

## MI-06.- FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A LA OBESIDAD EN INDÍGENAS AMERICANOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

(Genetic factors associated with obesity in American Indians: A systematic review)

Heinz Alexander Palacios-Molina  
Henry Andrés Castro-Allaico  
Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

Facultad de Medicina,  
Universidad Católica de Cuenca.  
[carem.prieto@ucacue.edu.ec](mailto:carem.prieto@ucacue.edu.ec)

### Resumen

La obesidad es la acumulación excesiva de tejido adiposo, como consecuencia del desequilibrio energético, en la actualidad a nivel mundial la obesidad afecta significativamente a una gran parte de la humanidad, siendo Estados Unidos el país con la mayor tasa de obesidad en su población a nivel mundial. El aumento de peso en la población se relaciona con varios factores externos como la ingesta excesiva de alimentos y el sedentarismo; sin embargo, existen algunos pacientes con mutaciones genéticas en un solo gen que afectan directamente el peso de la persona que padezca estas mutaciones. El objetivo de este estudio fue identificar cuáles son los genes específicos relacionados con la obesidad en los indígenas americanos. Para el estudio se efectuó una revisión sistemática según la declaración PRISMA. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Web of Science, Scopus, Lilacs y Scielo. Se ha destacado que la etnia puede ser un factor genéticamente potencial que puede modificar el porcentaje de grasa en relación con el índice de masa corporal (IMC). Los indígenas americanos seleccionados para el estudio fueron sometidos a diversas pruebas genéticas, demostrando tener variaciones genéticas relacionadas con el aumento de peso. En conclusión, las variantes genéticas presentadas en los resultados de los indígenas america-

nos demostraron estar asociados con la obesidad, sin embargo, no es un factor genético concluyente.

**Palabras clave:** Obesidad, genética, factores genéticos, indígenas y región andina.

### Abstract

Obesity is the excessive accumulation of adipose tissue, as a consequence of energy deterioration, currently worldwide obesity significantly affects a large part of humanity, the United States being the country with the highest rate of obesity in its population worldwide. worldwide Weight gain in the population is related to various external factors such as excessive food intake, sedentary lifestyle, however, there are some with genetic determinants in a single gene that directly lowers the weight of the person suffering from these determinants. The goal of this study was to identify specific genes associated with obesity in Native Americans. For the study, a systematic review was carried out with its correct PRISMA regulations. The search was carried out in the PubMed, Web of Science, Scopus, Lilacs and Scielo databases. It has been highlighted that ethnicity can be a potential genetic factor that can modify the percentage of fat in relation to the body mass index (BMI). Native Americans selected for the study underwent various genetic tests showing they had genetic variations related to weight gain. In conclusion, the genetic variants presented in the Native American results were shown to be associated with obesity, however it is not a conclusive genetic factor.

**Keywords:** Obesity, genetics, genetic factors, indigenous and Andean region.

### INTRODUCCIÓN

La obesidad es la acumulación excesiva de tejido adiposo, como consecuencia del desequilibrio energético (1). Es impor-

tante diferenciar la obesidad ocasionada por anomalías genéticas de la obesidad por ingesta calórica excesiva (1,2). Existen diversas alteraciones genéticas que se caracterizan por la obesidad (2). En algunos casos, las mutaciones en un solo gen, pueden tener un efecto importante sobre el índice de masa corporal (IMC) (3). Actualmente, la obesidad se considera una enfermedad compleja de tipo poligénico, aunque existe un pequeño porcentaje de obesidad que sigue una herencia mendeliana de tipo monogénica (3,4).

Varios estudios han demostrado que los factores de riesgo genéticos influyen parcialmente en la obesidad de los indígenas americanos, pues la obesidad a su vez conlleva diversas complicaciones como: dislipidemias, hipertensión arterial y en el caso de personas con edad avanzada se habla de peor pronóstico (5,6). En esta investigación se hace un especial énfasis en las variantes genéticas, que presentan los indígenas americanos, que se ven involucrados en la obesidad (6). Los fenotipos que se relacionan con la obesidad tienen una heredabilidad aditiva ( $h^2$ ), la cual tiene una proporción de variabilidad de un rasgo que se puede atribuir a factores genéticos. En el caso del IMC el  $h^2$  tiene valores entre 40% a 70% en estudios en el ser humano (7).

Los fenotipos que se relacionan con la obesidad tienen una heredabilidad aditiva ( $h^2$ ), la cual tiene una proporción de variabilidad de un rasgo que se puede atribuir a factores genéticos (7). En el caso del IMC la  $h^2$  tiene valores entre un 40% a 70% en estudios en el ser humano. Se han identificado 11 diferentes genes que han dado origen a casos de obesidad severa en niños y adultos, los cuales son: LEP, LEPR, CRHR1, CRHR2, GPR24, PCSK1, POMC, MC3R, M4CR, NTRK2, SIM1 (5,8,9).

Se ha destacado que la etnia puede ser un factor potencialmente que puede modificar el porcentaje de grasa con relación al

IMC, en Ecuador se realizó un estudio en la etnia Awa con una población de 120 sujetos, el 36,6% hombres y el 63,3% mujeres; el IMC para los hombres fue un promedio de 23,81 y para las mujeres 23,58 recordando que los parámetros normales son 18,5 a 24,9 (10). El 72,2% de los hombres tuvieron IMC normal y el 27,2% tuvieron sobrepeso sin presentar ningún hombre obesidad, pero en relación con el porcentaje de grasa corporal el 2,27% tenían obesidad y en las mujeres ninguna presentó obesidad (10).

