



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD

CAMPO DEL CONOCIMIENTO: CIENCIAS DE LA SALUD

MARCADORES GENÉTICOS ASOCIADOS A OBESIDAD INFANTIL Y SU RELACIÓN CON LA
DIETA

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

LAURA EDITH MARTÍNEZ GÓMEZ

TUTORES PRINCIPALES

DR. MIGUEL CRUZ LÓPEZ

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN BIOQUÍMICA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO
NACIONAL SXXI.

DR. MALAQUÍAS CERVANTES LÓPEZ

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DRA. ELIZABETH TEJERO

LABORATORIO DE NUTRIGENÉTICA Y NUTRIGENÓMICA
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA

DR. PABLO KURI

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX ABRIL 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

1	Introducción	8
1.1	Epidemiología	8
1.2	Dieta	9
1.2.1	Apetito y Saciedad	10
1.3	Actividad física	11
1.4	Genética	12
1.4.1	Gen <i>FTO</i>	12
1.4.2	Gen <i>MC4R</i>	13
1.4.3	Estudios de genes y dieta	14
2.	Planteamiento del problema	15
3.	Justificación	15
4.	Hipótesis	16
5.	Objetivos	16
6.	Material y métodos	17
6.1.	Población de estudio	17
6.2	Calculo del poder estadístico	19
6.3	Instrumentos	20
6.3.1	Mediciones antropométricas	20
6.3.2	Mediciones biológicas	21
6.3.3	Medición de la dieta	21
6.3.4	Medición de la actividad física	24
6.3.5	Análisis de datos del microarreglo Axiom® Genome-Wide LAT1	24
6.4	Operacionalización de variables	25
6.5	Análisis estadístico	26
7.-	Resultados	27
7.1	Antropometría y datos bioquímicos	27
7.2	Dieta	30
7.3	Actividad física	36
7.4	Genes	37
8.-	Discusión y conclusiones	46
9.	Referencias	53

Abreviaturas y siglas usadas

OMS	Organización Mundial de la Salud
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
DT2	Diabetes Tipo 2
LDL	Low density lipoproteins (lipoproteínas de baja densidad)
HDL	High density lipoproteins (lipoproteínas de alta densidad)
ARC	Núcleo arcuato
PVN	Núcleo paraventricular
VMN	Núcleo ventromedial
DMN	Núcleo dorsomedial
LHA	Área hipotalámica lateral
<i>FTO</i>	Gen asociado a la masa grasa (fat mass and obesity associated)
<i>MC4R</i>	Receptor de melanocortina 4
<i>TMEM18</i>	Proteína de transmembrana 18
<i>PPARγ</i>	Receptor de peroxisoma-proliferador- activado gamma
IMC	Índice de masa corporal
cAMP	Monofosfato de adenosina cíclico
α -MSH	Hormona estimulante de melanocitos α
MC3R	Receptor de melanocortina 3
SNPs	Polimorfismos de un solo nucleótido
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
DE	Desviación estándar
OR	Odds Ratio
CFC	Cuestionario de frecuencia de consumo
AHA/NHLBI	American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute Scientific Statement
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
DGCA	Datos generales de composición de alimentos

INSP Instituto Nacional de Salud Pública
TV Televisión

Listado de cuadros

Cuadro 1.- Parámetros utilizados para el cálculo del poder estadístico de cada SNP de estudio y poder calculado.

Cuadro 2.- Características antropométricas y bioquímicas de la población de estudio.

Cuadro 3.- Ingesta de macronutrientes y algunos micronutrientes en la población de estudio

Cuadro 4.- Frecuencias alélicas, genotípicas y Equilibrio de Hardy-Weinberg

Cuadro 5.- Asociación de los genes *SIPA1L2*, *LincRNA*, *RP11* y *PRLR* con obesidad infantil

Cuadro 6.- Asociación de los polimorfismos rs8050136, rs9939609, rs9930506 y rs1421085 del gen *FTO* a obesidad.

Cuadro 7.- Ingesta de macronutrientes y algunos micronutrientes en la población que cumple las recomendaciones de la *Academy of Pediatrics*

Cuadro 8.- Asociación de tiempo frente a pantalla y mediciones antropométricas y bioquímicas

Listado de figuras

Figura 1.- Localización del gen *FTO*

Figura 2.- Localización del gen *MC4R*

Figura 3.- Diagrama de flujo de selección de la población de estudio.

Figura 4.- Asociación de los Antecedentes heredo familiares de sobrepeso/obesidad, diabetes Tipo 2 y hipertensión.

Figura 5.- Contribución a la energía de los grupos de alimentos, estratificado por estado nutricional.

Figura 6.- Contribución de los grupos de alimentos a la ingesta total, estratificados por estado nutricional.

Figura 7.- Desequilibrio de ligamiento de los SNPs del gen *LincRNA* (RP11-25H12.3).

Resumen

Introducción: La obesidad es una enfermedad crónica degenerativa, compleja y multifactorial, influenciada por factores ambientales, genéticos y sus interacciones.

Objetivo: Determinar la asociación de los SPNs a obesidad infantil y su relación con la dieta.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles en las Unidades Deportivas del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se calculó el puntaje z del Índice de Masa Corporal ($IMC=kg/m^2$) para la edad y sexo, de acuerdo con el patrón de referencia de la Organización Mundial de la Salud. Se les tomó mediciones antropométricas, y 2 muestras sanguíneas para determinar el perfil bioquímico y hacer la extracción de ADN. Se les aplicó un cuestionario para determinar sus antecedentes heredofamiliares, un cuestionario de frecuencia de consumo y actividad física.

Resultados: Se obtuvo un total de 702 niños no emparentados, de los cuales 392 presentan peso normal y 310 obesidad, con una media de edad de 9 (7-11) y 9 (8-11) años, respectivamente. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el género, IMC, c. cintura, c. cadera, ICC, Tensión arterial sistólica, Tensión arterial diastólica, glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL y LDL. La mediana de ingestión de energía en la población total fue de 2,104.32 kilocalorías (1,642.79-2,629.17). Se obtuvo que en promedio los niños realizan 33 (± 26) minutos al día de alguna actividad moderada-vigorosa durante los 7 días a la semana. La inactividad física se midió como tiempo frente a pantalla en minutos por día y se encontró que en promedio, el total de la población pasa 127 (± 89) minutos frente a pantalla. Los polimorfismos *el rs1599492, rs1381400 y rs2259016* del gen *LincRNA (RP11-25H12.3)*; y el *rs6897259* del gen *PRLR* se asociaron a obesidad infantil.

Conclusión: Se identificó como posibles marcadores de riesgo a los polimorfismos *rs1599492, rs1381400 y rs2259016* del gen *LincRNA (RP11-25H12.3)* a obesidad infantil, mientras que el polimorfismo *rs6897259* del gen *PRLR*, como un marcador de protección.

Palabras claves: Obesidad infantil, SNPs, tiempo frente a pantalla, dieta.

1 Introducción

1.1 Epidemiología

La obesidad es una enfermedad crónica degenerativa, compleja y multifactorial, influenciada por factores ambientales, genéticos y sus interacciones (Butte *et al.*, 2006). A nivel mundial, la prevalencia de la obesidad infantil se ha reportado en un 6.7% (Salud, 2018). En América Latina, la prevalencia de sobrepeso y obesidad de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), osciló entre 18.9% y 36.99% en niños de edad escolar (5-11 años) (Rivera *et al.*, 2014). México ha experimentado uno de los cambios más rápidos en la última década en la prevalencia del sobrepeso y obesidad, convirtiéndose en un problema de salud pública en México (Barquera *et al.*, 2006). La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012) reportó una prevalencia de sobrepeso del 19.8% y obesidad del 14.6% en niños de edad escolar (5-11 años de edad) (Gutiérrez *et al.*, 2012). La ENSANUT de Medio camino 2016, reportó una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 33.2%, mostrando una reducción de 1.2 puntos porcentuales (Hernández, 2016).

La probabilidad de que un niño obeso, desarrolle obesidad en la edad adulta es mayor al 50% en comparación con los niños no obesos (Buttitta *et al.*, 2014). Se ha documentado que los hijos de padres con diabetes tipo 2 (DT2) tienen un exceso de grasa desde la infancia y mayor riesgo de alteraciones metabólicas cuando progresan hacia la edad del adulto joven (Srinivasan *et al.*, 2003). La hipertensión arterial es cada vez más frecuente en la población pediátrica y está asociada con obesidad. Los niños obesos tienen un riesgo 3 veces mayor de presentar hipertensión que los niños con estado nutricional normal (Li *et al.*, 2006). En niños latinos con sobrepeso e historia familiar de DT2, se han encontrado alteraciones de la tolerancia a la glucosa en 28% de la población, independiente del grado de obesidad (Goran *et al.*, 2003; Kao & Sabin, 2016). En los niños con sobrepeso y

obesidad también se ha observado mayor prevalencia de dislipidemia, manifestada por aumento de los triglicéridos y del colesterol-LDL, pero con disminución del colesterol-HDL; asociados con cierto grado de resistencia a la insulina (Kohen-Avramoglu *et al.*, 2003). En la ciudad de México, se ha reportado que el 25% de niños obesos y el 21% de adolescentes obesos tienen valores de glucemia posprandial mayores a 140 mg/dL, y el 4% tienen DT2 no diagnosticada (Rodríguez-Moran *et al.*, 2004; Sinha *et al.*, 2002). El sobrepeso y la obesidad infantil se asocian con una mayor probabilidad de muerte prematura y discapacidad en la edad adulta, además de los mayores riesgos futuros, los niños obesos sufren dificultad respiratoria, mayor riesgo de fracturas y presentan marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, así como efectos psicológicos (Buttitta *et al.*, 2014; Salud, 2018).

1.2 DIETA

La dieta en la etiología de la obesidad juega un papel importante, ya que la ingesta de energía excede el gasto de energía durante un período prolongado (Suzuki *et al.*, 2012). Actualmente, la comida es fácilmente disponible en cualquier momento, por lo que los patrones y frecuencia de alimentación a menudo se determinan por la disponibilidad de los alimentos (Jalkanen *et al.*, 2017).

Debido a la transición nutricional, caracterizada por un alto consumo de la dieta occidental, la cual es rica en alimentos de alta energía y grasa, baja en fibra, frutas y verduras (Rouhani *et al.*, 2016). Aunado a que en la actualidad, los alimentos son más industrializados, ricos en grasas y azúcares (Theodore *et al.*, 2011). Los cambios de estilos de vida, que conllevan a prácticas de alimentación no saludable, específicamente en niños de edad escolar, son contribuidores de la obesidad infantil, como el consumo de alimentos fuera de casa (Rodríguez-Ramírez *et al.*,

2011; Shamah-Levy *et al.*, 2011; Vargas *et al.*, 2013), así como el consumo de bebidas calóricas (S. Barquera *et al.*, 2010; Stern *et al.*, 2014).

Un estudio realizado en niños de escuelas públicas de la Ciudad de México, informaron que consumían insuficiente fibra y alimentos excesivos en grasas saturadas (Colin-Ramirez *et al.*, 2009).

La ENSANUT 2012, estimó que el consumo de frutas y verduras tomando como referencia a las recomendaciones internacionales en niños de 6 a 12 años de edad, encontraron que el 34.4% de los niños cumplieron con las recomendaciones. Siendo los niños de la ciudad de México quienes se asociaron significativamente con el cumplimiento (RM=2.37; $p < 0.01$), concluyendo que solo 3 de cada 10 niños cumplen con las recomendaciones (Jimenez-Aguilar *et al.*, 2014).

1.2.1 Apetito y Saciedad

Numerosas señales ambientales, como el sabor, el olor y la textura de los alimentos estimulan el comer, la saciedad es un importante mecanismo psicobiológico cuya función es inhibir la ingesta después de la ingestión de un alimento o una bebida. La intensidad y duración de esta inhibición post-ingestiva están determinados por el peso, volumen, contenido de energía y nutrientes por los que están compuesto los alimentos o bebidas (Yu & Kim, 2012).

Un desequilibrio crónico entre las señales de hambre y saciedad provocan alteraciones a largo plazo en la ingesta de alimentos y el peso corporal. Dentro de las áreas cerebrales involucradas en la regulación de apetito y saciedad se encuentra el hipotálamo que por medio de hormonas y péptidos, se encargada de la homeostasis de la energía. El hipotálamo se conforma de 4 núcleos: el núcleo arcuato (ARC), núcleo paraventricular (PVN), núcleo ventromedial (VMN) y el núcleo dorsomedial (DMN) y el área hipotalámica lateral (LHA). En el ARC, es la región

hipotalámica que detecta principalmente señales metabólicas (Camilleri, 2015; Yu & Kim, 2012).

1.3 ACTIVIDAD FÍSICA

La población ha reducido las actividades asociadas al ejercicio y aumentado las actividades sedentarias tanto laborales como recreativas. Aunado a la disminución de la actividad física que contribuye al incremento de la prevalencia de la obesidad (Heitmann *et al.*, 2009), se ha reportado que en niños de edad escolar, la inactividad física se asocia con obesidad (Perez-Rodriguez *et al.*, 2012).

La baja actividad física o la inactividad física en niños en edad escolar contribuyen al desarrollo de la obesidad. La reducción de caminar para transportarse (mayor uso de medios de transporte), y el aumento del tiempo dedicado a actividades de tipo sedentario contribuyen al aumento de la prevalencia de la inactividad física. En América Latina, el tiempo que se pasa viendo televisión es de 3 a 4 horas por día (Corvalan *et al.*, 2017). En México, las principales barreras para la actividad física son: influencia de los miembros jóvenes de la familia para jugar videojuegos, reducción de tiempo libre de los padres, calles inseguras, bajo acceso a las instalaciones deportivas y comunicación insuficiente con los centros de cuidado infantil (Rodriguez-Oliveros *et al.*, 2011). Pérez-Rodríguez *et al.* reportaron que los niños obesos eran menos activos durante el horario escolar que después de la escuela (Perez-Rodriguez *et al.*, 2012). En México, el informe de *Active Healthy Kids Canada* sobre actividad física para niños y jóvenes informó que el 41% de los niños participaron en al menos un deporte organizado (Tremblay *et al.*, 2014). El informe de Actividad física para niños y jóvenes en México 2016, informó que la actividad física es insuficiente y la inactividad física supera las recomendaciones internacionales. La ENSANUT 2016 señala que solo el 17.2% de los niños de entre 10 y 14 años realizan 60 minutos de actividad moderada-vigorosa los 7 días de la

semana, cumpliendo con las recomendaciones de la OMS; mientras que el 22.7% de ellos pasan 2 horas por día frente a una pantalla (M., 2016).

1.4 GENÉTICA

La genética como participe de la obesidad, se ha evidenciado por estudios de ligamiento, de asociación y de escaneo genómico hechos en individuos no relacionados y en familias en los cuales se han identificado genes asociados con la obesidad infantil, como el gen de *FTO* (fat mass and obesity associated), *MC4R* (receptor de melanocortina 4), *TMEM18* (Proteína de transmembrana 18), *Adiponectina*, *Leptina* y su receptor, *PPAR γ* (Receptor de peroxisoma-proliferador- activado gamma), entre otros (Aguilera *et al.*, 2013; Hebebrand *et al.*, 2013; Leon-Mimila *et al.*, 2013). La obesidad infantil, puede estar modulada por interacciones de genes y factores del medio ambiente, se han identificado varios genes que se asocian a obesidad infantil, pero muy pocos se han evaluado con su relación con el ambiente (Aguilera *et al.*, 2013; Chesi & Grant, 2015; Hebebrand *et al.*, 2013; Leon-Mimila *et al.*, 2013).

