

Asociación de variantes genéticas de MC4R, PCSK1 y POMC a obesidad

Ricardo Omar Cadena López¹, Valeria Jaqueline Soto Ontiveros¹, Beatriz Adriana Aguilar Galarza², Miriam Aracely Anaya Loyola², Teresa García Gasca², Willebaldo García Muñoz³, Víctor Manuel Rodríguez García⁴ y Ulisses Moreno Celis^{2*}.

¹ Ingeniería en Biotecnología, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro. Querétaro 76010. (R.O.C.L.) (V.J.S.O.)

² Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro. Querétaro 76230.

³ Código 46 SA de CV, Cuernavaca, Morelos 62498.

⁴ Tecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, San Pablo, Querétaro 76130.

Resumen

La presencia de polimorfismos de nucleótido único (SNP) en genes pertenecientes a rutas metabólicas reguladoras del apetito, como la vía de la proopiomelanocortina, pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de obesidad y otras enfermedades crónicas no transmisibles y otras enfermedades metabólicas. El objetivo del presente trabajo fue determinar frecuencias génicas de una población joven mexicana de genes pertenecientes a la vía de la melanocortina, así como precisar el papel de los SNPs frente a distintos marcadores clínicos de obesidad. De una muestra de 650 participantes del programa SUSALUD-UAQ y previamente genotipificados, se obtuvieron antecedentes heredofamiliares, datos antropométricos y bioquímicos. Posteriormente, se realizaron análisis de t de Student para determinar las características generales de la población. Se determinaron frecuencias alélicas y genéticas por medio del complemento de Microsoft Excel GenALEX ; así como pruebas de Chi² para determinar la asociación entre marcadores clínicos y variantes de los genes MC4R (rs2229616 y rs34114122); POMC (rs934778, rs7591899 y rs28932472) y PCSK1 (rs13169290, rs6889272, rs17392686, rs6232, rs1498928 y rs156026) de los cuales se observaron asociados a variaciones en el índice de masa corporal, % de grasa corporal, glucosa, colesterol de baja densidad (LDL) y antecedentes heredofamiliares de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Así, se encontró que existe asociación entre SNPs de los genes MC4R, PCSK1 y POMC con marcadores clínicos de obesidad.

Palabras clave: marcadores de riesgo y protección, polimorfismos de nucleótido único, vía de la melanocortina

Summary

The presence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes belonging to appetite regulatory metabolic pathways, such as the proopiomelanocortin pathway, can be risk factors for the development of obesity and other chronic non-communicable diseases and other metabolic diseases. The main purpose of this work was to determine gene frequencies of a young Mexican population of genes belonging to the melanocortin pathway, as well as to specify the role of SNPs against different clinical markers of obesity. From a sample of 650 participants of the SUSALUD-UAQ program and previously genotyped, hereditarily antecedents, anthropometric and biochemical data were obtained; and Student's t analyzes were carried out to determine the general characteristics of the population; allele and genetic frequencies were determined using the Microsoft Excel GenALEX add-in; as well as Chi² tests to determine the association between clinical markers and variants of the MC4R genes (rs2229616 and rs34114122); POMC (rs934778, rs7591899 and rs28932472) and PCSK1 (rs13169290, rs6889272, rs17392686, rs6232, rs1498928 and rs156026) of which were observed associated with variations in the body mass index (% of low body fat, glucose, cholesterol LDL) and a family history of high blood pressure and cardiovascular disease. There is an association between SNPs of the MC4R, PCSK1 and POMC genes with clinical markers of obesity.

Key-words: obesity, melanocortin pathway, MC4R, PCSK1, POMC.

