



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN: 0443-5117

revista.medica@imss.gob.mx

Instituto Mexicano del Seguro Social
México

Peralta-Romero, José de Jesús; Gómez-Zamudio, Jaime Héctor; Estrada-Velasco, Bárbara; Karam-Araujo, Roberto; Cruz-López, Miguel
Genética de la obesidad infantil
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 52, núm. 1, 2014, pp. S78-S87
Instituto Mexicano del Seguro Social
Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745485014>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Genética de la obesidad infantil

José de Jesús Peralta-Romero,^a Jaime Héctor Gómez-Zamudio,^a
Bárbara Estrada-Velasco,^b Roberto Karam-Araujo,^c Miguel Cruz-López^a

Genetics of pediatric obesity

Obesity is a major health problem around the globe. The statistics of overweight and obesity at early ages have reached alarming levels and placed our country in the first place in regard to childhood obesity. In the development of obesity two major factors take part, one genetic and the other one environmental. From the perspective of environmental changes both overweight and obesity result from the imbalance in the energy balance: people ingest more energy than they expend. Despite people live in the same obesogenic environment not all of them develop obesity; it requires genetic factors for this to happen. This review focuses on the description of the main methodologies to find genetic markers, as well as the main *loci* in candidate genes, whose single nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with obesity and its comorbidities in children, highlighting the association of these genes in the Mexican population. Knowledge of the genetic markers associated with obesity will help to understand the molecular and physiological mechanisms, the genetic background and changes in body mass index in the Mexican population. This information is useful for the planning of new hypotheses in the search for new biomarkers that can be used in a predictive and preventive way, as well as for the development of new therapeutic strategies.

Keywords

Pediatric obesity
Genetic polymorphism
Genes

Palabras clave

Obesidad infantil
Polimorfismo genético
Genes

Antecedentes

Actualmente en México casi ocho de cada 10 adultos cursan con sobrepeso u obesidad acompañado de un estado inflamatorio crónico. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012) mostró una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 34.4 % en ambos sexos de niños en edad escolar, lo que representa alrededor de 5 664 870 niños con sobrepeso y obesidad a nivel nacional, de los cuales el 38.1 % son derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).¹

El sobrepeso y la obesidad son condiciones desfavorables para la salud, resultado del balance positivo de energía que se traduce en un acúmulo de grasa corporal.² El estilo de vida actual se caracteriza por ingerir mayor cantidad de alimentos (energía), realizar cada vez menos ejercicio y pasar muchas horas laborales y recreativas sin llevar a cabo algún tipo de actividad física (sedentarismo), lo cual contribuye al sobrepeso y la obesidad.³ Estas condiciones predisponen a los individuos a padecer numerosas enfermedades crónicas, como la diabetes tipo 2 (DT2) y enfermedades cardiovasculares, responsables de las principales complicaciones y causas de mortalidad en la edad adulta (figura 1).^{4,5}

La obesidad general y central se genera por el aumento de triglicéridos, glucosa y presión arterial, así como la disminución del colesterol HDL, condiciones que engloban el llamado síndrome metabólico.⁶ Este síndrome cursa con hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa presentes desde la niñez, la adolescencia o en la vida adulta. En la Ciudad de México, el 25 % de los niños obesos y el 21 % de los adolescentes obesos tiene valores de glucemia mayores a 140 mg/dL a las dos horas posprandial, y el 4 % tiene DT2 no diagnosticada.⁷⁻⁹ Se ha documentado que los hijos de padres con DT2 tienen un exceso de grasa desde la infancia y mayor riesgo de alteraciones metabólicas cuando progresan hacia la edad del adulto joven.¹⁰ En niños hispanos con sobrepeso e historia familiar de DT2, se han encontrado alteraciones en la tolerancia a la glucosa en 28 % de la población, independientemente del grado de obesidad. De estos, el 41 % estuvieron expuestos a diabetes gestacional, asociados con resistencia a la insulina y con una función deficiente de las células β del páncreas.¹¹ La hipertensión arterial es cada vez más frecuente en la población pediátrica y está asociada con obesidad e historia familiar de hipertensión. Los niños obesos tienen un riesgo tres veces mayor de presentar hipertensión que los niños con estado nutricional normal.^{12,13} En los niños con sobrepeso y obesidad se ha observado mayor prevalencia de dislipidemia, manifestada por el aumento de los triglicéridos y del colesterol LDL, con disminución del colesterol HDL; asimismo, han estado asociados con cierto grado de

Resumen

La obesidad es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. Las cifras de sobrepeso y obesidad a edades tempranas han alcanzado niveles alarmantes y ubican a nuestro país en el primer lugar de obesidad infantil. En el desarrollo de la obesidad participan dos grandes factores, uno genético y otro ambiental. Desde la perspectiva de las alteraciones ambientales, tanto el sobrepeso como la obesidad resultan del desequilibrio en el balance energético: las personas ingieren mayor cantidad de energía de la que gastan. A pesar de que las personas vivan en el mismo ambiente obesógeno, no todos desarrollan obesidad; para que esto ocurra, se requiere de los factores genéticos. Esta revisión se enfoca en la descripción de las principales metodologías para la búsqueda

de marcadores genéticos, así como los principales *loci* en genes candidatos, cuyos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) se encuentran asociados con la obesidad y sus comorbilidades en la población infantil, de lo cual resalta la asociación de estos genes en la población mexicana. El conocimiento de los marcadores genéticos asociados a la obesidad ayudará a comprender los mecanismos moleculares y fisiológicos, el fondo genético y las modificaciones en el índice de masa corporal en la población mexicana. Esta información es de gran utilidad para el planteamiento de nuevas hipótesis en la búsqueda de nuevos biomarcadores que puedan ser utilizados de una manera predictiva y preventiva, así como para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

resistencia a la insulina.¹⁴ Los estudios anatómopatológicos han mostrado una correlación positiva entre las cifras de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos con la aparición de lesiones ateroscleróticas tempranas en adolescentes y adultos jóvenes (estrias grasas).¹⁵ Por otra parte, se ha demostrado que el tejido adiposo visceral es clave en la integración de señales endocrinas, metabólicas e inflamatorias, mediadas principalmente por citocinas, así como en la homeostasis de la energía.^{15,16}

