



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Facultad de Estudios Superiores Iztacala.**

**Instituto Nacional de Salud Pública**

**Asociación de la presencia de los polimorfismos rs9939609T>A (*FTO*) y *PON192R (PON1)* con el padecimiento de obesidad o sobrepeso y con variaciones en el perfil lipídico en una población infantil del municipio de Ecatepec, Estado de México.**

**Torres Arellano José María**

**Dra. Leticia Hernández Cadena**

## Resumen

La obesidad es una enfermedad multifactorial, una de sus principales causas el consumo en exceso de alimentos con alto contenido calórico, grasas, carbohidratos, que puede iniciarse desde la infancia y seguir hasta ser adulto, pero se ha demostrado que la genética del individuo juega un papel importante en cuanto hacer más propenso al hombre a desarrollar obesidad o sobrepeso. Algunos de los genes involucrados en el padecimiento de obesidad o alteración de los lípidos sanguíneos son los polimorfismos de los genes FTO (Fat mass and obesity) y Paraoxonasa 1 (PON1) que el tener el genotipo de riesgo (AA para FTO y RR para PON1) predispone a padecer la enfermedad. Según el INEGI el Estado de México tiene una prevalencia de obesidad y sobrepeso más alta que la nacional. Se realizó un estudio de tipo transversal en niños de 7 a 10 años de edad de tres escuelas primarias del municipio de Ecatepec. Se recolectó una muestra de sangre para la determinación del perfil lipídico por espectrofotometría y los polimorfismos para cada gen por PCR tiempo real. La prevalencia de sobrepeso y obesidad (18% y 21% respectivamente) fue mayor en los niños que presentaron el genotipo AT, pero sin ser estadísticamente significativo. El 17% de los niños con bajos valores de HDL, 14% con altos valores de LDL, 29% con altos niveles de colesterol y 5% con altos niveles de triglicéridos presentaron genotipo de riesgo (RR), sin embargo no hubo diferencias significativas. A pesar de no encontrar correlación directa en el presente estudio entre el polimorfismo para FTO y PON1 con el IMC, el padecimiento de sobrepeso y obesidad, alteraciones en los lípidos, si hubo una correlación con el consumo de alimentos chatarra; como son el consumo de torta, consumo de refresco y no hacer actividad física y los genotipos de riesgo, lo que en algún momento predispone a los niños a desarrollar sobrepeso y más adelante obesidad.

## Índice

1. Introducción	1
1.1. Obesidad	1
1.1.1. Causas de la obesidad	1
1.1.2. Prevalencia de obesidad y dislipidemias	2
1.1.3. Consecuencias de la obesidad	3
1.1.4. Evaluación de la obesidad	4
1.1.5. Genética de la obesidad	5
1.2. Gen Fat Mass and Obesity (FTO)	6
1.3. Gen Paraoxonasa 1 (PON1)	7
1.4. Antecedentes de la zona de estudio	9
1.5. Justificación	9
1.6. Hipótesis	10
1.7. Objetivos	10
1.7.1. Objetivo General	10
1.7.2. Objetivos Particulares	10
2. Métodos	10
2.1. Diseño de estudio	10
2.2. Criterios de inclusión y exclusión	11
2.3. Obtención de las muestras	11
2.4. Extracción de DNA	11
2.4.1. Principio	11
2.5. Determinación de los polimorfismos <i>FTO</i> ( <i>rs9939609</i> ) y <i>PON1Q192R</i>	11
2.5.1. Principio	12
2.6. Determinación del perfil lipídico en suero	12
2.6.1. Principio	12
2.6.2. Principio para determinar colesterol	12
2.6.3. Principio para determinar triglicéridos	13
2.6.4. Principio para determinar HDL	13
2.6.5. Principio para determinar LDL	13
2.7. Análisis estadístico	14
2.8. Consideraciones éticas	14
2.9. Relevancia	15

3. Resultados	16
3.1. Características de la población	16
3.1.1. Asociación entre parámetros lipídicos, IMC y edad	18
3.1.2. Relación entre medidas antropométricas, lípidos y los hábitos alimenticios	19
3.1.3. Actividad Física	19
3.2. Polimorfismos	23
3.2.1. Obesidad y polimorfismos	25
3.2.2. Perfil de lípidos y polimorfismos	26
3.2.3. Modelos de factores de riesgo para CT, HDL, LDL por genotipo	29
4. Discusión	35
4.1. Prevalencia de obesidad	35
4.2. Perfil lipídico	35
4.3. Frecuencias alelicas	37
4.4. Asociación de FTO ( <i>rs9939609T&gt;A</i> ) con obesidad y sobrepeso	39
4.5. Asociación de <i>PON1Q192R</i> y perfil lipídico	41
5. Conclusión y sugerencias	43
6. Referencias	44

## **1. Introducción**

### **1.1. Obesidad**

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que comprende un proceso que suele iniciarse desde la infancia-adolescencia; se establece por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, lo que da lugar a un trastorno metabólico, el cual conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal (INSP, 2006); en cambio, el sobrepeso es un incremento en el peso relativo a lo que establece el estándar (Paracchini et al., 2005). Tanto la obesidad como el sobrepeso están asociados con una muerte prematura debido al incremento en el riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y cáncer (Fawcett, 2010). La prevalencia de la obesidad ha ido incrementando de una manera alarmante, considerándose como un problema cada vez mayor en todo el mundo. Esta enfermedad está asociada con los índices de morbilidad y mortalidad, por lo que es importante conocer los principales mecanismos de su etiología y de esta manera, desarrollar estrategias de prevención (Romao y Roth, 2008).

#### **1.1.1. Causas de la obesidad**

En el más simple de los casos, la obesidad puede darse cuando la ingesta de energía es mayor que el consumo de la misma. Un factor de riesgo importante para la obesidad en los niños y en los adolescentes es la obesidad en los padres; el riesgo de padecerla es muy elevado si ambos padres son obesos, lo que sugiere que más del 80% de los adolescentes que son obesos, seguirán siendo obesos en la adultez (Raj y Kumar, 2010). Estudios de obesidad en familias proporcionan una oportunidad para conocer el papel que tienen los genes en la enfermedad, ya que la influencia del genotipo en la etiología de la obesidad, puede atenuar o exacerbar a ésta, por medio de factores no genéticos, como lo son el ambiente, la sociedad y la cultura (Friedman, 2000).

Otro factor importante para el desarrollo de la obesidad es el ambiente, actualmente existe una ilimitada cantidad de productos baratos, con altos contenidos energéticos como lo son pasteles, dulces, carne de puerco y comida rápida, entre otros; la ingesta de estos productos se ha incrementado en las familias mexicanas y en la actualidad, el país

ocupa el segundo lugar en consumo de estos productos, los cuales han sido reconocidos como una importante fuente de energía en los niños (Barquera et al., 2010). Aunado a esto, los avances en la tecnología, la televisión, los videojuegos y las computadoras han incrementado los hábitos de vida sedentarios, tanto en niños como en adultos y es difícil imaginar que este tipo de vida no continúe en el futuro (Hill y Peters, 1998).

### **1.1.2. Prevalencia de la obesidad y dislipidemias**

La Organización Mundial de la Salud ha estimado que en todo el mundo más de 22 millones de niños menores de 5 años son obesos y uno de cada diez padece sobrepeso. La obesidad ha llegado a ser un gran problema que afecta a una gran parte de la población mundial. De 1999 a 2002, el 61% de las personas adultas (mínimo 20 años) tenían sobrepeso y 30% eran obesos, en tanto que en niños de 6 a 19 años, el 31% tenían sobrepeso y 16% obesidad. La prevalencia de exceso de peso está aumentando, tanto en países desarrollados como en vías desarrollo. Los datos disponibles para niños de 5 a 17 años indican que la prevalencia de sobrepeso es del 10% y de 2-3% de obesidad; algunos países de Norte América y de Europa tiene los niveles más altos de sobrepeso y obesidad (32% y 20%, respectivamente) en comparación con países de África y Asia que tienen menos del 10% de la población con sobrepeso (Loobstein et al., 2004; Reilly, 2006; Raj y Kumar, 2010).

En México, los niños menores de 5 años con sobrepeso y obesidad han registrado un aumento de 1988 a 2012 de dos puntos porcentuales (7.8% a 9.7% respectivamente); en niños de 5 a 11 años de edad la prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad es de 34.4% (19.8%, 14.6% respectivamente), mientras que por géneros es de 32% y 36.9% en niñas y niños respectivamente. El sobrepeso representa en los niños el 19.5% y en las niñas 20.2%, en tanto que la obesidad fue de 17.4% y 11.8% en niños y niñas respectivamente. En adolescentes (12 a 19 años), el problema de sobrepeso alcanzó el 31% de prevalencia en 17 estados de la republica (53% del país) (ENSANUT, 2012; ENSANUT 2006). La prevalencia de obesidad y sobrepeso en la ciudad de México se elevó considerablemente entre los años de 1999 y 2006, ya que en 1999 se tenía un porcentaje del 25% de niños que tenían sobrepeso y obesidad y para el

2006 ya era de 35%, sin embargo la prevalencia de obesidad y sobrepeso en 2012 es 1.1% menos que en 2006 (Barquera et al., 2010; ENSANUT, 2012). Así mismo la prevalencia de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias, han aumentado considerablemente (Aradillas et al., 2003). En la actualidad en niños se ha reportado, elevadas concentraciones de triglicéridos y colesterol en la sangre debido a la alta demanda de productos chatarra y a su fácil acceso. Es preocupante que en adolescentes (entre 12 y 18 años de edad) se estén reportando prevalencias de hipercolesterolemia de 14.5% en hipertriglicéridemia y de 15.7% con niveles bajos de HDL, aun mas altos que en Venezuela (22.4% hipercolesterolemia 12% de hipertriglicéridemia). Mientras que en adultos mexicanos el 11.7% tienen niveles altos de LDL y 43% niveles altos de colesterol. El alto porcentaje de mexicanos afectados por los desordenes de lípidos, pudiera explicarse, por la interacción entre la genética del individuo y factores tales como la dieta, actividad física y estilo de vida (Salazar-Vázquez et al., 2005; Rodríguez-Fontal et al., 2000; Aguilar-Salinas et al., 2010).

### **1.1.3. Consecuencias de la obesidad**

La obesidad en sí no es la única preocupación que se tiene, sino las enfermedades que están ligadas a ella y al sobrepeso y las enfermedades que se pueden padecer son las mismas tanto en niños como en adultos: presión arterial elevada, dislipidemia, enfermedades cardiacas, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico parecen ser las más comunes en la obesidad infantil, en algunos casos la diabetes tipo 2 es la diabetes dominante entre los niños y adolescentes (Deckelbaum, 2001). Esto lleva a un acortamiento de la expectativa de vida que puede ser de 2 a 5 años en personas obesas, mientras que los obesos mórbidos pueden reducirla hasta en 13 años. Alrededor del 60% de los niños de 5 a 10 años que padecen sobrepeso tienen el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular y más del 20% tiene dos veces el riesgo de padecer hipertensión, hiperlipidemia o resistencia a la insulina (Rubenstein, 2005). La hipertensión junto con la resistencia a la insulina, son síntomas del síndrome metabólico, cuya prevalencia estimada varía de una población a otra en un intervalo de 4.8% a 26% en México (Elizondo-Montemayor et al., 2010).

#### **1.1.4. Evaluación de la obesidad**

Diagnosticar a un individuo con obesidad, permite identificar a aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo de padecer las diferentes enfermedades asociadas a ésta, de igual manera, permite identificar a personas que no lo son pero que tengan riesgo de padecer obesidad y con una prevención oportuna, poder evitarla (Barquera et al., 2010).

