



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA MOLECULAR

TÍTULO DE TESIS DE MAESTRÍA

“Identificación de polimorfismos de los genes *PCSK1 (rs6232)* y *ADIPOQ (rs17300539)* en pacientes con Obesidad y su asociación con síndrome metabólico en población adulta de Sinaloa”

TESIS

QUE PRESENTA

MARÍA SHAAMIRA VEGA ESCARREGA

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA MOLECULAR

DIRECTORES DE TESIS

DR. JORGE ADALBERTO VELÁZQUEZ ROMÁN

DRA. NIDIA MARIBEL LEÓN SICAIROS

COMITÉ TUTORAL

DR. JAIME ALBERTO SÁNCHEZ CUÉN

DR. JESÚS JAVIER MARTÍNEZ GARCÍA

DR. JULIO MANUEL MEDINA SERRANO

Culiacán, Sinaloa, México Enero, 2024



Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



El presente trabajo se realizó en las instalaciones de los Laboratorios de Biología celular y de Enfermedades Metabólicas del CIASaP, de la Facultad de Medicina, perteneciente a la Universidad Autónoma de Sinaloa, bajo la dirección del Dr. Jorge Adalberto Velázquez Román (Profesor e Investigador, SNII-I del Laboratorio de Enfermedades Metabólicas de la Facultad de Medicina de la UAS) y la Dra. Nidia Maribel León Sicarios (Profesora e Investigadora, SNII-III del Laboratorio de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la UAS).

Para el desarrollo del proyecto se contó con financiamiento de PROFAPI-UAS (2013/202, 2014/227 y 2015/298) y PRODEP-SEP (2014 DSA/103.5/14/11063-, FOLIO UAS-PTC-121). Para cursar la maestría, la estudiante María Shaamira Vega Escarrega recibió beca del Consejo Nacional de Humanidades Ciencia y Tecnología (CONAHCYT), con CVU 923040, con fecha en septiembre de 2021 a agosto de 2023, para la obtención de grado de Maestría en Ciencias en Biomedicina Molecular.

La recolección de datos se llevó a cabo en el Hospital Regional IMSS para obtención de muestras de pacientes Control y con Obesidad; se asistió también a Televisoras Grupo Pacífico, Forty Five, Battery Plus Automotriz, Be-kook y Promomedios para la obtención de muestras de pacientes del grupo Control. Se realizaron muestreos por invitación en las instalaciones de Posgrado de la Universidad Autónoma de Sinaloa, en las cuales se obtuvieron muestras de los grupos Control y Obesidad.

El análisis de suero en muestra sanguínea se realizó por medio de colaboración con la Institución Salud Digna IAP, Institución de Asistencia Privada sin fines de lucro.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a dios por la vida, salud y amor que me brindo en este tiempo para poder realizar esta maestría. Gracias a mis padres por ser los principales motores de mis sueños, por siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida, gracias por cada consejo y por cada una de sus palabras que me guiaron durante mi vida. Gracias a mis hermanos por brindarme incondicionalmente su apoyo.

Quiero agradecer al núcleo académico de la maestría en biomedicina molecular por darme la oportunidad de ingresar al programa especialmente al Dr. Jorge Velázquez y Dra. Nidia León por todas sus asesorías y apoyo. Gracias al Dr. Uriel por brindarme su apoyo con el análisis estadístico y asesoría en experimentación. A Miriam Benítez por la paciencia y sus conocimientos que compartió conmigo.

Agradezco a mis amigas de generación Carolina Lira, Daniela Bastidas, María Velázquez y Yareli Araujo por brindarme siempre su apoyo y hacer que este trayecto fuera más ameno. Gracias a mi novio Eder Arellano por escucharme y apoyarme siempre, por impulsarme a ser mejor persona e investigadora. A CONAHCYT por el apoyo económico que recibí y a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa por brindarme el espacio y la oportunidad de crecer.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
ÍNDICE DE CUADROS	IX
I. RESUMEN	- 1 -
ABSTRACT	- 3 -
II. INTRODUCCIÓN	- 5 -
III. REVISIÓN DE LITERATURA	- 7 -
A. OBESIDAD	- 7 -
1. Definición de obesidad	- 7 -
2. Prevalencia de la obesidad	- 8 -
3. Etiología de la obesidad	- 10 -
4. Diagnóstico de la obesidad	- 15 -
5. Fisiopatología de la obesidad y sus complicaciones	- 18 -
B. SÍNDROME METABÓLICO	- 23 -
1. Definición y diagnóstico del síndrome metabólico	- 23 -
2. Prevalencia del síndrome metabólico	- 24 -
3. Fisiopatología de síndrome metabólico	- 25 -
C. ESTUDIO DE GWA'S (GENOME- WIDE ASSOCIATIONS/GWA'S)	- 26 -
D. POLIMORFISMOS GENÉTICOS	- 27 -
E. POLIMORFISMO DEL GEN <i>PCSK1</i> (RS6232)	- 32 -
F. POLIMORFISMO DEL GEN <i>ADIPOQ</i> (RS17300539)	- 36 -
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	- 39 -
V. JUSTIFICACIÓN	- 40 -
VI. HIPÓTESIS	- 41 -

VII.	OBJETIVOS.....	- 42 -
	A. OBJETIVO GENERAL	- 42 -
	B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	- 42 -
VIII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	- 43 -
	A. TIPO DE ESTUDIO	- 43 -
	B. POBLACIÓN DE ESTUDIO	- 43 -
	C. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	- 44 -
	D. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	- 45 -
	E. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	- 45 -
	F. DETERMINACIÓN DE LOS VALORES ANTROPOMÉTRICOS	- 46 -
	G. PRUEBAS BIOQUÍMICAS	- 47 -
	H. EXTRACCIÓN DEL DNA GENÓMICO	- 48 -
	I. CUANTIFICACIÓN Y PUREZA DEL ADN	- 49 -
	J. DETERMINACIÓN DE POLIMORFISMOS.....	- 49 -
	K. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS.....	- 53 -
	L. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	- 54 -
IX.	RESULTADOS	- 55 -
	A. POBLACIÓN DE ESTUDIO	- 55 -
	B. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y BIOQUÍMICAS RELACIONADAS CON EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE OBESIDAD.....	- 58 -
	C. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE LOS POLIMORFISMOS <i>PCSK1</i> (<i>RS6232</i>) Y <i>ADIPOQ</i> (<i>RS17300539</i>) Y LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	- 60 -
	D. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE LOS POLIMORFISMOS <i>PCSK1</i> (<i>rs6232</i>) Y <i>ADIPOQ</i> (<i>rs17300539</i>) Y LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	- 62 -
	E. GENOTIPIFICACIÓN Y FRECUENCIAS ALÉLICAS	- 64 -

F. PRESENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO . -	66 -
G. ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS rs6232 de <i>PCSK1</i> Y rs17300539 de <i>ADIPOQ</i> EN SUJETOS CON SÍNDROME METABÓLICO.	- 70 -
H. COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS ALÉLICAS ENCONTRADAS EN NUESTRO ESTUDIO VS FRECUENCIAS ALÉLICAS REPORTADAS EN ENSEMBL.....	- 72 -
I. SCORE DE RIESGO ACUMULADO O GENÉTICO	- 74 -
IX. DISCUSIÓN	- 75 -
X. CONCLUSIONES	- 80 -
XI. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	- 82 -
XII. REFERENCIAS.....	- 84 -
ANEXOS.....	- 92 -
A. Cuestionario de datos generales.....	- 92 -
B. Para extracción de sangre venosa.....	- 92 -
C. Para medidas antropométricas.....	- 92 -
ABREVIATURAS	- 94 -
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA O ACADÉMICA	- 103 -

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación del índice de masa corporal de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud	- 7 -
Figura 2. ENSA 2000, ENSANUT 2006, 2012, 2016, 2022. Adultos mayores de 20 años. Ajustado para sexo y edad.....	- 9 -
Figura 3. Factores modificables y no modificables	- 10 -
Figura 4. Circunferencia de cintura	- 16 -
Figura 5. Acomodo de los electrodos de bioimpedancia eléctrica	- 18 -
Figura 6. Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)	- 28 -
Figura 7. Mutaciones de transición y transversión	- 29 -
Figura 8. Silent Mutation o Mutación Silenciosa.....	- 30 -
Figura 9. Mutación de cambio de sentido (Missense mutation)	- 31 -
Figura 10. Mutación sin sentido (Nonsense mutation).....	- 31 -
Figura 11. Mutación en el marco de lectura (Frameshift mutation).....	- 32 -
Figura 12. Representación de las estructuras primarias de las PC humanas	- 33 -
Figura 13. Localización subcelular de las proproteínas convertasas	- 35 -
Figura 14. Estructura y dominio de adiponectina.....	- 37 -
Figura 15. Mecanismo de Acción de la Adiponectina.	- 38 -
Figura 16. Mecanismos de PCR en tiempo real por medio de sonda TaqMan ®..	- 52 -
Figura 17. Distribución de las muestras de estudio en el estado de Sinaloa	- 57 -

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Función de diferentes depósitos de tejido adiposo	- 20 -
<i>Cuadro 2. Principales complicaciones somáticas de la obesidad</i>	- 22 -
Cuadro 3. Criterios para el diagnóstico clínico del síndrome metabólico	- 24 -
Cuadro 4. Nomenclatura de VIC/FAM por sonda de TaqMan® y sus alelos ancestrales, heterocigotos y cambiados	- 50 -
Cuadro 5. Secuencia de sonda TaqMan® para la preparación de mezcla de PCR en tiempo real.....	- 51 -
Cuadro 6. Cálculo de materiales para solución de PCR en tiempo real por pocillo.	- 53 -
Cuadro 7. Características y distribución geográfica de la población de estudio. -	56 -
Cuadro 8. Características antropométricas y bioquímicas relacionadas con el grupo control y el grupo de obesidad	- 59 -
Cuadro 9. Relación entre la presencia de SNP's y parámetros antropométricas -	61 -
Cuadro 10. Relación entre la presencia de SNP's y parámetros bioquímicos - 63	-
Cuadro 11. Frecuencias alélicas esperadas, frecuencia alélica de los alelos mutados en cada gen y su asociación para obesidad.	- 65 -
Cuadro 12. Identificación del subgrupo de Síndrome Metabólico, de acuerdo con el grupo de estudio.....	- 67 -
Cuadro 13. Comparación de los componentes del síndrome metabólico entre la presencia o ausencia de síndrome metabólico.	- 69 -
Cuadro 14. Frecuencias alélicas esperadas, frecuencia alélica de los alelos mutados en cada gen y su asociación para síndrome metabólico	- 70 -
Cuadro 15. Comparación de frecuencias alélicas reportadas en ENSEMBL. - 73 -	
Cuadro 16. Score de riesgo de los polimorfismos en los genes PCSK1, y ADIPOQ.....	- 74 -

I. RESUMEN

Título: Identificación de polimorfismos de los genes *PCSK1* (*rs6232*) y *ADIPOQ* (*rs17300539*) en pacientes con Obesidad y su asociación con síndrome metabólico en población adulta de Sinaloa. **Justificación:** La obesidad y síndrome metabólico son problemas de salud pública a nivel mundial, en la que intervienen múltiples factores donde la información genética de cada individuo tiene un papel determinante en sus génesis. Estas patologías se han convertido en un asunto prioritario para el gobierno debido a que tiene un gran impacto, además que tiene grandes consecuencias en la salud y esto afecta tanto la calidad de vida como la economía de las personas. Por lo que se ha considerado implementar estrategias que ayuden a combatir estas enfermedades. Cada vez existe más evidencia que la presencia de diferentes polimorfismos se asocian a obesidad y síndrome metabólico, como los polimorfismos *rs6232* del gen *PCSK1* y *rs17300539* del gen *ADIPOQ*, lo cual demuestra la importancia de su identificación en la población sinaloense. **Objetivo:** Identificar las variantes genéticas *rs6232* del gen *PCSK1* y *rs17300539* del gen *ADIPOQ* y establecer su asociación con obesidad y síndrome metabólico en población adulta de Sinaloa. **Hipótesis:** Los genes *PCSK1* (*rs6232*) y *ADIPOQ* (*rs17300539*) están asociados con obesidad y síndrome metabólico en población adulta en el estado de Sinaloa. **Materiales y métodos:** estudio de casos y controles multicéntrico; estratificando una muestra total de 535 individuos, 256 en el grupo control y 279 en el grupo de obesidad, adicionalmente un subgrupo de SxMet con 154 individuos. Se recolectaron los datos por medio de historia clínica y mediciones antropométricas (talla, peso, cintura, cadera, IMC y presión arterial) utilizando un monitor de composición corporal segmentario TANITA BC-558 ® (Tanita, Tokio, Japón), toma de muestra sanguínea venosa para analizar parámetros bioquímicos y los polimorfismos por medio de sondas TaqMan. El DNA fue obtenido de la placa leucocitaria, fue cuantificado y su integridad fue analizada. La genotipificación alélica en los casos y controles fue medida por separado por medio del equilibrio de Hardy-Weinberg y se utilizó la prueba de X^2 para los análisis

de asociación. El estudio fue presentado ante los comités de Ética de la Facultad de Medicina para su aprobación. **Resultados:** La presencia de los polimorfismos *rs6232* del gen *PCSK1* y *rs17300539* del gen *ADIPOQ* contribuye algunos cambios en los parámetros antropométricos sin embargo no se encontró una asociación significativa. Se observó que los polimorfismos *rs6232* del gen *PCSK1* y *rs17300539* del gen *ADIPOQ* está presente en un 1.6 % y 6.9% en las personas que padecen obesidad sin embargo no se encontró significancia estadística ($p=0.309$; OR 1.881) y ($p=0.705$; OR 0.911). En SxMet no se encontró significancia estadística para los polimorfismos *rs6232* del gen *PCSK1* y *rs17300539* del gen *ADIPOQ* ($p=0.520$; OR 0.670) y ($p=0.393$; OR 1.262). No se encontró una asociación significativa del score de riesgo de los polimorfismos *rs6232* del gen *PCSK1* y *rs17300539* del gen *ADIPOQ* con el desarrollo de obesidad ($p=0.033$; OR 1.223) en la población estudiada. **Conclusiones:** Concluimos que no existe una relación significativa del polimorfismo del gen *PCSK1* y *rs17300539* del gen *ADIPOQ* en parámetros antropométricos. De la misma manera no se encontró asociación con la obesidad y SxMet. Se necesitan más estudios con muestras de mayor tamaño para confirmar esta asociación.

ABSTRACT

Title: Identification of *PCSK1* (*rs6232*) and *ADIPOQ* (*rs17300539*) gene polymorphisms in patients with obesity and its association with metabolic syndrome in adult population of Sinaloa. **Justification:** Obesity and metabolic syndrome are public health problems worldwide, in which multiple factors are involved where the genetic information of each individual plays a determining role in their genesis. These pathologies have become a priority issue for the government because they have a great impact, in addition to having great consequences on health and this affects both the quality of life and the economy of people. Therefore, it has been considered to implement strategies to help combat these diseases. There is increasing evidence that the presence of different polymorphisms are associated with obesity and metabolic syndrome, such as the *rs6232* polymorphisms of the *PCSK1* gene and *rs17300539* of the *ADIPOQ* gene, which demonstrates the importance of their identification in the Sinaloa population. **Objective:** To identify the genetic variants *rs6232* of the *PCSK1* gene and *rs17300539* of the *ADIPOQ* gene and to establish their association with obesity and metabolic syndrome in the adult population of Sinaloa. **Hypothesis:** *PCSK1* (*rs6232*) and *ADIPOQ* (*rs17300539*) genes are associated with obesity and metabolic syndrome in adult population in the state of Sinaloa. **Materials and methods:** multicenter case-control study; stratifying a total sample of 535 individuals, 256 in the control group and 279 in the obesity group, additionally a subgroup of SxMet with 154 individuals. Data were collected by means of clinical history and anthropometric measurements (height, weight, waist, hip, BMI and blood pressure) using a segmental body composition monitor TANITA BC-558 ® (Tanita, Tokyo, Japan), venous blood sampling to analyze biochemical parameters and polymorphisms by means of TaqMan probes. DNA was obtained from the leukocyte plaque, quantified and its integrity was analyzed. Allelic genotyping in cases and controls was measured separately by Hardy-Weinberg equilibrium and the X^2 test was used for association analyses. The study was submitted to the Ethics Committees of the School of Medicine

for approval. **Results:** The presence of the polymorphisms *rs6232* of the *PCSK1* gene and *rs17300539* of the *ADIPOQ* gene contributes some changes in the anthropometric parameters; however, no significant association was found. It was observed that the polymorphisms *rs6232* of the *PCSK1* gene and *rs17300539* of the *ADIPOQ* gene are present in 1.6% and 6.9% of people suffering from obesity; however, no statistical significance was found ($p=0.309$; OR 1.881) and ($p=0.705$; OR 0.911). In SxMet, no statistical significance was found for the polymorphisms *rs6232* of the *PCSK1* gene and *rs17300539* of the *ADIPOQ* gene ($p=0.520$; OR 0.670) and ($p=0.393$; OR 1.262). No significant association of the risk score of the polymorphisms *rs6232* *PCSK1* gene and *rs17300539* *ADIPOQ* gene with the development of obesity was found ($p=0.033$; OR 1.223) in the studied population. **Conclusions:** We conclude that there is no significant relationship of the polymorphisms *rs6232* *PCSK1* gene and *rs17300539* *ADIPOQ* gene in anthropometric parameters. Likewise, no association was found with obesity and SxMet. Further studies with larger sample sizes are needed to confirm this association.

II. INTRODUCCIÓN

La obesidad es considerada un problema de salud pública, la cual ha incrementado drásticamente en los últimos años, con proporciones epidémicas a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de personas obesas en todo el mundo se ha triplicado desde 1975 (OMS, 2021). Solo en 2016, el 39% de las personas mayores de 18 años tenían sobrepeso a nivel mundial, con más de 1900 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales el 13% eran obesos, es decir, más de 650 millones de personas (OMS, 2021). En México la obesidad es un problema el cual se ha catalogado como una epidemia desde hace dos décadas, de acuerdo a los datos de ENSANUT más reciente (2022) señala que la prevalencia de sobrepeso y obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) en México es de 75.2% (38.3% sobrepeso y 36.9% obesidad), con un porcentaje mayor en mujeres para la obesidad (41.2%) que en los hombres (32.3%) pero menor en sobrepeso (35.8%) que los hombres (41.2%). Estos resultados ubican actualmente a México entre los cinco países con mayor prevalencia de obesidad en la región de las Américas (Simón Barquera, 2023). En el estado de Sinaloa se reporta una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad del 73.9%, muy similar a la media nacional más recientemente reportada (Shamah-Levy, 2021).

Los factores que intervienen en el aumento de sobrepeso y obesidad son multifactoriales entre ellos se encuentran biológicos, genéticos, psicosociales, nivel socioeconómico, epigenéticos, alimentación con alta ingesta de carbohidratos, un descenso en la actividad física, trastornos del sueño, aumento en actividades sedentarias, condiciones médicas y algunos medicamentos que provocan aumento de peso como es el caso de anticonvulsivos, antipsicóticos, esteroides y betabloqueantes (Apovian, 2016; Varela-Moreiras, Alguacil Merino, Alonso Aperte, Aranceta Bartrina, Ávila Torres, Aznar Laín, Belmonte Cortés, Cabrerizo García, Dal Re Saavedra, Delgado Rubio, et al., 2013). Esto tiene como consecuencia el desarrollo y evolución de enfermedades como diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, algunos

tipos de cáncer, hipertensión arterial sistémica, trastornos músculo-esqueléticos y baja autoestima (Perea-Martínez et al., 2014).

Por otro lado el síndrome metabólico (SxMet) es un conjunto de anormalidades metabólicas consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus (Lizarzaburu Robles, 2013). La resistencia a la insulina, la adiposidad visceral, la dislipidemia aterogénica, la disfunción endotelial, la susceptibilidad genética, la presión arterial elevada, el estado de hipercoagulabilidad y el estrés crónico son los diversos factores que constituyen el síndrome metabólico (Ascaso et al., 2006). En México la prevalencia de SxMet en adultos mayores de 20 años es del 42.3%.

Dentro de los aspectos genéticos en obesidad el gen de masa grasa y obesidad (FTO) es uno de los más estudiados debido a que está asociado con un aumento de peso corporal (Dlouhá & Hubáček, 2012). Se ha demostrado que los factores genéticos desempeñan un papel importante en la etiología de la obesidad y, en consecuencia, actualmente las investigaciones se han centrado en identificar los determinantes genéticos subyacentes específicos de la regulación del peso corporal (Kevin T. Neale et al., 2015). En este estudio queremos profundizar los genes con sus respectivos polimorfismos, que se han implicado en el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico como son los SNP's de los genes *PCSK1* (*rs6232*) y *ADIPOQ* (*rs17300539*).

III. REVISIÓN DE LITERATURA

A. OBESIDAD

1. Definición de obesidad

La obesidad y el sobrepeso son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud de los seres humanos. El índice de masa corporal (IMC) se utiliza como un indicador simple de la relación entre el peso y la talla para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos, este se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Una persona con un IMC igual o superior a 30 es considerada obesa y con un IMC igual o superior a 25 es considerada con sobrepeso (ver **Figura 1**) (OMS, 2021).

Clasificación del índice de masa corporal



Figura 1. Clasificación del índice de masa corporal de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud

En base a (OMS 2021) y adaptada para este documento.

2. Prevalencia de la obesidad

La obesidad es considerada un problema de salud pública, la cual ha incrementado drásticamente en los últimos años, con proporciones epidémicas a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de personas obesas en todo el mundo se ha triplicado desde 1975 (OMS, 2021). Solo en 2016, el 39% de las personas mayores de 18 años tenían sobrepeso a nivel mundial, con más de 1900 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales el 13% eran obesos, es decir, más de 650 millones de personas (OMS, 2021). En México la obesidad es un problema el cual se ha catalogado como una epidemia desde hace dos décadas, de acuerdo a los datos de ENSANUT 2018-2019 se reportó que las personas que padecían obesidad siguen aumentando, puesto que el 74.2% de los adultos padecen sobrepeso u obesidad de los cuales 39.1% tienen sobrepeso y 36.1% tienen obesidad. La población femenina tiene un 57% de mayor riesgo de padecer obesidad en comparación con la población masculina (S. Barquera et al., 2020).

Por otro lado, la ENSANUT más reciente (2022) señala que la prevalencia de sobrepeso y obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) en México es de 75.2% (38.3% sobrepeso y 36.9% obesidad), con un porcentaje mayor en mujeres para la obesidad (41.2%) que en los hombres (32.3%) pero menor en sobrepeso (35.8%) que los hombres (41.2%). Estos resultados ubican actualmente a México entre los cinco países con mayor prevalencia de obesidad en la región de las Américas, por debajo de San Cristóbal (45%), Bahamas (43.7%), Antigua (43.1%) y Estados Unidos (42.7%) (Simón Barquera, 2023).

La **Figura 2** muestra una comparación de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en periodos anteriores que van desde 2000 hasta 2022. La prevalencia combinada de sobrepeso más obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) aumento 21.4% en la prevalencia de obesidad 2006-2022, equivalente a 1.34% por año (Simón Barquera, 2023).