Los cambios sociales y económicos de los últimos años han modificado el estilo de vida de la población y, por ello, se han incrementado los índices de sobrepeso y obesidad a nivel mundial, siendo este un factor de riesgo asociado con enfermedades crónico-degenerativas como diabetes mellitus (DM) tipo 1 y 2, hipercolesterolemia (HC), hipertensión arterial (HTA) e hipertriglicéridemia (HTG) (11-13). La Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere que el 65% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal (12,13). Los estudios relacionados con esta patología en la población adulta del Ecuador son escasos (12,13), por lo cual, el objetivo principal de esta investigación fue determinar los principales factores de riesgo para obesidad en indígenas adultos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño de Estudio:** Se realizó una revisión sistemática, los datos se obtuvieron de la bibliografía consultada en diferentes bases de datos sobre el tema: factores genéticos asociados a la obesidad en indígenas adultos.

### Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores genéticos asociados a la obesidad en los indígenas americanos?

**Pacientes:** Indígenas americanos.

**Intervención:** Factores genéticos relacionados a obesidad.

**Resultados:** Identificar los principales genes relacionados a obesidad en indígenas americanos.

### **Criterios de inclusión**

- Artículos publicados en los idiomas: español, inglés y portugués.
- Artículos originales, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones bibliográficas.
- Artículos dirigidos a la población de indígenas, indios o nativos en el continente americano.
- Artículos con estudios de factores genéticos los cuales tengan relación a obesidad en personas.

### **Criterios de exclusión**

- Artículos que hablen sobre obesidad de origen secundario.

### **Bases de Datos**

Se realizará una búsqueda de literatura científica y se utilizarán las bases de datos PubMed, Web of Science, Scopus, Lilacs, Scielo.

### **Términos de la búsqueda o palabras clave**

Los términos de búsqueda que se van a utilizar son obesidad, genética, factores genéticos, indígenas y región andina.

### **Sentencia de Búsqueda**

La primera búsqueda fue realizada en las bases de datos mencionadas y preseleccionadas al momento de la elaboración del artículo (PubMed, SCOPUS, Web of Science, Scielo, Lilacs) sin restricción de fecha; la búsqueda fue efectuada en el mes de noviembre del año 2022, tomando en cuenta la siguiente sentencia de búsqueda:

Como primer punto, para la búsqueda se aplicó términos específicos en inglés (genes AND obesity AND american native), (obesity AND genes AND indigenous), (obesity AND genes AND Pima) y en español (genes Y obesidad Y indios americanos), (genes Y obesidad Y incios americanos), (genes Y obesidad Y Pima) para los buscadores bibliográficos PubMed, SCOPUS, Web of Science, Scielo y Lilacs.

### **Evaluación de sesgos**

Para la evaluación de sesgos se midió mediante la herramienta ROBINS-I para valorar el riesgo de sesgo y su calidad metodológica en los artículos escogidos para el estudio. Esta herramienta es utilizada para la evaluación del riesgo de sesgo en estudios observacionales mediada por siete dominios (factores de confusión, selección de pacientes, clasificación de las intervenciones, desviación de las intervenciones, datos perdidos, medición de los desenlaces, selección de los desenlaces), determinando si el estudio presenta un juicio de bajo, moderado y serio.

### **Síntesis y análisis de datos**

El estudio fue realizado mediante un proceso de doble ciego clasificados según la base de datos, a través del programa Microsoft Excel versión 2021. Después se realizó el cribado y análisis mediante la utilización de los criterios de inclusión y exclusión de los artículos escogidos. Se realizó el flujo-grama PRISMA a través de la herramienta PRISMA Flow Diagram, con los resultados que se obtuvieron. Posterior a la lectura completa de cada artículo las variables de importancia fueron extraídas (título, autor, diseño, muestra, genes relacionados a la obesidad, variante de cada gen y resultados del estudio).

## RESULTADOS

Se obtuvieron inicialmente 906 estudios de las 5 bases de datos revisadas; de los cuales se realizó el cribado por título y resumen excluyendo 831 artículos, obteniendo un total de artículos obtenidos fue de 75 de los cuales se eliminaron 39 por estar duplicados en las diferentes bases de datos; de los 36 artículos se aplicó los criterios de inclusión y exclusión en el cual se eliminaron 24 dando como resultado 12 artículos para finalmente realizar la revisión del texto completo, posterior a su lectura se eliminaron 3 artículos dando un total de 9 para la realización de la revisión sistemática, los estudios seleccionados para la revisión fueron seis artículos originales, un estudio piloto, un manuscrito del autor y un estudio de casos y controles, Fig. 1.

## Evaluación de calidad

El riesgo general de sesgo del presente artículo se resume en la Figs. 2 y 3. En resumen, en relación al dominio por factores de confusión solo un artículo presentó un riesgo de sesgo moderado (7). Para el segundo dominio de sesgo por elección de pacientes, en el estudio 2 artículos presentaron un riesgo de sesgo moderado (2,4). Solo un artículo presentó un riesgo de sesgo severo en el dominio de sesgo por elección de pacientes (6). Cinco artículos presentaron un riesgo de sesgo moderado en el dominio de sesgo para la clasificación de las intervenciones (1-4,7). Para el dominio de sesgo por datos perdidos, cinco fueron los artículos que presentaron un riesgo de sesgo moderado (3-6,8). En el dominio de sesgo en la medición de los desenlaces fueron cinco los artículos que presentaron riesgo de sesgo en la medi-

