



ORIGINAL

Puntuación de riesgo genético para la obesidad común y antropometría en escolares españoles



Andrea Calderón García^{a,b,c}, Ana Alaminos-Torres^{c,d}, Roberto Pedrero Tomé^{c,d},
Consuelo Prado Martínez^{d,e}, Jesús Román Martínez Álvarez^{a,d},
Antonio Villarino Marín^{a,d}, Noemí López Ejeda^{c,d} y María Dolores Marrodán Serrano^{a,c,d,*}

^a Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA), Madrid, España

^b Departamento de Enfermería y Nutrición, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Europea de Madrid (UEM), Madrid, España

^c Departamento de Biodiversidad, Ecología y Evolución, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^d Grupo de Investigación EPINUT, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^e Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 20 de junio de 2022; aceptado el 22 de septiembre de 2022

Disponible en Internet el 28 de noviembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Polimorfismos de un solo nucleótido;
SNP;
Índice de masa corporal;
Índice cintura talla;
Pliegues adiposos;
Perímetro de la cintura;
Obesidad infantil

Resumen

Introducción: La obesidad común o no sindrómica es un rasgo poligénico complejo condicionado por polimorfismos bialélicos o de un sola base denominados *single nucleotide polymorphisms* (SNP) que presentan un efecto aditivo y que actúan sinérgicamente. La mayor parte de los estudios de asociación genotipo-fenotipo obeso incluyen índice de masa corporal (IMC) o índice cintura talla (ICT), siendo escasos los que introducen un amplio perfil antropométrico.

Objetivo: Comprobar si una puntuación de riesgo genético (PRG) desarrollada a partir de 10 SNP se encuentra asociada al fenotipo de obesidad evaluado a partir de medidas antropométricas indicativas de exceso ponderal, adiposidad y distribución de la grasa.

Material y métodos: Una serie de 438 escolares españoles (de 6 a 16 años) fueron evaluados antropométricamente (peso, talla, perímetro de la cintura, pliegues adiposos subcutáneos, IMC, ICT, porcentaje de grasa corporal [%GC]). Se genotiparon 10 SNP a partir de muestras de saliva que generaron una puntuación de riesgo genético de obesidad y establecieron asociación genotipo-fenotipo.

Resultados: Los escolares categorizados como obesos mediante IMC, ICT y %GC presentaron puntuaciones más altas de riesgo poligénico que sus pares no obesos. La prevalencia de exceso de peso y adiposidad fue más elevada en los sujetos con una PRG por encima de la mediana. Así mismo, entre los 11 y los 16 años todas las variables antropométricas presentaron promedios superiores.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marrodan@ucm.es (M.D. Marrodán Serrano).

Conclusiones: La PRG estimada a partir de los 10 SNP puede ser un instrumento diagnóstico del riesgo potencial de obesidad en escolares españoles, con utilidad desde una perspectiva preventiva.

© 2022 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN y SED. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Single-nucleotide polymorphisms; SNP; Body mass index; Waist-height index; Skinfold thickness; Waist circumference; Childhood obesity

Genetic risk score for common obesity and anthropometry in Spanish schoolchildren

Abstract

Introduction: Common or non-syndromic obesity is a complex polygenic trait conditioned by biallelic or single-base polymorphisms called SNPs (Single-Nucleotide Polymorphisms) that present an additive effect and act synergistically. Most genotype-obese phenotype association studies include body mass index (BMI) or waist-to-height ratio (WtHR), and very few introduce a broad anthropometric profile.

Objective: To verify whether a genetic risk score (GRS) developed from 10 SNPs is associated with the obesity phenotype assessed from anthropometric measures indicative of excess weight, adiposity and fat distribution.

Material and methods: A series of 438 Spanish schoolchildren (6 to 16 years old) were evaluated anthropometrically (weight, height, waist circumference, skinfold thickness, BMI, WtHR, body fat percentage [%BF]). Ten SNPs were genotyped from saliva samples, generating a GRS for obesity, establishing genotype-phenotype association.

Results: Schoolchildren categorised as obese by BMI, ICT and %BF had higher GRS than their non-obese peers. The prevalence of overweight and adiposity was higher in subjects with a GRS above the median. Similarly, between 11 and 16 years of age, all anthropometric variables presented higher averages.