Perfil inflamatorio

Las citocinas presentes en la obesidad y la DT2 son de dos tipos: proinflamatorias y antiinflamatorias. La interleucina-6 (IL-6) es una de las citocinas proinfla-

matorias mejor caracterizadas, sintetizada hasta en un 40 % en el tejido adiposo.¹⁷ Estudios recientes han mostrado que niveles elevados de IL-6 se asocian con disminución de la secreción de insulina¹⁸ y con mayor riesgo a desarrollar DT2; indirectamente, aumenta la resistencia a la insulina por su efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo cual causa hipercortisolemia. El factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) es otra citocina que está presente en la fase aguda de la inflamación y también contribuye a la resistencia a la insulina a través de la inhibición de la actividad del sustrato del receptor de insulina-1 por inactivación mediante la fosforilación de residuos de tirosina y la activación de treoninas y serinas.^{19,20}

En el grupo de las citocinas antiinflamatorias tenemos a la adiponectina, cuya función es potenciar la sensibilidad a la insulina. La expresión de este gen

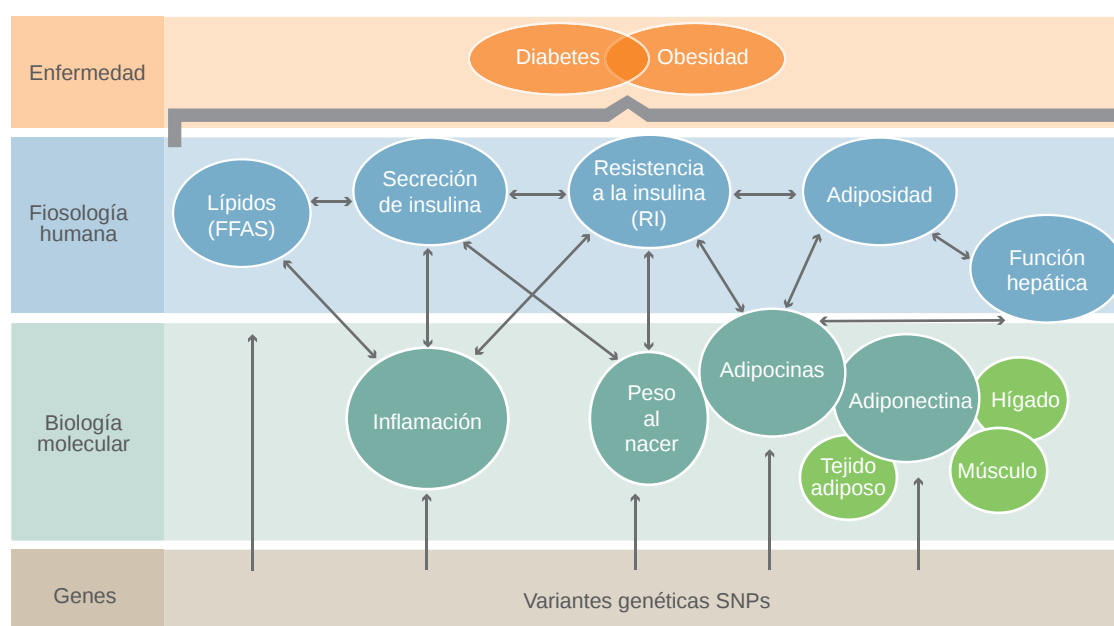


Figura 1 Participación de las variantes genéticas en las vías metabólicas relacionadas con obesidad

está disminuida en sujetos con obesidad, tanto en animales de experimentación como en humanos.²¹ Un factor íntimamente relacionado con la adiponectina es el factor activador de proliferación (PPAR- γ), el cual induce su síntesis y su secreción, a diferencia del TNF- α que la inhibe. En estudios clínicos los niveles bajos de adiponectina se han asociado con obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia, perfil lipídico aterogénico,^{22,23} enfermedad arterial coronaria e hipertensión arterial, por lo que se ha propuesto a la adiponectina como la citocina de mayor relevancia para evitar complicaciones en individuos con riesgo de padecer DT2 y otras alteraciones metabólicas en la vida adulta. En población infantil, se demostró que la adiponectina se correlaciona con resistencia a la insulina en niños eutróficos y en niños obesos es un predictor de síndrome metabólico.²⁴ Sin embargo, las concentraciones séricas de esta citocina también son afectadas por otros factores como la etnicidad, pues se observa que son más altas en población caucásica que en población indo-asiática.²⁵ Existe una correlación negativa entre la adiponectina circulante y los niveles de triglicéridos²⁶ y una correlación positiva con los niveles de colesterol HDL.²⁷ Es importante resaltar que no podrá entenderse cómo interaccionan estos factores en la condición de sobrepeso o en la obesidad, si no se considera la participación de los factores genéticos que, a través de los polimorfismos del ADN, modifican la expresión de genes involucrados con el apetito, el gasto de energía, el metabolismo y la adipogénesis.