1.4.1. Gen *FTO*

En 1999 se descubrió el gen asociado a la masa grasa (*FTO*), en el cromosoma 16q12.2 (Fig. 1). El gen *FTO* contiene nueve exones que abarcan más de 400 kb. En 2007, un estudio de escaneo genómico completo (GWAS, Genome-wide association study) identificó SNPs en el gen *FTO* (Frayling *et al.*, 2007), Muchos estudios en diferentes poblaciones han replicado estos hallazgos asociados al fenotipo de obesidad. Se ha corroborado que el gen *FTO* tiene el mayor impacto identificado sobre el índice de masa corporal (IMC), aunque con poca cuantía entre las poblaciones, ya que la posibilidad de desarrollar obesidad está entre 1.25 y 1.32 (Loos, 2009). Este gen es el más expresado en el cerebro, especialmente en el

hipotálamo, donde el control de la homeostasis de la energía está centrado. Otros genes o regiones identificadas con efectos significativos, pero menores que el gen *FTO* sobre el IMC incluye a la región cercana al gen *MC4R*, el gen *TMEM18*, entre otros (Garver, 2011; Loos *et al.*, 2008; Manco & Dallapiccola, 2012; Tanaka *et al.*, 2013).



Figura 1.- Localización del gen *FTO* (extraído de <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FTO>).

1.4.2. Gen *MC4R*

El *MC4R* es un gen que se encuentra ubicado en el cromosoma 18q21.32 (Fig. 2) (Tao, 2010), codifica una proteína de membrana plasmática compleja que pertenece a una familia de receptores de siete proteínas acopladas transmembrana G, que activan la adenilato ciclasa para producir monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) durante la señal de transducción. La hormona estimulante de melanocitos α (α -MSH), se une a los receptores de melanocortina 3 y 4 (*MC3R*, *MC4R*), vías catabólicas que reducen la ingesta de alimentos y aumentan el gasto de energía. Estudios en ratones, con mutaciones en *MC4R*, resultó en un incremento de la ingesta de dieta, desarrollando obesidad e hiperinsulinemia (Hinney *et al.*, 2013; Yeo *et al.*, 2000). Se expresa principalmente en el sistema nervioso central, varios GWAS han sugerido la participación de este gen asociado con la susceptibilidad de desarrollar obesidad, la replicación de estos resultados han sido realizados en diversas poblaciones (Loos *et al.*, 2008; MacKenzie, 2006; Scherag *et al.*, 2010; Tao, 2010; Willer *et al.*, 2009; Yilmaz *et al.*, 2015)

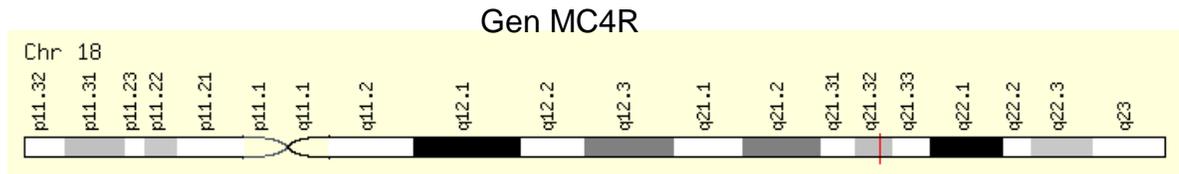


Figura 2. Localización del gen *MC4R* (extraído de <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MC4R>)

1.4.3 Estudios de genes y dieta

Algunos estudios han reportado las interacciones de gen-dieta como desencadenantes de la obesidad infantil (Manco & Dallapiccola, 2012; Rukh *et al.*, 2013; Tanaka *et al.*, 2013)

Garver (2011) reportó que variantes de los genes *FTO*, *MCR4* y *NCP1* se asocian a obesidad infantil y que estos podrían tener interacción con componentes nutricionales para promover la ganancia de peso (Garver, 2011).

En el estudio reportado por Corella y colaboradores en el 2011, evaluaron la ingesta de nutrientes y actividad física y la variabilidad genética (*FTO* rs9939609), encontraron interacción significativa entre la ingesta total de grasa total y *FTO* sobre el IMC (29.3 kg/m² vs 27.2 kg/m²; P de interacción=0.027), concluyendo que la ingesta de ácidos grasos saturados modula la asociación de *FTO* y el IMC (Corella *et al.*, 2011).

En el 2012 el grupo de Van Vliet-Ostaptchouk reportaron la interacción del gen *FTO*, así como otros loci de susceptibilidad a obesidad con algunos factores ambientales como el consumo energético y actividad física, encontrando que *FTO* puede modular el IMC, concluyen que la interacción gen-ambiente puede ayudar a esclarecer las vías involucradas en la obesidad (van Vliet-Ostaptchouk *et al.*, 2012).

Qi y colaboradores (2014) reportaron en tres cohortes de estados unidos (Nurses'Health Study, Health professionals, Women's Genome Health Study & Women's Genome Health Study) una interacción del consumo mayor de 3 veces a la semana de comida frita con el gen *FTO* asociado a obesidad (Nurses'Health Study; OR 2.54 (IC95% 1.75-3.69)) ($p < 0.05$) (Q. Qi *et al.*, 2014).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio del componente genético de la obesidad infantil han señalado diversos variantes genéticas asociadas al riesgo de obesidad, algunos variantes han sido muy contundentes en estas asociaciones, sin embargo en algunas poblaciones no han sido consistentes como es el caso del gen *FTO* y *MC4R* en la población mexicana, por lo que es de interés estudiar si en estas asociaciones hay una relación con factores de estilo de vida tal como la dieta. Además de existir la posibilidad de variantes genéticas no descritas aún en la población mexicana, se asocien a obesidad infantil.

3. JUSTIFICACIÓN

Se han documentado factores que promueven la obesidad, como una dieta rica en grasas y azúcares, así como una baja o nula actividad física. Sin embargo, la variación en cómo las personas responden al mismo entorno sugieren que los genes juegan un papel en el desarrollo de la obesidad y que podría existir una relación entre estos. Por lo que es necesario cuantificar la asociación de genes asociados a obesidad infantil como el *FTO* y *MC4R* y si esta asociación esta modificada por la dieta y de esta manera se desarrolle estrategias de intervención más efectivas. Así

como la identificación de posibles nuevos marcadores de susceptibilidad a desarrollar obesidad.

4. HIPÓTESIS

Existen diversos SNPs que se asocian a la susceptibilidad de presentar obesidad infantil y en esta asociación la dieta juega un papel clave.

5. OBJETIVOS

General:

Determinar la asociación de los SPNs a obesidad infantil y su relación con la dieta

Específicos:

- Determinar la asociación de SNPs con obesidad infantil a través de un microarreglo Axiom® Genome-Wide LAT1, para población latina.
- Determinar los patrones de dieta
- Determinar la modificación de efecto de los SNPs asociados a obesidad infantil.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

El presente trabajo se deriva del proyecto “Escaneo de alta densidad para la búsqueda de marcadores genéticos asociados a obesidad infantil”, con número de registro R-2012-785-071, el estudio fue aprobado por el los comités de Investigación y Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se realizó un estudio de casos y controles en las Unidades Deportivas (Cuauhtémoc, Neza e Independencia) IMSS durante Octubre del 2014 a Junio del 2015. Los padres de los niños firmaron el consentimiento informado y los niños firmaron el asentimiento informado.

Para la determinación del estado nutricional (peso normal y obesidad) se utilizaron los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Se calculó el puntaje z del Índice de Masa Corporal ($IMC=kg/m^2$) para la edad y sexo, de acuerdo con el patrón de referencia de la (OMS), se definió como caso a todos los niños que presentaran obesidad de acuerdo con el puntaje z por arriba de +2 desviaciones estándar y como control a los niños cuyo puntaje z fuera >-2 desviaciones estándar (DE) a <1 DE (de Onis *et al.*, 2007), obteniendo 702 niños (392 con peso normal y 310 con obesidad) (Fig.3).

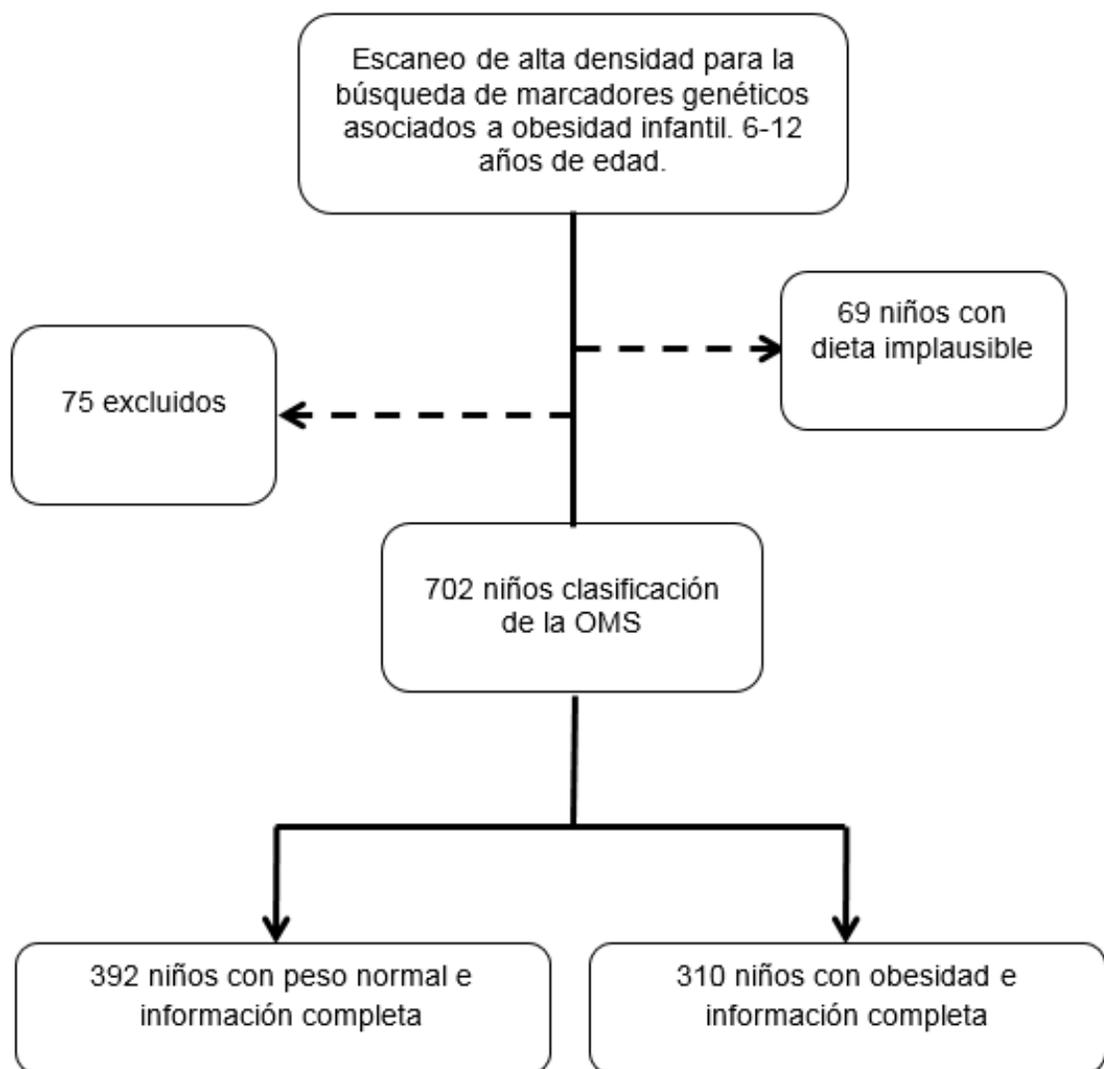


Figura 3.- Diagrama de flujo de selección de la población de estudio.

Los criterios de inclusión fueron: niños clínicamente sanos, de ambos sexos, con edades de 6 a 12 años que acudieron a realizar deporte en cada una de las unidades deportivas antes mencionadas y que no fueran emparentados. Los criterios de exclusión son: niños que al momento del estudio presentan alguna enfermedad infecciosa aguda, sufran alguna enfermedad crónica como alergias, enfermedades autoinmunes, padezcan algún desorden endocrinológico y estén participando en un programa de reducción de peso, con o sin tratamiento farmacológico.

6.2 CALCULO DEL PODER ESTADÍSTICO

Debido a que este proyecto es un análisis secundario de datos, el cálculo del poder estadístico fue *a posteriori*. El cálculo se determinó en el programa quanto (Versión 1.2 P (Gauderman WJ, Morrison JM. QUANTO 1.1: A computer program for power and sample size calculations for genetic-epidemiology studies, <http://hydra.usc.edu/gxe>, 2006.)), para el modelo codominante en los SNPs de los genes nuevos. Para los SNPs de los genes *FTO* y *MC4R*, se calculó el poder en el modelo dominante. Para todos los SNPs, se utilizó el diseño de casos y controles no pareado (1:1), Tamaño de muestra de 310 para cada grupo, un nivel de significancia de $0.05/10 = 0.005$ a 2 colas y una prevalencia de 0.15, la frecuencia y el OR (Odd Ratio) para cada SNP se muestran en el cuadro 1, así como el Poder calculado.

Cuadro 1.- Parámetros utilizados para el cálculo del Poder estadístico de cada SNP de estudio y Poder calculado.

Gen	Frecuencia	OR	Poder
Polimorfismo			
SIPA1L2 rs140653979	0.16	0.60	0.85
LincRNA (RP11-25H12.3) rs1599492	0.29	2.61	0.99
rs1381400	0.29	2.61	0.99
rs2259016	0.29	2.62	0.99
PRLR rs6897259	0.49	0.42	0.99
FTO rs9930506	0.16	1.06	0.06
rs9939609	0.18	1.05	0.06
rs8050136	0.18	1.06	0.06

rs1421085	0.18	1.14	0.13
MC4R	0.08	1.14	0.20
rs17782313			

6.3 INSTRUMENTOS

A todos los participantes se les aplicó un cuestionario para conocer sus características heredo familiares en línea directa incluyendo abuelos maternos, paternos y padres relacionados con obesidad, DT2 e hipertensión arterial. También se les aplicó un cuestionario de frecuencia de consumo (CFC) semicuantitativo adaptado del cuestionario de Willett (Willett, 2013) y un cuestionario de actividad física previamente validado (Hernandez *et al.*, 2000).

6.3.1 Mediciones antropométricas

Se les determinó el peso, mediante una báscula marca Seca con precisión de 0.1 kg, y la talla se midió con una estadímetro con precisión de 0.1 cm, siguiendo procedimientos estandarizados de uso internacional. Con estos datos se calculó el IMC (kg/m²).

Se les midió la circunferencia de cintura, colocando una cinta métrica sobre una línea que se encuentre en el punto medio entre la cresta iliaca anterior y superior y el borde costal inferior, al final de una espiración normal, subiendo al niño o niña sobre un banco antropométrico de 60 cm de altura para que coincidan la altura de la cinta con la altura de los ojos del lector, con el propósito de evitar errores de paralaje.

Se les midió la presión arterial, siguiendo con las recomendaciones internacionales, con esfigmomanómetro de mercurio se obtuvo 4 mediciones de la tensión arterial, después de 5 minutos de reposo, estando el niño sentado y con los pies apoyados.

