

ISSN 0120-4157

# Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Citación provisional:

**Garavito P, Mosquera-Heredia MI, Fang L, Payares F, Ruíz M, Arias I, et al.**

Polimorfismos de genes del sistema leptina-melanocortina asociados con obesidad en población adulta de Barranquilla. *Biomédica*. 2020;40 (2).

Recibido: 13-12-18

Aceptado: 21-08-19

Publicación en línea: 28-08-19

**Polimorfismos de genes del sistema leptina-melanocortina asociados con  
obesidad en población adulta de Barranquilla**

**Polimorfismos de *LEP*, *LEPR* y *MC4R* asociados a obesidad**

**Polymorphisms of leptin-melanocortin system genes associated with obesity  
in adult population from Barranquilla**

Pilar Garavito <sup>1</sup>, María Isabel Mosquera-Heredia <sup>1</sup>, Luis Fang <sup>1</sup>, Fausto Payares <sup>1</sup>,  
Marta Ruíz <sup>1</sup>, Isis Arias <sup>1</sup>, Rafael Tuesca <sup>2</sup>, Edgar Navarro <sup>2</sup>, Carlos Silvera-Redondo  
<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación Genética y Medicina Molecular, Departamento de  
Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

<sup>2</sup> Grupo de investigación Proyecto UNI, Departamento de Salud Pública,  
Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

**Correspondencia:**

Pilar Garavito, Grupo de Investigación Genética y Medicina Molecular,  
Departamento de Medicina, Universidad del Norte, Km 5 Vía a Puerto Colombia,  
Barranquilla, Colombia

Teléfono: (5) 3509509

mpgaravi@uninorte.edu.co

**Contribución de los autores:**

Pilar Garavito y Carlos Silvera-Redondo: concepción y diseño del estudio, adquisición de datos (experimentos del laboratorio).

Rafael Tuesca y Edgar Navarro: concepción y diseño del estudio, adquisición de datos clínicos (revisión de pacientes).

María Isabel Mosquera-Heredia: concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de datos.

Fausto Payares, Marta Ruíz, Isis Arias: adquisición de datos (experimentos del laboratorio).

Luis Fang: análisis estadístico.

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

**Introducción.** La obesidad es considerada un grave problema de salud pública. Por ello se han dirigido los esfuerzos a la búsqueda de genes candidatos como *LEP*, *LEPR* y *MC4R*, los cuales participan en el sistema leptina-melanocortina cuya regulación neuroendocrina sobre la ingesta y equilibrio energético influye en la patogénesis de esta enfermedad. Resultados contradictorios respecto a la asociación de estos genes con la obesidad plantean la necesidad de nuevas investigaciones.

**Objetivo.** Analizar los polimorfismos *rs2167270* del gen *LEP*, *rs1137101* del gen *LEPR* y *rs17782313* del gen *MC4R* asociados con obesidad y sus variables clínicas y bioquímicas relacionadas, en una muestra de adultos de Barranquilla.

**Materiales y métodos.** Se estudiaron 111 obesos y 155 controles. Los polimorfismos fueron determinados por PCR en tiempo real. Se evaluaron medidas antropométricas, de presión arterial y pruebas bioquímicas.

**Resultados.** No se encontraron diferencias estadísticas en la frecuencia alélica y genotípica de los polimorfismos entre los grupos estudiados. Con respecto a las variables clínicas y bioquímicas, el genotipo CC del polimorfismo *rs17782313* del gen *MC4R* se asoció con aumento presión arterial sistólica y el alelo T y su genotipo homocigoto con disminución de cHDL, en los obesos. No se evidenció influencia de los otros polimorfismos sobre estas variables.

**Conclusiones** Los polimorfismos *rs2167270* del gen *LEP*, *rs1137101* del gen *LEPR* y *rs17782313* del gen *MC4R* no se asocian con obesidad en la población analizada. El polimorfismo *rs17782313* del gen *MC4R* influye en el aumento de la presión arterial sistólica y la disminución del cHDL en obesos.

**Palabras clave:** obesidad/genética; polimorfismo genético.

**Introduction:** Obesity is considered a serious public health problem. Efforts have been directed to search for candidate genes such as *LEP*, *LEPR* and *MC4R*, involved in the leptin-melanocortin system. The neuroendocrine regulation of these genes on energy intake and balance influences the pathogenesis of this disease. Contradictory results regarding the association of these genes with obesity raise the need for new research.

**Objective:** To analyze the association between obesity and *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137101 and *MC4R* rs17782313 polymorphisms and clinical and biochemical variables in obese adults from Barranquilla, Colombia.

**Materials and methods:** The study compromised 111 obese adults and 155 non-obese individuals were used as controls. The polymorphisms were determined by real-time PCR. In addition, anthropometric measures, blood pressure and biochemical tests were evaluated.

**Results:** No statistical differences were found in allele and genotype frequencies of gene polymorphisms between groups. CC genotype of *MC4R* rs17782313 polymorphism was associated with increased systolic blood pressure and T allele and TT genotype with decreased HDL cholesterol in obese adults. Influence of the other polymorphisms on these variables was not evidenced.

**Conclusions:** *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137101 and *MC4R* rs17782313 polymorphisms are not associated with obesity in the analyzed population. *MC4R* rs17782313 polymorphisms influence systolic blood pressure increase and HDL cholesterol decrease in obese adults.

**Key words:** Obesity/genetics; polymorphism, genetic.

La obesidad, es considerada como un grave problema de salud pública a nivel mundial ya que constituye el principal tipo de malnutrición en el adulto. Según la OMS en el año 2016, más de 1900 millones de adultos tenían exceso de peso, lo que representa el 39% de la población y entre los cuales, el 13% se consideran obesos (1).

El gran impacto sobre la morbilidad y la calidad de vida de los individuos que ejerce la obesidad radica en que este trastorno es un factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes, cardiopatías isquémicas, enfermedades del aparato locomotor y algunos tipos de cáncer (1); por lo tanto, la comprensión de su etiología y de cómo se regula el peso corporal tiene gran importancia científica, sanitaria y económica.

Un elemento clave que resulta esencial en la comprensión de la etiopatogenia de la obesidad es la participación del sistema leptina-melanocortinas debido a su rol en el control del almacenamiento de grasa corporal a través de la regulación coordinada de la conducta alimentaria, el metabolismo, las respuestas neuroendocrinas, el sistema nervioso autónomo y el balance de energía del cuerpo (2).

El gen *LEP* mapea en 7q32.1, mide 20 Kb y está constituido por 3 exones y 2 intrones, codifica a la leptina, una hormona proteica constituida por 167 aminoácidos, con peso molecular de 16 kDa y su receptor, es codificado por el gen *LEPR*, está constituido por 24 exones y mapea en 1p31.3. Por su parte, el gen *MC4R* se ubica en 18q22, sólo tiene un exón y codifica al receptor 4 de melanocortina.