Se sugiere que una medida ideal de la grasa corporal debe ser precisa (con errores muy pequeños), simple, de facilidad de uso, que esté aceptada, bien documentada y con valores de referencia publicados; sin embargo, aún se discute si alguno de los métodos que existen cumple con todos los criterios antes mencionados. A pesar de esto, la medición de la adiposidad puede realizarse con una gran variedad de métodos que pueden ser directos o indirectos. Entre los métodos directos se encuentran la resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) y la absorciometría de energía dual por rayos X (DEXA, por sus siglas en inglés). Entre los métodos indirectos encontramos a las medias de circunferencia en cadera y cintura, los pliegues cutáneos y los índices derivados de las medidas de peso y altura (Loobstein et al., 2004).

En la práctica clínica y en estudios epidemiológicos es más común y sencillo estimar la grasa corporal como el índice de masa corporal (IMC), el cual es calculado como, el peso (Kg) entre la altura elevada al cuadrado ( $m^2$ ). Para niños y adolescentes, el IMC toma en cuenta la edad y el sexo, por lo tanto, los niños con un IMC igual o mayor al percentil 95 son considerados obesos, en tanto que si exceden el percentil 85 pero están debajo del 95 son diagnosticados con sobrepeso y con riesgo a padecer obesidad (Raj y Kummar, 2010); estudios han encontrado que un elevado IMC durante la infancia puede ser un factor para un sobrepeso en el futuro (Goran, 2000).

La comprensión de las circunstancias que están alrededor de la obesidad mundial en niños y adolescentes es limitada, debido a la falta de datos comparables y representativos en diferentes países y en particular, debido a la utilización de criterios diferentes para definir la obesidad entre los investigadores o médicos (Loobstein, 2004). Existen muy pocos estudios en niños, pero es probable que la prevalencia de obesidad en el sur de Asia, China, y posiblemente en niños africanos e hispanos esté subestimada si los criterios utilizados en estudios con poblaciones caucásicas son aplicados sin considerar las diferencias étnicas entre estas poblaciones (Reilly, 2006). En la

actualidad, los métodos tradicionales no han logrado encontrar estrategias de prevención y tratamiento eficaces y como consecuencia, un gran número de niños siguen siendo susceptibles a desarrollar enfermedades relacionadas con el peso (Sabin et al., 2010). La prevención es a menudo una de las mejores soluciones al compararse con tratamientos ineficientes, por lo que sería importante identificar factores asociados (genéticos, ambientales, culturales) con el sobrepeso y la obesidad infantil (Al-Isa et al., 2010).

#### **1.1.5. Genética de la obesidad**

El origen y el desarrollo de la obesidad no sólo se deben al ambiente en el que viven las personas, ya que el componente genético juega un papel importante en determinar cuáles individuos dentro de una población son más propensos a desarrollar enfermedades en respuesta a un ambiente determinado (Frayling et al., 2007; Kopleman, 2000). Estudios con gemelos, hijos adoptados y familias completas han demostrado que los factores genéticos juegan un papel importante en la patogénesis de la obesidad, mutaciones raras, y organismos modelo como ratones knock-out para genes involucrados en el desarrollo de obesidad han ayudado a comprender los mecanismos involucrados en la regulación del peso corporal. Hay estudios que muestran que existen genes implicados en la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto de energía y que pueden desempeñar un papel importante en la predisposición a la obesidad (Loos y Bouchard, 2008). Posiblemente la interacción entre la genética de las personas y el ambiente puede presentarse de 2 maneras: podrían estar involucrados en la susceptibilidad de acumular grasa debido a una dieta alta en grasas o un bajo nivel de actividad física o, podrían estar asociadas a la susceptibilidad que tienen personas obesas para desarrollar enfermedades asociadas a este padecimiento (diabetes, hipertensión, hiperlipidemia) o también en el tratamiento (Perússe y Bouchard, 2000).

Se ha estimado que entre el 40 y el 70% de los fenotipos relacionados con la obesidad son heredados. Más de 100 genes (Fat mass and obesity (FTO) adiponectina, leptina, paraoxonasa 1 (PON1), entre otros) han sido relacionados con un aumento en el peso corporal, modificación en los lípidos, arterioesclerosis, disminución en la saciedad, entre otras, por lo que la identificación de los genes que hacen susceptibles a los

individuos hacia la obesidad, especialmente las variantes genéticas comunes que están en la población, sería de gran importancia para mejorar los esfuerzos de predicción y prevención (Mc Pherson, 2007).

## **1.2. El gen Fat mass and obesity (FTO)**

El gen *FTO* está compuesto por 9 exones que abarcan más de 400 kb en el cromosoma 16. *FTO* es altamente expresado en tejidos fetales y adultos incluyendo el tejido adiposo, se encuentra en altos niveles en el cerebro (hipotálamo) e islotes pancreáticos (Villalobos-Comparan, 2008; Rendo et al., 2009). La estructura del *FTO* posee un dominio AIKB que es homólogo a la enzima que desmetila al ADN oxidativamente y uno carboxilo-terminal, sin homólogos estructurales conocidos. Ambos dominios están obligados a interactuar entre ellos para que el *FTO* sea catalíticamente activo y de esta manera, sea capaz de desmetilar la cadena sencilla de ADN y ARN. Se ha propuesto que la desmetilación del ADN, que es llevada a cabo por *FTO*, podría regular la expresión de genes implicados en el metabolismo, y esto podría conducir a un individuo a padecer obesidad. Sin embargo, ya que *FTO* está regulado por el estado nutricional y la modulación de los niveles de *FTO* en sí puede influir en la ingesta de alimentos, es más plausible que la expresión de *FTO* sea regulada a nivel de traducción (Larder et al., 2011; Yi Chun et al., 2011; Gerken et al., 2007).

Se han encontrado un conjunto de variaciones genéticas en el primer intrón del gen *FTO* que están fuertemente asociadas al desarrollo temprano de la obesidad, tanto en niños como en adultos; algunas de estas variantes asociadas son: rs9930506, rs1121980, rs1421085, rs17817449 y rs9939609 (Dina et al., 2007; Larder et al., 2011).

Se ha demostrado en diversos estudios que hay una asociación entre los alelos de riesgo de *FTO* (las variantes asociadas a la obesidad) y la ingesta de energía, aunque también se ha observado que los individuos que tienen por lo menos un alelo de riesgo presentan un mayor consumo de comida y pérdida en el control de la saciedad que los individuos homocigotos silvestres (Larder et al., 2011). Numerosos estudios subsecuentes que cubren más de 22 poblaciones europeas, africanas y asiáticas han confirmado la asociación de *FTO* con el IMC (Yi Chun et al., 2011). Frayling en 2007 encontró una asociación entre la variante rs9939609 del gen *FTO* y el IMC en niños

Europeos, observando un incremento específico en la masa grasa. La variante rs9939609 ha mostrado una mayor asociación con el IMC y la obesidad en niños y adultos en diversos estudios (Loos y Bouchard 2008; Gerken et al., 2007). Esta variante también se asoció con diabetes tipo 2 en niños y adultos europeos (Bo Xe y Jie MI, 2009). Un hallazgo importante de este estudio es que el 16% de los portadores del alelo A en la variante rs9939609 pesaron 3 kg más y tuvieron 1.67 veces mayor riesgo de padecer obesidad que los no portadores. Por otra parte, en un estudio realizado en jóvenes menores de 18 años se encontró que el porcentaje de los homocigotos para el alelo de riesgo (AA) mostraron mayores valores de peso corporal, IMC, cintura y circunferencia de cadera (Mangge et al., 2011). En un estudio realizado en niños entre 8 y 11 años de edad en Beijing, se observó que los individuos con genotipo AA o AT presentaron mayor obesidad, peso, IMC, circunferencia de la cintura y concentración de triglicéridos en comparación con los individuos con genotipo TT (Fang et al., 2010). Por otra parte, en un estudio realizado en mexicanos-mestizos en una población adulta se encontró asociación entre obesidad y los polimorfismos rs9939609, rs1421085 y rs17817449 (Villalobos-Comparan et al., 2008). A pesar de las diferencias en los polimorfismos que han sido estudiados en cada una de las poblaciones, la mayoría de las variantes están en un fuerte desequilibrio de ligamiento (Mitchell et al., 2009)

Asimismo, los polimorfismos de *FTO* también se han asociado con diversos problemas relacionados a la obesidad, tales como peso corporal, niveles de leptina, grasa subcutánea y en la cadera (Loos and Bouchard, 2008).

### **1.3. Paraoxonasa 1 (PON1)**

PON1 recibe este nombre por uno de sus sustratos más estudiados, el paraxon, metabolito tóxico del plaguicida organofosforado paratión, ya que esta enzima hidroliza a los metabolitos activos de varios organofosforados. Sin embargo, su función también está relacionada con el metabolismo de los lípidos como las lipoproteínas de baja densidad (LDL), previniendo la oxidación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Costa et al., 2005). Estas últimas son importantes ya que la PON1 se une a ellas en un complejo proteico con la apolipoproteína AI (apo AI), el cual tiene propiedades antioxidantes (Mackness et al., 1998; James y Deakin, 2004).

La familia de los genes de las paraoxonasas (PON) consta de 3 miembros: *PON1*, *PON2* y *PON3*, alineados cada uno en el cromosoma 7. *PON1* es expresado exclusivamente en el hígado y su producto proteico liberado al plasma (Draganov y La Du, 2004; Otocka-Kmiecik y Orłowska-Majdak, 2009). La actividad de la PON1 está regulada por factores ambientales como la dieta, actividad física, ciertos fármacos y también por factores genéticos (Tomas et al., 2005). En cuanto a los factores genéticos se han descrito más de 160 polimorfismos para el gen *PON1*, dos de ellos en las posiciones 55 y 192 (*PON1 55M* y *PON1 192R*), este último se encuentran en la región codificadora que afecta la actividad catalítica. El polimorfismo *PON1 M55L* ha sido asociado con niveles incrementados de mRNA, mientras que el polimorfismo *PON1 Q192R* se ha visto que es dependiente del sustrato (Costa et al., 2005). En estudios con animales se encontró que los ratones *knock-out* son más susceptibles a la arterioesclerosis que los ratones que tienen el genotipo silvestre del polimorfismo *PON1 M55L*. Por otra parte varios estudios demuestran que la variante *PON1 192R* se asocia con el desarrollo prematuro de enfermedades coronarias (Suehiro et., al 2000).

Un reciente estudio demostró una asociación significativa entre *PON1 192R* y la presencia de enfermedad coronaria, además de aumentar la susceptibilidad hacia factores de riesgo para padecer alguna enfermedad coronaria como la diabetes mellitus, fumar y la edad (Durrington et al., 2001).

En una población mexicana se observó que la concentración de HDL-C (HDL-colesterol) está asociada con el genotipo de *PON1*, ya que los individuos homocigotos (192RR) presentaron niveles menores de HDL-C en comparación con los individuos heterocigotos (192QR) (Pérez-Herrera et al., 2008). Por otra parte en población tunecina, un estudio realizado demostró que las frecuencias más altas del genotipo RR para el polimorfismo *PON192* se encontró en pacientes con infartos al miocardio que en pacientes sanos (Kallel et al., 2010).

Por otro lado, se ha observado que la actividad de la PON1 en suero disminuye en pacientes que han tenido un paro cardíaco, que tienen hipercolesterolemia o en pacientes con diabetes mellitus, en comparación son los individuos saludables (Aviram, 1998). Además, diversos estudios han demostrado modificaciones en el perfil de lipoproteínas en sujetos obesos: altos niveles de LDL y una disminución en los niveles

de HDL (Ferreti et al., 2005); esto es de suma importancia, ya que las HDL unidas a la PON1 protegen de la oxidación de las LDL que está involucrada en el inicio de la arterioesclerosis (Gupta et al., 2009; Mackness et al., 1998).