Entre una y otra medición hubo al menos un minuto de diferencia. El valor de la presión arterial sistólica y diastólica, fue el promedio de las últimas tres.

6.3.2 Mediciones biológicas

Se les tomó dos muestras sanguíneas en ayuno de 8 horas, una para determinar el perfil bioquímico: glucosa (mg/dl), colesterol total (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), colesterol-HDL (mg/dl) y colesterol-LDL (mg/dl) (Equipo Clinical Chemistry System ILAB 300 plus®). Los perfiles bioquímicos se determinaron de acuerdo con los criterios de la American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute Scientific Statement (AHA/NHLBI).

La segunda muestra sanguínea (en tubo de EDTA) para realizar la extracción del ADN (Ácido desoxirribonucleico). La extracción del ADN se realizó con kit comerciales (Qiagen, Alemania). Se realizó la valoración de la concentración y la pureza del ADN mediante la lectura en el espectrofotómetro (Epoch) con las longitudes de onda 260/280, respectivamente. La integridad del ADN se observó por corrimiento de una muestra de ADN en geles de agarosa al 0.8% teñido con bromuro de etidio y visualizado en el analizador de imágenes (Biorad, Alemania).

Para determinar los marcadores genéticos, se utilizó un microarreglo Axiom® Genome-Wide LAT1, para población latina (817,810 marcadores, Affymetrix, Sta. Clara, California, Estados Unidos Americanos). Se prepararon las muestras de ADN de acuerdo a los requerimientos solicitados por Affymetrix®, la concentración de ADN solicitado fue de 20 ng/μL y se colocaron en las placas enviadas por Affymetrix®, para su determinación.

6.3.3 Medición de la dieta

La ingesta dietética se obtuvo del CFC semicuantitativo que contenía 106 alimentos. Se construyó una base de datos para estimar los datos de consumo de energía, macronutrientes y micronutrientes recogidos del CFC. Se apoyó en una base de datos generales de composición de alimentos (DGCA) con 1,600 alimentos que había sido compilada y actualizada en el 2012 por el Centro de Investigación de Nutrición y Salud del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP, 2012).

Para construir la base de datos, se realizaron los siguientes pasos:

Paso 1. Se Identificó y seleccionó los alimentos DGCA que representaban cada alimento en la lista de alimentos del CFC. Por ejemplo, en el caso de los alimentos "plátanos", se seleccionaron todos los tipos de plátanos DGCA: dominico, manzano, macho, rojo y tabasco.

Paso 2. En el caso de las preparaciones, se estimó la energía y el contenido de nutrientes (por 100 g de preparación) según sus ingredientes crudos (de acuerdo a recetas mexicanas estandarizadas). Se incluyó factores de retención de nutrientes de USDA y EuroFIR (Bell *et al.*, 2006; Medicine, 2005; USDA, 2007), este factor es importante para estimar con más precisión la ingesta de vitaminas y minerales (después de cocinar).

Usando la base de datos de composición de alimentos y el tamaño de las porciones, se estimó la ingesta diaria promedio de energía, fibra, macronutrientes y micronutrientes. Los gramos netos de alimentos consumidos se determinaron considerando el factor de densidad de las bebidas y el factor de porción comestible para frutas, verduras y carnes. La ingesta dietética diaria por persona se calculó con el software Stata v.13.

Para la limpieza de la ingesta dietética se priorizó la información sobre energía, fibra y los 13 nutrientes identificados como los más relevantes en el área de salud pública

según evidencia de México. Éstos consistían en los macronutrientes: hidratos de carbono, proteínas y grasas totales. Micronutrientes: vitamina A, vitamina C, Ácido fólico y 3 minerales: hierro, zinc y calcio. La limpieza se realizó en dos etapas:

Primera etapa: Se limpió los datos en gramos por alimento consumido por materia de estudio.

Segunda etapa: Se limpió la ingesta diaria. Para limpiar los datos en los valores extremos superiores de la ingesta de energía, se estima la relación entre la ingesta de energía/requerimiento de energía estimada (EER). Como referencia, se utilizaron dos conjuntos de ecuaciones del Instituto de Medicina (IOM)(Medicine, 2005).

La limpieza de los datos de nutrientes se realizó por grupo de edad utilizando las siguientes proporciones: consumo/requerimiento promedio estimado para micronutrientes (Medicine, 2001; Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, 2000; Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, 2000) y proteínas, ingesta/ingesta adecuada de fibra, e ingesta/rango de macronutrientes aceptable de la OIM (Medicine, 2005). Para los hidratos de carbono y las grasas totales, los valores promedio de 55% y 30% de RMA, respectivamente, se consideraron adecuados. Se excluyeron todos los encuestados con proporciones superiores a +3 desviaciones estándar.

Para evaluar el consumo de grupos de alimentos, estos se clasificaron en 10 grupos de acuerdo con sus características nutricionales: 1) Cereales (mínimamente procesados, excluidos los cereales procesados con > 13% de energía), (2) Leguminosas, (Agarwal *et al.*) Leche y productos lácteos, (4) Carne y productos de origen animal, (5) Frutas y verduras, (6) Platos típicos, (7) Bebida azucarada (BA), (8) Alto contenido de grasa saturada y/o azúcares añadidos (Anexo A). Los grupos 7 y 8 constituían el grupo de alimentos discrecionales, que proporcionan alta energía

y baja densidad de nutrientes. Se estimó el porcentaje de contribución a la energía de cada grupo. El análisis se realizó en el paquete estadístico en STATA 13 [Stata Corp LP, College Station, Texas 77845, USA].

6.3.4 Medición de la actividad física

Cuestionario de actividad física previamente validado (Hernandez *et al.*, 2000), fue adaptado para una población de bajos y medianos ingresos en la Ciudad de México. El cuestionario incluyó 40 ítems, que preguntaban la frecuencia (días por semana) y la duración (nunca, minutos u horas por día) para las actividades deportivas de intensidad de mediana-vigorosa e inactividad física.

La actividad física se midió en minutos totales por día y se clasificó como si cumplía o no las recomendaciones de la OMS para niños de 5-17 años (60 o más minutos por día) y no cumplió (<60 minutos por día) (OMS), 2010).

La inactividad física se midió como el tiempo frente a una pantalla (Televisión (TV), computadora, etc.), el total de minutos por día, categorizados en cumplir o no según las recomendaciones de la Academia Estadounidense de Pediatría (1-2 horas de programas de calidad por día) ("Physical fitness and activity in schools. American Academy of *Pediatrics*," 2000). El análisis se realizó utilizando el paquete estadístico STATA 13.

6.3.5 Análisis de datos del microarreglo Axiom® Genome-Wide LAT1.

Se utilizó el software PLINK para calcular el parentesco entre la población de estudio (IBD, identical-by-descent) entre todos los pares de sujetos de cada par con un alto grado de relación (IBD > 0.5; N=3), se eliminó el miembro con el menor tasa.

6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable dependiente: Dicotómica (Peso normal, Obesidad)

Variable independiente: Se generaron 3 modelos de dominancia para las variantes genéticas nuevas encontradas:

Modelo codominante: Cada genotipo proporciona un riesgo de enfermedad diferente. Politémica. AA,AB,BB.

Modelo dominante: Una sola copia del alelo B es suficiente para modificar el riesgo y el ser portador de dos copias lo modifica en igual magnitud, es decir, que tanto los portadores del genotipo AB como los del BB tienen el mismo riesgo. Por tanto, la combinación AB + BB se compara con el genotipo AA. Dicotómica AA, AB+BB.

Modelo recesivo: Hacen falta dos copias de la variante B para modificar el riesgo: los heterocigotos (AB) y los homocigotos del alelo de mayor frecuencia (Willer *et al.*) tienen el mismo riesgo, de tal forma que el genotipo BB se compara con AA+AB. Dicotómica AA+AB, BB.

Covariables

Género: Dicotómica (Femenino, Masculino)

Edad: Continua, años.

Peso: Continua, kilogramos (kg)

Talla: Continua, metros (m)

Índice de Masa corporal: Continua, (kg/m²)

Circunferencia de cintura: Continua, centímetros (cm)

Circunferencia de cadera: Continua, centímetros (cm)

Índice Cintura Cadera: Continua.

Tensión arterial sistólica: Continua, milímetros de Hg (mm de Hg)

Tensión arterial diastólica: Continua, milímetros de Hg (mm de Hg)

Glucosa: Continua, miligramos sobre decilitro (mg/dl)
Colesterol total: Continua, miligramos sobre decilitro (mg/dl)
Triglicéridos: Continua, miligramos sobre decilitro (mg/dl)
HDL: Continua, miligramos sobre decilitro (mg/dl)
LDL: Continua, miligramos sobre decilitro (mg/dl)
Antecedentes heredo familiares de sobrepeso/obesidad: Dicotómica (Si, No)
Antecedentes heredo familiares de diabetes: Dicotómica (Si, No)
Antecedentes heredo familiares de hipertensión: Dicotómica (Si, No)

6.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis de normalidad de la distribución de las variables, posteriormente se efectuó un análisis descriptivo, se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para variables continuas. Para las variables categóricas, se utilizó la prueba de Chi². Para todas las pruebas se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg de todos los SNPs en los controles. Para evaluar la asociación de los polimorfismos con obesidad, se realizaron modelos de regresión logística en los principales modelos de herencia: codominante, dominante y recesivo, ajustados por género, edad, porcentaje de ancestría y unidad deportiva.

Modelo codominante:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \text{genotipo}(AB) + \beta_2 \text{genotipo}(BB) + \beta_3 \text{género} + \beta_4 \text{edad} \\ + \beta_5 \text{ancestría} + \beta_6 \text{u. dep.} + \varepsilon$$

Modelo dominante:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \text{genotipo}(AB + BB) + \beta_2 \text{género} + \beta_3 \text{edad} + \beta_4 \text{ancestría} + \beta_5 \text{u. dep.} + \varepsilon$$

Modelo recesivo:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \text{genotipo}(BB) + \beta_2 \text{género} + \beta_3 \text{edad} + \beta_4 \text{ancestría} + \beta_5 \text{u. dep.} + \varepsilon$$

Se realizaron modelos de regresión lineal para determinar la asociación de minutos frente a pantalla y las variables antropométricas y bioquímicas, transformadas logarítmicamente previamente al análisis. Los modelos fueron ajustados por edad, género, estatus nutricional y antecedentes heredo familiares de sobrepeso/obesidad.

7.- RESULTADOS

7.1 ANTROPOMETRÍA Y DATOS BIOQUÍMICOS

En el cuadro 2 se describen las características bioquímicas y antropométricas de la población de estudio. El grupo de peso normal 392 niños y el grupo de obesidad 310 niños. La mediana de edad para ambos grupos fue de 9 años. En el grupo de peso normal, el 52.55% fueron niñas, mientras que para el grupo de obesidad, fue el 41.61% (P=0.004). Se observó diferencias estadísticamente significativas (P<0.05) para las siguientes variables: peso, talla, IMC, c. cintura, c. cadera, ICC, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, glucosa, triglicéridos, HDL y LDL.

Cuadro 2.- Características antropométricas y bioquímicas de la población de estudio.

Características	Total 702	Peso normal 392	Obesos 310	P
Genero**				
F	47.72%(335)	52.55%(206)	41.61%(129)	0.004
Edad (años)*	9(8,11)	9 (7-11)	9(8-11)	0.14
Peso (kg)	36(27.5,47.8)	27.1 (22.6-33.6)	47.05(37.9-59.5)	<0.001
Talla (m)	1.36(1.26,1.47)	1.30(1.22-1.43)	1.40(1.30-1.49)	<0.001
IMC (kg/m²)*	19.16(16.30,23.82)	15.86(15.04-16.84)	24.19(21.75-26.68)	<0.001
Circunferencia de cintura (cm)*	67.2(57.6,79.3)	56.6(53.2-61.3)	79.3(72.5-86.5)	<0.001
Circunferencia de cadera (cm)*	78.9(70.3,88.4)	68.4(63.5-74.8)	87.85(80.6-95.20)	<0.001
Índice Cintura Cadera*	0.86(0.82,0.90)	0.82 (0.79-0.84)	0.90(0.87-0.94)	<0.001
Antecedentes heredo familiares Sobrepeso/Obesidad Si%(n)	51%(361)	40%(157)	66%(204)	<0.001
Antecedentes heredo familiares Diabetes tipo2 Si%(n)	9%(65)	6%(24)	13%(41)	0.001
Antecedentes heredo familiares Hipertensión Si%(n)	13%(92)	10%(40)	17%(52)	0.01
Tensión arterial sistólica (mm de Hg)*	100(90,109)	93 (90-100)	105 (95-110)	<0.001
Tensión arterial diastólica (mm de Hg)*	69(60,70)	63(60-70)	70(60-75)	<0.001
Glucosa (mg/dl)*	81(75,87)	78(73-85)	84(78-89)	<0.001
Colesterol total (mg/dl)*	149(129,172)	143(124-162)	158(136-182)	<0.001
Triglicéridos (mg/dl)*	83(61,119)	65(52-83)	107(76-144)	<0.001

HDL (mg/dl)*	47(40,54)	51(43-59)	43(37-51)	<0.001
LDL (mg/dl)*	97(83,117)	89(77-105)	106(89-126)	<0.001

*Mediana (rango intercuartílico), U de Mann-Whitney test.

**Porcentaje (n), Chi² Test.

El 66% (n=204) de los niños con obesidad, tienen antecedentes heredo familiares de sobrepeso/obesidad, el 13% (n=41) tienen antecedentes heredo familiares de diabetes tipo 2 y el 17% (n=52) tienen antecedentes heredo familiares de hipertensión, mientras que los niños con peso normal sólo el 40% (n=157) antecedentes heredo familiares de sobrepeso/obesidad, el 6% (n=24) tienen antecedentes heredo familiares de diabetes tipo 2 y el 10% (n=40) tienen antecedentes heredo familiares de hipertensión (Cuadro 2).

Para evaluar la asociación de los antecedentes heredo familiares de sobrepeso/obesidad, diabetes tipo 2 y hipertensión; se realizaron modelos de regresión logística, ajustados por edad, género y unidad deportiva, encontrando que el tener antecedentes heredo familiares de sobrepeso/obesidad tiene un OR=3.45 (IC95% 2.48-4.82; P<0.001); el antecedentes heredo familiares de diabetes tipo 2 un OR=2.47 (IC95% 1.43-4.25; P=0.001) y el tener antecedentes heredo familiares de hipertensión un OR=1.83 (IC95% 1.16-2.89; P=0.009) (Fig. 6)

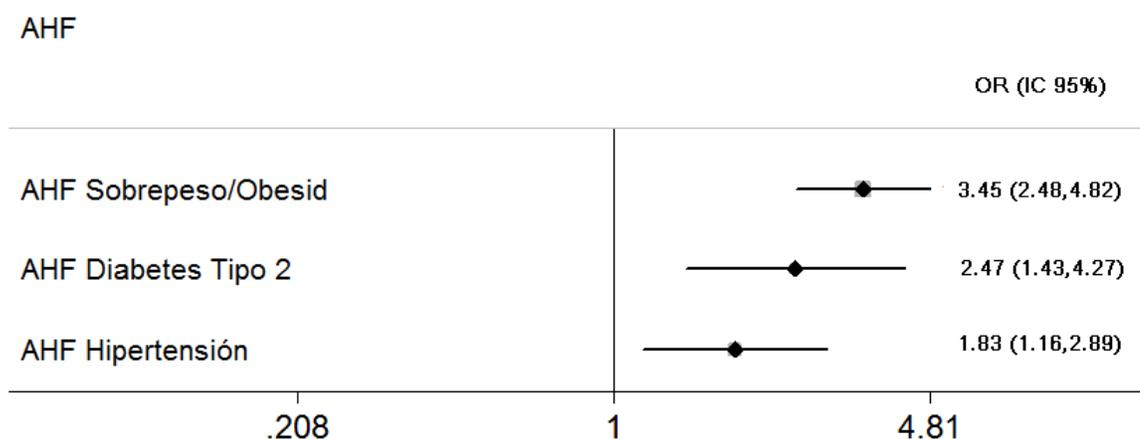


Figura 4.- Asociación de los Antecedentes Heredo Familiares de Sobrepeso/Obesidad, Diabetes Tipo 2 y hipertensión. AHF: Antecedentes Heredo Familiares. OR: Odds Ratio. IC: Intervalos de Confianza.