Conclusions: GRS estimated from the 10 SNPs can be a diagnostic tool for the potential risk of obesity in Spanish schoolchildren and could be useful from the preventive perspective.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEEN y SED. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Como han demostrado los estudios de asociación de genoma completo conocidos como *Genome-Wide Association Studies* (GWAS), la obesidad común o no sindrómica es un rasgo poligénico condicionado por polimorfismos bialélicos o de un sola base denominados *single nucleotide polymorphisms* (SNP) que presentan un efecto aditivo y que actúan sinérgicamente¹. La revisión de Buniello et al.² sobre un total de 60 estudios GWAS mostró que ya se han identificado cientos de variantes asociadas al fenotipo obeso en población general. La contribución de cada una de ellas es más o menos modesta y su expresión depende en gran medida del ambiente, que actúa sobre todo a través de los hábitos alimentarios y el ejercicio³.

La mayor parte de los estudios de barrido genómico se han efectuado a partir de muestras de población adulta, aunque en los últimos años ciertas investigaciones se han centrado en la edad pediátrica y juvenil. Se puede mencionar como ejemplo el metaanálisis publicado por Bradfield et al.⁴, que analiza la asociación entre SNP e índice de masa corporal (IMC) a partir de 30 estudios previos. Dichos antecedentes se llevaron a cabo con muestras en edades comprendidas entre los 2 y los 18 años y con una amplia diversidad por lo que se refiere a su origen étnico y

poblacional, ya que integraban series con ancestría europea, africana, sudamericana y asiática.

Cabe recordar que el primer SNP asociado a obesidad, localizado en el gen FTO, fue dado a conocer en el año 2007⁵. Pronto se identificaron otras variantes situadas en otros genes o en sus proximidades, como los TMEM18, INSIG2, GNPDA2, CLOCK, FAIM2, FAM120AOS y OLFM4, implicados en el desarrollo de exceso ponderal a través de distintos mecanismos como la regulación del apetito y la saciedad, el aumento del gasto energético o el metabolismo de las grasas, entre otros⁶. Dado el efecto sumatorio que puede suponer el hecho de poseer un genotipo homocigoto o heterocigoto para el alelo de riesgo en cada uno de los SNP, surgió el concepto de puntuación de riesgo genético (PRG). Esta puntuación es una herramienta que permite evaluar la predisposición genética a cualquier rasgo, característica o enfermedad compleja, sometida a una heredabilidad de tipo aditivo⁷. La capacidad predictiva de la PRG está recomendada especialmente en los casos donde el tamaño muestral es heterogéneo o relativamente pequeño⁸.

Conocer con mayor profundidad las interacciones genotipo-condición nutricional en la edad pediátrica y en la juvenil es un aspecto primordial para una mayor comprensión de la obesidad, así como para un abordaje integral e individualizado de la misma, desde la prevención hasta el

tratamiento en edades tempranas. En esta línea, el objetivo del presente estudio es conocer si la PRG basada en una batería de 10 SNP (previamente asociados a obesidad en la literatura científica) predice el perfil antropométrico en una muestra de escolares españoles.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal descriptivo y analítico en una muestra de 438 escolares madrileños de entre 6 a 16 años de edad (60,05% varones y 39,95% mujeres). Los datos se recopilaban entre 2019 y 2021 en centros escolares y polideportivos de la Comunidad de Madrid, España.

Los datos empleados en el estudio son anónimos y se encuentran desagregados de información que pueda identificar al sujeto. Fue requisito obtener el consentimiento informado de los padres o tutores y el asentimiento de los participantes, respetando los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki en su versión más actualizada⁹, además de ser aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Madrid (CEI-91-1699).

Cada sujeto fue evaluado antropométricamente y se calculó su PRG de obesidad mediante el genotipado de 10 SNP a partir de muestras de saliva.

Antropometría

Siguiendo los protocolos del Programa Internacional de Biología (IBP)¹⁰ y de la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK)¹¹ se midieron la estatura (cm), el peso (kg), el perímetro de umbilical de la cintura (cm) y los pliegues adiposos del bíceps, tríceps, subescapular y suprailíaco (mm). Se utilizaron antropómetro GPM (1 mm de precisión), balanza digital SECA (precisión 100 g), cinta antropométrica Holtain y adipómetro Holtain (presión constante y 0,2 mm de precisión), siempre calibrados antes del proceso de medición. A partir de estas dimensiones directas, se calculó el IMC (peso kg/talla m²) y el índice de cintura-talla (ICT: perímetro cintura/talla). Se estimó el porcentaje de grasa corporal (%GC) mediante la expresión de Siri, previo cálculo de la densidad mediante las fórmulas de Brook o Durnin y Ramahan, todas descritas por Marrodán y González Montero de Espinosa¹². El diagnóstico nutricional se efectuó, tomando como puntos de corte para el perímetro de la cintura, pliegues adiposos, ICT y %GC las referencias percentilares de Marrodán et al.¹³⁻¹⁶. Por lo que respecta al IMC, se siguió el criterio de Cole y Lobstein¹⁷.