La leptina es secretada fundamentalmente por el tejido adiposo blanco. Sus concentraciones circulantes son proporcionales al contenido de la grasa corporal (3). Esta hormona atraviesa la barrera hematoencefálica e interactúa con su receptor específico (LEPR) en el núcleo arcuato del hipotálamo, actuando como una señal indicadora de las reservas energéticas. Las poblaciones neuronales del núcleo arcuato que presentan altos niveles de expresión del LEPR son: las neuronas POMC/CART y las neuronas AGRP/NPY. Las primeras, conducen señales anorexigénicas a través de los derivados de la proopiomelanocortina (POMC), mientras que AGRP/NPY conducen señales orexigénicas a través del neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con Agouti (AGRP). Los niveles reducidos o inexistentes de leptina conllevan a una mayor ingesta de alimentos debido a la expresión de AGRP/NPY. En el caso contrario, se promueve la expresión de POMC, que se escinde postraduccionalmente en péptidos llamados melanocortinas que actuarían como ligandos endógenos del receptor 4 de melanocortina (MC4R) disminuyendo el apetito (4).

Cuando se reduce la capacidad de la leptina para regular el apetito y el aumento de peso, se desarrolla una resistencia a la leptina que puede conducir a la obesidad. Algunos mecanismos implicados en dicha resistencia son: defectos en el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica, defectos en la señalización de LEPR y alteraciones en las vías nerviosas implicadas en la regulación de la homeostasis energética (5).

Se ha demostrado que algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en los genes *LEP*, *LEPR* y *MC4R* están relacionados con el fenotipo y los marcadores metabólicos asociados con la obesidad. Se ha sugerido que el polimorfismo

rs2167270 del gen *LEP* podría estar asociado con la variación en el aumento de la leptinemia y/o la susceptibilidad a la obesidad (6). Así mismo, el SNP *rs1137101* del gen *LEPR* también se han relacionado con aumento del IMC (Índice de Masa Corporal), hiperleptinemia y predisposición a la resistencia a la leptina (7). Por su parte, los metanálisis de estudios de asociación en todo el genoma (GWAS) realizados en caucásicos revelaron que la variante *rs17782313* del gen *MC4R*, muestra una fuerte asociación con un elevado IMC (8) y con la aparición temprana de obesidad severa (9). Estas asociaciones se han replicado en múltiples poblaciones, incluidos niños, adolescentes y adultos. Sin embargo, se han reportado resultados contradictorios alrededor del mundo, lo cual indica la necesidad de nuevas investigaciones al respecto.

El objetivo del presente estudio fue analizar los polimorfismos *rs2167270* del gen *LEP*, *rs1137101* del gen *LEPR* y *rs17782313* del gen *MC4R* asociados con obesidad en una muestra de adultos de Barranquilla.

## **Materiales y métodos**

### ***Población y muestra***

Se realizó un estudio descriptivo transversal con análisis de casos y controles, lo que implicó hacer un muestreo poblacional de personas de la ciudad de Barranquilla y se compararon dos grupos: casos que incluyó individuos con obesidad con rango de edad entre 20 y 69 años y un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> y controles sujetos de la muestra en el mismo rango de edad con un IMC entre 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>.

La población estudiada es una submuestra de la utilizada en la investigación "Salud Global: Estrategia de Investigación Aplicada para el Estudio y la

Intervención del Síndrome Metabólico en Barranquilla”. El proceso de selección y la técnica de recolección de datos se encuentra descrita en la publicación de Giraldo-Castrillón y colaboradores (10).

Para estimar el tamaño de la muestra en el análisis de casos y controles se utilizó un porcentaje de 61% para los polimorfismos de los sistemas genéticos a estudiar tomando como referencia la frecuencia del polimorfismo del gen *LEP* (A19G) (11), un nivel de confianza del 95%, un poder del 80% y una relación caso control 1:1; resultando 116 casos y 116 controles.

Los criterios de exclusión fueron embarazo, diagnóstico de hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo, síndromes monogénicos relacionados a obesidad y sujetos con tratamiento para diabetes y/o dislipidemia.

El total de participantes, aprobó un consentimiento informado. Se cumplió con todos los principios éticos de la investigación en seres humanos, de acuerdo con la declaración de Helsinki y la resolución 8430 de 1993 de Colombia. Además el estudio contó con la aprobación del comité de ética de la Universidad del Norte.

### ***Parámetros clínicos y bioquímicos***

Los parámetros antropométricos como peso, talla, cintura y cadera se tomaron de acuerdo a los protocolos estandarizados. El índice de masa corporal (IMC), fue calculado con la formula:  $\text{Peso (Kg)}/\text{Talla (m}^2\text{)}$ . Se clasificaron a los individuos con sobrepeso cuando su IMC estaba entre 25-29.9  $\text{kg/m}^2$  y con obesidad cuando su IMC era mayor o igual a 30  $\text{kg/m}^2$ . Se consideró normal una circunferencia de cintura < 88 centímetros para las mujeres y < 102 centímetros para los hombres (12). Adicionalmente, se realizó la medición de la presión arterial sistólica y diastólica según el protocolo de la Organización Mundial de la Salud en dos

momentos diferentes (13). Los puntos de corte se tomaron del Octavo Reporte del Comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión (JNC 8) (14).

A los individuos participantes se les extrajo 10 mL de sangre total mediante venopunción convencional después de 12 horas de ayuno; 5 mL se recolectaron en tubo con EDTA para estudios genéticos y 5 mL en tubo seco para estudios bioquímicos utilizando el sistema Vacutainer®. Colesterol total, triglicéridos y glucemia se determinaron por métodos enzimáticos fotolorimétricos comerciales (*Biosystems*) al igual que el c-HDL, el cual fue separado al precipitar selectivamente las lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés *low density lipoprotein*) y muy baja densidad (VLDL, del inglés *very low density lipoprotein*) mediante el agregado de ácido fosfotúngstico en presencia de iones magnesio. El c-LDL se calculó de forma indirecta empleando la ecuación de Friedewald (15). Los puntos de corte utilizados para la clasificación de dislipidemia fueron determinados a partir de las guías del Adult Treatment Panel III (ATP III) (16). La insulina se determinó por ELISA (*Insulin Human ELISA Kit*) y la hemoglobina glucosilada por turbimetría (*HbA1C-TURBI*) siguiendo las instrucciones de la casa comercial.

### ***Extracción del ADN genómico y genotipificación***

El ADN genómico se obtuvo mediante el uso del Kit comercial UltraClean™ Blood (Mo-Bio) laboratories, inc, siguiendo las instrucciones recomendadas por el fabricante. La cuantificación del ADN se llevó a cabo en un espectrofotómetro NanoDrop®-2000, que además de valores de concentración, también aporta valores de relación 260/280 (ADN/proteínas) y 260/230 (ADN y solventes

orgánicos) que brinda información sobre pureza del producto. Se diluyeron todas las muestras de ADN hasta llevarlas a una concentración de 20 ng/μl y se almacenaron a -20 °C.