7.2 DIETA

Se obtuvo un total de 172 nutrientes, incluyendo la energía y fibra, generados a partir del CFC. En cuanto a la dieta consumida por la población de estudio, en la población total se encontró una mediana de ingestión de energía de 2,104.32 (1,642.79-2,629.17) kcal, un consumo de 286.81 (215.14-357.47) g/d de hidratos de carbono y 72.18 g/d para proteínas y 75.71 g/d para grasas totales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Cuadro 3).

El porcentaje de consumo de los macronutrientes para la población total fue del 33% de las grasas totales, el 54% de los hidratos de carbono y el 13% de las proteínas. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio.

Cuando se evaluó el porcentaje de contribución a la energía (% CE) por grupo de alimentos, el grupo de alto contenido de grasa saturada y/o azúcares añadidos,

presentó la mayor contribución con 42% (IC 95% 22.13-61.87) para el grupo de peso normal y 41% (IC 95%, 20.88-60.63) en los niños con obesidad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Le siguió el grupo de Cereales con 13.70% (IC 95% 6.50-26.47) para peso normal y 14.90% (IC95% 6.5-27.68%) para el grupo de obesidad (Fig. 6).

Cuadro 3.- Ingesta de macronutrientes y algunos micronutrientes en la población de estudio

	Total (702)*	Peso Normal (392)*	Obesidad (310)*	Valor de P**
Energía (kcal/d)	2104.43(1642.79,2629.17)	2146.74(1645.37,2653.14)	2109.38(1633.38,2629.17)	0.66
Hidratos de Carbono (g/d)	286.81(215.14,357.47)	289.08(220.86,358.21)	286.05(214.41,363.34)	0.78
Proteínas (g/d)	72.18(55.38,90.39)	72.04(58.10,89.38)	71.94(55.38,90.31)	0.59
Grasas totales (g/d)	75.71(59.55,98.67)	80.18(60.87,101.53)	75.43(59.55,99.87)	0.32
Hierro (mg/d)	14.55(11.04,18.92)	14.55(11.01,18.39)	14.34(11.04,18.97)	0.90
Calcio (mg/d)	1284.73(900.11,1630.91)	1293.54(928.36,1635.78)	1263.62(875.07,1629.34)	0.59
Vitamina C (mg/d)	161.16(111.53,226.19)	158.20(115.06,227.14)	163.75(111.53,229.84)	0.76
Vitamina A (UI/d)	5885.99(4092.97,8082.25)	5646.02(3871.20,8164.42)	5538.90(4010.21,8249.07)	0.83
Ácido fólico (mcg/d)	207.03(132.18,285.53)	196.43(132.38,258.07)	200.34(131.66,289.02)	0.54
Zinc (mg/d)	11.19(8.59,14.19)	11.24(8.78,14.15)	11.20(8.59,14.27)	0.45
Fibra (g/d)	20.37(15.21,26.15)	19.54(14.94,25.52)	20.33(14.77,25.88)	0.73
Fructosa (g/100g)	23.08(16.30,32.65)	22.77(15.75,31.41)	23.57(16.13,33.59)	0.29
Azúcar (g/100g)	141.01(104.47,196.18)	150.92(112.45,191.91)	143.66(104.47,200.68)	0.38

*Mediana (25p-75p) **U de Mann-Whitney test.

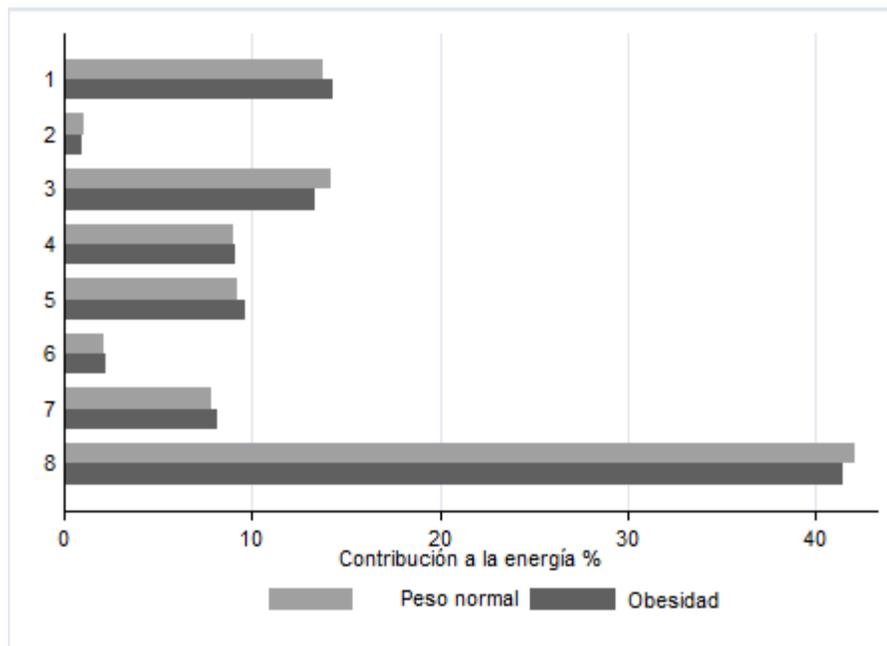
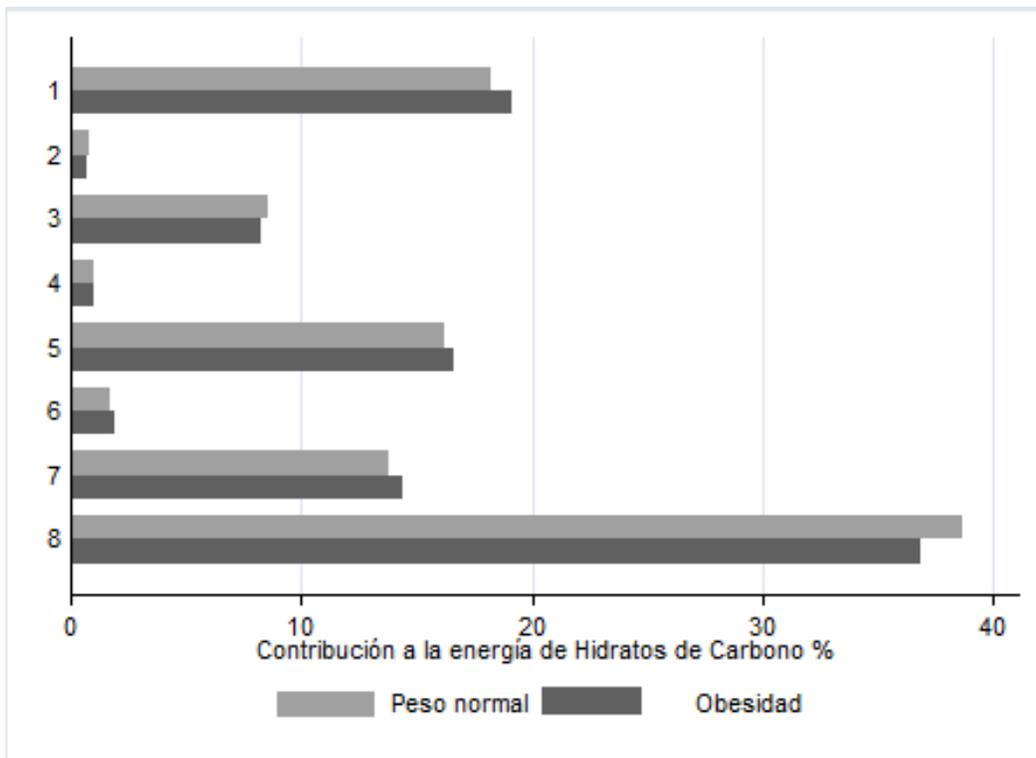
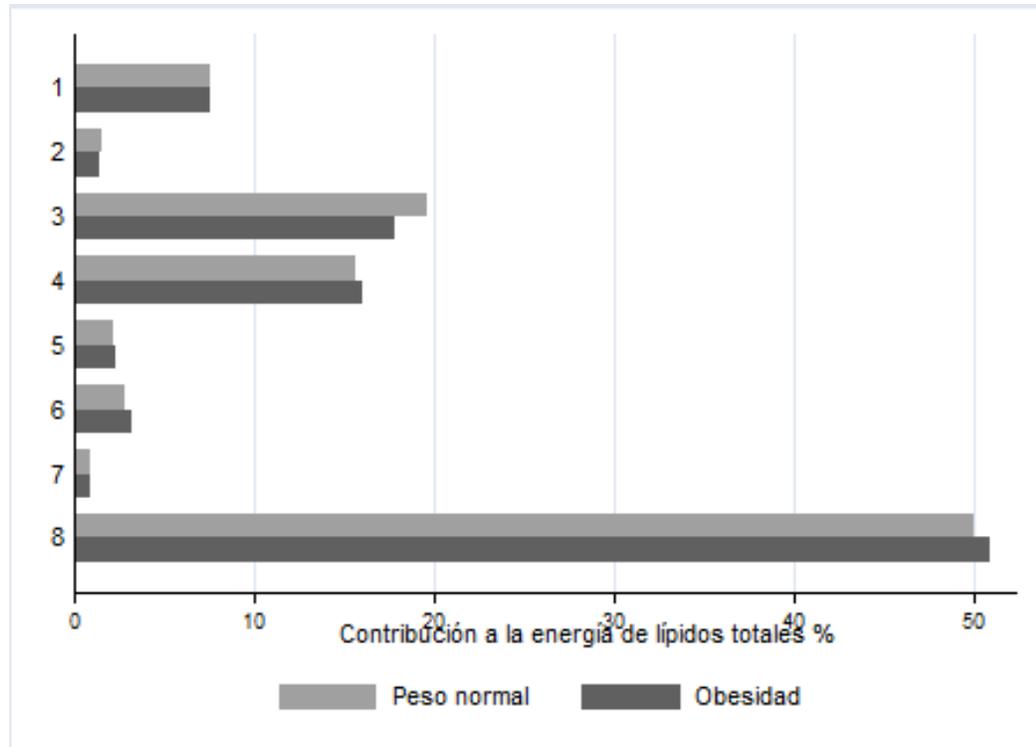


Figura 5.- Contribución a la energía de los grupos de alimentos, estratificado por estado nutricional. (1) Cereales, (2) Leguminosas, (Agarwal *et al.*) Leche y productos lácteos, (4) Carne y productos de origen animal, (5) Frutas y verduras, (6) Platos típicos, (7) Bebidas azucaradas (BA), (8) Alto contenido de grasa saturada y/o azúcares añadidos (ACGSA).

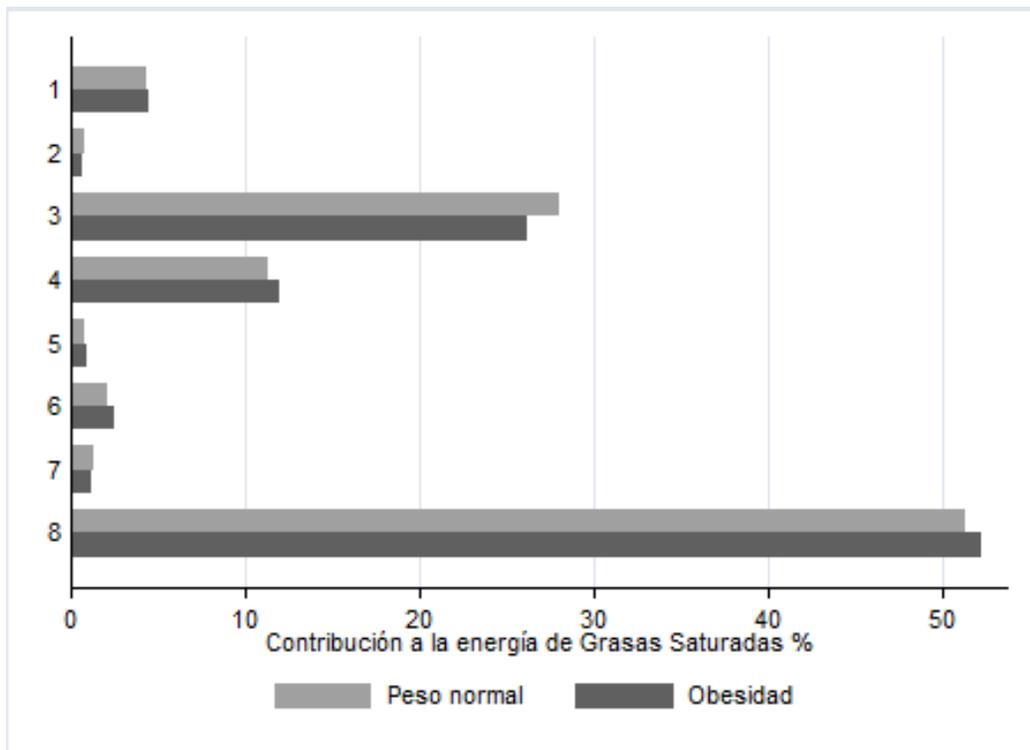
Se determinó el porcentaje de contribución a la energía de los macronutrientes, azúcar, fructosa y grasa saturada de los grupos de alimentos ajustados por edad, género y unidad deportiva. Se encontró que el grupo de alimentos que aporta más hidratos de carbono es el grupo de alto contenido de grasa saturada y/o azúcares añadidos con un 38.76% (IC 95% 17.64-59.88) para el grupo de niños con peso normal y 36.92% (IC 95% 15.79-58.06) ($P=0.05$). En el mismo grupo de alimentos también se registró el mayor porcentaje de contribución de lípidos totales, grasas saturada y azúcar encontrándose diferencias estadísticamente significativas $P=0.03$ para este último con 35.28% (IC95% 13.17-60.39) para los niños con peso normal y 32.86% (IC95% 13.74-57.98) para los niños con obesidad.



