

Influencia genética en la obesidad: más que malos hábitos en la población mexicana

Ulisses Moreno-Celis,*¹ Adriana Aguilar-Galarza¹ y Teresa García-Gasca¹

Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro, Querétaro México

Resumen

El presente trabajo aborda la influencia genética en la obesidad en la población mexicana, destacando que esta condición es resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Se identifican variantes genéticas específicas que no solo predisponen a la obesidad, sino que también pueden ofrecer protección contra ella. Este conocimiento es crucial para el desarrollo de estrategias de medicina y nutrición personalizadas que adapten las intervenciones de salud a las características genéticas individuales de los pacientes, para mejorar así la eficacia de la prevención y tratamiento de la obesidad. A pesar del prometedor potencial de la medicina y nutrición personalizadas, se reconocen desafíos significativos, como la variabilidad genética en la población mexicana, la infraestructura necesaria para integrar los datos genéticos en la práctica clínica y las consideraciones éticas en el manejo de esta información. Es importante destacar la necesidad de investigaciones futuras que profundicen en la relación entre genética y obesidad, y consideren también los factores ambientales. De la misma forma, se sugiere que la integración de estos hallazgos en las políticas de salud pública podría ofrecer enfoques más específicos y efectivos para combatir la obesidad en México, contribuyendo de manera significativa a la mejora de la salud en la población.

PALABRAS CLAVE: Genética. Población mexicana. Polimorfismo. Obesidad. Variante genética.

Genetic influence on obesity: beyond bad habits in the Mexican population

Abstract

This paper addresses the genetic influence on obesity within the Mexican population, highlighting that this condition is the result of a complex interaction between genetic and environmental factors. Specific genetic variants are identified that not only predispose to obesity but may also offer protection against it. This knowledge is crucial for the development of personalized medicine and nutrition strategies that adapt health interventions to the individual genetic characteristics of patients, thus improving the effectiveness in the prevention and treatment of obesity. Despite the promising potential of personalized medicine and nutrition, the study recognizes significant challenges, such as genetic variability within the Mexican population, the infrastructure necessary to integrate genetic data into clinical practice, and ethical considerations in the management of this information. It is important to highlight the need for future research that delves deeper into the relationship between genetics and obesity, also considering environmental factors. Likewise, it is suggested that the integration of these findings into public health policies could offer more specific and effective approaches to combat obesity in Mexico, contributing significantly to improving health in the population.

KEYWORDS: Genetics. Mexican population. Polymorphism. Obesity. Genetic variant.

*Correspondencia:

Ulisses Moreno-Celis
E-mail: ulisses.moreno@uaq.mx

Fecha de recepción: 03-09-2024

Fecha de aceptación: 24-10-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000304

Gac Med Mex. 2025;161:89-98

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El término obesidad fue acuñado durante el siglo xvii para referirse a un gran volumen corporal y fue considerado un problema de salud durante el siglo xix.¹ Actualmente es el punto central de la llamada transición epidemiológica mundial, ya que la obesidad es una de las enfermedades más prevalentes en el planeta, que se acompaña de enfermedades graves como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer.² Tan solo en 2014, 39 % de la población mundial tenía sobrepeso y 13 %, obesidad; las estimaciones indican que para 2030, más de 40 % de la población padecerá sobrepeso y más de 20 % presentará obesidad, lo que causa una gran preocupación.³

La obesidad es una enfermedad de origen multifactorial que se caracteriza no solo por la acumulación excesiva de grasa corporal,⁴ sino también por un depósito de lípidos ectópicos en órganos como hígado, músculo, corazón, cerebro y páncreas, generando atrofia y disfunción orgánica, lo que puede considerarse como lipotoxicidad,^{5,6} la cual a su vez genera numerosas alteraciones metabólicas que se pueden manifestar como hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y dislipidemias, las cuales conllevan a patologías complejas como las mencionadas.^{7,8}

La obesidad es generada por diferentes circunstancias que predisponen su prevalencia, así como sus comorbilidades;⁹ en la actualidad no existe un diagnóstico unificado para la obesidad.^{10,11} Los factores más importantes en su desarrollo es el ambiente en el que se desenvuelve el individuo (ambiente obeso-génico), el estilo de vida sedentario, el consumo de alimentos de alta densidad energética y, además, la dinámica de activación y represión genética, en la cual las variaciones genéticas individuales y poblacionales cobran gran relevancia.^{9,12}

Investigaciones en diversas poblaciones han demostrado la importancia del componente genético en la obesidad, tal sucede en estudios en gemelos en los que se revela que hasta 80 % de las variaciones del índice de masa corporal (IMC) se asocia al componente genético;¹³ de la misma forma, se ha observado que los niños adoptados tienen más alteraciones del IMC relacionadas con las de sus padres biológicos, con una influencia del componente hereditario hasta en 63 % y el ambiental en 31 %. Curiosamente, los análisis que utilizan polimorfismos

de nucleótido único (SNP) solo han logrado atribuir 3 % de la influencia genética en la variación del IMC.¹⁴

De la misma forma, se ha observado que aproximadamente 5 % de los casos de obesidad en el mundo se atribuye a genes individuales (obesidad monogénica) y que existen variaciones en distintas poblaciones; los genes más afectados son el gen de la leptina (LEP), el receptor de leptina (LEPR), la proopiomelanocortina y el receptor de melanocortina 4 (MC4R).¹⁵⁻¹⁸ La obesidad poligénica es la más prevalente y se asocia también a incremento en el consumo calórico y a sedentarismo, lo que desencadena las múltiples interacciones genéticas que conllevan la enfermedad. Actualmente se conocen aproximadamente 120 genes relacionados con este tipo de obesidad o alguno de los marcadores clínicos de ella, de los cuales pueden resultar cientos de miles de variantes genéticas por analizar.^{19,20}

