± 15.63	-0.829 (-0.143 – 0.058)	0.403	Aditivo
				-1.028 (-0.047 – 0.015)	0.311	Recesivo
				-0.59 (-0.115 – 0.062)	0.554	Dominante
				-0.186 (-0.127 – 0.086)	0.702	Aditivo

Masa magra (kg)	35.69 ± 4.54	35.57 ± 4.29	38.57 ± 4.33	-0.371 (-0.045 – 0.02)	0.455	Recesivo
				-0.084 (-0.102 – 0.086)	0.864	Dominante
Masa libre de grasa (kg)	38.09 ± 4.70	37.88 ± 4.50	41.10 ± 4.64	-0.589 (-0.193 – 0.066)	0.337	Aditivo
				-0.482 (-0.056 – 0.024)	0.442	Recesivo
				-0.504 (-0.162 – 0.67)	0.413	Dominante
Porcentaje de grasa corporal	39.87 ± 7.71	39.06 ± 9.22	40.02 ± 10.69	-0.069 (-0.026 – 0.017)	0.686	Aditivo
				-0.124 (-0.009 – 0.004)	0.473	Recesivo
				-0.035 (-0.021 – 0.017)	0.836	Dominante
Porcentaje de grasa en región troncal	40.95 ± 9.38	39.98 ± 9.76	41.20 ± 13.17	-1.154 (-0.108 - -0.017)	0.008	Aditivo
				-0.281 (-0.019 – 0.01)	0.522	Recesivo
				-1.218 (-0.098 - -0.017)	0.005	Dominante
Porcentaje de grasa en región androide	45.50 ± 9.80	45.14 ± 9.90	46.22 ± 12.75	0.638 (-0.002 – 0.069)	0.067	Aditivo
				0.005 (-0.011 – 0.011)	0.988	Recesivo
				0.725 (0.002 – 0.065)	0.038	Dominante
Porcentaje de grasa en región ginoide	47.60 ± 5.74	47.14 ± 6.71	46.82 ± 6.43	-0.119 (-0.045 – 0.025)	0.567	Aditivo
				-0.205 (-0.016 – 0.006)	0.337	Recesivo
				-0.065 (-0.036 – 0.026)	0.755	Dominante

N=167. P<0.05 P^a = p ajustada por edad e IMC

En la tabla XVIII se muestran los resultados del análisis de regresión lineal entre las variables bioquímicas de la población y el polimorfismo rs6265.

Tabla XVIII. Regresión lineal entre el polimorfismo rs6265 del gen *BDNF* y las características bioquímicas de la población

Variables	GG N=127	GA N=36	AA N=4	B (95%IC)	P ^a	Modelo
Glucosa (mg/dL)	87.78 ± 25.28	84.71 ± 23.19	109.63 ± 59.86	0.084 (-0.001 – 0.004)	0.269	Aditivo
				0.164 (0.0 – 0.002)	0.032	Recesivo
				0.040 (-0.002 – 0.003)	0.598	Dominante
Triglicéridos (mg/dL)	101.59 ± 46.57	82.34 ± 28.38	106.18 ± 76.94	-0.184 (-0.004 -0.0)	0.061	Aditivo
				0.027 (-0.001 – 0.001)	0.783	Recesivo
				-0.218 (-0.004 – 0.0)	0.026	Dominante
Colesterol total (mg/dL)	157.03 ± 38.44	157.03 ± 37.14	152.69 ± 36.89	0.026 (-0.008 – 0.009)	0.937	Aditivo
				-0.158 (-0.003 -0.002)	0.630	Recesivo
				0.084 (-0.007 – 0.009)	0.798	Dominante
Colesterol HDL (mg/dL)	48.32 ± 11.54	48.88 ± 13.30	42.39 ± 8.07	-0.058 (-0.011 – 0.007)	0.609	Aditivo
				0.006 (-0.003 – 0.003)	0.955	Recesivo
				-0.068 (-0.01 – 0.005)	0.547	Dominante
Colesterol LDL (mg/dL)	89.22 ± 37.99	90.72 ± 35.69	89.06 ± 33.22	-0.016 (-0.009 – 0.009)	0.988	Aditivo
				0.141 (-0.002 – 0.003)	0.663	Recesivo
				-0.054 (-0.008 – 0.007)	0.868	Dominante

N=167. P<0.05 P^a= p ajustada por edad e IMC

Para el polimorfismo rs7934165 se llevó a cabo un análisis de comparación de medias y regresión lineal con las variables clínicas de la población.

Tabla XIX. Regresión lineal entre el polimorfismo rs7934165 del gen *BDNF* y las características clínicas de la población

Variables	AA N=58	AG N=88	GG N=21	B (95%IC)	P ^a	Modelo
Pulsaciones por minuto	71.90 ± 10.43	68.99 ± 10.10	71.93 ± 11.23	-0.01 (-0.011 – 0.009)	0.887	Aditivo
				0.078 (-0.002 – 0.008)	0.272	Recesivo
				-0.073 (-0.011 – 0.003)	0.309	Dominante
Presión sistólica (mmHg)	106.11 ± 12.30	105.01 ± 11.57	109.21 ± 11.56	0.148 (-0.001 – 0.018)	0.093	Aditivo
				0.213 (0.001 – 0.011)	0.015	Recesivo
				0.052 (-0.005 – 0.009)	0.554	Dominante
Presión diastólica (mmHg)	68.86 ± 10.74	69.20 ± 11.08	69.03 ± 12.14	-0.087 (-0.016 – 0.005)	0.324	Aditivo
				-0.144 (-0.01 – 0.001)	0.098	Recesivo
				-0.016 (-0.008 – 0.007)	0.856	Dominante

N=167. P<0.05 P^a = p ajustada por edad e IMC

En la tabla XX se muestran los resultados del análisis de comparación de medias y regresión lineal para las variables antropométricas y de composición corporal del polimorfismo rs7934165 en la población.

Tabla XX. Regresión lineal entre el polimorfismo rs7934165 del gen *BDNF* y las características antropométricas y de composición corporal de la población

Variables	AA N=58	AG N=88	GG N=21	B (95%IC)	P ^a	Modelo
Peso (kg)	63.62 ± 11.05	63.26 ± 13.26	67.54 ± 16.56	0.857 (-0.085 – 0.174)	0.500	Aditivo
				0.123 (-0.066 – 0.073)	0.925	Recesivo
				1.131 (-0.049 – 0.131)	0.370	Dominante
Estatura (cm)	160.17 ± 5.99	158.98 ± 5.84	158.31 ± 4.80	0.031 (-0.017 – 0.025)	0.720	Aditivo
				0.060 (-0.008 – 0.015)	0.505	Recesivo
				0.0 (-0.015 – 0.015)	0.998	Dominante
Circunferencia de cintura (cm)	86.96 ± 10.48	84.21 ± 11.96	88.87 ± 19.54	-0.154 (-0.026 – 0,01)	0.367	Aditivo
				-0.011 (-0.01 – 0.009)	0.951	Recesivo
				-0.211 (-0.02 – 0.004)	0.212	Dominante
Circunferencia de cadera (cm)	100.05 ± 7.63	100.17 ± 9.70	104.29 ± 12.49	0.690 (0.009 – 0.088)	0.015	Aditivo
				0.504 (-0.003 – 0.04)	0.087	Recesivo
				0.61 (0.003 – 0.058)	0.030	Dominante
Índice cintura cadera	0.84 ± 0.06	0.85 ± 0.06	0.86 ± 0.09	0.279 (0.185 – 5.674)	0.037	Aditivo
				0.207 (-0.348 – 2.611)	0.133	Recesivo