Los polimorfismos *rs2167270* del gen *LEP*, *rs1137101* del gen *LEPR* y *rs17782313* del gen *MC4R* fueron determinados mediante PCR en tiempo real por el método de discriminación alélica TaqMan PRISM 7500 Real-Time PCR Systems de *Applied Biosystems* con los ensayos ID C\_15966471\_20, ID C\_8722581\_10 y ID C\_\_32667060\_10 respectivamente. La mezcla de amplificación para un volumen final de reacción de 25 μl estuvo constituida por: 20 ng de ADN genómico, 12.5 μl de TaqMan Universal PCR Master Mix que contiene AmpliTaq Gold DNA polimerasa, AmpErase® Uracil N-glicosilasa (UNG), desoxinucleotidos (dNTPs) con dUTP, Referencia Pasiva (ROX) y Buffer, 1.25 μl de 20X Drug Metabolism Genotyping Assay Mix (específico para cada polimorfismo) que contenía 18 μM de cada primer y 4 μM de cada sonda (VIC/FAM). Todos los ensayos fueron realizados siguiendo un mismo protocolo de amplificación y detección que iniciaba con un ciclo a 50 °C por 2 min, un ciclo a 95 °C por 10 min, 40 ciclos cada uno a 95 °C por 15 segundos y un ciclo a 60 °C por 90 segundos. Finalmente, los genotipos fueron determinados a partir del resultado de los productos de amplificación observados como curvas de amplificación reconocidas a partir del marcaje para cada sonda (VIC/FAM).

### ***Análisis estadístico***

Para el análisis estadístico se estimaron las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNPs estudiados en ambos grupos. A su vez, las frecuencias alélicas fueron usadas para estimar el equilibrio genético de Hardy-Weinberg. El análisis de

asociación genética se estimó utilizando el software Arlequín v 3.5. El análisis de asociación a nivel de genotipos se realizó mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson con corrección de Bonferroni para el ajuste del valor de p en el software estadístico SPSS v 20 (IBM® SPSS® Statistics 20; IBM Corp., USA). Se estimó también el riesgo de obesidad asociado a cada genotipo y/o alelo mediante el cálculo de odd ratios (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%, usando modelos de regresión logística ajustados por género.

Las variables numéricas se describen mediante Mediana y rango intercuartil [RIQ]. Estas variables, se contrastaron en los dos grupos de estudio y entre los polimorfismos mediante las pruebas estadísticas U de Mann–Whitney y Kruskal-Wallis respectivamente debido a que no cumplieron con el supuesto de normalidad.

El contraste de las variables categóricas se realizó mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson. A estos datos se les determinó la corrección de Bonferroni del valor de p. La significancia estadística fue interpretada como  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

En total se seleccionaron para el grupo casos 111 individuos con obesidad con un rango de edad entre 20 y 69 años y un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> comparados con 155 controles en el mismo rango de edad con un IMC entre 18.5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Lo anterior demuestra una disminución del tamaño de muestra del 4,3% (5 sujetos) pero con un incremento de 39 controles (33,6%) para evitar disminución del poder del estudio. Los motivos de las pérdidas en los casos fue debido al temor a la venupunción e incompleta realización de pruebas bioquímicas.

La edad promedio en el grupo de casos fue de  $40,8 \pm 12,3$  años y en el grupo control de  $35 \pm 12,7$  años. En ambos grupos predominó el sexo femenino con porcentajes del 66,1% y 53,5% respectivamente. En el cuadro 1 se muestran las características clínicas y bioquímicas de la población estudiada así como las diferencias encontradas al comparar los grupos. Se encontró que la edad, las medidas antropométricas, la glucemia en ayunas, los triglicéridos, la HbA1C y el riesgo cardiovascular global alto fueron significativamente más elevados en el grupo de casos.

Las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos *rs2167270* del gen *LEP*, *rs1137101* del gen *LEPR* y *rs17782313* del gen *MC4R* se muestran en el cuadro 2. Se observa que estas frecuencias se mantuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg en el grupo control excepto para el polimorfismo del gen *MC4R*. También se presenta en este cuadro, un análisis de asociación de estas frecuencias con la obesidad, el cual no mostró diferencias estadísticas entre grupos para ninguno de los SNPs estudiados.

Adicionalmente, se analizó la asociación de los polimorfismos con las medidas antropométricas, la presión arterial y las pruebas bioquímicas en los dos grupos de estudio. Se encontró que el genotipo CC del polimorfismo *rs17782313* del gen *MC4R* se asoció con aumento de la presión arterial sistólica y el alelo T y su genotipo homocigoto con disminución de cHDL, pero solo en el grupo de obesos. No se evidenció asociación de los otros polimorfismos con las variables estudiadas (cuadro 3, figura 1 y 2).

## Discusión

Numerosas investigaciones se han enfocado en evaluar la presencia de algunos SNPs en los genes de las proteínas que participan en el sistema leptina-melanocortina para dilucidar la susceptibilidad genética a la obesidad por el rol de este sistema para mantener el equilibrio entre la estimulación e inhibición del apetito en función del gasto energético y en consecuencia controlar el peso corporal (17). Al respecto, se han obtenido resultados contradictorios alrededor del mundo ya que la asociación de estos polimorfismos sobre el IMC se ve influenciada por la etnia, la ubicación geográfica y factores medioambientales. Esto nos ha llevado a estudiar la asociación de los polimorfismos *rs2167270* del gen *LEP*, *rs1137101* del gen *LEPR* y *rs17782313* del gen *MC4R* con obesidad en una población colombiana.

Entre las variantes comunes del gen *LEP*, el polimorfismo *rs2167270* ha sido uno de los más asociados con la obesidad. Es así como en el Family Heart Study, un haplotipo común (49%) que incluía a este polimorfismo, se asoció con aumento de IMC en población de Estados Unidos (18). Así mismo, en un estudio realizado en sujetos del proyecto CARDIA (sigla en inglés de: Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study), este polimorfismo mostró una asociación consistente con tres medidas antropométricas como son el peso, el IMC y el perímetro de cintura de sujetos caucásicos (19). Adicionalmente Shruti et al, encontraron una tendencia creciente en los niveles de IMC y leptina con cada adición del alelo A de la variante exónica *rs2167270* en una población del sur de India (20). Sin embargo, en nuestro estudio la frecuencia de este alelo A fue de

37,8% en el grupo de casos y de 40,3% en el grupo control, no mostrando significancia estadística.

A pesar de la fuerte asociación reportada de este polimorfismo con la obesidad, no es posible sugerir una influencia directa de dicha variante sobre la expresión de la leptina y su función en la fisiopatología de la obesidad, ya que se encuentra dentro del primer exón no traducido del gen. Sin embargo, se puede sugerir que, estando en desequilibrio de ligamiento con el polimorfismo del promotor (rs7799039), rs2167270 puede tener un efecto sobre la transcripción del gen *LEP* (21).

Con respecto al polimorfismo *rs1137101* del gen *LEPR*, se reportó que su genotipo GG se asoció con un menor riesgo de obesidad (OR= 0,26, IC95%: 0,08-0,79; p= 0,018), reduciendo el IMC en 2.44 kg/m<sup>2</sup> en individuos del sur de Chile (22). Así mismo, Chavarria-Avila, et al, han indicado que el alelo G podría ser un marcador genético asociado con menor acumulación de grasa corporal en la población del oeste mexicano (23). En este sentido, la frecuencia del alelo G en nuestra población fue predominante en el grupo con normopeso (45,2%) p > 0,05, lo cual es similar a lo encontrado en poblaciones de Chile y México. Por su parte, el genotipo AA se asoció significativamente con obesidad en voluntarios de Túnez (OR= 1,41, IC95%: 1,035 a 1,85; p= 0,045) (24). La frecuencia de este genotipo predominó en grupo de obesos de nuestra población p > 0,05. Por el contrario, De Oliveira, et al, informaron una fuerte asociación del genotipo GG con exceso de peso en población brasilera (OR: 2,14, IC del 95%: 1,01-4,52, p = 0,047) (25); al igual que Mărginean CO, et al, quienes concluyeron que los sujetos portadores de los genotipos GG o AG tenían 3,06 veces más riesgo de desarrollar obesidad en

comparación con los portadores de AA (OR 3,06; IC 95%: 1,70- 5,51; P= 0,0001) (26).