Introducción

La obesidad es un trastorno en el que se presenta una acumulación excesiva o una distribución anormal de grasa. Es considerada uno de los problemas de salud más frecuente a nivel mundial (Mayoral et al., 2020). En la actualidad, hay diferentes metodologías que nos permiten saber si una persona es obesa o no. Una de ellas es el Índice de Masa Corporal (IMC), en el cual, un individuo podría ser catalogado como obeso al presentar un valor mayor o igual a 30 kg/m² (Nordang et al., 2017). A pesar de que el IMC es un gran modelo de referencia, éste no nos permite realizar una discriminación basada en el porcentaje de grasa. Es por ello que existen individuos cuyos valores de IMC son considerados normales (IMC= 18.5-24.9 kg/m²), pero presentan una acumulación de grasa en el área abdominal, la cual es provocada por un consumo excesivo de calorías y una baja actividad física. A este tipo de obesidad se le conoce como obesidad central. (Bendall et al., 2018). La obesidad y el sobrepeso son la causa de muerte de más de 2.8 millones de personas al año, tan sólo en México, la obesidad es tomada en cuenta como la principal preocupación de salud pública. Para 2018, el 36.1 % de los adultos mexicanos tenían obesidad (basado en el IMC), mientras que el 81.6 % de todos los adultos presentaban obesidad central (Barquera & Rivera, 2020; Mohammed, Sendra, Lloret, & Bosch, 2018). La obesidad se puede considerar una enfermedad metabólica y sus preocupaciones no sólo se enfocan en el exceso de grasa en el cuerpo, sino a los distintos desórdenes que se pueden desencadenar a través de ello, dentro de los cuales se presenta el hígado graso, la diabetes mellitus tipo 2, problemas ortopédicos, asma, apnea del sueño, enfermedades cardiovasculares, entre otros (Aceves-Martins, Llauro, Tarro, Solà, & Giralt, 2016). Durante los últimos años se han buscado diferentes causas que puedan conllevar a que un paciente sea obeso. Se han observado mutaciones en genes relacionados al metabolismo y al apetito en humanos. Por ello, la identificación de polimorfismos de nucleótido único (SNP) en este tipo de rutas, especialmente la de la leptina y la de la melanocortina, han sido de principal interés para los investigadores (Singh, Kumar, & Mahalingam, 2017).

La ruta de la melanocortina está regulada bajo la producción en los adipocitos de leptina (LEP) y su receptor (LEPR) ubicado en las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo. LEP induce la expresión de la proopiomelanocortina (POMC), este péptido es precursor de las hormonas alfa y beta estimuladores de melanocito (α/β -MSH), las cuales se forman por la degradación de POMC mediante la prohormona convertasa 1 (PCSK1) y otras enzimas específicas, α/β -MSH son reconocidas por el receptor 4 de melanocortina (MC4R) de las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo. Esta señal permite que el cuerpo tenga una sensación de saciedad y un incremento en el uso de energía (Ayers et al., 2018; Fairbrother, Kidd, Malagamuwa, & Walley, 2018; Nordang et al., 2017). Las principales mutaciones que han presentado una correlación con pacientes con obesidad se encuentran en los genes LEP, LEPR, POMC, PCSK1, y MC4R (Singh et al., 2017). Debido a la premisa anterior, en este trabajo se evaluaron las asociaciones de variantes genéticas de MC4R, POMC y PCSK1 en mexicanos jóvenes con marcadores clínicos relacionados con obesidad.

Metodología

Se utilizó una base de datos con variables clínicas y genéticas de 650 individuos (hombres y mujeres). A partir de la base de datos, se obtuvieron las frecuencias alélicas de cada variante genética (2 variantes para el gen MC4R, siete para PCSK1 y 3 para POMC) y se relacionaron con distintos marcadores clínicos utilizando el paquete multiplataforma para Excel, GenA1Ex (Genetic Analysis in Excel) versión 6.5.

Los marcadores clínicos que se tomaron en cuenta fueron los antecedentes heredofamiliares de la diabetes mellitus tipo 2, de enfermedades cardiovasculares, de hipertensión arterial, de sobrepeso u obesidad, así como su circunferencia de cintura, índice cintura cadera, índice cintura estatura, porcentaje de grasa corporal, IMC, niveles de glucosa, de colesterol, de triglicéridos, de HDL y de LDL.

Para la determinación de las frecuencias alélicas y genéticas se cuantificó y analizó la cantidad de homocigotos y heterocigotos presentes para la muestra. Finalmente se utilizó el software estadístico

Statistical Package for the Social Sciences IBM (SPSS) versión 26, para el análisis estadístico de asociación por medio de tablas dinámicas, donde se obtuvo la razón de momios e intervalo de confianza (95 %).

Resultados y discusiones

De la población evaluada se observaron diferencias estadísticas significativas en variables como la talla, el peso, circunferencia de cintura (CC), el índice cintura-cadera (ICC), el índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal, glucosa, triglicéridos, colesterol total y colesterol de baja densidad (LDL) tal como se muestra en la Tabla 1.