Genotipado

Se analizaron un total de 10 SNP previamente identificados como asociados a la obesidad común en población infanto-juvenil, en un total de 8 genes: rs6548238 (gen TMEM18), rs7566605 (gen INSIG2), rs10938397 (gen GNPDA2), rs801260 (gen CLOCK), rs944990 (gen FAM120AOS), rs7138803 (gen FAIM2), rs12429545 (gen OLFM4) y tres SNP del gen FTO (rs1558902, rs17817449 y rs9939609). El ADN se extrajo en muestras de saliva utilizando el kit Speedtools Tissue DNA Extraction de BioTools B&M S.A. Posteriormente, el genotipado se llevó a cabo en los laboratorios del Nodo de la

Universidad de Santiago de Compostela del Centro Nacional de Genotipado (CeGen), que forma parte de la Plataforma en Red de Recursos Biomoleculares y Bioinformáticos del Instituto de Salud Carlos III. Se empleó la tecnología iPLEX® Gold para la plataforma MassArray de Agena Bioscience Inc.¹⁸. Las frecuencias genotípicas y del alelo de riesgo para cada uno de los SNP se pueden consultar en el [material suplementario, tabla S.1](#).

Procedimiento estadístico

De acuerdo a la metodología de Jääskeläinen et al.¹⁹, se clasificó el genotipo de cada SNP adjudicando 2 puntos si el individuo era homocigoto para el alelo de riesgo, 1 punto si era heterocigoto y 0 puntos si era homocigoto para el alelo alterno. La PRG total podía situarse por tanto en un rango entre 0 y 20 (ningún alelo de riesgo en el primer caso, homocigoto de riesgo para los 10 SNP en el segundo). Siguiendo el criterio recomendado por Zhao et al.²⁰, en función de la mediana y los cuartiles se clasificó a los sujetos en niveles de menor (PRG ≤ Q1) a mayor (PRG > Q3) riesgo genético. Para establecer las comparaciones entre grupos, comprobada la normalidad de las distribuciones, se emplearon pruebas paramétricas (t de Student, ANOVA) o no paramétricas (U de Man Whitney, Kruskal-Wallis). Para el análisis de prevalencias, la muestra se estratificó por grupos de edad (6-10 y 11-18 años). El contraste de proporciones se efectuó mediante una prueba de chi cuadrado (χ^2). Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si $p \leq 0,05$. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico IBM SPSS 24.

Resultados

El 31,10% de los individuos de la muestra presentaron exceso ponderal según el IMC (22,50% sobrepeso y 7,60% obesidad). El 47,10% de los participantes tenían un %GC elevado (17,60% entre el percentil 90-97 y 29,50% > percentil 97) y el 43,40% mostraron obesidad abdominal de acuerdo a los puntos de corte del ICT. Como se refleja en la [tabla 1](#), para las medidas directas (perímetro de la cintura y pliegues adiposos) no se observaron diferencias entre la PRG promedio obtenida por los escolares clasificados por encima del percentil 90 frente al resto. Sin embargo, los sujetos con sobrepeso y obesidad según el IMC, el %GC y el ICT obtuvieron PRG significativamente más altas que los que mostraban una condición de normopeso. El perfil antropométrico de los participantes puede consultarse en el [material suplementario, tabla S.2](#).

Por otra parte, en la [tabla 2](#) se comparan los promedios para las variables antropométricas directas y derivadas en función de la PRG (por encima o por debajo de 6 puntos, valor de la mediana). Para todos los parámetros analizados, los promedios más altos correspondieron a la categoría de mayor riesgo genético. Como puede observarse, los sujetos con PRG > 6 puntos presentaron mayor peso, perímetro umbilical de la cintura, grosor de los pliegues adiposos, IMC y %GC entre los 11 y los 16 años ($p < 0,05$).