Tendencias de sobrepeso y obesidad en adultos Mexicanos

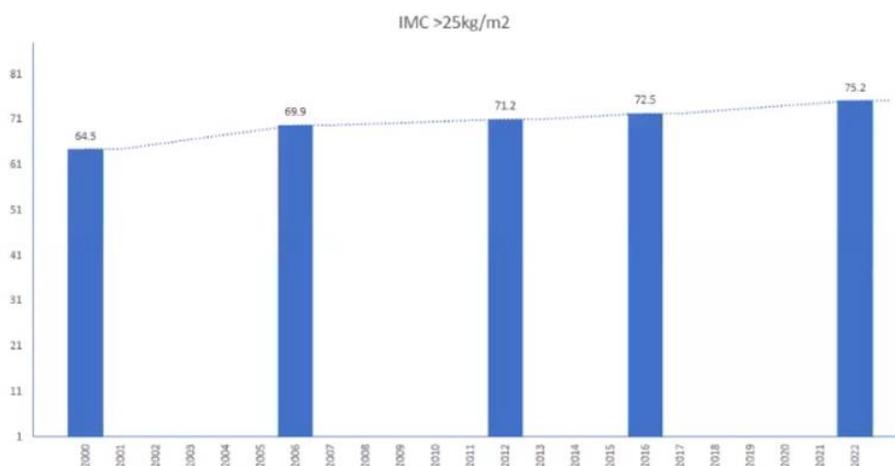


Figura 2. ENSA 2000, ENSANUT 2006, 2012, 2016, 2022. Adultos mayores de 20 años. Ajustado para sexo y edad.

Adaptada para este documento(Simón Barquera, 2023)

3. Etiología de la obesidad

La obesidad y el sobrepeso son causados por un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas, se considera que existen múltiples factores para que una persona pueda desarrollar estos padecimientos, entre ellos factores epigenéticos, conductuales, fisiológicos, trastornos del sueño, condiciones médicas y algunos medicamentos (Varela-Moreiras, Alguacil Merino, Alonso Aperte, Aranceta Bartrina, Ávila Torres, Aznar Laín, Belmonte Cortés, Cabrerizo García, Dal Re Saavedra, Delgado Rubio, et al., 2013). Para comprender mejor el contexto de estos factores, estos se pueden clasificar en dos grandes grupos: los factores modificables y los no modificables. Dentro de los factores modificables podemos encontrar: la dieta, la actividad física, el consumo de algunos medicamentos, sueño y estrés, factores socioeconómicos y aspectos psicológicos. En los factores no modificables encontramos: patologías endocrinológicas, los procesos de envejecimiento, grupos étnicos y factores genéticos (donde ubicamos a los polimorfismos a estudiar en los genes *PCSK1* y *ADIPOQ*). Ver figura 3.



Figura 3. Factores modificables y no modificables

Adaptado para este documento (Apovian, 2016)

a) Factores modificables

Dieta: Los hábitos de alimentación están asociados al estado emocional de las personas, ya que se come de manera desproporcionada cuando están contentas, tristes o enojadas, y/o cuando se sienten solas, frustradas, estresadas o aburridas (Morales et al., 2019). Los factores antes mencionados podrían aumentar el consumo diario de comidas de alta densidad energética (carbohidratos simples y grasas saturadas), además puede provocar una mayor dependencia de comidas preparadas y comidas rápidas, falta de acceso a frutas , verduras, vitaminas, minerales, antioxidantes y fibras, el aumento en el tamaño de las porciones, el tipo de composición y la calidad de los alimentos, un mayor consumo de comida chatarra, dulces y refrescos, así como tener ayunos prolongados, contribuyen a la obesidad (Reséndiz Barragán, Hernández Altamirano, Sierra Murguía, & Torres Tamayo, 2015).

Actividad física: La inactividad física y el sedentarismo son un factor de riesgo para el desarrollo de múltiples enfermedades crónicas, incluida la obesidad. Los comportamientos sedentarios se presentan en muchos lugares y situaciones, trabajo, entorno escolar, hogar, en el transporte o en el tiempo libre y de ocio. Además los avances de las nuevas tecnologías hacen que las personas realicen cada vez más actividades durante su tiempo de ocio con muy bajo gasto energético (ver televisión o películas, consolas de juegos, videojuegos, Internet, etc.) (Varela-Moreiras, Alguacil Merino, Alonso Aperte, Aranceta Bartrina, Ávila Torres, Aznar Laín, Belmonte Cortés, Cabrerizo García, Dal Re Saavedra, & Delgado Rubio, 2013).

Medicamentos: El aumento de peso puede ser un efecto secundario del consumo de muchos medicamentos de uso frecuente, esto puede llegar a provocar sobrepeso y obesidad, especialmente en personas susceptibles. Estos medicamentos pueden provocar aumento de peso de diversas formas, algunos aumentan la grasa corporal al

estimular el apetito, ralentizar el metabolismo del cuerpo o afectar cómo se absorbe y almacena la glucosa, causando la deposición de grasa en ciertas partes del cuerpo. Otros medicamentos causan retención de agua, incrementando el peso, pero no necesariamente la grasa. Los medicamentos también pueden causar dificultad para respirar y fatiga, lo que dificulta el ejercicio. Algunos de estos medicamentos son anticonvulsivos, antipsicóticos, esteroides y betabloqueantes (Verhaegen & Van Gaal, 2017).

Sueño y estrés: La mala calidad y la disminución en las horas del sueño se han relacionado con un aumento de la incidencia de obesidad en la población mundial (Escudero, Fernández, Bautista, Cruz, & García, 2018). La reducción en las horas de sueño puede provocar un incremento en el apetito debido a una reducción de las concentraciones de leptina, un incremento de la grelina y una disminución de la sensibilidad a la insulina; además, puede causar una alteración de la actividad neuronal que predisponga a los individuos a una mayor susceptibilidad a los estímulos alimentarios (Martínez-Moyá et al., 2014). Por otra parte la mala calidad de sueño constituye un factor que incrementa la irritabilidad y la ansiedad, así como las conductas depresivas. Otro factor importante es el estrés, definido como la tensión que siente un sujeto en respuesta a fuerzas que emanan del entorno externo y que pueden afectar la salud física y mental y el comportamiento poco saludable. El aumento de los niveles de cortisol debido al estrés puede provocar la acumulación de grasa visceral. Del mismo modo, como hormona catabólica, reducirá la masa muscular y disminuirá la tasa metabólica basal, aumentando el IMC (Martínez Gárate, Valdés del Olmo, Bayona González, & Martínez Castellanos, 2021).

Factores socioeconómicos: Los hábitos de consumo de alimentos y de gasto energético, se basan en fenómenos, que van más allá del comportamiento individual e incluyen fenómenos sociales como la urbanización y los cambios en los precios relativos de los alimentos saludables y no saludables. Los ingresos influyen sobre el peso por su efecto sobre el consumo de alimentos y gasto energético. Un mayor ingreso puede conducir a un mayor gasto en alimentos ricos en calorías que se consumen tanto en casa como fuera de ella. Además la obesidad también se asocia con niveles más bajos de educación e ingresos vinculado a un acceso limitado a establecimientos recreativos y la falta de dinero para comprar alimentos saludables. (Temporelli & Viego, 2016).

Aspectos psicológicos: Uno de los factores etiológicos de la obesidad lo constituye la personalidad. La impulsividad se considerada el predictor más fuerte del sobrepeso, debido que para mantener un peso saludable a menudo requiere una dieta equilibrada y un programa de actividad física adecuado que requiere compromiso y moderación, lo que suele resultar difícil para las personas que son muy impulsivas. Otro factor es la Ingesta Emocional que se caracteriza por que una persona coma de una forma de suprimir o reducir emociones negativas como la ira, el miedo, el aburrimiento, la tristeza y la soledad. También la depresión es otro factor que aumenta la probabilidad de tener sobrepeso u obesidad (Lopera & Restrepo, 2014).

B. Factores no modificables

Patologías endocrinológicas: Síndrome de Cushing, el síndrome de ovario poliquístico y deficiencia en la hormona de crecimiento son algunas enfermedades que están asociadas al aumento de peso (Longhi & Radetti, 2013).

Procesos de envejecimiento: El envejecimiento humano conlleva muchos cambios, incluida la composición corporal, destacando un aumento de la masa grasa, una disminución de la masa muscular y una disminución de la masa ósea entre los adultos mayores. Estos cambios pueden conducir al desarrollo de diversas enfermedades como la obesidad, lo cual contribuyen al deterioro de la salud y la calidad de vida de las personas mayores que la padecen (Gómez-Cabello, Vicente Rodríguez, Vila-Maldonado, Casajús, & Ara, 2012).

Genética: Dentro del marco multifactorial la genética juega un papel importante en la eficacia del cuerpo para convertir los alimentos en energía; la obesidad es el resultado de ciertos polimorfismos genéticos con el medio ambiente (M. E. Tejero, 2008a). Se estima que entre el 40% y el 70% de la variación en los fenotipos relacionados con la obesidad es hereditario (Martinez, Moreno-Aliaga, Marques-Lopes, & Marti, 2002); mientras que el 5% de casos de obesidad se deben a la presencia de alteraciones monogénicas o síndromes de escasa incidencia, hasta la fecha se han descrito 130 genes relacionados con la obesidad, algunos de ellos implicados en la codificación de péptidos transmisores de las señales del hambre y saciedad, otros participan en los procesos de crecimiento y diferenciación de los adipocitos y genes implicados en la regulación del gasto energético (González Jiménez, 2011). La génesis de la obesidad a nivel genético surgió a partir del descubrimiento del gen FTO (masa grasa y gen asociado a la obesidad) puesto que es uno de los primeros genes que se reportó que estaba asociado con la obesidad, particularmente con valores de IMC (Dlouhá & Hubáček, 2012). La obesidad generalizada se considera una enfermedad compleja y multifactorial porque resulta de interacciones entre factores genéticos, conductuales y ambientales que pueden influir en la respuesta individual a la dieta y la actividad física (Butte et al., 2005). La obesidad a menudo es hereditaria y tiene un patrón genético que no se ajusta a patrones conocidos y depende en gran medida de factores ambientales. Algunas características de las enfermedades complejas que dificultan el estudio de los factores genéticos que contribuyen al

desarrollo de la obesidad incluyen: 1. Heterogeneidad genética, lo que significa que diferentes genes pueden afectar el riesgo de desarrollar una enfermedad particular en diferentes poblaciones. 2. Heterogeneidad alélica, en la que diferentes variantes del mismo gen pueden provocar los mismos cambios metabólicos y, en última instancia, provocar la manifestación de la enfermedad. 3. La penetrancia incompleta es un rasgo en el que los cambios relacionados con la enfermedad se expresan con un alto grado de variabilidad, posiblemente debido a interacciones con otros factores genéticos o factores aleatorios. 4. Herencia oligogenética, dependiendo de la estructura fisiológica del producto genético, el desarrollo de la enfermedad debe tener variaciones que afecten a muchos genes al mismo tiempo (M. E. Tejero, 2008b).

4. Diagnóstico de la obesidad

La clasificación actual de la obesidad propuesta por la OMS está basada en el IMC el cual se obtiene de la división de peso entre la talla al cuadrado (Kg/m^2), dicha clasificación consiste en: normopeso: $\text{IMC} > 18-24.9$ (kg/m^2), sobrepeso: $\text{IMC} > 25-29.9$ (kg/m^2), obesidad grado I: $\text{IMC} > 30-34.9$ (kg/m^2), obesidad grado II : $\text{IMC} > 35-39.9$ (kg/m^2), obesidad grado III : $\text{IMC} > 40$ (kg/m^2) tal cual se puede observar en la **Figura 1** (OMS, 2021).

El índice de masa corporal (IMC) es un método de evaluación simple y económica que proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población, se puede utilizar para ambos sexos y para adultos de todas las edades (Manuel Moreno, 2012). De esta manera las personas que tengan un cálculo del IMC que sea igual o superior a $30\text{kg}/\text{m}^2$ se consideran obesas. Cabe señalar que esta fórmula no proporciona información sobre la grasa corporal ni el porcentaje de músculo, por lo que existen otros métodos que ayudan a medir la grasa corporal como la circunferencia de cintura (CC), debido a que es una medida antropométrica útil para la identificación de

la obesidad abdominal, además se considera uno de los mejores indicadores predictivos de uno o más factores de riesgo metabólico (Velásquez, Páez, & Acosta, 2015). La circunferencia de cintura debe medirse en pacientes con un IMC entre 25 y 35 kg/m² debido que este rango de IMC no refleja la obesidad abdominal y sus riesgos asociados (Salas-Salvadó, Rubio, Barbany, Moreno, & de la Seedo*, 2007). El valor considerado de mayor riesgo es >88 cm para mujeres y >102 cm para hombres (Jensen et al., 2014). La circunferencia de cintura debe medirse en la línea media axilar, entre el reborde costal y la cresta ilíaca, como se observa en la **Figura 4**.

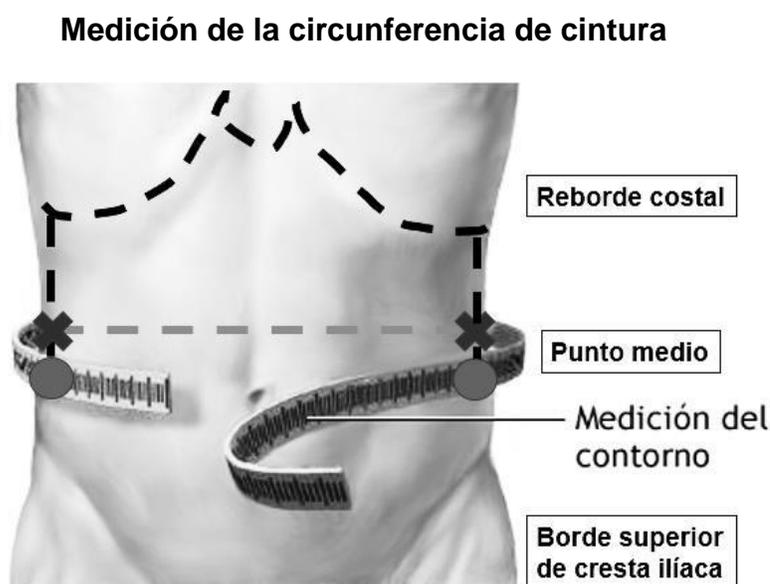


Figura 4. Circunferencia de cintura

Indicación de circunferencia de cintura: se toma de referencia punto equidistante entre espina iliaca anterosuperior y borde inferior de la última costilla.

Adaptado para este documento (Moreno González, 2010)

Otras técnicas que se utilizan para valorar el porcentaje de grasa es la resonancia magnética nuclear, la tomografía axial computarizada (TAC), la densitometría y la absorciometría dual (DEXA) entre otras, sin embargo se consideran que son métodos más avanzados los cuales exigen un material altamente especializado, por lo tanto el costo es muy elevado e imposible de aplicar en la atención primaria de la salud (Rosales Ricardo, 2012).

Otro método de estudio que se considera importante para obtener datos sobre la composición corporal es la bioimpedancia eléctrica, este es un método no invasivo que se puede aplicar fácilmente a todo tipo de poblaciones, permite conocer porcentaje de grasa, masa muscular, líquidos corporales totales y conformación ósea (Alvero-Cruz, Gómez, Ronconi, Vázquez, & i Manzañido, 2011). El método de estimación se basa en la aplicación de una corriente eléctrica de muy baja intensidad, por debajo del umbral de percepción al tejido que se está midiendo, esta corriente genera un voltaje cuyo valor de impedancia del tejido es evaluado por esta corriente (Sánchez Jaeger & Barón, 2009). Por otro lado el sistema de bioimpedancia más común es el de cuerpo entero con cuatro electrodos: dos colocados en la extremidad inferior (dorso del pie y tobillo) y los otros dos en la extremidad superior (dorso de la mano y muñeca) (Sánchez-Iglesias, Fernández-Lucas, & Teruel, 2012) **(Figura 5)**.

Acomodo de electrodos en mano y pie

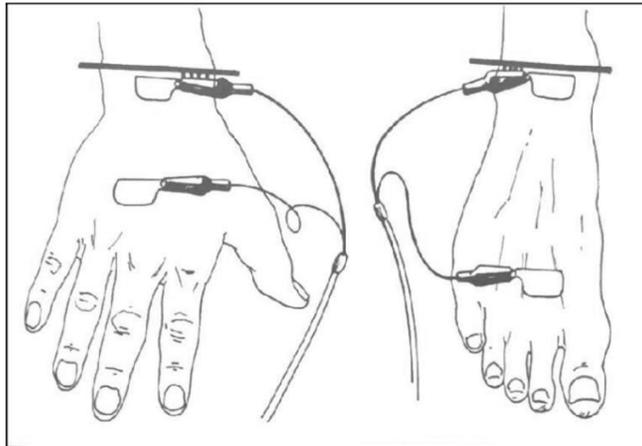


Figura 5. Acomodo de los electrodos de bioimpedancia eléctrica

Procedimiento con cuatro electrodos: dos colocados en la extremidad inferior (dorso del pie y tobillo) y los otros dos en la extremidad superior (dorso de la mano y muñeca).

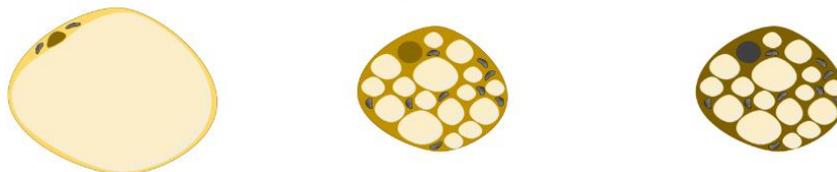
Adaptado para este documento (Sánchez-Iglesias et al., 2012)

5. Fisiopatología de la obesidad y sus complicaciones

La obesidad se caracteriza por una evolución crónica en diferentes fases: constitución y posterior mantenimiento del exceso de peso. El estadio inicial de constitución, se caracteriza por un desequilibrio energético, muy dependiente de la conducta alimentaria y de la actividad física. Por otra parte la fase de mantenimiento es el resultado de un nuevo equilibrio energético y de cambios de las capacidades de almacenamiento, provocando un aumento de peso que con el paso del tiempo conlleva a un exceso de lípidos distribuidos por muchos lugares del cuerpo (Ciangura, Carette, Faucher, Czernichow, & Oppert, 2017; Shen et al., 2003). El tejido adiposo subcutáneo contiene la mayor parte de los lípidos almacenados en diferentes ubicaciones anatómicas con diferentes características metabólicas y fisiológicas (Shen et al., 2003). Por lo tanto los adipocitos son las células principales del tejido adiposo y se

especializan en almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos en sus cuerpos lipídicos y liberarlos cuando se necesita energía. Además, desde que se descubrió que son células endocrinas, sabemos que los adipocitos desempeña un papel activo tanto en el equilibrio energético como en muchos procesos fisiológicos y metabólicos (Suárez-Carmona, Sánchez-Oliver, & González-Jurado, 2017). La mayoría de los adipocitos en el tejido adiposo subcutáneo son blancos, debido a los triglicéridos almacenados; en los adultos también se encuentran presente cantidades relativamente pequeñas y variables de adipocitos termogénicos de color marrón y beige (Tchkonia et al., 2013) **Cuadro 1.**

Cuadro 1. Función de diferentes depósitos de tejido adiposo



	Adipocito Blanco	Adipocito Beige	Adipocito Marrón
Deposito	Visceral y subcutánea y la mayoría de los depósitos PVAT.	Cervical, supraclavicular, axilar, paraespinal, suparrenal,	Interescapular, PVAT torácica.
Función	Almacenamiento de los triglicéridos, endocrinos (secreción de adipocinas y factores vasoactivos).	Termogénesis, propiedades antiinflamatorias, cardioprotector.	Termogénesis, propiedades antiinflamatorias, cardioprotectoras.
Cambios durante la obesidad	Hiperplasia, hipertrofia, infiltración de células inmunitarias, secreciones de vasoconstricciones.	Blanqueamiento, perdida de expresión UCP1	Potencialmente resistente a la inflamación inducida por la obesidad.

PVAT, tejido adiposo perivascular; Ucp-1, proteína de desacoplamiento

Adaptado para este documento (Koenen, Hill, Cohen, & Sowers, 2021)

El tejido adiposo blanco mantiene la homeostasis metabólica regulando la liberación de adipocinas o lipocinas. A su vez, estas responden a las señales del medio promoviendo el hambre o la saciedad, la sensibilidad o resistencia a la acción de la insulina, la utilización o el almacenamiento de lípidos, la inflamación o coagulación, entre otros procesos. En el tejido adiposo blanco pueden desarrollar áreas de células color marrón o beige en respuesta a la actividad física o la termogénesis, construyendo

al gasto energético tanto en modelos animales como en humanos (Frigolet & Gutiérrez-Aguilar, 2020). El tejido adiposo se expande ante los excedentes de energía; sin embargo, cuando la capacidad de expansión se ve limitada, es decir, no se da la hiperplasia normal ante el exceso, se produce un deterioro de la resistencia a la insulina y se desencadenan sus consecuencias. El sitio de depósito del tejido adiposo, se asocia con riesgos a la salud, con el tiempo, se desarrolla una patología orgánica con profundos cambios anatómicos, biológicos y funcionales: aumento del almacenamiento adiposo por hiperplasia e hipertrofia adipocítica y alteración de la adipogénesis, aparición de depósitos grasos ectópicos (grasa visceral, hígado, músculo, páncreas, corazón, vasos), aumento de la inflamación y aparición de fibrosis en el tejido adiposo (Kaufer-Horwitz & Pérez Hernández, 2022). Por consiguiente y tomando en consideración todo lo anterior, la obesidad aumenta la probabilidad de padecer diversas enfermedades y afecciones que están relacionadas con una mayor mortalidad (Lin & Li, 2021) ver **Cuadro 2**. Se cree que estas patologías tienen un impacto negativo en las personas que la padecen, ya que afectan el funcionamiento de determinados órganos y sistemas, reduciendo su esperanza de vida (Whitlock et al., 2009).

Cuadro 2. Principales complicaciones somáticas de la obesidad

Cardiovasculares	Hipertensión arterial Insuficiencia coronaria Accidentes cerebrovasculares Trombosis venosas profundas Insuficiencia cardíaca
Metabólicas	Insulinorresistencia Diabetes tipo 2 Hipertrigliceridemia, disminución plasmática del HDL-colesterol Hiperuricemia , gota
Respiratorias	Disnea, síndrome restrictivo Síndrome de apnea del sueño Hipoventilación alveolar Asma
Reumatológicas	Gonartrosis, coxartrosis, lumbalgias
Digestivas	Reflujo gastroesofágico Litiasis biliar Esteatosis hepática, NASH
Endocrinológicas	Disovulación, síndrome del ovario poliquístico Hipogonadismo (varón, obesidad mórbida)
Cánceres	Mujer: mama, ovario, endometrio, cuello uterino Varón: próstata, colon
Cutáneas	Diaforesis, micosis de los pliegues, linfedema
Renales	Proteinuria, hialinosis segmentaria y focal
Psicosociales	Depresión, disminución de la calidad de vida, cese del trabajo
Otras	Complicaciones obstétricas Hipertensión intracraneal Riesgo quirúrgico

HDL: lipoproteínas de alta densidad; NASH: esteatohepatitis no alcohólica. Ligadas a la localización abdominal.

Adaptado para este documento(Ciangura et al., 2017)

B. SÍNDROME METABÓLICO

1. Definición y diagnóstico del síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SxMet), también conocido como síndrome X, es un conjunto de anormalidades metabólicas consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus (Lizarzaburu Robles, 2013). El SxMet ha estado sujeto a numerosas definiciones desde su descripción original, sin embargo las definiciones propuestas por el Panel III de Tratamiento de Adultos (ATPIII) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) y el Grupo de Trabajo de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) son las más utilizadas en las diferentes publicaciones (Lizarzaburu Robles, 2013).