#### **1.4. Antecedentes en la Zona de Estudio.**

El Estado de México tiene una población de 14, 007,495 habitantes y una extensión de 22,357 km<sup>2</sup>, está dividido en 125 municipios, dentro de los cuales se encuentra el municipio de Ecatepec. Este tiene una población de 16, 55,015 habitantes (INEGI, 2010), lo que representa el 13.6% de la población total del país y la población infantil representa 27% de la población total de municipio, su superficie representa el 0.73% del Estado de México (INEGI, 2005).

De acuerdo a la encuesta nacional de salud que realizó el Instituto Nacional de Salud Pública en el 2006, se obtuvo una prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años de edad de 26% para ambos sexos, estos datos equivalen a 4, 158,800 niños y niñas con un exceso de peso. La muestra estudiada en el Estado de México fue de aproximadamente 2 millones de niños y de ellos, el 31.5% presentaron problemas de obesidad y sobrepeso en ambos sexos, siendo mayor la prevalencia de sobrepeso que la de obesidad.

#### **1.5. Justificación**

El Estado de México tiene una prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años de cerca del 32% (que supera la prevalencia nacional de 26%), lo que incrementan el riesgo de desarrollar otras enfermedades como la diabetes tipo 2, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares (hipertensión, arterioesclerosis) y considerando que se ha demostrado que el componente genético juega un papel importante en el desarrollo o riesgo de padecer obesidad, es importante conocer las características de los genes *FTO* y *PON1* de la población infantil del municipio de Ecatepec y evaluar si existe una relación entre los polimorfismos en estos genes con la obesidad.

## **1.6. Hipótesis**

El estado de sobrepeso y obesidad, al igual que las variaciones en el perfil lipídico, estarán asociados con la presencia de los polimorfismos *FTO* rs9939609 y *PON1* 192R.

## **1.7. Objetivo General**

Evaluar si existe una relación entre la presencia de los polimorfismos rs9939609T>A y *PON1*Q192R con el sobrepeso u obesidad y con variaciones en el perfil lipídico, en la población infantil del municipio de Ecatepec.

### **1.7.1 Objetivos Particulares**

1. Conocer el IMC de cada uno de los niños participantes.
2. Determinar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL.
3. Evaluar los polimorfismos de los genes *FTO* y *PON1* involucrados en la obesidad.
4. Evaluar factores de riesgo asociados a sobrepeso, obesidad y niveles séricos de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL en los niños.
5. Establecer la participación de los polimorfismos evaluados con los factores de riesgo asociados con el IMC y con los niveles séricos de los lípidos.

## **2 Métodos**

### **2.1 Diseño del estudio**

Se realizó un estudio de tipo transversal en la población infantil del municipio de Ecatepec en el Estado de México, invitando a participar a niños y niñas entre 7 y 10 años de tres escuelas primarias públicas de las zonas de Xalostoc, Jardines de Morelos y San Cristóbal. La invitación a los padres o tutores de los niños de las escuelas se realizó mediante una campaña de sensibilización y los padres que aceptaron que sus hijos participaran en el estudio firmaron una carta de consentimiento informado y los niños una de asentimiento. A los padres o tutores se les aplicó un cuestionario para tener información acerca de los hábitos alimenticios, estado general de salud, actividad física y consumo de fármacos.

## **2.2 Criterios de inclusión y exclusión.**

Se incluyó niños de 7 a 10 años de edad, de ambos sexos, que estuvieran inscritos en las escuelas seleccionadas, que firmaron la carta de asentimiento y que sus padres firmaron la carta de consentimiento informado. No se incluyeron niños menores de 7 o mayores de 11 años de edad. Para el análisis de polimorfismos se excluyó a participantes con parentesco.

## **2.3 Obtención de las muestras**

Se tomaron dos muestras de sangre de los niños por punción venosa en tubos vacutainer con EDTA y sin anticoagulante.

## **2.4 Extracción del DNA**

Se realizó de sangre completa por el método de cloroformo-fenol y precipitación con etanol.

### **2.4.1 Principio**

La extracción de DNA por la técnica de cloroformo-fenol se basa en el uso de solventes orgánicos que por diferencia de densidades y por su capacidad para degradar proteínas, permiten la purificación y el aislamiento del DNA. Este procedimiento consiste en la separación de una mezcla que contiene la muestra de la que se desea obtener el DNA, una solución acuosa de fenol-cloroformo y una solución de desnaturalización que al centrifugarse dan lugar a una fase superior acuosa y a una fase inferior orgánica. Los ácidos nucleicos (DNA y RNA) se encontrarán en la fase acuosa, mientras que las proteínas se encontrarán en la fase orgánica.

## **2.5 Determinación de los polimorfismos FTO (*rs9939609*) y PON1Q192R mediante PCR-tiempo real**

Se realizó empleando la técnica de PCR en tiempo real y sondas TaqMan específicamente para cada uno de los polimorfismos.

### **2.5.1 Principio**

La técnica tiene como fundamento la replicación del ADN, por lo que se emplean ciclos de temperaturas altas y bajas alternadas para separar las hebras de ADN recién formadas en cada fase de replicación y cada una de las hebras es replicada nuevamente. Las sondas TaqMan están diseñadas para reconocer una región del ADN que se amplifica; a medida que la Taq polimerasa avanza sintetizando una nueva cadena de 5' a 3', la exonucleasa degrada la sonda que ha reconocido la plantilla. Las sondas tienen dos moléculas fluorescentes, una que actúa como reportera de alelos mutantes (6-carboxifluoresceína, FAM) y la otra que es reportera de los alelos silvestres (VIC). La degradación de las sondas libera un fluoróforo y se aleja del apagador, permitiendo así la fluorescencia. La fluorescencia que detecta el termociclador es directamente proporcional a la del fluoróforo liberado y a la cantidad del ADN presente en la plantilla de PCR.

## **2.6 Determinación del perfil de lípidos en suero**

Se determinaron los niveles séricos de colesterol, colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL por medio de espectrofotometría.

### **2.6.1 Principio**

La espectrofotometría se basa en la capacidad que tienen las moléculas de absorber o emitir selectivamente ondas electromagnéticas de una longitud de onda específica, en un rango limitado del espectro de radiación electromagnética.

El principio básico de la espectrofotometría es que las propiedades de absorción de energía de las moléculas pueden ser usadas para medir la concentración de éstas en solución. Para la mayoría de las aplicaciones de laboratorio se utilizan longitudes de onda en el rango ultravioleta (200-400 nm), visible (400-700 nm) o el rojo cercano (700-800 nm) este último será utilizado para la determinación de los lípidos.

### **2.6.2 Principio para determinar colesterol.**

La determinación de colesterol total está basada en un procedimiento enzimático, en el que la colesterol-esterasa hidroliza los ésteres del colesterol a colesterol libre y ácidos

grasos. En presencia de oxígeno, el colesterol libre es oxidado por la colesterol oxidasa a colesteno-3-ona y peróxido de hidrógeno. Cuando el fenol está oxidado y se acopla con 4-aminoantipirina en la presencia de la peroxidasa y peróxido de hidrogeno se produce un cromoforo de quinoneimina roja. La intensidad de color producido es proporcional a la concentración de colesterol.

### **2.6.3 Principio para determinar triglicéridos.**

El glicerol y los ácidos grasos se forman en una primera etapa por la acción de la lipasa sobre los triglicéridos. El glicerol se fosforila por ATP para producir glicerol-1-P mas ADP esta reacción es catalizada por la glicerol kinasa. El glicerol-1-fosfato se oxida por acción de la enzima glicerol fosfato produciendo peróxido de hidrogeno y dihidroxiacetonafosfato, los peróxidos reaccionan con 4-aminoantipirina y cloro-fenol esta reacción es catalizada por la peróxidos (POD) produciendo quinoneimina roja.

### **2.6.4 Principio para determinar HDL.**

Es un método homogéneo que emplea dos reactivos. En la primera etapa de la reacción, se solubiliza y consume el colesterol libre o unido a proteínas distintas de la HDL en una reacción que involucra a colesterol oxidasa, peroxidasa y N-etil-N-3-toloudina (TOOS) disódica dando lugar a un producto no coloreado. En una segunda etapa, un detergente solubiliza específicamente las HDL, éstas son liberadas para reaccionar con colesterol-esterasa, colesterol oxidado y TOOS dando un producto coloreado.

### **2.6.5 Principio para determinar LDL.**

Es un ensayo homogéneo sin precipitación que consta de dos pasos. En el primero, se agrega un tensioactivo que solubiliza las partículas de lipoproteínas que no son LDL. El colesterol que es liberado es consumido por la colesterol-esterasa y la colesterol oxidasa en una reacción donde no se desarrolló ningún color. Un segundo tensioactivo solubiliza las partículas LDL formándose por la presencia de enzimas y un reactivo cromogénico, un color que es proporcional a la cantidad de LDL que está presente en la muestra.

## **2.7 Análisis estadístico de los datos**

se describió a la población de estudio para conocer la frecuencia de sobrepeso, obesidad y la presencia de los polimorfismos a través de estadísticas univariadas tratando de evaluar diferencias por escuela. Para evaluar diferencias en las frecuencias de población con obesidad y sin obesidad por la presencia de los polimorfismos de interés, a través de tablas cruzadas, con prueba exacta de Fisher para evaluar posibles diferencias significativas. Para evaluar la posible relación de los niveles séricos de lípidos con los polimorfismos se utilizaron dos estrategias: 1) utilizando los valores continuos para cada uno de los parámetros medidos y 2) utilizando parámetros de riesgo para la clasificación en niveles altos o bajos de acuerdo a clasificación de National Cholesterol Education Program. Se consideró HDL Bajo para valores menores a 45 mg/dl, LDL alto niveles por arriba de 110 mg/dl, los triglicéridos serán altos superando valores de 150 mg/dl y el colesterol será considerado elevado si es mayor a 150 mg/dl. Estos se evaluaron en base a la presencia o no, de uno o ambos polimorfismo juntos y a la presencia de sobrepeso y obesidad y otros parámetros de riesgo. Se compararon medias de éstos niveles usando las variables con los niveles originales de los parámetros lipídicos, para compararlos entre grupos (por obesidad, por polimorfismo, por género, escuela, etc) y se evaluaron correlaciones cuando la otra variable también fue numérica continua (por ejemplo edad).

Para los modelos de IMC e IMC-zscore además de evaluar ambos grupos de genotipo silvestre y genotipo de riesgo para ambas variantes, las variantes se evaluaron por separado teniendo para PON1 el polimorfismo silvestre (QQ) y el grupo con al menos un alelo de riesgo (QR, RR) y para FTO el genotipo silvestre (TT) y por lo menos una variante de riesgo (TA, AA).

## **2.8 Consideraciones éticas**

Se les solicitó a los padres de los niños participantes su consentimiento informado y a los niños participantes su consentimiento a través de una carta de asentimiento en donde se les explicó con detalle y con palabras coloquiales el motivo del estudio y las pruebas que se les realizó y los riesgos que ellos corrían si aceptaban participar y cómo se les podrá ayudar en caso de algún malestar.

Estas cartas fueron evaluadas previamente y aprobadas por comisiones de ética y de investigación de las instituciones participantes.