	Sexo	N	Promedio	D.E.	valor de p
Edad (años)	Mujer	331	19.10	1.81	0.31
	Hombre	307	19.58	3.48	
Talla (cm)	Mujer	326	159.61	6.31	0.00
	Hombre	306	171.54	7.05	
Peso (kg)	Mujer	324	1.77	0.08	0.00
	Hombre	302	1.84	0.07	
CC (m)	Mujer	327	1.89	0.06	0.00
	Hombre	307	1.92	0.06	
ICC	Mujer	327	-0.10	0.04	0.00
	Hombre	307	-0.06	0.03	
ICE	Mujer	324	-0.73	0.14	0.59
	Hombre	306	-0.72	0.13	
IMC (Kg/m ²)	Mujer	321	1.36	0.07	0.02
	Hombre	303	1.37	0.07	
Grasa Corporal (%)	Mujer	315	31.32	7.26	0.00
	Hombre	297	21.20	8.02	
Glucosa (mg/dL)	Mujer	306	81.88	8.43	0.00
	Hombre	283	84.83	8.57	
Triglicéridos (mg/dL)	Mujer	302	1.93	0.20	0.00
	Hombre	279	1.98	0.23	
Colesterol (mg/dL)	Mujer	306	157.14	27.3	0.90
	Hombre	281	156.85	30.6	

	Sexo	N	Promedio	D.E.	valor de p
HDL (mg/dL)	Mujer	303	1.71	0.11	0.00
	Hombre	283	1.67	0.10	
LDL (mg/dL)	Mujer	304	1.91	0.12	0.42
	Hombre	280	1.92	0.12	

Tabla 1. Características generales de la población. CC= Circunferencia de cintura; ICC= Índice cintura-cadera; ICE= Índice cintura-estatura; IMC= Índice de masa corpórea; HDL= Colesterol de alta densidad; LDL= Colesterol de baja densidad. $p \leq 0.05$ por análisis de *t* de student. Fuente: elaboración propia.

Esta diferencia en las variables se ha adjudicado a las diferencias biológicas entre hombres y mujeres, así como hábitos y estilos de vida diferentes entre los sexos (Maycotte-Cervantes et al., 2020).

En el presente trabajo se analizaron las frecuencias genéticas de acuerdo con el modelo dominante, el cual consiste en utilizar el genotipo homocigoto de referencia como normal (Dominante) y el heterocigoto y homocigoto del SNP como recesivo. En la Tabla 2 se pueden observar las frecuencias genéticas de las variantes estudiadas.

GEN	SNP	GENOTIPO		Frecuencia (%)
MC4R	rs2229616	Dominante	CC	98.6
		Recesivo	CT/TT	1.4
	rs34114122	Dominante	TT	96.4
		Recesivo	GG/TG	3.6
PCSK1	rs13169290	Dominante	GG	77
		Recesivo	AA/GA	23
	rs6232	Dominante	TT	97.1
		Recesivo	CT/TT	2.9
	rs271923	Dominante	CC	47.4
		Recesivo	TT/CT	52.6
	rs156026	Dominante	AA	29.4
		Recesivo	GG/AG	70.6
rs1498928	Dominante	GG	69.4	

Tabla 2. Frecuencias genéticas (continúa).

GEN	SNP	GENOTIPO		Frecuencia (%)
	rs17392686	Recesivo	AA/GA	30.6
		Dominante	AA	98.8
	rs6889272	Recesivo	GG/AA	1.2
		Dominante	TT	92.6
POMC	rs28932472	Recesivo	CC/TC	7.4
		Dominante	GG	43.5
	rs7591899	Recesivo	CC/GC	56.5
		Dominante	GG	96.9
	rs934778	Recesivo	AA/GA	3.1
		Dominante	AA	57.4
		Recesivo	GG/AG	42.6

Tabla 2. Frecuencias genéticas. Fuente: elaboración propia.

En la Tabla 3 se muestran los resultados que se obtuvieron a partir del análisis estadístico de los SNPs del gen MC4R. En un estudio en población de Arabia Saudita se observó que el polimorfismo rs2229616 se asoció 16.19 veces con el riesgo de diabetes mellitus tipos 2 (DM2) (Bakhashab et al., 2020); del mismo modo en el presente trabajo muestra que la presencia del polimorfismo es un factor de riesgo en la población estudiada (OR= 6.322, p=0.05). Por otro lado, el polimorfismo rs34114122, del mismo gen, no mostró resultados estadísticamente significativos en el presente estudio, sin embargo en otros estudios se ha asociado con efectos en la producción de la hormona ghrelina, encargada de procesos de regulación de la saciedad (Cole et al., 2010).