Los criterios de diagnóstico del SxMet han sido desarrollados secuencialmente por la OMS, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) y el Panel III de Tratamiento de Adultos (ATPIII) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) (K. G. M. M. Alberti & Zimmet, 1998; Balkau, 1999; Expert Panel on Detection, 2001). Posteriormente, fueron modificados por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAACE), el Grupo de Trabajo de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) sobre Epidemiología y Prevención, y la Asociación Americana del Corazón (AHA) en colaboración con el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI). En 2009, la IDF, el NHLBI, la AHA, la Federación Mundial del Corazón, la Sociedad Internacional de Aterosclerosis y la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad acordaron una definición de consenso (**Cuadro 3**) (McCracken, Monaghan, & Sreenivasan, 2018).

Cuadro 3. Criterios para el diagnóstico clínico del síndrome metabólico

Medida (3 de 5 constituyen diagnóstico de síndrome metabólico)	Puntos de corte categóricos
Circunferencia de cintura	≥102 cm en hombres ≥88 cm en mujeres
Triglicéridos	≥150 mg/dL
Colesterol HDL	<40 mg/dL en hombres <50 mg/dL en mujeres
Presión arterial	≥130 sistólica y/o ≥85 diastólica (mm/Hg)
Glucosa en ayunas	≥100 mg/dL

Adaptado para este documento (Grundy et al., 2005)

2. Prevalencia del síndrome metabólico

La prevalencia del SxMet varía en todo el mundo y a menudo es paralela a la incidencia de la obesidad y la incidencia de la diabetes tipo 2. Existe una amplia variación en la prevalencia según la edad, el sexo, la raza/etnia y los criterios utilizados para el diagnóstico (Rochlani, Pothineni, Kovelamudi, & Mehta, 2017; Saklayen, 2018). Sin embargo, según estudios publicados en la última década, se estima que entre un cuarto y un tercio de los adultos cumplen con los criterios del SxMet en múltiples orígenes étnicos (Samson & Garber, 2014). En México la prevalencia de SxMet en adultos mayores de 20 años es del 42.3%. No obstante los componentes del SxMet se estudian por separado, por lo que los tres componentes más comunes reportados en México son: obesidad abdominal, hipoalfalipoproteinemia y elevación de la tensión arterial (Madrigal & Correa, 2008). La prevalencia de obesidad abdominal la población de 20 años y más es del 81.0% (87.9% en mujeres y 73.9% en hombres) (Campos-

Nonato, Galván-Valencia, Hernández-Barrera, Oviedo-Solís, & Barquera, 2023). Por otro lado, la prevalencia de adultos con TG altos (≥ 150 mg/dl) fue de 48.9%, y de colesterol HDL bajo (< 40 mg/dl) fue de 28.3%. La prevalencia de TG elevados fue mayor en hombres (53.5% frente a 45.7% en mujeres) al igual que el colesterol HDL bajo (35.6% frente a 21.6% en mujeres). Los estudios muestran que la incidencia de la dislipidemia aumenta con la edad hasta los 60 años y luego permanece constante o incluso disminuye (Shamah-Levy et al., 2021). En cuanto a la prevalencia por diagnóstico médico previo de hipertensión en el 2021 en México fue de 15.7%, mayor en las mujeres 17.6%, que en los hombres 13.8 % (Shamah-Levy et al., 2021).

Finalmente, la prevalencia de diabetes en el 2021 fue de 10.2%, mayor en las mujeres (11.3%) que en los hombres (9%). La población de 60 años y más de edad, presentó la mayor prevalencia en ambos sexos, en hombres fue de 22.9% y en mujeres de 28.1%. Esto significa que uno de cada cuatro personas con 60 años o más de vida tienen diabetes diagnosticada, es decir, saben que la tienen. Al comparar las prevalencias obtenidas en las últimas encuestas: Ensanut 2012, Ensanut 2018 y Ensanut 2021 sobre Covid-19, se observan ligeras diferencias, no significativas (Shamah-Levy et al., 2021).

3. Fisiopatología de síndrome metabólico

La fisiopatología del SxMet incluye una serie de mecanismos complejos que aún no se han explicado por completo. Todavía se debate si los diferentes elementos del SxMet forman por sí mismos patologías distintas o caen dentro de un proceso patogénico común y más amplio. Además de los factores genéticos y epigenéticos, se han identificado varios factores ambientales y estilos de vida, como comer en exceso y la inactividad física, como factores importantes que contribuyen al SxMet. Se puede atribuir un papel causal a la ingesta calórica elevada, ya que se ha demostrado que la adiposidad visceral es un desencadenante importante que activa la mayoría de las vías

del síndrome metabólico. Entre los mecanismos propuestos, la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la activación neurohormonal parecen ser actores esenciales en la progresión del SxMet y su posterior transición a enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (Fahed et al., 2022). Por otra parte el SxMet también está relacionado con alteraciones en el metabolismo glucolipídico, estados proinflamatorios y protrombóticos, el vínculo entre estos factores se atribuye a la resistencia insulínica (RI) (Laclaustra Gimeno, Bergua Martínez, Pascual Calleja, & Casasnovas Lenguas, 2005). Otros factores que permiten la aparición de este síndrome es la acumulación de ácidos grasos de cadena larga en el hígado, musculo y algunas áreas cerebrales debido a que modifican las vías metabólicas (Schnell, Dominguez, & Carrera, 2007).

C. ESTUDIO DE GWA'S (GENOME- WIDE ASSOCIATIONS/GWA'S)

La obesidad se atribuye a múltiples factores que pueden ser ambientales y genéticos. En los últimos años los estudios de asociación del genoma completo (Genome-wide association study), o GWAS, nos han permitido identificar muchos genes asociados con la obesidad (Corella, Coltell, & Ordovás, 2016). Los GWA'S se han convertido en una poderosa herramienta para investigar la arquitectura genética de las enfermedades humanas, este análisis tiene como objetivo identificar las variaciones genéticas a lo largo de un genoma y poder asociarlas a un fenotipo (por ejemplo, algunas enfermedades como asma, cáncer, diabetes, etc.) (Bush & Moore, 2012). Estos estudios suelen centrarse en asociaciones entre polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y enfermedades de interés en salud pública, si ciertas variaciones genéticas son más frecuentes en una población con un tipo de enfermedad, se dice que estas variaciones están asociadas con esa enfermedad (Rojas, 2016, 22 de junio).

D. POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Los polimorfismos genéticos son variantes del genoma que aparecen por mutaciones en algunos individuos, se transmiten a la descendencia y adquieren cierta frecuencia en la población tras múltiples generaciones. Se ha estimado que hay una variante en cada 1000 pares de bases de los 3000 millones que configuran el genoma humano (Iniesta, Guinó, & Moreno, 2005). Las diferentes formas de los polimorfismos (llamados “alelos”) son más frecuentes que las mutaciones, esto con una frecuencia mayor al 1% (Caratachea, 2007). Los polimorfismos más frecuentes son cambios de una única base, a éstos se les llama polimorfismos de un único nucleótido (single nucleotide polymorphism [SNP]), representando en más del 90% las diferencias genómicas entre los individuos, estos pueden detectarse mediante comparaciones directas de secuencias de diferentes individuos (**Figura 6**). Además puede contribuir a presentar enfermedades comunes debido a que algunos de ellos pueden constituir SNP funcionales, afectando al gen, al RNAm y a las mismas proteínas. Asimismo, proporcionan información de diagnóstico altamente precisa que facilita el diagnóstico temprano, la prevención y el tratamiento de enfermedades humanas (Hotta et al., 2009; Suh & Vijg, 2005).

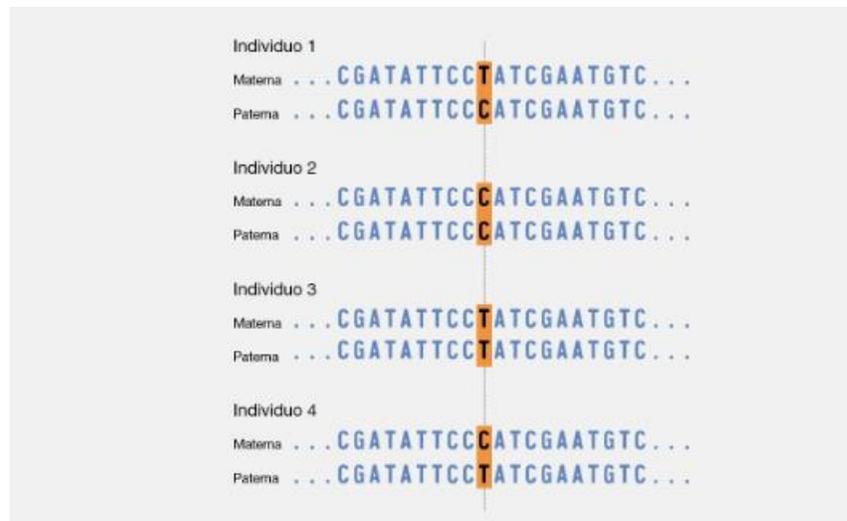


Figura 6. Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)

Aproximadamente en una de cada 1.000 letras del código se encuentra uno de estos lugares. En éste, una persona puede tener una C y otra puede tener una T. Esto es lo que se llama un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).

Imagen tomada de: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-%C3%BAnico> (24/11/2023).

Existen diversas clasificaciones para las mutaciones puntuales o los SNP's dependiendo la sustitución de la base se puede dividir en dos tipos:

Transición: Cambio de una purina por otra purina o bien cambio de una piridimina por otra piridimina.

Transversión: Cambio de una purina por una pirimidina o viceversa (Krebs, 2018) (ver Figura 7).

Mutaciones puntuales

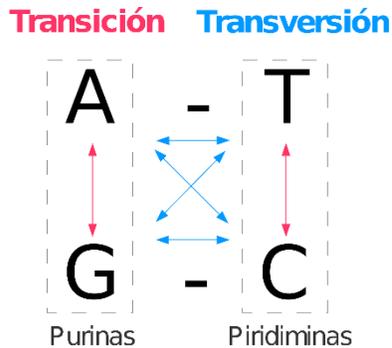


Figura 7. Mutaciones de transición y transversión

Mutaciones puntuales: por un lado, la transición señalada con color rojo, y por otro lado la transversión señalada con el color azul. Abreviaciones: A, adenina; T, timina; G, guanina; C, citocina.

Imagen tomada de: https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Mutaciones_puntuales.svg

Las mutaciones puntuales también se pueden clasificar de la siguiente forma:

- **Mutaciones silenciosas (silent mutation):** En este tipo de mutación, una de las bases del ADN se cambia de modo que el triplete de nucleótidos se modifica pero aun codifica el mismo aminoácido. Esto se debe a que el código genético tiene un cierto nivel de seguridad y para cada aminoácido existen varias combinaciones de tripletes que lo definen.
- **Mutación de cambio de sentido (Missense mutation):** En este tipo de mutación, una de las bases del ADN cambia de tal manera que el triplete codifica un aminoácido diferente del que debería, es decir, en esa posición de la proteína se encuentra un aminoácido incorrecto lo que puede alterar la

función de las proteínas en mayor o menor medida dependiendo de su ubicación e importancia.

- **Mutación sin sentido (Nonsense mutation):** Una de las bases del ADN cambia, de modo que el nuevo triplete creado señala el final de la cadena de aminoácidos. Esto significa que la proteína se trunca y ya no se continúa formando a partir de ahí. Dependiendo de dónde quede truncada la proteína, esta puede conservar o no ciertas funciones.
- **Mutación en el marco de lectura (Frameshift mutation):** ocurre cuando el marco de lectura se altera mediante la inserción o eliminación de pares de bases. Al decodificar las bases se leen de tres en tres, es decir, cada tres bases determina un aminoácido. Si se cambia el marco de lectura, el método de agrupación de estas tres bases cambiará y se producirán aminoácidos incorrectos, existe la posibilidad de un triplete STOP. Las inserciones, duplicaciones y eliminaciones pueden provocar este tipo de mutaciones (Krebs, 2018).

Esquematzación de mutación silenciosa

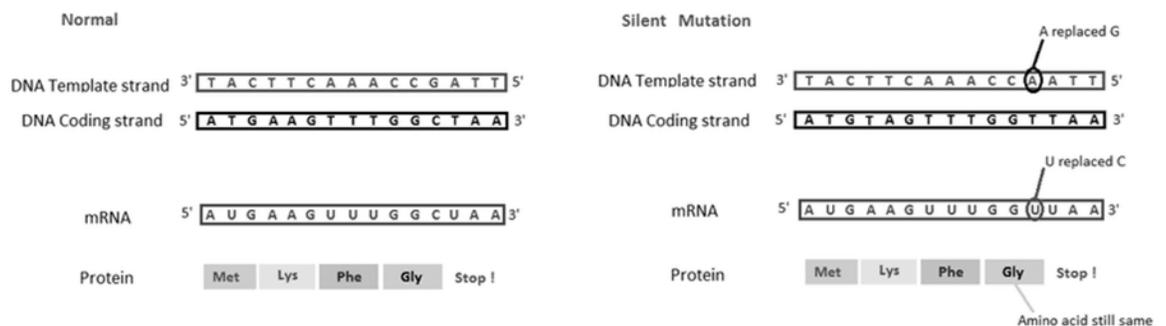


Figura 8. Silent Mutation o Mutación Silenciosa

Imagen tomada de: https://www.researchgate.net/figure/Description-of-silent-mutation-d-Frameshift-mutations-addition-or-deletion-of-single_fig8_327237811 (24/11/2023)

Esquematzación de mutación de cambio de sentido



Figura 9. Mutación de cambio de sentido (Missense mutation)

Imagen tomada de: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mutacion-con-cambio-de-sentido>

Esquematzación de mutación sin sentido

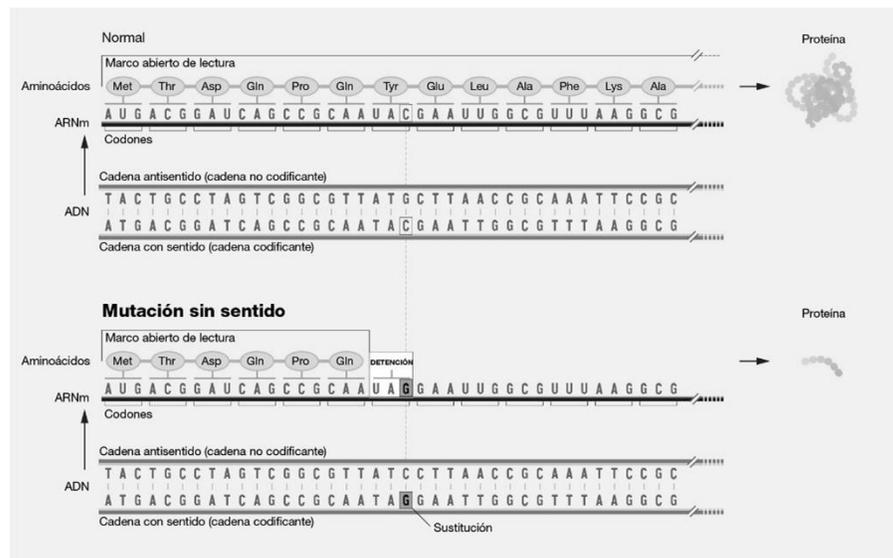


Figura 10. Mutación sin sentido (Nonsense mutation)

Imagen tomada de: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mutacion-sin-sentido>

Esquematización de mutación en el marco de lectura

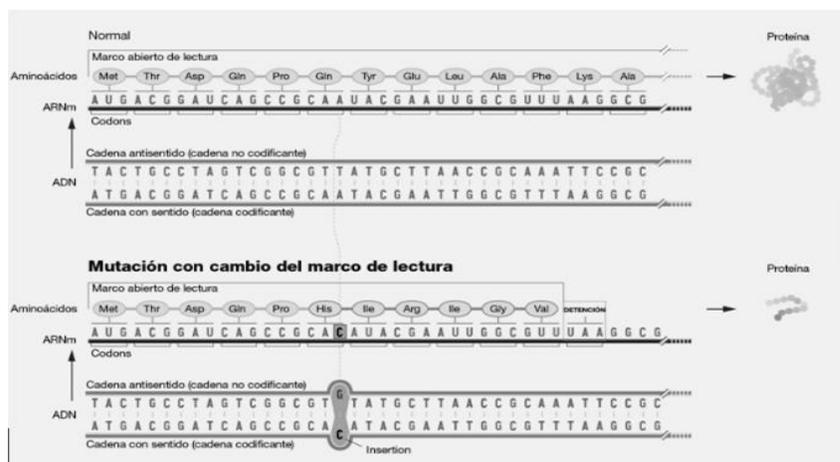


Figura 11. Mutación en el marco de lectura (Frameshift mutation)

Imagen tomada de: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mutacion-con-cambio-del-marco-de-lectura>

E. POLIMORFISMO DEL GEN *PCSK1* (RS6232)

El gen *PCSK* se conoce como subtilisina y proproteína convertasas similar a la kexina. Los neuropéptidos y las proproteínas requieren la activación proteolítica antes de su liberación para su posterior acción en diversos tejidos. Esta activación se produce en las vías secretoras reguladas tanto de neuronas como de células endocrinas. Las enzimas responsables de las divisiones proteolíticas iniciales se conocen como proproteínas convertasas (PC). En mamíferos, la familia de PC contiene siete miembros estrechamente relacionados: *PC1/3* (*PCSK1*), *PC2* (*PCSK2*), *furina* (*PCSK3*), *PC4* (*PCSK4*), *PC5/6* (*PCSK5*), *PACE4* (*PCSK6*) y *PC7* (*PCSK7*); y dos

enzimas menos relacionadas, *SKI-1* (*PCSK8*) y *PCSK9* (*PCSK9*), ver **Figura 12** (Seidah & Prat, 2012).

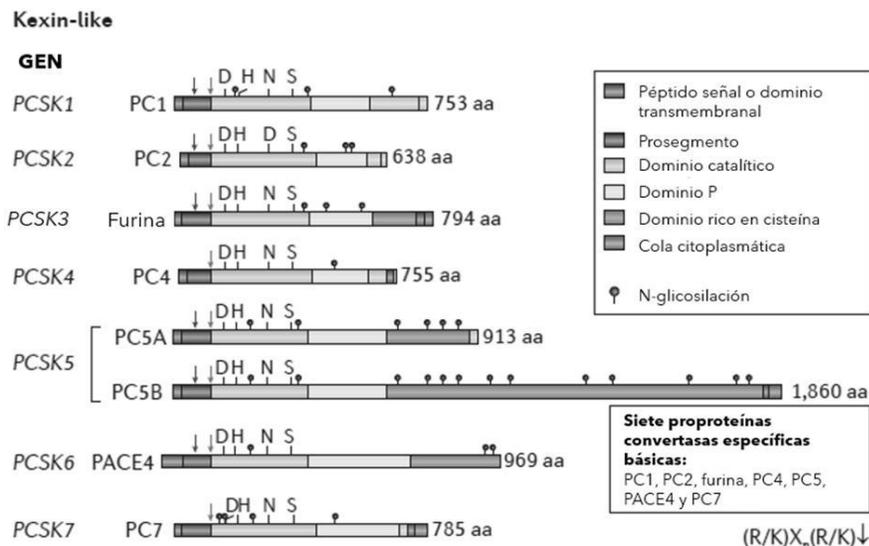


Figura 12. Representación de las estructuras primarias de las PC humanas

Las PC específicas de aminoácidos básicos (aa) similares a la kexina, la subtilisina kexina isozima 1 similar a la pirolisina (*SKI-1*; codificada por el gen *MBTPS1*; no mostrada en la imagen) y la proteasa K-proteína convertasa subtilisina kexina 9 (*PCSK9*; no mostrada en la imagen) se agrupan individualmente. Se enfatizan los diversos dominios y las posiciones de N-glicosilación, junto con el primario, así como los sitios de procesamiento autocatalítico secundario (representado con flechas de color gris oscuro). Tenga en cuenta que la proproteína convertasa 4 (*PC4*) y *PC7* tienen solo un sitio primario y que solo *PC5* exhibe dos formas empalmadas alternativamente validadas, a saber, *PC5A* y *PC5B*. Las PC humanas unidas a la membrana incluyen furina, *PC4*, *PC5B*, *PC7*. La presencia de un péptido señal, un procesamiento y dominio catalítico es común a todas las convertasas que exhiben los residuos típicos de la tríada catalítica Asp (Aspartato), His (Histidina) y Ser (Serina), así como el residuo Asn (Asparagina) que comprende el agujero de oxianión (Asp para *PC2*). Aguas abajo del dominio catalítico, todas las convertasas específicas de aminoácidos básicos exhiben un dominio P de barril β que aparentemente estabiliza la bolsa catalítica. El dominio carboxi-terminal de cada convertasa contiene secuencias únicas que regulan su localización y tráfico celular. La *PC5* y la enzima de corte de aminoácidos básica combinada 4 (*PACE4*) contienen un dominio rico en Cys (Cisteína) específico, que se une a los proteoglicanos de heparán sulfato en la superficie celular y la matriz extracelular.

Imagen adaptada para este documento (Seidah & Prat, 2012)

PCSK1 codifica para un miembro de la familia de proproteína convertasa 1/3 (*PC1/3*) similar a la subtilisina, que incluye proteasas que procesan el tráfico de precursores de

proteínas y péptidos a través de ramas reguladas o constitutivas de la vía secretora (Gjesing et al., 2011). La proteína codificada se somete a un evento de procesamiento autocatalítico inicial en el Retículo endoplasmático (RE) para generar un heterodímero que sale del RE y se dirige a los compartimentos subcelulares donde incluso tiene lugar un segundo autocatalítico y se adquiere la actividad catalítica. La proteasa se empaqueta y se activa en gránulos secretores centrales densos y se expresa en el sistema neuroendocrino y neuronal donde escinden prohormonas y proneuropéptidos dentro de los gránulos secretores de la vía secretora regulada. Estas enzimas cortan un rango de objetivos que incluyen proinsulina, hormona liberadora progonadotropina, proopiomelanocortina, proglucagón, hormona liberadora de protirotropina, hormona liberadora de la hormona pro-crecimiento, proghrelina y prosomatostatina (Löffler et al., 2016; Seidah, 2011) ver **Figura 13**.