				0.244 (-0.11 – 3.706)	0.065	Dominante
Masa grasa (kg)	24.22 ± 7.80	24.01 ± 9.93	27.99 ± 12.29	0.160 (-0.123 – 0.146)	0.869	Aditivo
				0.186 (-0.066 – 0.079)	0.854	Recesivo
				0.091 (-0.089 – 0.098)	0.925	Dominante
Masa magra (kg)	35.72 ± 4.27	35.67 ± 4.66	36.01 ± 4.49	-0.235 (-0.179 – 0.107)	0.621	Aditivo
				-0.105 (-0.085 – 0.069)	0.832	Recesivo
				-0.257 (-0.127 – 0.072)	0.585	Dominante
Masa libre de grasa (kg)	38.17 ± 4.51	37.98 ± 4.77	38.45 ± 4.79	-0.780 (-0.289 – 0.059)	0.194	Aditivo
				-0.385 (-0.123 – 0.064)	0.536	Recesivo
				-0.828 (-0.206 – 0.036)	0.165	Dominante
Porcentaje de grasa corporal	41.01 ± 6.70	38.25 ± 8.37	41.49 ± 9.71	-0.113 (-0.039 – 0.019)	0.494	Aditivo
				0.008 (-0.015 – 0.016)	0.962	Recesivo
				-0.168 (-0.03 -0.01)	0.308	Dominante
Porcentaje de grasa en región troncal	41.00 ± 7.96	39.83 ± 10.04	43.16 ± 10.91	-0.833 (-0.123 – 0.0)	0.049	Aditivo
				-0.273 (-0.043 – 0.022)	0.531	Recesivo
				-0.985 (-0.094 - -0.008)	0.019	Dominante
Porcentaje de grasa en región androide	45.51 ± 8.35	44.74 ± 10.44	47.65 ± 11.04	0.049 (-0.044 – 0.051)	0.885	Aditivo
				-0.189 (-0.033 – 0.019)	0.591	Recesivo
				0.21 (-0.023 – 0.044)	0.532	Dominante
Porcentaje de grasa en región ginoide	47.59 ± 5.01	46.85 ± 6.41	49.32 ± 6.27	-0.269 (-0.078 – 0.015)	0.188	Aditivo
				-0.074 (-0.03 – 0.021)	0.727	Recesivo
				-0.329 (-0.059 – 0.006)	0.105	Dominante

N=167. P<0.05 P^a = p ajustada por edad e IMC

En la tabla XXI, se muestra el resultado del análisis de regresión lineal entre los valores medios de las características bioquímicas y la distribución de los genotipos del polimorfismo rs7934165 usando los modelos de herencia aditivo, recesivo y dominante.

Tabla XXI. Regresión lineal entre el polimorfismo rs7934165 del gen *BDNF* y las características bioquímicas de la población

Variables	AA N=58	AG N=88	GG N=21	B (95%IC)	P ^a	Modelo
Glucosa (mmHg)	89.72 ± 30.43	83.97 ± 20.10	95.21 ± 31.51	0.035 (-0.003 – 0.004)	0.653	Aditivo
				0.1 (-0.001 – 0.003)	0.191	Recesivo
				-0.025 (-0.003 – 0.002)	0.746	Dominante
Triglicéridos (mmHg)	100.92 ± 42.25	91.79 ± 41.72	107.32 ± 56.80	0.120 (-0.001 -0.005)	0.225	Aditivo
				0.148 (0.0 – 0.003)	0.130	Recesivo
				0.061 (-0.001 – 0.003)	0.535	Dominante
Colesterol total (mmHg)	155.35 ± 38.14	160.04 ± 39.59	149.74 ± 30.51	-0.432 (-0.02 -0.004)	0.192	Aditivo
				-0.192 (-0.008 – 0.004)	0.557	Recesivo
				-0.474 (-0.015 – 0.002)	0.152	Dominante
Colesterol HDL (mmHg)	47.52 ± 11.34	49.17 ± 11.79	47.22 ± 13.71	0.141 (-0.005 – 0.021)	0.219	Aditivo
				0.06 (-0.005 – 0.008)	0.597	Recesivo
				0.157 (-0.003 -0.015)	0.171	Dominante
Colesterol LDL (mmHg)	87.20 ± 36.33	93.31 ± 38.63	82.10 ± 33.55	0.392 (-0.005 – 0.02)	0.231	Aditivo
				0.107 (-0.005 – 0.007)	0.741	Recesivo
				0.48 (-0.002 – 0.015)	0.142	Dominante

N=167. P<0.05 P^a = p ajustada por edad e IMC

Para el polimorfismo rs6713532 se llevaron a cabo los mismos análisis de regresión lineal. En la tabla XXII se muestran los resultados del análisis del polimorfismo con los valores de las características clínicas de la población.

Tabla XXII. Regresión lineal entre el polimorfismo rs6713532 del gen *POMC* y las características clínicas de la población.

Variables	TT N=21	TC N=139	CC N=11	B (95%IC)	P ^a	Modelo
Pulsaciones por minuto	72.52 ± 11.88	70.24 ± 10.46	68.45 ± 9.63	-0.065 (-0.01 – 0.004)	0.417	Aditivo
				0.004 (-0.004 – 0.004)	0.961	Recesivo
				-0.088 (-0.008 – 0.002)	0.270	Dominante
Presión sistólica (mmHg)	106.19 ± 10.68	106.55± 12.20	108.18 ± 13.53	0.014 (-0.006 – 0.007)	0.884	Aditivo
				0.029 (-0.003 – 0.004)	0.766	Recesivo
				-0.003 (-0.005 – 0.005)	0.975	Dominante
Presión diastólica (mmHg)	68.18 ± 12.22	68.70 ± 10.70	72.55 ± 13.08	0.051 (-0.006 – 0.007)	0.602	Aditivo
				0.076 (-0.003 – 0.006)	0.436	Recesivo
				0.01 (-0.005 – 0.006)	0.920	Dominante

N=170. P<0.05 P^a = p ajustada por edad e IMC

En la tabla XXIII se muestran los resultados del análisis de regresión lineal entre el polimorfismo rs6713532 y las características antropométricas y de composición corporal de la población.

Tabla XXIII. Regresión lineal entre el polimorfismo rs6713532 del gen *POMC* y las características antropométricas y de composición corporal de la población.

Variables	TT N=21	TC N=139	CC N=11	B (95%IC)	Pa	Modelo
Peso (kg)	69.90 ± 14.48	62.75 ± 12.91	67.41 ± 13.37	1.653 (-0.049 – 0.155)	0.310	Aditivo
				-0.144 (-0.063 – 0.057)	0.929	Recesivo
				2.311 (-0.022 – 0.133)	0.162	Dominante
Estatura (cm)	161.23 ± 6.54	158.96 ± 5.78	160.94 ± 4.68	-0.197 (-0.031 – 0.0)	0.057	Aditivo
				-0.069 (-0.012 – 0.006)	0.499	Recesivo
				-0.207 (-0.024 – 0.00)	0.048	Dominante
Circunferencia de cintura (cm)	87.56 ± 14.18	85.42 ± 12.96	84.82 ± 15.06	-0.074 (-0.015 – 0.01)	0.713	Aditivo
				-0.225 (-2.0 -0.277)	0.192	Recesivo
				0.108 (-0.007 – 0.012)	0.599	Dominante
Circunferencia de cadera (cm)	105.48 ± 10.28	99.97 ± 9.56	101.95 ± 8.89	-0.603 (-0.054 – 0.001)	0.061	Aditivo
				-0.374 (-0.026 – 0.007)	0.243	Recesivo
				-0.509 (-0.037 – 0.004)	0.118	Dominante
Índice cintura cadera	0.86 ± 0.08	0.84 ± 0.06	0.84 ± 0.06	-0.227 (-3.422 – 0.46)	0.134	Aditivo
				-0.225 (-2.0 – 0.277)	0.137	Recesivo
				-0.127 (-2.096 – 0.858)	0.409	Dominante
				-1.241 (-0.164 – 0.057)	0.343	Aditivo