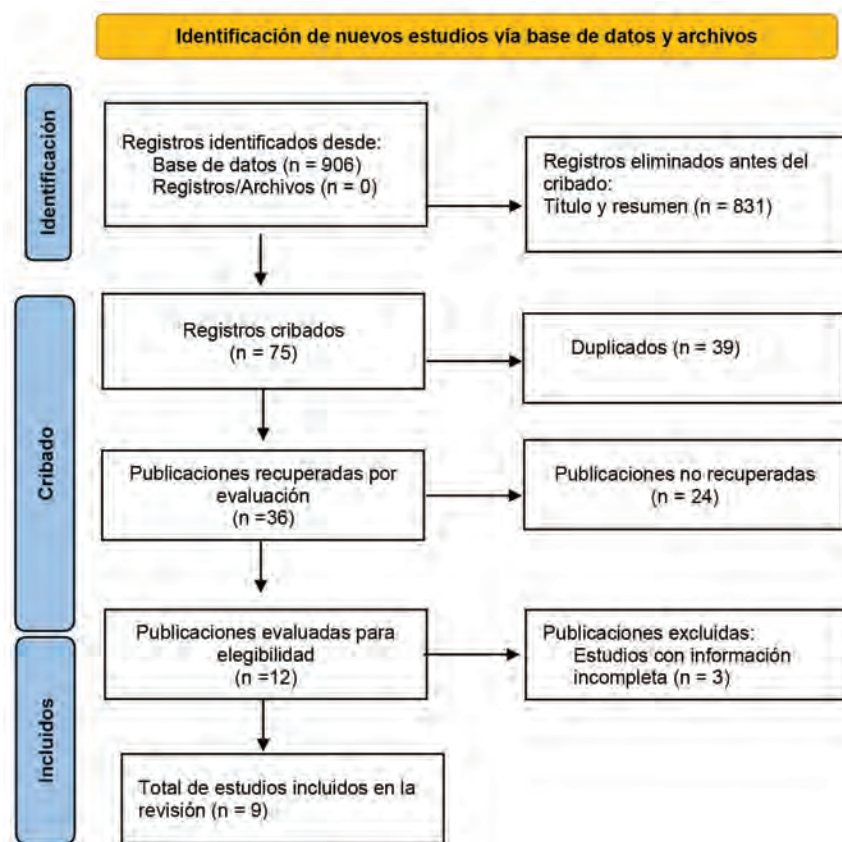


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda mediante la metodología PRISMA 2020.

ción de los desenlaces (2,4-6,8). Finalmente, en los dominios de sesgo por desviación de las intervenciones planeadas y dominio de sesgo en la selección de los desenlaces reportados todos los artículos presentan un riesgo de sesgo bajo.

**Factores genéticos relacionados a obesidad en indígenas americanos**

La obesidad o aumento de IMC ha encontrado relación con los siguientes genes *NEGR1*-rs2815752, *BDNF*-rs925946, *FAIM2* rs7138803 (14). Otras variaciones encontradas son los polimorfismos de los receptores de péptidos YY y Y2, sobre todo en las variantes Y2R (rs2880412, rs2342675, rs6857715, rs1047214, rs2880415), pues aumenta el IMC con la sustitución de ala-

nina por treonina y viceversa (15). Las variaciones de *FTO*- rs8050136 y rs9939609 provocan obesidad en adultos y niños (16,22). En poblaciones americanas el aumento de IMC por polimorfismos del gen encargado de la reducción de gasto energético en 24 horas, entre los genes alterados incluye el gen *LPGAT1* rs112662024, rs12058008, rs4951552 (17), *LEPR* rs2025804, rs12029311, rs6662904 (31) y el gen *A2BP1* (21). La subunidad BBSome (Thr549Ile) afecta al gen *LEPR* que, produce resistencia a la leptina y consigo obesidad (19). Los polimorfismos del gen *MC4R* alteran el receptor de melanocortina-4 que participa en la saciedad y el apetito, las variantes asociadas son la rs74861148, rs483145 (20).

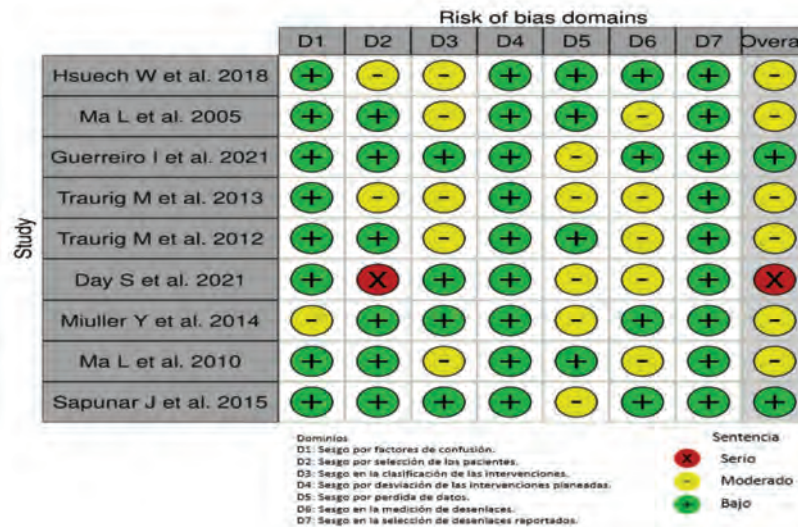


Fig. 2. Resumen gráfico del riesgo de sesgo por estudios mediante la herramienta ROBINS-I.

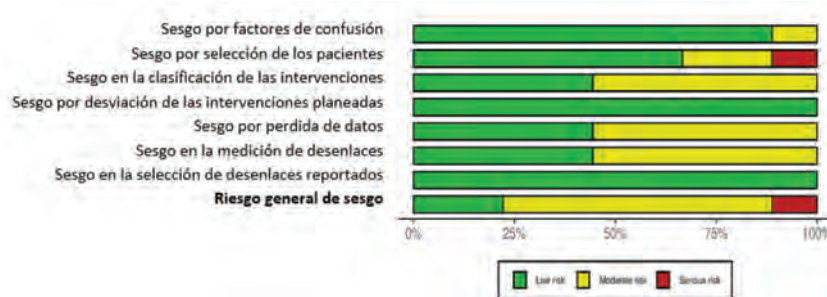


Fig. 3. Resumen gráfico general del riesgo de sesgo y problemas de aplicabilidad de los estudios incluidos mediante la herramienta ROBINS-I.