## **2.9 Relevancia.**

Conocer la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la zona de estudio y si ésta es comparable con el resto de la población, conocer las características de los genes *FTO* y *PON1* de la población infantil del municipio de Ecatepec, dos polimorfismos específicos previamente relacionados con obesidad, considerando que se ha demostrado que el componente genético juega un papel importante en el desarrollo o riesgo de padecer obesidad, y evaluar si existe una relación entre los polimorfismos en estos genes con la obesidad. Ya que esto permitirá que futuros estudios o autoridades de salud puedan enfocar sus esfuerzos para disminuir el riesgo de padecer éste problema de salud en base al conocimiento de la presencia de factores de riesgo individuales que los hacen susceptibles o propensos. Implementar programas enfocados al conocimiento de que la frecuencia de los polimorfismos de riesgo en la población. Que además servirán para disminuir otros problemas asociados como la diabetes tipo 2, hiperlipidemia, enfermedades cardiovasculares (hipertensión, arterioesclerosis).

### **3. Resultados**

#### **3.1 Características de la población y perfil lipídico.**

Un total de 273 niños participaron en el estudio, sin embargo, se excluyeron a niños que tenían familiares participando en el mismo estudio, dejando un niño por familia y a niños que no tuvieron perfil lipídico completo, teniendo un total de 212 niños a partir de las tres escuelas (106 niños y 106 niñas) entre 7 y 10 años de edad. De acuerdo a la clasificación de CDC (Centro de control de Enfermedades) para el IMC, el 58% de los niños tuvieron peso saludable, mientras que el 17% y 15% de los niños tuvieron sobrepeso y obesidad respectivamente y solo el 10% estuvo por debajo del peso (Tabla1).

Por otra parte el perfil lipídico, en algunos participantes (12 niños) no se pudo determinar porque la muestra de sangre que se tomó no fue suficiente para medir los parámetros completos. Por lo que de los 212 participantes solo quedaron 200 niños con la medición completa, teniendo al 25% de los niños por arriba del valor recomendable ( $>170\text{mg/dl}$ ) para el colesterol total y el resto dentro de rangos normales, para triglicéridos 187 niños (94%) tuvieron valores normales y solo 13 niños (6%) estuvieron por arriba de 150 mg/dl. En cuanto a las lipoproteínas, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) estuvieron por arriba del valor de referencia en el 16% de la población, el 84% de los niños tuvieron valores por debajo del de referencia. En tanto que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) el 84% de la población estuvieron por arriba de los 35mg/dl y solo el 16% estuvo por debajo de este valor (Tabla 1).

**Tabla 1. Características generales de la población.**

<b>Variable</b>	<b>Sub categoría</b>	<b>n (%)</b>	<b>MG (Rango)</b>
<b>Edad</b>	7 años	46 (21)	
	8 años	61 (29)	
	9 años	57 (27)	
	10 años	48 (23)	
<b>Género</b>	Masculino	106 (50)	
	Femenino	106 (50)	
<b>Obesidad</b>	Bajo peso	17 (10)	
	Peso saludable	122 (58)	
	Sobrepeso	35 (17)	
	Obesidad	38 (15)	
<b>Escuela</b>	Xalostoc	77 (39)	
	Jardines de Morelos	73 (35)	
	San Cristóbal	62 (26)	
<b>Niveles séricos de lípidos y lipoproteínas*</b>	<b>CT (mg/dl)</b>		154.083 (95- 259)
	CT <=170 mg/dl	150 (75)	142.488 (95 - 170)
	CT>170 mg/dl	50 (25)	188.866 (171 - 259)
	<b>HDL (mg/dl)</b>		58.805 (19.93.2)
	HDL>=35 mg/dl	168 (84)	50.892 (35.1- 93.2)
	HDL<35 mg/dl	32 (16)	30.450 (19- 34.9)
	<b>LDL (mg/dl)</b>		89.234 (38 - 215)
	LDL <=110 mg/dl	169 (84)	79.621 (38- 110)
	LDL>110 mg/dl	31 (16)	125.131 (110.1- 215)
	<b>TG (mg/dl)</b>		83.845 (29- 320)
	TG<=150 mg/dl	187 (94)	69.909 (29- 150)
	TG>150 mg/dl	13 (6)	197.946 (151- 320)

\* HDL- Lipoproteínas de Alta densidad. LDL- Lipoproteínas de baja densidad., CT- Colesterol Total., TG- Triglicéridos; MG: Media geométrica; IC: intervalo de confianza.

### 3.1.1 Asociaciones entre los parámetros lipídicos, IMC y Edad

En la tabla 2 se describe una correlación entre los diferentes parámetros medidos en el estudio, con edad e IMC. El colesterol total se asocia con la edad e IMC a mayor edad mayores niveles de colesterol ( $p=0.0315$ ) y al aumentar el índice de masa corporal también aumenta el nivel de colesterol ( $p=0.0034$ ). Para triglicéridos se tiene la misma asociación, con un mayor índice de masa corporal un nivel mayor de triglicéridos ( $p<0.01$ ), de misma manera, a mayor edad los niveles de triglicéridos aumentan ( $p=0.0548$ ), en cuanto a las lipoproteínas de baja densidad no hubo asociación con IMC y la edad ( $p=0.0140$ ,  $p=0.1281$  respectivamente) en cuanto a la circunferencia de la cadera la asociación entre edad e IMC fue significativa, a mayor edad e índice de masa corporal mayor es la medida de la cintura (ambos valores de  $p<0.01$ ), para cintura se tiene la misma asociación, aumento en el índice de masa corporal ( $p<0.01$ ) y a mayor edad ( $p<0.01$ ), las medidas de cinturas son más grandes.

**Tabla 2. Asociaciones entre los parámetros lipídicos, IMC y Edad**

Parámetro	Coeficiente de correlación (rho)	
	IMC (valor de p)	Edad (valor de p)*
<b>Colesterol total</b>	0.1886 (0.0034)	0.1389 (0.0315)
<b>Triglicéridos</b>	0.3820 (0.0000)	0.1242 ( 0.0548)
<b>LDL</b>	0.1588 (.0140)	0.0985 (0.1281)
<b>HDL</b>	0.1149 (0.0764)	0.1098 (0.0895)
<b>Circunferencia Cadera</b>	0.6396 (0.0000)	0.3841 (0.0000)
<b>Circunferencia Cintura</b>	0.7200 (0.0000)	0.2873 ( 0.0000)

\*Correlación de Pearson

### **3.1.2 Relación entre medidas antropométricas, lípidos y los hábitos alimenticios**

En la tabla 3, se describen las asociaciones que tienen algunos patrones de dieta con perfil de lípidos y medidas antropométricas de los niños participantes en el estudio. El consumo de comida como, pan dulce, salchichas y torta se asoció con el colesterol incrementando los niveles de este último ( $p=0.007$ ,  $p=0.046$ ,  $p=0.084$  respectivamente), no así para la carne de puerco, la comida chatarra (hamburguesas, hot-dog) y refresco. En cuanto a triglicéridos ningún tipo de comida se asocio con altos niveles de triglicéridos. Para las lipoproteínas de baja densidad, el pan dulce es el único que parece ser que se asocia con altos niveles de LDL ( $p=0.071$ ), para los demás tipos de comida no se presentó ninguna asociación. En tanto que las lipoproteínas de alta densidad hubo una asociación inversa con el consumo de torta y HDL ( $p=0.047$ ), para los otros tipo de comida no hubo ninguna asociación con respecto a las lipoproteínas.

Por otra parte, solo el consumo de torta se asoció con un incremento en el índice de masa corporal, el mismo tipo de alimento se asoció con un aumento en las medidas de cadera y de manera marginal con las medidas de la cintura, el consumo de torta se asoció con un incremento en el IMC-zscore, la misma asociación se presentó con el consumo de refresco; todas estas asociaciones fueron estadísticamente significativas ( $p<0.05$ ).

### **3.1.3 Actividad Física**

En la tabla 4, se muestran las asociaciones entre la actividad física y los parámetros medidos. La actividad física se clasificó de la siguiente manera; no hace actividad, actividad moderada (si hacia una sola actividad) y actividad intensa (si hacia dos o más actividades). El no hacer ningún tipo de actividad física se asoció con altos niveles de triglicéridos y de colesterol en la sangre ( $p=0.162$ ,  $p=0.038$  respectivamente). Para los demás parámetros no se mostró ninguna asociación significativa.

Por otra parte en la tabla 5 se evaluó sedentarismo clasificándolo conforme a las actividades que no implicaban esfuerzo (ver televisión, jugar videojuegos, estar en la computadora) que realizaba el niño; sin actividades, una actividad, dos actividades, tres

actividades, cuatro actividades. Las actividades no muestran asociación con ningún parámetro medido en el estudio ( $p > 0.05$ ).

**Tabla 3. Asociación entre los algunos tipos de comida y parámetros medidos**

Parámetro	N (%)		Valor de P*
	No comen	Comen	
<b>Colesterol total (mayor a 170 mg/d)*</b>			
Carne de puerco	26 (22.4)	33 (27.5)	0.367
Comida chatarra	36 (23.1)	23 (28.8)	0.341
Pan dulce	8 (12.5)	51 (29.7)	0.007
Salchichas	9(15.25)	50(28.25)	0.046
Tortas	4(12.5)	55(26.96)	0.084
Refresco	20(31.75)	39(22.67)	0.155
<b>Triglicéridos (mayor a 150 mg/d)</b>			
Carne de puerco	7 (6.03)	10 (8.33)	0.495
Comida chatarra	9 (5.8)	8 (10.0)	0.234
Pan dulce	4 (6.25)	13 (7.56)	1
Salchichas	7 (11.9)	10 (5.7)	0.11
Tortas	1(3.13)	16(7.84)	0.481
Refresco	7 (11.11)	10 (5.81)	0.165
<b>LDL (mayor a 110 mg/d)</b>			
Carne de puerco	16 (13.8)	23 (19.2)	0.267
Comida chatarra	27(17.3)	12(15.0)	0.651
Pan dulce	6 (9.4)	33 (19.2)	0.071
Salchichas	8 (13.6)	31(17.51)	0.479
Torta	3(9.38)	36(17.7)	0.312
Refresco	12(19.05)	27(15.7)	0.541

<b>HDL (menor a 40 mg/d)</b>			
Carne de puerco	22 (19.0)	16 (13.3)	0.239
Comida chatarra	29(18.6)	9(11.25)	0.146
Pan dulce	13 (34)	25 (66)	0.283
Salchichas	13(22.03)	25(14.12)	0.152
Torta	9 (28.13)	29 (14.22)	0.047
Refresco	7(11.11)	30(17.44)	0.238
<b>IMC (mediana)</b>			
Carne de puerco	17.2 (15.1-20.1)	16.5 (15-20.3)	0.514
Comida chatarra	16.9 (15.1-20)	16.5 (14.5-20.6)	0.581
Pan dulce	16.7 (15.1-21.3)	16.7 (15-20)	0.423
Salchichas	16.7 (15.1-20.9)	16.75 (15-20.05)	0.182
Torta	15.65 (14.9-17.4)	17.2 (15.1-20.7)	0.014
Refresco	16.3 (14.6- 19.5)	16.9 (15.1-20.9)	0.156
<b>Circunferencia Cadera (mediana)</b>			
Carne de puerco	71 (65-77)	68.5 (65-77)	0.359
Comida chatarra	70 (65-77)	69.5 (65-78.5)	0.560
Pan dulce	68 (65-80)	70 (65-76)	0.971
Salchichas	70 (65-76)	73 (64-82)	0.379
Torta	66 (64-74)	70 (65-78)	0.038
Refresco	70.5 (66-76)	70 (65-77)	0.511
<b>Circunferencia Cintura (mediana)</b>			
Carne de puerco	63 (58-72)	61.5 (57-70.5)	0.242
Comida chatarra	63 (58-71)	61 (57-70.5)	0.377
Pan dulce	62.5 (57-71)	62 (58-71)	0.764