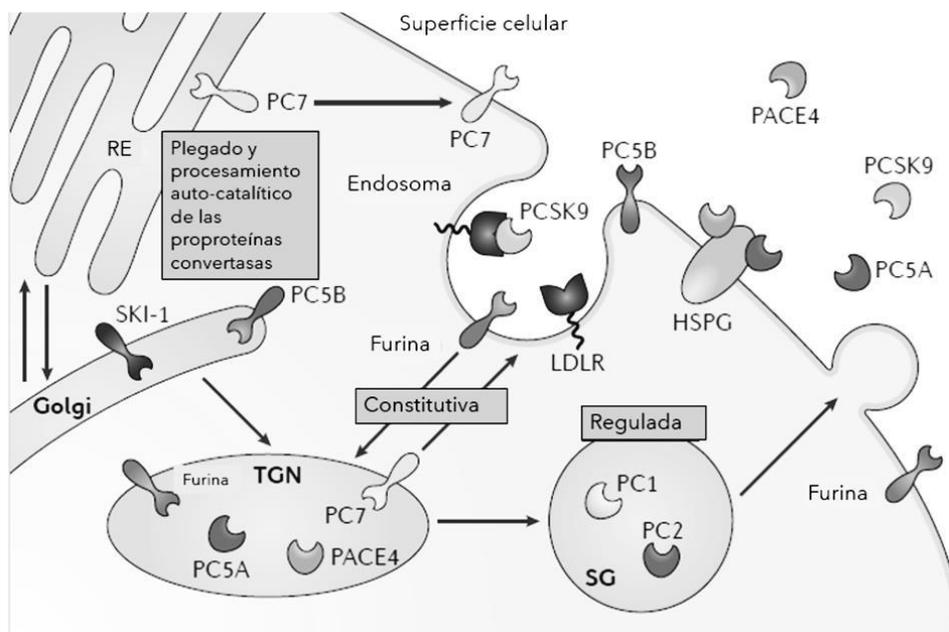


Figura 13. Localización subcelular de las proproteínas convertasas

Al salir del retículo endoplásmico (RE), la mayoría de las PC específicas de aminoácidos básicos atraviesan el aparato de Golgi hacia la red trans-Golgi (TGN). En este punto de ramificación, las convertasas proproteína convertasa 1 (PC1) y PC2 se clasifican en gránulos secretorios inmaduros donde se activan, escinden las hormonas polipeptídicas y se almacenan en gránulos secretorios de núcleo denso en espera de señales para secreción regulada. Por el contrario, la furina secretada constitutivamente, la PC5 y la enzima de corte de aminoácidos básica combinada 4 (PACE4) alcanzan la superficie celular desde el TGN. PC7 puede alcanzar el mismo destino desde el TGN y mediante una vía de secreción no convencional directamente desde el RE. Al unirse a los proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG) y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, PC5A y PACE4 se retienen en la superficie celular y/o la matriz extracelular. La furina unida a la membrana, PC5B y PC7 se reciclan a través de los endosomas de regreso al TGN. La subtilisina kexina isoforma 1 (SKI-1) unida a membrana activada se concentra principalmente en el Golgi cis y medial, desde donde luego se envía a los lisosomas para su degradación, y normalmente no alcanza la superficie celular. La proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) se secreta del TGN directamente al medio como un complejo no covalente enzimáticamente inactivo de la proteasa y su procesamiento. Al unirse al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) en la superficie celular, el complejo PCSK9-LDLR se internaliza en los endosomas y luego se envía a los lisosomas para su degradación.

Imagen adaptada para este documento (Seidah, 2011)

Por otra parte PC1/3 se expresa en gran medida en los núcleos hipotalámicos que controlan el apetito, sus sustratos en el cerebro y la periferia incluyen precursores que regulan la alimentación y el procesamiento de alimentos (Sirois et al., 2012). Se ha demostrado que las mutaciones en *PCSK1* conlleva a una deficiencia de la enzima PC1/3 en las células neuroendocrinas, la cual se caracterizan por la obesidad monogénica en ratones y humanos debido a la maduración anormal de las hormonas involucradas en el metabolismo energético y de la glucosa (Creemers et al., 2012). Además se ha demostrado que las variantes comunes de *PCSK1* se han asociado con el riesgo de obesidad, la variación del índice de masa corporal y los niveles de proinsulina en varias poblaciones. Las variantes *rs6232* y *rs6234-rs6235* en *PCSK1* se han asociado con la obesidad. Por otra parte, estos SNPs han sido sólo débilmente asociada con el índice de masa corporal (peso (kg) / altura (m) a nivel de todo el genoma de importancia (Stijnen et al., 2014). Las variantes en particular, *rs6232* y *rs6235* están fuertemente asociadas con la obesidad infantil y adulta en poblaciones europeas, asiáticas y mexicanas (Choquet, Kasberger, Hamidovic, & Jorgenson, 2013; Marisela Villalobos-Comparán et al., 2012).

F. POLIMORFISMO DEL GEN *ADIPOQ* (*RS17300539*)

El gen *ADIPOQ* codifica la adiponectina (también conocida como Acrp30, AdipoQ, apM1 o GBP-28), una hormona secretada por el tejido adiposo en el plasma, donde se une a los receptores en el músculo y el hígado, y participa en la captación de glucosa y la beta-oxidación de los lípidos (Muñoz-Yáñez et al., 2016). Esta es una proteína que consta de 244 aminoácidos y tiene un tamaño de 30 kDa. La adiponectina humana esta codificada por el gen *AdipoQ* el cual abarca 17 kb en el locus cromosómico 3q27, este gen contiene tres exones, con el codón de inicio en el exón 2 y el codón de parada en el exón 3 (Martínez-Hernández et al., 2019). La adiponectina es secretada desde los adipocitos al torrente sanguíneo como tres complejos oligoméricos, que incluyen un trímero (67 kDa), un hexámero (140 kDa) y un multímero de alto peso molecular

(300 kDa) que comprende al menos 18 monómeros, es posible detectar las tres formas en la sangre (**Figura 14**). Esta proteína ha sido bien establecida como un biomarcador importante para el síndrome metabólico (Yang & Chuang, 2006).

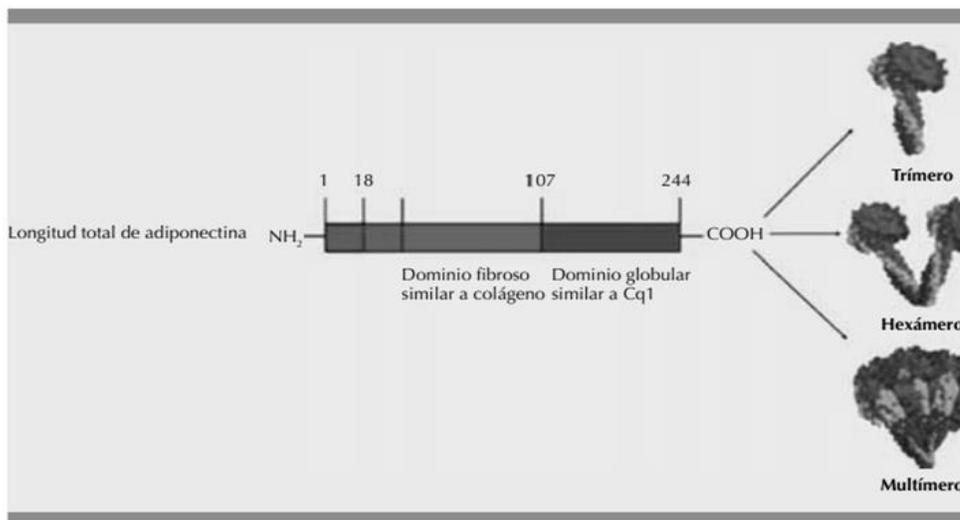


Figura 14. Estructura y dominio de adiponectina

Dominios y estructura de la adiponectina: la adiponectina de longitud completa está compuesta de 244 aminoácidos, incluido un dominio fibroso similar al colágeno en el extremo N y un dominio globular similar a C1q en el extremo C. En circulación, la adiponectina forma homotrímeros y hexámeros de bajo peso molecular (LMW) y multímeros de alto peso molecular (HMW) de 12 a 18 monómeros. Una forma más pequeña de adiponectina que consta de un dominio globular también existe en el plasma en cantidades insignificantes.

Adaptada para este documento (Achari, 2017)

Por otra parte la adiponectina tiene efectos insulino-sensibilizantes mediante la activación de los receptores PPAR α , el aumento en la transducción de la señal metabólica del receptor de insulina y la activación de la proteincinasa activada por AMP (AMPK), lo que en conjunto aumenta la oxidación muscular y hepática de ácidos grasos, disminuye la gluconeogénesis e incrementa la captación de glucosa por el músculo esquelético (Viso et al., 2013) (**Figura 15**).

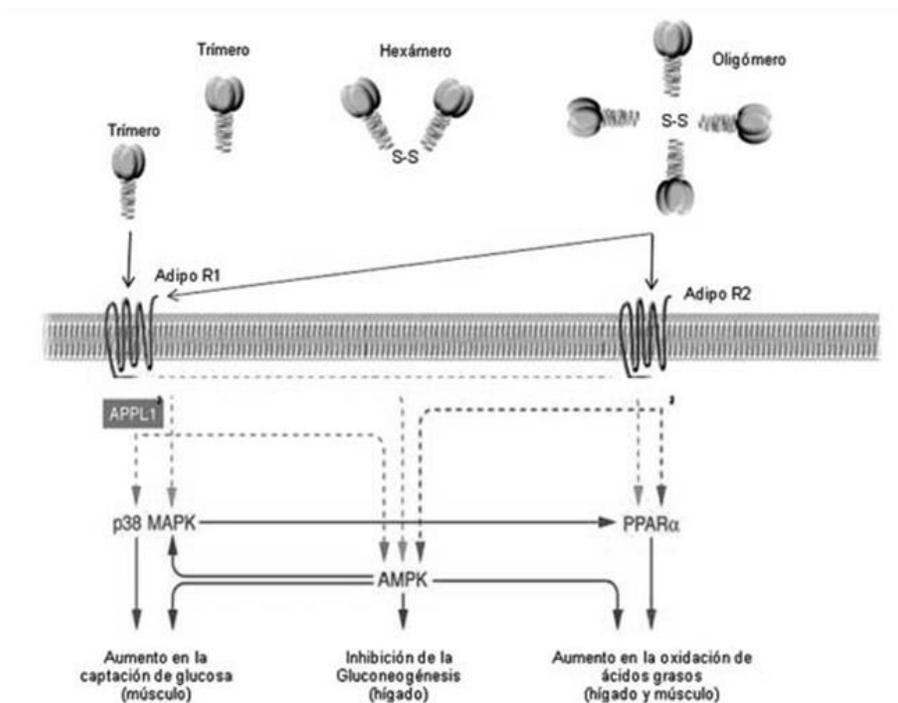


Figura 15. Mecanismo de Acción de la Adiponectina.

La adiponectina al unirse a sus receptores es capaz de activar a la *Protein Kinase activada por AMP (AMPK)*, la cual favorece la captación de glucosa a nivel muscular, inhibe la gluconeogénesis hepática y aumenta la oxidación de los ácidos grasos, por otro lado inhibe la vía de la MAPK y además incrementa la actividad del ligando del Receptor Activador del Proliferador de Peroxisomas \pm ($PPAR_{\pm}$).

Adaptada para este documento (Kadowaki, 2006)

La adiponectina es el péptido más abundante secretado por los adipocitos, cuya reducción juega un papel central en las enfermedades relacionadas con la obesidad, incluyendo la resistencia a la insulina/diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares (Achari & Jain, 2017). Además los niveles plasmáticos de adiponectina están influenciados en parte por factores genéticos. Existen diversas variantes del gen *ADIPOQ* los cuales están asociados con el riesgo a obesidad. La variante *rs17300539* se ha encontrado consistentemente asociado con la concentración plasmática de adiponectina en adultos y niños (Morandi, 2010).

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad y el síndrome metabólico se consideran un problema de salud pública a nivel mundial debido a su asociación con enfermedades crónicas, como la diabetes tipo 2, la hipertensión, los trastornos cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer. La obesidad resulta de una interacción de diversos factores sociales, psicológicos, genéticos y ambientales, como la dieta y el ejercicio físico. La genética se considera uno de los componentes de gran importancia en la fisiopatología de la obesidad y el síndrome metabólico, de forma diferente en cada individuo según su genética. Recientemente en diferentes regiones del mundo se han evaluado varios polimorfismos *rs6232* del gen *PSCK1* y *rs17300539* del gen *ADIPOQ*, en los cuales se ha visto que están asociados con obesidad y síndrome metabólico en distintas poblaciones.

En México, se han evaluado solo algunos polimorfismos de estos genes en el centro del país; pero en nuestro estado no se conoce si estos polimorfismos presentan asociación con obesidad y síndrome metabólico; por lo que es importante realizar estudios en otras partes de México. En Sinaloa no existe ningún estudio publicado sobre los factores genéticos predisponentes a desarrollar obesidad y síndrome metabólico de los polimorfismos *rs6232 del gen PSCK1* y *rs17300539 del gen ADIPOQ*.

V. JUSTIFICACIÓN

La obesidad y síndrome metabólico son problemas de salud pública a nivel mundial, en la que intervienen múltiples factores donde la información genética de cada individuo tiene un papel determinante en sus génesis. Estas patologías se han convertido en un asunto prioritario para el gobierno debido a que tiene un gran impacto, además que tiene grandes consecuencias en la salud y esto afecta tanto la calidad de vida como la economía de las personas. En México la prevalencia de estas patologías siguen en aumento y es común encontrar estas patologías con múltiples complicaciones, además que los tratamientos no parecen ser efectivos a largo plazo lo cual se obliga a la búsqueda de nuevas estrategias por lo que se espera que la identificación de los polimorfismos de nucleótido único (SNP) sea una herramienta que proporcione pistas sobre los procesos involucrados en la patogénesis de la enfermedad.

Actualmente existen pocos estudios de genotipificación en Sinaloa por lo que es importante realizar estudios de asociación del polimorfismos con estas enfermedades y por ende generar conocimiento específico sobre los factores predisponentes. Esto nos puede ayudar a implementar un diagnóstico temprano y mejorar las estrategias de tratamiento.

VI. HIPÓTESIS

A. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los genes *PCSK1* (rs6232) y *ADIPOQ* (rs17300539) están asociados con obesidad y síndrome metabólico en población adulta en el estado de Sinaloa.

B. HIPÓTESIS NULA

Los genes *PCSK1* (rs6232) y *ADIPOQ* (rs17300539) no están asociados con obesidad y síndrome metabólico en población adulta en el estado de Sinaloa

VII. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Identificar las variantes genéticas *rs6232* del gen *PCSK1* y *rs17300539* del gen *ADIPOQ* y establecer su asociación con obesidad y síndrome metabólico en población adulta de Sinaloa.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las características antropométricas y sociodemográficas de los pacientes en el grupo de los casos (con obesidad) y controles en población de Sinaloa.
2. Evaluar las características bioquímicas (Glucosa, urea, creatinina, colesterol total, HDL, LDL) de los controles y pacientes con obesidad.
3. Determinar la presencia de los polimorfismos en los genes en pacientes del grupo de los casos y controles.
4. Asociar los polimorfismos de los genes *PCSK1* (*rs6232*) y *ADIPOQ* (*rs17300539*) con los parámetros antropométricos y bioquímicos, y con obesidad y probable síndrome metabólico en población adulta en el estado de Sinaloa.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de casos y Controles

Multicéntrico (obtención de la muestra por medio de convocatoria y radiodifusión, por lo tanto, el paciente acudió al lugar de la toma de la muestra y se le realizaron los respectivos cuestionarios y evaluaciones)

B. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La recolección de datos se llevó previamente en el Hospital Regional IMSS para la obtención de muestras de pacientes control y pacientes problema (con obesidad). Se asistió también a Televisoras Grupo Pacífico, Forty Five, Battery Plus Automotriz, Bekook y Promomedios para la obtención de muestras de pacientes del grupo Control. Se realizaron muestreos por invitación en las instalaciones de Posgrado de la Universidad Autónoma de Sinaloa, en las cuales se obtuvieron muestras de los grupos: Control y Obesidad. Todos los participantes del estudio contaron con cuestionario completo de datos generales, incluida la historia clínica completa, carta de consentimiento informado y carta de consentimiento de uso de información genética, otorgado autorización para los fines de estudio (ver sección de **Anexos**).

Calculo del tamaño de la muestra: en base a la frecuencia en presencia del polimorfismo del gen *FTO* en población adulta mexicana de la ciudad de México se pudo calculó el tamaño de la muestra; con una frecuencia del 10% en adultos obesos

y 3% en adultos no obesos, lo cual arrojó un tamaño muestral de 193 pacientes por grupo. Fórmula para calcular el tamaño de la muestra para comparar frecuencia en dos grupos:

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta}\sqrt{(p_1(1-p_1) + P_2(1-p_2))}]^2}{(p_1-p_2)^2}$$

El presente estudio se realizó en base y en continuación a tesis de maestría previas, en la cual, los resultados de la primera tesis no alcanzaron un poder estadístico suficiente; por lo tanto, se aumentó el número de la muestra, tanto en el grupo casos, como controles a 256 pacientes en el grupo control y 279 pacientes en el grupo de obesidad. Este fue el tamaño final de la muestra a estudiar para el presente estudio.

C. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CONTROLES

Pacientes sin obesidad (CT): Se incluyeron 256 pacientes sin obesidad con IMC<25 kg/m² sin antecedentes patológicos agregados. Mayores de 30 años de edad, ambos sexos, originarios y residentes del estado de Sinaloa

CASOS

Pacientes con obesidad (OB): Se incluyeron 279 pacientes, mayores de 30 años, no relacionados, con diagnóstico de obesidad de acuerdo a los parámetros establecidos por la OMS, con un IMC >30 kg/m², incluidos pacientes con obesidad mórbida (IMC>40); se evaluó la circunferencia de cintura (CC) que define obesidad al encontrarse por encima de 88 cm en mujeres y 102 cm en hombres, ambos sexos, originarios y residentes del estado de Sinaloa.

Los participantes a su vez se subcategorizaron dentro del grupo con SxMet, de acuerdo con los lineamientos más actuales establecidos por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Asociación Americana del Corazón / Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (AHA/NHLBI); en el cual se consideran circunferencia de cintura en mujeres >88 cm y en hombres >102 cm, presión arterial $\geq 130/85$, colesterol HDL en hombres <40mg/dL y en mujeres <50mg/dL, triglicéridos ≥ 150 mg/dL y glucosa en ayuno >100 mg/dL o diagnóstico de DMT2 (K. G. Alberti et al., 2009).

D. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Controles (CT): Pacientes con enfermedades como diabetes mellitus tipo 2, cualquier enfermedad endocrinológica, uso de medicamentos de tipo esteroides, hipoglucemiantes, uso de drogas de abuso.

CASOS (OB): Pacientes con enfermedades como diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo, uso de esteroides, hipoglucemiantes, uso de drogas de abuso.

E. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Controles (CT):

Falta de consentimiento informado.

Falta de información completa en el cuestionario.

Falta de muestra sanguínea.

Falta de algún parámetro antropométrico.

Incapacidad de realizar extracción de DNA de muestra sanguínea.

Casos (OB):

Falta de consentimiento informado.

Falta de información completa en el cuestionario.

Falta de muestra sanguínea.

Falta de algún parámetro antropométrico.

Falta de viabilidad de la muestra sanguínea para realizar extracción de DNA.

F. DETERMINACIÓN DE LOS VALORES ANTROPOMÉTRICOS

- El perímetro de cintura se midió con una cinta métrica para circunferencias W606PM® (Lufkin, Texas, EUA); se tomó la medida en el punto medio entre el borde inferior de la caja torácica y borde superior de cresta iliaca (Moreno González 2010).
- El perímetro de cadera se midió con una cinta métrica para circunferencias W606PM® (Lufkin, Texas, EUA), se tomó a la altura de la parte más prominente de la cadera (Moreno González 2010).
- La estatura se midió con un estadiómetro de marca SECA 206® (Seca, Hamburgo, Alemania).
- El peso se midió con una báscula electrónica digital profesional de piso SECA 813® (Seca, Hamburgo, Alemania) con sensibilidad de 100g y capacidad máxima de hasta 200kg.
- El análisis de composición corporal se realizó con un monitor de composición corporal segmentario TANITA BC-558 ® (Tanita, Tokio, Japón) y

posteriormente, una bioimpedancia eléctrica de composición corporal Quantum X® (RJL SYSTEMS, Michigan, EUA) (Kyle et al. 2004).

- La presión arterial se tomó en posición sedestación en el miembro superior derecho con un monitor de presión sanguínea de modelo HEM-907XL® (OMRON, Kyoto, Japón).

Un método importante para la clasificación de los pacientes del grupo obesidad fue realizar un estudio por medio de bioimpedancia eléctrica. Para el presente estudio, se utilizó un monitor de composición corporal segmentario TANITA BC-558 ® (Tanita, Tokio, Japón) que en su resultado proporciona el porcentaje de grasa corporal total; posteriormente se realizó una prueba con bioimpedancia eléctrica con el analizador de composición corporal Quantum X® (RJL SYSTEMS, Michigan, Estados Unidos de América) que indica masa muscular, grasa total y líquidos corporales totales. Esta metodología fue necesaria para descartar una errónea categorización de grupos, pues dentro de la población total, formaron parte del proyecto sujetos de estudio dedicados al deporte de alto rendimiento; su masa muscular total influye en el diagnóstico de peso por IMC, pues el resultado, como se había mencionado anteriormente, puede sobreestimar el porcentaje de grasa real. Algunos participantes categorizados en el grupo control, pueden tener un IMC con resultado de sobrepeso, pero al observar su composición corporal, se puede justificar su bajo porcentaje de grasa corporal y alta cantidad de masa muscular (Kyle et al., 2004).

G. PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Se obtuvo muestra sanguínea venosa almacenada en tubos de recolección con gel separador y EDTAK2 BD Vacutainer® (Becton, Dickinson, Nueva Jersey, EUA) para el estudio de parámetros bioquímicos. Las muestras se centrifugaron a 4,500 rpm durante 10 minutos para separar el plasma del coágulo sanguíneo; posteriormente el plasma fue congelado en Corning™ criotubos con rosca externa de 2 ml (Life

Sciences, Schiphol-Rijk, Países bajos) a -20 °C, para después ser enviadas a Salud Digna para el análisis de los parámetros bioquímicos, siendo transportadas en hieleras con gel congelante. Los parámetros a medir son glucosa en ayuno, HDL, LDL, TG y creatinina. La glucosa sérica se midió utilizando el método de la glucosa oxidasa; los niveles plasmáticos de CT y TG se obtuvieron a través de métodos enzimáticos (Boehringer-Mannheim); los niveles plasmáticos de HDL se midieron usando ácido fosfotúngstico y Mg²⁺. También se realizaron pruebas rápidas de glucosa en ayuno por medio de destroxitis, con kit medidor de glucosa en sangre, Accu-Check active® (Roche, Basilea, Suiza) en donde se coloca una pequeña muestra de sangre en las tiras de plástico con área reactiva impregnada para determinar la concentración de glucosa en sangre total. La prueba es específica para glucosa y se basa en una reacción enzimática con glucosaoxidasa usando reactivos en seco; la prueba se interpreta tanto en forma visual como instrumental en el glucómetro y proporciona resultados inmediatos de 0 a 250 mg/dL, con la finalidad de evitar clasificar a pacientes “control” con diabetes no diagnosticado.

H. EXTRACCIÓN DEL DNA GENÓMICO

Se realizó extracción de DNA genómico a partir de leucocitos sanguíneos obtenidos de muestras de sangre venosa, por gradiente de densidad en Micro-centrífuga Mini® (Labogene, Daejeon, Korea) durante 10 minutos a 4,000 rpm. El método de extracción utilizado fue por medio de digestión previa con proteinasa K (20 µl/ml) y mediante el kit comercial QUIAmp 96 DNA BLOOD KIT® (Qiagen, Hilden, Alemania) para células nucleadas basado en el método de sales. El procedimiento para la extracción fue utilizando el kit comercial siguiendo las instrucciones del fabricante

I. CUANTIFICACIÓN Y PUREZA DEL ADN

Para medir la concentración y pureza del DNA por μL de cada una de las muestras, se realizó un análisis espectrofotométrico a un rango de onda óptimo de 260 nanómetros, utilizando el equipo espectrofotómetros NanoDrop 2000c® (ThermoScientific, Massachusetts, EUA). Se consideraron los valores 1.8 y 2.0 como óptimos para los radios 230/260 y 260/280, respectivamente

J. DETERMINACIÓN DE POLIMORFISMOS

Para la determinación de los polimorfismos se buscó en la biblioteca virtual <https://www.ensembl.org/index.html> el polimorfismo por medio de su forma en rs, en el apartado de “—Search all species”. Existen opciones para explorar a las variantes, en este caso, la búsqueda fue dirigida a “population genetics”, donde se puede observar un resumen del proyecto “1,000 Genomes Project Phase 3”. Posteriormente, aparecen los 6 continentes y su frecuencia alélica; un recuadro con los continentes y sus respectivas subpoblaciones. Para el presente estudio, se analizó el continente americano y la subpoblación Mexican Ancestry in Los Ángeles, California (MXL).