**Tabla I**  
Genes y variantes específicos relacionados a obesidad en indígenas americanos.

Título	Autores	Diseño	Objetivo	Muestra	Gen relacionado a obesidad	Mecanismos moleculares involucrados con los genes relacionados a obesidad
Análisis de variantes genéticas de diabetes tipo 2 y obesidad en indios pimas mexicanos: Marcada diferenciación alélica entre amerindios en HLA	Hueh y cols. (14) 2018 México	Artículo Original	Dar a conocer los resultados obtenidos en los estudios genéticos realizados a los indios Pima y su relación de la obesidad con la Diabetes Mellitus 2	<b>Casos:</b> 176 Pima-MX 166 PrtPima-MX 251 NonInd-MX <b>Control:</b> 402 Pima-US 212 AmInd-US	<i>NEGR1</i> -rs2815752 (RR=27.72, P=0.0103) <i>BDNF</i> -rs925946 (RR=29.01, P=0.0312) <i>FAIM2</i> rs7138803 (RR=30.05, P=0.0076)	El aumento de IMC se relaciona con el estilo de vida y con la presencia de los genes <i>NEGR1</i> , <i>BDNF</i> , <i>FAIM2</i> .
Las variaciones en los genes receptores de los péptidos YY y Y2 se asocian con la obesidad grave en los hombres indios Pima	Ma y cols. (15) 2005 Estados Unidos	Longitudinal (Casos y Controles)	Determinar la influencia de los péptidos YY y el receptor Y2 si son importantes en la regulación del peso de los indios Pima haciendo análisis específicamente en hombres obesos o con un IMC elevado.	489 Pima con herencia completa. 362 (IMC ≥ 45 kg / m2) - 83 Pima (IMC ≥ 50 kg / m2) de los cuales se analizó PYY y PY2R 127 (IMC <30 kg/m2)	PYY 17q21 PYY-1746 PYY-1653 rs162430 Y2R 4q31: rs2880412 rs2342675 rs6857715	Los polimorfismos en Y2R (rs2880412, rs2342675, rs6857715, rs1047214, rs2880415) se asociaron con obesidad severa. En hombres la obesidad severa ocurre en Y2R (rs1047214 y rs2880415). Estos genes actúan prediciendo una sustitución de alanina por treonina y una sustitución de alanina por treonina lo que estará relacionado con el aumento del IMC.
Variantes genéticas comunes relacionadas con el IMC y la diabetes: Un estudio piloto entre indígenas de la Amazonia brasileña.	Guerreiro y cols. (16) 2022 Brasil	Estudio piloto	Evaluar el impacto potencial de los alelos de riesgo en la susceptibilidad al aumento de IMC en indígenas brasileños	8663 indígenas de siete pueblos amazónicos brasileños.	<i>ADRB3</i> -rs4994, rs8050136 <i>FTO</i> -rs8050136	<i>FTO</i> -rs8050136 ha sido reconocido como un factor genético importante para el riesgo de obesidad en diferentes grupos humanos.

Tabla I  
CONTINUACIÓN

Título	Autores Año Lugar	Diseño	Objetivo	Muestra	Gen relacionado a obesidad	Mecanismos moleculares involucrados con los genes relacionados a obesidad
Pruebas de que LPGATI influye en el IMC y el porcentaje de grasa corporal de los nativos americanos	Traurig y cols. (17) 2013 Estados Unidos	Artículo original	Realizar un estudio del gen LPGATI considerando como un gran candidato para la obesidad en los indios Pima	3391 Pima con herencia completa 3327 Pima con herencia mixta	LPGATI rs112662024 (P=1-4x10 <sup>-5</sup> ), rs12058008 (P=3x10 <sup>-5</sup> ), rs4951552 (P=1x10 <sup>-5</sup> )	Las variantes comunes en el gen <i>LEPR</i> se asocian nominal pero reproduciblemente con un mayor IMC en los nativos americanos, donde los alelos de riesgo para estas variantes también se asocian con un gasto energético reducido en 24 horas.
Las variantes en el gen <i>LEPR</i> se asocian nominalmente con un mayor IMC y un menor gasto energético de 24 horas en los indios Pima.	Trauring et al (18) 2012 Estados Unidos	Manuscrito de autor	Evaluar la alteración genética y su relación con la obesidad en los indios pima de herencia completa y herencia mixta.	2842 Pima completa 2969 Pima con herencia mixta.	<i>LEPR</i> rs2025804 (P=0.0003), rs12029311 (P=0.0002), rs6662904 (P=0.0001).	Una vez obtenidos y analizados los resultados se llega a la conclusión que el IMC en los indios Pima de herencia completa mejora más que los de herencia mixta. Guiados por la variante "rs2025804" del gen <i>LEPR</i> que muestra valores significativos de aumento en los indios Pima de herencia mixta.
Secuenciación del exoma de 21 genes del síndrome de Bardet-Biedl (BBS) para identificar variantes de la obesidad en 6.851 indios americanos	Day y cols. (19) 2021 Estados Unidos	Artículo original	Evaluar la genética y sus variantes relacionadas directamente con la obesidad.	6851 indios americanos.	<i>BBS9</i> -rs9252892 o Thr549Ile (P=0.0008)	La obesidad puede surgir a través de la pérdida de subunidades BBSome, lo que afecta el tráfico de <i>LEPR</i> y conduce a la resistencia a la leptina
La variación genética común en y cerca del gen del receptor de melanocortina 4 ( <i>MC4R</i> ) se asocia con el índice de masa corporal en adultos y niños indios americanos	Muller y cols. (20) 2014 Estados Unidos	Artículo original	Identificar cuáles son los genes que influyen en la variación genética que contribuyen en la obesidad de los indios americanos.	3229 Pima con herencia completa 3852 Pima con herencia mixta	<i>MC4R</i> rs74861148 (RR=36.9, P=5 × 10 <sup>-5</sup> ), rs483145 (RR=35.5, P=0.002)	Según la cantidad de alelos existía mayor IMC ya que la población que presenta 4 alelos que representa el 13% de la población tenía un 3.3 kg/m2 mayor que aquellos con 0 o 1 alelo de riesgo que representa un 19% de la población
Efecto del estado nutricional neonatal en la asociación entre polimorfismo rs9939609 del gen <i>FTO</i> y obesidad en niños chilenos de origen amerindio	Sapunar y cols. (22) 2015 Chile	Artículo original	Evaluar el efecto del estado nutricional neonatal en la asociación entre polimorfismo rs9939609 del gen <i>FTO</i> y obesidad en niños chilenos de origen amerindio	225 niños con obesidad 111 niños eutróficos	<i>FTO</i> rs9939609 (alelo A) (RR=1.873, P=0.0076)	Considerando el efecto de algunas variantes comunes del gen <i>FTO</i> en el riesgo de obesidad en niños, adolescentes y adultos y los recientes avances en la identificación del rol fisiopatológico de <i>FTO</i> en el desarrollo de obesidad en niños chilenos de origen amerindio