México continúa siendo uno de los países más afectados por el sobrepeso y la obesidad; de acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2023, más de 70 % de la población adulta presenta sobrepeso u obesidad, lo que refleja una tendencia preocupante que no ha mostrado mejoría en los últimos años, ya que específicamente 38.6 % de los adultos presenta sobrepeso y 32.4 % muestra obesidad, con mayor prevalencia en mujeres que en hombres; en tanto, en los niños de cinco a 11 años, se reporta que 35.6 % padece sobrepeso u obesidad, lo que plantea un grave riesgo para su salud futura, pues dichas condiciones están estrechamente relacionadas con el desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.²¹ Aunque México ha desarrollado y adoptado políticas públicas que deberían impactar en la salud, los resultados no son alentadores, por eso, para el avance en el control de esta enfermedad es necesaria la búsqueda de nuevas alternativas que den luz sobre el entendimiento de las causas biológicas y posibles blancos terapéuticos de la obesidad.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos científicos en bases de datos de alta calidad y relevancia, incluidas Scopus, PubMed y Google Académico, elegidas por su accesibilidad. Conforme a los criterios de inclusión, se seleccionaron publicaciones científicas que abordaran la influencia genética en el desarrollo de la obesidad, estudios enfocados en la población mexicana o que incluyeran información

relevante para poblaciones similares en términos de genética. En su mayoría, se eligieron artículos publicados en los últimos 10 años para asegurar la relevancia y actualidad de la información y estudios revisados por pares, principalmente en inglés. Por otro lado, se excluyeron documentos que no incluyeran análisis genéticos o que estuvieran centrados únicamente en factores ambientales, estudios realizados en poblaciones fuera de América Latina sin datos extrapolables a la población mexicana, así como publicaciones duplicadas o con sesgos metodológicos significativos.

La búsqueda se realizó con combinaciones de palabras clave como “obesidad”, “genética”, “población mexicana”, “predisposición genética” y “factores hereditarios”; se utilizaron operadores booleanos (AND, OR) para refinar los resultados y asegurar la inclusión de los estudios más pertinentes.

La pertinencia de los artículos fue evaluada en función del título, resumen y contenido completo; en la selección final se incluyeron estudios que aportaban evidencia sólida sobre la relación entre genética y obesidad en la población mexicana. Finalmente, los artículos seleccionados fueron analizados cualitativamente, extrayendo la información relevante relacionada con los genes identificados en estudios previos, los mecanismos genéticos implicados en la obesidad y las diferencias en la predisposición genética de la población mexicana.

Resultados

Variantes genéticas de riesgo de obesidad en población mexicana

Los estudios que intentan comprender la influencia genética de la obesidad en la población mexicana han sido muy diversos y en algunos casos aislados. En muchos de ellos, el principal objetivo es replicar en población mexicana la asociación entre variantes genéticas obtenidas de investigaciones en otras poblaciones con diversos biomarcadores de obesidad; por ello, la información se torna muy dispersa aun cuando no es escasa.

En 2012, se reportó la asociación entre el polimorfismo ADIPOQ +45T>G con marcadores de obesidad en población mexicana;²² también en el mismo año se realizó un estudio en población mexicoamericana, en el que se observó que el rasgo de obesidad era atribuible al cromosoma 7q21, en el que radican cinco

SNP de GNAT3 y cuatro de CD36 asociados a síndrome metabólico.²³ En 2013, en otro estudio se identificó que ocho de los SNP relacionados con obesidad en población mestiza mexicana y población originaria se corresponden con los observados en población europea.²⁴ En ese mismo año, en una investigación independiente se observó que tres SNP de interleucina 6 (IL-6) resultaron con asociaciones de riesgo a obesidad y otras alteraciones de enfermedades metabólicas en adolescentes mestizos mexicanos.²⁵

En otro análisis en el que se evaluó la heredabilidad y los factores genéticos de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en mexicoamericanos residentes de Arizona (Estados Unidos), se encontraron SNP de los genes *ADCY5*, *FTO*, *SLC2A2*, *SLC30A8* y *TCF7L2* asociados al IMC elevado, mientras que otros como *CRY2*, *FADS1*, *GCK*, *IGF2BP2*, *JAZF1*, *LOC100128217*, *MADD* y *PROX1* se relacionaron con algún otro marcador involucrado con obesidad como circunferencia de cintura, dislipidemias o alteraciones hepáticas.²⁶ De la misma forma, se ha observado que la combinación de tres alelos distintos de los genes *PPARG*-*LYPLAL1* incrementaba tres veces el riesgo de niveles altos de triglicéridos y circunferencia de cintura elevada.²⁷

De forma similar, se observó que el SNP rs1801282 en el receptor activado por el proliferador de peroxisomas- γ 2 (*PPAR- γ 2*) está asociado a resistencia a la insulina derivada de dislipidemias en niños; resultados similares se observaron en poblaciones de otros continentes en cuanto a los riesgos atribuibles a dicho marcador.²⁸ Una investigación en la que se analizaron 23 SNP asociados comúnmente a obesidad en poblaciones europeas y asiáticas, se observó que en población mexicana solo seis de esos SNP se asociaron a obesidad y a una disminución de la actividad física en población mestiza.²⁹ Lo anterior ha reforzado la premisa de que analizar las influencias biológicas únicas de cada población es importante para el entendimiento de las enfermedades complejas, como la obesidad.