La [tabla 3](#) reúne la comparación de las prevalencias de normopeso, sobrepeso y obesidad según el IMC, el ICT y el %GC entre escolares con menor y mayor predisposición

Tabla 1 Comparación de la puntuación de riesgo genético (PRG) en función de la condición nutricional de los escolares, evaluada según distintos indicadores antropométricos (n = 438)

Indicador ^{referencia}	Normopeso PRG Media ± DE	Sobrepeso PRG Media ± DE	Obesidad PRG Media ± DE	p
IMC (kg/ m ²) ^a	5,69 ± 2,90	6,59 ± 2,61	7,36 ± 2,68	H = 6,563 p = 0,038*,**
ICT ^b	6,22 ± 2,60	7,11 ± 2,49	6,71 ± 3,02	H = 7,053 p = 0,029*,***
% GC ^c	6,33 ± 2,58	6,48 ± 2,99	6,77 ± 2,78	H = 5,077 p = 0,049*
	< p90		≥ p90	
Perímetro umbilical (cm) ^d	6,45 ± 2,65	6,61 ± 3,24		H = 0,352 p = 0,657
Pliegue tricípital (mm) ^e	6,41 ± 2,67	6,75 ± 2,83		H = 1,165 p = 0,280
Pliegue bicipital (mm) ^e	6,38 ± 2,72	6,89 ± 2,70		H = 2,784 p = 0,085
Pliegue subescapular (mm) ^e	6,42 ± 2,71	6,88 ± 2,71		H = 1,961 p = 0,161
Pliegue suprailíaco (mm) ^e	6,39 ± 2,67	6,89 ± 2,93		H = 2,512 p = 0,113

DE: desviación estándar; ICT: índice de cintura-talla; IMC: índice de masa corporal; PRG: puntuación de riesgo genético; %CG: porcentaje de grasa corporal.

* p significativo, diferencias significativas.

** Diferencia sobrepeso-obesidad (p = 0,035).

*** Diferencia significativa en ICT entre normopeso y sobrepeso (p = 0,026).

^a Referencias para IMC de Cole et al. ^{12,13}.

^b Referencias para ICT de Marrodán et al. ¹⁴.

^c Referencias para porcentaje de grasa de Marrodán et al. ¹⁷.

^d Referencias de Marrodán et al. ¹⁵.

^e Referencias de Marrodán et al. ¹⁶.

genética a la obesidad en función de la mediana de la PRG (6 puntos). La misma tabla incluye la comparación de prevalencias de obesidad abdominal según la medida del perímetro umbilical de cintura y de los pliegues tricípital, bicipital, subescapular y suprailíaco. El porcentaje de sobrepeso y obesidad categorizado por IMC e ICT es significativamente mayor entre los sujetos con mayor predisposición genética a la obesidad. Los valores percentilares de los pliegues bicipital y suprailíaco también son significativamente mayores en los sujetos con puntuaciones más altas de predisposición genética a la obesidad.

Discusión

A día de hoy está plenamente establecido que la predisposición genética a la obesidad común, como otras características complejas, se fundamenta en el efecto aditivo de una multiplicidad de SNP. Por este motivo, la utilización de la PRG no ponderada, método empleado en el presente estudio, se considera un buen procedimiento de análisis. Esta herramienta es particularmente útil en los estudios de asociación entre perfil genético y fenotipo antropométrico de obesidad, incluso con muestras relativamente pequeñas²¹.

Los 10 SNP analizados se escogieron por haberse encontrado asociados aisladamente a obesidad medida por IMC en población infantil o adolescente en la literatura científica consultada y habían sido analizados en un estudio previo publicado por los autores sobre una pequeña muestra²². Se trata, en su mayoría, de marcadores que se ubican dentro o cerca de genes que tienen que ver con procesos metabólicos; de ellos, sin duda son los SNP del gen FTO los que más se han citado en relación con el exceso ponderal, tanto en niños como en adultos. Desde el primer artículo de Frayling et al.⁵, diversos autores han relacionado este polimorfismo con la capacidad de ingesta, con alteraciones del apetito, con la regulación energética, con la acumulación de triglicéridos en tejido adiposo o con el tamaño de los adipocitos blancos, especialmente con las variantes del SNP rs9939609²³. También se seleccionaron SNP del gen TMEM18 que codifica para la proteína transmembrana 18 que regula la carga de insulina, el INSIG2 que interviene en el metabolismo del colesterol, el GNPDA2 que codifica para la glucosamina-6-fosfato desaminasa 2, isoenzima que interviene en el metabolismo de la glucosa y el gen CLOCK que regula los ritmos circadianos²⁴. Además se incluyeron en la batería de SNP alguno del gen OLFM4, relacionado con la inhibición de la apoptosis celular en procesos inflamatorios, o de los FAM120AOS y FAIM2 que codifican para una proteína