## DISCUSIÓN

La relación entre la población Pima y el desarrollo de diabetes mellitus u obesidad se evaluó por Hsueh y cols. (13) en su estudio de casos y controles, encontraron que la presencia del genoma completo de *HLA* tiene relación muy íntima con la diabetes y la obesidad, aunque, poseer las variantes del gen *HLA* muy diferenciadas no tiene relación con diabetes, obesidad y otras enfermedades. Específicamente, se ha encontrado que la obesidad en la población Pima mexicana está influenciada por los genes *NEGR1*, *BDNF* y *FAIM2*. Asimismo, en un estudio realizado en una población europea, se mostró que la obesidad se desarrolla principalmente en personas romaníes que presentan los genes *BDNF*, *FAIM2*, *FTO*, *MC4R*, *NEGR1* y *SH2B1* (23). Otro estudio, determina que la población japonesa ha mostrado tener relación entre la obesidad y las variaciones de los genes *GNPDA2*, *BDNF*, *FAIM2* y *MC4R* (24).

La *GNPDA2* (glucosamina-6-fosfato desaminasa 2) se expresa en el hipotálamo, tejido adiposo, músculo e hígado, y actúa en el organismo en la regulación de glucosa, no obstante, no tiene papel en el control de apetito. Por lo tanto, la presencia de este gen altera la adipogénesis y modifica la transcripción de células madres mesenquimales provenientes del tejido adiposo, la presencia de estos factores influye en la obesidad (25). El gen *BDNF* (factor neurotrófico derivado del cerebro) sintetiza la proteína *BDNF*, la cual regula la homeostasis energética mediante el control de alimentación y actividad física, o también actúa regulando el metabolismo de glucosa. La *BDNF* induce el ayuno y el ejercicio intenso, pues aumenta el estado de ánimo, función cardiovascular y el metabolismo, también aumenta la sensibilidad a la insulina, aunque ante polimorfismos o déficit de *BDNF* se asocia a la obesidad (26). El gen *FAIM2* (Fas apoptotic inhibitory molecule 2) codifica una proteína que inhibe

el sistema nervioso de la apoptosis mediada por la vía del Fas/CD95, sin embargo, el mecanismo por el cual produce obesidad es desconocido (27).

Sin embargo, Jiménez y cols. (28) valoraron una serie de genes relacionados posiblemente con la obesidad, pero ninguno de los genes mencionados anteriormente demostró influir sobre la obesidad. El gen *TMEM18* y sus variantes rs6548238, rs7561317 han demostrado influir sobre la presencia de obesidad. El gen *TMEM18* se expresa en el hipotálamo y regula el apetito por medio de la represión transcripcional (29).

El péptido YY y receptor Y2 regulan el peso corporal, el apetito y saciedad, pero las variaciones genéticas de estos elementos se cree que son factores para la obesidad (30). Por ello, Ma y cols. (15), determinaron que solamente los haplotipos del gen *Y2R* tienen una asociación con la obesidad severa en hombres, pero se necesita de más valoraciones con otras poblaciones. En contraste, Hung y cols. (31) no asocian a la obesidad de inicio temprano con los genes que codifican para *PYY* y *Y2R*, y recomiendan la exploración en poblaciones con una mayor muestra.

Guerreiro y cols. (16) hallaron en una muestra de 8663 indígenas brasileños que la presencia de alelos *ADRB3*-rs4994 y *ABCC8*-rs1799854 está asociada con el aumento de IMC y de la circunferencia de cintura. Incluso, la ausencia del alelo de riesgo en el gen *FTO* se relaciona con menor posibilidad de obesidad. Estos datos han sido corroborados con el estudio de Zafar y cols. (32), donde encontraron que las variantes de *ADRB3* aumenta el riesgo para obesidad y síndrome metabólico, pues el receptor *ADRB3* participa en la homeostasis energética, aumentando la termogénesis y lipólisis. Además, el alelo *ADRB3*-rs4994 en estudios previos se ha encontrado que está presente en varias enfermedades cardiovasculares y como tal es considerada como un factor de riesgo cardiovascular (33).

Por otra parte, en el estudio realizado en 6718 habitantes de la población Pima por Traurig y cols. (17), suponen que factores externos se relacionan con la DM2 y la obesidad, pero solamente se logró determinar que las variantes del gen *LPGAT1*, rs112662024 y rs12058008 tienen relación con el aumento de IMC, cabe recalcar que dicho gen esta encargado de regular la homeostasis energética y peso corporal. Por otra parte, el gen *LEPR*, estudiado por Traurig y cols. (18), en 5811 individuos de la población Pima, hallaron la variación rs2025804 como principal predictor de obesidad y riesgo de ICM alto en la población nativa americana, dado que las mutaciones en el gen *LEPR* afecta el receptor de leptina encargada de regular la ingesta de alimentos y gasto energético. Sin embargo, estos estudios son los únicos que valoran tales genes y la asociación con la obesidad, por lo que es importante profundizar con mayores investigaciones.