Genética de la obesidad

La genética de la obesidad se puede presentar en tres formas: la monogénica (mendeliana), la sindrómica y la común; de estas, las dos primeras ocurren con una prevalencia < 0.01 %.²⁸ La forma monogénica es aquella en la que el fenotipo de obesidad se deriva de cambios mutagénicos en un solo gen, como el reportado para el gen de leptina y su receptor,^{29,30} la carboxipeptidasa E,³¹ la proteína orexigénica agouti,³² el receptor de melanocortina 4,³³ la pro-hormona convertasa 1³⁴ y la pro-opiomelanocortina.³⁵ En cuanto a los desórdenes sindrómicos, al menos 20 de ellos son causados por anormalidades cromosómicas tanto autosómicas como ligadas al cromosoma X, muchos de ellos asociados a retardo mental; como ejemplos se tienen el síndrome de Prader-Willi,^{36,37} el síndrome de pseudo-hipoparatiroidismo tipo 1³⁸ y el síndrome de Bardet-Biedl.³⁹

La obesidad genética común agrupa todos aquellos casos en los que existe un problema multifactorial que es resultado del desequilibrio entre el consumo y el uso de la energía ingerida. En las últimas décadas se ha tenido mayor acceso a alimentos con mayor can-

tidad de energía, acompañada a su vez de una mayor proporción de grasas saturadas con abundancia de hidratos de carbono refinados, escasez de fibra y otros nutrimentos provenientes de productos naturales como frutas y verduras frescas. Simultáneamente, la población ha reducido las actividades asociadas al ejercicio y ha aumentado las actividades sedentarias tanto laborales como recreativas. En cuanto al papel de los factores genéticos, es muy poco lo que se ha avanzado a pesar de grandes esfuerzos realizados. La importancia de analizar la participación de los factores genéticos emerge de estudios realizados en gemelos idénticos, criados juntos o separados, lo que ha permitido demostrar que el fenotipo de la obesidad tiene una heredabilidad de hasta un 0.70 en hombres y 0.66 en mujeres.^{40,41} Por otra parte, estudios de ligamiento, de asociación y de escaneo genómico realizados en individuos no relacionados y en familias han identificado genes asociados con la obesidad, como el gen de adiponectina, los receptores adrenérgicos α -2A, α -2B, β -1, β -2 de superficie, β -3, la leptina y su receptor, el receptor de glucocorticoides, PPAR- γ y las proteínas desacoplantes mitocondriales transportadoras de protones 1, 2 y 3, entre otros. Asimismo, se ha identificado una larga lista de genes con una diversidad funcional, lo cual muestra la naturaleza multifactorial y, al mismo tiempo, sinérgica de la obesidad y la DT2.²⁸

La adiposidad como un rasgo fenotípico está definida por la genética de los individuos y aunque es ampliamente aceptado que los factores ambientales juegan un papel muy relevante en su desarrollo, en los últimos años se ha obtenido suficiente información para sustentar que la genética contribuye de forma significativa al acúmulo normal y anormal de tejido adiposo. Esta influencia aditiva en el desarrollo de la obesidad podría alcanzar un efecto de 50 % o aun mayor en el caso de ciertos rasgos ligados al acúmulo excesivo de tejido adiposo.⁴²

En los últimos 15 años se han descrito parte de los mecanismos moleculares y celulares que controlan la regulación del consumo y uso de la energía. Con todo este conocimiento se ha demostrado el papel de algunos genes en el acúmulo y la distribución de la adiposidad (cuadro I). También contamos con evidencia derivada de las metodologías genómicas que han contribuido a enriquecer la comprensión en el control genético de la biología del tejido adiposo, así como la participación de algunos genes en la promoción del acúmulo de grasa que lleva a la obesidad y al desarrollo de las comorbilidades asociadas al exceso de grasa corporal⁴² (cuadro II).

La búsqueda de la estructura genética de la obesidad y otras patologías humanas es una realidad, ya que actualmente se cuenta con enfoques metodológicos novedosos que han fusionado las técnicas modernas de

Cuadro I Lista de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) identificados en el genoma, altamente asociados con el aumento de IMC