Estas discrepancias de los polimorfismos en genes *LEP* y *LEPR* pueden evidenciarse también en un meta-análisis realizado en 2015 por Ghalandari et al (27). De los diecisiete artículos revisados sobre estos polimorfismos, nueve estudios informaron una asociación significativa o, al menos, los consideraron como posibles factores de riesgo; Sin embargo, no se encontró esta relación en los ocho estudios restantes, que incluían entre otras a poblaciones de Brasil y México, siendo similar a lo encontrado en nuestro estudio.

De la misma forma sucede con el polimorfismo *rs17782313* del gen *MC4R*, el cual se ha asociado con un elevado IMC (8,28,29) y con la aparición temprana de obesidad severa (9). Se ha sugerido que los portadores del genotipo TT de este polimorfismo tienen un nivel notablemente mayor de hipermetilación en el promotor de *MC4R* en comparación con los portadores de los genotipos CT y CC. Esto puede contribuir a regular la expresión de *MC4R* contribuyendo así al desarrollo de la obesidad (30). Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar asociación de este polimorfismo con la obesidad, como es el caso de investigaciones realizadas en población polaca y africana (8,31). En consonancia con lo anterior un hallazgo notable en nuestro estudio es que el genotipo TT es igual entre casos y controles.

En resumen, el análisis genético de nuestro estudio comparado con los realizados en otras poblaciones, muestra por un lado falta de asociación de los polimorfismos con la obesidad y por otro lado, resultados controvertidos que pueden deberse a que cada población está expuesta a diferentes factores medioambientales o de

estilo de vida, los cuales son fundamentales para definir la influencia de cada polimorfismo sobre la obesidad. Se hace necesario analizar la interacción polimorfismo-ambiente, para aclarar la contribución que estas variantes genéticas hacen sobre el desarrollo de la obesidad.

Al igual que en este estudio, otros investigadores han evaluado la influencia que estos polimorfismos ejercen sobre variables clínicas y bioquímicas relacionadas con la obesidad. Con respecto al perfil de lipoproteínas, se pudo demostrar que los portadores del alelo G del polimorfismo rs1137101 del gen *LEPR* tenían niveles más bajos de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el sur de Chile (22), y niveles más elevados de colesterol total pero más reducidos de cHDL en sujetos de Tunes (32). Por su parte, el alelo C del polimorfismo rs17782313 del gen *MC4R* se ha asociado con disminución de la lipoproteína antiaterogénica en mujeres italianas con diabetes gestacional y mujeres sanas de China (33,34). Resultado similar se reportó en escolares mexicanos (OR= 2 .99, P <0,0001; IC del 95%: 1.93-4.64). Por el contrario, en nuestro estudio se encontró asociación estadística del alelo T y el genotipo homocigoto de este polimorfismo con disminución de cHDL en el grupo de casos.

Con respecto a las variables relacionadas con el metabolismo de la glucosa, Yang J, et al informaron que el polimorfismo rs1137101 del gen *LEPR* se asoció con cifras elevadas de HbA1C (34), y Boumaiza I et al, demostraron su asociación con aumento de glucemia basal e insulinemia en voluntarios de Tunes (32). Así mismo, Garcés, et al concluyeron en su estudio que el genotipo A/A de este polimorfismo confiere a los niños obesos que lo portan 2,6 veces más riesgo de desarrollar resistencia a la insulina que los niños con el genotipo G/G y A/G (35).

Adicionalmente, se pudo demostrar que esta variante genética puede ser considerada como un factor de riesgo significativo para la diabetes mellitus tipo II en sujetos de Malasia (36).

Estos polimorfismos también se han estudiado asociados con la presión arterial (PA), sin encontrar significancia estadística en algunas poblaciones. Así, Fan S-H et al, no demostraron asociación del polimorfismo rs2167270 del gen *LEP* en una población multiétnica de Malasia (37), así como tampoco se observó la influencia de rs17782313 del gen *MC4R* en la presión arterial de mujeres de Chinas (34). En contraste, el alelo A del polimorfismo rs1137101 del gen *LEPR* se asoció con elevación de PAS (37), al igual que en sujetos brasileños hipertensos en quienes se evidenció que las cifras de PAS fueron significativamente menor entre los individuos del sexo masculino portadores de genotipos con al menos una copia del alelo C de rs17782313 del gen *MC4R* (38). De forma similar, el análisis genético de nuestro estudio demostró que el genotipo CC del polimorfismo *rs17782313* del gen *MC4R* se asoció con aumento presión arterial sistólica en el grupo de obesos. Aunque los mecanismos que vinculan la obesidad con la hipertensión no han sido completamente aclarados, se sabe que el aumento de la actividad simpática del sistema nervioso central (SNC) contribuye a la elevación de la PA en los sujetos obesos. La evidencia indica que la leptina y el sistema de melanocortina, incluyendo los receptores 4 de la melanocortina (MC4R), juegan un papel clave en la vinculación de la obesidad con el aumento de la actividad del SNC y la hipertensión, lo cual representa un objetivo importante para el tratamiento de la obesidad y sus consecuencias metabólicas y cardiovasculares (39).

Entendemos que este trabajo tiene como limitación el tamaño de la muestra, por lo tanto se recomienda realizar estudios con una ampliación del tamaño muestral que permita un análisis estadístico con mayor poder.

En conclusión, Los polimorfismos *rs2167270* del gen *LEP*, *rs1137101* del gen *LEPR* y *rs17782313* del gen *MC4R* no se asocian con obesidad en la población analizada. El polimorfismo *rs17782313* del gen *MC4R* es el único que se asocia con el aumento de la presión arterial sistólica y con la disminución del cHDL en sujetos con obesidad.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### **Financiación**

Área Estratégica Salud Global de la Universidad del Norte.

### **REFERENCIAS**

1. Organización Mundial de La Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva - 2018. Fecha de consulta: julio 25 de 2018. Disponible en:  
<http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404:661-71.  
<https://doi.org/10.1038/35007534>
3. Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:980S-4.  
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26788C>

4. Santos J. Sistema leptina-melanocortinas en la regulación de la ingesta y el peso corporal. *Rev Med Chile*. 2009;137:1225-34.  
<http://doi.org/10.4067/S0034-98872009000900014>
5. Wauman J, Tavernier J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011;17:2771-93.
6. Dasgupta S, Salman M, Siddalingaiah LB, Lakshmi G, Xaviour D, Sreenath J. Genetic variants in leptin: Determinants of obesity and leptin levels in South Indian population. *Adipocyte*. 2015;4:135-40.  
<https://doi.org/10.4161/21623945.2014.975538>.
7. Hassan N, El-Masry S, Zarouk W, El Banna R, Mosaad R, Al-Tohamy M, *et al*. Obesity phenotype in relation to gene polymorphism among samples of Egyptian children and their mothers. *Genes Dis*. 2017;5:150-7.  
<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.12.004>
8. Xi B, Chandak GR, Shen Y, Wang Q, Zhou D. Association between common polymorphism near the *MC4R* gene and obesity risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e45731.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045731>
9. Meyre D, Delplanque J, Chèvre JC, Lecoœur C, Lobbens S, Gallina S, *et al*. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet*. 2009;41:157-9. <https://doi.org/10.1038/ng.301>
10. Giraldo-Castrillón Y, Muñoz F, Navarro-Lechuga E, Segura-Cardona Á. Factores de riesgo para disfunción sistólica ventricular izquierda en adultos

de un programa de salud global. Rev Cuid. 2017;8:1519-28.