Day y cols. (19), estudiaron los genes del síndrome de Bardet Biedl (BBS) en 6851 indios americanos, encontrando en el gen *BBS9*, la variante rs59252892 (Thr549Ile) aumenta en un 25% el IMC si esta alterado un alelo, sin embargo, estos datos son poco concluyentes y es necesario ampliar la información con más investigaciones. De igual manera la delección de *BBS9* ha demostrado estar involucrada en manifestarse de forma heterogénea con obesidad troncal (abdominal), trastornos visuales, polidactilia y retraso en desarrollo (34).

Muller y cols. (20) encontraron en indios americanos de entre 5 a 55 años, que posean las variantes rs74861148 y rs483145 del gen *MC4R* a tener un mayor riesgo de aumentar su IMC. En particular, la variante rs11872992 se ha relacionado con la obesidad, posiblemente debido a su efecto en aumentar la ingesta de alimentos y la disminución del gasto energético corporal. De igual manera, el menor gasto energético en niños y adultos se ha visto en personas con polimor-

fismos rs12970134, rs17782313, rs571312, rs2331841, rs6567160 y rs11872992 del gen *MC4R* (22). Otro estudio realizado por Jiménez y cols. (28), demuestran que la variante *MC4R* (rs11872992) no tiene relación significativa con polimorfismos de adipocinas y citocinas encargadas de producir obesidad.

La evaluación del gen *A2BP1* realizada por Ma y cols. (21) en 3234 personas de la población Pima, donde las personas con Pima de herencia completa y la presencia de la variante rs10500331 está relacionado con el riesgo IMC alto y obesidad en adultos. De tal manera, que la proteína codificada por el gen *A2BP1*, podría tener un efecto en la cantidad de tejido adiposo, a través de la interacción con la vía nerviosa del *MC4R* hipotalámica.

Las variaciones funcionales en el *MC4R* en estudios previos sugieren que contribuye al desarrollo de la obesidad grave (36). El receptor de melanocortina-4 cuando existe una alteración genética de *MC4R* provocan hiperfagia y obesidad. El hambre está regulada por el circuito neuronal hipotalámico, cuando las neuronas que expresan *MC4R* son estimuladas por el agonista  $\alpha$ -hormona estimulante de melanocitos, disminuye la ingesta de alimentos. El *MC4R* también se encuentra presente en los nervios del sistema autónomo gastrointestinal, por ello, tiene acción parasimpática sobre el estómago y el duodeno que promueve el peristaltismo, pero se ha evidenciado una disminución del vaciamiento gástrico en polimorfismos del *MC4R* (37).

El gen *FTO* estudiado por Sapunar y cols. (22), la variante rs9939609 no se establece como factor de riesgo para la obesidad infantil. Sin embargo, otro estudio realizado por Yang y cols. (38), en una población asiática encontraron que la obesidad está relacionada con las variantes de los siguientes genes: *FTO* rs9939609, *MC4R* rs12970134 y *MC4R* rs17782313, especialmente vincu-

lado a niños y adolescentes. En el estudio de Frayling y cols. (39), determinaron que el gen *FTO* se expresa en el tejido adiposo, músculo esquelético y mayormente en el núcleo arqueado del hipotálamo, este último regula el equilibrio energético, regulando el apetito y metabolismo energético. Las variaciones del gen *FTO* hace a una persona susceptible a un aumento de IMC y predispone a diabetes.

Acotando con información sobre el aumento del IMC y su relación genética, el artículo de Koroğlu y cols. (40), describen la existencia de varios genes relacionados con el aumento del IMC en los nativos americanos, en particular, los indios Pima con herencia mixta tienen mayor riesgo para la obesidad. Sin embargo, se ha demostrado mayor influencia de factores externos, como dieta y estilo de vida en el desarrollo de obesidad.

### CONCLUSIÓN

Los genes involucrados en la obesidad son aquellos que tienen un rol en el control energético y alimentario, los principales encontrados son los genes que predisponen a esta condición en la población americana es el *NEGR1*-rs2815752, *BDNF*-rs925946, *FAIM2*-rs7138803, *MC4R*-rs74861148, *MC4R*-rs483145, *LEPR*-rs2025804, *LEPR*-rs12029311, *LEPR*-rs6662904, *LPGAT1*-rs112662024, *LPGAT1*-rs12058008, *LPGAT1*-rs4951552, *Y2R*-rs2880412, *Y2R*-rs2342675, *Y2R*-rs6857715, *Y2R*-rs1047214, *Y2R*-rs2880415. Los genes tienen un papel fundamental sobre varias proteínas del organismo, ya que mantienen la homeostasis del metabolismo energético. La alteración en los genes *MC4R*, *LEPR*, *BDNF*, *Y2R* se presenta como variaciones que afectan la expresión de los genes sobre las proteínas, ante esto se ha visto en individuos americanos el aumento de apetito, disminución de saciedad, aumento de la adipogénesis y, finalmente la suma de estos factores predispone a la obesidad. La

alteración en el *FAIM2* y el mecanismo de la obesidad no ha sido conocida, pero se cree que presenta afectada la vía de apoptosis mediada por la vía del Fas/CD95.

### Número ORCID de autores

- Heinz Alexander Palacios-Molina  
0000-0003-4900-9340
- Henry Andrés Castro-Allaico  
0000-0001-9991-3536
- Carem Francelys Prieto-Fuenmayor  
0000-0002-7752-932X

### REFERENCIAS

1. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol.* 2017;340(2):87-108. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2016.11.007>.
2. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(12):943-986. <https://doi.org/10.1042/CS20160136>.
3. Heianza Y, Qi L. Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):787. <https://doi.org/10.3390/ijms18040787>.
4. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):223-236. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0).
5. Quiroga de Michelena MI. Obesidad y genética. *An Fac med.* 2017;78(2): 192-195. <https://doi.org/10.15381/anales.v78i2.13216>
6. Santos M JL. Sistema leptina-melanocortinas en la regulación de la ingesta y el peso corporal. *Rev. méd. Chile.* 2009; 137(9): 1225-1234. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872009000900014>.
7. Chavez-Ocaña S, Sierra-Martinez M. Genética y obesidad. *Rev Hosp Jua Mex.* 2011; 78(4): 230-239.