Salchichas	64.5 (59-73)	62 (57-70)	0.276
Torta	60.5 (56-65)	63 (58-72)	0.107
Refresco	62.5 (58.5-69.5)	62 (57-72)	0.990
<b>IMC-zscore</b>			
Carne de puerco	0.285 (-0.57-1.35)	0.185 (-0.61-1.42)	0.763
Comida chatarra	0.3 (-0.57-1.36)	0.19 (-0.79-1.39)	0.599
Pan dulce	0.3 (-0.6-1.61)	0.25 (-0.61-1.3)	0.336
Salchichas	0.285 (-0.6-1.45)	0.23 (-0.6-1.35)	0.858
Torta	0.25 (-0.63-0.65)	0.32 (-0.58-1.44)	0.042
Refresco	0.305 (-1.17-1.035)	0.42 (-0.54-1.46)	0.010

\*valor de P calculado mediante  $\chi^2 < 0.05$

**Tabla 4. Asociaciones entre CT, TG, LDL, HDL, Circunferencia Cintura, Circunferencia Cadera y IMC-zscore y la intensidad de la actividad.**

Actividad Física	No actividad (%)	Actividad moderada (%)	Actividad intensa (%)	Valor de P*
<b>Colesterol total (&gt; 170 mg/d)</b>	37 (22.98)	6 (16.97)	17 (39.53)	0.038
<b>Triglicéridos (&gt;150 mg/d)</b>	11 (6.83)	5 (13.89)	1 (2.33)	0.162
<b>LDL (&gt;110 mg/d)</b>	28 (17.39)	5 (13.89)	8 (18.60)	0.873
<b>HDL (&gt;40 mg/d)</b>	24 (14.91)	7 (19.44)	7 (16.28)	0.749
<b>IMC (mediana)</b>	16.8 (15.1-20)	16.3 (14.8-20.9)	17.25 (14.9-20.45)	0.8612
<b>Circunferencia Cintura (mediana)</b>	62 (58-72)	61 (56-59)	63.5 (58-70)	0.4841
<b>Circunferencia Cadera (mediana)</b>	70 (65-77)	67.5 (63-81)	70 (65-79)	0.8971
<b>BMI-zscore (mediana)</b>	0.29 (-0.55-1.35)	-0.04 (-0.91-1.42)	0.59 (-0.56-1.5)	0.7252

\*valor de P calculado por prueba de  $\chi^2$  significativo cuando  $p < 0.05$

**Tabla 5. Asociaciones entre CT, TG, LDL, HDL, Circunferencia Cintura, Circunferencia Cadera y IMC-zcore y el número de actividades realizadas**

<b>SEDENTARISMO</b>	<b>0 (Sin actividades) (%)</b>	<b>Solo una actividad (%)</b>	<b>Dos actividades (%)</b>	<b>Tres actividades (%)</b>	<b>Cuatro actividades (%)</b>	<b>Valor de p*</b>
<b>Colesterol total (&gt;170 mg/d)</b>	9 (23.68)	16 (20.78)	20 (29.85)	10 (23.81)	5 (31.25)	0.741
<b>Triglicéridos (&gt;150 mg/d)</b>	2 (5.26)	9 (11.69)	5 (7.46)	1 (2.38)	0	0.256
<b>LDL (&gt; 110 mg/d)</b>	6 (15.79)	9 (11.69)	12 (17.91)	7 (16.67)	7 (43.75)	0.046
<b>HDL (&gt; 40 mg/d)</b>	6 (15.79)	13 (16.88)	10 (14.93)	8 (19.05)	1 (6.25)	0.821
<b>IMC (mediana)</b>	17.8 (14.9-18.8)	16.7 (15.05-21.75)	16.45 (14.9-19.3)	17.2 (15.2-22.4)	16.5 (15-19.4)	0.4233
<b>Cintura (mediana)</b>	64 (56-70)	63 (58-73)	62 (58-69)	65 (58-73)	61 (58-67)	0.9393
<b>Cadera (mediana)</b>	70 (59-74)	70 (65.5-80)	71 (65-77)	71 (65-78)	68 (64-72)	0.2519
<b>IMC-zscore (mediana)</b>	0.5 (-0.55 - 1.12)	0.27 (-0.6 - 1.61)	0.145 (-0.61 - 1.17)	0.485 (-0.42 - 1.78)	0.14 (-0.57 - 1.39)	0.7094

\*valor de P calculado mediante  $\chi^2$  significativo cuando  $p < 0.05$

### **3.2 Polimorfismos**

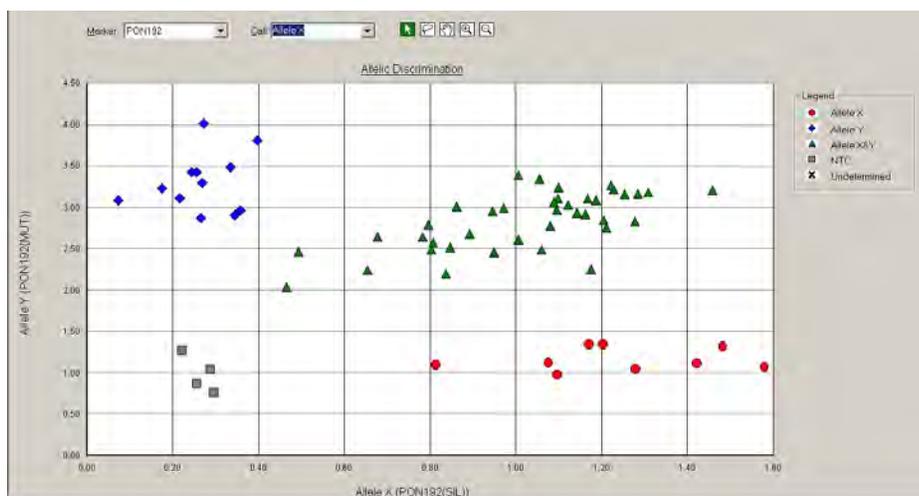
Considerando el total de niños (212), la frecuencia alélica obtenida para el polimorfismo rs9939609T>A fue de 0.172, 67% de los infantiles tuvieron el genotipo homocigoto (TT), el 32% presentó el genotipo heterocigoto (TA) y los individuos con genotipo homocigoto de la variante de riesgo (AA) solo representaron el 1% de la población total. En cuanto a la variante PON192R la frecuencia alélica fue de 0.537, el 17% de la población tuvo el genotipo homocigoto (QQ), el 58% presentaron el genotipo heterocigoto (QR) para los homocigotos con variante de riesgo (RR) se presentó en 25% de la población (Tabla 6).

**Tabla 6. Frecuencias alélicas y genotípicas de la población.**

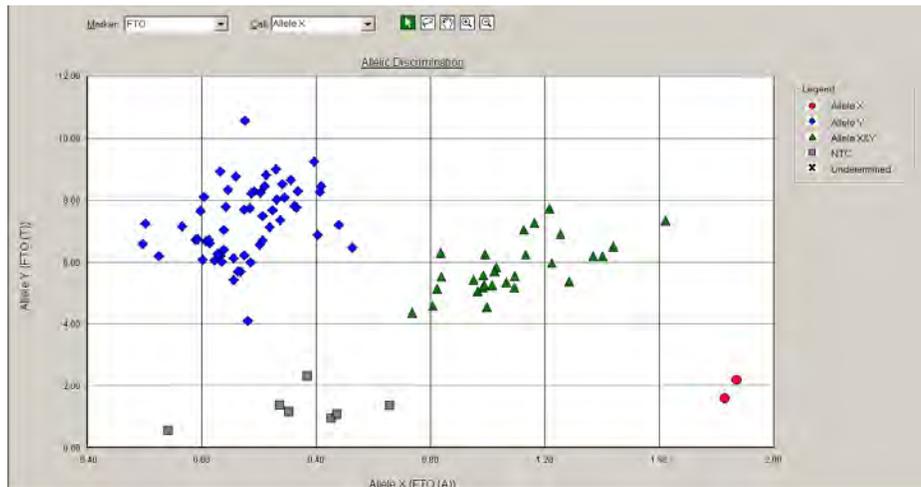
Variante	Frecuencia Alélica	Genotipo			Calculado o Esperado
		Porcentaje Homocigoto (%)	Porcentaje Heterocigoto (%)	Porcentaje Homocigoto Mutante (%)	
<b>Rs9939609T&gt;A</b>	0.172	67	32	1	28
<b>PON192R</b>	0.537	18	58	24	50

La genotipificación dentro de la población infantil estudiada se llevó a cabo por medio de PCR-RT, en las figuras 1 y 2 se muestra una imagen representativa de la distribución en los genotipos encontrados para ambas variantes PON192R y FTO rs9930609T>A respectivamente, los rombos en color azul representan a los individuos que tuvieron el genotipo homocigoto silvestre, los triángulos en color verde son los niños con el genotipo heterocigoto, los círculos en color rojo son los significan a la parte de la población estudiada que tiene el genotipo homocigoto de riesgo y los cuadros son indeterminados y/o controles.

**Figura 1. Imagen representativa de la distribución de los genotipos para PON1Q192R realizado en PCR-RT.**



**Figura 2. Imagen representativa de la distribución de los genotipos rs9939609T>A**



### 3.2.1 Obesidad y polimorfismos

La prevalencia de sobrepeso y obesidad, dentro de de los niños que portan la variante AT es mayor (18% y 21% respectivamente) que en los niños que tiene las variante TT (15% y 17% respectivamente), en cuanto a la variante AA solo uno dentro de los niños incluidos en nuestro estudio presentó el genotipo representando el 33% de los que tiene esa variante, sin embargo no hubo diferencias entre los grupos, obteniendo un valor de P de 0.844. Para la asociación entre las medias de IMC y las variantes estudiadas no hubo diferencias significativas ( $P=0.5984$ ) (Tabla 7).

**Tabla 7. Asociación de FTO con sobrepeso y obesidad.**

	TT	AT	AA	P*
<b>Peso normal</b>	85 (60)	35 (52)		
<b>Sobrepeso</b>	22 (15)	12 (18)	1 (33)	<b>0.844</b>
<b>Obesidad</b>	24 (17)	14 (21)		
<b>IMC</b>	18.00 <sup>▲</sup>	18.70 <sup>▲</sup>	17.46 <sup>▲</sup>	<b>0.5984</b>

\*valor de P calculado por medio de prueba exacta de Fisher

▲ Media geométrica

### **3.2.2 Perfil de lípidos y polimorfismos**

La variante QR estuvo presente en el 15% de todos los niños con valores bajos de HDL, el 17% (representado por solo 8 niños) tiene la variante RR y 6 niños (16%) presentó el genotipo homocigoto silvestre, las diferencias que hubo entre los grupos para HDL y la presencia de los polimorfismo no fue significativa (P=0.964). Con respecto a LDL 16% de los niños tuvieron la variante QQ, mientras que 15% presentaron la variante QR y el 14% tuvo la variante RR, no hubo diferencias significativas entre los grupos y las variantes (P=1.0)

Por otra parte, en el colesterol total (CT) el 24% de los niños presentó la variante QQ, 23% tuvo el genotipo heterocigoto (QR), la variante de riesgo (RR) se presentó en el 29% de la población, sin embargo no hubo diferencias significativas entre los grupos (P=0.692). En cuanto a triglicéridos (TG) ambas variantes QQ Y RR se encontró en 5% de la población, en tanto que la variante QR estuvo en 8% (Tabla 8).