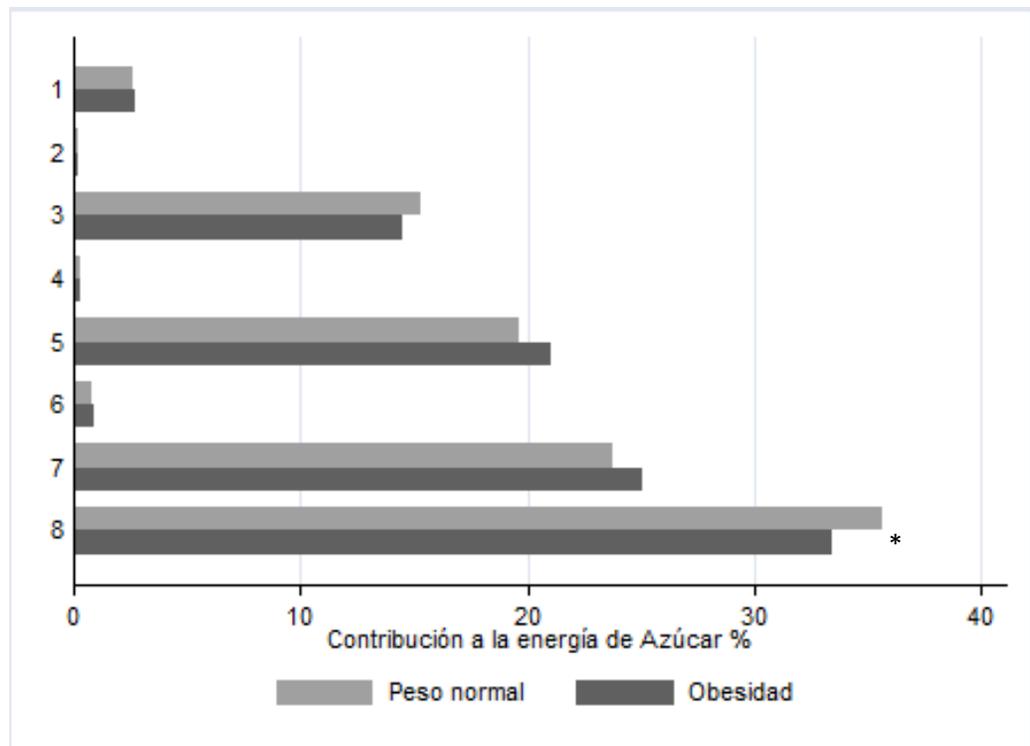
A



B



C



D

Figura 6.- Contribución de los grupos de alimentos a la ingesta total, estratificados por estado nutricional. (1) Cereales, (2) Leguminosas, (Agarwal *et al.*) Leche y productos lácteos, (4) Carne y productos de origen animal, (5) Frutas y verduras, (6) Platillos típicos, (7) Bebida azucaradas y (8) Alto contenido de grasa saturada y/o azúcares añadidos.*P=0.03

7.3 ACTIVIDAD FÍSICA

Se evaluó la actividad física de acuerdo a las actividades moderada-vigorosa (Anexo B) que realizaban los 7 días de la semana, está se midió en minutos al día y se categorizó en cumplen y no cumplen de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS, se obtuvo que en promedio los niños realizan 33 (± 26) minutos al día de alguna actividad moderada-vigorosa (Anexo B) durante los 7 días a la semana. Cuando se evaluó si cumplen los criterios de la OMS, se obtuvo en la población total que el 16% (n=115) realiza 60 minutos o más los 7 días de la semana. Los niños con peso normal solo el 18% (n=71), mientras que los niños con obesidad sólo el 14% (n=44) cumple con los criterios de la OMS.

La inactividad física se midió como tiempo frente a pantalla en minutos por día y se encontró que en promedio, el total de la población pasa 127 (± 89) minutos frente a pantalla. Cuando se evaluó si cumplen con las recomendaciones de la *Academy of Pediatrics*, se encontró que de la población total, el 23.10% (n=161), cumplen con las recomendaciones. Los niños con peso normal solo el 27% (n=106), mientras que los niños con obesidad sólo el 18% (n=56) pasan de 1-2 horas por día frente a pantalla.

Se evaluó la asociación de hacer menos actividad recomendada por la OMS y la susceptibilidad de desarrollar obesidad y se obtuvo un OR=1.37 (IC 95% 0.87-2.14; P=0.16). Sin embargo cuando se evaluó el estar más de dos horas frente a pantalla

y la susceptibilidad de desarrollar obesidad, se obtuvo un OR=1.87 (IC del 95%: 1.06-3.27; P= 0.03).

7.4 GENES

Del microarreglo de Axiom® Genome-Wide LAT1 para la población latina, se encontró 14 posibles SNPs de 4 genes, que no han sido previamente asociados con obesidad infantil. Los genes *SIPA1L2* rs140653979; el gen *LincRNA (RP11-25H12.3)* el rs1599492, rs1381400 y rs2259016; el gen *PRLR* rs6897259; el gen *TNFRSF21*, el rs6919828, rs76480727, rs61569056, rs77061249, rs6918775, rs6920032 y rs78872139; y el gen *LincRNA (LINC01493)* el rs74408296 y el rs77980209.

Todos los polimorfismos, estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg (Cuadro 3). En los SNPs rs1599492 y rs1381400 del gen *LincRNA (RP11-25H12.3)*, encontramos una frecuencia alélica del 29.56% para el alelo ancestral (T y G, respectivamente) y un 70.44% para la variante (C y A, respectivamente), estas frecuencias, son similares a las reportadas por el HAPMAP MEX. Para el polimorfismo rs6897259 del gen *PRLR*, las frecuencias alélicas y genotípicas fueron del 50.28% para el alelo ancestral T y 49.72% para la variante. Los SNPs del gen *TNFRSF21* y *LincRNA (LINC01493)*, presentaron frecuencias alélicas muy bajas (Cuadro 3), estos no entraron en los modelos de asociación ya que no se podía construir los modelos de herencia.

Cuadro 4.- Frecuencias alélicas, genotípicas y Equilibrio de Hardy-Weinberg

	Población Total 702	Peso Normal 392	Obesidad 310	Valor de p**
SIPA1L2				
rs140653979				
C	83.79%	81.03%	87.26%	
A*	16.21%	18.97%	12.74%	
C/C	70.29%	65.64%	76.13%	
C/A	27%	30.77%	22.26%	1
A/A	2.71%	3.59%	1.61%	
LincRNA				
(RP11-25H12.3)				
rs1599492				
T	70.44%	66.20%	75.81%	
C*	29.56%	33.80%	24.19%	
C/C	49.57%	43.62%	57.10%	
C/T	41.74%	45.15%	37.42%	0.91
T/T	8.69%	11.22%	5.48%	
rs1381400				
G	70.44%	66.20%	75.81%	
A*	29.56%	33.80%	24.19%	
G/G	49.57%	43.62%	57.10%	
G/A	41.74%	45.15%	37.42%	0.91
A/A	8.69%	11.22%	5.48%	
rs2259016				
C	70.44%	66.20%	75.81%	
G*	29.56%	33.80%	24.19%	
C/C	49.57%	43.62%	57.10%	
C/G	41.74%	45.15%	37.42%	0.91
G/G	8.69%	11.22%	5.48%	
PRLP				
rs6897259				
T	50.28%	45.66%	56.13%	
C*	49.72%	54.34%	43.87%	
T/T	25.36%	19.90%	32.26%	
T/C	49.86%	51.53%	47.74%	
C/C	24.79%	28.57%	24.79%	
TNFRSF21				
rs6919828				
C	97.08%	95.54%	99.03%	
T*	2.92%	0.04%	0.97%	
C/C	94.44%	91.58%	98.06%	0.17

C/T	5.27%	7.91%	1.94%	
T/T	0.28%	0.51%	0%	
rs76480727				
T	97.29%	95.79%	99.19%	
C*	2.71%	4.21%	0.81%	
T/T	94.73%	91.84%	98.39%	
T/C	5.13%	7.91%	1.61%	0.50
C/C	0.14%	0.26%	0%	
rs61569056				
A	97.51%	96.05%	99.35%	
T*	2.49%	3.95%	0.65%	
A/A	95.16%	92.35%	98.71%	
A/T	4.7%	7.4%	1.29%	0.46
T/T	0.14%	0.26%	0%	
rs77061249				
C	97.51%	96.05%	99.35%	
T	2.49%	3.95%	0.65%	
C/C	95.16%	92.35%	98.71%	
C/T	4.7%	7.4%	1.29%	0.46
T/T	0.14%	0.26%	0%	
rs6918775				
G	97.44%	96.05%	99.19%	
A	2.56%	3.95%	0.81%	
G/G	95.01%	92.35%	98.39%	
G/A	4.84%	7.4%	1.61%	0.46
A/A	0.14%	0.26%	0%	
rs6920032				
C	97.44%	96.05%	99.19%	
G	2.56%	3.95%	0.81%	
C/C	95.01%	92.35%	98.39%	
C/G	4.84%	7.4%	1.61%	0.46
G/G	0.14%	0.26%	0%	
rs78872139				
C	97.58%	96.17%	99.35%	
A	2.42%	3.83%	0.65%	
C/C	95.30%	92.60%	98.71%	
C/A	4.56%	7.14%	1.29%	0.43
T/T	0.14%	0.26%	0%	

*Alelo de riesgo. **EHW: Equilibrio de Hardy-Weinberg en controles

Para determinar la asociación de los SNPs estudiados, se realizaron modelos de regresión logística, en los tres modelos de herencia: codominante, dominante y

recesivo, ajustados por el método de Bonferroni, con un valor de $P \leq 0.005$ para determinar que la asociación fue estadísticamente significativa. Se encontró asociación para los SNPs del gen *LincRNA (RP11-25H12.3)* el rs1599492 presentó un OR=2.61 (IC 95% 1.43-4.76) $P=0.002$ para el homocigoto de la variante en el modelo codominante y en el modelo recesivo se encontró un OR=1.73 (IC 95% 1.27-2.34) $P<0.001$. En el rs1381400 se observó los mismos valores de asociación (Cuadro 4). El rs2259016 se encontraron para el genotipo G/G un OR=2.62 (IC 95% 1.44-4.79) $P=0.002$, también se encontró asociación para el genotipo G/G del modelo recesivo con un OR=1.74 (IC 95% 1.29-2.36) $P<0.001$ (Cuadro 4). Para el rs6897259 del gen *PRLR* se encontró para el genotipo T/C un OR=0.55 (IC 95% 0.38-0.80) $P<0.001$, para el genotipo C/C un OR=0.42 (IC 95% 0.27-0.65) $P<0.001$ del modelo codominante, también se encontró asociación para el genotipo T/C+C/C del modelo dominante con un OR=0.52 (IC 95% 0.36-0.73) $P<0.001$ y para el modelo recesivo un OR=0.63 (IC 95% 0.43-0.89) $P<0.001$ (Cuadro 5).

Cuadro 5.- Asociación de los genes *SIPA1L2*, *LincRNA*, *RP11* y *PRLR* con obesidad infantil

Gen Polimorfismo	OR*	IC95%	Valor de P
<i>SIPA1L2</i>			
<i>rs140653979</i>			
C/C	1		
C/A	0.60	0.42-0.86	0.005
A/A	0.38	0.13-1.07	0.068
C/A+A/A ^d	0.58	0.42-0.82	0.002
A/A ^r	0.43	0.15-1.22	0.116
Log additive	0.62	0.46-0.84	0.002
<i>LincRNA (RP11-25H12.3)</i>			
<i>rs1599492</i>			
T/T	1		
T/C	1.63	0.88-3.00	0.114
C/C	2.61	1.43-4.76	0.002
T/C+C/C ^d	2.12	1.18-3.79	0.012
C/C ^r	1.73	1.27-2.34	<0.001
Log additive	1.60	1.26-2.04	<0.001
<i>rs1381400</i>			
G/G	1		
G/A	1.63	0.88-3.00	0.114
A/A	2.61	1.43-4.76	0.002
G/A+A/A ^d	2.12	1.18-3.79	0.012
A/A ^r	1.73	1.27-2.34	<0.001
Log additive	1.60	1.26-2.04	<0.001
<i>rs2259016</i>			
C/C	1		
C/G	1.62	0.88-2.99	0.118
G/G	2.62	1.44-4.79	0.002
C/G+G/G ^d	2.11	1.18-3.79	0.012
G/G ^r	1.74	1.29-2.36	<0.001
Log additive	1.61	1.27-2.06	<0.001
<i>PRLR</i>			
<i>rs6897259</i>			
T/T	1		
T/C	0.55	0.38-0.80	0.002
C/C	0.42	0.27-0.65	<0.001
T/C+C/C ^d	0.52	0.36-0.73	<0.001
C/C ^r	0.63	0.43-0.89	0.009

Log additive	0.64	0.51-0.80	<0.001
---------------------	-------------	------------------	------------------

*Ajustados por género, edad, porcentaje de ancestría y unidad deportiva. d=dominante; r=recesivo. Valor de P<=0.005 ajustado por Bonferroni test

Se evaluó el desequilibrio de ligamiento para los SNPs del gen *LincRNA (RP11-25H12.3)*, y se encontró que solo el rs22599492 y rs1599492 estaban en desequilibrio de ligamiento (Fig. 7).

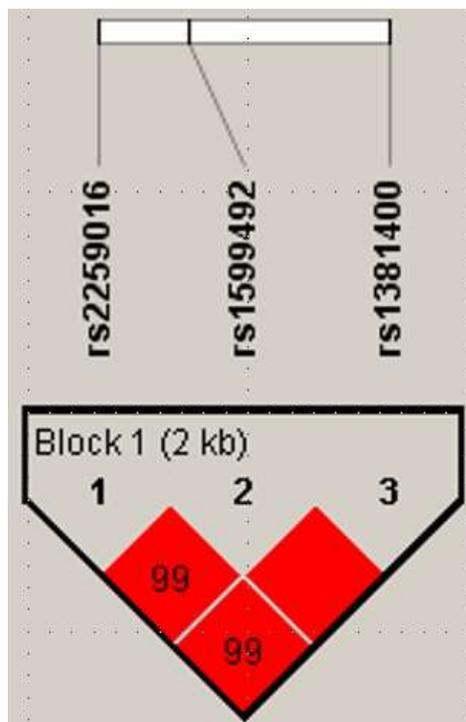


Figura 7.- Desequilibrio de ligamiento de los SNPs del gen *LincRNA (RP11-25H12.3)*.

Para estudiar la asociación entre los SNPs del gen *FTO* y *MC4R* con el riesgo de obesidad, se realizaron modelos de regresión logística, ajustando por género, edad, energía, unidad deportiva y estructura de la población. Se encontró para el modelo dominante del SNP rs8050136 un OR=1.06 (IC del 95%: 0.75-1.48; p = 0.74), para el rs9939609 un OR=1.05 (IC del 95%: 0.74-1.46; p=0.79), para el rs9930506 un OR=1.04 (IC del 95% 0.76-1.44; P=0.79) y para el rs1421085 tuvo un OR=1.14 (IC

95% 0.87-1.60; P = 0.45). Para el SNP rs17782313 del gen *MC4R* en el modelo dominante, se obtuvo un OR=1.20 (IC 95% 0.76-1.87; P = 0.43) (Cuadro 6).

Cuadro 6.- Asociación de los polimorfismos rs8050136, rs9939609, rs9930506 y rs1421085 del gen *FTO* a obesidad.