Otro tipo de variación genética que se ha observado es en el número de copias: incremento de las copias de los genes *ARHGEF4* y *CPXCR1* y las regiones intergénicas 12q15c, 15q21.1a y 22q11.21d, y la disminución de los números de copias en *INS* se asocian a incremento del IMC y de la circunferencia de cintura en niños.¹⁵ En otro análisis de tres variantes genéticas del promotor de la IL-6, en jóvenes mexicoamericanos se observó que el SNP rs1800796 se asoció a mayores niveles de IL-6 sérica y también a

obesidad central, determinada por circunferencia de cintura y resistencia a la insulina, medida por el índice de resistencia a la insulina.¹⁶ En un trabajo realizado en el Instituto Nacional de Medicina Genómica de la Ciudad de México, se evaluaron ocho SNP de los genes *AKT1*, *GCKR* y *SOCS3* en poblaciones originarias y mestizas de México, en las cuales se encontraron notables diferencias entre las asociaciones entre los polimorfismos y los marcadores clínicos.¹⁷

De la misma forma, en un estudio en población mestiza mexicana se encontraron asociaciones de los SNP rs964184 (*APOAV*), rs9282541 (*ABCA1*) y rs1260326 (*GCKR*) con el porcentaje de grasa corporal y el IMC.¹⁸ Polimorfismos de los genes *CERS3* y *CYP2E1*, así como *ANKS1B*, *ARNTL2*, *KCNS3*, *LMNB1*, *SRGAP3* y *TRPC7* fueron asociados a IMC elevado y porcentaje de grasa elevada, respectivamente, en niños con obesidad.³⁰ En una investigación de 68 SNP de dos enzimas antioxidantes, la glutatión peroxidasa (*GPX*) y paraoxonasa (*PON*), se observó que existen haplotipos y SNP individuales de estos genes relacionados con obesidad, lo que proporciona información valiosa sobre la complejidad genética en la patogenia de la obesidad.³¹

En 2020, nuestro grupo de trabajo indagó sobre la relación de 91 SNP de las elongasas de ácidos grasos de cadena muy larga (*ELOVL*) sobre marcadores de alteraciones metabólicas en población mexicana; se encontraron diferencias en las asociaciones determinadas por el sexo, siendo los SNP de *ELOVL5*, *ELOVL6* y *ELOVL7* los que tuvieron mayores asociaciones de riesgo en mujeres y *ELOVL2*, *ELOVL5* y *ELOVL6* en hombres.¹⁹ Posteriormente se realizó un análisis de SNP de los genes de la vía de la leptina en el que se observaron 35 SNP de los genes *LEP*, *LEPR*, *PCSK* y *MC4R* asociados a marcadores de obesidad de 74 variantes genéticas estudiadas.²⁰ De la misma forma, en un estudio más reciente se reportó que de 175 SNP estudiadas del gen *FTO*, 34 se asociaron a diversos marcadores de obesidad.³²

Cabe señalar que estas variantes genéticas que predisponen a la obesidad en la población mexicana constituyen un factor significativo que contribuye a la alta prevalencia de esta enfermedad en el país. Los estudios abordados han identificado varios *loci* genéticos asociados a un mayor riesgo de obesidad en la población mexicana; estos SNP pueden afectar distintas vías, tales como la regulación del apetito, el metabolismo energético y la distribución y acumulación de la grasa corporal, lo que incrementa la susceptibilidad a la obesidad en individuos con estas

mutaciones (Tabla 1). Además, la población mexicana, caracterizada por un mestizaje genético, muestra una diversidad de variantes que interactúan de manera compleja con factores ambientales, lo cual sugiere que la obesidad en México no es solo una cuestión de estilo de vida, sino también de predisposición genética específica que debe ser considerada al diseñar estrategias de prevención y tratamiento. El conocimiento de estas variantes genéticas es crucial para el desarrollo de enfoques de medicina personalizada, que podrían mejorar significativamente la eficacia de las intervenciones en salud pública dirigidas a combatir la obesidad en México.

Variantes genéticas de protección contra la obesidad

Si bien existen numerosas variantes genéticas asociadas al riesgo de obesidad, es importante resaltar que también las hay de protección. En un estudio realizado en niños de la Ciudad de México, en el que se evaluó el SNP rs12255372 del gen *TCF7L2*, los portadores del polimorfismo mostraron menores valores de glucemia en ayunas, menor índice de resistencia a la insulina y fueron significativamente más delgados.³³ En una población similar en edad y ubicación geográfica, el SNP rs11061971 de *ADIPOR2* también se asoció a protección contra el sobrepeso y la obesidad.³⁴

De la misma forma, en otro trabajo realizado en niñas y niños del sureste de México, en Yucatán se observó que los SNP rs9939609 y rs1421085 del gen *FTO* se identificaron como factores protectores de obesidad, específicamente en niñas; en tanto, rs8057044, del mismo gen, tuvo un efecto similar solo en niños. En un estudio realizado en jóvenes adultos del centro del país (estado de Querétaro), referente al gen *FTO* se encontró que rs17219983, rs1966435 y rs12051261 se asociaron a menor IMC y menor porcentaje de grasa corporal; rs3751813, a protección contra hipertrigliceridemia; rs1075440 y rs7191566, a menor consumo calórico.³²

Por otro lado, en una población del norte del país (Durango) se observó que el SNP rs6214 del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*IGF1*) también se asoció a protección contra IMC elevado y masa grasa elevada en adultos.³⁵ De la misma forma, en otro estudio en adultos se observó que la variante genética del genotipo heterocigoto *LEP*-2548GA (rs7799039) se mostró como factor protector contra diabetes *mellitus*