8. Carrasco F, Galgani J. Etiopatogenia de la obesidad. *Rev. Med. Clin. CONDES* - 2012; 23(2): 129-135. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70289-4](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70289-4).
9. Canizales-Quinteros S. Aspectos genéticos de la obesidad humana. *Rev Endocrinol Nutr.* 2008;16(1):9-15.
10. Oleas M, Barahona A, Salazar L. Índice de masa corporal y porcentaje de grasa en adultos indígenas ecuatorianos Awá. *ALAN.* 2017; 67(1): 42-48.
11. Brito-Núñez J, Gastiaturú-Castillo P, Cedeño-Rondón J, Pérez-Arciniega E, Brito-Núñez N. Prevalencia de obesidad, alteraciones de glucemia, diabetes e hipertensión arterial en indígenas waraos. Barrancas, Venezuela. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.* 2018;16(3):167-177.
12. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12:706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>.
13. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, Mozaffarian D, Swinburn B, Ezzati M. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(3):231-240. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30026-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30026-9).
14. Hsueh WC, Bennett PH, Esparza-Romero J, Urquidez-Romero R, Valencia ME, Ravussin E, Williams RC, Knowler WC, Baier LJ, Schulz LO, Hanson RL. Analysis of type 2 diabetes and obesity genetic variants in Mexican Pima Indians: Marked allelic differentiation among Amerindians at HLA. *Ann Hum Genet.* 2018;82(5):287-299. <https://doi.org/10.1111/ahg.12252>.
15. Ma L, Tataranni PA, Hanson RL, Infante AM, Kobes S, Bogardus C, Baier LJ. Variations in peptide YY and Y2 receptor genes are associated with severe obesity in Pima Indian men. *Diabetes.* 2005;54(5):1598-1602. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.5.1598>.
16. Diniz IG, Noce RRD, Pereira AP, Silva ANLMD, Sacuena ERP, Lemes RB, Cardoso-Costa GL, Araújo GS, Machado JLP, Figueiredo FAPL, Hümemeier T, Guerreiro JF. Common BMI and diabetes-related genetic variants: A pilot study among indigenous people in the Brazilian Amazon. *Genet Mol Biol.* 2022;45(2):e20210153. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2021-0153>.
17. Traurig MT, Orczewska JI, Ortiz DJ, Bian L, Marinelarena AM, Kobes S, Malhotra A, Hanson RL, Mason CC, Knowler WC, Bogardus C, Baier LJ. Evidence for a role of LPGAT1 in influencing BMI and percent body fat in Native Americans. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(1):193-202. <https://doi.org/10.1002/oby.20243>.
18. Traurig MT, Perez JM, Ma L, Bian L, Kobes S, Hanson RL, Knowler WC, Krakoff JA, Bogardus C, Baier LJ. Variants in the LEPR gene are nominally associated with higher BMI and lower 24-h energy expenditure in Pima Indians. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(12):2426-2430. <https://doi.org/10.1038/oby.2012.159>.
19. Day SE, Muller YL, Koroglu C, Kobes S, Wiedrich K, Mahkee D, Kim HI, Van Hout C, Gosalia N, Ye B; Regeneron Genetics Center; Shuldiner AR, Knowler WC, Hanson RL, Bogardus C, Baier LJ. Exome Sequencing of 21 Bardet-Biedl Syndrome (BBS) Genes to Identify Obesity Variants in 6,851 American Indians. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(4):748-754. <https://doi.org/10.1002/oby.23115>.
20. Muller YL, Thearle MS, Piaggi P, Hanson RL, Hoffman D, Gene B, Mahkee D, Huang K, Kobes S, Votruba S, Knowler WC, Bogardus C, Baier LJ. Common genetic variation in and near the melanocortin 4 receptor gene (MC4R) is associated with body mass index in American Indian adults and children. *Hum Genet.* 2014;133(11):1431-1441. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1477-6>.
21. Ma L, Hanson RL, Traurig MT, Muller YL, Kaur BP, Perez JM, Meyre D, Fu M, Körner A, Franks PW, Kiess W, Kobes S, Knowler WC, Kovacs P, Froguel P, Shuldiner AR, Bogardus C, Baier LJ. Evaluation of A2BP1 as an obesity gene. *Diabetes.* 2010;59(11):2837-2845. <https://doi.org/10.2337/db09-1604>.
22. Sapunar J, Ulloa N, Asenjo S, Gleisner A, Sáez K, Rizzo B, Muñoz S. Efecto del estado nutricional neonatal en la asociación entre polimorfismo rs9939609 del gen FTO y obesidad en niños chilenos de origen amerindio. *Rev Chil Endocrinol Diabetes.* 2015; 8(1):14-18.