Polimorfismos de <i>FTO</i>	Población Total %	Peso Normal %	Obesidad %	HWE**	OR*	IC 95%	Valor de P
Rs8050136							
A/A	65.29%	66.41%	63.87%	0.11	1		
A/C	32.71%	31.79%	33.87%		1.07	0.77-1.49	0.66
C/C	2%	1.79%	2.26%		1.25	0.40-3.9	0.69
A/C+C/C ^d					1.06	0.75-1.48	0.75
Log additive					1.08	0.80-1.45	0.59
Rs9939609							
A/A	65.14%	66.15%	63.87%	0.37	1		
A/T	32.43%	31.54%	33.55%		1.06	0.76-1.47	0.70
T/T	2.43%	2.31%	2.58%		1.15	0.41-3.22	0.78
A/T+T/T ^d					1.07	0.76,1.5	0.70
Log additive					1.06	0.80-1.42	0.66
Rs9930506							
A/A	56.43%	56.92%	55.81%	0.31	1		
A/G	39.14%	38.72%	39.68%		1.03	0.75-1.41	0.83
G/G	4.43%	4.36%	4.52%		0.97	0.45-2.07	0.93
A/G+G/G ^d					1.04	0.76-1.44	0.79
Log additive					1.05	0.78-1.32	0.91
Rs1421085							
C/C	66%	67.95%	63.55%	0.09	1		
C/T	31.86%	30%	34.19%		1.16	0.84-1.61	0.36
T/T	2.14%	2.05%	2.26%		1.31	0.42-4.06	0.64
C/T+T/T ^d					1.14	0.81-1.60	0.45
Log additive					1.16	0.86-1.56	0.32

*Ajustados por género, edad, porcentaje de ancestría y unidad deportiva. d=dominante;. Valor de P<=0.005 ajustado por Bonferroni test.**EHW: Equilibrio de Hardy-Weinberg en controles.

Las frecuencias genotípicas del SNP rs17782313 gen *MC4R* el genotipo T/T se encontró en un 84.98% del total de la población, el fenotipo T/C 14.02% y el genotipo C/C 1%. Cuando se evaluó la asociación de este SNP, se encontró en el modelo

codominante que el genotipo T/C se asoció a obesidad con OR= 1.15 (IC 0.73-1.81, p=0.53) y un OR=3.70 (IC 0.66-20.80, p=0.14) con el genotipo C/C.

Tiempo frente a pantalla y dieta

Cuando se evaluó la ingesta calórica entre los grupos de si cumplen o no con las recomendaciones de tiempo frente a pantalla, se encontró que los que no cumplen con las recomendaciones, tuvieron un mayor consumo de ingesta calórica 1,997 kcal/d vs 2,204 kcal/d, encontrando diferencias estadísticamente significativas (P=0.005) (Cuadro 7).

En el cuadro 8 se muestran los resultados de los modelos de regresión lineal, encontramos una asociación de minutos frente a pantalla y el efecto en ganancia de peso (kg) ($\beta=0.70$; Error Estándar (EE)= 0.05; $P<0.001$), también se encontró una asociación de minutos frente a pantalla con circunferencia de cintura ($\beta=0.85$; EE= 0.05; $P<0.001$). En la variables bioquímicas se encontró una asociación de minutos frente a pantalla y glucosa ($\beta=0.65$; EE= 0.07; $P=0.015$) y también con colesterol HDL ($\beta=-0.44$; EE= 0.20; $P=0.03$).

Cuadro 7.- Ingesta de macronutrientes y algunos micronutrientes en la población que cumple las recomendaciones de la *Academy of Pediatrics*

	Total (702)*	Cumple (161)*	No Cumple (539)*	Valor de P**
Energía total (kcal)	2158(1652,2654)	1997(1553,2345)	2204(1704,2723)	0.005
Hidratos de Carbono (g/d)	291(220,357)	263(214,329)	298(229,368)	0.01
Proteínas (g/d)	73(58,90)	66(54,82)	75(59,91)	0.01
Grasas totales (g/d)	81(61,102)	72(57,90)	83(65,105)	0.001
Fructosa (g/100g)	23(16,32)	20(15,28)	24(17,33)	0.03
Azúcar (g/100g)	147(111,197)	134(109,176)	153(115,200)	0.07

*Mediana (25p-75p) **U de Mann-Whitney test.

Cuadro 8.- Asociación de tiempo frente a pantalla y mediciones antropométricas y bioquímicas

Característica	β	SE	Valor de P**
Peso (kg)	0.70	0.05	<0.001
Circunferencia de cintura (cm)	0.85	0.19	<0.001
Circunferencia de cadera (cm)	0.98	0.20	<0.001
Tensión arterial sistólica (mm de Hg)	0.55	0.21	0.012
Tensión arterial diastólica (mm de Hg)	0.39	0.28	0.16
Glucosa (mg/dl)	0.65	0.26	0.015
Colesterol total (mg/dl)	0.07	0.02	0.97
Triglicéridos (mg/dl)	0.09	0.05	0.08
HDL (mg/dl)	-0.44	0.20	0.03

LDL (mg/dl)	0.08	0.02	0.41
--------------------	------	------	------

**Ajustados por edad, género, estado nutricional y antecedentes heredo familiares de sobrepeso/obesidad.

8.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El presente trabajo, se abordó la dieta, actividad/inactividad física e identificó nuevos SNPs asociados a obesidad infantil y determinó la asociación de genes previamente asociados a obesidad infantil, así como su interacción con la dieta, en niños de edad escolar de las unidades deportivas del IMSS.

Los resultados mostraron que la población de estudio es similar a la reportada por Vilchis et al. (Vilchis-Gil *et al.*, 2015) en niños de edad escolar de la ciudad de México, con una mediana de edad de 9.4 años y un 56.9% de niños obesos, una mediana de peso de 29.8 kg para los niños con peso normal y 48 kg para niños con obesidad, el presente estudio, también registró una mediana de 9 años, 29 kg para peso normal y 48 kg para niños obesos, lo que indica que la población de estudio estuvo bien caracterizada por estado nutricional.

Los parámetros bioquímicos también mostraron que la población de estudio estaba bien caracterizada, aunque se observaron valores más altos en niños con obesidad, estos no superan los puntos de corte de la IDF y NCEP-ATP-III en la población pediátrica, sin embargo, si los niños no cambian su estilo de vida, estos parámetros podrían aumentar y desarrollar problemas metabólicos además de su obesidad.

Los niños con obesidad reportaron tener mayor frecuencia de AHF de sobrepeso/obesidad, diabetes tipo 2 y hipertensión, comparados con los niños de peso normal, estos resultados son similares a lo reportado por Antunez-Ortiz *et al.*, 2017 , reportando el 65.4% de AHF de obesidad y 14.1% de Diabetes tipo 2, en niños con obesidad. Por otra parte un estudio en niños con obesidad y

prehipertensión presentaron un 23.9% de AHF de hipertensión versus los niños con obesidad sin prehipertensión (16.7%) Guerrero-Romero & Rodriguez-Moran, 2012 . En cuanto a la asociación de los AHF, los niños con AHF tienen al menos 2 veces más posibilidad de desarrollar obesidad si presentan AHF de sobrepeso/obesidad, diabetes tipo 2 o hipertensión, y podrían asociarse con otros problemas metabólicos en el futuro, resultado no solo por la herencia genética, sino también debido a la herencia de estilos de vida poco saludables.

La dieta y la actividad física como componentes esenciales en el balance de energía, se encontró en el presente trabajo que los niños de peso normal comen más kcal (2147 kcal/d) que los niños obesos (2112 kcal/d), aunque no se encontró diferencias estadísticamente significativas. Varios estudios han reportado que los niños con obesidad consumen menos kcal que los niños con peso normal (Ahmed *et al.*, 2012; Hare *et al.*, 2012; Lafay *et al.*, 2000; Macdiarmid & Blundell, 1998). Vilchis et al. (Vilchis-Gil *et al.*, 2015) Debido a estos hallazgos y otros estudios, se puede sugerir que la población con sobrepeso u obesidad tiende a informar menos de lo que está comiendo.

Los resultados de la ENSANUT 2012 para escolares, reportaron un promedio nacional de 1,840 (kcal/d), para la región central 1,855 (kcal/d) (Lopez-Olmedo *et al.*, 2016). En comparación con los resultados encontrados en el presente trabajo, hay una diferencia de 283 kcal/d, sin embargo, el instrumento utilizado en ENSANUT 2012 fue un cuestionario de recordatorio de 24 horas que tiende a subestimar, mientras que el que se utilizó en este proyecto, es un CFC que puede sobreestimar en cierto grado las ingestas. Sin embargo, los resultados de ambos estudios mostraron que la ingesta de energía excede los requerimientos de energía. En cuanto al porcentaje de macronutrientes, de acuerdo a lo recomendado por las guías alimentarias y de actividad física (Bonvecchio-Arenas *et al.*, 2015), la ingesta de hidratos de carbono (54%) se encuentra dentro de lo recomendado (50-55%), mientras que la ingesta de proteínas (13%) fue menor a las recomendaciones (15-

18%) y la ingesta total de grasas (33%) fue 3 puntos porcentuales por encima de las recomendaciones (<30%). Aunque la población de estudio consumió el porcentaje recomendado de hidratos de carbono, no se pudo discernir la ingesta de tipo de hidratos de carbonos simples o complejos. Sin embargo, cuando se evaluó los alimentos discrecionales, se encontró que el 28% de la ingesta de azúcar proviene de este tipo de alimentos, consumiendo un 18% superior a la recomendación de la OMS del consumo de azúcar. Estos resultados están de acuerdo con lo informado por Sánchez-Pimienta et al., que informaron que la población consumía principalmente alimentos ricos en grasas y azúcar (Sanchez-Pimienta *et al.*, 2016) , la ENSANUT 2012 muestra un 13% de consumo de azúcar, superando el 3% de lo recomendado, Aburto *et al.* informan que el 26% de la ingesta total de energía proviene de alimentos discrecionales (Aburto *et al.*, 2016).

Estos resultados, como otros estudios, han documentado un aumento en el consumo de alimentos no saludables, esto es alarmante, porque los niños en edad escolar con un consumo excesivo de energía podrían desarrollar problemas de salud a una edad temprana.

Los resultados de la actividad física mostraron que los niños están por debajo de las recomendaciones internacionales, ya que solo el 16% de la población total del estudio realiza 60 minutos o más de actividad moderada a vigorosa los 7 días de la semana y , excedió en un 76.9% el límite de 2 horas de tiempo frente a pantalla. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para actividad física, los niños con peso normal realizan más actividad física, que los niños con obesidad. La prevalencia de actividad física para la población total de este estudio es similar a la reportada por ENSANUT 2016 con una prevalencia del 17.2%(Hernández, 2016). Recientemente se reportó que la mitad de escolares no participó en ninguna actividad organizada o deportiva en los últimos 12 meses (Medina *et al.*, 2018). Esta información alienta a seguir promoviendo la actividad física a una edad temprana para reducir los factores de riesgo de obesidad.

Varios estudios (Haerens *et al.*, 2007; Page *et al.*, 2005; Perez-Rodriguez *et al.*, 2012)(Perez-Rodriguez2012; Page 2005; Haerens 2007) han documentado que la inactividad física es mayor en niños con obesidad que en los niños con peso normal, al igual que los resultados de este trabajo, está inactividad se ve reflejada en el tiempo sobre pantalla que pasan, que va desde 2.7 h (Dumit2010), 3.28 h (Lajous 2009) y lo encontrado en este estudio de 3.06 h. Estos datos sugieren que pasar más de dos horas frente a una pantalla al día contribuye al desarrollo de la obesidad.

Evaluar la actividad/inactividad en los niños es y ha sido desafiante, puesto que en diversos estudios los instrumentos de medición son diferentes por lo tanto hacen difícil la comparación de los resultados, pese a estas diferencias, los resultados son alarmantes. Por lo que es necesario realizar más investigaciones para comprender las razones de la baja prevalencia de la actividad física y buscar estrategias para promoverla.

En estudios previos se han descrito genes candidatos (Aguilera *et al.*, 2013; Fall & Ingelsson, 2014; Leon-Mimila *et al.*, 2013; Meyre *et al.*, 2009; Vimalleswaran *et al.*, 2012) asociados a obesidad infantil en población mexicana, en el estudio de Mejía-Benítez y cols. (2013), reportaron la asociación de obesidad infantil con los genes *GNPDA2*, *NEGR1* y *MC4R* en población mexicana, encontrando que el gen *GNPDA2* rs10938397 tuvo un OR=1.3 (IC 95% 1.11-1.83 $p=1.34 \times 10^{-3}$), este marcador fue nuevo para esta población(Mejia-Benitez *et al.*, 2013).

Se encontró la asociación de los SNPs del gen *SIPA1L2*, *LincRNA (RP11-25H12.3)* y el gen *PRLR*. Algunas de las funciones de los LincRNAs brevemente descritas, están implicadas en numerosos procesos celulares, regulación del ciclo celular y enfermedades crónicas (Rinn & Chang, 2012). Uchida y colaboradores en el 2015 reportaron a los LincRNAs importantes para la función biológica de las células endoteliales y la hiperglucemia (Uchida & Dimmeler, 2015). Qui y colaboradores

(2017) encontraron un conjunto de LincRNAs que se expresaron en células endoteliales linfáticas, en respuesta a la señalización de la insulina en pacientes con diabetes tipo 2, por lo que pueden estar implicados en la patogénesis de las complicaciones de diabetes (M. Qi *et al.*, 2017). Sin embargo, son necesarios estudios sobre la función de este gen en la fisiopatología de la obesidad.

La prolactina (PRL) tiene un gran número de funciones fisiológicas, entre las que destacan: balance de electrolitos, metabolismo, regulación del sistema inmune y sistema nervioso, en el cual en este último tiene relevancia en procesos de comportamiento maternal, balance de la energía, ingesta de alimentos, entre otras (Belugin *et al.*, 2013; Patil *et al.*, 2014). Las funciones de PRL, están mediadas por su receptor (PRLR), este está codificado por un único gen (gen *PRLR* ubicado en el cromosoma 5), este presenta tres isoformas: larga (PRLR-L), intermedia (PRLR-I) y corta (PRLR-S), PRLR existe como un homodímero o heterodímero entre PRLR-L y PRLR-S y sus vías de señalización celular son diferentes (Belugin *et al.*, 2013). Weinhaus y cols. (2007) reportaron el papel del PRLR en las células β -pancreáticas, incrementando la secreción de insulina durante el embarazo (Weinhaus *et al.*, 2007). Huang y cols. (2009) reportan que PRLR, es necesario para mantener la homeostasis de la glucosa durante el embarazo (Huang *et al.*, 2009). Los resultados encontrados en el sobre el SNP rs6897259 de este gen, mostraron una asociación de protección, por lo que podríamos sugerir que este polimorfismo participa en la regulación del balance de la energía e ingesta de alimentos, previniendo el desarrollo de la obesidad. Sin embargo, Le y cols. (2013) reportaron que los polimorfismos rs10068521 y rs9292578 se asociaron con 2.36 veces más riesgo de Diabetes Gestacional aquellas mujeres que presentaban el alelo de riesgo *versus* aquellas que no (Le *et al.*, 2013). Por lo que el gen *PRLR* puede presentar polimorfismos que involucren tanto protección como de riesgo para enfermedades metabólicas.

Al evaluar la asociación de los SNPs de los genes FTO y MC4R y el riesgo de desarrollar obesidad, no se encontró asociación estadísticamente significativa en la población de estudio. Al igual que lo encontrado en el presente trabajo, estudios previos en la población mexicana, no se ha reportado asociación estadísticamente significativa (Muñoz-Yañez2016; Mejía Benítez 2013). Sin embargo, García-Solís y cols. (2016) reportaron asociación para el rs9939609 del gen FTO con el genotipo AA y obesidad en niños de edad de 8-13 años, en esta misma población también encontraron asociación del rs17782313 del gen MC4R con el genotipo TC y obesidad, siendo estadísticamente significativas estas asociaciones (garcia-solis2016). Las discrepancias entre las asociaciones del gen FTO podrían deberse a que se ha documentado que en población mexicana, son menos frecuentes los alelos de riesgo de este gen con respecto a lo encontrado en población europea (Loos2014) y en donde se reportaron por primera vez la asociación de estos polimorfismos con obesidad.