Por su parte, los péptidos derivados de POMC son de principal importancia en la vía de la melanocortina, la deficiencia de ellos afecta en la sensibilidad de insulina, específicamente el SNP rs934778 se ha asociado a DM2 (Zeng et al., 2019). En la Tabla 4 podemos ver que dicho polimorfismo se presentó como un factor de protección respecto al IMC y al porcentaje de grasa (OR=0.694 y 0.629 respectivamente). Por otro lado, el SNP rs7591899 no se catalogó como un factor de riesgo o protección, ya que no se presentaron resultados significativos

estadísticamente, así mismo, a nuestro entender, no existen publicaciones que hayan encontrado una relación entre dicho polimorfismo y el desarrollo de obesidad.

Tabla 3. Análisis estadístico sobre la relación entre los factores morfológicos SNP del gen MC4R en la población general

SNP	Marcador clínico	OR	I.C.	p
rs2229616	AHF-DM2	1.589	0.306-8.252	0.579
	AHF-ECV	0.455	0.054-3.81	0.457
	AHF-HTA	1.79	0.345-9.295	0.483
	AHF-Sobrepeso	0.648	0.144-2.917	0.325
	Circunferencia de Cintura	0.365	0.044-3.056	0.333
	ICC	0.986	0.976-0.996	0.906
	ICE	0.219	0.026-1.826	0.123
	%Grasa Corporal	0.171	0.020-1.425	0.064
	IMC	0.331	0.040-2.767	0.283
	Glucosa	6.322	0.716-55.828	0.058
	Colesterol	0.987	0.978-0.997	0.439
	Triglicéridos	0.651	0.078-5.461	0.69
	HDL	1.336	0.296-6.025	0.706
	LDL	0.988	0.979-0.997	0.568
rs34114122	AHF-DM2	1.18	0.464-3.001	0.727
	AHF-ECV	1.186	0.438-3.137	0.731
	AHF-HTA	1.07	0.431-2.654	0.885
	AHF-Sobrepeso	0.864	0.354-2.105	0.747
	Circunferencia de Cintura	0.731	0.262-2.039	0.547
	ICC	0.968	0.953-0.984	0.857
	ICE	1.09	0.445-2.668	0.851
	%Grasa Corporal	1.161	0.465-2.898	0.749
	IMC	0.344	0.100-1.189	0.078
	Glucosa	0.972	0.959-0.986	0.499
	Colesterol	0.785	0.101-6.081	0.816
	Triglicéridos	0.903	0.253-3.222	0.875
	HDL	1.067	0.382-2.977	0.902
	LDL	1.467	0.186-11.548	0.714

Tabla 3. Análisis estadístico sobre la relación entre los factores morfológicos SNP del gen MC4R en la población general. AHF-DM2= Antecedente heredofamiliar de diabetes mellitus tipo 2; AHF-ECV= Antecedente heredofamiliar de enfermedades cardiovasculares; AHF-HTA= Antecedente heredofamiliar de hipertensión arterial; CC=

Circunferencia de cintura; ICC= Índice cintura-cadera; ICE= Índice cintura-estatura; IMC= Índice de masa corpórea; HDL= Colesterol de alta densidad; LDL= Colesterol de baja densidad. Se determinó el valor de *p* por análisis de *Chi*² (*p* ≤ 0.05) y se calcularon las razones de momio (OR) y 95% del intervalo de confianza (I.C.). Fuente: elaboración propia.

Respecto al SNP rs28932472 del gen POMC no se observó alguna correlación entre la presencia del polimorfismo y el factor de riesgo o de protección (Tabla 4). A pesar de ello, algunos trabajos publicados con anterioridad han reportado una influencia de este polimorfismo con mayores niveles de LDL y mayor riesgo de obesidad en niños, específicamente de una población brasileña conformada por niños y adolescentes (Queiroz et al., 2015).