Gen	Referencia del SNP	Rasgo	Referencia
<i>FTO</i>	rs9939609, rs9930506, rs1121980, rs1421085, rs8050136, rs1558902, rs17817449, rs12149832	IMC	Frayling Science 2007, Scuteri PLOS Genet 2007, Loos Nat Genet 2008, Thorleifsson Nat Genet 2009, Willer Nat Genet 2009, Speliotes Nat Genet 2010, Wen Nat Genet 2012, Okada Nat Genet 2012
<i>MC4R</i>	rs17782313, rs571312, rs12970134, rs2331841, rs6567160, rs8089364	IMC	Loos Nat Genet 2008, Thorleifsson Nat Genet 2009, Speliotes Nat Genet 2010, Paternoster PLOS One 2011 Okada Nat Genet 2012, Wen Nat Genet 2012
<i>MC4R</i>	rs7227255, rs2229616	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>TMEM18</i>	rs6548238, rs7561317, rs2867125	IMC	Willer Nat Genet 2009, Thorleifsson Nat Genet 2009, Speliotes Nat Genet 2010
<i>GNPDA2</i>	rs10938397	IMC	Willer Nat Genet 2009, Speliotes Nat Genet 2010
<i>SH2B1</i>	rs7498665, rs4788102, rs7359397	IMC	Willer Nat Genet 2009, Thorleifsson Nat Genet 2009, Speliotes Nat Genet 2010
<i>KCTD15</i>	rs11084753, rs29941	IMC	Willer Nat Genet 2009, Thorleifsson Nat Genet 2009, Speliotes Nat Genet 2010
<i>MTCH2</i>	rs10838738, rs3817334	IMC	Willer Nat Genet 2009, Speliotes Nat Genet 2010
<i>NEGR1</i>	rs2815752, rs2568958	IMC	Willer Nat Genet 2009, Thorleifsson Nat Genet 2009, Speliotes Nat Genet 2010
<i>SEC16B</i>	rs10913469, rs543874, rs574367, rs516636	IMC	Thorleifsson Nat Genet 2009, Speliotes Nat Genet 2010, Wen Nat Genet 2012, Okada Nat Genet 2012
<i>ETV5</i>	rs7647305, rs9816226	IMC	Thorleifsson Nat Genet 2009, Speliotes Nat Genet 2010
<i>BDNF</i>	rs6265, rs4923461, rs10767664, rs2030323	IMC	Thorleifsson Nat Genet 2009, Speliotes Nat Genet 2010, Wen Nat Genet 2012, Okada Nat Genet 2012
<i>FAIM2</i>	rs7138803, rs7132908	IMC	Thorleifsson Nat Genet 2009, Speliotes Nat Genet 2010, Paternoster PLOS One 2011
<i>TFAP2B</i>	rs987237, rs734597	IMC	Speliotes Nat Genet 2010, Paternoster PLOS One 2011
<i>NRXN3</i>	rs10150332	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>GPRC5BB</i>	rs12444979	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>POMC</i>	rs713586, rs6545814	IMC	Speliotes Nat Genet 2010, Wen Nat Genet 2012
<i>MAP2K5</i>	rs2241423, rs4776970	IMC	Speliotes Nat Genet 2010, Wen Nat Genet 2012
<i>GIPR</i>	rs2287019, rs11671664	IMC	Speliotes Nat Genet 2010, Wen Nat Genet 2012, Okada Nat Genet 2012
<i>FANCL</i>	rs887912	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>TNNI3K</i>	rs1514175	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>LRRN6C</i>	rs10968576	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>FLJ35779</i>	rs2112347	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>SLC39A8</i>	rs13107325	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>TMEM160</i>	rs3810291	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>CADM2</i>	rs13078807	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>LRP1B</i>	rs2890652	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>PRKD1</i>	rs11847697	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>MTIF3</i>	rs4771122	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>ZNF608</i>	rs48361333	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>PTBP2</i>	rs1555543	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>TUB</i>	rs4929949	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>HMGA1</i>	rs206936	IMC	Speliotes Nat Genet 2010
<i>CDKAL1</i>	rs2206734	IMC	Wen Nat Genet 2012, Okada Nat Genet 2012
<i>PCSK1</i>	rs261967	IMC	Wen Nat Genet 2012

IMC = índice de masa corporal

biología molecular con análisis estadísticos complejos. Este es el caso de los análisis genómicos amplios (GWA, Genome Wide Association) que constituyen una opción de análisis genético cuantitativo para la identificación de regiones específicas del genoma humano involucradas en diferentes patologías. Los GWA son metodologías que identifican la asociación de enfermedades humanas con regiones específicas de los cromosomas, denominadas *loci* o “quantitative trait locus” o “QTL”, que representan grupos de genes específicos. En general, consideramos que los GWA son un paso inicial razonable que permitirá identificar en los QTL, o *loci* de interés, la presencia de genes que sean candidatos para explicar ciertos rasgos de la obesidad. Su fundamento propone que la explicación génica de la varianza de un rasgo puede ser descompuesta en tres componentes analizables: los efectos aditivos entre genes, la dominancia de los mismos y la epistasis o interacción gen con gen. Para cuantificar el peso específico de los genes, será preciso evaluar la contribución de los efectos ambientales y sumar los efectos al azar. En conjunto, la definición de la herencia de un rasgo cualquiera es influenciada por la magnitud de la varianza genética y la cantidad de variación introducida por los factores ambientales.⁴³

La identificación de los *loci* implica que dentro de estas regiones amplias de ácido desoxirribonucleico (ADN), se encontrarán secuencias repetidas, genes y regiones no codificantes. Si dentro de estos genes se identifican posibles genes candidatos, se les deberá dar el seguimiento necesario para evaluar su utilidad en el entendimiento del problema. Es necesario reconocer de qué manera las interacciones génicas ejercen a distancia su efecto y que no son entendidas del todo. Aun cuando no sabemos el significado biológico, queda la evidencia del papel que pueden tener los genes en la infancia o en la vida adulta, particularmente en genes candidatos asociados a DT2, como lo reportamos hace unos años.⁴⁴

Por todo lo anterior, no es sorprendente que la aplicación de la información obtenida por GWA se encuentre en etapas iniciales de entendimiento en su sentido biológico. A la fecha existen dos enfoques generales de los GWA, uno denominado análisis genómico de ligado y el otro llamado análisis genómico de asociación. Así, para los estudios genéticos sobre obesidad es necesario contar con un diseño apropiado y la interpretación de la interacción gen-medio ambiente que permita encontrar o identificar marcadores asociados a obesidad.⁴⁵

Cuadro II Genes asociados a glucosa alterada en ayuno y aumento de circunferencia de cintura en poblaciones europeas