Los resultados de la asociación de los SNPs de los genes FTO y MC4R y la interacción con la dieta, han sido heterogéneos con respecto a otros estudios y muy poco se ha explorado en población infantil. Un estudio realizado en España, evaluó el porcentaje de contribución de los ácidos grasos saturados modula el riesgo de obesidad, asociado con el polimorfismo rs9939609 del gen FTO en población infantil de España (Morles2012). Otro estudio realizado en Brasil, demostró que la asociación del sobrepeso/obesidad y el gen FTO, puede ser modulada por la ingesta de energía, en este caso el porcentaje de energía la proteína por arriba de la mediana de consumo con 2 veces más riesgo (Villela 2017). En el presente trabajo se encontró la modulación de la asociación con el polimorfismo rs8050136 del gen FTO y el tercil 2 del grupo de carne y productos de origen animal, con protección del 70% para el riesgo de obesidad, sin embargo esta protección se pierde en el tercil 3, lo que lleva a sugerir que el consumo de productos de origen animal en cierta cantidad son benéficos, sin embargo este efecto se pierde cuando el consumo es mayor, esto puede ser explicado por el contenido proteico que contienen, ya que

tanto la cantidad como la calidad de la proteína puede influir en el comportamiento de alimentación con la posibilidad de controlar la ingesta (Davidenko *et al.*)2013. Por otra parte un estudio evaluó el consumo de carne con obesidad, sobrepeso, sobrepeso u obesidad en niños de 2-18 años sin encontrar asociación de riesgo (Agarwal2015). Otro estudio realizado en niños de edad escolar, mostró un riesgo de 2 veces más el riesgo de desarrollar sobrepeso si el consumo de carne es alto (tercil 3) (Pei2014). Con estos datos podemos sugerir que el consumo de carne moderado atenúa la asociación entre el genotipo de FTO y obesidad.

Por otra parte también se encontró que el grupo de comida típica modula la asociación para los polimorfismos rs8050136 y rs9939609 del gen FTO y obesidad, incrementando el riesgo de obesidad, esto podría ser explicado debido a que los alimentos típicos son ricos en grasas totales y grasas saturadas. No se ha reportado la modificación de efecto de este grupo de alimentos y FTO, sin embargo se ha reportado que la ingesta de Ácidos grasos saturados modula esta asociación, incrementando el riesgo de obesidad (Morles2012 y villela2017), por lo que esta modificación podría deberse al contenido de esos nutrientes en el grupo de comida típica.

Existe muy poca evidencia de estudios que investiguen la interacción entre dieta y las variantes del gen MC4R. Recientemente, un estudio reportó que la ingesta de baja de proteínas modificó significativamente los efectos genéticos del gen MC4R sobre los puntajes de apetito, concluyendo que los portadores del alelo A del rs72272555 del gen MC4R, podrían experimentar mayores aumentos de apetito y el deseo de comer (Huang 2017). Los resultados obtenidos en este trabajo mostraron una modificación del efecto del porcentaje de contribución de energía del grupo de bebidas azucaradas y obesidad, así como de la contribución de porcentaje de hidratos de carbono del grupo de alimentos de platillos típicos, modificando la asociación en tres veces más el riesgo de desarrollar obesidad. Estos resultados

podrían explicarse, debido al alto consumo de bebidas azucaradas por los niños de edad escolar en México (Aburto2016).

Con los resultados de este estudio, se puede observar que los niños de edad escolar tienen estilos de vida poco saludables, por lo que se deben aumentar los esfuerzos para promover un estilo de vida saludable y evitar problemas de salud a temprana edad. El conocer como la dieta modula la asociación del componente genético y el riesgo de obesidad, ayudará a proponer estrategias de intervención en contexto de la salud pública.

En conclusión se identificó como posibles marcadores de riesgo a los polimorfismos *rs1599492*, *rs1381400* y *rs2259016* del gen *LincRNA (RP11-25H12.3)* a obesidad infantil, mientras que el polimorfismo *rs6897259* del gen *PRLR*, como un marcador de protección.

Algunas limitaciones de este estudio son inherentes a su diseño; los resultados pueden no ser válidos para otro grupo de población porque el método de muestreo fue por conveniencia. Sin embargo, los resultados encontrados son similares a lo reportado por otros estudios.

9.REFERENCIAS

REFERENCES

- (OMS), O. M. d. I. S. (2010). Recomendaciones mundiales sobre la actividad física para la salud. Ginebra:Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/es/>.
- Aburto, T. C., Pedraza, L. S., Sanchez-Pimienta, T. G., Batis, C., & Rivera, J. A. (2016). Discretionary Foods Have a High Contribution and Fruit, Vegetables, and Legumes Have a Low Contribution to the Total Energy Intake of the Mexican Population. *J Nutr*, *146*(9), 1881s-1887s. doi:10.3945/jn.115.219121

- Agarwal, S., Fulgoni, V. L., 3rd, & Berg, E. P. (2015). Association of lunch meat consumption with nutrient intake, diet quality and health risk factors in U.S. children and adults: NHANES 2007-2010. *Nutr J*, *14*, 128. doi:10.1186/s12937-015-0118-9
- Aguilera, C. M., Olza, J., & Gil, A. (2013). Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood. *Nutr Hosp*, *28 Suppl 5*, 44-55. doi:10.3305/nh.2013.28.sup5.6917
- Ahmed, W., Al-Murrani, W., & Rees, G. (2012). Underreporting of Energy Intake in Iraqi People Living in the UK According to Body Weight. *Food and Nutrition Sciences*, *3*, 317-321.
- Antunez-Ortiz, D. L., Flores-Alfaro, E., Burguete-Garcia, A. I., Bonnefond, A., Peralta-Romero, J., Froguel, P., . . . Cruz, M. (2017). Copy Number Variations in Candidate Genes and Intergenic Regions Affect Body Mass Index and Abdominal Obesity in Mexican Children. *Biomed Res Int*, *2017*, 2432957. doi:10.1155/2017/2432957
- Barquera, S., Campirano, F., Bonvecchio, A., Hernandez-Barrera, L., Rivera, J. A., & Popkin, B. M. (2010). Caloric beverage consumption patterns in Mexican children. *Nutr J*, *9*, 47. doi:10.1186/1475-2891-9-47
- Barquera, S. H., C.; Rivera, J.A.; Tolentino, L.; Espinoza, T.; Campos, I.; Shamah, T. (2006). Food consumption, food expenditure, anthropometric status and nutrition related diseases in Mexico. *Nutrition and the double-burden of disease in developing countries. Rome: Food and Agricultural Organization (FAO) 2006.*
- Belugin, S., Diogenes, A. R., Patil, M. J., Ginsburg, E., Henry, M. A., & Akopian, A. N. (2013). Mechanisms of transient signaling via short and long prolactin receptor isoforms in female and male sensory neurons. *J Biol Chem*, *288*(48), 34943-34955. doi:10.1074/jbc.M113.486571
- Bell, S., Becker, W., Vásquez-Caicedo, A., Hartmann, B., Møller, A., & Buttriss, J. (2006). Report on Nutrient Losses and Gains Factors used in European Food Composition Databases [Internet]. Karlsruhe: EuroFIR; 2006. Available from: <http://www.langual.org/Download/RecipeCalculation/Bell> et al - Report on Nutrient Losses and Gains Factors used in European Food Composition Databases.pdf.
- Bonvecchio-Arenas, A., Fernández-Gaxiola, A. C., Plazas-Belausteguigoitia, M., Kaufer-Horwitz, M., Pérez-Lizaur, A. B., & Rivera, J. A. (2015). Guías alimentarias y de actividad física en contexto de sobrepeso y obesidad en la población mexicana Primera edición. 2015. Academia Nacional de Medicina (ANM).
- Butte, N. F., Cai, G., Cole, S. A., & Comuzzie, A. G. (2006). Viva la Familia Study: genetic and environmental contributions to childhood obesity and its comorbidities in the Hispanic population. *Am J Clin Nutr*, *84*(3), 646-654; quiz 673-644. doi:10.1093/ajcn/84.3.646
- Buttitta, M., Iliescu, C., Rousseau, A., & Guerrien, A. (2014). Quality of life in overweight and obese children and adolescents: a literature review. *Qual Life Res*, *23*(4), 1117-1139. doi:10.1007/s11136-013-0568-5
- Camilleri, M. (2015). Peripheral mechanisms in appetite regulation. *Gastroenterology*, *148*(6), 1219-1233. doi:10.1053/j.gastro.2014.09.016
- Colin-Ramirez, E., Castillo-Martinez, L., Orea-Tejeda, A., Villa Romero, A. R., Vergara Castaneda, A., & Asensio Lafuente, E. (2009). Waist circumference and fat intake are associated with high blood pressure in Mexican children aged 8 to 10 years. *J Am Diet Assoc*, *109*(6), 996-1003. doi:10.1016/j.jada.2009.03.011
- Corella, D., Arnett, D. K., Tucker, K. L., Kabagambe, E. K., Tsai, M., Parnell, L. D., . . . Ordovas, J. M. (2011). A high intake of saturated fatty acids strengthens the association between the fat

- mass and obesity-associated gene and BMI. *J Nutr*, 141(12), 2219-2225. doi:10.3945/jn.111.143826
- Corvalan, C., Garmendia, M. L., Jones-Smith, J., Lutter, C. K., Miranda, J. J., Pedraza, L. S., . . . Stein, A. D. (2017). Nutrition status of children in Latin America. *Obes Rev*, 18 Suppl 2, 7-18. doi:10.1111/obr.12571
- Chesi, A., & Grant, S. F. A. (2015). The Genetics of Pediatric Obesity. *Trends Endocrinol Metab*, 26(12), 711-721. doi:10.1016/j.tem.2015.08.008
- Davidenko, O., Darcel, N., Fromentin, G., & Tome, D. (2013). Control of protein and energy intake - brain mechanisms. *Eur J Clin Nutr*, 67(5), 455-461. doi:10.1038/ejcn.2013.73
- de Onis, M., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*, 85(9), 660-667.
- Fall, T., & Ingelsson, E. (2014). Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, 382(1), 740-757. doi:10.1016/j.mce.2012.08.018
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., . . . McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889-894. doi:10.1126/science.1141634
- Garver, W. S. (2011). Gene-diet interactions in childhood obesity. *Curr Genomics*, 12(3), 180-189. doi:10.2174/138920211795677903
- Goran, M. I., Ball, G. D., & Cruz, M. L. (2003). Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(4), 1417-1427. doi:10.1210/jc.2002-021442
- Guerrero-Romero, F., & Rodriguez-Moran, M. (2012). Metabolically obese normal-weight children. *World J Clin Pediatr*, 1(4), 37-39. doi:10.5409/wjcp.v1.i4.37
- Gutiérrez, J. P., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Villalpando-Hernández, S., Franco, A., Cuevas-Nasu, L., & al., e. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
- Haerens, L., Deforche, B., Maes, L., Cardon, G., & De Bourdeaudhuij, I. (2007). Physical activity and endurance in normal weight versus overweight boys and girls. *J Sports Med Phys Fitness*, 47(3), 344-350.
- Hare, M. E., Sherrill-Mittleman, D., Klesges, R. C., Lanctot, J. Q., & Klesges, L. M. (2012). Energy underreporting in African-American girls: a longitudinal analysis. *Child Obes*, 8(6), 551-560. doi:10.1089/chi.2011.0117
- Hebebrand, J., Hinney, A., Knoll, N., Volckmar, A. L., & Scherag, A. (2013). Molecular genetic aspects of weight regulation. *Dtsch Arztebl Int*, 110(19), 338-344. doi:10.3238/arztebl.2013.0338
- Heitmann, B. L., Koplan, J., & Lissner, L. (2009). Childhood obesity: successes and failures of preventive interventions. *Nutr Rev*, 67 Suppl 1, S89-93. doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00167.x
- Hernandez, B., Gortmaker, S. L., Laird, N. M., Colditz, G. A., Parra-Cabrera, S., & Peterson, K. E. (2000). [Validity and reproducibility of a questionnaire on physical activity and non-activity for school children in Mexico City]. *Salud Publica Mex*, 42(4), 315-323.
- Hernández, M. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe Final de Resultados.

- Hinney, A., Volckmar, A. L., & Knoll, N. (2013). Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci*, *114*, 147-191. doi:10.1016/b978-0-12-386933-3.00005-4
- Huang, C., Snider, F., & Cross, J. C. (2009). Prolactin receptor is required for normal glucose homeostasis and modulation of beta-cell mass during pregnancy. *Endocrinology*, *150*(4), 1618-1626. doi:10.1210/en.2008-1003
- INSP. (2012). Bases de datos del valor nutritivo de los alimentos. Compilación del Instituto Nacional de Salud Pública.
- Jalkanen, H., Lindi, V., Schwab, U., Kiiskinen, S., Venalainen, T., Karhunen, L., . . . Eloranta, A. M. (2017). Eating behaviour is associated with eating frequency and food consumption in 6-8 year-old children: The Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) study. *Appetite*, *114*, 28-37. doi:10.1016/j.appet.2017.03.011
- Jimenez-Aguilar, A., Gaona-Pineda, E. B., Mejia-Rodriguez, F., Gomez-Acosta, L. M., Mendez-Gomez Humaran, I., & Flores-Aldana, M. (2014). Consumption of fruits and vegetables and health status of Mexican children from the National Health and Nutrition Survey 2012. *Salud Publica Mex*, *56 Suppl 2*, s103-112.
- Kao, K. T., & Sabin, M. A. (2016). Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Aust Fam Physician*, *45*(6), 401-406.
- Kohen-Avramoglu, R., Theriault, A., & Adeli, K. (2003). Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clin Biochem*, *36*(6), 413-420.
- Lafay, L., Mennen, L., Basdevant, A., Charles, M. A., Borys, J. M., Eschwege, E., & Romon, M. (2000). Does energy intake underreporting involve all kinds of food or only specific food items? Results from the Fleurbaix Laventie Ville Sante (FLVS) study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *24*(11), 1500-1506.
- Le, T. N., Elsea, S. H., Romero, R., Chaiworapongsa, T., & Francis, G. L. (2013). Prolactin receptor gene polymorphisms are associated with gestational diabetes. *Genet Test Mol Biomarkers*, *17*(7), 567-571. doi:10.1089/gtmb.2013.0009
- Leon-Mimila, P., Villamil-Ramirez, H., Villalobos-Comparan, M., Villarreal-Molina, T., Romero-Hidalgo, S., Lopez-Contreras, B., . . . Canizales-Quinteros, S. (2013). Contribution of common genetic variants to obesity and obesity-related traits in mexican children and adults. *PLoS One*, *8*(8), e70640. doi:10.1371/journal.pone.0070640
- Li, C., Huang, T. K., Cruz, M. L., & Goran, M. I. (2006). Birth weight, puberty, and systolic blood pressure in children and adolescents: a longitudinal analysis. *J Hum Hypertens*, *20*(6), 444-450. doi:10.1038/sj.jhh.1002021
- Loos, R. J. (2009). Recent progress in the genetics of common obesity. *Br J Clin Pharmacol*, *68*(6), 811-829. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03523.x
- Loos, R. J., Lindgren, C. M., Li, S., Wheeler, E., Zhao, J. H., Prokopenko, I., . . . Mohlke, K. L. (2008). Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*, *40*(6), 768-775. doi:10.1038/ng.140
- Lopez-Olmedo, N., Carriquiry, A. L., Rodriguez-Ramirez, S., Ramirez-Silva, I., Espinosa-Montero, J., Hernandez-Barrera, L., . . . Rivera, J. A. (2016). Usual Intake of Added Sugars and Saturated Fats Is High while Dietary Fiber Is Low in the Mexican Population. *J Nutr*, *146*(9), 1856s-1865s. doi:10.3945/jn.115.218214
- M., H. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Informe Final de Resultados, 2016*.