Para la genotipificación se realizó el método de discriminación alélica por medio de sondas TaqMan®, también conocido como Química de Nucleasa fluorogénica 5' que consiste en sondas fluorogénicas con un oligonucleótido marcado con un colorante —informador en posición 3' y otro colorante —extintor o —quencher en posición 5' (encargado de bloquear la emisión de fluorescencia). En la página de <https://www.thermofisher.com> se realizó la búsqueda del polimorfismo con la opción SNP genotyping, para determinar los valores de VIC y FAM para cada polimorfismo como se muestra en el **Cuadro 4**.

Cuadro 4. Nomenclatura de VIC/FAM por sonda de TaqMan® y sus alelos ancestrales, heterocigotos y cambiados

Gen	Polimorfismos Sonda Taqman®	Ancestral 0% de riesgo	Heterocigoto 50% de riesgo	Cambiado 100% de riesgo
<i>PCSK1</i>	<i>rs6232</i>	T/T FAM	C/T	C/C VIC
<i>ADIPOQ</i>	<i>rs17300539</i>	A/A VIC	A/G	G/G FAM

Alelo Ancestral: alelo más frecuente de acuerdo con indicadores de ENSEMBL, population genetics. Región del continente americano (Afshin et al.), en subpoblación de ascendencia mexicana en Los Ángeles, California (MXL).

Nomenclatura VIC/FAM correspondientes a sondas TaqMan®. <https://www.thermofisher.com>

Para amplificar el DNA y hacer una discriminación alélica se realizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en un termociclador en tiempo real LightCycler 96® (Roche, Basilea, Suiza). Se realizó una mezcla de master mix (que contiene dNTPs, MgCl₂ y buffer de reacción) agua en grado de biología molecular (H₂O BM) y sondas de hidrólisis TaqMan® (diseñadas para incrementar la especificidad de la PCR) específica para el polimorfismo de acuerdo al contexto de secuencia buscado como se puede observar en el **Cuadro 5**, por medio del mecanismo presentado en la **Figura 16**.

Cuadro 5. Secuencia de sonda TaqMan® para la preparación de mezcla de PCR en tiempo real.

CONTEXTO DE SECUENCIA SONDA TaqMan VIC/FAM

Gen PCSK1, rs6232

ACTCCAACCCCGCATTGTTGTGATTAT[C/T]TGCTTGCATGGCAATTTCTCCTGCA

Gen ADIPOQ, rs17300539

TCAGAATGTGTGGCTTGCAAGAACC[A/G]GCTCAGATCCTGCCCTTCAAAAACA

El contexto de secuencia de sonda TaqMan se obtuvo en la página

<https://www.thermofisher.com>

Método de PCR en tiempo real

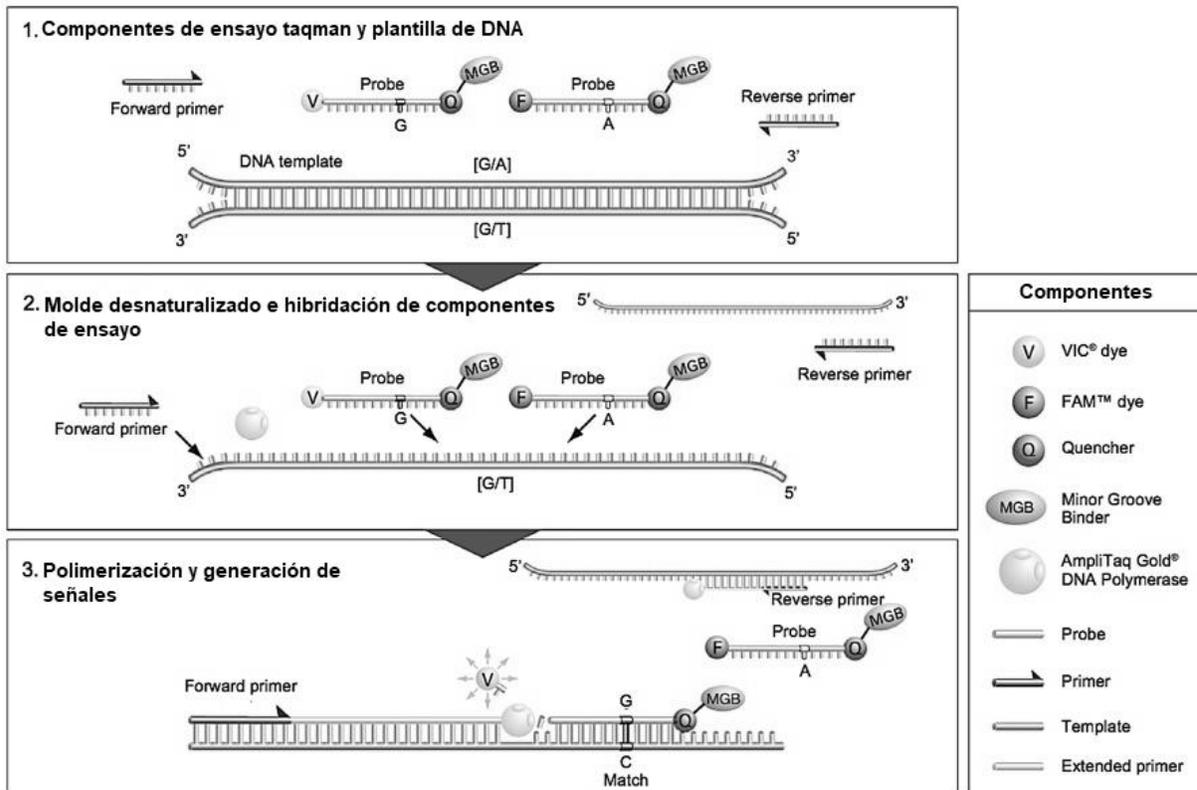


Figura 16. Mecanismos de PCR en tiempo real por medio de sonda TaqMan®.

El DNA genómico se mezcla previamente con Master Mix, agua en grado de biología molecular y sondas TaqMan®. Cada sonda Vic o Fam se une a una secuencia específica y complementaria (entre los sitios de cebadores inversos y directos o primers). Cuando la sonda se encuentra intacta, la proximidad del tinte apagador al tinte indicador se encargará de suprimir la fluorescencia del reportero. La DNA polimerasa corta solamente a las sondas que lograron pegarse al objetivo; este corte separa al tinte reportero del apagador, aumentando la fluorescencia del reportero. Entonces la fluorescencia generada indica que alelos se encuentran en la muestra.

<https://www.thermofisher.com/mx/es/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/real-time-pcr-basics/how-taqman-assays-work.html> (Adaptado de thermofisher.com 2020).

Para ello, se calculó la solución total correspondiente a 110 reacciones, tomando en cuenta el error de pipeteo como se muestra en la **Cuadro 6**. Posteriormente, en la placa de 96 pocillos LightCycler 480® (Roche, Basilea, Suiza) se depositaron los 3µL

de mezcla y 2µL de DNA con una concentración de 10ng/ml, consiguiendo un total de 5µL por cada pocillo. La PCR en tiempo real inició con la fase de preincubación, donde ocurrió la activación enzimática, durante 600 segundos a 95°C, posteriormente se llevó a cabo la desnaturalización o separación de la doble hélice de DNA, en un ciclo, donde en la primera etapa hubo un descenso de la temperatura a 60°C durante 60 segundos, para permitir a los primers unirse a las regiones complementarias en cada hebra del DNA templado; posteriormente, en la segunda etapa, se incrementó la temperatura a 95°C durante 10 segundos, mientras la enzima polimerasa incorpora nucleótidos complementarios a partir del extremo 3' libre de la región en que han hibridado los cebadores, este ciclo se repitió 45 veces para lograr la amplificación.

Cuadro 6. Cálculo de materiales para solución de PCR en tiempo real por pocillo.

CÁLCULO DE SOLUCIÓN	Rx1	Rx110
Master Mix	2.5 µL	275 µL
H²O grado biología molecular	0.4 µL	44 µL
Sonda TaqMan®	0.1 µL	11 µL
DNA	2 µL	Solución Total
TOTAL (µL)	5 µL	330 µL/100=3 µL

Considerando error por pipeteo. Abreviaturas: Rx, reacción; H2O, agua; µL, microlitro.

K. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Las características descriptivas de los participantes del estudio se presentaron como media ± desviación estándar (DE) y frecuencias (porcentajes) para las variables continuas y categóricas, respectivamente. Los datos se analizaron por separado para cada grupo; comparando al grupo CT vs OB, utilizándose la prueba U de Mann-Whitney, a un nivel de significancia de $p \leq 0.001$.

Se obtuvieron frecuencias alélicas para determinar la prevalencia de *PCSK1* y *ADIPOQ*, utilizando un modelo aditivo; mismas que se probaron para determinar el equilibrio de Hardy-Weinberg, para ello se utilizó la página web: <http://apps.biocompute.org.uk/hwe-mr-calc.html> para obtener las frecuencias esperadas y enseguida se aplicó la prueba X^2 , esperando obtener una $p > 0.05$ (Wigginton, Cutler, & Abecasis, 2005). Posteriormente la asociación de cada SNP con OB y SxMet, se llevaron a cabo mediante regresiones logísticas binarias que se ajustaron por género, edad y localidad, y donde se obtuvieron los odds ratios (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los efectos de los SNP's se compararon entre las variables antropométricas (ajustado por género y edad) y entre las variables bioquímicas (ajustadas por género, edad e IMC) mediante análisis de regresión lineal. El score de riesgo acumulado o genético fue calculado a través de la sumatoria de los OR de los alelos de riesgo; para la significancia estadística se utilizó una regresión logística binaria, el grupo de OB fue ajustado por edad, género y localidad, mientras que el subgrupo de SxMet por edad, género, localidad e IMC. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 25 (IBM Corp., Nueva York, EUA) para Windows. Se tomó un valor de $p < 0.05$ para declarar una significancia estadística.

L. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación se presentó a los comités de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa para su revisión y aprobación para poder llevar a cabo su realización. Se considera un tipo de investigación de riesgo mínimo de acuerdo con la Ley General de Salud (Título segundo, Capítulo 1, Artículo 17, apartado III) y la NOM-012-SSA3-2012.

IX. RESULTADOS

A. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Para estudiar la relación entre los polimorfismos en los genes *PCSK1* (rs6232) y *ADIPOQ* (rs17300539) con obesidad y el síndrome metabólico, fue necesaria la estratificación en dos grupos: grupo control (CT) (pacientes con normopeso n= 256; y un grupo casos (personas con obesidad), n=279. En consecuencia, se investigó una población total de 535 personas.

Para categorizar a los pacientes en el grupo de obesidad, se utilizaron valores de índice de masa corporal (IMC) de 25-29.9Kg/m² sobrepeso e IMC igual o mayor a 30Kg/m² personas con obesidad, esto según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (OMS, 2021).

En el **Cuadro 1** se muestra el número de personas que pertenecen a cada uno de los grupos investigados. Se puede observar que las mujeres constituyen la mayoría de la población en general y por grupos, representando el 67.9% de la población frente al 32.1% de los hombres.

También se muestra la distribución geográfica de la población por grupo de estudio y población general (**Figura 17**). En este estudio participaron 15 de los 18 municipios del estado de Sinaloa (Ahome, Guasave, Sinaloa, Angostura, Salvador Alvarado, Mocorito, Badiraguato, Navolato, Culiacán, Cósala, Elota, San Ignacio, Mazatlán, El Rosario y Escuinapa). La mayoría proviene del municipio de Culiacán 79.25% (424/535), representando un 88.2% (226/256) para el grupo control y un 70.9% (198/279) para el grupo obesidad. Es importante señalar que no se incluyeron en la muestra personas de los municipios de El Fuerte, Choix y Concordia (**Cuadro 7**).

Cuadro 7. Características y distribución geográfica de la población de estudio

	CT n= 256	OB n= 279	Total
Hombre n=172	94 (36.7%)	78 (28.0%)	(32.1%)
Mujer n= 363	162 (63.3%)	201 (72.0%)	(67.9%)
Municipio	CT	OB	
Ahome	0	1	1
Angostura	0	6	6
Badiraguato	0	4	4
Cosala	10	27	37
Culiacán	226	198	424
El Rosario	1	0	1
Elota	1	0	1
Escuinapa	1	0	1
Guasave	2	3	5
Mazatlan	3	6	9
Mocorito	0	5	5
Navolato	8	19	27
Salvador Alvarado	0	2	2
San Ignacio	1	2	3
Sinaloa	3	6	9
Total	256	279	535

Abreviaciones: CT, grupo control; OB, grupo obesidad; n, número de la muestra.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

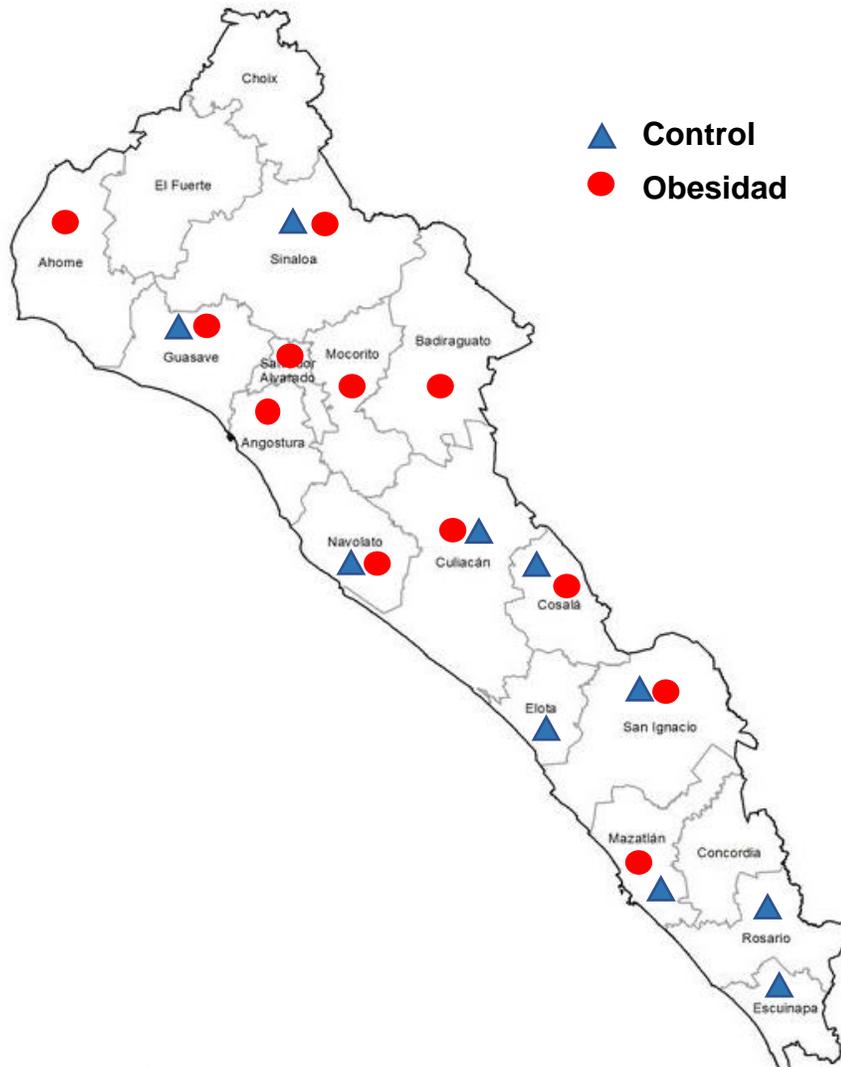


Figura 17. Distribución de las muestras de estudio en el estado de Sinaloa

El triángulo color azul representa a los individuos pertenecientes del grupo control, mientras que el círculo rojo representa a los individuos pertenecientes del grupo de obesidad. Se observa que no hubo individuos de los municipios de El Fuerte, Chohix y Concordia.

B. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y BIOQUÍMICAS RELACIONADAS CON EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE OBESIDAD

En el **Cuadro 8** se encuentran las características antropométricas y bioquímicas de la población y se determina su asociación entre cada grupo de estudio (control y obesos), donde podemos observar todos los parámetros evaluados con sus correspondientes medias, desviación estándar y valores de p. Se determinó que la edad promedio de los miembros de los grupos de obesidad fue mayor que la del grupo control ($p < 0.001$; 43.96 ± 10.76 vs 39.22 ± 10.08 respectivamente). En contraste la estatura promedio de las personas en el grupo control fue mayor que la del grupo de obesidad ($p < 0.001$; 1.65 ± 0.09 vs 1.62 ± 0.08). Por otro lado, pudimos comparar cada parámetro antropométrico (talla, peso, IMC, cintura, cadera, ICC, presión diastólica y presión sistólica) entre cada grupo, los cuales se encontraron mayores en obesidad a diferencia del grupo control, como era de esperarse.

Respecto a los parámetros bioquímicos, se encontraron niveles mayores en los parámetros de colesterol de alta densidad (HDL) ($p < 0.001$; CT 53.21 ± 19.54 vs OB 37.51 ± 14.69) y de creatinina ($p < 0.001$; CT 1.30 ± 9.385 vs OB 0.90 ± 4.302) en las personas con normopeso en comparación con las que padecen obesidad, pero menores niveles de TG ($p < 0.001$; CT 113.40 ± 80.37 vs OB 164.08 ± 93.38), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En cambio, en colesterol total ($p > 0.005$; CT 192.14 ± 55.08 vs OB 180.31 ± 46.36), colesterol de baja densidad (LDL) ($p > 0.005$; CT 126.93 ± 45.31 vs OB 117.41 ± 38.78) y glucosa ($p > 0.005$; 97.07 ± 27.64 vs 96.36 ± 4.155) no muestran diferencia significativamente entre los dos grupos (**Cuadro 8**).

Cuadro 8. Características antropométricas y bioquímicas relacionadas con el grupo control y el grupo de obesidad

	Grupo CT	Grupo OB	p valor OB vs CT
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	
Variables Antropométricas			
Edad (años)	39.22 ± 10.08	43.96 ± 10.76	0.000*
Talla (m)	1.65 ± 0.09	1.62 ± 0.08	0.000*
Peso (Kg)	63.85 ± 10.43	90.30 ± 17.77	0.000*
IMC (Kg/m ²)	23.12 ± 1.93	34.18 ± 5.73	0.000*
Cintura (cm)	79.25 ± 9.12	106.45 ± 15.55	0.000*
Cadera (cm)	97.594 ± 8.13	119.65 ± 61.64	0.000*
ICC	0.813 ± 0.079	0.916 ± 0.109	0.000*
P. Diastólico (mm/ Hg)	70.49 ± 9.80	79.76 ± 11.40	0.000*
P. Sistólico (mm/ Hg)	110.87 ± 13.75	126.33 ± 30.71	0.000*
Variables Bioquímicas			
Colesterol (mg/ dL)	192.14 ± 55.08	180.31 ± 46.36	.034
LDL (mg/dL)	126.93 ± 45.31	117.41 ± 38.78	.081
HDL (mg/dL)	53.21 ± 19.54	37.51 ± 14.69	.000*
Glucosa (mg/dL)	97.07 ± 27.64	96.36 ± 41.55	.289
Triglicéridos (mg/dL)	113.40 ± 80.37	164.08 ± 93.38	.000*
Creatinina (mg/dL)	1.30 ± 9.385	0.90 ± 4.302	.000*
Totales	N= 256	N= 279	

Abreviaciones: CT, grupo control; OB, grupo obesidad; DE, desviación estándar; m, metros; Kg, kilogramos; Kg/m², kilogramos sobre metros cuadrados; cm, centímetros; ICC, índice cintura-cadera; mm/Hg, milímetros sobre mercurio; mg/dL, miligramos sobre decilitros. Significancia asintótica (bilateral) obtenida mediante prueba estadística U de Mann-Whitney tomando un valor de p <0.005 como estadísticamente significativo.

C. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE LOS POLIMORFISMOS *PCSK1* (RS6232) Y *ADIPOQ* (RS17300539) Y LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Relación entre los parámetros antropométricos estudiados en la población de estudio se realizaron pruebas de regresión lineal con modelo aditivo y se determinó un valor de $p < 0.05$ como diferencia significativa.

La presencia de los polimorfismos *rs6232* del gen *PCSK1* y *17300539* del gen *ADIPOQ* se determinó y encontró que contribuye en algunos cambios en los parámetros antropométricos, en donde el polimorfismo *rs6232* del gen *PCSK1* (TT, TC, CC) se considera al alelo C como alelo de riesgo. Los resultados obtenidos por medio de modelo aditivo arrojan que la presencia del alelo C del gen *PCSK1* no existe asociación significativa con las variables antropométricas estudiadas. Pero en los sujetos de nuestro estudio la presencia del alelo de riesgo provoca un efecto de 0.840 mmHg de la presión sistólica y 1.910 mmHg de la presión diastólica, además puede provocar un aumento de la variable IMC de 0.636 Kg/m², peso de 1.529 Kg sobre el peso total y en el caso de la circunferencia de cintura 0.490 cm (**Cuadro 9**).

Por otro lado, el polimorfismo *rs17300539* del gen *ADIPOQ* (GG, GA, AA) en donde se considera al alelo A como alelo de riesgo. Los resultados obtenidos por medio del modelo aditivo arrojan que la presencia del alelo A del gen *ADIPOQ* no existe asociación significativa con las variables antropométricas estudiadas. Pero en los sujetos de nuestro estudio la presencia del alelo de riesgo provoca un efecto de 2.384 mmHg de la presión sistólica y 1.109 mmHg de la presión diastólica, además puede provocar un aumento de la variable de IMC de 0.079 Kg/m², peso de 0.875 Kg sobre el peso total, en el caso de la circunferencia de cintura 0.008 cm (**Cuadro 9**).

Cuadro 9. Relación entre la presencia de SNP's y parámetros antropométricas

Características antropométricas	Gen	SNP	Alelo de riesgo	Efecto (E.S.)	Valor <i>p</i>
IMC	<i>PCSK1</i>	rs6232	C	0.636 (1.809)	0.725
	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	A	0.079 (0.821)	0.924
Peso	<i>PCSK1</i>	rs6232	C	1.529 (5.015)	0.761
	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	A	0.875 (2.275)	0.701
Presión diastólica	<i>PCSK1</i>	rs6232	C	1.910 (2.973)	0.512
	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	A	1.109(1.348)	0.411
Presión sistólica	<i>PCSK1</i>	rs6232	C	0.840 (6.464)	0.897
	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	A	2.384 (2.931)	0.416
Cintura	<i>PCSK1</i>	rs6232	C	0.490 (4.665)	0.916
	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	A	0.703 (2.117)	0.740
Índice CC	<i>PCSK1</i>	rs6232	C	0.019 (0.024)	0.432
	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	A	0.008 (0.011)	0.454

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; E.S., error estándar; CC, cintura-cadera; PCSK1, gen de la pro-proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1; ADIPOQ, gen de la proteína adiponectina. Se realizó una regresión lineal con modelo aditivo; el análisis estadístico está ajustado por género y edad; se tomó significancia de *P* con valor de <0.05. *Significancia estadística.

D. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE LOS POLIMORFISMOS *PCSK1* (rs6232) Y *ADIPOQ* (rs17300539) Y LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

En el **cuadro 10**, podemos observar la relación entre la presencia de los polimorfismos rs6232 de *PCSK1* y rs17300539 de *ADIPOQ* y los parámetros bioquímicos, en donde de manera general, no se encontraron diferencias estadísticas significativas, sin embargo se puede ver el efecto (la presencia por cada alelo combinado en el polimorfismo, genera una alteración de la variable de incrementarla o disminuirla). En el polimorfismo rs6232 del gen *PCSK1* se obtuvo en el colesterol total un resultado de -19.429 mg/dl y p=0.137, para colesterol LDL -18.884 mg/dl y p=0.084, en colesterol HDL se obtuvo un efecto de 2.774 mg/dl y p=0.523, en glucosa el resultado fue de -9.923 y p=0.247, para triglicéridos se obtuvo un efecto de -13.694 con p=0.533 y para creatinina se observó un efecto de 0.008 mg/dl con p=0.795.

El polimorfismo rs17300539 del gen *ADIPOQ* en el parámetro del colesterol se obtuvo un resultado de 1.759 mg/dl y p=0.767, para colesterol LDL 1.436 mg/dl y p=0.773, en colesterol HDL se obtuvo un efecto de -1.234 mg/dl y p=0.534, en glucosa el resultado fue de -1.527mg/dl y p=0.695, para triglicéridos se obtuvo un efecto de -11.982 mg/dl y p=0.229 y para creatinina se observó un efecto de -0.027 mg/dl con p=0.400 (**Cuadro 10**).

Cuadro 10. Relación entre la presencia de SNP's y parámetros bioquímicos

Características antropométricas	Gen	SNP	Alelo de riesgo	Efecto (E.S.)	Valor p
Colesterol total	<i>PCSK1</i>	rs6232	C	-19.429 (13.059)	0.137
	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	A	1.759 (5.942)	0.767
LDL (Colesterol de baja densidad)	<i>PCSK1</i>	rs6232	C	-18.884 (10.902)	0.084
	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	A	1.436 (4.964)	0.773
HDL (Colesterol de alta densidad)	<i>PCSK1</i>	rs6232	C	2.774 (4.344)	0.523
	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	A	-1.234 (1.984)	0.534
Glucosa	<i>PCSK1</i>	rs6232	C	-9.923 (8.564)	0.247
	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	A	-1.527 (3.893)	0.695
Triglicéridos	<i>PCSK1</i>	rs6232	C	-13.694 (21.927)	0.533
	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	A	-11.982 (9.948)	0.229
Creatinina	<i>PCSK1</i>	rs6232	C	0.008 (0.071)	0.795
	<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	A	-0.027 (0.032)	0.400

Abreviaturas: *IMC*, índice de masa corporal; *SNP*, polimorfismo de un solo nucleótido; *E.S.*, error estándar; *CC*, cintura-cadera; *PCSK1*, gen de la pro-proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1; *ADIPOQ*, gen de la proteína adiponectina. Se realizó una regresión lineal con modelo aditivo; el análisis estadístico está ajustado por género, edad e *IMC*; se tomó significancia de *P* con valor de <0.05. *Significancia estadística.

E. GENOTIPIFICACIÓN Y FRECUENCIAS ALÉLICAS

Se llevó a cabo la genotipificación de las frecuencias alélicas esperadas de los genes *PCSK1* (rs6232) y *ADIPOQ* (rs17300539), mediante PCR en tiempo real y por medio de la nomenclatura de sondas TaqMan, posteriormente se realizó la frecuencia alélica por lo que se utilizó el equilibrio de Hardy-Weinberg, además se llevó a cabo regresión logística para la obtención de valores p y Odds ratio. El valor p fue comparado contra el grupo control. Por último, se utilizó un modelo aditivo, el cual se supone que cada copia de alelo de riesgo modifica la enfermedad.

Respecto a este análisis observamos que *rs6232* del gen *PCSK1* está presente en un 1.6 % en las personas que padecen obesidad en la población de Sinaloa sin embargo no se encontró significancia estadística, con un OR de 1.881; IC 95% (0.557-6.355) y $p=0.309$, en el caso del *rs17300539* del gen *ADIPOQ* se obtuvo un OR de 0.911 con 95% de IC (0.561-1.478) y $p=0.705$, sin representar significancia estadística (**Cuadro 11**).

Cuadro 11. Frecuencias alélicas esperadas, frecuencia alélica de los alelos mutados en cada gen y su asociación para obesidad.

GEN	Grupo	n	TT 0% de riesgo	TC 50% de riesgo	CC 100% de riesgo	Frecuencia alélica C (%)	Odd ratio (IC 95%)	p OB vs control
PCSK1 rs6232	Control	256	252 (98.4)	3.97 (1.5)	0.02 (0.007)	0.78	1.881	0.309
	Obesidad	279	270 (96.77)	8.85 (3.17)	0.07 (0.02)	1.61	(0.557-6.355)	
GEN	Grupo	n	GG 0% de riesgo	GA 50% de riesgo	AA 100% de riesgo	Frecuencia alélica A (%)	Odd ratio (IC 95%)	p OB vs control
ADIPOQ rs17300539	Control	256	216.6 (84.6)	37.7(14.7)	1.6 (0.62)	7.98	0.911	0.705
	Obesidad	279	241.3 (86.4)	36.2 (12.9)	1.36 (0.48)	6.97	(0.561 – 1.478)	

Abreviaciones: CT, grupo control; OB, grupo obesidad; n, número de la muestra; PCSK1, gen de la pro-proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1; ADIPOQ, gen de la proteína adiponectina. Valores de P y Odds ratio fue calculado mediante una regresión logística; los valores de P se ajustaron en obesidad con: género, edad y localidad, utilizando un modelo aditivo; el equilibrio de Hardy-Weinberg fue utilizado para calcular la frecuencia alélica mediante la siguiente fórmula: $(\text{homocigoto mutado} \times 2) + \text{Heterocigoto} / n \text{ total de alelos}$. Se tomó significancia de p con valor de <0.05. *Significancia estadística.

F. PRESENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Posteriormente de analizar a las personas con obesidad y normopeso, se formó un subgrupo de personas que cumplieron con los criterios diagnósticos de la IDF (Federación Internacional de Diabetes) para determinar un diagnóstico de síndrome metabólico con el fin de buscar asociaciones entre el síndrome metabólico y los polimorfismos de los genes *PCSK1* (rs6232) y *ADIPOQ* (rs17300539). Para ingresar a la clasificación del síndrome metabólico, el sujeto de estudio debe haber presentado al menos 3 de los 5 valores alterados en sus resultados, ya sea parámetros bioquímicos (HDL, triglicéridos, glucosa alta en sangre o resistencia a la insulina) o clínicos (circunferencia de cintura u obesidad central y presión arterial por arriba de lo normal). Tanto en el grupo control como en el grupo de obesidad se evaluó el cumplimiento de estos parámetros. En el grupo control se realizó esta evaluación para confirmar que es un grupo que solo incluye individuos sanos, afirmando así que 256 individuos (100%) del grupo control no presenta síndrome metabólico. Sin embargo, se hizo la misma evaluación en el grupo de obesidad, y se demostró que 154 individuos (55.2%) de este grupo podría clasificarse con síndrome metabólico, mientras que 125 individuos (44.8%) podría clasificarse sin síndrome metabólico. Considerando la muestra total observamos que solo 154 (28.8%) de 535 individuos tienen diagnóstico de síndrome metabólico y 381 individuos (71. 2%) entraron en la categorización sin Síndrome metabólico. **(Cuadro 12).**

Cuadro 12. Identificación del subgrupo de Síndrome Metabólico, de acuerdo con el grupo de estudio

Grupo	Sin Síndrome metabólico	Con síndrome metabólico (sxmet)	Total	% de participantes con Sxmet de cada grupo
Control	256 (100%)	0 (0%)	256	(0/0)=0%
Obesidad	125 (44.8%)	154 (55.2%)	279	(154/154)=100%
Total	n=381	n=154	n=535	
	71.2%	28.8%	100%	100%

Prevalencia

Valores alterados indicativos de la presencia de síndrome metabólico: CC en hombres ≥ 102 cm, CC en mujeres ≥ 88 cm, presión arterial $\geq 80/120$ mm/Hg, glucosa ≥ 100 mg/dL, triglicéridos ≥ 150 mg/dL, HDL en mujeres ≤ 50 mg/dL y ≤ 40 mg/dL (Alberti et al. 2009).

Con base a la presencia del síndrome metabólico, la población se dividió en dos grupos, "sin Síndrome metabólico" y "con Síndrome metabólico", en donde se realizó una comparación de las características antropométricas y bioquímicas dentro de estos dos grupos mediante una regresión multivariada. Al comparar los parámetros entre ambos grupos tanto antropométricos como bioquímicos, las variables de edad, talla, peso, IMC, cintura, cadera, ICC, presión diastólica, presión sistólica, HDL, glucosa, triglicéridos y creatinina son estadísticamente significativos ($p < 0.001$), por otra parte, los niveles de colesterol total y LDL no son estadísticamente significativos ($p > 0.05$). Dentro de las variables antropométricas se puede observar que las medias de edad (46.29 ± 10.61 vs 39.84 ± 10.17), peso (91.42 ± 16.89 vs 72.03 ± 18.06), IMC (34.83 ± 5.45 vs 26.47 ± 6.10), cintura (109.29 ± 14.44 vs 86.98 ± 16.27), cadera (117.24 ± 12.91 vs 105.77 ± 53.74), ICC (0.934 ± 0.094 vs 0.839 ± 0.102), presión arterial diastólica (82.68 ± 11.42 vs 72.33 ± 10.30) y sistólica (129.53 ± 17.29 vs 114.62 ± 26.74) son mayores en las personas con SxMet en comparación con las personas sin SxMet, por el contrario la talla es menor en las personas con SxMet (1.61 ± 0.08 vs 1.64 ± 0.09). De igual forma, dentro de las variables bioquímicas observamos que los niveles de colesterol (189.43 ± 48.27 vs 183.41 ± 51.43), LDL (123.83 ± 39.93 vs 120.98 ± 42.69), glucosa (104.74 ± 53.64 vs 91.78 ± 16.82) y TG (204.31 ± 101.88 vs 109.57 ± 66.51) son mayores en las personas con SxMet, y de manera contraria los niveles de HDL (33.88 ± 11.54 vs 49.93 ± 18.95) y creatinina (0.66 ± 0.455 vs 0.69 ± 0.20) son menores en las personas con SxMet en comparación con las personas sin SxMet (**Cuadro 13**).

Cuadro 13. Comparación de los componentes del síndrome metabólico entre la presencia o ausencia de síndrome metabólico.

Variable	Sin SxMet	Con SxMet	p valor
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	
Edad (años)	39.84 ± 10.17	46.29 ± 10.61	0.000*
Talla (m)	1.64 ± 0.09	1.61 ± 0.08	0.000*
Peso (Kg)	72.03 ± 18.06	91.42 ± 16.89	0.000*
IMC (Kg/m ²)	26.47 ± 6.10	34.83 ± 5.45	0.000*
Cintura (cm)	86.98 ± 16.27	109.29 ± 14.44	0.000*
Cadera (cm)	105.77 ± 53.74	117.24 ± 12.91	0.000*
ICC	0.839 ± 0.102	0.934 ± 0.094	0.000*
P. Diastólico (mm/ Hg)	72.33 ± 10.30	82.68 ± 11.42	0.000*
P. Sistólico (mm/ Hg)	114.62 ± 26.74	129.53 ± 17.29	0.000*
Colesterol (mg/ dL)	183.41 ± 51.43	189.43 ± 48.27	0.069
LDL (mg/dL)	120.98 ± 42.69	123.83 ± 39.93	0.159
HDL(mg/dL)	49.93 ± 18.95	33.88 ± 11.54	0.000*
Glucosa (mg/dL)	91.78 ± 16.82	104.74 ± 53.64	0.000*
Triglicéridos (mg/dL)	109.57 ± 66.51	204.31 ± 101.88	0.000*
Creatinina (mg/dL)	0.69 ± 0.20	0.66 ± 0.455	0.000*
Totales	N= 381	N= 154	

Abreviaciones: SxMet, síndrome metabólico; DE, desviación estándar; m, metros; Kg, kilogramos; Kg/m², kilogramos sobre metros cuadrados; cm, centímetros; ICC, índice cintura-cadera. Significancia asintótica (bilateral) obtenida mediante prueba estadística U de Mann-Whitney tomando un valor de p <0.005 como estadísticamente significativo. Valores alterados indicativos de la presencia de síndrome metabólico: CC en hombres ≥102 cm, CC en mujeres ≥88 cm, presión arterial ≥80/120 mm/Hg, glucosa ≥100 mg/dL, triglicéridos ≥150 mg/dL, HDL en mujeres ≤50 mg/dL y ≤40 mg/dL (Alberti et al. 2009).

G. ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS rs6232 de *PCSK1* Y rs17300539 de *ADIPOQ* EN SUJETOS CON SÍNDROME METABÓLICO.

Se llevó a cabo la asociación de los alelos de riesgo de los genes *PCSK1* y *ADIPOQ* con síndrome metabólico se calculó el valor p y Odds ratio por medio de una regresión logística y el valor p fue ajustado por género, edad, sexo y localidad utilizando un modelo aditivo tal como se demuestra en el **cuadro 9**. Se puede observar que el polimorfismo rs6232 del gen *PCSK1* tiene una frecuencia del alelo menor C de 0.97% en el grupo con síndrome metabólico, sin embargo, no se encontró asociación significativa con este grupo (OR 0.670 IC 95% 0.198 – 2.269; p=0.520). En cuanto al polimorfismo rs17300539 del gen *ADIPOQ* tiene una frecuencia del alelo menor A de 8.11% en el grupo con síndrome metabólico, de igual modo no se encontró asociación significativa en este grupo (OR 1.262 IC 95% 0.740- 2.154; p= 0.393) (**Cuadro 14**).

Cuadro 14. Frecuencias alélicas esperadas, frecuencia alélica de los alelos mutados en cada gen y su asociación para síndrome metabólico

GEN	Grupo	n	TT 0% de riesgo	TC 50% de riesgo	CC 100% de riesgo	Frecuencia alélica C (%)	Odd ratio (IC 95%)	p OB vs control
PCSK1	Con SxMet	154	151 (98.05)	2.97 (1.92)	0.01 (0.006)	0.97	0.670	0.520
rs6232	Sin SxMet	381	371 (97.37)	9.87 (2.59)	0.07 (0.01)	1.31	(0.198-2.269)	

GEN	Grupo	n	GG 0% de riesgo	GA 50% de riesgo	AA 100% de riesgo	Frecuencia alélica A (%)	Odd ratio (IC 95%)	p OB vs control
ADIPOQ	Con SxMet	154	130 (84.4)	22.97(14.9)	1.01 (0.65)	8.11	1.262	0.393
rs17300539	Sin Met	381	327.9 (86.06)	51 (13.3)	1.98 (0.51)	10.18	(0.740 – 2.154)	

*Abreviaciones: n, número de la muestra; PCSK1, gen de la pro-proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1; ADIPOQ, gen de la adiponectina. Valores de P y Odds ratio fue calculado mediante una regresión logística; los valores de p se ajustaron con: género, edad y localidad, utilizando un modelo aditivo; el equilibrio de Hardy-Weinberg fue utilizado para calcular la frecuencia alélica mediante la siguiente fórmula: $(\text{homocigoto mutado} \times 2) + \text{Heterocigoto} / n$ total de alelos. Los pacientes se clasificaron con síndrome metabólico en base a los criterios de la Federación Internacional de Diabetes, las personas con síndrome metabólico se compararon con las que no lo presentaron; se tomó significancia de p con valor de <0.05. *Significancia estadística.*

H. COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS ALÉLICAS ENCONTRADAS EN NUESTRO ESTUDIO VS FRECUENCIAS ALÉLICAS REPORTADAS EN ENSEMBL

Para tener un referente comparativo de las prevalencias de los polimorfismos estudiados en la población de Sinaloa y otras poblaciones del mundo se elaboró una tabla descriptiva con las frecuencias alélicas de las variantes en los genes *PCSK1* (rs6232) y *ADIPOQ* (rs17300539) encontradas en este estudio y las reportadas en la biblioteca virtual dedicada al desarrollo de secuencias genéticas humanas, bacterianas, plantas y hongos (ENSEMBL). Se tomaron como referencia comparativa la población de ascendencia mexicana residente de los Ángeles, California, EUA (MXL), la población Yoruba en Ibadán, de Nigeria, África (YRI) y población de ascendencia del norte y oeste de Europa con residencia en Utah (CEU).

En el **cuadro 15** se puede observar en esta comparación de frecuencias alélicas observadas en este estudio y las reportadas en la base de datos de ENSEMBL. La prevalencia en la población de Sinaloa para el rs6232 del gen PCSK1 con un 0.78% fue menor que las poblaciones CEU con 3% pero mayor que MXL con 0.8% y YRI con 0%. Para el rs17300539 del gen ADIPOQ se observó una prevalencia del 7.98% siendo mayor que las reportadas en la población de MXL con 5.5% y YRI 0%, pero menor que la reportada en la población CEU con 8.6%

De haber obtenido valores muy diferentes a los reportados por ENSEMBL en la población de MXL, se podría tomar como indicador de un posible sesgo en la genotipificación del polimorfismo.

Cuadro 15. Comparación de frecuencias alélicas reportadas en ENSEMBL

Gen	SNP	Alelo	Nuestro estudio	MXL ENSEMBL	YRI ENSEMBL	CEU ENSEMBL
<i>PCSK1</i>	<i>rs6232</i>	C	0.78%	0.8%	0%	3%
<i>ADIPOQ</i>	<i>rs17300539</i>	A	7.98%	5.5%	0%	8.6%

Abreviaturas: Ascendencia Mexicana en Los Ángeles, California, EUA (MXL); Yoruba en Ibadán, Nigeria, África (YRI); Residentes de Utah con ascendencia del norte y oeste de Europa (CEU). ENSEMBL: Biblioteca virtual dedicada al desarrollo de secuencias genéticas humanas, bacterianas, plantas y hongos; SNP, Polimorfismo de un solo nucleótido; PCSK1, gen de la pro-proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1; ADIPOQ, gen de adiponectina.

I. SCORE DE RIESGO ACUMULADO O GENÉTICO

A la probabilidad de desarrollar una patología bajo el supuesto que se encuentren presentes los alelos de riesgo en los genes estudiados se conoce como “score de riesgo acumulado”, estos se obtuvieron por medio de la sumatoria de los Odds Ratio de cada uno de los genes (*PCSK1* rs6235, y *ADIPOQ* rs17300539), a partir de una regresión logística binaria ajustada a variables como edad, género y localidad para obesidad; y en el caso de síndrome metabólico, el grupo fue ajustado a edad, género, localidad e IMC. A pesar de analizar ambos SNP's juntos no se encontró una asociación significativa de la presencia de ambos polimorfismos (*PCSK1* rs6235, y *ADIPOQ* rs17300539) con el desarrollo de obesidad y el síndrome metabólico (OR 1.223; IC 95% 0.815 – 1.833; p= 0.331 y (OR 1.230 IC 95% 0.836-1.810; p= 0.293 respectivamente) **(Cuadro 16)**.

Cuadro 16. Score de riesgo de los polimorfismos en los genes PCSK1, y ADIPOQ.

Grupo	Odds ratio (IC 95%)	p valor
Obesidad	1.223 (0.815 – 1.833)	0.331
Síndrome metabólico	1.230 (0.836 – 1.810)	0.293

*El score de riesgo genético fue calculado a través de la sumatoria de los Odds ratio de los alelos, para la significancia estadística se utilizó una regresión logística binaria, el grupo de obesidad fue ajustado por edad, género y localidad, y el grupo de síndrome metabólico fue ajustado por edad, género, localidad e IMC. Se tomó como significativo valor de $p < 0.05$. *Significancia estadística.*

IX. DISCUSIÓN

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública y México ocupa el segundo lugar en prevalencia a nivel mundial (Dávila-Torres, González-Izquierdo, & Barrera-Cruz, 2015; Mayoral et al., 2020). Existen múltiples factores etiológicos que son causantes de la obesidad, entre ellos se encuentran los factores ambientales junto con componentes genéticos (Martínez, Moreno-Aliaga, Marques-Lopes, & Marti, 2002), por lo tanto se han realizado estudios genéticos con la finalidad de determinar si existen genes implicados en la aparición y desarrollo de la obesidad y síndrome metabólico (González Jiménez, 2011). En el presente estudio de casos y controles no observamos al polimorfismo rs6232 del gen *PCSK1* y rs17300539 del gen *ADIPOQ* con obesidad y síndrome metabólico con nuestra población. Es importante destacar que este tipo de estudios de asociación sobre los componentes genéticos y el desarrollo de enfermedades metabólicas en la población mexicana particularmente en las sinaloenses son escasas.

Los parámetros antropométricos y bioquímicos representaron diferencia significativa entre ambos grupos, esto se puede justificar tomando en cuenta que los parámetros de IMC y circunferencia de cintura son valores importantes para la inclusión dentro de los grupos, además que ciertos valores antropométricos y bioquímicos permitieron evaluar y categorizar a individuos con síndrome metabólico. Se observó entonces que la media de edad en las personas que padecen obesidad fue de 43.96 ± 10.76 siendo superior a las personas con normopeso 39.22 ± 10.08 , lo cual concuerda con un estudio que afirma que el sobrepeso y la obesidad afecta más a la población adulta en ambos sexos (Álvarez-Dongo, Sánchez-Abanto, Gómez-Guizado, & Tarqui-Mamani, 2012). Además, coincide con un trabajo de revisión sistemática en el cual se analiza las tendencias en prevalencias de sobrepeso y obesidad y se observa que la obesidad alcanza su punto máximo en los adultos mayores de ambos sexos (Afshin et al., 2017).

Asimismo los valores de peso, IMC, cintura, cadera, ICC se encontraron mayores en las personas con obesidad ($p < 0.001$), puesto que son algunos indicadores que pueden

determinar si una persona tiene obesidad (Oviedo, Morón de Salim, & Solano, 2006). Por otra parte, la presión arterial también fue mayor en personas con obesidad a diferencia de las normopeso ($p < 0.001$), estos resultados son similares a lo reportado por otros autores, debido a que está ampliamente demostrada la asociación entre estas dos enfermedades (Nguyen, Magno, Lane, Hinojosa, & Lane, 2008; E. d. C. Q. Tejero, León, Javier, & Sastré, 2015; Zhang, Zhang, Zhang, & Wang, 2011). Otro estudio afirma que el riesgo para tener hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares aumenta en relación con el IMC y una mayor cantidad de grasa visceral, lo que frecuentemente ocurre con la obesidad (Heymsfield, 2017).

Respecto a los parámetros bioquímicos se observaron diferencias significativas en las personas con obesidad y las normopeso en los niveles de colesterol HDL, TG y creatinina ($p < 0.001$). Lo cual podría ser concordante con un estudio realizado en personas procedentes de China en donde se encontró que las personas con obesidad padecen dislipidemia y valores más altos de TG y más bajos de HDL en comparación con las personas normopeso (Zhu et al., 2022). En cuanto a los niveles de creatinina, aunque los niveles se encontraron menores en las personas que padecen obesidad, ambos grupos están dentro de los rangos normales (Delanaye, Cavalier, & Pottel, 2017).