23. Poveda A, Ibáñez ME, Rebato E. Common variants in BDNF, FAIM2, FTO, MC4R, NEGR1, and SH2B1 show association with obesity-related variables in Spanish Roma population. *Am J Hum Biol.* 2014;26(5):660-9. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22576>.
24. Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Kamatani N, Nakamura Y. Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population. *J Hum Genet.* 2009;54(12):727-31. <https://doi.org/10.1038/jhg.2009.106>.
25. Gutierrez-Aguilar R, Grayson BE, Kim DH, Yalamanchili S, Calcaño ML, Woods SC, Seeley RJ. CNS GNPDA2 Does Not Control Appetite, but Regulates Glucose Homeostasis. *Front Nutr.* 2021;8:787470. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.787470>.
26. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(2):89-98. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006>.
27. Wu L, Zhao X, Shen Y, Zhang MX, Yan Y, Hou D, Meng L, Liu J, Cheng H, Mi J. Promoter methylation of fas apoptotic inhibitory molecule 2 gene is associated with obesity and dyslipidaemia in Chinese children. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12(3):217-220. <https://doi.org/10.1177/1479164114565630>.
28. Jiménez-Osorio AS, Aguilar-Lucio AO, Cárdenas-Hernández H, Musalem-Younes C, Solares-Tlapechco J, Costa-Urrutia P, Medina-Contreras O, Granados J, Rodríguez-Arellano ME. Polymorphisms in Adipokines in Mexican Children with Obesity. *Int J Endocrinol.* 2019; 2019:4764751. <https://doi.org/10.1155/2019/4764751>.
29. Koj N, Grochowalski Ł, Jarczak J, Wójtowicz W, Sobalska-Kwapis M, Słomka M, Marciniak B, Strapagiel D. The association between polymorphisms near TMEM18 and the risk of obesity: a meta-analysis. *BMC Med Genomics.* 2021;14(1):179. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01025-7>.
30. Siddiq A, Gueorguiev M, Samson C, Hercberg S, Heude B, Levy-Marchal C, Jouret B, Weill J, Meyre D, Walley A, Froguel P. Single nucleotide polymorphisms in the neuropeptide Y2 receptor (NPY2R) gene and association with severe obesity in French white subjects. *Diabetologia.* 2007;50(3):574-584. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0555-2>.
31. Hung CC, Pirie F, Luan J, Lank E, Motala A, Yeo GS, Keogh JM, Wareham NJ, O'Rahilly S, Farooqi IS. Studies of the peptide YY and neuropeptide Y2 receptor genes in relation to human obesity and obesity-related traits. *Diabetes.* 2004;53(9):2461-2466. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.9.2461>.
32. Zafar U, Khaliq S, Ali Z, Lone KP. Adrenergic receptor beta-3 rs4994 (T>C) and liver X receptor alpha rs12221497 (G>A) polymorphism in Pakistanis with metabolic syndrome. *Chin J Physiol.* 2019;62(5):196-202. [https://doi.org/10.4103/CJPCJP\\_45\\_19](https://doi.org/10.4103/CJPCJP_45_19).
33. Kumar S, Mishra A, Srivastava A, Mittal T, Garg N, Mittal B. Significant role of ADRB3 rs4994 towards the development of coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2014;25(1):29-34. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000056>.
34. Reiner J, Pisani L, Qiao W, Singh R, Yang Y, Shi L, Khan WA, Sebra R, Cohen N, Babu A, Edlmann L, Jabs EW, Scott SA. Cytogenomic identification and long-read single molecule real-time (SMRT) sequencing of a Bardet-Biedl Syndrome 9 (BBS9) deletion. *NPJ Genom Med.* 2018;3:3. <https://doi.org/10.1038/s41525-017-0042-3>.
35. Gao L, Wang L, Yang H, Pan H, Gong F, Zhu H. MC4R Single Nucleotide Polymorphisms Were Associated with Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity in Chinese Northern Han Populations. *Int J Endocrinol.* 2019;2019:4328909. <https://doi.org/10.1155/2019/4328909>.
36. Ma L, Tataranni PA, Bogardus C, Baier LJ. Melanocortin 4 receptor gene variation is associated with severe obesity in Pima Indians. *Diabetes.* 2004;53(10):2696-2699. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.10.2696>.

37. Seelig E, Henning E, Keogh JM, Gillett D, Shin E, Buscombe J, van der Klaauw AA, Farooqi IS. Obesity due to melanocortin 4 receptor (MC4R) deficiency is associated with delayed gastric emptying. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(2):270-275. <https://doi.org/10.1111/cen.14615>.
38. Yang Y, Gao X, Tao X, Gao Q, Zhang Y, Yang J. Combined effect of FTO and MC4R gene polymorphisms on obesity in children and adolescents in Northwest China: a case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(1):177-182. [https://doi.org/10.6133/apjcn.201903\\_28\(1\).0023](https://doi.org/10.6133/apjcn.201903_28(1).0023).
39. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>.
40. Köroğlu Ç, Gluck ME, Traurig M, Votruba SB, Krakoff J, Stinson EJ, Chen P, Bogardus C, Piaggi P, Baier LJ. Assessing established BMI variants for a role in nighttime eating behavior in robustly phenotyped Southwestern American Indians. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(12):1718-1724. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0654-z>.

#### MI-07. EFECTIVIDAD DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA COMO TRATAMIENTO EN ADULTOS DE 19 A 70 AÑOS CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

(Effectiveness of microbiota transplantation as a treatment in adults aged 19 to 70 years with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review)

*Camila Andrea Campoverde Delgado*  
*Fernando Jeanpierre Mantilla Suin*  
*Freddy Damian Castillo Solano*  
*Carem Francelys Prieto Fuenmayor*

*Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuenca.*

[carem.prieto@ucacue.edu.ec](mailto:carem.prieto@ucacue.edu.ec)

#### Resumen

El hígado graso no alcohólico, es un problema de salud pública en la actualidad, debido a su alta prevalencia a nivel mundial. Por ello, se buscan distintas alternativas de tratamiento, enfocados en diferentes dianas terapéuticas, como el trasplante de microbiota fecal, el cual ha demostrado avances significativos como tratamiento coadyuvante al tratamiento base. El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad del trasplante de microbiota como tratamiento en adultos de 19 a 70 años con hígado graso no alcohólico. Se ha efectuado una revisión sistemática siguiendo los criterios del protocolo PRISMA. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Web of science, Scopus y SciELO. El hígado graso no alcohólico mostró aumento de la permeabilidad intestinal y disminución de la diversidad microbiana. Los pacientes adultos sometidos a trasplante de microbiota fecal demostraron mejoría en estas alteraciones. En conclusión, el trasplante de microbiota fecal es una buena alternativa de tratamiento en conjunto con el tratamiento nutricional, para disminuir la progresión del hígado graso no alcohólico.