Masa grasa (kg)	29.89 ± 11.67	23.81 ± 9.51	25.78 ± 10.71	0.141 (-0.061 – 0.068)	0.914	Recesivo
				-1.760 (-0.141 – 0.027)	0.184	Dominante
Masa magra (kg)	36.48 ± 4.81	35.34 ± 4.51	38.29 ± 3.56	-0.280 (-0.119 -0.066)	0.573	Aditivo
				0.041 (-0.052 – 0.056)	0.933	Recesivo
				-0.405 (-0.099 – 0.042)	0.421	Dominante
Masa libre de grasa (kg)	38.96 ± 5.06	37.69 ± 4.66	40.95 ± 3.80	0.264 (-0.097 – 0.145)	0.695	Aditivo
				0.521 (-0.043 – 0.099)	0.440	Recesivo
				-0.056 (-0.096 – 0.088)	0.935	Dominante
Porcentaje de grasa corporal	41.79 ± 9.57	39.22 ± 7.97	40.15 ± 9.88	0.098 (-0.015 – 0.01)	0.604	Aditivo
				0.241 (-0.004 – 0.019)	0.201	Recesivo
				-0.058 (-0.018 – 0.013)	0.759	Dominante
Porcentaje de grasa en región troncal	45.25 ± 10.04	39.84 ± 9.63	40.47 ± 10.04	0.769 (-0.008 – 0.077)	0.114	Aditivo
				0.850 (-0.003 – 0.048)	0.080	Recesivo
				0.357 (-0.021 – 0.045)	0.467	Dominante
Porcentaje de grasa en región androide	49.81 ± 9.98	44.53 ± 10.03	43.19 ± 11.01	-0.434 (-0.052 – 0.015)	0.272	Aditivo
				-0.455 (-0.031 – 0.008)	0.249	Recesivo
				-0.222 (-0.033 – 0.018)	0.579	Dominante
Porcentaje de grasa en región ginoide	50.67 ± 7.23	47.33 ± 6.09	46.72 ± 5.63	-0.075 (-0.042 – 0.031)	0.777	Aditivo
				-0.126 (-0.026 – 0.016)	0.635	Recesivo
				-0.002 (-0.028 – 0.028)	0.995	Dominante

N=170. P<0.05 P^a = p ajustada por edad e IMC

Se llevó a cabo un análisis de regresión lineal entre los genotipos del polimorfismo rs6713532 y los valores de las características bioquímicas evaluadas en la población. Los resultados se muestran en la tabla XXIII.

Tabla XXIV. Regresión lineal entre el polimorfismo rs6713532 del gen *POMC* y las características bioquímicas de la población.

Variables	TT N=21	TC N=139	CC N=11	B (95%IC)	P ^a	Modelo
Glucosa (mg/dL)	92.75 ±17.86	86.65 ± 22.23	95.96 ± 26.19	0.013 (-0.003 – 0.003)	0.877	Aditivo
				0.078 (-0.001 – 0.003)	0.365	Recesivo
				-0.041 (-0.003 – 0.002)	0.635	Dominante
Triglicéridos (mg/dL)	114.84 ±47.59	94.65 ± 45.67	116.83 ± 37.79	0.065 (-0.002 – 0.003)	0.601	Aditivo
				0.201 (0.0 – 0.002)	0.102	Recesivo
				-0.066 (-0.002 – 0.001)	0.591	Dominante
Colesterol total (mg/dL)	159.02 ± 44.80	157.73 ±38.46	145.45 ±38.84	-0.499 (-0.015 – 0.003)	0.213	Aditivo
				-0.642 (-0.01 – 0.001)	0.107	Recesivo
				-0.173 (-0.009 – 0.006)	0.665	Dominante
Colesterol HDL (mg/dL)	44.49 ± 11.62	48.94 ± 12.20	47.11 ± 9.31	0.183 (-0.003 – 0.016)	0.175	Aditivo
				0.208 (-0.001 – 0.01)	0.121	Recesivo
				0.084 (-0.005 – 0.01)	0.531	Dominante
Colesterol LDL (mg/dL)	91.10 ± 42.36	90.07 ± 37.88	79.81 ± 38.63	0.434 (-0.004 – 0.015)	0.274	Aditivo
				0.570 (-0.001 – 0.009)	0.148	Recesivo
				0.141 (-0.006 – 0.008)	0.720	Dominante

8. DISCUSIÓN

En nuestro estudio observamos un promedio de edad de 26 años y un IMC de 24.6 kg/m² dentro de la muestra evaluada, este valor está considerado dentro de los parámetros de la clasificación de peso normal. Por otra parte, se observa que el porcentaje de grasa medio es de 38.6, superando con 8.6 puntos porcentuales al 30% que se considera exceso de grasa en sujetos femeninos. Esto coincide con lo observado en los resultados de la ENSANUT 2016, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en México en adultos tuvo un incremento de 71.2 % en 2012 a 72.5 % en 2016, siendo la prevalencia mayor en sexo femenino (Hernández Ávila, et al., 2016 (Acebo, 2017). Por el contrario, y de acuerdo con un estudio realizado en 2017 en una muestra de 329 mujeres mexicanas con una edad promedio de 42 años, el IMC promedio de esas las participantes fue de 28.8 kg/m², la circunferencia de cintura es de 94 centímetros y el índice cintura-cadera es de 0.89. (Domínguez-Reyes, *et. al.*, 2017). Estos datos sugieren un estado mayoritariamente afectado por el sobrepeso y la obesidad en mujeres de la población mexicana. La diferencia con los datos de la muestra puede deberse a que a pesar de abarcar mujeres de entre 18 y 50 años, la media de edad es el de una mujer joven.

En relación con la circunferencia de cintura en la población que estudiamos, la media (84.1cm), supera los 80 centímetros recomendados para la población femenina. Además, se observó que el valor medio de HDL es ligeramente inferior a la recomendación de 50 mg/dL. En este tenor, un estudio llevado a cabo en una muestra de mujeres de nacionalidad china que consta de 253 sujetos con una edad media de 21.4 años, la prevalencia de la obesidad es de 2.1%. La circunferencia de cintura media fue de 72.63 cm y se observó un radio cintura cadera de 0.817 (Sah, Zhang, Li, Yin y Li, 2019). Si se compara a la población de mujeres mexicanas con la población de mujeres chinas se observa en general

mejores parámetros de los indicadores de salud en mujeres chinas que en las mexicanas.

Los valores aumentados de grasa corporal y circunferencia de cintura, a pesar de tener un IMC saludable sugieren cierta tendencia a la acumulación de adipocitos en la parte central del cuerpo, lo cual está altamente asociado a un mayor riesgo a padecer enfermedades cardiovasculares. De acuerdo con (Acebo, 2017) basándose en los datos de la ENSANUT 2016, en la población mexicana existe una prevalencia del 76.6 % de obesidad abdominal.