Tabla 4. Análisis estadístico sobre la relación entre los factores morfológicos SNP del gen POMC en la población general (continúa)

SNP	Marcador clínico	OR	I.C.	p
rs934778	AHF-DM2	0.853	0.618-1.178	0.335
	AHF-ECV	0.828	0.578-1.186	0.303
	AHF-HTA	0.959	0.697-1.320	0.798
	AHF-Sobrepeso	1.099	0.801-1.507	0.559
	Circunferencia de Cintura	0.817	0.50-1.150	0.246
	ICC	0.427	0.386-0.472	0.247
	ICE	0.837	0.608-1.152	0.275
	%Grasa Corporal	0.629	0.455-0.869	0.005
	IMC	0.694	0.493-0.977	0.036
	Glucosa	1.059	0.389-2.884	0.91
	Colesterol	0.782	0.420-1.458	0.439
	Triglicéridos	0.742	0.491-1.122	0.156
	HDL	0.838	0.595-1.180	0.311
	LDL	0.71	0.311-1.619	0.413
rs7591899	AHF-DM2	0.91	0.383-2.163	0.832
	AHF-ECV	1.296	0.519-3.236	0.577
	AHF-HTA	0.849	0.361-1.995	0.707
	AHF-Sobrepeso	1.043	0.444-2.449	0.924
	Circunferencia de Cintura	1.275	0.526-3.091	0.59
	ICC	0.966	0.951-0.982	0.852
	ICE	1.342	0.573-3.144	0.496
	%Grasa Corporal	0.846	0.346-2.072	0.715

Tabla 4. Análisis estadístico sobre la relación entre los factores morfológicos SNP del gen POMC en la población general (continúa)

SNP	Marcador clínico	OR	I.C.	p
	IMC	0.617	0.223-1.709	0.349
	Glucosa	1.951	0.245-15.542	0.52
	Colesterol	1.331	0.299-5.922	0.707
	Triglicéridos	1.322	0.471-3.712	0.595
	HDL	0.954	0.375-2.429	0.921
	LDL	0.965	0.949-0.980	0.329
rs28932472	AHF-DM2	0.916	0.663-1.267	0.597
	AHF-ECV	1.084	0.758-1.550	0.657
	AHF-HTA	1.016	0.738-1.398	0.925
	AHF-Sobrepeso	1.124	0.820-1.541	0.469
	Circunferencia de Cintura	1.19	0.845-1.675	0.319
	ICC	0.567	0.526-0.612	0.383
	ICE	0.94	0.683-1.293	0.705
	%Grasa Corporal	0.935	0.678-1.289	0.681
	IMC	1.133	0.807-1.589	0.471
	Glucosa	0.928	0.341-2.526	0.883
	Colesterol	1.136	0.613-2.103	0.685
Triglicéridos	1.262	0.836-1.906	0.267	
HDL	0.772	0.550-1.084	0.135	
LDL	0.606	0.275-1.334	0.209	

Tabla 4. Análisis estadístico sobre la relación entre los factores morfológicos SNP del gen POMC en la población general. AHF-DM2= Antecedente heredofamiliar de diabetes mellitus tipo 2; AHF-ECV= Antecedente heredofamiliar de enfermedades cardiovasculares; AHF-HTA= Antecedente heredofamiliar de hipertensión arterial; CC= Circunferencia de cintura; ICC= Índice cintura-cadera; ICE= Índice cintura-estatura; IMC= Índice de masa corpórea; HDL= Colesterol de alta densidad; LDL= Colesterol de baja densidad. Se determinó el valor de *p* por análisis de *Chi*² (*p* ≤ 0.05) y se calcularon la razón de momio (OR) y 95% del intervalo de confianza (I.C.). Fuente: elaboración propia.

En la Tabla 5 se presentan los resultados estadísticos que se obtuvieron de los SNPs correspondientes al gen PCSK1, se puede observar que el polimorfismo rs13169290 es un factor de riesgo relacionado a los antecedentes heredofamiliares de hipertensión arterial (OR= 1.549) y a los niveles de LDL (OR= 2.342). A nuestro entender no hay publicaciones referentes a la relación de este polimorfismo con algún factor

antropométrico, por lo que se consideró como un SNP que debería investigarse a mayor profundidad.

El polimorfismo rs6232 del gen PCSK1 se presentó como un factor de riesgo relacionado a antecedentes heredofamiliares de enfermedades cardiovasculares, este SNP ha sido asociado con anterioridad a un mayor riesgo de obesidad tanto en niños como en adultos (Jarvela et al., 2019). Probablemente no se presentaron los resultados esperados en los marcadores de porcentaje de grasa e IMC por el tamaño de nuestra muestra.

De acuerdo con nuestra investigación bibliométrica, no se encuentran registros de publicaciones relacionadas a los SNPs rs6889272, rs17392686, rs1498928, rs156026 ni rs271923.