Asociación con glucosa alterada en ayuno		Grasa corporal (Circunferencia de cintura)	
Gen	Referencia del SNP	Gen	Referencia del SNP
<i>G6PC2</i>	rs560887, rs563694, rs13431652	<i>RSPO3</i>	rs9491696
<i>GCKR</i>	rs1260326, rs780094	<i>VEGFA</i>	rs6905288
<i>GCK</i>	rs4607517, rs1799884	<i>TBX15/WARS2</i>	rs984222
<i>MTNR1B</i>	rs10830963, rs1387153, rs1447352	<i>NFE2L3</i>	rs1055144
<i>DGKB-TMEM195</i>	rs2191349	<i>GRB14</i>	rs10195252
<i>ADCY5</i>	rs11708067	<i>DNM3/PIGC</i>	rs1011731
<i>MADD</i>	rs7944584	<i>ITPR2/SSPN</i>	rs718314
<i>ADRA2A</i>	rs10885122	<i>LY86</i>	rs1294421
<i>FADS1</i>	rs174550	<i>HOXC13</i>	rs1443512
<i>CRY2</i>	rs11605924	<i>ADAMTS9</i>	rs6795735
<i>SLC2A2</i>	rs11920090	<i>ZNRF3/KREMEN1</i>	rs4823006
<i>GLIS3</i>	rs7034200	<i>NISCH/STAB1</i>	rs6784615
<i>PROX1</i>	rs340874	<i>LYPLAL1</i>	rs2605100
<i>C2CD4A/C2CD4B</i>	rs11071657		
<i>SLC30A8</i>	rs13266634		
<i>TCF7L2</i>	rs7903146		
SNP = polimorfismos de un solo nucleótido			

Análisis genómico de ligado

Esta metodología se enfoca en la búsqueda de variantes genéticas relacionadas con un fenotipo o rasgo, con base en el estudio genómico de sujetos que están relacionados por familia. Su enfoque busca identificar *loci* que cosegregan con ciertos rasgos o fenotipos a lo largo de las generaciones en las familias. El poder de resolución de los genes de interés se considera generalmente bajo. En la actualidad ya están disponibles más de 60 análisis de estudios que han identificado, en conjunto, al menos 253 *loci* diferentes relacionados con la regulación del peso corporal. De estos *loci*, 15 de ellos han sido replicados en al menos tres estudios diferentes y apuntan a regiones en los cromosomas 2, 8, 10 y 11.⁴⁶ Sin embargo, el bajo poder de resolución para identificar los genes de interés no ha permitido establecer conclusiones completas que sean de utilidad para el entendimiento del problema, a pesar de contar con estudios de metaanálisis con miles de casos.⁴⁷ Los estudios pioneros analizaron familias de México-americanos, indios pima, franceses y otros grupos europeos, y lograron demostrar la asociación significativa de las regiones cromosómicas con las concentraciones séricas de leptina, la masa adiposa y su relación con el desarrollo de diabetes.⁴⁸⁻⁵¹

Análisis genómico de asociación

La estrategia de este tipo de análisis genómico propone el uso de todas las variantes conocidas de polimorfismos de genes humanos, denominadas single nucleotide polymorphisms o SNPs para explorar todo el genoma en población abierta. Posteriormente se evalúa la asociación de los polimorfismos con algún rasgo relacionado con la obesidad que requiere ser replicado en otras poblaciones de manera independiente. La disponibilidad del mapa del genoma humano y del mapa de haplotipos (HapMap) trajo consigo una mejor localización de los genes candidatos y con ello el diseño de mejores herramientas para evaluar en uno o pocos experimentos todas las variantes génicas requeridas. Este tipo de enfoque se considera de mayor poder, ya que evalúa genes específicos y puede explorar un tamaño mayor de sujetos, dado que no requiere de relaciones familiares entre ellos. Con esta metodología se han evaluado gran cantidad de polimorfismos de genes relacionados con la obesidad. Uno de los genes asociados con diferentes rasgos de la obesidad es el gen asociado a la masa grasa (*FTO*, fat mass and obesity associated). Este gen primero fue asociado en el desarrollo de DT2 y se identificaron algunos polimorfismos que afectaban la zona del primer intrón.^{52,53} Muchos estudios en diferentes poblaciones han replicado estos hallazgos

asociados al fenotipo de obesidad. Mediante metaanálisis se ha corroborado que el gen *FTO* tiene el mayor impacto identificado sobre el índice de masa corporal (IMC), aunque con poca cuantía entre las poblaciones. Por ejemplo, el riesgo para desarrollar obesidad está entre 1.25 y 1.32. Esto significa que la presencia de un alelo contribuye a aumentar el peso corporal entre 0.8 y 2.1 kg. Una desventaja es que este efecto no se observa en diferentes poblaciones a lo largo del mundo. Otros genes o regiones identificadas con efectos significativos, pero menores que el gen *FTO* sobre el IMC incluyen a la región cercana al gen *MC4R*, el gen *TMEM18*, el *KCNMA1* y el *loci* del gen *BDNF*.⁵⁴

El mapa génico de la obesidad humana continúa expandiéndose de forma acelerada. A la fecha más de 600 genes marcadores y regiones cromosómicas se han asociado a la obesidad. Diversas mutaciones en 11 genes diferentes y 50 *loci* se han relacionado con síndromes mendelianos. El número de QTL (*locus* de rasgo cuantitativo) derivados de escaneos amplios del genoma y asociados a fenotipos relacionados con la obesidad asciende a 253, con un total de 52 regiones genómicas replicadas en 24 estudios. Asimismo, los estudios de polimorfismos génicos alcanzan la cifra de 127. Todos los cromosomas humanos, excepto el Y, presentan al menos un *locus* candidato que influye en el peso y la obesidad. Todos estos avances se han logrado mediante diferentes metodologías; desafortunadamente, algunos rasgos de la obesidad no se han podido dilucidar o asociar con los genes de susceptibilidad.⁴⁵