Tabla 1. Factores genéticos de riesgo asociados a marcadores de obesidad en población mexicana

Gen (variación)	Condición asociada	Fuerza de asociación	Referencia
<i>ADIPOQ</i> + 45T>G (rs2241766)	Distribución de grasa corporal, síndrome metabólico	$r = -0.169$ a -0.465	18
<i>GNAT3</i> (rs11760281)	Síndrome metabólico	RR = 1.6	19
<i>CD36</i> (rs1194197)	Síndrome metabólico	RR = 1.7	19
<i>FTO</i> (rs9939609)	Obesidad	RM = 1.31	20
<i>MC4R</i> (rs17782313)	Obesidad clase III	RM = 1.85	20
<i>TMEM18</i> (rs6548238)	Obesidad infantil y adulta	RM = 1.35	20
<i>INSIG2</i> (rs7566605)	Obesidad	RM = 1.38	20
<i>FAIM2/BCDIN3</i> (rs7138803)	Aumento de IMC y circunferencia de cintura	RM = 1.4	20
<i>BDNF</i> (rs6265)	Obesidad y conducta alimentaria	RM = 1.3-1.5	20
<i>SH2B1</i> (rs7498665)	Obesidad clase I/II	RM = 1.6	20
<i>SEC16B/RASAL2</i> (rs10913469)	Aumento de grasa corporal y riesgo de obesidad	RM = 1.5	20
<i>IL-6</i> (-174G > C)	Obesidad, hiperglucemia	RM = 1.5/2.0	21
<i>FTO</i> (rs3751812)	IMC, circunferencia de cadera	RM = 1.3/1.5	22
<i>GCK</i> (rs4607517)	Glucosa plasmática en ayunas, HbA1c	RM = 1.4	22
<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	VLDL	RM = 1.2	22
<i>SLC30A8</i> (rs13266634)	Índice de masa corporal	RM = 1.3	22
<i>THADA</i> (rs7578597)	Colesterol total, LDL	RM = 1.5	22
<i>PPARG-LYPLAL1</i>	Obesidad y sobrepeso	RM = 2.0	23
<i>PPAR-γ2</i> (Pro12Ala)	Resistencia a la insulina, modificada por niveles de lípidos	RM = 1.5	24
<i>ADRB2</i> (rs1042713)	Obesidad	RM = 1.4	25
<i>APOB</i> (rs512535)	Obesidad, porcentaje de masa grasa	RM = 1.6	25
<i>PPARA</i> (rs1800206)	Obesidad, circunferencia de cintura	RM = 1.5	25
<i>TNFA</i> (rs361525)	Obesidad, porcentaje de masa grasa	RM = 1.7	25
<i>TRHR</i> (rs7832552)	Obesidad, circunferencia de cintura	RM = 1.6	25
<i>TRHR</i> (rs16892496)	Obesidad, circunferencia de cintura	RM = 1.6	25
<i>CPXCR1</i>	IMC disminuido, obesidad abdominal reducida	RM = 1.63	26
<i>ARHGEF4</i> (duplicación)	IMC aumentado, obesidad abdominal	RM = 1.3	26
<i>INS</i> (deleción)	IMC aumentado, obesidad abdominal	RM = 1.63	26
Intergénico (12q15c)	IMC aumentado, obesidad abdominal	RM = 1.4	26
Intergénico (15q21.1a)	IMC aumentado, obesidad abdominal	RM = 1.43	26
Intergénico (22q11.21d)	IMC aumentado, obesidad abdominal	RM = 1.42	26
<i>IL-6</i> (rs1800796)	Obesidad, resistencia a la insulina	RM = 1.3	27
<i>IL-6</i> (rs1800797)	No asociación con rasgos metabólicos, mayores niveles de IL-6	RM = 1.6	27
<i>AKT1</i> (rs1130214)	Hipertensión (mestizos)	RM = 1.3	28
<i>GCKR</i> (rs1260326)	Protección contra diabetes tipo 2 (amerindios)	RM = 0.7	28

(Continúa)

Tabla 1. Factores genéticos de riesgo asociados a marcadores de obesidad en población mexicana (continuación)