Tabla 5. Análisis estadístico sobre la relación entre los factores morfológicos SNP del gen PCSK1 en la población general (continúa)

SNP	Marcador clínico	OR	I.C.	p
rs13169290	AHF-DM2	0.941	0.643-1.377	0.775
	AHF-ECV	1.054	0.692-1.604	0.805
	AHF-HTA	1.549	1.049-2.288	0.027
	AHF-Sobrepeso	0.733	0.505-1.605	0.103
	Circunferencia de Cintura	0.926	0.618-1.387	0.708
	ICC	0.777	0.741-0.814	0.814
	ICE	0.969	0.666-1.412	0.871
	% Grasa Corporal	0.906	0.619-1.324	0.609
	IMC	0.792	0.527-1.188	0.259
	Glucosa	1.653	0.564-4.847	0.355
	Colesterol	1.829	0.955-3.505	0.065
	Triglicéridos	0.9988	0.608-1.607	0.962
	HDL	0.979	0.652-1.471	0.919
	LDL	2.342	1.036-5.295	0.036
rs6889272	AHF-DM2	3.198	0.581-17.595	0.158
	AHF-ECV	0.725	0.131-3.992	0.71
	AHF-HTA	1.41	0.282-7.041	0.674
	AHF-Sobrepeso	1.154	0.231-5.762	0.861
	Circunferencia de Cintura	2.736	0.327-22.879	0.333
	ICC	0.986	0.976-0.996	0.906
	ICE	4.576	0.48-38.237	0.123

Tabla 5. Análisis estadístico sobre la relación entre los factores morfológicos SNP del gen PCSK1 en la población general (continúa)

SNP	Marcador clínico	OR	I.C.	p
	% Grasa Corporal	2.427	0.467-12.605	0.276
	IMC	3.022	0.361-25.266	0.283
	Glucosa	0.99	0.981-0.998	0.681
	Colesterol	0.989	0.980-998	0.474
	Triglicéridos	1.277	0.148-11.032	0.824
	HDL	0.278	0.05-1.53	0.116
	LDL	0.989	0.981-0.998	0.597
rs17392686	AHF-DM2	0.631	0.039-10.142	0.743
	AHF-ECV	0.996	0.990-1.002	0.393
	AHF-HTA	1.005	0.998-1.013	0.232
	AHF-Sobrepeso	0.867	0.054-13.926	0.92
	Circunferencia de Cintura	2.218	0.138-35.646	0.564
	ICC	0.996	0.991-1.002	0.95
	ICE	1.33	0.083-21.353	0.84
	% Grasa Corporal	1.04	0.065-16.705	0.978
	IMC	2.01	0.125-32.291	0.615
	Glucosa	0.997	0.992-1.001	0.813
rs6232	Colesterol	0.996	0.991-1.001	0.681
	Triglicéridos	0.996	0.990-1.002	0.475
	HDL	0.995	0.987-1.002	0.288
	LDL	0.996	0.992-1.001	0.761
	AHF-DM2	0.622	0.265-1.457	0.27
	AHF-ECV	2.873	1.222-6.757	0.012
	AHF-HTA	1.255	0.519-3.036	0.614
	AHF-Sobrepeso	0.863	0.369-2.021	0.734
	Circunferencia de Cintura	1.69	0.7-4.080	0.238
	ICC	0.966	0.951-0.982	0.852
	ICE	1.216	0.509-2.905	0.66
	% Grasa Corporal	1.258	0.535-2.958	0.597
	IMC	0.933	0.375-2.326	0.882
	Glucosa	0.969	0.955-0.983	0.472
Colesterol	0.967	0.952-0.982	0.211	
Triglicéridos	1.532	0.535-4.384	0.423	
HDL	1.809	0.707-4.629	0.21	
LDL	0.968	0.954-983	0.355	

Tabla 5. Análisis estadístico sobre la relación entre los factores morfológicos SNP del gen PCSK1 en la población general (continúa)