Escaneo en todo el genoma para buscar marcadores asociados a la obesidad

Un progreso impresionante en el mapeo de SNP en el genoma humano ha sido el proyecto denominado HapMap. En la actualidad se tienen nuevos métodos para la genotipificación a gran escala mediante la utilización de microarreglos en *chips* analizados con métodos estadísticos más robustos.⁵⁵ De tal manera que es posible proponer rutas alternativas para una mejor comprensión del efecto de los genes sobre los fenotipos complejos de la obesidad. Los estudios denominados GWA han aportado avances significativos en el conocimiento de los mecanismos moleculares de las enfermedades complejas.⁵⁶ Un estudio de GWA en pacientes con DT2 del Reino Unido identificó a principios del 2007 al gen *FTO* como un determinante principal de adiposidad y mostró diferencias del IMC entre casos y controles.⁵² Froguel *et al.*, al utilizar un enfoque diferente para el escaneo de todo el genoma, publicaron que los SNP en el primer intrón del gen *FTO* contribuyen fuertemente en el desarrollo de la obesidad severa.⁵³ Este descubrimiento fue confirmado por dos estudios de GWA para

rasgos relacionados con la obesidad en población cerdeña⁵⁷ y alemana.⁵⁸ Un segundo *locus* modulador del IMC fue el gen que codifica para el receptor 4 de melancortina (*MC4R*), identificado en el otoño del 2007, proveniente de un estudio combinado de GWA que incluyó a 16 876 individuos europeos, seguido por la genotipificación de otros 75 000 individuos, incluidos casos de obesidad extrema y controles.⁵⁹ Posteriormente demostraron que los SNP asociados a obesidad en este *locus* intergénico modulan el fenotipo relacionado con la modulación del apetito en niños y adultos, lo cual respalda la hipótesis de que esta secuencia de ADN regula al *MC4R*.⁶⁰ Interesantemente, en 1998 Froguel *et al.* demostraron que la deficiencia en *MC4R* es la causa más frecuente de obesidad monogénica,⁶¹ posteriormente, Stutzmann *et al.*, en una cohorte de 5000 sujetos europeos, mostraron que la deficiencia en *MC4R* explica el 1.7 % de todos los casos de obesidad con un efecto generacional en su penetrancia fenotípica.⁶² Además, evidenciaron que un polimorfismo codificante del gen *MC4R*, aunque es poco frecuente en la población, confiere un efecto protector frente a la obesidad; esta evidencia ilustra la naturaleza dual de los genes asociados a la obesidad. Otros posibles genes relacionados con la obesidad son el gen *INSIG2*⁶³⁻⁶⁵ y el *CTNBL1*, replicado en la población francesa.⁶⁶ En especial estos genes deben replicarse en otras poblaciones con el fin de confirmar su papel en la obesidad.

Recientemente se publicó un estudio GWA de casos y controles de obesidad extrema en el que se utilizaron microarreglos de Illumina en niños franceses con peso normal y niños franceses con familiares con obesidad extrema, adultos con peso normal y adultos con obesidad familiar severa. Se confirmó el papel del intrón 1 del gen *FTO* ($P = 10^{-13}$) así como de la región 188 kb río abajo del gen *MC4R* ($P = 10^{-8}$) y se identificaron otros cuatro *loci* adicionales con alta significación ($P = < 5 \times 10^{-7}$) (*C10orf97/PTER/Hs.156566*, *Hs.6598902/MAF*, *NPC1*, *PRL*).⁶⁷ El consorcio Giant y el deCODE Biotech, mediante un metaanálisis del GWA en relación con el IMC en población general, identificaron 13 distintos *loci* asociados.^{68,69} Todo lo anterior se ha replicado en población con ancestría europea, y a la fecha no existen datos en población mexicana.

Genéticamente la población mexicana está constituida por una mezcla de genes amerindios, africanos y europeos. Recientemente publicamos que los individuos de la Ciudad de México tienen la siguiente composición de ancestría: 65 % amerindia, 30 % europea y 5 % africana; además, estas proporciones varían en las diferentes regiones del país. A principios del año pasado fue publicado el primer panel de ancestría para población hispana, en el que queda claro que los habitantes del continente americano difieren en las proporciones de los genes en las poblaciones presentes.⁷⁰

En los últimos años se demostró que diversas variantes genéticas están asociadas a DT2 en la población mexicana, entre ellos el gen *TCF7L2*,⁷¹ del cual la variante *TCF7L2* (rs12255372) confiere protección en niños mexicanos.⁷² Mientras que en un estudio de replicación de genes reportados para la población europea encontramos que para la población mexicana existe una asociación entre los genes de riesgo de obesidad medido por el IMC y los siguientes SNP: *ENPP1* (rs7754561), *MC4R* (rs17782313) y *NEGR1* (rs2815752). El alelo de riesgo de la variante del gen *MC4R* (rs17782313) tiene un efecto significativo sobre el incremento de glucosa en ayuno ($\beta = 0.36$ mmol/l; $P = 1.63 \times 10^{-3}$) y el alelo de riesgo del gen *NPC1* (rs1805081) está asociado significativamente con una disminución en los niveles de insulina en ayuno ($\beta = -0.10$ μ U/mL; $P = 9.26 \times 10^{-4}$).⁷³

Conclusiones

La obesidad es una condición multifactorial en la que coexisten factores de riesgo de tipo ambiental y genético. Recientes estudios genéticos a nivel mundial han demostrado que existen mutaciones o SNP a lo largo del genoma que conllevan a diferentes formas de obesidad, en diferentes etapas de la vida, incluyendo la edad pediátrica. El rápido aumento en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en nuestro país representa un alto costo que conlleva la atención de sus comorbilidades y obliga a realizar estudios de interacción gen-ambiente en los niños, lo cual nos permitirá conocer los diferentes mecanismos que interactúan entre sí para el desarrollo de la obesidad.