<https://doi.org/10.15649/cuidarte.v8i1.371>

11. Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. Int J Obes. 2002;26:1179-85. <http://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802067>
12. World Health Organization. Obesity, preventing and managing the global epidemic-report of a WHO consultation on obesity - 1997. Fecha de consulta: 14 de octubre de 2018. Disponible en: [https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/)
13. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión arterial en el mundo - 2013. Fecha de consulta: 14 de octubre de 2018. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87679/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_spa.pdf;jsessionid=87D07D18DA6FA31420743611C3BE7176?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87679/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf;jsessionid=87D07D18DA6FA31420743611C3BE7176?sequence=1)
14. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, *et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311:507-20. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
15. Friedewald WT, Levin RY, Fredrickson DS. Estimations of the concentration of c-LDL in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499-507.

16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
17. González E, Aguilar MJ, Padilla C, García I. Obesidad monogénica humana: papel del sistema leptina-melanocortina en la regulación de la ingesta de alimentos y el peso corporal en humanos. *Anales Sis San Navarra*. 2012;35:285-93.  
<https://doi.org/10.4321/S113766272012000200010>
18. Jiang Y, Wilk JB, Borecki I, Williamson S, DeStefano AL, Xu G, *et al*. Common variants in the 5' region of the leptin gene are associated with body mass index in men from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Human Genet*. 2004;75:220-30.  
<https://doi.org/10.1086/422699>
19. Friedlander Y, Li G, Fornage M, Williams O, Lewis C, Schreiner C, *et al*. Candidate Genes from Molecular Pathways Related to Appetite Regulatory Neural Network and Adipocyte Homeostasis and Obesity: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Ann Hum Genet*. 2010;74:387-98. <https://doi.org/10.1111/j.14691809.2010.00596.x>
20. Dasgupta S, Salman M, Siddalingaiah LB, Lakshmi G, Xaviour D, Sreenath J. Genetic variants in leptin: determinants of obesity and leptin levels in

South Indian population. *Adipocyte*. 2015;4:135-40.

<https://doi.org/10.4161/21623945.2014.975538>

21. Li WD, Reed DR, Lee JH, Xu W, Kilker RL, Sodam BR, *et al*. Sequence variants in the 5' flanking region of the leptin gene are associated with obesity in women. *Ann Hum Genet*. 1999;63:227-34.  
<https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.1999.6330227.x>
22. Manriquez V, Aviles J, Salazar L, Saavedra N, Seron P, Lanas F, *et al*. Polymorphisms in genes involved in the leptin-melanocortin pathway are associated with obesity-related cardiometabolic alterations in a Southern Chilean population. *Mol Diagn Ther*. 2018;22:101-13.  
<https://doi.org/10.1007/s40291-017-0306-8>
23. Chavarria-Avila E, Vázquez-Del Mercado M, Gomez-Bañuelos E, Ruiz-Quezada SL, Castro-Albarran J, Sánchez-López L, *et al*. The Impact of LEPG-2548A and LEPR Gln223Arg polymorphisms on adiposity, leptin, and leptin-receptor serum levels in a Mexican Mestizo population – 2015. *Biomed Res Int*. 2015;2015:539408. <https://doi.org/10.1155/2015/539408>
24. Nesrine Z, Haithem H, Imen B, Fadoua N, Asma O, Fadhel N, *et al*. Leptin and leptin receptor polymorphisms, plasma leptin levels and obesity in Tunisian volunteers. *Int J Exp Path*. 2018;99:121-30.  
<https://doi.org/10.1111/iep.12271>
25. De Oliveira R, Cerda A, Dalla F, Feraz M, Armaganijan D, Silveira M, *et al*. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57:677-84. <https://doi.org/10.1590/S000427302013000900002>

26. Mărginean CO, Mărginean C, Voidăzan S, Meliț L, Crauciuc A, Duicuet C, *et al.* Correlations between leptin gene polymorphisms 223 A/G, 1019 G/A, 492 G/C, 976 C/A, and anthropometrical and biochemical parameters in children with obesity. A prospective case-control study in a Romanian population—The Nutrichild Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3115. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003115>
27. Ghalandari H, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P. The association of polymorphisms in leptin/leptin receptor genes and ghrelin/ghrelin receptor genes with overweight/obesity and the related metabolic disturbances: a review. *Int J Endocrinol Metab*. 2015;13:e19073. <https://doi.org/10.5812/ijem.19073v2>
28. García-Solís P, Reyes-Bastidas M, Flores K, García O, Rosado J, Méndez-Villa L, *et al.* Fat mass obesity-associated (FTO) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (*MC4R*) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *Br J Nutr*. 2016;116:1834-40. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003779>
29. Almeida SM, Furtado JM, Mascarenhas P, Ferraz M, Ferreira J, Monteiro M, *et al.* Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. *Endocrine*. 2018;60:466-78. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1587-3>

30. Tang Y, Jin B, Zhou L, Lu W. MeQTL analysis of childhood obesity links epigenetics with a risk SNP rs17782313 near MC4R from meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:2800-6. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13742>
31. Leońska-Duniec A, Jastrzębski Z, Zarębska A, Smółka W, Ciężczyk P. Impact of the polymorphism near *MC4R* (rs17782313) on obesity- and metabolic-related traits in women participating in an aerobic training program. *J Hum Kinet*. 2017;58:111-9. <https://doi.org/10.1515/hukin-2017-0073>.
32. Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J, Rebhi L, Ben Rejeb N, Nabli N, *et al*. Association between four resistin polymorphisms, obesity, and metabolic syndrome parameters in Tunisian volunteers. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16:1356-62. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2012.0156>
33. Franzago M, Fraticelli F, Nicolucci A, Celentano C, Liberati M, Stuppia L, *et al*. Molecular analysis of a genetic variants panel related to nutrients and metabolism: association with susceptibility to gestational diabetes and cardiometabolic risk in affected women. *J Diabetes Res*. 2017:2017:4612623. <https://doi.org/10.1155/2017/4612623>
34. Yang J, Gao Q, Gao X, Tao X, Cai H, Fan Y, *et al*. Melanocortin-4 receptor rs17782313 polymorphisms are associated with serum triglycerides in older Chinese women. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25:213-9. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2016.25.1.18>
35. Garcés MF, Gomes B, Stekman H, Hernández C, López A, Soto de Sanabria I. Polimorfismos G2548A del gen de leptina y GLN223ARG del gen del receptor de leptina en pre-pubescentes con riesgo cardiometabólico.