Gen (variación)	Condición asociada	Fuerza de asociación	Referencia
<i>GCKR</i> (rs780094)	Hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL (mestizos)	RM = 1.4	28
<i>SOCS3</i> (haplotipo CAT)	Síndrome metabólico (mestizos), diabetes tipo 2 y circunferencia de cintura amplia (amerindios)	RM = 1.5	28
<i>ABCA1</i> (rs9282541)	Obesidad, HDL bajos, síndrome metabólico	RM = 2.06 (HDL bajo), 3.07 (obesidad)	29
<i>APOAIV</i> (rs964184)	Triglicéridos altos, HDL bajos, síndrome metabólico	RM = 1.89 (triglicéridos altos), 2.87 (síndrome metabólico)	29
<i>GCKR</i> (rs1260326)	Glucosa alta, resistencia a la insulina	RM = 2.99	29
<i>CERS3</i> (rs72757283)	Índice de masa corporal	RM = 2.18	30
<i>CYP2E1</i> (rs72866768)	Índice de masa corporal	RM = 5.1	30
<i>ANKK1B</i> (rs116928965)	Porcentaje de grasa corporal	RM = 3.27	30
<i>ARNTL2</i> (rs111392859)	Porcentaje de grasa corporal	RM = 3.61	30
<i>KCNK3</i> (rs67939090)	Porcentaje de grasa corporal	RM = 7.31	30
<i>SOD2</i> (rs4880)	Obesidad, IMC elevado	RM = 1.68	30
<i>GPX1</i> (rs1050450)	Obesidad, circunferencia de cintura amplia	RM = 2.15	30
<i>PON1</i> (rs854571)	Obesidad (según porcentaje de grasa corporal)	RM = 1.71	30
<i>LEP</i> (rs10244329)	Cintura grande, porcentaje de grasa corporal elevado	RM = 1.965, 2.415	16
<i>LEPR</i> (rs111573261)	Índice cintura-altura elevado	RM = 2.399	16
<i>LEPR</i> (rs1137101)	Niveles elevados de insulina	RM = 1.834	16
<i>PCSK1</i> (rs17392686)	Niveles elevados de colesterol	RM = 7.508	16
<i>MC4R</i> (rs34114122)	Colesterol-HDL bajo	RM = 2.842	16
<i>ELOVL2</i> (rs17115814)	Exclusivo en hombres, perfil lipídico alterado	RM = 1.93	15
<i>ELOVL6</i> (rs9997926)	Colesterol elevado, resistencia a la insulina	RM = 2.25	15
<i>ELOVL7</i> (rs76878937)	Exclusivo en mujeres, triglicéridos elevados	RM = 1.67	15
<i>FTO</i> (rs9939609)	IMC elevado, porcentaje de grasa corporal	RM = 1.5-2.0	32
<i>FTO</i> (rs1421085)	Circunferencia de cintura amplia	RM = 1.8	32
<i>FTO</i> (rs17817449)	Niveles elevados de triglicéridos	RM = 2.1	32
<i>FTO</i> (rs8050136)	Sobrepeso y obesidad	RM = 1.6	32

HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; RM: razón de momios.

tipo 2 y síndrome metabólico.³⁶ En otra investigación similar donde se analizaron SNP de la vía de la leptina, se observó que rs11208659 (*LEP*) se asoció como protector de la resistencia a la insulina.²⁰

Es importante señalar que las variantes genéticas que confieren protección contra la obesidad en la población mexicana representan un área emergente de estudio con importantes implicaciones para la salud pública; en México, algunas investigaciones han identificado variantes genéticas que están asociadas

a menor IMC y menor predisposición a obesidad, a pesar de la exposición a factores ambientales y dietéticos que suelen promover el aumento de peso. Ya que estas variantes pueden estar relacionadas con la eficiencia en la metabolización de nutrientes, mejor respuesta a la insulina y mayor capacidad de regular el apetito y la saciedad, la identificación y comprensión de estas variantes genéticas son cruciales para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces (Tabla 2). Lo anterior ofrece nuevos

Tabla 2. Factores genéticos de protección asociados a marcadores clínicos de obesidad en población mexicana

Gen (variación)	Condición asociada	Fuerza de la asociación	Referencia
CF7L2 (rs12255372)	Obesidad	RM = 0.56	33
ADIPOR2 (rs11061971)	Sobrepeso/obesidad	RM = 0.79	34
IGF-1 (rs6214)	Obesidad	RM = 0.70	35
LEP (G2548A)	Diabetes y síndrome metabólico	RM = 0.48 (síndrome metabólico), 0.09 (diabetes)	36
NEGR1 (Duplicación)	IMC y obesidad abdominal	RM = 0.76	26
GCKR (rs1260326)	Diabetes tipo 2 amerindios)	RM = 0.7	28
LEP (rs11208659)	Obesidad	RM = 0.75	37
FTO (rs9939609)	Obesidad en niñas	RM = 0.66	37
FTO (rs1421085)	Obesidad en niñas	RM = 0.70	37
FTO (rs17219983)	IMC > 25 kg/m ²	0.477	32
FTO (rs1966435)	IMC > 25 kg/m ²	0.641	32
FTO (rs12051261)	IMC > 25 kg/m ²	0.475	32
FTO (rs3751813)	Hipertrigliceridemia	0.477	32
FTO (rs1075440)	Consumo energético > 2400 kcal	0.675	32
FTO (rs7191566)	Consumo energético > 2400 kcal	0.243	32
rs11208659	Insulina elevada	0.319	16
rs11208659	HOMA-IR elevado	0.331	16

HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal; RM: razón de momios.

enfoques en la medicina personalizada, en los que las intervenciones dietéticas y de estilo de vida se adapten mejor a las características genéticas individuales. Es claro que, en un país con altos índices de obesidad como México, explorar estas variantes genéticas podría ser clave para mitigar la prevalencia de la obesidad y mejorar la salud de la población en general.

Implicaciones clínicas y futuras direcciones de investigación

El reconocimiento de variantes genéticas específicas asociadas a la obesidad en la población mexicana abre un camino hacia la personalización de la atención de la obesidad, ya que marcadores genéticos podrían utilizarse para identificar a individuos con mayor riesgo de desarrollar obesidad, lo que permitiría una intervención temprana y más eficaz. Por ejemplo, el cribado genético en poblaciones vulnerables podría identificar a los individuos con predisposiciones genéticas específicas que los hacen más susceptibles a la obesidad, permitiendo la implementación

de programas de prevención personalizados que incluyan ajustes dietéticos y de estilo de vida adaptados a su perfil genético.³⁷ Además, estos marcadores podrían integrarse en herramientas de diagnóstico y evaluación de riesgo que permitan a los profesionales de la salud desarrollar estrategias más precisas y específicas para la prevención y el tratamiento de la obesidad, tales como la identificación de polimorfismos relacionados con el metabolismo de los lípidos o la regulación del apetito, lo que podría guiar el desarrollo de tratamientos farmacológicos específicos que modulen estas vías.³⁸