- Macdiarmid, J., & Blundell, J. (1998). Assessing dietary intake: Who, what and why of under-reporting. *Nutr Res Rev*, *11*(2), 231-253. doi:10.1079/nrr19980017
- MacKenzie, R. G. (2006). Obesity-associated mutations in the human melanocortin-4 receptor gene. *Peptides*, *27*(2), 395-403. doi:10.1016/j.peptides.2005.03.064
- Manco, M., & Dallapiccola, B. (2012). Genetics of pediatric obesity. *Pediatrics*, *130*(1), 123-133. doi:10.1542/peds.2011-2717
- Medicine, I. o. (2001). Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, Zinc. Washington, DC: National Academies Press, 2001.
- Medicine, I. o. (2005). Energy. In: Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and amino acids (macronutrients). Washington, DC: Institute of Medicine, National Academies Press, 2005:107-264.
- Medina, C., Jauregui, A., Campos-Nonato, I., & Barquera, S. (2018). [Prevalence and trends of physical activity in children and adolescents: results of the Ensanut 2012 and Ensanut MC 2016]. *Salud Publica Mex*, *60*(3), 263-271. doi:10.21149/8819
- Mejia-Benitez, A., Klunder-Klunder, M., Yengo, L., Meyre, D., Aradillas, C., Cruz, E., . . . Bonnefond, A. (2013). Analysis of the contribution of FTO, NPC1, ENPP1, NEGR1, GNPDA2 and MC4R genes to obesity in Mexican children. *BMC Med Genet*, *14*, 21. doi:10.1186/1471-2350-14-21
- Meyre, D., Delplanque, J., Chevre, J. C., Lecoq, C., Lobbens, S., Gallina, S., . . . Froguel, P. (2009). Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet*, *41*(2), 157-159. doi:10.1038/ng.301
- Page, A., Cooper, A. R., Stamatakis, E., Foster, L. J., Crowne, E. C., Sabin, M., & Shield, J. P. (2005). Physical activity patterns in nonobese and obese children assessed using minute-by-minute accelerometry. *Int J Obes (Lond)*, *29*(9), 1070-1076. doi:10.1038/sj.ijo.0802993
- Patil, M. J., Henry, M. A., & Akopian, A. N. (2014). Prolactin receptor in regulation of neuronal excitability and channels. *Channels (Austin)*, *8*(3), 193-202.
- Perez-Rodriguez, M., Melendez, G., Nieto, C., Aranda, M., & Pfeffer, F. (2012). Dietary and physical activity/inactivity factors associated with obesity in school-aged children. *Adv Nutr*, *3*(4), 622s-628s. doi:10.3945/an.112.001974
- Physical fitness and activity in schools. American Academy of Pediatrics. (2000). *Pediatrics*, *105*(5), 1156-1157.
- Qi, M., Zhou, Q., Zeng, W., Shen, M., Liu, X., Luo, C., . . . Yan, S. (2017). Analysis of Long Non-Coding RNA Expression of Lymphatic Endothelial Cells in Response to Type 2 Diabetes. *Cell Physiol Biochem*, *41*(2), 466-474. doi:10.1159/000456599
- Qi, Q., Chu, A. Y., Kang, J. H., Huang, J., Rose, L. M., Jensen, M. K., . . . Qi, L. (2014). Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *Bmj*, *348*, g1610. doi:10.1136/bmj.g1610
- Rinn, J. L., & Chang, H. Y. (2012). Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem*, *81*, 145-166. doi:10.1146/annurev-biochem-051410-092902
- Rivera, J. A., de Cossio, T. G., Pedraza, L. S., Aburto, T. C., Sanchez, T. G., & Martorell, R. (2014). Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *2*(4), 321-332. doi:10.1016/s2213-8587(13)70173-6
- Rodriguez-Moran, M., Salazar-Vazquez, B., Violante, R., & Guerrero-Romero, F. (2004). Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. *Diabetes Care*, *27*(10), 2516-2517.

- Rodriguez-Oliveros, G., Haines, J., Ortega-Altamirano, D., Power, E., Taveras, E. M., Gonzalez-Unzaga, M. A., & Reyes-Morales, H. (2011). Obesity determinants in Mexican preschool children: parental perceptions and practices related to feeding and physical activity. *Arch Med Res*, 42(6), 532-539. doi:10.1016/j.arcmed.2011.10.006
- Rodriguez-Ramirez, S., Mundo-Rosas, V., Garcia-Guerra, A., & Shamah-Levy, T. (2011). Dietary patterns are associated with overweight and obesity in Mexican school-age children. *Arch Latinoam Nutr*, 61(3), 270-278.
- Rouhani, M. H., Haghghatdoost, F., Surkan, P. J., & Azadbakht, L. (2016). Associations between dietary energy density and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition*, 32(10), 1037-1047. doi:10.1016/j.nut.2016.03.017
- Rukh, G., Sonestedt, E., Melander, O., Hedblad, B., Wirfalt, E., Ericson, U., & Orho-Melander, M. (2013). Genetic susceptibility to obesity and diet intakes: association and interaction analyses in the Malmo Diet and Cancer Study. *Genes Nutr*, 8(6), 535-547. doi:10.1007/s12263-013-0352-8
- Salud, O. M. d. I. (2018). Fact Files: Obesity and Overweight. *OM*, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- Sanchez-Pimienta, T. G., Batis, C., Lutter, C. K., & Rivera, J. A. (2016). Sugar-Sweetened Beverages Are the Main Sources of Added Sugar Intake in the Mexican Population. *J Nutr*, 146(9), 1888s-1896s. doi:10.3945/jn.115.220301
- Scherag, A., Dina, C., Hinney, A., Vatin, V., Scherag, S., Vogel, C. I., . . . Meyre, D. (2010). Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *PLoS Genet*, 6(4), e1000916. doi:10.1371/journal.pgen.1000916
- Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Mendez-Gomez-Humaran, I., Jimenez-Aguilar, A., Mendoza-Ramirez, A. J., & Villalpando, S. (2011). [Obesity in Mexican school age children is associated with out-of-home food consumption: in the journey from home to school]. *Arch Latinoam Nutr*, 61(3), 288-295.
- Sinha, R., Fisch, G., Teague, B., Tamborlane, W. V., Banyas, B., Allen, K., . . . Caprio, S. (2002). Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*, 346(11), 802-810. doi:10.1056/NEJMoa012578
- Srinivasan, S. R., Frontini, M. G., & Berenson, G. S. (2003). Longitudinal changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood in offspring of parents with type 2 diabetes: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*, 52(4), 443-450; discussion 451-443. doi:10.1053/meta.2003.50065
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, o. B. V., and Choline and Subcommittee on Upper Reference Level of Nutrients, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. (2000). Folate. In: Dietary reference intakes for: thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, Vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, DC: National Academies Press, 2000:196-305.
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, F. a. N. B., Institute of Medicine. (2000). Calcium. In Dietary reference intakes for: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, DC: National Academies Press, 2000:71-145.
- Stern, D., Piernas, C., Barquera, S., Rivera, J. A., & Popkin, B. M. (2014). Caloric beverages were major sources of energy among children and adults in Mexico, 1999-2012. *J Nutr*, 144(6), 949-956. doi:10.3945/jn.114.190652

- Suzuki, K., Jayasena, C. N., & Bloom, S. R. (2012). Obesity and appetite control. *Exp Diabetes Res*, 2012, 824305. doi:10.1155/2012/824305
- Tanaka, T., Ngwa, J. S., van Rooij, F. J., Zillikens, M. C., Wojczynski, M. K., Frazier-Wood, A. C., . . . Nettleton, J. A. (2013). Genome-wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake. *Am J Clin Nutr*, 97(6), 1395-1402. doi:10.3945/ajcn.112.052183
- Tao, Y. X. (2010). The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology. *Endocr Rev*, 31(4), 506-543. doi:10.1210/er.2009-0037
- Theodore, F., Bonvecchio, A., Blanco, I., Irizarry, L., Nava, A., & Carriedo, A. (2011). [Culturally constructed meanings for consumption of sweetened beverages among schoolchildren in Mexico City]. *Rev Panam Salud Publica*, 30(4), 327-334.
- Tremblay, M. S., Gray, C. E., Akinroye, K., Harrington, D. M., Katzmarzyk, P. T., Lambert, E. V., . . . Tomkinson, G. (2014). Physical activity of children: a global matrix of grades comparing 15 countries. *J Phys Act Health*, 11 Suppl 1, S113-125. doi:10.1123/jpah.2014-0177
- Uchida, S., & Dimmeler, S. (2015). Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases. *Circ Res*, 116(4), 737-750. doi:10.1161/circresaha.116.302521
- USDA. (2007). Table of Nutrient Retention Factors [Internet]. Beltsville, USA: USDA; 2007. Available from: <https://www.ars.usda.gov/SP2UserFiles/Place/80400525/Data/retn/retn06.pdf>
- van Vliet-Ostapchouk, J. V., Snieder, H., & Lagou, V. (2012). Gene-Lifestyle Interactions in Obesity. *Curr Nutr Rep*, 1, 184-196. doi:10.1007/s13668-012-0022-2
- Vargas, L., Jimenez-Cruz, A., & Bacardi-Gascon, M. (2013). Unhealthy and healthy food consumption inside and outside of the school by pre-school and elementary school Mexican children in Tijuana, Mexico. *J Community Health*, 38(6), 1166-1174. doi:10.1007/s10900-013-9729-2
- Vilchis-Gil, J., Galvan-Portillo, M., Klunder-Klunder, M., Cruz, M., & Flores-Huerta, S. (2015). Food habits, physical activities and sedentary lifestyles of eutrophic and obese school children: a case-control study. *BMC Public Health*, 15, 124. doi:10.1186/s12889-015-1491-1
- Vimaleswaran, K. S., Tachmazidou, I., Zhao, J. H., Hirschhorn, J. N., Dudbridge, F., & Loos, R. J. (2012). Candidate genes for obesity-susceptibility show enriched association within a large genome-wide association study for BMI. *Hum Mol Genet*, 21(20), 4537-4542. doi:10.1093/hmg/dds283
- Weinhaus, A. J., Stout, L. E., Bhagroo, N. V., Brelje, T. C., & Sorenson, R. L. (2007). Regulation of glucokinase in pancreatic islets by prolactin: a mechanism for increasing glucose-stimulated insulin secretion during pregnancy. *J Endocrinol*, 193(3), 367-381. doi:10.1677/joe-07-0043
- Willer, C. J., Speliotes, E. K., Loos, R. J., Li, S., Lindgren, C. M., Heid, I. M., . . . Hirschhorn, J. N. (2009). Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*, 41(1), 25-34. doi:10.1038/ng.287
- Willett, W. C. (2013). Nutritional Epidemiology. 3rd ed. New York: : Oxford University Press.
- Yeo, G. S., Farooqi, I. S., Challis, B. G., Jackson, R. S., & O'Rahilly, S. (2000). The role of melanocortin signalling in the control of body weight: evidence from human and murine genetic models. *Qjm*, 93(1), 7-14.
- Yilmaz, Z., Davis, C., Loxton, N. J., Kaplan, A. S., Levitan, R. D., Carter, J. C., & Kennedy, J. L. (2015). Association between MC4R rs17782313 polymorphism and overeating behaviors. *Int J Obes (Lond)*, 39(1), 114-120. doi:10.1038/ijo.2014.79
- Yu, J. H., & Kim, M. S. (2012). Molecular mechanisms of appetite regulation. *Diabetes Metab J*, 36(6), 391-398. doi:10.4093/dmj.2012.36.6.391

ANEXO A

Grupo de Alimentos	Alimentos
1.- Cereales y tubérculos (excluidos los cereales con un 13% de azúcar o grasas saturada)	Tortilla de maíz (que no sea en taco, ni quesadilla) Tortilla de harina (que no sea en taco, ni quesadilla) Sope, quesadilla o gordita asada Avena Cereal sin azúcar (corn flakes) Cereal con fibra (all bran granola etc) Plato de sopa seca Papa Arroz
2.- Legumbres y nueces	Chicharos Lentejas
3.- Leche y productos lácteos	Queso Oaxaca Queso manchego Queso crema Queso amarillo Leche entera Leche light o descremada Yogurt natural
4.- Carne y productos de origen animal	Huevo Pieza de pollo Platillo carne de res Platillo carne de cerdo Hígado Jamón de Pavo Jamón de cerdo Salchicha de pavo Salchicha de cerdo Tocino Chorizo o longaniza Atún en aceite o agua Filete de pescado Sardina Taco de carnitas Taco de barbacoa Taco al pastor
5.- Frutas y hortalizas	Plátano Naranja Melón

	<p>Sandía Piña Papaya Durazno o chabacano Manzana Pera Mango Mandarina Fresas Uvas Ciruela Jitomate Jícama Pepino Zanahorias Lechuga Calabacitas o Chayote Nopal Brócoli Salsa picante Elote Aguacate</p>
6.- Platos típicos	<p>Sope, quesadilla o gordita frita Tamal Pozole Agua frutas naturales</p>
7.-Bebidas azucaradas	<p>Leche con chocolate Agua frutas naturales Agua de sabor azucarada hecha con tñag, kool-aid, etc Jugo industrializado Bebida hidratante Refresco de cola Refresco de sabor Maltedada Activia Flora o actimel o svelty gastro protect</p>
8.- Grasas saturada y/o azúcar añadida (>13%)	<p>Yakult o chamyto o lalacult u otro Yogurt sabor Danonino o petizoo Pieza de pan de dulce (conchas donas) Hot cakes o pan francés Pastel</p>

	Barra de cereal Barra de cereal Cereal dulce Paquete de galletas (lors barritas, canelitas chokis etc) Galletas ritz u otras saladas Pastelito con relleno cremoso (Gansito submarinos pingüinos etc) Chicharrón Dulce chico de chamoy, lucas acidito o paleta enchilada Bola de helado o nieve de leche Ate, miel, mermelada, cajeta o leche condensada Barra de chocolate (calos V, Hershey, Tin larin, etc) Palomitas de maíz Cacahuates bolsa de frituras Papas a la francesa Hamburguesa Hot-dog Sándwich Torta Pizza Nuggets Aderezo para ensalada Cucharadita de mayonesa (añadida a tus alimentos) Cucharadita de mantequilla o margarina (añadida a tus alimentos)
--	--

ANEXO B

Compendio de actividades para medir Actividad Física
Futbol soccer
Basquetbol
Voleibol
Andar en Bicicleta
Nadar
Patinar o andar en patineta
Correr
Caminar
Brincar la cuerda
Juegos como escondidas, encantados, avión, etc.
Video juegos interactivos (Wii, Kinect, X box)