Se observó que el número y el porcentaje de la población estudiada correspondiente a cada uno de los fenotipos de obesidad estudiados. Sin embargo, tres de ellos pertenecen a la categoría de peso normal, al tener en cuenta el IMC y los dos restantes pertenecen a la categoría de sobrepeso y obesidad al tener en cuenta dicho índice. Por otra parte, existen tres fenotipos considerados como “metabólicamente enfermos” o “en riesgo metabólico” y dos de ellos pertenecen a la clasificación de “metabólicamente sanos” o “sin riesgo metabólico”. Dentro de los fenotipos sanos se encuentran; peso normal magro (NWL) y fenotipo con obesidad metabólicamente sano (MHO). Así mismo, dentro de la clasificación de los fenotipos enfermos se encuentran; peso normal con obesidad (NWO), peso normal con obesidad metabólica (MONW) y fenotipo con obesidad metabólicamente enfermo (MUO). En todas las variables mencionadas se aprecia que se guarda una proporción que va en aumento de acuerdo con el riesgo presente en los distintos fenotipos estudiados pertenecientes a la clasificación de fenotipos “sanos”. Esto se acentúa en el fenotipo conocido como MONW (peso normal metabólicamente obeso). Esta situación es congruente y consistente con la definición de estos tres fenotipos de obesidad, ya que el NWL (delgado de peso normal), corresponde al fenotipo con menores riesgos metabólicos, seguido por NWO, el cual, por su porcentaje de grasa elevado tiene un acercamiento mayor al riesgo metabólico y finalmente se encuentra MONW.

MONW cumple con los parámetros del marcador IMC para ser clasificado como un sujeto de peso normal, por lo que es considerado saludable bajo esta

clasificación. Sin embargo, la clasificación en fenotipos de obesidad es más completa, ya que tiene en cuenta el porcentaje de grasa corporal elevado y la presencia de más de dos factores de riesgo para el padecimiento del síndrome metabólico. Estos resultados reflejan la importancia de tener un diagnóstico integral de la obesidad, ya que, a pesar de tener un peso saludable, los sujetos clasificados como MONW presentan las características de la obesidad.

En un estudio realizado a 8.405 adultos mexicanos se encontró un 36% delgados, 43% con sobrepeso y 21% de sujetos con obesidad. En este estudio se identificaron nueve fenotipos. Por cada categoría de peso se encontraron sujetos con metabolismo normal (ningún factor de Síndrome Metabólico), intermedios (≤ 2) y dismetabólicos (≥ 3). El 10.8% de los sujetos con sobrepeso u obesidad tuvieron metabolismo normal y el 5.8% de los sujetos delgados fueron clasificados como dismetabólicos. El riesgo aterogénico fue mayor en los sujetos obesos dismetabólicos. El riesgo fue alto entre todos los sujetos con factores de riesgo metabólicos independientemente de la categoría de IMC en la que se encontraban. (Barquera, Campos-Nonato, Rojas y Rivera, 2010).

A pesar de que en este estudio de Barquera y colaboradores se dividió a los participantes en un total de nueve distintos fenotipos, la clasificación tiene en consideración factores similares a los utilizados para clasificar a las participantes del estudio. Los resultados son congruentes con los encontrados en el estudio, ya que, en la muestra estudiada, la menor proporción de individuos cae en la categoría de MONW y existe una mayor proporción de sujetos en riesgo dentro de los fenotipos que se encuentran en las categorías de mayor IMC.

Se realizó un recuento de frecuencias y porcentaje de la distribución de la población teniendo en cuenta como factores su genotipo y su fenotipo. En la tabla IX podemos observar que para el polimorfismo rs6265, la mayoría de la población tiene el genotipo GG con una frecuencia de 127, lo que representa un 76% de presencia en la población. Al comparar nuestros datos con la base de los 1000 genomas pudimos observar que eran similares a la frecuencia internacional ya que reportan un 80% de presencia del alelo G. En dicho estudio el alelo G fue

más frecuente en la población africana (99%) y la población del continente americano, tiene una frecuencia de 85%, similar a la que observamos en nuestra muestra. Para la población de Asia del sur, se reporta una frecuencia de 80% para el alelo G, similar a lo observado en las poblaciones del continente europeo (89%). La similitud de nuestra frecuencia con la europea podría deberse a que el mestizo mexicano tiene una fuerte ancestría europea y asiática (nativos americanos). Cabe destacar que la población de los 1000 genomas que más se parece a nuestra población es la residente de la ciudad de Los Ángeles con ascendencia mexicana cuya frecuencia reportada también es para el alelo G de 80.5% (Ensembl genome,2020).

El polimorfismo rs6265 se asocia significativamente con los fenotipos de obesidad evaluados en el estudio y el alelo G se relacionó con el desarrollo de fenotipos de obesidad en riesgo metabólico, así como el alelo A con el desarrollo de fenotipos de obesidad metabólicamente sanos. Por tratarse de un polimorfismo presente en un gen que codifica para un importante transmisor a nivel neural, existen numerosos estudios en el campo de la psiquiatría en los que se le ha logrado asociar al padecimiento de enfermedades o trastornos psiquiátricos como la bipolaridad, esquizofrenia, depresión, déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo y ansiedad. Así como también con una alta susceptibilidad al abuso de sustancias y al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. No obstante, el polimorfismo rs6265 también ha sido relacionado con características relacionadas a la obesidad, como el IMC. Uno de estos estudios es el estudio conducido por el grupo de Shugart y colaboradores (2009), donde se encontró que las personas con el genotipo AA tienen un IMC menor a aquellos que presentan el genotipo GA o GG, lo cual es congruente con los resultados obtenidos en el presente estudio. Otro estudio que reitera la asociación del polimorfismo rs6265 con el IMC es el conducido en población infantil de China por el grupo de Wu y colaboradores (2010), donde se evaluó el efecto aditivo de seis polimorfismos relacionados al desarrollo de obesidad. Un tercer estudio publica en 2010, muestra el efecto que tiene el genotipo GG sobre el peso de los individuos que lo expresan, experimentando

una ganancia de 0.067 kg/m² que es estadísticamente atribuible a este polimorfismo (Hinney, 2010).

Por otra parte, para el polimorfismo rs7934165 la frecuencia del alelo A fue del 61.1% y del G 38.9%. Nuestros datos son similares a los reportados en la base de datos de los 1000 genomas a nivel mundial (G= 57% y A= 43%). No obstante, son más altos que los reportados en la población de America (G= 56% y A= 44%). Para el este de Asia, la frecuencia es de 59% del alelo G y 41% del alelo A. En el caso de este polimorfismo, la frecuencia en el continente europeo es de 53% para el alelo G y 47% para el alelo A. Y la frecuencia más alta del alelo G fueron encontrados en la población del sur de Asia (G= 68% y A= 32% para A). Para el rs7934165 nuestros datos fueron incluso mayores que los reportados en la población de Los Ángeles con ascendencia mexicana (G= 41.4% y A= 58.6%) (Ensembl genome,2020). A pesar de que no se encontró asociación con rs7934165 en el presente estudio, este ha sido asociado a una gran cantidad de desórdenes neurológicos, entre los que se encuentran diferentes adicciones, ansiedad, desorden bipolar y desórdenes alimenticios como anorexia y bulimia. (Levrán *et al.*, 2013).

Finalmente, para el polimorfismo rs6713532, el alelo de mayor frecuencia es el T por un mínimo margen (T=52.9% y C=47.1%). Nuestros datos son similares a los reportados en el estudio de los 1000 genomas para la población mundial (T=53% y C=47%). La frecuencia del alelo T fue menor en las poblaciones africanas y asiática de dicho estudio (<48% y 41%, respectivamente). Y nuestros datos coinciden con los de la población americana (50%). Las frecuencias más altas del alelo T se encontraron en las poblaciones europeas (73%) (Ensembl genome,2020).