Tabla 2 Comparación de promedios de las variables antropométricas relativas a exceso de peso y adiposidad entre grupos establecidos en función de la edad y la puntuación de riesgo genético (PRG)

	Edad (años)	PRG ≤ 6 puntos Media ± DE	PRG > 6 puntos Media ± DE	Diferencias
Peso (kg)	6 a 10	33,76 ± 10,20	34,30 ± 9,84	U = 4.833,0; p = 0,647
	11 a 16	49,06 ± 12,09	52,80 ± 12,92	U = 5.804,5; p = 0,027*
	Total	41,72 ± 13,58	44,69 ± 14,84	U = 21.097,0; p = 0,037*
Perímetro umbilical (cm)	6 a 10	64,48 ± 10,05	65,21 ± 10,00	U = 4.761,0; p = 0,459
	11 a 16	72,10 ± 10,40	74,88 ± 10,57	U = 5.680,5; p = 0,024*
	Total	68,41 ± 10,90	70,62 ± 11,37	U = 20.802,0; p = 0,039*
Pliegue tricípital (mm)	6 a 10	13,10 ± 5,94	13,02 ± 5,75	U = 5.020,0; p = 0,907
	11 a 16	14,25 ± 6,67	15,86 ± 6,36	U = 5.760,5; p = 0,022*
	Total	13,70 ± 6,34	14,61 ± 6,25	U = 21.484,0; p = 0,062
Pliegue bicipital (mm)	6 a 10	8,39 ± 4,70	8,56 ± 4,66	U = 4.923,5; p = 0,727
	11 a 16	8,91 ± 4,41	10,37 ± 5,57	U = 5.934,5; p = 0,049*
	Total	8,66 ± 4,55	9,57 ± 5,25	U = 21.640,0; p = 0,080
Pliegue subescapular (mm)	6 a 10	9,85 ± 6,13	9,42 ± 5,81	U = 4.907,5; p = 0,698
	11 a 16	11,12 ± 6,47	12,71 ± 7,08	U = 5.899,0; p = 0,043*
	Total	10,50 ± 6,32	11,26 ± 6,75	U = 22.389,5; p = 0,237
Pliegue suprailíaco (mm)	6 a 10	10,54 ± 7,05	11,50 ± 7,82	U = 4.726,5; p = 0,410
	11 a 16	13,30 ± 7,27	16,04 ± 8,58	U = 5.619,0; p = 0,010*
	Total	11,97 ± 7,28	14,05 ± 8,50	U = 20.634,0; p = 0,012*
IMC (kg/m ²)	6 a 10	18,10 ± 3,42	18,55 ± 3,27	U = 4.532,0; p = 0,234
	11 a 16	20,18 ± 3,66	21,43 ± 4,19	U = 5.842,0; p = 0,033*
	Total	19,18 ± 3,68	20,27 ± 4,06	U = 20.452,5; p = 0,010*
ICT	6 a 10	0,47 ± 0,57	0,48 ± 0,06	U = 4.688,0; p = 0,359
	11 a 16	0,46 ± 0,59	0,48 ± 0,07	U = 5.939,0; p = 0,081
	Total	0,47 ± 0,05	0,48 ± 0,06	U = 21.183,5; p = 0,052
% GC	6 a 10	21,71 ± 8,36	24,76 ± 7,55	U = 4.993,0; p = 0,428
	11 a 16	23,75 ± 7,65	26,48 ± 5,84	U = 5.722,0; p = 0,018*
	Total	19,62 ± 8,68	21,70 ± 9,11	U = 21.456,0; p = 0,050*

IMC: índice de masa corporal; ICT: índice de cintura-talla; %GC: porcentaje de grasa corporal.

* Diferencias significativas.

de membrana que se expresa en el hipocampo cerebral y regula la apoptosis neuronal²⁴.