Actualmente, en México no se conoce si la población posee los marcadores genéticos asociados a obesidad para que pudieran ser considerados como factores de riesgo. Hacer un estudio de alta densidad en todo el genoma ofrecerá las ventajas de 1) hacer una disección comprensiva del fondo genético de la obesidad y las modificaciones en el IMC en la población mexicana y 2) incrementar el conocimiento de los mecanismos moleculares y fisiológicos que conducen a esta condición. Aunque esta información es solo el primer paso hacia la elucidación fisiológica de estas patologías, esto puede proveer nuevas hipótesis y nuevos biomarcadores que pueden ser de gran utilidad de una manera predictiva y preventiva, así como para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aUnidad de Investigación Médica en Bioquímica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal

^bCentro de Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos

^cDivisión de Promoción a la Salud y Coordinación de

Bienestar Social, Oficinas de Villalongín, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal

México

Comunicación con: Miguel Cruz-López

Teléfono: (55) 5761 2358; fax 5627 6914

Correo electrónico: mcruzl@yahoo.com

Referencias

1. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). Secretaría de Salud. 2012; México.
2. Martínez JA. Body-weight regulation: causes of obesity. *Proc Nutr Soc.* 2000;59:337-45.
3. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ.* 1995;311:437-9.
4. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science.* 2003;299:853-5.
5. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P. Encuesta Nacional de Salud 2000. La salud de los adultos. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003.
6. International Diabetes Federation. Online Archive of International Diabetes Federation. The metabolic syndrome. Disponible en www.idf.org.
7. Gómez-Díaz R, Aguilar-Salinas C, Morán-Villota S, Barradas-González R, Herrera-Márquez R, Cruz M, et al. Lack of Agreement between the Revised Criteria of Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Children with Excess Body Weight. *Diabetes Care.* 2004;9:2229-33.
8. Rodríguez-Morán M, Salazar-Vázquez B, Violante R, Guerrero-Romero F. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. *Diabetes Care.* 2002;25:2516-7.
9. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002;346:802-10.
10. Srinivasan SR, Frontini MG, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood in offspring of parents with type 2 diabetes: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism.* 2003;52:443-50.
11. Goran MI, Ball GDC, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1417-27.
12. Li C, Huang T-K, Cruz ML, Goran MI. Birth weight, puberty, and systolic blood pressure in children and adolescents: a longitudinal analysis. *J Hum Hypertension.* 2006;20:444-50.
13. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: A problem of epidemic proportions. *Hypertension.* 2002;40:441-7.
14. Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clin Biochem.* 2003;36:413-20.
15. Pilz S, Horejsi R, Möller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, et al. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4792-96.
16. Sánchez-Muñoz F, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gaceta Médica.* 2005;141:505-12.
17. Blancas Flores G, Almanza Pérez JC, López Roa RI, Alarcón Aguilar FJ, García Macedo R, Cruz M. La obesidad como proceso inflamatorio. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2010;67:91-8.
18. Goldracena-Azuara M, Calderón Hernández J, de la Cruz Mendoza E, Vargas Morales JM, Mondragón-González M, Cruz M et al. Resistencia a la insulina y su correlación con interleucina-6 (IL-6) en niños y adolescentes de San Luis Potosí (México). *Salud Pública y Nutrición.* 2008;9:23-31.
19. Chen Q, Phillip H, Pekala J. Tumor necrosis factor -alpha- induced insulin resistance in adipocytes. *PSEBM.* 2000;223:128-35.
20. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci.* 2000;67:91-300.
21. Yang W-S, Jeng C-Y, Wu T-J, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2002;25:376-80.
22. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002;360:57-8.
23. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2764-69.
24. Klünder-Klünder M, Flores-Huerta S, García-Macedo R, Peralta-Romero J, Cruz M. Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components. *BMC Public Health.* 2013;13:88-90.
25. Staiger H, Tschritter O, Machann J, Thamer C, Fritsche A, Maerker E, et al. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obesity Research.* 2003;11:368-72.
26. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y. Plasma concentrations of a

- novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1595-9.
27. Kent JW, Commuzzie AG, MC M, Almasy L, Rainwater DL, VandeBerg JL, et al. Intracellular adhesion molecule-1 concentration is genetically correlated with insulin resistance, obesity and HDL concentrations in Mexican American. *Diabetes.* 2004;53:2691-5.
 28. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nature Reviews Genetics.* 2005;6:221-34.
 29. Gournemel M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998;392:398-401.
 30. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997;387:903-8.
 31. Naggert JK, Fricker LD, Varlamov O, Nishina PM, Rouille Y, Steiner DF, et al. Hyper pro-insulinaemia in obese fat/fat mice associated with a carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity. *Nature Genetics.* 1995;10:135-42.
 32. Bultman SJ, Michaud EJ, Woychik RP. Molecular characterization of the mouse agouti locus. *Cell.* 1992;71:1195-204.
 33. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell.* 1997;88:131-41.
 34. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human pro-hormone convertase 1 gene. *Nature Genetics.* 1997;16:303-6.
 35. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature Genetics.* 1998;19:155-7.
 36. Delrue MA, Michaud JL. Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clin Genet.* 2004;66:83-93.
 37. Jiang YH, Tsai TF, Bressler J, Beaudet AL. Imprinting in Angelman and Prader-Willi syndromes. *Curr Opin Genet Dev.* 1998;8:334-42.
 38. Spiegel AM, Weinstein LS. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. *Annu Rev Med.* 2004;55:27-39.
 39. Ristow M. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. *J Mol Med.* 2004;82:510-29.
 40. Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, Christian JC, Hrubec Z, Borhani NO, et al. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results. *Am J Epidemiol.* 1977;106:284-95.
 41. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med.* 1990;322:1483-7.
 42. Comuzzie AG, Willimas JT, Blangero MJ. Searching for genes underlying normal variation in human adiposity. *J Mol Med.* 2001;79:57-70.
 43. Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era-concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet.* 2008;9:255-66.
 44. Cruz M, Valladares-Salgado A, García Mena J, Edwards M, Martínez Ángeles, Ortega-Camarillo C, et al. Candidate gene association conditioning on individual ancestry in type 2 diabetes and metabolic syndrome patients from Mexico City. *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* 2010;26:261-70.
 45. Li A, Meyre D. Challenges in reproducibility of genetic association studies: lessons learned from the obesity field. *Int J Obes.* 2012;1-9.
 46. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obes Res.* 2006;14:529-644.
 47. Saunders CL, Chiodini BD, Sham P, Lewis CM, Abkevich V, Adeyemo AA, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity.* 2007;15:2263-75.
 48. Comuzzie A, Hixson JE, Almasy L, Mitchell BD, Mahaney MC, Dyer TD, et al. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nat Genet.* 1997;15:273-6.
 49. Hixson JE, Almasy L, Cole S, Birbaum S, Mitchell BD, Mahaney MC, et al. Normal variation in leptin levels is associated with polymorphisms in the proopiomelanocortin gene, POMC. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3187-91.
 50. Hanson RL, Ehm MG, Pettit DJ, Prochazka M, Thompson DB, Timberlake D, et al. An autosomal genomic scan for loci linked to type II diabetes mellitus and body-mass index in Pima Indians. *Am J Hum Genet.* 1998;63:1130-8.
 51. Hager J, Dina C, Francke S, Dubois S, Houari M, Vatin V, et al. A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. *Nat Genet.* 1998;20:304-8.
 52. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. Common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316:889-94.
 53. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet.* 2007;39:724-6.
 54. Loos RJ. Recent progress in the genetics of common obesity. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:811-29.
 55. Palmer LJ, Cardon LR. Shaking the tree: mapping complex disease genes with linkage disequilibrium. *Lancet.* 2005;366:1223-34.
 56. Lango H, Weedon MN. What will whole genome searches for susceptibility genes for common complex disease offer to clinical practice? *J Intern Med.* 2008;263:16-27.
 57. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants in the FTO Gene Are Associated with Obesity-Related Traits. *PLoS Genet.* 2007;3:115.
 58. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, Bronner G, Muller TD, et al. Genome Wide Association

- (GWA) Study for Early Onset Extreme Obesity Supports the Role of Fat Mass and Obesity Associated Gene (FTO) Variants. *PLoS ONE*. 2007;2:1361.
59. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*. 2008;40:768-75.
 60. Stutzmann F, Cauchi S, Durand E, Calvacanti-Proenca C, Pigeyre M, Hartikainen AL, et al. Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. *Int J Obes*. 2009; 33:373-8.
 61. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet*. 1998;20:113-4.
 62. Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J, et al. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes*. 2008;57:2511-8.
 63. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A, Illig T, et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science*. 2006; 312:279-83.
 64. Lyon HN, Emilsson V, Hinney A, Heid IM, Lasky-Su J, Zhu X, et al. The association of a SNP upstream of INSIG2 with body mass index is reproduced in several but not all cohorts. *PLoS Genet*. 2007;3:61-370.
 65. Dina C, Meyre D, Samson C, Tichet J, Marre M, Jouret B, et al. Comment on "A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity". *Science*. 2007;315:187.
 66. Liu YJ, Liu XG, Wang L, Dina C, Yan H, Liu JF, et al. Genome-wide association scans identified CTN-NBL1 as a novel gene for obesity. *Hum Mol Genet*. 2008;17:1803-13.
 67. Meyre D, Delplanque J, Chevre JC, Lecoœur C, Lobbens S, Gallina S, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet*. 2009;41:157-9.
 68. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*. 2009;41:25-34.
 69. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009;41:18-24.
 70. Galanter JM, Fernandez-Lopez JC, Gignoux CR, Barnholtz-Sloan J, Fernandez-Rozadilla C, Via M et al. Development of a panel of genome-wide ancestry informative markers to study admixture throughout the Americas. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002554.
 71. Parra E, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P, Shiver M, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet*. 2007;71:359-66.
 72. Klünder-Klünder M, Mejía-Benítez MA, Flores-Huerta S, Burguete-García AI, García-Mena J, Cruz J et al. rs12255372 variant of TCF7L2 gene is protective for obesity in Mexican children. *Arch Med Res*. 2011;42:495-501.
 73. Mejía-Benítez A, Klünder-Klünder M, Yengo L, Meyre D, Aradillas C, Cruz E, et al. Analysis of the contribution of FTO, NPC1, ENPP1, NEGR1, GNPDA2 and MC4R genes to obesity in Mexican children. *BMC Med Genet*. 2013;14:21-4.