Arch Venez Puer Ped. 2016;79:54-61.

36. Etemad A, Ramachandran V, Pishva SR, Heidari F, Aziz A, Yusof A, *et al.* Analysis of *Gln223Agr* polymorphism of leptin receptor gene in type II diabetic mellitus subjects among Malaysians. *Int J Mol Sci.* 2013;14:19230-44. <https://doi.org/10.3390/ijms140919230>
37. Fan S-H, Say Y-H. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multi-ethnic Malaysian suburban population. *J Physiol Anthropol.* 2014;33:15. <https://doi.org/10.1186/1880-6805-33-15>
38. Marcadenti A, Fuchs FD, Matte U, Sperb F, Moreira LB, Fuchs SC. Effects of FTO RS9939906 and MC4R RS17782313 on obesity, type 2 diabetes mellitus and blood pressure in patients with hypertension. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:103. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-103>
39. Do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, Sessums PO, Ebaady S, Wang Z, *et al.* Control of metabolic and cardiovascular function by the leptin–brain melanocortin pathway. *IUBMB Life.* 2013;65:692-8. <https://doi.org/10.1002/iub.1187>

**Cuadro 1.** Características clínicas y bioquímicas de la población analizada

	<b>Caso</b> n=111 (%)	<b>Control</b> n=155 (%)	<b>Valor p</b>	<b>OR</b>	<b>95%IC</b>
<b>Genero</b>					
<b>Masculino</b>	41 (36,9)	72 (46,5)	0,155 <sup>†</sup>	1	---
<b>Femenino</b>	70 (63,1)	83 (53,5)		1,48	0,9-2,4
<b>Edad [Años]</b>					
<b>Mediana [RIQ]</b>	40 [19]	32 [20]	<b>0,00**</b>		
<b>Riesgo Cardiovascular</b>					
<b>Muy Bajo</b>	11 (9,9)	46 (29,7)		1	---
<b>Bajo</b>	21 (18,9)	28 (18,1)	<b>0,00*†</b>	<b>3,42</b>	<b>1,4-8,2</b>
<b>Alto</b>	79 (71,2)	81 (52,3)		<b>5,79</b>	<b>2,3-14,5</b>
<b>Hipertension</b>					
<b>Normal &lt;120/&lt;80 mmHg</b>	58 (52,3)	97 (62,6)		1	---
<b>Prehipertenso 120-139/80-89 mmHg</b>	34 (30,6)	41 (26,5)	0,14 <sup>†</sup>	1,3	0,7-2,4
<b>HTA-1 140-159/90-99 mmHg</b>	13 (11,7)	15 (9,7)		1,6	0,7-3,7
<b>HTA-2 &gt;160/&gt;100 mmHg</b>	6 (5,4)	2 (1,3)		5	0,9-26
<b>IMC [kg/m<sup>2</sup>]</b>					
<b>Mediana [RIQ]</b>	33,04 [4,76]	22,6 [2,72]	<b>0,00**</b>		
<b>Perímetro Braquial [cm]</b>					
<b>Mediana [RIQ]</b>	37,5 [5,5]	29 [5]	<b>0,00**</b>		
<b>Perímetro Cintura [cm]</b>					
<b>Mediana [RIQ]</b>	105 [14]	81,6 [12,2]	<b>0,00**</b>		
<b>Perímetro Cadera [cm]</b>					
<b>Mediana [RIQ]</b>	112 [12,5]	90 [11,2]	<b>0,00**</b>		
<b>Indice Cintura-Cadera</b>					
<b>Mediana [RIQ]</b>	0,94 [0,08]	0,92 [0,07]	<b>0,004**</b>		
<b>% Grasa Corporal</b>					
<b>Mediana [RIQ]</b>	31,4 [18]	25,6 [15]	<b>0,003**</b>		
<b>Glucemia en ayunas [mg/dL]</b>					
<b>Mediana [RIQ]</b>	85 [15,5]	83 [15]	<b>0,046**</b>		
<b>Colesterol total [mg/dL]</b>					
<b>Mediana [RIQ]</b>	197 [57]	189 [62]	0,492		
<b>cHDL [mg/dL]</b>					
<b>Mediana [RIQ]</b>	41 [16]	41 [15]	0,887		
<b>cLDL [mg/dL]</b>					
<b>Mediana [RIQ]</b>	125 [49,8]	117,8 [48,4]	0,788		
<b>VLDL [mg/dL]</b>					
<b>Mediana [RIQ]</b>	28,4 [22,6]	24,9 [19,05]	0,071		

<b>Triglicéridos [mg/dL]</b>	<b>Mediana [RIQ]</b>	144 [120]	123 [94]	<b>0,043**</b>
<b>Insulina [mUL]</b>	<b>Mediana [RIQ]</b>	4,65 [10,2]	4,15 [7,29]	0,107
<b>Hb glicosilada (%)</b>	<b>Mediana [RIQ]</b>	5,7 [0,9]	5,4 [1]	<b>0,002**</b>

IMC: Índice de Masa Corporal, cHDL cLDL y VLDL: Lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad respectivamente, T\_SIS\_MED y T\_DIAS\_MED: Tensión arterial sistólica y diastólica media respectivamente, \*:  $p < 0,05$ . RIQ: Rango Intercuartil. †: prueba chi-cuadrado de Pearson. ‡: prueba U Mann-Whitney

**Cuadro 2. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos *rs2167270* del gen *LEP*, *rs1137101* del gen *LEPR* y *rs17782313* del gen *MC4R***

	Casos			Controles			p valor †	OR	95%IC
	n=111	%	H-W†	n=155	%	H-W†			
<b>LEP</b>									
<b>rs2167270</b>									
AA	21	18,9		27	17,40			0,9	0,4-1,8
AG	42	37,8		71	45,80		0,42	0,73	0,4-1,2
GG	48	43,2	<b>0,044*</b>	57	36,80	0,06		1	---
G	138	62,2		185	59,7		0,625		
A	84	37,8		125	40,30				
<b>LEPR</b>									
<b>rs1137101</b>									
AA	38	34,2		50	32,30			1	---
AG	49	44,1		70	45,20		0,943	0,89	0,5-1,5
GG	24	21,6	0,33	35	22,60	0,26		0,91	0,4-1,7
A	125	56,3		170	54,80		0,805		
G	97	43,7		140	45,20				
<b>MC4R</b>									
<b>rs17782313</b>									
TT	83	74,8		116	74,80			1	---
CT	25	22,5		32	20,60		0,715	0,58	0,1-2,3
CC	3	2,7	0,44	7	4,50	<b>0,047*</b>		1,07	0,5-1,9
T	191	86		264	85,20		0,875		
C	31	14		46	14,80				

†: Test de Equilibrio de Hardy-Weinberg, mejorado con 100.000 pasos de la cadena Markov. ‡: Razón de verosimilitud de chi-cuadrado. OR [95%IC]: Modelos de regresión logística ajustado por sexo.