SNP	Marcador clínico	OR	I.C.	p
rs1498928	AHF-DM2	1.155	0.458-2.913	0.76
	AHF-ECV	1.018	0.361-2.871	0.973
	AHF-HTA	1.023	0.406-2.578	0.962
	AHF-Sobrepeso	2.017	0.784-5.192	0.138
	Circunferencia de Cintura	0.769	0.298-1.983	0.585
	ICC	0.97	0.956-0.985	0.861
	ICE	1.3	0.505-3.349	0.585
	% Grasa Corporal	1.64	0.65-4.312	0.281
	IMC	0.851	0.33-2.194	0.738
	Glucosa	0.969	0.955-.983	0.472
	Colesterol	0.967	0.952-0.982	0.211
	Triglicéridos	1.283	0.365-4.505	0.697
	HDL	0.553	0.216-1.415	0.21
	LDL	0.968	0.954-983	0.355
rs156026	AHF-DM2	0.809	0.569-1.152	0.24
	AHF-ECV	0.839	0.574-1.226	0.364
	AHF-HTA	1	0.709-1.412	0.999
	AHF-Sobrepeso	0.934	0.664-1.313	0.694
	Circunferencia de Cintura	0.799	0.557-1.146	0.222
	ICC	0.704	0.665-0.744	0.516
	ICE	0.988	0.701-1.393	0.944
	%Grasa Corporal	1.005	0.712-1.419	0.975
	IMC	0.985	0.686-1.416	0.936
	Glucosa	0.729	0.261-2.038	0.545
	Colesterol	1.646	0.798-3.394	0.173
	Triglicéridos	1.038	0.671-1.606	0.868
	HDL	1.244	0.86-1.8	0.247
	LDL	1.9	0.705-5.121	0.197
rs271923	AHF-DM2	1.015	0.598-1.724	0.955
	AHF-ECV	0.825	0.467-1.458	0.508
	AHF-HTA	0.957	0.566-1.620	0.871
	AHF-Sobrepeso	0.886	0.526-1.49	0.647
	Circunferencia de Cintura	0.871	0.506-1.5	0.618
	ICC	0.905	0.88-0.931	0.746
	ICE	1.079	0.636-1.831	0.777

Tabla 5. Análisis estadístico sobre la relación entre los factores morfológicos SNP del gen PCSK1 en la población general (continúa)

SNP	Marcador clínico	OR	I.C.	p
	%Grasa Corporal	1.105	0.653-1.871	0.709
	IMC	0.971	0.558-1.69	0.917
	Glucosa	0.495	0.137-1.789	0.274
	Colesterol	2.722	0.643-11.513	0.157
	Triglicéridos	1.069	0.550-2.078	0.844
	HDL	0.88	0.512-1.512	0.644
	LDL	1.426	0.329-6.183	0.634

Tabla 5. Análisis estadístico sobre la relación entre los factores morfológicos SNP del gen PCSK1 en la población general. AHF-DM2= Antecedente heredofamiliar de diabetes mellitus tipo 2; AHF-ECV= Antecedente heredofamiliar de enfermedades cardiovasculares; AHF-HTA= Antecedente heredofamiliar de hipertensión arterial; CC= Circunferencia de cintura; ICC= Índice cintura-cadera; ICE= Índice cintura-estatura; IMC= Índice de masa corpórea; HDL= Colesterol de alta densidad; LDL= Colesterol de baja densidad. Se determinó el valor de p por análisis de Chi^2 ($p \leq 0.05$) y se calcularon las razones de momio (OR) y 95 % del intervalo de confianza (I.C.). Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

Se encontró que el polimorfismo rs2229616 en nuestra población fue un factor de riesgo relacionado a la concentración de glucosa, a pesar de que anteriores estudios lo plantearan como un factor de protección contra DM2 y obesidad.

El polimorfismo rs934778 del gen POMC resultó ser un factor de protección en relación al IMC y al porcentaje de grasa. Se propuso explicar este evento con la previa asociación a la diabetes que se le había adjudicado.

De manera innovadora se propuso al SNP rs13169290 del gen PCSK1 como un polimorfismo que tiene efectos de riesgo sobre hipertensión arterial y niveles de LDL. La identificación del polimorfismo rs6232, del gen PCSK1, como un factor de riesgo a antecedentes heredofamiliares de enfermedades cardiovasculares, enriquece la caracterización previa del polimorfismo como un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad.

La propuesta de nuevos polimorfismos como factores de riesgo o de protección para el desarrollo de obesidad nos permite abrir nuevos campos de

investigación y la búsqueda de nuevos tratamientos para el cuidado de la obesidad y sus enfermedades relacionadas.