Cabe señalar que, si bien hay abundante bibliografía sobre la relación entre PRG evaluada a partir de SNP y fenotipo de obesidad, esta es más numerosa en población adulta, y por lo que se refiere a las variables antropométricas, la mayor parte de las publicaciones incluyen el IMC, el perímetro de la cintura y el ICT, pero aún son escasas las que incorporan un perfil antropométrico amplio, incluyendo la medida de la adiposidad directa o relativa. En este sentido, en el presente estudio la PRG se ha asociado al fenotipo obeso a través de diversos indicadores antropométricos que incorporan no solo el IMC e indicadores de distribución de la grasa, sino el valor de los pliegues adiposos y el %GC. Los resultados han puesto de manifiesto que la PRG se asocia no solo al exceso ponderal, sino la adiposidad, tanto general, como focalizada, es decir, a la obesidad abdominal y a la medida de los pliegues. Esta situación se hace particularmente evidente al desagregar la muestra por grupos de edad, ya que entre los 11 y los 16 años se magnifican las diferencias antropométricas para las medidas directas y la composición corporal en función de la PRG.

De las evidencias obtenidas podemos extraer que la variabilidad de la condición nutricional asociada a la

predisposición genética, pese a que se va forjando durante la infancia (donde la tendencia a exceso ponderal ya es mayor en los que presentan mayor riesgo genético), expone su máxima influencia en esta etapa de rápido crecimiento y desarrollo puberal. Este hecho queda reflejado especialmente en estudios longitudinales, en los que se observa que la tendencia a desarrollar exceso ponderal en individuos con alta PRG alcanza su máximo exponente en la adolescencia, pese a que empiecen a encontrarse diferencias en edades anteriores²⁵.

En relación con lo expuesto, y en apoyo a lo aquí constatado, cabe señalar que ciertos estudios recientes, efectuados sobre cohortes de adolescentes europeos, apuntan que el riesgo poligénico de obesidad se expresa preferentemente en la fase de la ontogenia que se corresponde con la edad adolescente. Ello sucede por la mediación de distintas vías biológicas o factores hormonales que actúan en la acumulación de grasa corporal, en el control de apetito y en la ingesta energética²⁶. En contraposición, algunas investigaciones ponen de relieve que el riesgo genético condiciona tempranamente el fenotipo obeso. Este es el caso del trabajo efectuado por Monnereau et al.²⁷ sobre una muestra cercana a 4.000 escolares holandeses en la que se asoció una PRG construida a partir de 91 SNP (asociados a obesidad

Tabla 3 Comparación de prevalencias de exceso de peso y adiposidad en función de la PRG comparando entre grupos de riesgo genético de obesidad establecidos en función de la mediana de la puntuación

	PRG ≤ 6 puntos	PRG > 6 puntos	Comparación
IMC^a			
Normopeso	70,10%	69,80%	$\chi^2 = 7,675$ p = 0,022*
Sobrepeso	25,40%	19,30%	
Obesidad	4,50%	10,80%	
ICT^b			
No obesidad abdominal	62,20%	50,70%	$\chi^2 = 7,700$ p = 0,021*
Obesidad abdominal tipo 1	12,00%	20,40%	
Obesidad abdominal tipo 2	25,80%	28,90%	
% GC^c			
Normopeso	56,60%	49,10%	$\chi^2 = 2,679$ p = 0,262
Sobrepeso	16,80%	18,40%	
Obesidad	26,50%	32,50%	
Perímetro umbilical^d			
No obesidad abdominal	90,20%	86,30%	$\chi^2 = 1,658$ p = 0,198
Obesidad abdominal (≥ p90)	9,80%	13,70%	
Pliegue tricípital^e			
< p90	81,90%	76,40%	$\chi^2 = 2,679$ p = 0,262
≥ p90	18,10%	23,60%	
Pliegue bicipital^e			
< p90	85,00%	76,90%	$\chi^2 = 4,637$ p = 0,031*
≥ p90	15,00%	23,10%	
Pliegue subescapular^e			
< p90	89,80%	84,00%	$\chi^2 = 4,637$ p = 0,071
≥ p90	10,20%	16,00%	
Pliegue suprailíaco^e			
< p90	86,70%	59,50%	$\chi^2 = 4,456$ p = 0,035*
≥ p90	13,30%	20,90%	

ICT: índice de cintura-talla; IMC: índice de masa corporal.

* Diferencias significativas.

^a Referencias para IMC de Cole et al. ^{12,13}.

^b Referencias para ICT de Marrodán et al. ¹⁴.

^c Referencias para porcentaje de grasa de Marrodán et al. ¹⁷.

^d Referencias de Marrodán et al. ¹⁵.

^e Referencias de Marrodán et al. ¹⁶.

en adultos) a indicadores antropométricos de exceso ponderal y obesidad abdominal en sujetos de 6 años de edad. En misma línea, Belsky et al. ²⁸ reportaron que, si bien la PRG no se asociaba al peso al nacimiento, los niños con puntuación elevada ganaban peso y grasa rápidamente durante la fase de aceleración del crecimiento que tiene lugar en la temprana infancia.