**Tabla 8. Asociación de PON1Q192R con el perfil lipídico.**

	<b>QQ</b>	<b>QR</b>	<b>RR</b>	<b>*P</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>HDL&lt;35</b>	<b>6 (16)</b>	<b>18 (15)</b>	<b>8 (17)</b>	<b>0.964</b>
<b>LDL&gt;110</b>	<b>6 (16)</b>	<b>18 (15)</b>	<b>7 (14)</b>	<b>1.00</b>
<b>CT&gt;170</b>	<b>9 (24)</b>	<b>27 (23)</b>	<b>14 (29)</b>	<b>0.692</b>
<b>TG&gt;150</b>	<b>2 (5)</b>	<b>9 (8)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>0.793</b>

\* Valor de P calculado por medio de una prueba exacta de Fisher

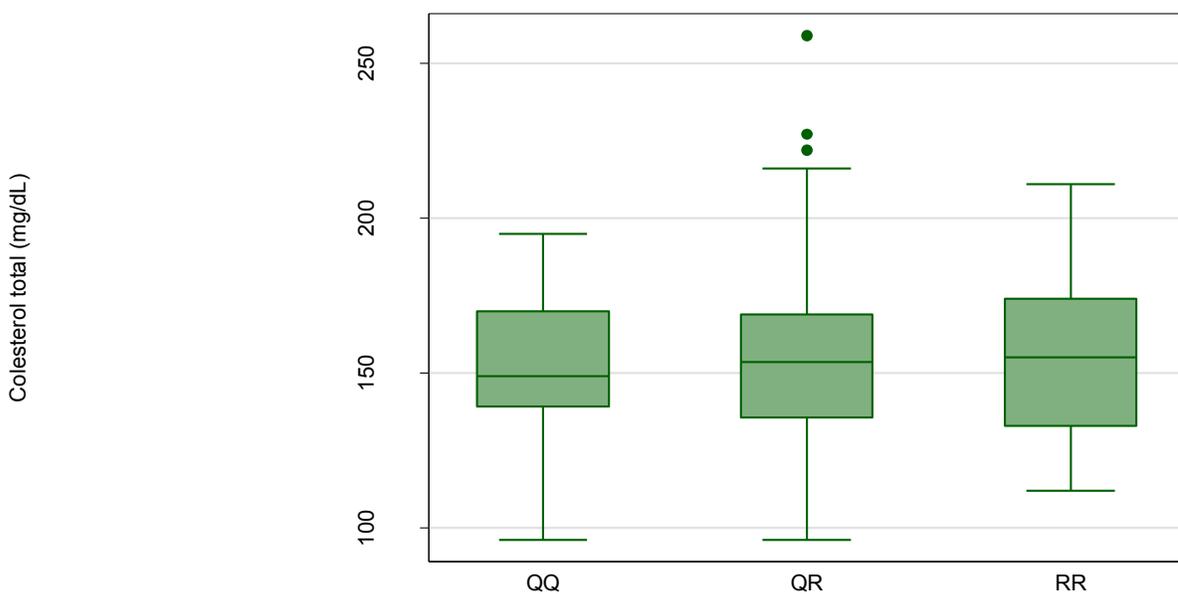
Las medias de los parámetros que se midieron (CT, HDL, LDL, TG) no fueron diferentes estadísticamente entre ninguna de las de las variantes que se determinaron en la población (QQ, QR y RR). (Tabla 9).

**Tabla 9. Relación entre las variantes polimórficas y la alteración del perfil lipídico.**

Parámetro	Variante	Media	Desviación estándar	P*
HDL	QQ	50.386	11.945	0.934
	QR	50.570	11.082	
	RR	51.051	10.292	
LDL	QQ	88.283	20.385	0.994
	QR	88.469	24.698	
	RR	88.493	19.557	
CT	QQ	152.783	23.382	0.830
	QR	153.112	28.160	
	RR	156.170	25.571	
TG	QQ	79.437	34.882	0.887
	QR	86.854	50.307	
	RR	83.097	37.062	

\*valor de P calculado con la prueba Kruskal-Wallis.

**Figura 3. Relación entre las variantes polimórficas y la alteración del perfil lipídico.**



### **3.2.3 Modelos de factores de riesgo para Colesterol, HDL, LDL por genotipo**

Una vez teniendo en cuenta los parámetros que daban una asociación significativa dentro de los efectuados en las tablas 3 y 4, se realizó una serie de modelos para cada uno: Colesterol, LDL, IMC y para la actividad con el IMC-zscore como los que se muestran en la tabla 5 asociándolos con posibles factores de riesgo entre ellos el consumo de torta (de un día hasta siete días a la semana), consumo de azúcar, de pan y de comida chatarra. Para los modelos de IMC e IMC-zscore, se tomó en cuenta la actividad física (si realizaban o no) y las horas dedicadas a actividades sedentarias. Solo para el modelo de IMC-zscore se tomó en cuenta el consumo de refresco.

Se generaron dos grupos uno con el estado de nutrición (incluye desnutrición, sobrepeso y obesidad) y otro donde solo se incluyeron a los que fueron diagnosticados como obesos (obesidad) y se asociaron con los parámetros que fueron estadísticamente significativos de la tabla 4 (comer torta, comer pan y sedentarismo) se hicieron dos análisis: uno que tuviera genotipo silvestre para ambos genes y otros con genotipo de riesgo también para ambos genes. Para ambos casos la asociación fue estadísticamente significativa. En el grupo de genotipo de riesgo y estado de nutrición comer torta y ser sedentario aumenta cinco y dos veces respectivamente el riesgo de ser obeso, en cambio los niños que fueron diagnosticados como obesos comer torta aumenta cuatro veces el riesgo de ser más obeso y el tener un estilo de vida sedentario aumenta 1.9 veces la probabilidad de ser obesos las asociaciones fueron estadísticamente significativas (Tabla 9).

Por otra parte, en la tabla 10 se muestran modelos realizados para colesterol y LDL como variables continuas con tipo de alimentación para dos grupos, uno formado por niños que tuvieron el genotipo silvestre para ambos genes y otro para los niños con al menos un alelo de riesgo en el genotipo. Para el colesterol comer torta ( $P=0.032$ ) aumenta los niveles al igual que comer pan ( $P=0.033$ ) y consumir comida chatarra (hamburguesas, hot dog) con un valor de  $P=0.04$ . En tanto que para LDL sólo hubo asociación al comer pan ( $P=0.086$ ) y comer torta ( $P=0.03$ ).

Por otra parte para los modelos de IMC e IMC-zscore además de hacer los modelos con los grupos antes mencionados también se hizo para el genotipo silvestre de PON1 y el genotipo silvestre de FTO, y otro grupo donde al menos se tuviera un alelo de riesgo. Para el IMC se asoció con un consumo de torta para el genotipo silvestre para ambos genes ( $P=0.007$ ) y para el genotipo silvestre para PON1 (QQ) con un valor de  $P=0.022$  y con el genotipo silvestre de FTO (TT)  $P=0.002$ , el tener actividad sedentaria incrementa el riesgo, sí al menos se tiene un alelo de riesgo para el gen FTO ( $P=0.057$ ). En el caso de IMC-zscore el consumir torta ( $P=0.010$ ) y tener al menos una variante de riesgo se asoció con el consumo de refresco ( $P=0.013$ ) y el no hacer actividad se asoció con el tener al menos un alelo de riesgo para PON1 ( $P=0.048$ )

**Tabla 9. Asociación del grado de obesidad y obesidad con los genotipos silvestres para ambos genes y el genotipo de riesgo para ambos genes\***

Estado de nutrición	Genotipo Silvestre para PON1 (QQ) y FTO (TT)		Genotipo de riesgo para PON1 (QR, RR) y FTO (TA, AA)	
	OR (IC)	Valor de P	OR (IC)	Valor de P
<b>Come torta más de 4 días</b>	5.57 (-0.29 - 3.73)	0.094	5.65 (0.354 - 3.108)	0.014
<b>Come pan</b>	2.11 (-1.60 - 3.09)	0.533	2.92 (-0.619 2.759)	0.214
<b>Sedentarismo</b>	0.64 (-1.21 - 0.32)	0.251	2.31 (0.172 -1.506)	0.014
<b>Obesidad</b>				
<b>Come torta más de 4 días</b>	5.57 (-0.29 - 3.73)	0.094	4.02 (0.169 -2.611)	0.026
<b>Come pan</b>	2.11 (-1.60 - 3.09)	0.533	2.14 (-0.860 2.381)	0.358
<b>Sedentarismo</b>	0.64 (-1.21 - 0.32)	0.251	1.97 (0.085 -1.273)	0.025

\*análisis de regresión logística

**Tabla 10. Factores de riesgo para Colesterol, HDL, LDL y Triglicéridos por grupo de riesgo en relación al genotipo.**

	Genotipo Silvestre para PON1 (QQ) y FTO (TT)		Genotipo de riesgo para PON1 (QR, RR) y FTO (TA, AA)		PON 1 (QQ)	FTO (TT)	PON1 (QR, RR)	FTO (TA, AA)
	Coefficiente	Valor de P*	Coefficiente	Valor de P*				
<b>Colesterol</b>								
1 vez/día come torta	0.17	0.434	-0.02	0.820				
2-3 veces/día come torta	-0.02	0.848	0.14	0.032				
5-6 veces/día come torta	-0.01	0.944	1.13	0.061				
mas de 7veces/día come torta	0.10	0.678	0.09	0.189				
Pan (come/no come)	0.07	0.612	0.10	0.033				
consume azúcar	0.07	0.435	0.09	0.040				
Consume comida chatarra	0.05	0.549	0.06	0.110				
	Genotipo Silvestre para PON1 (QQ) y FTO (TT)		Genotipo de riesgo para PON1 (QR, RR) y FTO (TA, AA)					
<b>LDL</b>								
1 vez/día come torta	0.40	0.174	0.01	0.924				
2-3 veces/día come torta	0.01	0.952	0.23	0.052				
5-6 veces/día come torta	0.12	0.479	0.23	0.030				

mas de 7veces/día come torta	0.07	0.825	0.20	0.111				
Pan (come/no come)	0.03	0.851	0.15	0.086				
consume azúcar	0.12	0.312	0.06	0.403				
Consume comida chatarra	0.15	0.237	0.06	0.423				
	<b>Genotipo Silvestre para PON1 (QQ) y FTO (TT)</b>		<b>Genotipo de riesgo para PON1 (QR, RR) y FTO (TA, AA)</b>		<b>PON 1 (QQ)</b>	<b>FTO (TT)</b>	<b>PON1 (QR, RR)</b>	<b>FTO (TA, AA)</b>
<b>IMC</b>	<b>Coficiente</b>	<b>Valor de P*</b>	<b>Coficiente</b>	<b>Valor de P*</b>	<b>Valor de P*</b>		<b>Valor de P*</b>	
1 vez/día come torta	1.21	0.832	-0.18	0.946	0.283	0.214	0.304	0.534
2-3 veces/día come torta	0.05	0.988	2.17	0.323	0.261	0.184	0.057	0.106
5-6 veces/día come torta	5.42	0.103	3.30	0.105	0.155	0.201	0.100	0.066
mas de 7veces/día come torta	13.50	0.007	-0.52	0.838	0.022	0.002	0.117	0.930
Pan (come/no come)	2.95	0.319	1.72	0.308				
consume azúcar	2.35	0.306	-1.15	0.445				
Consume comida chatarra	4.51	0.072	-0.65	0.644				
Actividad sedentaria					0.743	0.181	0.893	0.057

Actividad e IMC z-score	Genotipo Silvestre para PON1 (QQ) y FTO (TT)		Genotipo de riesgo para PON1 (QR, RR) y FTO (TA, AA)		PON1 (QQ)	FTO (TT)	PON1 (QR, RR)	FTO (TA,AA)
	Coefficiente	Valor de P*	Coefficiente	Valor de P*	Valor de P*		Valor de P*	
1 vez/día	1.15	0.353	-1.412	0.10	0.075		0.489	
2-3 veces/día	0.84	0.245	-.559	0.41	0.091		0.397	
5-6 veces/día	1.95	0.010	.166	0.78	0.025		0.287	
mas de 7veces/día	2.10	0.042	1.670	0.03	0.074		0.772	
Realiza actividad					0.429	0.714	0.905	0.405
No hace actividad					0.314	0.118	0.048	0.39
Consume refresco						0.153		0.013