La medicina y nutrición personalizadas, basadas en el perfil genético individual, prometen revolucionar el manejo de la obesidad, en lugar de aplicar estrategias uniformes para todos los pacientes. Estas intervenciones podrían adaptarse a las características genéticas de cada persona, lo que incluye desde la elección de intervenciones dietéticas hasta la selección de tratamientos farmacológicos más adecuados, lo que elevaría la eficacia del tratamiento y reduciría el riesgo de efectos secundarios.^{38,39}

Cabe resaltar que un enfoque personalizado también podría tener implicaciones en la adherencia terapéutica, ya que conocer que un tratamiento diseñado *ex profeso* podría motivar al paciente a seguir las recomendaciones médicas, lo que podría conducir a mejores resultados a largo plazo.⁴⁰

Es importante tener en cuenta que, a pesar de las promesas que ofrece la investigación genética en la obesidad, existen desafíos que deben superarse; uno de los principales retos es la complejidad y la variabilidad genética de la población mexicana, la cual se caracteriza por un alto grado de mestizaje, lo que dificulta la identificación de variantes genéticas comunes que puedan utilizarse en la práctica clínica.⁴¹

Además, la integración de datos genéticos en la atención clínica requiere una infraestructura adecuada, incluidos laboratorios de genética bien equipados y profesionales capacitados en genética médica.⁴² De la misma forma, es necesario abordar las barreras éticas y sociales relacionadas con el acceso y la utilización de la información genética, especialmente en comunidades vulnerables.⁴³ Otro desafío es el costo asociado a la genotipificación y secuenciación del genoma, que puede limitar la aplicación de estos avances a gran escala; sin embargo, con el avance de la tecnología y la disminución de los costos, es probable que en el futuro estos métodos sean más accesibles.⁴⁴

La investigación futura debe centrarse en estudios de asociación del genoma completo (GWAS) específicos para la población mexicana, que puedan identificar nuevas variantes genéticas asociadas a la obesidad y sus comorbilidades. De la misma forma, se debe explorar el papel de la epigenética y las interacciones gen-ambiente en el desarrollo de la obesidad, ya que estas áreas de investigación podrían proporcionar una comprensión más profunda de cómo la dieta, el estilo de vida y la exposición ambiental, entre otros factores, influyen en la expresión de genes relacionados con la obesidad.

También es crucial que se realicen estudios longitudinales que sigan a las poblaciones a lo largo del tiempo para comprender mejor cómo las variantes genéticas influyen en la obesidad y sus complicaciones a lo largo de la vida. Estos estudios pueden ayudar a identificar ventanas de oportunidad para la intervención temprana y a desarrollar estrategias preventivas más eficaces. Finalmente, es importante que los futuros estudios consideren la diversidad genética en la población mexicana y otras poblaciones

latinoamericanas, lo que permitirá un enfoque más inclusivo y representativo en la investigación de la obesidad.

Los hallazgos genéticos no solo tienen implicaciones en el ámbito individual, sino que también pueden influir en las políticas de salud pública. Al comprender mejor las predisposiciones genéticas de la población, los responsables de la formulación de políticas pueden diseñar programas de prevención más específicos y efectivos, dirigidos a los grupos genéticamente más susceptibles a la obesidad.⁴⁵ De la misma forma, la educación y la concienciación sobre la influencia genética en la obesidad podrían ayudar a reducir el estigma asociado a la enfermedad, promoviendo un enfoque más empático y basado en la ciencia en el tratamiento de esta condición.⁴⁶ La integración de la genética en las políticas de salud pública también podría facilitar la distribución de recursos para la investigación y el desarrollo de programas de intervención basados en la evidencia.

Conclusiones

El estudio de la influencia genética en la obesidad en la población mexicana subraya la complejidad y multifactorialidad de esta enfermedad, destacando la interacción entre predisposiciones genéticas y factores ambientales, por lo que la identificación de variantes genéticas específicas asociadas a la obesidad y la protección contra ella ofrece un potencial significativo para la personalización de la nutrición y la medicina, permitiendo intervenciones más precisas y adaptadas a las necesidades individuales.

La nutrición y la medicina personalizadas, basadas en el perfil genético, prometen mejorar la eficacia de las estrategias de prevención y tratamiento, lo que podría transformar el enfoque actual hacia la obesidad. Sin embargo, su implementación enfrenta desafíos importantes, como la variabilidad genética dentro de la población mexicana, la necesidad de infraestructura adecuada y las consideraciones éticas relacionadas con el acceso a la información genética. Es fundamental que la investigación futura continúe explorando la relación entre genética y obesidad, considerando tanto los aspectos genéticos como los ambientales, para desarrollar estrategias inclusivas y efectivas para la integración de este conocimiento en las políticas de salud pública, ya que podría ofrecer enfoques más específicos para combatir la obesidad, reduciendo la prevalencia de esta condición en México y mejorando la salud de la población en general.

Agradecimientos

Los autores agradecen al fondo para el fortalecimiento de la investigación, vinculación y extensión de la Universidad Autónoma de Querétaro (FONFIVE-UAQ-2024).