**Cuadro 3. Asociación de los polimorfismos rs2167270 del gen LEP, rs1137101 del gen LEPR y rs17782313 del gen MC4R sobre variables clínicas y bioquímicas**

Grupo Casos.												
	LEP				LEPR				MC4R			
	AA (n=21) Mediana [RIQ]	AG (n=42) Mediana [RIQ]	GG (n=48) Mediana [RIQ]	Valor p*	AA (n=38) Mediana [RIQ]	AG (n=49) Mediana [RIQ]	GG (n=24) Mediana [RIQ]	Valor p*	CC (n=3) Media [DE]	CT (n=25) Mediana [RIQ]	TT (n=83) Mediana [RIQ]	Valor p*
IMC [kg/m <sup>2</sup> ]	32,2 [3,4]	33,1 [6,3]	33,9 [4,6]	0,655	34,01 [5,3]	32,6 [4,1]	32,8 [6,4]	0,530	32,8 [1,5]	33,4 [3,7]	33,04 [5,4]	0,940
Índice Cintura/Cadera	0,92 [0,06]	0,95 [0,07]	0,94 [0,07]	0,103	0,95 [0,07]	0,94 [0,07]	0,94 [0,1]	0,812	0,96 [0,07]	0,92 [0,08]	0,95 [0,06]	0,147
T_SIS_MED [mmHg]	113,3 [21,5]	117,6 [25,5]	119,8 [20]	0,853	118,6 [14,5]	119,6 [20]	115,5 [35,1]	0,967	128,1 [12,9]	110,6 [18,3]	120 [24,6]	<b>0,025*</b>
T_DIAS_MED [mmHg]	71,3 [18,6]	72 [16,7]	75,5 [14]	0,724	76,5 [16,8]	72,6 [13,5]	69,5 [22]	0,832	82 [9,5]	69,6 [11,1]	75,6 [15,6]	0,077
% Grasa corporal	28,1 [15,7]	37,6 [16,5]	30,3 [17,6]	0,089	32,1 [16,6]	29,7 [18]	35,6 [19,5]	0,845	24,5 [8,9]	29,7 [19,5]	31,7 [16]	0,409
Glicemia [mg/dL]	82 [24,7]	87 [16]	84,5 [14,5]	0,570	83,8 [11,5]	83 [20,5]	88,5 [22,5]	0,077	87,5 [8,2]	82 [16,5]	86 [16]	0,234
Colesterol [mg/dL]	184 [34]	204 [74,2]	196 [57,7]	0,485	184,5 [55,5]	195 [66,5]	205,5 [51,7]	0,094	175,3 [19,08]	198 [36,5]	197 [69]	0,468
cHDL [mg/dL]	42 [27]	41 [14,2]	42 [16]	0,524	41 [13,7]	42 [17]	41,5 [14]	0,640	43 [14,7]	49 [18]	41 [15]	<b>0,048*</b>
cLDL [mg/dL]	112,8 [39,6]	127,3 [51,5]	127,1 [53,4]	0,393	113,1 [56,5]	124,8 [50,4]	133 [39,4]	0,252	103,4 [22,1]	127 [47,8]	124 [57,2]	0,554
VLDL [mg/dL]	32,6 [23]	27,2 [27,1]	25 [16,5]	0,728	25,2 [19,8]	28,4 [24,9]	29,3 [16,8]	0,951	28,9 [11,5]	28,4 [19,2]	28,8 [25,8]	0,612
Triglicéridos [mg/dL]	161 [114]	136 [132]	131 [91,7]	0,616	123 [122,3]	146 [116]	146,5 [112,5]	0,861	154,9 [59,4]	145 [96,5]	141 [129]	0,793
Insulina [mU/L]	5,02 [9,4]	3,98 [9,1]	6,64 [11,5]	0,742	4,76 [11,7]	5,52 [9,95]	3,60 [11,07]	0,963	15,3 [13,4]	7,9 [11,5]	3,96 [9,2]	0,157
HbA1c [%]	5,9 [0,5]	5,8 [1,175]	5,6 [0,9]	0,085	5,75 [1,1]	5,7 [0,7]	5,7 [1,1]	0,660	5,5 [0,28]	5,8 [0,55]	5,7 [1]	0,623

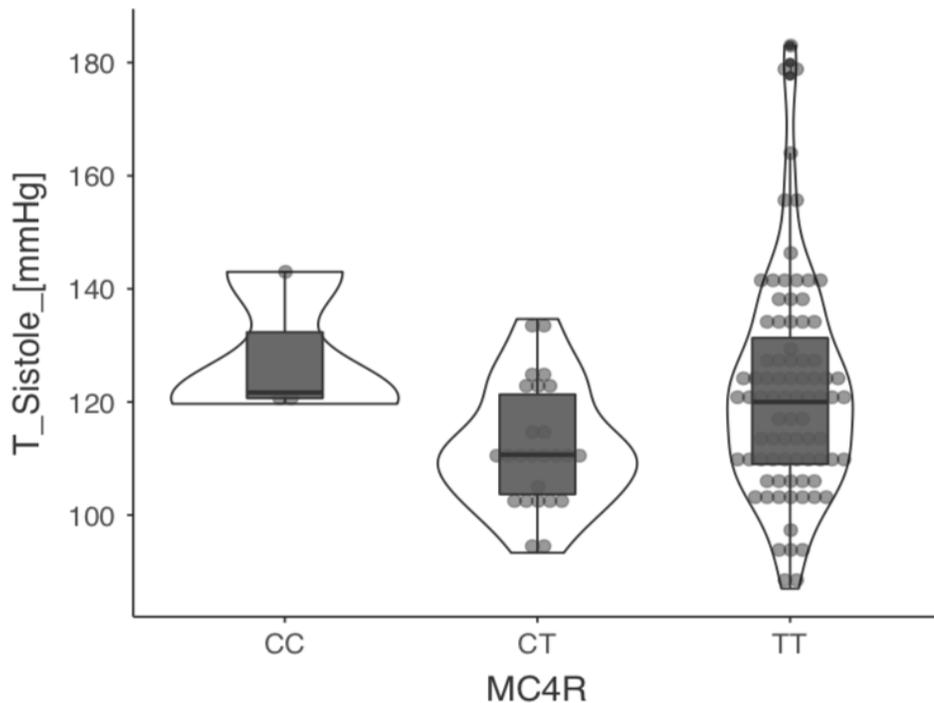
  

Grupo Control.												
	LEP				LEPR				MC4R			
	AA (n=27) Mediana [RIQ]	AG (n=71) Mediana [RIQ]	GG (n=57) Mediana [RIQ]	Valor p*	AA (n=50) Mediana [RIQ]	AG (n=70) Mediana [RIQ]	GG (n=35) Mediana [RIQ]	Valor p*	CC (n=7) Mediana [RIQ]	CT (n=32) Mediana [RIQ]	TT (n=116) Mediana [RIQ]	Valor p*
IMC	22,5 [2,4]	22,2 [3,1]	22,9 [2,4]	0,153	22,9 [2,9]	22,6 [2,6]	22,07 [2,2]	0,151	24,06 [2,01]	22,3 [2,9]	22,6 [2,5]	0,068
Índice Cintura/Cadera	0,92 [0,08]	0,92 [0,08]	0,92 [0,07]	0,967	0,90 [0,08]	0,92 [0,08]	0,93 [0,05]	0,356	0,94 [0,10]	0,90 [0,07]	0,92 [0,07]	0,591
T_SIS_MED	108,3 [26,3]	111,6 [16,6]	114,6 [19,8]	0,304	115 [16,1]	110,6 [22,5]	111,6 [23]	0,682	106,3 [37]	115,5 [25]	112 [16,2]	0,738
T_DIAS_MED	71,6 [12,6]	72,3 [16,3]	72 [12,5]	0,893	72,5 [14,6]	71,5 [13,5]	72,3 [16,3]	0,580	68,3 [28,3]	73,8 [14,7]	71,8 [13]	0,303
% Grasa corporal	26,8 [13,3]	25,3 [16,9]	26,1 [14,1]	0,953	25,4 [15,3]	25,5 [16,8]	28,4 [14,3]	0,481	25,3 [15]	23,05 [19,2]	26,4 [14,1]	0,685
Glicemia [mg/dl]	82 [15]	84 [15]	82 [16]	0,832	84,5 [12]	82 [16,7]	84 [16]	0,936	87 [18]	84,5 [15,7]	82 [15]	0,263