Los polimorfismos en este gen se consideran particularmente de interés, ya que no solamente han sido identificados como relacionados al desarrollo de la obesidad, que se considera un padecimiento de causas poligénicas y ambientales, sino que también ha sido asociado en algunos estudios al desarrollo de la obesidad monogénica, ligado a su vez con una pigmentación de cabello

rojiza. (Du, 2011). En nuestro estudio, al realizar el análisis estadístico para evaluar la asociación de los fenotipos de obesidad con el polimorfismo se utilizaron los modelos de herencia genética dominante y recesivo y se encontró que había una diferencia significativa entre la distribución en los grupos de acuerdo a su genotipo. Posteriormente, al observar las frecuencias y porcentajes se encontró que en los genotipos que contienen el alelo C, se encontraban dentro del grupo de fenotipos de obesidad considerado sano o sin riesgo metabólico. Es decir que este alelo se relacionaba con el desarrollo de fenotipos de obesidad sanos. En otras poblaciones, se ha reportado a este polimorfismo con el desarrollo de la obesidad y a la dependencia a sustancias de abuso como el alcohol y la cocaína (Zhang, 2009).

Con los resultados obtenidos a partir de este estudio se puede afirmar que sí existen algunas asociaciones entre la presencia de los polimorfismos rs6265, rs7934165 y rs6713532 en la población de mujeres de Monterrey y el desarrollo de algunas características que son clave al momento de determinar su clasificación en fenotipos de obesidad metabólicamente sanos o enfermos.

No obstante, este estudio tiene algunas limitaciones como lo son el tamaño de muestra. Se considera que si se lograra ampliar el tamaño de muestra se podría contar con resultados más precisos en los que se observara más claramente el efecto de los polimorfismos.

9. CONCLUSIONES

Se lograron identificar cinco distintos fenotipos de obesidad en la población estudiada, encontrando que el fenotipo de menor frecuencia es el MONW (peso normal metabólicamente obeso) mientras que el fenotipo más frecuente en la población es NWO (peso normal con obesidad).

Se logró determinar las frecuencias alélicas y genotípicas para los polimorfismos rs6265 y rs7934165 del gen *BDNF* y rs6713532 del gen *POMC*. Las cuales para fueron consistentes con las reportadas en la base de datos de los 1000 genomas.

Se consiguió evaluar la relación entre los genotipos de los polimorfismos estudiados y las características fenotípicas de obesidad presentes en la cohorte de estudio. Con lo cual, se encontraron asociaciones significativas entre los polimorfismos rs6265 y rs6713532 y el desarrollo de los fenotipos de obesidad sanos y enfermos.

Se encontró relación entre el polimorfismo rs6265 y las variables presión diastólica, circunferencia de cadera, porcentaje de grasa en región troncal y en región androide en la población estudiada.

Así mismo, se encontró asociación entre el polimorfismo rs7934165 y las variables circunferencia de cadera, índice cintura cadera y porcentaje de grasa en región troncal.

Se puede llegar a la conclusión de que existe asociación entre los polimorfismos estudiados y algunas características que forman parte de los criterios para la clasificación de los sujetos dentro de los distintos fenotipos de obesidad y su diagnóstico dentro de alguna clasificación de los grupos metabólicamente sano o enfermo.

10. REFERENCIAS

- Acebo Martínez Mónica Lucía (2017). Obesidad y Salud, ¿En realidad existe el paciente obeso metabólicamente sano?, *Revista de Salud Pública y Nutrición*, 16(2), 44 – 55. <https://doi.org/10.29105/respyn16.2-6>
- Alcalde-Rabanal, J.; Orozco-Núñez, E.; Espinosa-Henao, O.; Arredondo-López, A. y Alcayde-Barranco, L. (2018). The complex scenario of obesity, diabetes and hypertension in the area of influence of primary healthcare facilities in Mexico. *PLoS ONE*, 13(1), e0187028. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0187028>
- Anderson, E., Çakir, I., Carrington, S., Cone, R., Ghamari-Langroudi, M., Gillyard, T., Gimenez, L. y Litt, M. (2016). 60 YEARS OF *POMC*: Regulation of feeding and energy homeostasis by α -MSH. *Journal of Molecular Endocrinology*, 56(4), T157–T174. <http://doi.org/10.1530/JME-16-0014>
- Arija, V., Ferrer-Barcala, M., Aranda, N., & Canals, J. (2010). *BDNF* Val66Met polymorphism, energy intake and BMI: a follow-up study in schoolchildren at risk of eating disorders. *BMC Public Health*, 10, 363. doi:10.1186/1471-2458-10-363
- Arita, Y.; Kihara, S.; Ouchi, N.; Takahashi, M.; Maeda, K.; Miyagawa, J., Hotta, K., Shimomura, I., Nakamura, T., Miyaoka, K., Kuriyama, H., Nishida, M., Yamashita, S., Okubo, K., Matsubara, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Funahashi, T. y Matsuzawa Y. (1999). Paradoxical decrease of an adipose

specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 257: 79-83.

Barquera, S., Campos-Nonato, I. Rojas, R. y Rivera, J. (2010). Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Gaceta Medica de México*, 146, 397-407.

Boots, E., Schultz, S., Clark, L., Racine, A., Darst, B., Kosciak, R., Carlsson, C., Gallagher, C., Hogan, K., Bendlin, B., Asthana, S., Sager, M., Hermann, B., Christian, B., Dubal, D., Engelman, C., Johnson, S. y Okonkwo, O. (2017). *BDNF* Val66Met predicts cognitive decline in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *Neurology*, 88(22), 2098–2106. doi:10.1212/WNL.0000000000003980

Burke, L., Doslikova, B., D'Agostino, G., Garfield, A., Farooq, G., Burdakov, D., Low, M., Rubinstein, M., Evans, M., Billups, B. y Heisler, L. (2014). 5-HT Obesity medication efficacy via *POMC* activation is maintained during aging. *Endocrinology*, 155(10), 3732–3738. <http://doi.org/10.1210/en.2014-1223>

Brochu, M., Tchernof, A., Dionne, I., Sites, C., Eltabbakh, G., Sims, E. y Poehlman, E. (2001). What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001; 86:1020–1025. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.3.7365>

- Castillo, J., Orlando, R., y Garver, W. (2017). Gene-nutrient interactions and susceptibility to human obesity. *Genes & Nutrition*, 12, 29. <http://doi.org/10.1186/s12263-017-0581-3>
- Chen, Y., Snieder, H., Wang, X., Kaviya, B., McCaffrey, C., Spector, T., Carter, N. y O'Dell, S. (2005). Proopiomelanocortin gene variants are associated with serum leptin and body fat in a normal female population. *European Journal of Human Genetics*. 13, 772–780 <http://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201407>
- Chhabra, K., Adams, J., Fagel, B., Lam, D., Qi, N., Rubinstein, M. y Low, M. (2016). Hypothalamic *POMC* deficiency improves glucose tolerance despite insulin resistance by increasing glycosuria. *Diabetes*, 65(3), 660–672. <http://doi.org/10.2337/db15-0804>
- Ciangura, C., Carette, C., Faucher, P., Czernichow, S., y Oppert, J.. (2017). Obesidad del adulto. *EMC-Tratado de Medicina*, 21, 1-10. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(17\)84245-8](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(17)84245-8)
- De Lorenzo, A.; Soldati, L.; Sarlo, F.; Calvani, M.; Di Lorenzo, N. y Di Renzo, L. (2016). New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World Journal of Gastroenterology*, 22(2), 681–703. <http://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.681>
- DiBonaventura, M; Meincke, H; Le Lay, A; Fournier, J; Bakker, E y Ehrenreich A (2018). Obesity in Mexico: prevalence, comorbidities, associations with patient outcomes, and treatment experiences. *Diabetes, Metabolic*

Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 11, 1–10.
<http://doi.org/10.2147/DMSO.S129247>

Domínguez-Reyes, Teresa, Quiroz-Vargas, Irma, Salgado-Bernabé, Aralia Berenice, Salgado-Goytia, Lorenzo, Muñoz-Valle, José Francisco, & Parra-Rojas, Isela. (2017). Las medidas antropométricas como indicadores predictivos de riesgo metabólico en una población mexicana. *Nutrición Hospitalaria*, 34(1), 96-101. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.983>

Du, H., Vimalaswaran, K., Angquist, L., Hansen, R., van der A, D., Holst, C., Tjønneland, A., Overvad, K., Jakobsen, M., Boeing, H., Meidtner, K., Palli, D., Masala, G., Bouatia-Naji, N., Saris, W., Feskens, E., Wareham, N., Sørensen, T. y Loos, R.(2011). Genetic polymorphisms in the hypothalamic pathway in relation to subsequent weight change--the DiOGenes study. *PloS one*, 6(2), e17436.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017436>

Elzinga, B. M., Molendijk, M. L., Oude Voshaar, R. C., Bus, B. A., Prickaerts, J., Spinhoven, P., y Penninx, B. J. (2011). The impact of childhood abuse and recent stress on serum brain-derived neurotrophic factor and the moderating role of *BDNF* Val66Met. *Psychopharmacology*, 214(1), 319–328. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1961-1>

Ensembl. (2018). rs6265 SNP. Septiembre de 2018, de EMBL-EBI Sitio web:
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=11:27657869-27658869;v=rs6265;vdb=variation;vf=5988#population_freq_AMR

Ensembl. (2018). rs6713532 SNP. Septiembre de 2018, de EMBL-EBI Sitio web:
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=2:25161464-25162464;v=rs6713532;vdb=variation;vf=379056

Eyileten, C., Kaplon-Cieslicka, A., Mirowska-Guzel, D., Malek, L., y Postula, M. (2017). Antidiabetic effect of brain-derived neurotrophic factor and its association with inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 2823671. <http://doi.org/10.1155/2017/2823671>

Farkas, G., Gorgey, A., Dolbow, D., Berg, A. y Gater, D. (2018) The influence of level of spinal cord injury on adipose tissue and its relationship to inflammatory adipokines and cardiometabolic profiles, *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 41:4, 407-415, DOI: 10.1080/10790268.2017.1357918

Franco, L., Morais, C. y Cominetti, C. (2016). Normal-weight obesity syndrome: diagnosis, prevalence, and clinical implications, *Nutrition Reviews*, 74 (9), 558–570, <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw019>

Gabrys, R. L., Dixon, K. y Anisman, H. (2017). Traumatic Life Events in Relation to Cognitive Flexibility: Moderating Role of the *BDNF* Val66Met Gene Polymorphism. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 11, 241. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00241>

Godar, R., Dai, Y., Bainter, H., Billington, C., Kotz, C. y Wang, C. (2011). Reduction of high fat diet-induced obesity after chronic administration of brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic ventromedial

nucleus. *Neuroscience*, 194, 36–52.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.07.079>

González-Castro, T. B., Pool-García, S., Tovilla-Zárate, C. A., Juárez-Rojop, I. E., López-Narváez, M. L., Fréсан, A., Genis-Mendoza, A., Pérez-Hernández, N. y Nicolini, H. (2019). Association between *BDNF* Val66Met polymorphism and generalized anxiety disorder and clinical characteristics in a Mexican population: A case-control study. *Medicine*, 98(11), e14838.
<http://doi.org/10.1097/MD.0000000000014838>

Goodarzi, M. (2018). Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *The Lancet. Diabetes and endocrinology*, 3, 223-236. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0)

Gruber, O., Hasan, A., Scherk, H., Wobrock, T., Schneider-Axmann, T., Ekawardhani, S., Schmitt, A., Backens, M., Reith, W., Meyer, J. y Falkai, P.(2012). Association of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism with magnetic resonance spectroscopic markers in the human hippocampus: in vivo evidence for effects on the glutamate system. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 262(1), 23–31.
<https://doi.org/10.1007/s00406-011-0214-6>

Gujral, S., Manuck, S. B., Ferrell, R. E., Flory, J. D. y Erickson, K. I. (2014). The *BDNF* Val66Met polymorphism does not moderate the effect of self-reported physical activity on depressive symptoms in midlife. *Psychiatry research*, 218(1-2), 93–97. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.03.028>

- Hinney, A., Vogel, C. I. y Hebebrand, J. (2010). From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *European child & adolescent psychiatry*, 19(3), 297–310. <https://doi.org/10.1007/s00787-010-0096-6>
- Ho, B. C., Andreasen, N. C., Dawson, J. D. y Wassink, T. H. (2007). Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 164(12), 1890–1899. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.05111903>
- Iqbal, M., Yaqoob, T., Ali, S. A. y Khan, T. A. (2019). A Functional Polymorphism (rs6265, G>A) of Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene and Breast Cancer: An Association Study. *Breast cancer: basic and clinical research*, 13, 1178223419844977. <https://doi.org/10.1177/1178223419844977>
- Jasińska, K., Molfese, P., Kornilov, S., Mencl, W., Frost, S., Lee, M., Pugh, K., Grigorenko, E. y Landi, N. (2017). The *BDNF* Val66Met polymorphism is associated with structural neuroanatomical differences in young children. *Behavioural brain research*, 328, 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.03.014>
- Jayarathne, S.; Koboziev, I.; Park, O.; Oldewage-Theron, W.; Shen, C. y Moustaid-Moussa, N. (2017). Anti-Inflammatory and anti-obesity properties of food bioactive components: effects on adipose tissue. *Preventive Nutrition and Food Science*, 22(4), 251–262. <http://doi.org/10.3746/pnf.2017.22.4.251>

- Jiang, R., Babyak, M. A., Brummett, B. H., Siegler, I. C., Kuhn, C. M. y Williams, R. B. (2017). Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) Val66Met polymorphism interacts with gender to influence cortisol responses to mental stress. *Psychoneuroendocrinology*, 79, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.005>
- Kang, S.; Kyung, C.; Park, J.; Kim, S.; Lee, S.; Kim, M., Kim, H., Kim, K., Jeon, T. y Ahn, C. (2014). Subclinical vascular inflammation in subjects with normal weight obesity and its association with body fat: an 18 F-FDG-PET/CT study. *Cardiovascular Diabetology*. 2014; 13:70. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-70>
- Karelis, A.; Brochu, M. y Rabasa-Lhoret, R. (2004). Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes and Metabolism*. 2004; 30:569–572. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70156-8](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70156-8)
- Kaur, Y., de Souza, R., Gibson, W. y Meyre, D. (2017). A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obesity Reviews*, 18(6), 603–634. doi:10.1111/obr.12531
- Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A. y Moryś J. (2018). BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cellular and Molecular Neurobiology* 38: 579-593. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4>
- Lee, I., Wang, J., Fu, C., Lin, S. y Sheu, W. (2016). Relationship between body weight and the increment in serum brain-derived neurotrophic factor after

oral glucose challenge in men with obesity and metabolic syndrome: A prospective study. *Medicine*, 95(43), e5260.
<http://doi.org/10.1097/MD.00000000000005260>

Levrán, O., Peles, E., Randesi, M., Shu, X., Ott, J., Shen, P., Adelson, M. y Kreek, M. (2013). Association of genetic variation in pharmacodynamic factors with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction. *Pharmacogenomics*, 14(7), 10.2217/pgs.13.58.
<http://doi.org/10.2217/pgs.13.58>

Low, I., Kuo, P., Tsai, C., Liu, Y., Lin, M., Chao, H., Chen, L., Hsieh, J. y Chen, L. (2018). Interactions of *BDNF* Val66Met Polymorphism and Menstrual Pain on Brain Complexity. *Frontiers in neuroscience*, 12, 826.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00826>

Luo, L. y Liu, M. (2016). Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of Endocrinology*. 231. R77-R99. 10.1530/JOE-16-0211.