Referente a la relación de los polimorfismos rs6232 del gen *PCSK1* y rs17300539 del gen *ADIPOQ* con las variables antropométricas, el incremento de IMC, ganancia de peso, presión arterial y circunferencia de cintura en nuestro estudio no se encontró una asociación significativa. Sin embargo, mediante una revisión sistemática con evidencia de hasta 331 175 individuos se encontró que *PCSK1* (rs6232) está asociado con un aumento del IMC (K. T. Nead et al., 2015). Por otra parte en 2009 Kilpeläinen TO et al, realizaron un estudio de cohorte en población europea en el cual confirma que existe una interacción significativa entre el SNP rs6232 y la variación de IMC ($p = 0,010$) (Kilpeläinen, Bingham, Khaw, Wareham, & Loos, 2009).

Para identificar la asociación de los polimorfismos rs6232 del gen *PCSK1* y rs17300539 del gen *ADIPOQ* con el desarrollo de obesidad en nuestro estudio, se

evaluó de manera individual (monogénica) utilizando modelo aditivo, en el cual no se encontró una asociación significativa. Sin embargo la proproteína convertasa 1 codificada por el gen *PCSK1* conduce a una deficiencia de la enzima PC1/3 en las células neuroendocrinas que se caracteriza por obesidad monogenica en humanos como resultado de la maduración anormal de las hormonas involucradas en el metabolismo energético y de la glucosa (K. T. Nead et al., 2015). A su vez Benzinou et al. proporcionaron evidencia convincente de la asociación de las variantes rs6232 y rs6234/rs6235 del gen *PCSK1* con la obesidad severa infantil y adulta en poblaciones europeas (Benzinou et al., 2008). A pesar de ello, se han reportado resultados en el cual se muestran que la variante rs6232 es poco común, es el caso de un estudio realizado en la población china (Chang et al., 2010). Por otro lado los resultados de nuestro estudio muestran que no existe una significancia estadística debido a que se obtuvo un OR de 1.881; IC 95% (0.557-6.355) y $p=0.309$ para el gen *PCSK1*. En cambio Villalobos-Comparán et al. 2012 realizaron un estudio de casos y controles en población mexicana de la CDMX, por lo que evaluaron dos variantes del gen *PCSK1* (rs6232 y rs6235), como resultado obtuvieron que la variante rs6232 (N221D) se asoció significativamente con la obesidad de clase III en adultos ($p= 0.02$; OR = 2.61; IC 95% 1.10 – 6.19) y con la obesidad en los niños ($p= 7 \times 10^{-3}$; OR = 3.78; IC 95% 1.42 – 9.88) (M. Villalobos-Comparán et al., 2012).

Los hallazgos discrepantes entre el presente estudio y Villalobos-Comparán et al. 2012 puede explicarse en parte por las diferencias de numero de muestra total que se estudiaron, ellos incluyeron 1176 adultos y 1206 niños, en cambio en nuestro estudio solo se estudiaron 535 personas adultas >30 años de edad.

Por otro lado, una revisión sistemática que analizó tres variantes de este mismo gen encontró que tanto *rs6232* como *rs6234–rs6235* se asociaron significativamente con la obesidad (OR = 1.19, IC 95% 1.09 – 1.29 y; OR = 1.09, IC 95% 1.04 - 1.13, respectivamente) (Stijnen et al 2014) Sin embargo, esta asociación fue realizada en un conjunto de dos variantes de *PCSK1*, a diferencia del presente estudio en el que la variante rs6232 se evaluó individualmente. Adicionalmente, un estudio que evaluó

diferentes cohortes detectó que existe un mayor riesgo de obesidad para la variante *PCSK1 rs6235* en población Africana-Americana ($P= 0.018$; OR = 1.47, IC 95% 1.07 – 2.03). Al combinar esta población con otra población Europea-Americana encontraron que la asociación siguió siendo significativa ($p= 9.5 \times 10^{-3}$; OR = 1.23, IC 95% 1.05 – 1.45), aunque después de 20 años de seguimiento, los autores argumentaron que los polimorfismos *rs6232* y *rs6235* contribuyen modestamente a la obesidad, además que estas asociaciones pueden ser específica de la etnia (Choquet et al. 2013). Cabe señalar que la mayoría de los estudios en la literatura evaluaron más de una variante genética, y no solamente la variante *rs6232 PCSK1* por sí sola, por lo que esto podría ser otra razón de las diferencias encontradas.

Para *rs17300539* del gen *ADIPOQ*, aunque su presencia no se asoció al desarrollo de obesidad a nuestra población, un estudio muestra que el alelo menor A del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) 11319 G/A del gen *ADIPOQ* (*rs17300539*) se ha asociado consistentemente con niveles más altos de adiponectina en adultos y niño (Morandi et al., 2010), valdría la pena detectar adiponectina en trabajos futuros. Por otra parte Lu et al en el año 2014, reporta que el SNP 17300539 estaba asociado con el riesgo de obesidad en la etnia caucásica (Lu et al., 2014).

Respecto al análisis de Síndrome metabólico, en nuestro estudio no encontramos una asociación significativa con los genes *PCSK1* y *ADIPOQ*. De igual manera en nuestra revisión de la literatura no encontramos algún estudio que haya hecho asociación del polimorfismo *rs6232 PCSK1* con síndrome metabólico como tal, sin embargo, la presencia del alelo de riesgo C si se ha asociado con un aumento de la relación cintura-cadera ($p=0.02$) en hombres y mujeres en población Danesa (Gjesing et al., 2011). Por otra parte no se encontraron más estudios que muestren que el polimorfismo *rs6232* del gen *PCSK1* esté relacionado con otros criterios de diagnóstico del síndrome metabólico, sin embargo existen otras variables del gen *PCSK1* que influyen en la presión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y un aumento de circunferencia de cintura (Hsiao, Hwang, Chang, & Lin, 2014).

Referente a rs17300539 del gen *ADIPOQ* no encontramos asociación de síndrome metabólico en nuestra población. Sin embargo el genotipo GA de rs17300539 se ha asociado con la resistencia a la insulina (HOMA-IR ≥ 2.6 , 29.7%), también se encontró una correlación positiva con los triglicéridos y el colesterol total, además aumenta el riesgo de Diabetes mellitus tipo 2 (Karimi, Nezhadali, Hedayati, Mahdavi, & Sheikholeslami, 2020). De igual manera en un estudio de población española se genotipificó el SNP G/A (rs17300539) y se encontró que el genotipo GG se asoció con concentraciones más altas de HOMA-IR, insulina y triglicéridos ($p > 0.05$) (Goyenechea et al., 2009).

En el presente estudio se analizaron dos polimorfismos rs6232 del gen *PCSK1* y rs17300539 del gen *ADIPOQ* ubicados en diferentes cromosomas o región (Cr.5q15. Cr.3q27.2). El score de riesgo de estos, no logró asociarlos con el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico, no existen estudios que hayan reportado un score de riesgo considerando los polimorfismos rs6232 del gen *PCSK1* y rs17300539 del gen *ADIPOQ* de manera conjunta. Sin embargo un estudio que evaluó un score de riesgo que incluyó tres polimorfismos (*MC4R* (rs2229616 y rs34114122); *POMC* (rs934778, rs7591899 y rs28932472) y *PCSK1* (rs13169290, rs6889272, rs17392686, rs6232, rs1498928 y rs156026) encontró un impacto en el índice de masa corporal, % de grasa corporal, glucosa, colesterol de baja densidad (LDL) y antecedentes heredofamiliares de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares (López et al.). Por otro lado, otro estudio evaluó tres polimorfismos *ADIPOQ* (rs1501299 y rs17300539), *LepR* (rs1137101 y rs1045895), *IRS2* (rs1805092), en el cual se encontró que están asociados con sobrepeso y obesidad en la diabetes mellitus tipo 2 (Kasim, Huri, Vethakkan, Ibrahim, & Abdullah, 2016).

En **resumen**, por la literatura encontrada sabemos que rs6232 del gen *PCSK1* ha sido asociada con el desarrollo de enfermedades como es la obesidad y síndrome metabólico en otras poblaciones del mundo. En nuestro estudio no encontramos esa asociación. Nuestro estudio es el primero en buscar asociación con estas enfermedades sin embargo no se logró encontrar asociación en nuestra población. El

rs17300539 del gen *ADIPOQ* aunque en otros estudios se ha visto relacionado con obesidad, diabetes mellitus tipo II y síndrome metabólico en nuestra población no encontramos asociación con el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico.

Es importante mencionar las **debilidades de este estudio** que fue la pequeña cantidad de muestra estudiada, lo cual pudiese afectar el poder estadístico de los resultados y la falta de asociación estadística. Cabe mencionar que no se contemplan otras enfermedades que también pudiesen estar relacionadas o tener cierta asociación como son la DMT2, al igual solamente se toman en cuenta personas adultas mayores a 30 años y no niños. Este es el primer estudio en evaluar los polimorfismos rs6232 del gen *PCSK1* y rs17300539 del gen *ADIPOQ* en población sinaloense.

X. CONCLUSIONES

Para concluir, en nuestro estudio no se observó una relación significativa de los polimorfismos rs6232 del gen *PCSK1* y rs17300539 del gen *ADIPOQ* con el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico. Es así que, podemos destacar sobre las posibles variaciones que pueden resultar del impacto de un solo polimorfismo dependiendo de la población, como es el caso de *PCSK1* (rs6232) donde no pudimos relacionar su presencia con obesidad y síndrome metabólico a pesar de que está fuertemente asociado con esta enfermedad y sus componentes en otras poblaciones y hasta en población mexicana de la ciudad de México.

Estos resultados abren un panorama a la importancia que puede tener el factor genético para el desarrollo de enfermedades metabólicas como es la obesidad y el síndrome metabólico, debido a que son enfermedades muy prevalentes en nuestro estado y con alto impacto en la salud pública. Sin embargo, todavía existe un gran desconocimiento y un vacío en la comprensión científica sobre las variantes genéticas que existen en nuestra población, particularmente de aquellos polimorfismos que generan un riesgo de padecer enfermedades metabólicas.

1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y BIOQUÍMICAS DE LA POBLACIÓN

- El 79.25% de la población total de estudio pertenece a los municipios de Culiacán, Navolato y Cósala.
- El 67.9 % de la población de estudio pertenece al género femenino
- El grupo OB obtuvo una media mayor en peso ($p < 0.001$; 63.85 ± 10.43 vs 90.30 ± 17.77), IMC ($p < 0.001$; 23.12 ± 1.93 vs 34.18 ± 5.73), cintura ($p < 0.001$; 79.25 ± 9.12 vs 106.45 ± 15.55), cadera ($p < 0.001$; 97.594 ± 8.13 vs 119.65 ± 61.64) y CCI ($p < 0.001$; 0.813 ± 0.079 vs 0.916 ± 0.109), así como de presión arterial que el grupo control.
- En el grupo control obtuvo una media menor en los TG ($p < 0.001$; CT 113.40 ± 80.37 vs OB 164.08 ± 93.38). No habiendo diferencia significativa en los niveles de colesterol total, LDL y glucosa.

2. EFECTO DE LOS POLIMORFISMOS SOBRE LAS CARACTERÍSTICA ANTROPOMÉTRICAS

- Para los polimorfismos *PCSK1* (rs6232) y *ADIPOQ* (rs17300539) no se encontró efectos significativos para ninguno de los parámetros antropométricos.

3. EFECTO DE LOS POLIMORFISMOS SOBRE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

- No se encontró asociación entre los polimorfismos estudiados e indicadores bioquímicos: Colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos y glucosa.

4. ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS CON OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

- Para los genes *PCSK1* (rs6232) y *ADIPOQ* (rs17300539) no se encontró asociación significativa para obesidad ni síndrome metabólico.

5. PRESENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN LOS GRUPOS

- La prevalencia de síndrome metabólico fue del 28.8% del total de la muestra, siendo del 55.2% en las personas que padecen obesidad.
- Todas las variables antropométricas y bioquímicas son estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre los participantes con síndrome metabólico y en ausencia de síndrome metabólico, a excepción del colesterol total y el colesterol LDL.
- En las variables antropométricas la estatura es menor en las personas con síndrome metabólico (1.61 ± 0.08 vs 1.64 ± 0.09) en comparación con las personas sin síndrome metabólico.
- En las variables bioquímicas los niveles de HDL (33.88 ± 11.54 vs 49.93 ± 18.95) y creatinina (0.66 ± 0.455 vs 0.69 ± 0.20) son menores en las personas con síndrome metabólico en comparación con las personas sin síndrome metabólico.

6. SCORE DE RIESGO

La presencia de los polimorfismos *PCSK1* (rs6232) y *ADIPOQ* (rs17300539) puede desarrollar obesidad en 1.223 veces sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p > 0.05$; IC 95% 0.815-1.833).

XI. PERSPECTIVAS FUTURAS

Como perspectiva futura para esta misma línea de investigación, llegamos a la conclusión que es fundamental comprender las variantes que pueden afectar a nuestra población para desarrollar determinadas enfermedades. Esto nos permite aumentar nuestro conocimiento mediante la investigación de otras variantes y otras enfermedades, lo que a su vez nos permite desarrollar planes de prevención más

específicos para la población que está en mayor riesgo y reducir la prevalencia de estas enfermedades.

IMPACTO DEL ESTUDIO

El presente estudio es el primero en evaluar la asociación del desarrollo de obesidad, síndrome metabólico y parámetros antropométricos y bioquímicos con los polimorfismos rs6232 del gen *PCSK1* y rs17300539 del gen *ADIPOQ* en población sinaloense.

XII. REFERENCIAS

- Achari, A. E., & Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1321. doi: 10.3390/ijms18061321
- Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., . . . Murray, C. J. L. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*, 377(1), 13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362
- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., . . . Smith Jr, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
- Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, 15(7), 539-553.
- Álvarez-Dongo, D., Sánchez-Abanto, J., Gómez-Guizado, G., & Tarqui-Mamani, C. (2012). Sobrepeso y obesidad: prevalencia y determinantes sociales del exceso de peso en la población peruana (2009-2010). *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 29, 303-313.
- Alvero-Cruz, J., Gómez, L. C., Ronconi, M., Vázquez, R. F., & i Manzanido, J. P. (2011). La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización. *Revista Andaluza de medicina del deporte*, 4(4), 167-174.
- Apovian, C. M. (2016). Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*, 22(7 Suppl), s176-185.
- Ascaso, J. F., González-Santos, P., Hernández Mijares, A., Mangas, A., Masana, L., Millan, J., . . . Zúñiga, M. (2006). Diagnóstico de síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 18(6), 244-260. doi: 10.1016/S0214-9168(06)73697-X
- Balkau, B. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet. Med.*, 16, 442-443.
- Barquera, S. (2023). Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Publica Mex*, 65(suplemento 1).
- Barquera, S., Hernández-Barrera, L., Trejo-Valdivia, B., Shamah, T., Campos-Nonato, I., & Rivera-Dommarco, J. (2020). [Obesity in Mexico, prevalence and trends in adults. Ensanut 2018-19.]. *Salud Publica Mex*, 62(6), 682-692. doi: 10.21149/11630

- Benzinou, M., Creemers, J. W., Choquet, H., Lobbens, S., Dina, C., Durand, E., . . . Heude, B. (2008). Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nature genetics*, *40*(8), 943-945.
- Bush, W. S., & Moore, J. H. (2012). Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS computational biology*, *8*(12), e1002822.
- Butte, N. F., Comuzzie, A. G., Cole, S. A., Mehta, N. R., Cai, G., Tejero, M., . . . Smith, E. O. (2005). Quantitative genetic analysis of the metabolic syndrome in Hispanic children. *Pediatr Res*, *58*(6), 1243-1248. doi: 10.1203/01.pdr.0000185272.46705.18
- Campos-Nonato, I., Galván-Valencia, Ó., Hernández-Barrera, L., Oviedo-Solís, C., & Barquera, S. (2023). Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Publica Mex*, 1-10.
- Caratachea, M. A. C. (2007). *Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones*.
- Ciangura, C., Carette, C., Faucher, P., Czernichow, S., & Oppert, J.-M. (2017). Obesidad del adulto. *EMC-Tratado de medicina*, *21*(2), 1-10.
- Corella, D., Coltell, Ó., & Ordovás, J. M. (2016). *Genética y epigenética de la obesidad*. Paper presented at the Anales de la real academia nacional de farmacia.
- Creemers, J. W., Choquet, H., Stijnen, P., Vatin, V., Pigeyre, M., Beckers, S., . . . Meyre, D. (2012). Heterozygous mutations causing partial prohormone convertase 1 deficiency contribute to human obesity. *Diabetes*, *61*(2), 383-390. doi: 10.2337/db11-0305
- Chang, Y. C., Chiu, Y. F., Shih, K. C., Lin, M. W., Sheu, W. H. H., Donlon, T., . . . Li, H. Y. (2010). Common PCSK1 haplotypes are associated with obesity in the Chinese population. *Obesity*, *18*(7), 1404-1409.
- Choquet, H., Kasberger, J., Hamidovic, A., & Jorgenson, E. (2013). Contribution of common PCSK1 genetic variants to obesity in 8,359 subjects from multi-ethnic American population. *PLOS ONE*, *8*(2), e57857. doi: 10.1371/journal.pone.0057857
- Dávila-Torres, J., González-Izquierdo, J. J., & Barrera-Cruz, A. (2015). [Obesity in Mexico]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, *53*(2), 240-249.
- Delanaye, P., Cavalier, E., & Pottel, H. (2017). Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*, *136*(4), 302-308. doi: 10.1159/000469669
- Dlouhá, D., & Hubáček, J. A. (2012). [FTO gene and his role in genetic determination of obesity]. *Vnitr Lek*, *58*(3), 208-215.
- Escudero, C. P., Fernández, S. P., Bautista, L. R., Cruz, B. M., & García, F. G. (2018). Calidad de sueño, índice de masa corporal y estrés en trabajadores universitarios. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, *18*(1).
- Expert Panel on Detection, E. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *Jama*, *285*(19), 2486-2497.
- Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M., Allam, S., Bou Zerdan, M., Bouferraa, Y., & Assi, H. I. (2022). Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *International journal of molecular sciences*, *23*(2), 786.

- Frigolet, M. E., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2020). Los colores del tejido adiposo. *Gaceta médica de México*, 156(2), 143-150.
- Gjesing, A. P., Vestmar, M. A., Jørgensen, T., Heni, M., Holst, J. J., Witte, D. R., . . . Pedersen, O. (2011). The Effect of PCSK1 Variants on Waist, Waist-Hip Ratio and Glucose Metabolism Is Modified by Sex and Glucose Tolerance Status. *PLOS ONE*, 6(9), e23907. doi: 10.1371/journal.pone.0023907
- Gómez-Cabello, A., Vicente Rodríguez, G., Vila-Maldonado, S., Casajús, J., & Ara, I. (2012). Envejecimiento y composición corporal: la obesidad sarcopénica en España. *Nutrición Hospitalaria*, 27(1), 22-30.
- González Jiménez, E. (2011). Genes y obesidad: una relación de causa-consecuencia. *Endocrinología y Nutrición*, 58(9), 492-496. doi: 10.1016/j.endonu.2011.06.004
- Goyenechea, E., Collins, L. J., Parra, D., Abete, I., Crujeiras, A. B., O'Dell, S. D., & Martínez, J. A. (2009). The - 11391 G/A polymorphism of the adiponectin gene promoter is associated with metabolic syndrome traits and the outcome of an energy-restricted diet in obese subjects. *Horm Metab Res*, 41(1), 55-61. doi: 10.1055/s-0028-1087204
- Grundey, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., . . . Smith Jr, S. C. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*, 112(17), 2735-2752.
- Hotta, K., Nakamura, M., Nakamura, T., Matsuo, T., Nakata, Y., Kamohara, S., . . . Nakamura, Y. (2009). Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population. *J Hum Genet*, 54(12), 727-731. doi: 10.1038/jhg.2009.106
- Hsiao, T. J., Hwang, Y., Chang, H. M., & Lin, E. (2014). Association of the rs6235 variant in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1) gene with obesity and related traits in a Taiwanese population. *Gene*, 533(1), 32-37. doi: 10.1016/j.gene.2013.10.016
- Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*, 19, 333-341.
- Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., . . . Tomaselli, G. F. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*, 129(25 Suppl 2), S102-138. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
- Karimi, H., Nezhadali, M., Hedayati, M., Mahdavi, M., & Sheikholeslami, S. (2020). The impact of adiponectin gene polymorphisms on the insulin resistance index in patients with diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes. *International Journal of Diabetes and Metabolism*, 25(3-4), 106-112.
- Kasim, N. B., Huri, H. Z., Vethakkan, S. R., Ibrahim, L., & Abdullah, B. M. (2016). Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in uncontrolled Type 2 diabetes mellitus. *Biomark Med*, 10(4), 403-415. doi: 10.2217/bmm-2015-0037

- Kaufer-Horwitz, M., & Pérez Hernández, J. F. (2022). La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter disciplina*, 10(26), 147-175.
- Kilpeläinen, T. O., Bingham, S. A., Khaw, K. T., Wareham, N. J., & Loos, R. J. (2009). Association of variants in the PCSK1 gene with obesity in the EPIC-Norfolk study. *Human molecular genetics*, 18(18), 3496-3501. doi: 10.1093/hmg/ddp280
- Koenen, M., Hill, M. A., Cohen, P., & Sowers, J. R. (2021). Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res*, 128(7), 951-968. doi: 10.1161/circresaha.121.318093
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., . . . Pirllich, M. (2004). Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition*, 23(5), 1226-1243.
- Laclaustra Gimeno, M., Bergua Martínez, C., Pascual Calleja, I., & Casasnovas Lenguas, J. A. (2005). Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Revista Española de Cardiología*, 5, 3D-10D. doi: 10.1016/S1131-3587(05)74114-5
- Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978
- Lizarzaburu Robles, J. C. (2013). Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *Anales de la Facultad de Medicina*, 74, 315-320.
- Löffler, D., Behrendt, S., Creemers, J. W. M., Klammt, J., Aust, G., Stanik, J., . . . Körner, A. (2016). Functional and clinical relevance of novel and known PCSK1 variants for childhood obesity and glucose metabolism. *Molecular metabolism*, 6(3), 295-305. doi: 10.1016/j.molmet.2016.12.002
- Longhi, S., & Radetti, G. (2013). Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 5 Suppl 1(Suppl 1), 40-44. doi: 10.4274/jcrpe.856
- Lopera, D. T., & Restrepo, M. (2014). Aspectos psicológicos de la obesidad en adultos. *Revista de Psicología:(Universidad de Antioquía)*, 6(1), 91-112.
- López, R. O. C., Ontiveros, V. J. S., Galarza, B. A. A., Anaya, M. A., Loyola, T. G. G., Muñoz, W. G., . . . Celis, U. M. Asociación de variantes genéticas de MC4R, PCSK1 y POMC a obesidad.
- Lu, J.-f., Zhou, Y., Huang, G.-h., Jiang, H.-x., Hu, B.-l., & Qin, S.-y. (2014). Association of ADIPOQ polymorphisms with obesity risk: A meta-analysis. *Human Immunology*, 75(10), 1062-1068. doi: https://doi.org/10.1016/j.humimm.2014.09.004
- Madrigal, J. C., & Correa, S. M. L. (2008). El síndrome metabólico en México. *Medicina interna de México*, 24(4), 251-261.
- Manuel Moreno, G. (2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(2), 124-128. doi: 10.1016/S0716-8640(12)70288-2
- Martínez-Hernández, J. E., Suárez-Cuenca, J. A., Martínez-Meraz, M., López-Rivera, I. M., de Vaca, R. P.-C., Mondragón-Terán, P., & Alcaraz-Estrada, S. L. (2019). Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2. *Medicina interna de México*, 35(3), 389-396.
- Martínez-Moyá, M., Navarrete-Muñoz, E. M., de la Hera, M. G., Giménez-Monzo, D., González-Palacios, S., Valera-Gran, D., . . . Vioque, J. (2014). Asociación entre horas de televisión, actividad física, horas de sueño y exceso de peso en población adulta joven. *Gaceta Sanitaria*, 28(3), 203-208.