\* Análisis de regresión, p significativo cuando es <0.05 obtenido

## **4. Discusión**

### **4.1 Prevalencia de Obesidad.**

La frecuencia de obesidad y sobrepeso en la población de niños participantes fue de 32%, similar a la reportada en la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) para el Estado de México llevada a cabo en 2006, lo que sugiere una frecuencia alta ya que sobrepasa la media nacional que es de 26% también reportada en ENSANUT, sin embargo una prevalencia apenas mayor (36%) se presentó en una población de niños chinos (Hongyun et al., 2010), pero no está por encima de la prevalencia que se observó en una población infantil de seis a doce años en Ensenada Baja California, México, la cual fue de 45% (Barcardí-Gascon et al., 2007) rebasando la media que se tenía para el estado en 2006 registrada por ENSANUT la cual era de 41%, demostrado que los índices más altos están en el norte del país, especialmente en los lugares más cercanos a la frontera con E.U.A (del Río-Navarro et al., 2004). Considerado que la obesidad es la quinta causa de muerte en el mundo, causando la muerte alrededor de 2.8 millones de personas en el mundo (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>), y a raíz de que la obesidad está creciendo entre los niños, se debe tener en cuenta que si un niño es obeso a los seis años de edad, la probabilidad de que se convierta en obeso adulto es 50% y si en la adolescencia se padece de obesidad, la probabilidad de que llegue a ser un adulto obeso se eleva a un 70% (Del Río-Navarro et al., 2004).

Estos resultados representa un gran problema, ya que aumentan el riesgo entre los niños, adolescentes y adultos de mortalidad y de desarrollar múltiples enfermedades, especialmente las enfermedades coronarias y diabetes tipo 2 (Barquera et al., 2010).

### **4.2 Perfil Lipídico**

El factor de riesgo con un mayor porcentaje, alcanzando el 25% de los niños fue la hipercolesterolemia, muy por encima de la prevalencia de 9% que Lerma et al., en

1993 observo en niños y adolescentes de 1 a 19 años y al 7% que se presentó en japoneses. Sin embargo es ligeramente mayor que la que se reporta como nacional (23.6%), pero está muy por debajo a la que se reporta en algunas comunidades del Estado de México (35%) para mayores de 20 años, y a la que se reporta en E.U.A (39%) (Martínez-Hernández et al., 2006). La frecuencia de niños que tuvieron niveles menores a 35 mg/dl en HDL, fue de 16%, apenas por arriba del 15.7% que reporta Salazar-Vázquez et al., en 2005, en una población de niños y adolescentes de 10 a 15 años de edad, en cambio en una población adulta (de 20 a 60 años) el porcentaje de la población, que presento niveles bajos de HDL alcanzó el 64.7% y el 60.5% en otro población del mismo rango de edades (Aguilar-Salinas et al., 2010; Barquera et al., 2007), para las LDL se tuvo que el 16% de los niños pasaron el nivel límite para este parámetro, pero en adultos el valor es mucho más alto, alcanzando un 47% de la población (Aguilar-Salinas et al., 2010), sin embargo en adolescentes del Estado de Jalisco, el valor está por debajo de los valores anteriores, presentándose en el 9.4% de los individuos (Ramírez-López et al., 2003). La hipertrigliceridemia alcanzó un 6% de los niños participantes, este valor es inferior a la que se ha reportado en diferentes estudios en poblaciones de adolescentes y adultos 9.5%,14.5%, 46% 63.6% en México (Moran et al., 2004; Salazar-Vásquez et al., 2005; Aguilar-Salinas 2010; Martínez-Hernández et al., 2006).

Las variaciones en el perfil lipídico están presentes en todo el país, ya que se han reportado diferencias entre las distintas zonas geográficas del territorio (Moran et al 2000), estudios han demostrado que en niños de un año de edad se ven niveles altos de colesterol, manteniéndose en la adolescencia y aun siendo adultos (Lerman et al 1993). Sin embargo son pocos los estudios que se han realizado, tratando de establecer valores de referencia para el perfil lipídico entre las diferentes poblaciones. (Ramírez-López et al., 2003; Moran et al., 2000; Chen et al., 2000). Con la falta de estudios, las diferencias en los niveles de proteínas séricas, se pudiera estar atribuyendo a factores ambientales o principalmente a la presencia de inadecuados hábitos de alimentación ampliamente difundidos en todo el país en adultos y niños, la dieta juega un papel muy importante en la

modulación del perfil lipídico de la población en general, porque se ha observado que una alta ingesta alta de colesterol se ve reflejado en una alta prevalencia de hipercolesterolemia y de enfermedades cardiacas, otro factor de las diferencias es la edad, ya que a una edad más grande los niveles aumentan por la disminución de la actividad de LDL, (Posadas-Romero et al., 1995).

### **4.3 Frecuencias Alelicas.**

En la Tabla 11 se presentan las frecuencias alélicas observadas en diferentes poblaciones y se comparan con las que se observaron en el presente estudio para cada polimorfismo. Para el caso del polimorfismo FTO rs9939609A>T la frecuencia que se observó en la población fue de 0.17 sin haber diferencias significativas en población adulta mexicana (0.20) y en una población caucásica adulta (0.14), sin embargo en otra población caucásica se observó una frecuencia de 0.39 y en niños chinos se observó una frecuencia de 0.12, estas dos siendo diferentes significativamente de la que se encontró en este estudio ( $p < 0.05$ ). Se ha reportado que la variante rs9939609 se asocia con obesidad en niños y adultos, en adolescentes, 26% de los que eran obesos presentaron la variante de riesgo (AA) y en los adolescentes sanos solo estuvo presente en 17%, también se ha reportado que las personas que tienen el genotipo homocigoto para la variante de riesgo tienen valores más altos de peso corporal, circunferencia de cintura, cadera e IMC (Wisniewski et al., 2009; Mangge et al., 2011). En población mexicana son nulos los estudios que se han realizado en población infantil para este polimorfismo, pero en población adulta se encontró una asociación con los sujetos obesos mórbidos y la variante de riesgo (Villalobos-Comparán, 2008) por lo anterior se consideró de gran importancia conocer la frecuencia con la que se presenta el polimorfismo en una población infantil, lo que ayudaría a disminuir la prevalencia y los problemas que son consecuencia de la obesidad (diabetes, presión arterial alta, dislipidemias, problemas cardiacos entre otros), previniéndola desde una edad temprana que puede resultar benéfico, ya que disminuiría las probabilidades de que un niño fuera un adolescente obeso y/o un adulto obeso.

Para el polimorfismo PON1Q192R se observó una frecuencia de 0.53, siendo un poco mayor a la observada en una población mexicana (0.49) y menor que una población mexicana de descendencia maya (0.56), pero en adultos tunecinos se observó una frecuencia de 0.38 y en una población española la frecuencia que se observó fue de 0.30 éstas dos últimas teniendo diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) con la observada en este estudio. Muchos estudios han demostrado que la arterosclerosis es una enfermedad que puede iniciar en la infancia, con la oxidación de LDL y una baja concentración de HDL, estas últimas asociadas a PON1 se encargan de prevenir la oxidación de LDL que son uno de los procesos iniciales de la arterosclerosis (American Diabetes Association 2003). Se ha comprobado que la variante 192Q es más eficiente en metabolizar LDL oxidadas que 192R, esto puede estar explicado con los resultados encontrados en otro estudio donde los sujetos homocigotos para la variante de riesgo (RR) tienen menores niveles de HDL que los sujetos que son homocigotos (QQ) y heterocigotos (QR) para esta variante de PON1 (Gamboa et al., 2006; Rojas-García et al., 2005). Dada la importancia que tiene la variación del perfil lipídico en la salud, ya que pueden llevar a dislipidemias, arterosclerosis o enfermedades coronarias y la genética puede hacer susceptible a estas enfermedades, por lo que se estudio la variante PON1Q192R, para establecer un antecedente en poblaciones mexicanas infantiles sobre la frecuencia. La detección de la variante podría llevar a una disminución en el padecimiento de enfermedades y/o al control de las mismas.

**Tabla 11. Frecuencias alélicas de los polimorfismos FTO rs9939609A>T y PON1Q192R en diferentes poblaciones.**

Polimorfismo	Población	Frecuencia alélica	Referencia
<b>FTO rs9939609A&gt;T</b>	Mexicana-mestiza adulta	0.20	Villalobos-Comparan <i>et al.</i> , 2008
	China	0.12*	Fang <i>et al.</i> , 2010
	Caucásica	0.39*	Hunt <i>et al.</i> , 2008
	Caucásica	0.14	Wardle <i>et al.</i> , 2008
	Mexicana-mestiza infantil	0.17	Presente estudio
<b>PON1Q192R</b>	Mexicana-Maya	0.56	Pérez-Herrera <i>et al.</i> , 2008
	Española	0.30*	Senti <i>et al.</i> , 2000
	Mexicana-mestiza adulta	0.49	Rojas-Garcia <i>et al.</i> , 2005
	Tunecina	0.38*	Kellel <i>et al.</i> , 2010
	Mexicana-mestiza adulta	0.53	Presente estudio

\*Frecuencias alélicas con diferencia significativa respecto a las observadas en este estudio en base a prueba de  $\chi^2$  ( $p < 0.05$ )

#### **4.4 Asociación de FTO rs9939609T>A con sobrepeso y obesidad**

En el presente estudio la asociación de FTO con el sobrepeso, la obesidad y el IMC resultó ser no significativa dentro de la población infantil del Estado de México, contrario a diversos estudios en poblaciones infantiles y adolescentes de origen Asiático y Europeos que muestran una fuerte asociación del gen FTO con obesidad, sobrepeso e IMC (Fang *et al.*, 2010; Xi *et al.*, 2010; Okuda *et al.*, 2011;

Dina et al., 2007). Sin embargo hay estudios que concuerdan con este estudio, al no encontrar asociación con el gen FTO y la obesidad (Ohaski et al 2007, Müller et al., 2008; Li et al., 2008). Son diversas las explicaciones para las diferencias entre los resultados de los muchos estudios en poblaciones, pueden estar relacionadas con la genética, el ambiente, la actividad física de las personas. Según Andreasen en 2008 un alto nivel de actividad física disminuye los efectos de FTO (rs9939609T>A) en el IMC, sin embargo hay estudios que demuestran lo contrario, como en una población de niños finlandeses donde la actividad física al aire libre no muestra ninguna interacción con el gen FTO, y la edad pareciera ser determinante para observar los efectos del alelo de riesgo, pues en niños mayores de 7 años de edad se ve una correlación entre la actividad y el polimorfismo (Hakanen et al 2009). Otra posible hipótesis de encontrar o no asociación entre IMC y FTO, se atribuye a la genética de los individuos, ya que una baja frecuencia del alelo de riesgo dentro de la población, no sería suficiente para observar una correlación clara (Xi et al., 2010) ya que la expresión del gen puede variar debido a las diferencias en el ambiente para estudiar los efectos de FTO, y esa susceptibilidad del gen en la expresión puede que actué como una respuesta, una modificación a factores tales como el estrés o al ambiente o bien hacia la actividad física (Jacobsson et al., 2009). Además se debe tener en cuenta que también pueden influir las características de la población, como edad, origen étnico o el ambiente al que están expuestos (Liu et al., 2010).