Como se indicó anteriormente, son relativamente pocos los estudios destinados a valorar el perfil de riesgo genético para el desarrollo de obesidad con sujetos en proceso de crecimiento. Hay que citar el trabajo de Seyednasrollah et al. ²⁹ en una muestra de 1.142 adolescentes finlandeses en el que se construyó una PRG a partir de 97 SNP que lograba predecir exceso ponderal. También el trabajo surgido a partir del estudio HELENA (*Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence*), que enroló a 1.069 adolescentes y en el que la PRG asociada a la obesidad estaba conformada por un total de 21 SNP ³⁰.

El presente trabajo presenta limitaciones. A la vista de los resultados obtenidos, se hace necesario incrementar

el efectivo muestral para asegurar la potencia de las asociaciones observadas. Sin embargo, también tiene algunas fortalezas. En los dos estudios referidos en el párrafo anterior ^{27,30} la PRG se elaboró con un mayor número de SNP que al menos duplica el actual. Por otra parte, la PRG aquí desarrollada se asocia no solo al IMC, sino también a otros indicadores antropométricos que miden la cantidad y la distribución del tejido adiposo, por lo que aportan nueva información. En conclusión, puede afirmarse que la PGR estimada a partir de los 10 SNP considerados constituye un instrumento diagnóstico del potencial riesgo de obesidad en escolares españoles. De ahí su utilidad como un elemento más a tener en cuenta para la evaluación de la condición nutricional con un enfoque preventivo.

Financiación

Project PR41/17_21008 Banco de Santander.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés relacionados con esta publicación.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.endinu.2022.09.007](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.09.007).