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores obtuvieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos recolectados de forma rutinaria y anónima, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se siguieron las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Eknoyan G. A History of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(4):421-427. DOI: 10.1053/j.ackd.2006.07.002
- Moreno-Celis U, García-Gasca T, Anaya-Loyola MA, Rodríguez-García VM. Obesity: a metabolic disorder. En: Cardador-Martínez A, Rodríguez-García VM, Manzano-Santana P, Alonzo-Macías M, editores. *Medical plants for the treatment of metabolic disorders. Part 2.* New York, Estados Unidos: Nova; 2020. p. 1-22.
- GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362
- Oussaada SM, van Galen KA, Cooiman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* 2019;92:26-36. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.12.012
- Ávalos-Soriano A, De La Cruz-Cordero R, López-Martínez FJ, Rosado JL, Duarte-Vázquez MÁ, García-Gasca T. Effect of a B-hydroxyphosphate analogue of L-carnitine on insulin-sensitive and insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes. *Pharmacology.* 2015;96(3-4):99-106. DOI: 10.1159/000430919
- Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019;92:6-10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
- Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism.* 2019;92(2019):61-70. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.12.006
- O'Neill D. Measuring obesity in the absence of a gold standard. *Econ Hum Biol.* 2015;17:116-128. DOI: 10.1016/j.ehb.2015.02.002
- Hebebrand J, Hinney A. Environmental and genetic risk factors in obesity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009;18(1):83-94. DOI: 10.1016/j.chc.2008.07.006
- Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes.* 2008;32(S3):S56-S59. DOI: 10.1038/ijo.2008.87
- Banack HR, Wactawski-Wende J, Hovey KM, Stokes A. Is BMI a valid measure of obesity in postmenopausal women? *Menopause.* 2018;25(3):307-313. DOI: 10.1097/GME.0000000000000989
- Sommer I, Teufer B, Szelag M, Nussbaumer-Streit B, Titscher V, Klerings I, et al. The performance of anthropometric tools to determine obesity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):12699. DOI: 10.1038/s41598-020-69498-7
- Nordang GBN, Busk ØL, Tveten K, Hanevik HI, Fell AKM, Hjelmæsæth J, et al. Next-generation sequencing of the monogenic obesity genes LEP, LEPR, MC4R, PCSK1 and POMC in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity and normal weight controls. *Mol Genet Metab.* 2017;121(1):51-56. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.03.007
- Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: a comprehensive review. *C R Biol.* 2017;340(2):87-108. DOI: 10.1016/j.crv.2016.11.007
- Maycotte-Cervantes ML, Aguilar-Galarza A, Anaya-Loyola MA, Anzuarez-Cortes M de L, Haddad-Talancón L, Méndez-Rangel AS, et al. Influence of single nucleotide polymorphisms of ELOVL on biomarkers of metabolic alterations in the Mexican population. *Nutrients.* 2020;12(11):3389. DOI: 10.3390/nu12113389
- Cadena-López RO, Hernández-Rodríguez LV, Aguilar-Galarza A, García-Muñoz W, Haddad-Talancón L, Anzuarez-Cortes Ma de L, et al. Association between SNPs in leptin pathway genes and anthropometric, biochemical, and dietary markers related to obesity. *Genes (Basel).* 2022;13(6):945. DOI: 10.3390/genes13060945
- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Continua 2023. México: INSP; 2023. Disponible en: <https://www.insp.mx/>.
- Guzmán-Ornelas MO, Chavarria-Ávila E, Muñoz-Valle JF, Armas-Ramos LE, Castro-Albarrán J, Aldrete MEA, et al. Association of ADIPOQ +45T>G polymorphism with body fat mass and blood levels of soluble adiponectin and inflammation markers in a Mexican-mestizo population. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:369-378. DOI: 10.2147/DMSO.S35434
- Farook VS, Puppala S, Schneider J, Fowler SP, Chittoor G, Dyer TD, et al. Metabolic syndrome is linked to chromosome 7q21 and associated with genetic variants in CD36 and GNA13 in Mexican Americans. *Obesity.* 2012;20(10):2083-2092. DOI: 10.1038/oby.2012.74
- León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Villalobos-Comparán M, Villarreal-Molina T, Romero-Hidalgo S, López-Contreras B, et al. Contribution of common genetic variants to obesity and obesity-related traits in Mexican children and adults. *PLoS One.* 2013;8(8):e70640. DOI: 10.1371/journal.pone.0070640
- Ramírez-López G, Portilla-de Buen E, Sánchez-Corona J, Salmerón-Castro J, Mendoza-Carrera F. Interleukin-6 polymorphisms are associated with obesity and hyperglycemia in Mexican adolescents. *Arch Med Res.* 2013;44(1):62-68. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.10.019
- DeMenna J, Puppala S, Chittoor G, Schneider J, Kim JY, Shaibi GQ, et al. Association of common genetic variants with diabetes and metabolic syndrome related traits in the Arizona insulin resistance registry: a focus on Mexican American families in the Southwest. *Hum Hered.* 2014;78(1):47-58. DOI: 10.1159/000363411
- Hernández-Tobías EA, Torres-Sánchez L, Noris G, Santana C, Samano MR, José AG, et al. PPAR-γ LYPLAL1 multi-allelic combination associated with obesity and overweight in Mexican adolescent females. *Ethn Dis.* 2016;26(4):477-484. DOI: 10.18865/ed.26.4.477
- Stryjecki C, Peralta-Romero J, Alyass A, Karam-Araujo R, Suárez F, Gómez-Zamudio J, et al. Association between PPAR-γ 32 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children. *Sci Rep.* 2016;6:24472. DOI: 10.1038/srep24472
- Costa-Urrutia P, Abud C, Franco-Trecu V, Colistro V, Rodríguez-Arellano ME, Vázquez-Pérez J, et al. Genetic obesity risk and attenuation effect of physical fitness in Mexican-Mestizo population: a case-control study. *Ann Hum Genet.* 2017;81(3):106-116. DOI: 10.1111/ahg.12190
- Antúnez-Ortiz DL, Flores-Alfaro E, Burguete-García AI, Bonnefond A, Peralta-Romero J, Froguel P, et al. Copy number variations in candidate genes and intergenic regions affect body mass index and abdominal obesity in Mexican children. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2432957. DOI: 10.1155/2017/2432957
- Boeta-Lopez K, Durán J, Elizondo D, Gonzales E, Rentfro A, Schwarzbach AE, et al. Association of interleukin-6 polymorphisms with obesity or metabolic traits in young Mexican-Americans. *Obes Sci Pract.* 2018;4(1):85-96. DOI: 10.1002/osp4.138
- Cid-Soto MA, Martínez-Hernández A, García-Ortiz H, Córdova EJ, Barajas-Olmos F, Centeno-Cruz F, et al. Gene variants in AKT1, GSKR and SOCS3 are differentially associated with metabolic traits in Mexican Amerindians and Mestizos. *Gene.* 2018;679:160-171. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.076