Ma, X. , Qiu, W., Smith, C., Parnell, L., Jiang, Z., Ordovas, J., Tucker, K. y Lai, C. (2012) Association between *BDNF* rs6265 and obesity in the Boston Puerto Rican Health Study. *Journal of obesity*, 102942.
<https://doi.org/10.1155/2012/102942>

Martínez, R., Jiménez, A. Ortega R. y González, H. (2017). Prevención de la obesidad desde la etapa perinatal. *Nutrición hospitalaria*, 34, 53-57.
<http://dx.doi.org/10.20960/nh.1572>

- Medina, C., Tolentino-Mayo, L., López-Ridaura, R. y Barquera, S. (2017). Evidence of increasing sedentarism in Mexico City during the last decade: Sitting time prevalence, trends, and associations with obesity and diabetes. *PLoS ONE*, 12(12), e0188518. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0188518>
- Millington, G. (2007). The role of proopiomelanocortin (*POMC*) neurones in feeding behaviour. *Nutrition and Metabolism*, 4, 18. <http://doi.org/10.1186/1743-7075-4-18>
- Mittal, V. A., Smolen, A., Dean, D. J., Pelletier, A. L., Lunsford-Avery, J. y Smith, A. (2012). *BDNF* Val66Met and spontaneous dyskinesias in non-clinical psychosis. *Schizophrenia research*, 140(1-3), 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.018>
- Morales-Marín, M., Genis-Mendoza, A., Tovilla-Zarate, C., Lanzagorta, N., Escamilla, M. y Nicolini, H. (2016). Association between obesity and the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism Val66Met in individuals with bipolar disorder in Mexican population. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 1843–1848. <http://doi.org/10.2147/NDT.S104654>
- Ng, T., Teo, S., Yeo, H., Shwe, M., Gan, Y., Cheung, Y., Foo, K., Cham, M., Lee, J., Tan, Y., Fan, G., Yong, W., Preetha, M., Loh, W., Koo, S., Jain, A., Lee, G., Wong, M., Dent, R., Yap, Y., Ng, R., Khor, C., Ho, H. y Chan, A. (2016). Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism (rs6265) is protective against chemotherapy-associated cognitive impairment in

patients with early-stage breast cancer. *Neuro-oncology*, 18(2), 244–251.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/nov162>

Noble, E., Billington, C., Kotz, C., y Wang, C. (2011). The lighter side of *BDNF*. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300(5), R1053–R1069.
<http://doi.org/10.1152/ajpregu.00776.2010>

OMS. (2018). Obesidad y sobrepeso. Datos y cifras. Octubre de 2018, de Organización Mundial de la Salud Sitio web: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Ortega, M., Ballesteros, M., Grijalva, M., Islas, A., Montoya, L., Camou, J., et al. (2018). Obesidad en México: antecedentes, retos y oportunidades. Septiembre de 2018 , de Consejo Consultivo de Ciencias Sitio web: <http://www.cciencias.mx/es/fichas/item/502-obesidad-mexico-retos.html>

Ortega-Meléndez, 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.

Paeger, L., Karakasilioti, I., Altmüller, J., Frommolt, P., Brüning, J., y Kloppenburg P. (2017). Antagonistic modulation of NPY/AgRP and *POMC* neurons in the arcuate nucleus by noradrenalin. *eLife*, 6, e25770.
<http://doi.org/10.7554/eLife.25770>

PharmGKB. (2018). rs7934165. Septiembre de 2018, de PharmGKB Sitio web:
<https://www.pharmgkb.org/variant/PA166154427/clinicalAnnotation>

Pigeyre, M., Yazdi, F. T., Kaur, Y., y Meyre, D. (2016). Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical Science*, 130(12), 943–986. doi:10.1042/cs20160136

Pivac, N., Kim, B., Nedić, G., Joo, Y. H., Kozarić-Kovacić, D., Hong, J. P. y Muck-Seler, D. (2009). Ethnic differences in brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in Croatian and Korean healthy participants. *Croatian medical journal*, 50(1), 43–48.
<http://doi.org/10.3325/cmj.2009.50.43>

PROY-NOM-015-SSA2-2018, diario oficial de la federación de los Estados Unidos Mexicanos, Ciudad de México, México, 3 de mayo de 2018.

Reilly, S., Saltiel, A. (2017). Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nature Reviews Endocrinology*. 13, 633–643
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.90>

Rubinstein, M. y Low, M. J. (2017), Molecular and functional genetics of the proopiomelanocortin gene, food intake regulation and obesity. *FEBS Letters*, 591: 2593-2606. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12776>

Ruderman, N.; Chisholm, D.; Pi-Sunyer, X. y Schneider, S. (1998). The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998; 47:699–713 <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.5.699>

Sah NK, Zhang OT, Li YG, Yin XY, Li LH. Gender-specific associations of anthropometric measures of adiposity with blood pressure and hypertension in young Chinese Medical College Students. *J Cardiol Cardiovasc Med*. 2020; 5: 017-023.

Sandrini, L., Di Minno, A., Amadio, P., Ieraci, A., Tremoli, E. y Barbieri, S. (2018). Association between Obesity and Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels: Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2281. <https://doi.org/10.3390/ijms19082281>

Shugart, Y. Y., Chen, L., Day, I. N., Lewis, S. J., Timpson, N. J., Yuan, W., Abdollahi, M., Ring, S., Ebrahim, S., Golding, J., Lawlor, D. y Davey-Smith, G. (2009). Two British women studies replicated the association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) and BMI. *European journal of human genetics* ,17(8), 1050–1055. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.272>

Slattery, M., Lundgreen, A., Hines, L., Wolff, R., Torres-Mejia, G., Baumgartner, K.y John, E. (2015). Energy homeostasis genes and breast cancer risk: The influence of ancestry, body size, and menopausal status, the breast cancer health disparities study. *Cancer Epidemiology*, 39(6), 1113–1122. <http://doi.org/10.1016/j.canep.2015.08.012>