Bibliografía

- González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1703–4, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.34>.
- Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res*. 2019;47:D1005–12, <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gky1120>.
- Seral-Cortes M, Larray-García A, de Miguel-Etayo P, Labayan I, Moreno LA. Mediterranean diet and genetic determinants of obesity and metabolic syndrome in European children and adolescents. *Genes*. 2022;13:420, <http://dx.doi.org/10.3390/genes13030420>.
- Bradfield JP, Voegelzang S, Felix JF, Chesl A, Helgeland Ø, Horikoshi M, et al. A trans-ancestral meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity. *Hum Mol Genet*. 2019;28:3327–38, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddz161>.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316:889–94, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1141634>.
- Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42:937–48, <http://dx.doi.org/10.1038/ng.686>.
- Zhu J, Loos RJF, Lu L, Zong G, Gan W, Ye X, et al. Associations of genetic risk score with obesity and related traits and the modifying effect of physical activity in a Chinese Han population. *PLoS One*. 2014;9:e91442, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091442>.
- Belsky DW, Moffitt TE, Sugden K, Williams B, Houts R, McCarthy J, et al. Development and evaluation of a genetic risk score for obesity. *Biodemography Soc Biol*. 2013;59:85–100, <http://dx.doi.org/10.1080/19485565.2013.774628>.
- WMA - World Medical Association. Helsinki Declaration - Ethical principles for medical research involving human subjects. 64.ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil. 2013 [consultado 20 May 2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
- Weiner JS, Lourie JA. *Human Biology: A Guide to Field Methods*. Oxford: International Biological Program Handbook by Blackwell Scientific; 1969.
- Cabañas MD, Esparza F. *Compendio de Cineantropometría*. Madrid: Editorial CTO; 2009.
- Marrodán Serrano MD, González Montero de Espinosa M. *Antropometría, un recurso esencial para la valoración del estado nutricional*. Avances en Nutrición y Dietética. Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación - Fundación Alimentación Saludable; 2019.
- Marrodán Serrano MD, Román E, Carmenate M, González-Montero de Espinosa M, Herráez A, Alfaro EL, et al. Waist circumference percentiles for Hispanic-American children and comparison with other international references. *Am J Hum Biol*. 2021;33:e23496, <http://dx.doi.org/10.1002/ajhb.23496>.
- Marrodán Serrano MD, González-Montero de Espinosa M, Herráez A, Alfaro EL, Felipe Bejarano I, Carmenate MM, et al. Development of subcutaneous fat in Spanish and Latin American children and adolescents: Reference values for biceps, triceps, subscapular and suprailiac skinfolds. *Homo*. 2017;68:145–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jchb.2017.02.003>.
- Marrodán MD, Martínez JR, González-Montero M, López-Ejeda N, Cabañas MD, Prado C. Precisión diagnóstica del índice cintura-talla para la identificación del sobrepeso y de la obesidad infantil. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:296–301, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.01.032>.
- Marrodán MD, Mesa MS, Alba JA, Ambrosio B, Barrio PA, Drak L, et al. Diagnóstico de la obesidad: actualización de criterios y su validez clínica y poblacional. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:5–14, <http://dx.doi.org/10.1157/13090892>.
- Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2012;7:284–94, <http://dx.doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x>. PMID: 22715120.
- Oeth P, Beaulieu M, Park C, Kosman D, del Mistro G, van den Boom D, et al. Sequenom Application Note. iPLEX® Assay: Increased pleaxing efficiency and flexibility for MassARRAY® System through single base primer extension with mass-modified terminators [consultado May 2022]. Disponible en: <https://www.garvan.org.au/research/capabilities/molecular-genetics/documents/sequenom-iplax-assay.pdf>.
- Jääskeläinen A, Schwab U, Kolehmainen M, Kaakinen M, Savolainen MJ, Froguel P, et al. Meal frequencies modify the effect of common genetic variants on body mass index in adolescents of the Northern Finland birth cohort 1986. *PLoS One*. 2013;8:e73802, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073802>.
- Zhao J, Bradfield JP, Zhang H, Sleiman PM, Kim CE, Glessner JT, et al. Role of BMI-associated loci identified in GWAS meta-analyses in the context of common childhood obesity in European Americans. *Obesity*. 2011;19:2436–9, <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.237>.
- Belsky DW, Moffitt TE, Sugden K, Williams B, Houts R, McCarthy J, et al. Development and evaluation of a genetic risk score for obesity. *Biodemography Soc Biol*. 2013;59:85–100, <http://dx.doi.org/10.1080/19485565.2013.774628>.
- López Ejeda N, Román Martínez J., Villarino A., Cabañas M.D., González Montero de Espinosa M., López Mojares L.M., et al. La actividad física protege de la obesidad a los escolares genéticamente predispuestos. *Kronos*. 2020;19. Disponible en: <https://g-se.com/la-actividad-fisica-protege-de-la-obesidad-a-los-escolares-geneticamente-predispuestos-2776-sa-V5ef3ede755040>.
- Ranzenhofer LM, Mayer LES, Davis HA, Mielke-Maday HK, McInerney H, Korn R, et al. The FTO gene and measured food intake in 5- to 10-year-old children without obesity. *Obesity*. 2019;27:1023–9, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22464>.
- López Ejeda N. *Predisposición genética a la obesidad y conductas de prevención en edad temprana. Análisis comparativo en escolares españoles y mexicanos [tesis doctoral]*. Universidad Complutense de Madrid; 2017.
- Couto Alves A, de Silva NMG, Karhunen V, Sovio U, Das S, Taal HR, et al. GWAS on longitudinal growth traits reveals different genetic factors influencing infant, child, and adult BMI. *Sci Adv*. 2019;5:eaaw3095, <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.aaw3095>.
- Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, et al. Polygenic prediction of weight and obesity

- trajectories from birth to adulthood. *Cell*. 2019;177:587–96.e9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.028>.
27. Monnereau C, Vogelezang S, Kruihof CJ, Jaddoe VWV, Feliz JF. Associations of genetic risk scores based on adult adiposity pathways with childhood growth and adiposity measures. *BMC Genet*. 2016;17:120, <http://dx.doi.org/10.1186/s12863-016-0425-y>.
 28. Belsky DW, Moffitt TE, Houts R, Bennett GG, Biddle AK, Blumenthal JA, et al. Polygenic risk, rapid childhood growth, and the development of obesity: Evidence from a 4-decade longitudinal study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:515–21, <http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.131>.
 29. Seyednasrollah F, Mäkelä J, Pitkänen N, Juonala M, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, et al. Prediction of adulthood obesity using genetic and childhood clinical risk factors in the cardiovascular risk in young Finns study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001554, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001554>.
 30. Seral-Cortes M, Sabroso-Lasa S, de Miguel-Etayo P, Gonzalez-Gross M, Gesteiro E, Molina-Hidalgo C, et al. Development of a Genetic Risk Score to predict the risk of overweight and obesity in European adolescents from the HELENA study. *Sci Rep*. 2021;11:3067, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-82712-4>.