- Martínez Gárate, I., Valdés del Olmo, L., Bayona González, A., & Martínez Castellanos, J. A. (2021). Relación entre la obesidad y el estrés laboral: una revisión sistemática. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 67(263), 112-127.
- Martinez, J. A., Moreno-Aliaga, M. J., Marques-Lopes, I., & Marti, A. (2002). Causas de obesidad.
- Martínez, J. A., Moreno-Aliaga, M. J., Marques-Lopes, I., & Marti, A. (2002). Causas de obesidad.
- Mayoral, L. P., Andrade, G. M., Mayoral, E. P., Huerta, T. H., Canseco, S. P., Rodal Canales, F. J., . . . Perez-Campos, E. (2020). Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*, 151(1), 11-21. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1768_17
- McCracken, E., Monaghan, M., & Sreenivasan, S. (2018). Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*, 36(1), 14-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>
- Morales, E. V., Ramos, Z. G. C., Rico, J. A., Ledezma, J. C. R., Ramírez, L. A. R., & Moreno, E. R. (2019). Sedentarismo, alimentación, obesidad, consumo de alcohol y tabaco como factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2. *Journal of Negative & no Positive Results*, 4(10), 1011-1021.
- Morandi, A., Maffei, C., Lobbens, S., Bouatia-Naji, N., Heude, B., Pinelli, L., . . . Froguel, P. (2010). Early detrimental metabolic outcomes of rs17300539-A allele of ADIPOQ gene despite higher adiponectinemia. *Obesity (Silver Spring)*, 18(7), 1469-1473. doi: 10.1038/oby.2009.403
- Moreno González, M. I. (2010). Circunferencia de cintura: una medición importante y útil del riesgo cardiometabólico. *Revista chilena de cardiología*, 29(1), 85-87.
- Muñoz-Yáñez, C., Pérez-Morales, R., Moreno-Macías, H., Calleros-Rincón, E., Ballesteros, G., González, R. A., & Espinosa, J. (2016). Polymorphisms FTO rs9939609, PPARG rs1801282 and ADIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. *Genetics and molecular biology*, 39(4), 547-553. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2015-0267
- Nead, K. T., Li, A., Wehner, M. R., Neupane, B., Gustafsson, S., Butterworth, A., . . . Meyre, D. (2015). Contribution of common non-synonymous variants in PCSK1 to body mass index variation and risk of obesity: a systematic review and meta-analysis with evidence from up to 331 175 individuals. *Human molecular genetics*, 24(12), 3582-3594. doi: 10.1093/hmg/ddv097
- Nead, K. T., Li, A., Wehner, M. R., Neupane, B., Gustafsson, S., Butterworth, A., . . . Meyre, D. (2015). Contribution of common non-synonymous variants in PCSK1 to body mass index variation and risk of obesity: a systematic review and meta-analysis with evidence from up to 331 175 individuals. *Human molecular genetics*, 24(12), 3582-3594. doi: 10.1093/hmg/ddv097
- Nguyen, N. T., Magno, C. P., Lane, K. T., Hinojosa, M. W., & Lane, J. S. (2008). Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*, 207(6), 928-934. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.022

- OMS. (2021). Obesidad y sobrepeso. from <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
- Oviedo, G., Morón de Salim, A., & Solano, L. (2006). Indicadores antropométricos de obesidad y su relación con la enfermedad isquémica coronaria. *Nutrición Hospitalaria*, 21, 694-698.
- Perea-Martínez, A., López-Navarrete, G. E., Padrón-Martínez, M., Lara-Campos, A. G., Santamaría-Arza, C., Ynga-Durand, M. A., . . . Ballesteros-del Olmo, J. C. (2014). Evaluación, diagnóstico, tratamiento y oportunidades de prevención de la obesidad. *Acta pediátrica de México*, 35, 316-337.
- Reséndiz Barragán, A. M., Hernández Altamirano, S. V., Sierra Murguía, M. A., & Torres Tamayo, M. (2015). Hábitos de alimentación de pacientes con obesidad severa. *Nutrición Hospitalaria*, 31(2), 672-681.
- Rochlani, Y., Pothineni, N. V., Kovelamudi, S., & Mehta, J. L. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 11(8), 215-225. doi: 10.1177/1753944717711379
- Rojas, A. C. (2016, 22 de junio). Estudio de asociación del genoma completo (GWAS). *Conogasi.org*.
- Rosales Ricardo, Y. (2012). Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos: una revisión. *Nutrición Hospitalaria*, 27, 1803-1809.
- Saklayen, M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*, 20(2), 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z
- Salas-Salvadó, J., Rubio, M. A., Barbany, M., Moreno, B., & de la Seedo*, G. C. (2007). Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Medicina Clínica*, 128(5), 184-196. doi: 10.1016/S0025-7753(07)72531-9
- Samson, S. L., & Garber, A. J. (2014). Metabolic Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 1-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>
- Sánchez-Iglesias, A., Fernández-Lucas, M., & Teruel, J. L. (2012). Fundamentos eléctricos de la bioimpedancia. *Nefrología (Madrid)*, 32(2), 133-135.
- Sánchez Jaeger, A., & Barón, M. A. (2009). *Uso de la bioimpedancia eléctrica para la estimación de la composición corporal en niños y adolescentes*. Paper presented at the Anales Venezolanos de Nutrición.
- Schnell, M., Dominguez, Z. A., & Carrera, C. (2007). Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del Síndrome Metabólico. *Anales Venezolanos de Nutrición*, 20, 92-98.
- Seidah, N. G. (2011). The proprotein convertases, 20 years later. *Proprotein Convertases*, 23-57.
- Seidah, N. G., & Prat, A. (2012). The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. *Nature reviews Drug discovery*, 11(5), 367-383.
- Shamah-Levy, T., Romero-Martínez, M., Barrientos-Gutiérrez, T., Cuevas-Nasu, L., Bautista-Arredondo, S., Colchero, M., . . . Alpuche-Arana, C. (2021). Encuesta nacional de salud y nutrición 2020 sobre Covid-19. *Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública*, 135-152.

- Shen, W., Wang, Z., Punyanita, M., Lei, J., Sinav, A., Kral, J. G., . . . Heymsfield, S. B. (2003). Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res*, *11*(1), 5-16. doi: 10.1038/oby.2003.3
- Sirois, F., Kaefer, N., Currie, K. A., Chrétien, M., Nkongolo, K. K., & Mbikay, M. (2012). Allelic clustering and ancestry-dependent frequencies of rs6232, rs6234, and rs6235 PCSK1 SNPs in a Northern Ontario population sample. *Journal of community genetics*, *3*(4), 319-322. doi: 10.1007/s12687-012-0081-5
- Stijnen, P., Tuand, K., Varga, T. V., Franks, P. W., Aertgeerts, B., & Creemers, J. W. M. (2014). The Association of Common Variants in PCSK1 With Obesity: A HuGE Review and Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*, *180*(11), 1051-1065. doi: 10.1093/aje/kwu237
- Suárez-Carmona, W., Sánchez-Oliver, A. J., & González-Jurado, J. A. (2017). Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Revista chilena de nutrición*, *44*, 226-233.
- Suh, Y., & Vijg, J. (2005). SNP discovery in associating genetic variation with human disease phenotypes. *Mutat Res*, *573*(1-2), 41-53. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2005.01.005
- Tchkonina, T., Thomou, T., Zhu, Y., Karagiannides, I., Pothoulakis, C., Jensen, M. D., & Kirkland, J. L. (2013). Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab*, *17*(5), 644-656. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.008
- Tejero, E. d. C. Q., León, R. G., Javier, F. d. P. G., & Sastré, A. J. (2015). Correlación de sobrepeso y obesidad con la presión arterial en adultos mayores en una unidad de primer nivel en Tabasco. *Horizonte sanitario*, *14*(1), 7-13.
- Tejero, M. E. (2008a). Genética de la obesidad. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, *65*, 441-450.
- Tejero, M. E. (2008b). Genetics of obesity. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, *65*(6), 441-450.
- Temporelli, K. L., & Viego, V. N. (2016). Condicionantes socioeconómicos y obesidad en adultos: evidencia basada en regresiones por cuantiles y datos de panel. *Revista de Salud Pública*, *18*, 516-529.
- Varela-Moreiras, G., Alguacil Merino, L. F., Alonso Aperte, E., Aranceta Bartrina, J., Ávila Torres, J. M., Aznar Laín, S., . . . Delgado Rubio, A. (2013). Obesidad y sedentarismo en el siglo XXI: ¿ qué se puede y se debe hacer? *Nutrición Hospitalaria*, *28*, 1-12.
- Varela-Moreiras, G., Alguacil Merino, L. F., Alonso Aperte, E., Aranceta Bartrina, J., Ávila Torres, J. M., Aznar Laín, S., . . . Zamora Navarro, S. (2013). Obesity and sedentarism in the 21st century: what can be done and what must be done? *Nutrición Hospitalaria*, *28*, 1-12.
- Velásquez, E., Páez, M. C., & Acosta, E. (2015). Circunferencia de cintura, perfil de lípidos y riesgo cardiovascular en adolescentes. *Salus*, *19*(2), 31-36.
- Verhaegen, A. A., & Van Gaal, L. F. (2017). Drug-induced obesity and its metabolic consequences: a review with a focus on mechanisms and possible therapeutic options. *Journal of endocrinological investigation*, *40*, 1165-1174.

- Villalobos-Comparán, M., Villamil-Ramírez, H., Villarreal-Molina, T., Larrieta-Carrasco, E., León-Mimila, P., Romero-Hidalgo, S., . . . Canizales-Quinteros, S. (2012). PCSK1 rs6232 is associated with childhood and adult class III obesity in the Mexican population. *PLOS ONE*, 7(6), e39037. doi: 10.1371/journal.pone.0039037
- Villalobos-Comparán, M., Villamil-Ramírez, H., Villarreal-Molina, T., Larrieta-Carrasco, E., León-Mimila, P., Romero-Hidalgo, S., . . . Canizales-Quinteros, S. (2012). PCSK1 rs6232 is associated with childhood and adult class III obesity in the Mexican population. *PLOS ONE*, 7(6), e39037-e39037. doi: 10.1371/journal.pone.0039037
- Viso, M., Porrello, B., Rauseo, D., Reverón, D., Rivas, B., Galdona, E., . . . Callegari, C. (2013). Adiponectina y su relación con obesidad, insulinoresistencia y síndrome metabólico en adultos de la cohorte cdc de canarias en Venezuela. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 11, 76-86.
- Whitlock, G., Lewington, S., Sherliker, P., Clarke, R., Emberson, J., Halsey, J., . . . Peto, R. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 373(9669), 1083-1096. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60318-4
- Wigginton, J. E., Cutler, D. J., & Abecasis, G. R. (2005). A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *The American Journal of Human Genetics*, 76(5), 887-893.
- Yang, W. S., & Chuang, L. M. (2006). Human genetics of adiponectin in the metabolic syndrome. *J Mol Med (Berl)*, 84(2), 112-121. doi: 10.1007/s00109-005-0011-7
- Zhang, L., Zhang, W. H., Zhang, L., & Wang, P. Y. (2011). Prevalence of overweight/obesity and its associations with hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome: a survey in the suburban area of Beijing, 2007. *Obes Facts*, 4(4), 284-289. doi: 10.1159/000331014
- Zhu, J., Zhang, Y., Wu, Y., Xiang, Y., Tong, X., Yu, Y., . . . Zhao, Q. (2022). Obesity and Dyslipidemia in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study in Shanghai, China. *14*(11). doi: 10.3390/nu14112321

ANEXOS

INFRAESTRUCTURA

A. Cuestionario de datos generales

- Historia clínica completa.
- Carta de consentimiento informado para toma de muestra sanguínea periférica.

B. Para extracción de sangre venosa

- Tubos para recolección de sangre (BD Vacutainer, morados y amarillos).
- Agujas para recolección de sangre. (BD Vacutainer).
- Torundas.
- Recipiente RPBI.

C. Para medidas antropométricas

- Talla (metros): estadiómetro SECA 206.
- Peso (kilogramos): báscula profesional electrónica digital SECA robusta 813.
- Circunferencia de cintura (centímetros): cinta metálica para circunferencias Lufkin.
- Circunferencia de cadera (centímetros): cinta metálica para circunferencias Lufkin.
- IMC: $IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$
- Baumanómetro digital OMRON.
- Glucómetro digital Accu-Check.

D. Para bioimpedancia

- RJL.
- Cama para realizar RJL.
- Electrodo.
- Tantita

ABREVIATURAS

AACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, por sus siglas en inglés)

ADIPOQ: Adiponectina

AGL: Ácidos grasos libres

AHA: Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés American Heart Association)

ATP III: Panel III de Tratamiento para Adultos (ATP III, por sus siglas en inglés)

DMT2: Diabetes Mellitus tipo 2

EGF: Factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés)

EGIR: Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR, por sus siglas en inglés)

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

GWAS: Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS, por sus siglas en inglés Genome-Wide Association Studies)

GWLS: Estudios de Ligamiento de Todo el Genoma (GWLS, por sus siglas en inglés Genome-Wide Linkage Scans)

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HUGO: Comité de Nomenclatura Genética (HUGO Gene Nomenclature Committee, en inglés)

IDF: Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés International Diabetes Federation)

IMC: Índice de masa corporal

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

NASH: Esteatohepatitis no alcohólica

NCEP: Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés)

NHLBI: Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI, por sus siglas en inglés).

OECD: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD, por sus siglas en inglés Organisation for Economic Cooperation and Development)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PC: Proproteínas convertasas

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés polymerase chain reaction)

PCSK1: Gen de la subtilisina y proproteína convertasas similares a la kexina, tipo 1

Rx: Reacción

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés Single Nucleotide Polymorphism)

SxMet: Síndrome metabólico

TG: Triacilglicéridos



**Análisis de polimorfismos en genes asociados a
obesidad y diabetes en adultos**



Cuestionario de recolección de datos

Fecha: ___/___/___			Pariente:			Numero:						
Fecha nacimiento ___/___/___			Edad			Estado civil		Ocupación:				
Nombre:						Teléfono						
Domicilio:						E-mail						
Lugar de nacimiento:						Lengua:						
ANTROPOMETRIA												
Peso	Talla	IMC	Muñeca	Cintura	Cadera	Índice C/C	Sistólica	Diastólica	Resisten	Reactancia		
kg	cm		cm	cm	cm							
ESTUDIOS DE LABORATORIO										FECHA:		
TG	CT	HDL	LDL	GLU	Cr	AU	INS	H B A 1	HOMA	ApoA1	ApoB	Alelo ABC A1
CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTOS												
1. Nunca o menos de una vez a la semana						5. 5-6 veces a la semana						
2. Una vez a la semana						6. Una vez al día						
3. 1-2 veces a la semana						7. 2-3 veces al día						
4. 3-4 veces a la semana						8. Más de 3 veces al día						
Jugos de frutas, Fruta fresca						/						
Verduras de hoja verde						Café, té, atole						
Arroz, pastas, pan						Gelatina, nieve ó helado, flan						
Cereal, tortilla de trigo, tortilla de maíz						Refrescos						
Pan de dulce, galletas						Chocolate, pasteles, golosinas, azúcar						
Carne de cerdo, vísceras						Alimentos fritos, empanizados, capeados						
Huevos, leguminosas						Zanahoria, chayote, papa						
Queso, pollo, res						Aceite, mantequilla, crema o aderezos						
Mariscos, pescados						Comida rápida (pizza, hamburguesa, hotdog)						
Leche, yogurt						Cacahuates, nueces, pistaches						
CANTIDAD Y TIPO DE ALIMENTOS QUE CONSUME EN UN DÍA NORMAL												
LUGAR												
DESAYUNO Hora: _____												
COLACIÓN Hora: _____												
COMIDA Hora: _____												
COLACIÓN Hora: _____												



Análisis de polimorfismos en genes asociados a obesidad y diabetes en adultos



CENA Hora: _____											
CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL											
¿Actualmente fuma?	Sí (1) NUNCA (0) _____ No (2)										
¿Cuántos cigarrillos fuma (fumaba) y con qué frecuencia?	Diario (1) Semanal (2) Mensual (3) Ocasional(4)	Frecuencia _____ Cantidad _____									
¿Durante cuánto tiempo ha fumado regularmente?	Menos de un mes (0)	Años _____									
¿Actualmente toma alcohol?	Nunca (0) Sí (1) No (2)	Frecuencia _____ Cantidad _____									
Aproximadamente, ¿cuántas copas toma (tomaba), con qué frecuencia, durante cuánto tiempo?	Diario (1) Semanal (2) Mensual (3) Ocasional (4)	Frecuencia _____ Cantidad _____ Meses _____ Años _____									
ACTIVIDAD FÍSICA Sí NO		¿Cuál?									
# VECES A LA SEMANA		¿Tiene alguna incapacidad para moverse?									
DURACIÓN											
CUESTIONARIO ESTATUS SOCIOECONÓMICO											
Ocupación: _____											
Ingreso promedio: \$ _____ Mensual	Escolaridad:	Primaria _____ Secundaria _____ Preparatoria _____ Comercial _____ Profesional _____ Postgrado _____ Ninguna _____									
Medio de transporte: Camión _____ Auto Particular _____ Otro _____											
Vivienda: Tipo de vivienda: Propia _____ Rentada _____ Prestada _____ OTRO _____											
Material del piso de la casa _____		Agua entubada _____									
Posesión de refrigerador _____ lavadora _____ estufa _____											
# de aparatos eléctricos: radio _____ televisión _____ videograbadora _____ teléfono _____ computadora _____											
ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES											
	¿Vive? (Sí/No)	Edad (años)	Causa	Diabetes (Sí/no)	Cardiop atía (Sí/no)	Nefropatía diabética (Sí/no)	Dislipid emias (Sí/no)	Obesidad (Sí/No)	Lugar de nacimiento	Escolari dad.	Lengua
Padre											
Abuelo P.											
Abuela P.											
Madre											
Abuelo M.											
Abuela M.											



Análisis de polimorfismos en genes asociados a obesidad y diabetes en adultos



	Colesterol LDL	SÍ	NO	Concentración	mg/dl
¿Recibe algún tratamiento hipolipemiante?		SÍ	NO	OTROS MEDICAMENTOS	
Estatinas (1) Fibratos (2) Estatina + Fibratos (3) Acido nicotínico (4) Resinas (5)					

Presenta alguno de los siguientes síntomas			PADECE ALGUNA OTRA (S) ENFERMEDAD (ES)
	SÍ	NO	
1. Dolor ardoroso en miembros inferiores			
2. Parestesias (hormigueo)			
3. Calambres			
4. Diarrea sin causa aparente			
5. Úlceras en pies			
6. Callosidades en pies			
7. Micosis en pies			
8. Mareo al cambio de posición			
9. Palpitaciones			
10. Disuria (dificultad para orinar)			
11. Orina espumosa			
12. Aumento reciente en cifras de presión arterial			
13. Edema palpebral matutino (acumulo de liquido en parpados)			
14. Disminución de la agudeza visual			
15. Dolor en tórax en relación a esfuerzos			
16. Disnea de esfuerzo (dificultad para respirar)			
17. Alteraciones transitorias en sensibilidad o fuerza en miembros inferiores.			
18. Diaforesis nocturna (sudoración anormal)			
19. ¿Ha sufrido un infarto al miocardio?			
20. ¿Ha sufrido una embolia?			
21. Anormalidades en el electrocardiograma			
ENTREVISTADOR:			



**Análisis de polimorfismos en genes asociados a
obesidad y diabetes en adultos**



CARTA DE CONSENTIMIENTO DE USO DE INFORMACION GENERICA

Yo _____ con No. De registro _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el proyecto para estudiar los genes relacionados con los polimorfismos genéticos en sujetos con obesidad y su asociación con diabetes en Sinaloa, que se llevará a cabo en la Unidad de Investigación en el Departamento de Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la UAS. También es de mi conocimiento que puedo retirarme de este estudio en cualquier momento si así lo deseo. En caso de que decidiera retirarme, la atención que recibo como paciente no se verá afectada.

Entiendo que la muestra de sangre que done para el proyecto servirá para estudiar los genes que pudieran estar relacionados con la obesidad y co-morbilidades relacionadas. Se me ha explicado que esto **no** representa un riesgo adicional para mi salud. También se me ha explicado que en el futuro, este estudio podría ayudar a identificar posibles blancos terapéuticos para prevenir o mejorar la calidad de vida de pacientes con obesidad y diabetes.

Estoy consciente de que los resultados de la investigación son confidenciales y que se contestarán todas las dudas que pueda tener sobre el estudio.

Acepto donar 15 ml de sangre periférica. Sí
 No

Firma de Paciente o Tutor (en caso de menor de edad)

Firma del Investigador _____

Testigo 1 (Firma) _____

Testigo 2 (Firma) _____

Culiacán, Sin a _____ del mes _____ del año _____.



**Análisis de polimorfismos en genes asociados a
obesidad y diabetes en adultos**



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Yo _____ con No. De registro _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el proyecto para realización de encuesta, así como la toma de muestra y medidas antropométricas. También es de mi conocimiento que puedo retirarme de este estudio en cualquier momento si así lo deseo. En caso de que decidiera retirarme, la atención que recibo como paciente no se verá afectada.

Entiendo que la información obtenida será realizada para estudios de investigación, que en un futuro podrán servir para el manejo de la enfermedad que se están estudiando.

Estoy consciente de que los resultados de la investigación son confidenciales y que se contestarán todas las dudas que pueda tener sobre el estudio.

Firma de Paciente o Tutor (en caso de menor de edad)

Firma del Investigador _____

Testigo 1 (Firma) _____

Testigo 2 (Firma) _____

Culiacán, Sin a _____ del mes _____ del año _____.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA O ACADÉMICA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
FACULTAD DE MEDICINA



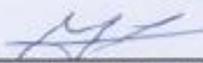
Otorga la presente

CONSTANCIA

A: MTE. Maria Shaamira Vega Escarrega

Por haber participado con el seminario de investigación biomédica "Identificación de polimorfismos de los genes PCSK1(rs6235) y ADIPOQ (rs17300539) en pacientes con obesidad y su asociación con síndrome metabólico en población adulta de Sinaloa" durante la Jornada Universitaria del Conocimiento UAS 2022 en el auditorio Héctor Melesio Cuén Ojeda dentro de las instalaciones del campus Dr. José Narro Robles de la Facultad de Medicina UAS.

"Sursum Versus"
Culiacán de Rosales, Sinaloa, noviembre del 2022.


Dr. Luis Alberto González García
Director



Universidad Autónoma
de Sinaloa
FACULTAD DE MEDICINA


Dr. Josué Camberos Barraza
Secretario Académico



JORNADA UNIVERSITARIA DEL
CONOCIMIENTO
UAS - 2022
CIENCIA Y **VINCULACIÓN COMUNITARIA**