Referencias

- Aceves-Martins, M., Llauradó, E., Tarro, L., Solà, R., & Giralt, M. (2016). Obesity-promoting factors in Mexican children and adolescents: Challenges and opportunities. *Global Health Action*, 9. Co-Action Publishing. DOI: <https://doi.org/10.3402/gha.v9.29625>
- Ayers, K. L., Glicksberg, B. S., Garfield, A. S., Longrich, S., White, J. A., Yang, P., ... van der Ploeg, L. H. T. (2018). Melanocortin-4 receptor pathway dysfunction in obesity: Patient stratification aimed at MC4R agonist treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00258/4990775>
- Bakhashab, S., Filimban, N., Altall, R. M., Nassir, R., Qusti, S. Y., Alqahtani, M. H., ... Dallol, A. (2020). The Effect Sizes of PPARγ rs1801282, FTO rs9939609, and MC4R rs2229616 Variants on Type 2 Diabetes Mellitus Risk among the Western Saudi Population: A Cross-Sectional Prospective Study. *Genes*, 11(1), pp. 98. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes11010098>
- Barquera, S., & Rivera, J. A. (2020). Obesity in Mexico: rapid epidemiological transition and food industry interference in health policies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(9), pp. 746–747. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30269-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30269-2)
- Bendall, C. L., Mayr, H. L., Opie, R. S., Bes-Rastrollo, M., Itsiopoulos, C., & Thomas, C. J. (2018, December 12). Central obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of intervention trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58, pp. 3070–3084. Taylor and Francis Inc. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1351917>
- Cole, S. A., Butte, N. F., Voruganti, V. S., Cai, G., Haack, K., Kent, J. W., ... Gibbs, R. A. (2010). Evidence that multiple genetic variants of MC4R play a functional role in the regulation of energy expenditure and appetite in Hispanic children. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(1), pp. 191–199. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28514>
- Fairbrother, U., Kidd, E., Malagamuwa, T., & Walley, A. (2018). Genetics of Severe Obesity. *Current Diabetes Reports*, 18(10), 85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1053-x>
- Jarvela, T. S., Gahlot, S., Shakya, M., Bachor, T., White, A., Low, M. J., & Lindberg, I. (2019). Reduced stability and pH-dependent activity of a common obesity-linked PCSK1 polymorphism, N221D. *Endocrinology*, 160(11), pp. 2630–2645. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2019-00418>
- Maycotte-Cervantes, M. L., Aguilar-Galarza, A., Anaya-Loyola, M. A., Anzures-Cortes, Ma. de L., Haddad-Talancón, L., Méndez-Rangel, A. S., ... Moreno-Celis, U. (2020). Influence of Single Nucleotide Polymorphisms of ELOVL on Biomarkers of Metabolic Alterations in the Mexican Population. *Nutrients*, 12(11), pp. 3389. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12113389>
- Mayoral, L. P. C., Andrade, G. M., Mayoral, E. P. C., Huerta, T. H., Canseco, S. P., Rodal Canales, F. J., ... Perez-Campos, E. (2020, January 1). Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *The Indian Journal of Medical Research*, 151, pp. 11–21. NLM (Medline). DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17
- Mohammed, M. S., Sendra, S., Lloret, J., & Bosch, I. (2018). Systems and WBANs for controlling obesity. *Journal of Healthcare Engineering*, 2018. Hindawi Limited. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1564748>
- Nordang, G. B. N., Busk, Ø. L., Tveten, K., Hanevik, H. I., Fell, A. K. M., Hjeltnes, J., ... Hertel, J. K. (2017). Next-generation sequencing of the monogenic obesity genes LEP, LEPR, MC4R, PCSK1 and POMC in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity and normal weight controls. *Molecular Genetics and Metabolism*, 121(1), pp. 51–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.03.007>
- Queiroz, E. M., Cândido, A. P. C., Castro, I. M., Bastos, A. Q. A., Machado-Coelho, G. L. L., & Freitas, R. N. (2015). IGF2, LEPR, POMC, PPARG, and PPARGC1 gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48(7), pp. 595–602. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431x20154155>
- Singh, R. K., Kumar, P., & Mahalingam, K. (2017, February 1). Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus - Biologies*, 340, pp. 87–108. Elsevier Masson SAS. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crv.2016.11.007>
- Zeng, C.-P., Lin, X., Peng, C., Zhou, L., You, H.-M., Shen, J., & Deng, H.-W. (2019). Identification of novel genetic variants for type 2 diabetes, childhood obesity, and their pleiotropic loci. *Journal of Human Genetics*, 64(5), pp. 369–377. DOI: <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0577-5>