29. Flores-Viveros KL, Aguilar-Galarza BA, Ordóñez-Sánchez ML, Anaya-Loyola MA, Moreno-Celis U, Vázquez-Cárdenas P, et al. Contribution of genetic, biochemical and environmental factors on insulin resistance and obesity in Mexican young adults. *Obes Res Clin Pract*. 2019;13(6):533-540. DOI: 10.1016/j.orcp.2019.10.012
30. Costa-Urrutia P, Colistro V, Jiménez-Osorio AS, Cárdenas-Hernández H, Solares-Tlapechco J, Ramírez-Alcántara M, et al. Genome-wide association study of body mass index and body fat in Mexican-mestizo children. *Genes (Basel)*. 2019;10(11):945. DOI: 10.3390/genes10110945
31. Costa-Urrutia P, Flores-Buendía AM, Ascencio-Montiel I, Solares-Tlapechco J, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J, et al. Antioxidant enzymes haplotypes and polymorphisms associated with obesity in Mexican children. *Antioxidants*. 2020;9(8):684. DOI: 10.3390/antiox9080684
32. Chama-Avilés A, Flores-Viveros KL, Cabrera-Ayala JA, Aguilar-Galarza A, García-Muñoz W, Haddad-Talancón L, et al. Identification and association of single nucleotide polymorphisms of the FTO gene with indicators of overweight and obesity in a young Mexican population. *Genes (Basel) [Internet]*. 2023;14(1):159. DOI: 10.3390/genes14010159
33. Klünder-Klünder M, Mejía-Benítez MA, Flores-Huerta S, Burguete-García AI, García-Mena J, Cruz M. Rs12255372 variant of TCF7L2 gene is protective for obesity in Mexican children. *Arch Med Res*. 2011;42(6):495-501. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.05.006
34. Peralta-Romero JJ, Karam-Araujo R, Burguete-García AI, Estrada-Velasco BI, López-Islas C, Figueroa-Arredondo PMC, et al. ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: association with overweight/obesity in Mexican children. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(1):26-33. DOI: 10.1016/j.bmhmx.2015.02.002
35. Grijalva-Ávila J, Villanueva-Fierro I, Lares-Asseff I, Chairez-Hernández I, Rivera-Sánchez G, Martínez-Estrada S, et al. Milk intake and IGF-1 rs6214 polymorphism as protective factors to obesity. *Int J Food Sci Nutr*. 2020;71(3):388-393. DOI: 10.1080/09637486.2019.1666805
36. Ortega FL, Camberos AM, Arredondo MI, Magallanes NG, Meraz EA. LEP (G2548A-G19A) and ADIPOQ (T45G-G276T) gene polymorphisms are associated with markers for metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):237. DOI: 10.1186/s13098-023-01215-6
37. Duarte MKRN, Leite-Lais L, Agnez-Lima LF, Maciel BLL, Morais AHA. Obesity and nutrigenetics testing: new insights. *Nutrients*. 2024;16(5):607. DOI: 10.3390/nu16050607
38. Cifuentes L, Hurtado A MD, Eckel-Passow J, Acosta A. Precision medicine for obesity. *Dig Dis Interv*. 2021;05(03):239-348.
39. Barrea L, Annunziata G, Bordoni L, Muscogiuri G, Colao A, Savastano S. Nutrigenetics—personalized nutrition in obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes Suppl*. 2020;10(1):1-13. DOI: 10.1038/s41367-020-0014-4
40. Mathur S, Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare. *Biomed Rep*. 2017;7(1):3-5. DOI: 10.3892/br.2017.922
41. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120-133. DOI: 10.1038/s41576-021-00414-z
42. Vockley J, Brunetti-Pierri N, Chung WK, Clarke AJ, Gold N, Green RC, et al. The evolving role of medical geneticists in the era of gene therapy: an urgency to prepare. *Genet Med*. 2023;25(4):100022. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100022
43. Zhong A, Darren B, Loiseau B, Qun L, He B, Chang T, et al. Ethical, social, and cultural issues related to clinical genetic testing and counseling in low-and middle-income countries: a systematic review. *Genet Med*. 2021;23:2270-2280. DOI: 10.1038/s41436-018-0090-9
44. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, et al. Next-generation sequencing technology: current trends and advancements. *Biology (Basel)*. 2023;12(7):997. DOI: 10.3390/biology12070997
45. Virolainen SJ, VonHandorf A, Viel KCMF, Weirauch MT, Kottyan LC. Gene-environment interactions and their impact on human health. *Genes Immun*. 2023;24(1):1-11. DOI: 10.1038/s41435-022-00192-6
46. Talumaa B, Brown A, Batterham RL, Kalea AZ. Effective strategies in ending weight stigma in healthcare. *Obes Rev*. 2022;23(10):e13494. DOI: 10.1111/obr.13494