- Smits, J., Powers, M., Rosenfield, D., Zvolensky, M., Jacquart, J., Davis, M., Beevers, C., Marcus, B., Church, T. y Otto, M. (2016). *BDNF Val66Met Polymorphism as a Moderator of Exercise Enhancement of Smoking Cessation Treatment in Anxiety Vulnerable Adults. Mental health and physical activity*, 10, 73–77. <http://doi.org/10.1016/j.mhpa.2016.01.001>
- Smolders, R., Rijpkema, M., Franke, B., y Fernández, G. (2012). *BDNF Val66Met polymorphism interacts with sex to influence bimanual motor control in healthy humans. Brain and behavior*, 2(6), 726–731. <https://doi.org/10.1002/brb3.83>
- Stone, L. B., McGeary, J. E., Palmer, R. H. y Gibb, B. E. (2013). Identifying genetic predictors of depression risk: 5-HTTLPR and *BDNF* Val66Met polymorphisms are associated with rumination and co-rumination in adolescents. *Frontiers in genetics*, 4, 246. <https://doi.org/10.3389/fgene.2013.00246>
- Sutton, B. S., Langefeld, C. D., Williams, A. H., Norris, J. M., Saad, M. F., Haffner, S. M. y Bowden, D. W. (2005), Association of Proopiomelanocortin Gene Polymorphisms with Obesity in the IRAS Family Study. *Obesity Research*, 13: 1491-1498. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.180>
- Ternouth, A., Brandys, M., van der Schouw, Y., Hendriks, J., Jansson, J., Collier, D. y Adan, R (2011). Association study of *POMC* variants with body composition measures and nutrient choice. *European Journal of Pharmacology*, 660, 220-225. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.112>

- Toda, C., Santoro, A., Kim, J., y Diano, S. (2017). *POMC Neurons: From birth to death. Annual Review of Physiology*, 79, 209–236. <http://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034110>
- Umehara, H., Numata, S., Kinoshita, M., Watanabe, S., Nakaaki, S., Sumitani, S. y Ohmori, T. (2016). No association between *BDNF* Val66Met polymorphism and treatment response in obsessive-compulsive disorder in the Japanese population. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 611–615. <http://doi.org/10.2147/NDT.S102100>
- Wei, S., Eisenberg, D., Nabel, K., Kohn, P., Kippenhan, J., Dickinson, D., Kolachana, B. y Berman, K. (2017). Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism Affects the Relationship Between an Anxiety-Related Personality Trait and Resting Regional Cerebral Blood Flow. *Cerebral cortex* (New York, N.Y.: 1991), 27(3), 2175–2182. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw072>
- Weyer, C.; Funahashi, T.; Tanaka, S.; Hotta, K.; Matsuzawa, Y.; Pratley, R. y Tataranni, P. (2001). Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86: 1930-1935. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.5.7463>
- Wu, L., Xi, B., Zhang, M., Shen, Y., Zhao, X., Cheng, H., Hou, D., Sun, D., Ott, J., Wang, X. y Mi, J.(2010). Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children. *Diabetes*, 59(12), 3085–3089. <https://doi.org/10.2337/db10-0273>

Xia, H., Du, X., Yin, G., Zhang, Y., Li, X., Cai, J., Huang, X., Ning, Y., Soares, J., Wu, F. y Zhang, X. (2019). Effects of smoking on cognition and *BDNF* levels in a male Chinese population: relationship with *BDNF* Val66Met polymorphism. *Scientific reports*, 9(1), 217.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-36419-8>

Yazdi, F., Clee, S. y Meyre, D. (2015). Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. *PeerJ*, 3, e856.
<http://doi.org/10.7717/peerj.856>

Yilmaz, Z., Kaplan, A., Tiwari, A., Levitan, R., Piran, S., Bergen, A., Kaye, W., Hakonarson, H., Wang, K., Berrettini W., Brandt, H., Bulik, C., Crawford, S., Crow, S., Fichter, M., Halmi, K., Johnson, C., Keel, P., Klump, K., Magistretti, P., Mitchell, J., Strober, M., Thornton, L., Treasure, J., Woodside, D., Knight, J., y Kennedy, J. (2014). The role of leptin, melanocortin, and neurotrophin system genes on body weight in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of Psychiatric Research*, 55, 77–86.
<http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.005>

Zai, G., Zai, C., Chowdhury, N., Tiwari, A., Souza, R., Lieberman, J., Meltzer, H., Potkin S., Müller D. y Kennedy J. (2012). The role of brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) gene variants in antipsychotic response and antipsychotic-induced weight gain. *Progress in neuro-psychopharmacology y biological psychiatry*, 39, 96-101.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.014>

Zhang, H., Kranzler, H., Weiss, R., Luo, X., Brady, K. , Anton, R., Farrer, L. y Gelernter, J. (2009). Pro-opiomelanocortin gene variation related to alcohol or drug dependence: evidence and replications across family-and population-based studies. *Biological psychiatry*, 66(2), 128-136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.12.021>

Zhao, X., Xi, B., Shen, Y., Wu, L., Hou, D., Cheng, H. y Mi, J. (2013). An obesity genetic risk score is associated with metabolic syndrome in Chinese children. *Gene*, 535, 299-302. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.11.006>

11. ANEXOS

RESUMEN CURRICULAR

L.B.G. Adriana Estefanía Rodríguez Pérez

Candidata para el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición

Tesis:

Polimorfismos en los genes POMC y BDNF asociados a fenotipos de obesidad en mujeres jóvenes de Monterrey, N.L.

Campo de estudio: Genética poblacional.

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León, el 26 de Julio de 1990, hija de Juan Enrique Rodríguez Vela y Rosa Adriana Pérez Benavides.

Educación: Egresada en 2015 de la Licenciatura en Biotecnología Genómica por la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León (Cédula Profesional:9770161).

Asistencia a congresos:

- XIX Reunión Internacional de Ciencias Médicas, abril 2019, Guanajuato, México
- XXXIV Congreso Nacional AMMFEN “Los nutriólogos de la generación 4.0” marzo de 2019, Nuevo León, México.
- III CONGRESO LATINOAMERICANO DE GENÉTICA HUMANA; octubre de 2013; Quintana Roo, México.
- 2° CONGRESO DE BIOTECNOLOGÍA QUORUM “RECOMBINANDO EL MENSAJE DE LA EVOLUCIÓN”, octubre de 2012; Querétaro, México.
- GENOBIOTEC, mayo de 2011; Nuevo León, México.
- GENOBIOTEC, octubre de 2009; Nuevo León, México.

Cursos y talleres:

- Taller de revisión sistemática impartido por el departamento de Investigación, Innovación y Posgrado de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León (marzo, 2019).
- Taller de Implementación HACCP en Alimentos, impartido por el departamento de Educación Continua de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León (noviembre, 2018).
- Curso introductorio a toma de muestras sanguíneas, impartido por la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León (agosto, 2018).
- Curso de Manejo de Residuos y Sustancias Químicas, impartido por la Secretaría de Desarrollo Sustentable de la UANL (junio, 2015).

Experiencia profesional:

- Coordinadora del laboratorio de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León (julio 2018-agosto 2019).
- Docente de Inglés en el Centro de Idiomas de la Escuela Normal Superior “Prof. Moisés Sáenz” de 2016 a 2017.
- Docente de Biología en el programa piloto de la Secretaría de Educación para alumnos con capacidades sobresalientes “SE Talentos” durante el ciclo escolar 2014-2015. Esta actividad la desarrollé en la Escuela Secundaria No. 50 “Prof. José Vasconcelos” con alumnos seleccionados entre las escuelas de Monterrey.
- Participante en equipos de investigación de la Facultad de Ciencias Biológicas de la UANL
- Investigaciones
 - Micropropagación
Cultivo de plantas de interés *in vitro* (agosto de 2010- mayo de 2011).
 - Biosistemática
Identificación, clasificación y caracterización de nemátodos parasitarios de tortuga marina. Preparación de muestras y colecciones. (junio de 2011- mayo de 2012).
 - Grupo de Ecofisiología
Purificación e identificación de proteínas. Participación en un proyecto para la eliminación de especies invasoras de Cuatro Ciénegas, Coahuila (enero-octubre de 2013)