Colesterol [mg/dl]	183 [49]	186 [56]	200 [65,5]	0,547	182 [64,2]	187,5 [53,2]	194 [65]	0,802	173 [75]	175,5 [64,5]	192 [58,5]	0,419
cHDL [mg/dl]	39 [21]	40 [14]	44 [15,5]	0,561	43 [19,2]	40,5 [15]	40 [13]	0,870	47 [16]	41,5 [17,2]	40,5 [15]	0,716
cLDL [mg/dl]	112,4 [36,5]	115,6 [45]	120 [65,4]	0,776	113,7 [48,3]	120 [46,3]	118 [64,8]	0,756	114,8 [38,2]	106,4 [52,3]	120 [52,8]	0,391
VLDL [mg/dl]	23,4 [15,7]	24,1 [18,8]	26 [23]	0,600	26 [19,2]	23,6 [18,9]	27 [21,6]	0,425	22,2 [10,8]	26,4 [16,7]	24,6 [20,4]	0,871
Triglicéridos [mg/dl]	123 [79]	122 [97]	126 [88,5]	0,969	126,5 [102]	114,5 [93,2]	134 [97]	0,421	111 [54]	131 [70]	121,5 [102]	0,860
Insulina [mUL]	4,97 [7,1]	3,58 [7,08]	3,91 [7,6]	0,398	4,3 [7,3]	4,55 [6,3]	3,51 [9,6]	0,753	5,56 [8,1]	2,5 [6,8]	4,2 [7,4]	0,897
HbA1c [mg/dl]	5,6 [1,1]	5,3 [0,8]	5,5 [1,05]	0,081	5,4 [0,95]	5,3 [1,1]	5,4 [1,1]	0,828	5,1 [1,3]	5,2 [0,9]	5,4 [0,97]	0,432

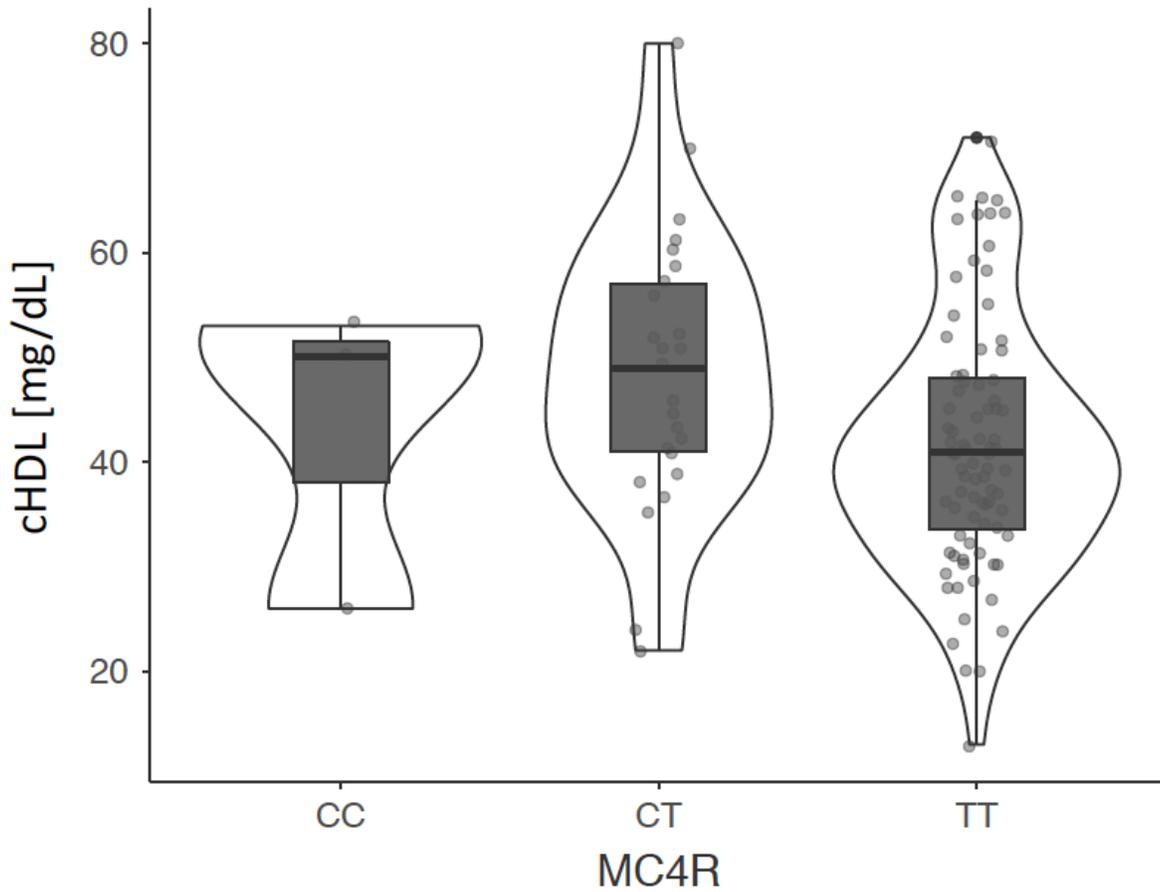
IMC: Índice de Masa Corporal, cHDL cLDL y VLDL: Lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad respectivamente, T\_SIS\_MED y T\_DIAS\_MED: Tensión arterial sistólica y diastólica media respectivamente, \*:  $p < 0,05$ . †: prueba U Mann-Whitney.

**Figura 1. Asociación del SNP rs17782313 del gen *MC4R* con la tensión arterial sistólica promedio en el grupo de adultos obesos.**



Individuos obesos con genotipo CC muestran un aumento de la tensión arterial sistólica promedio representado con una mediana de 128 [RIQ: 12.9], a diferencia de los individuos con genotipos heterocigoto CT [Mediana: 110.6; RIQ: 18.3] y homocigoto TT [Mediana: 120; RIQ: 24.6] p:0.025.

Figura 2. Asociación del SNP rs17782313 del gen *MC4R* con las concentraciones séricas de HDL en el grupo de adultos obesos.



Individuos obesos con genotipo TT muestran disminución de las concentraciones séricas de HDL [Mediana: 41; RIQ: 15], a diferencia de los individuos con genotipos CC [Mediana: 43; RIQ: 14.7] y CT [Mediana: 49; RIQ: 18] p:0.048.