A pesar de no encontrar correlación directa en el presente estudio entre el polimorfismo para FTO y el IMC, el padecimiento de sobrepeso y obesidad, sí hubo una correlación con el consumo de alimentos chatarra como son el consumo de torta, consumo de refresco y no hacer actividad física y el genotipo de riesgo, lo que en algún momento predispone a los niños a desarrollar sobrepeso y más adelante obesidad, esto puede deberse a las diferentes respuestas en el apetito ya que se ha visto que niños que tienen el genotipo AA su respuesta de saciedad es menos, que en los que tienen el genotipo TT, lo que sugiere que FTO tiene un control en el apetito (Wardle et al., 2008). En hombres obesos se ha visto que comen en exceso en comparación con un grupo de hombres delgados, llegando a

proponer que los individuos con obesidad son menos sensibles a las señales de saciedad, este comportamiento se ha visto que también se ha visto que se presenta en niños con obesidad (Schachter, 1968; Jansen et al., 2003). Lo que podría llevar a pensar, que hay varias conductas que son heredables, entre ellas la conducta alimenticia y la respuesta de saciedad (Carnell et al., 2008). Por lo que las diferencias de cada individuo a la susceptibilidad a enfermedades son importantes, en este caso la obesidad ya que pueden ser determinadas, una parte por las variantes genéticas que están influyendo en la capacidad de responder a la saciedad cuando se ingieren alimentos, lo que llevaría a comer de manera excesiva (Wardle et al., 2008).

Pero el mecanismo biológico de cómo FTO influye en la obesidad aun es desconocido, pero está claro que se expresa en pituitaria, hígado y principalmente en el hipotálamo, un área que se ha sugerido que juega un papel importante en la regulación del apetito y algunos estudios reportan que en la regulación de la homeostasis de la energía, lo anterior puede explicarse con lo que se observa en ratones deficientes de FTO, son delgados a causa de un aumento en el gasto energético, a pesar de una disminución en la actividad locomotora e hiperfagia (aumento en la sensación de apetito) (Hinoda et al., 2011; Fischer et al., 2009).

#### **4.5 Asociación de PON1Q192R con el perfil lipídico.**

Numerosos trabajos han estudiado el rol que desempeñan los polimorfismos del gen PON1 (PON1Q192R y PON1M55L) indicando que afecta la actividad de la enzima, sin embargo el rol que tienen en la susceptibilidad hacia enfermedades (cardíacas, arterosclerosis, variaciones en el perfil lipídico, entre otras) aun no está del todo claro. Anteriormente la atención se enfocó en el papel que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) tenían en el transporte reverso de colesterol, pero recientemente se sugieren varios mecanismos de cómo las lipoproteínas de alta densidad protegen contra la oxidación de LDL que se considera como principio de la arterosclerosis, uno de ellos es por medio de la enzima PON1 que se une a HDL. Estudios han reportado que personas que tienen el genotipo QQ son más eficientes en hidrolizar los lípidos peroxidados en las lipoproteínas de

baja densidad que personas con genotipo RR (Mackanness et al., 1993; 2003). Pérez-Herrera et al., (2008) realizó un estudio en adultos mexicanos con descendencia maya en el sureste de México, observando una asociación entre PON1Q192R y los niveles de HDL-C. Los sujetos con el genotipo RR presentaron bajos niveles de HDL-C y altos niveles de triglicéridos, en comparación con los sujetos de genotipo QQ y QR. Estos resultados coinciden con lo que Mackanness et al., (1998) mostró en una población adulta (22 a 60 años de edad), donde los sujetos homocigotos para QQ son más eficientes en proteger contra la oxidación de LDL que los individuos homocigotos para la variante de riesgo RR. Resultados similares presentó Ombres et al., (1998) donde los individuos homocigotos QQ se encuentran reducida la concentración de Triglicéridos y ApoB y un aumento de la concentración de ApoA1 que en los sujetos con el genotipo RR. En una población de Belfast, Irlanda encontraron que al tener la variante de riesgo, tienen tres veces más probabilidades de tener enfermedades coronarias que los de una población de Toulouse, además la concentración de la enzima PON1 fue significativamente menor en la población de Belfast que en la de Toulouse (Costa et al., 2005).

Aunque en el presente estudio, no se encontró asociación directa entre el polimorfismo PON1Q192R y cambios en los niveles de lípidos sanguíneos, sí se observaron diferencias en los efectos de la dieta y otros factores como actividad física y sedentarismo sobre los parámetros séricos lipídicos. Esto nos lleva a concluir que efectivamente con la presencia del polimorfismo RR el metabolismo se hace menos eficiente, lo que lleva a pensar que en personas sanas, es más alta la capacidad que tienen de regular los niveles de oxidación de LDL que en personas obesas, por lo tanto tienen menos riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas al estrés oxidativo. Lo anterior explicaría por qué es frecuente encontrar la relación entre el polimorfismo Q192R con enfermedades coronarias, una patología frecuente en la obesidad (Mackanness et al., 1993; 2003; Pérez-Herrera et al., 2008; Salazar-Martínez, 2011).

## **5. Conclusiones y sugerencias.**

A pesar de no haber asociación directa entre los polimorfismos de riesgo y el padecimiento de obesidad o sobrepeso y modificaciones en el perfil lipídico, el tener al menos un alelo de riesgo, si aumenta la probabilidad de padecer alguno de los problemas relacionados y pone en riesgo a la población en un futuro, si los hábitos alimenticios y el estilo de vida que llevan hasta ahora sigue predominando en la vida diaria del niño en la adolescencia y en la edad adulta desarrollara complicaciones. También hay que tomar en cuenta que una de las limitaciones de este trabajo fue el tamaño de población por lo que un aumento en el número posiblemente dejaría ver una relación entre las enfermedades y los polimorfismo, otra limitación es la clasificación de la actividad física, porque no se conto con un método adecuado para clasificarla entre los niños que realizaban algún tipo de ejercicio, la ayuda de un método avalado para hacerlo, será de gran ayuda para también encontrar una asociación con los polimorfismo y los parámetros medidos.

## 6. Referencias

- American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. 2003. *Diabetes Care* 26:7; 2194-2197.
- Andrasen C, Stender-Petersen K, Mogensen M, Torekov S, Wegner L. Lox physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*. 2008. 57. 95-101.
- Aradillas C, Tenorio E, Flores J, De la Cruz E, Calderon J, et al. Valores de referencia de insulina en jóvenes de 16 a 18 años de edad en la ciudad de San Luis Potosí. *Bioquímica*. 2003, 28(2); 9-13.
- Al-Isa A, Campbell J, Desapriya E. Factors associated with overweight and obesity among kuwaití elementary male school children aged 6-10 years. *International Journal of Pediatrics*. 2010,2010(6):1-6
- Aviram M., Rosenblat M., Bisgair C., Newton R., Primo-Parmo L., La Du B. Paraxonase Inhibits High-density Lipoprotein Oxidation and preserves its functions. *The American Society for Clinical Investgation, Inc.* 1998. 101: 1581-1590.
- Barquera S, Campirano F, Bovencchio A, Hernandez L, Rivera J, Popkin B. Caloric beverage consumption patterns in Mexican children. *Nutrition Journal*. 2010 9(47):1-10
- Barquera S., Campos-Nonato I., Rojas R., Rivera J. Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Gaceta medica de México*. 2010; 146:397-407.
- Carnell S., Haworth C., Plomin R., Wardle J. Genetic influence on appetite in children. *International journal of obesity*. 2008, 32; 1468-1473.
- Costa L., Vitalone A. Cole T., Furlong C. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology*. 2005. 69: 541-550.
- Dina C., Meyre D., Gallina S., Durand E., Koner A. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics*. 2007. 39(6):724-726
- Deckelbaum R y Williams L. Childhood obesity: The health issue. *Obesity Research*. 2001. 9:239-243

- Draganov D y La Du B. Pharmacogenetics of paraoxonase: a brief review. Archives of Pharmacology. 2004. 369:78-88.
- Durrington P.N, Mackness B y Mackness M.I. Paraoxonase and Atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2001, 21:473-480.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- Elizondo-Montemayor L., Serrano-González M., Ugalde-Casas P., Cuello-García C., Borbolla-Escoboza J. Metabolic Syndrome risk factors among a sample of overweight and obese Mexican children. The Journal of Clinical Hypertension. 2010. 12(5): 380-387
- Fang H., Li Y., Du S., Hu X., Zhang Q., Liu A., Ma G. Variante rs9939609 in the *FTO* gene is associated with body mass index among Chinese children. BMC medical genetics. 2010.11:136, 1-7
- Fawcett K y Barroso I. The genetics of obesity: *FTO* leads the way. Trends in Genetics. 2010. 26(6):266-274.
- Ferreti G, Bacchetti C, Moroni S, Savino A, Liuzzi F, Balzola F y Bicchiega V. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: A comparison between healthy and obese females. Journal of clinical Endocrinology Metabolism 2005. 90(3):1728-1733.
- Fischer J., Koch L., Emmerling C., Vierkotten J., Peters T., et al. Inactivation of *FTO* protects from obesity. Nature. 2009: 458; 894-899.
- Frayling T, Timpson N, Weedon M, Zeggini E, Freathy R, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with Body Mass Index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007. 316: 889-894.
- Gamboa R., Zamora J., Rodríguez-Pérez J., Fragoso J., Cardoso G., et al. Distribution of paraoxonase PON1 gene polymorphisms in Mexican populations. Its role in the lipid profile.2006. Experimental and Molecular Pathology, 80, 85-90.

- Gerken T., Girard C., Yi Chun L., Webby C., Saudek V., et al. The Obesity-Associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*. 2007. 318(5855):1469-1477.
- Goran MI. Metabolic precursors and effects of obesity in children: a decade progress, 1990-1999. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001. 73:158-171.
- Gupta N, Gill K y Singh S. Paraoxonase: structure, gene polymorphism and role in coronary artery disease. *Indian Journal Medical Research* 2009;130 361-368.
- Hakanen M, Olli T, Lehtimäki T, Peltonen N, Pahkala K. FTO genotype is associated with BMI after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity. *Journal clinical endocrinology metab*. 2009, 94(4): 1281-1287.
- Hill J y Peters J. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*. 1998. 280 (1371), 1371-1374.
- Hionda O., Okayama Y., Suehiro N., Shirabe Y., Sasaki S., et al. Association between the FTO gene in overweight in japanese children and adolescents. 2011. *Pedriatic Diabetes*: 12; 494-500
- Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). Obesidad infantil. *Boletín de Practica Médica Efectiva*. 2006
- Kallel A., Sedri Y., Sbai H., Mourali S., Feki E., et al. The paraoxanase L55M and Q192R gene polymorphisms and myocardial infarction in a Tunisian population. 2010, 1-4.
- James R y Deakin S. The importance of High-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability and activity. *Free radical biology y medicine*. 2004. 37:1986-1994.
- Jansen A., Theunissen N., Slechten K., Nederkoorn C., Boon B., Mulkens S., Roefs A. Overweight children overeate after exposure to food cues. 2003. *Eat Behaviors*, 4 (2): 197-2009.
- Kopleman P. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635-643.
- Larder R., Cheung M., Tung L., Yeo G., Coll A. Where to go with FTO? *Trends in endocrinology and metabolism*. 2011; 22(2), 53-59

- Liu G, Zhu H, Lagou V, Gutin B, Stallmann-Jorgensen S. FTO variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European-and African- American youth. *Medical Genetics*. 2010. 11:57.
- Loos R y Bouchard C. *FTO*: The first gene contributing to common forms of human obesity. *Journal compilation* 2008; 9:246-250.
- Loobstein T., Baur L., Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *The international Association for the study of obesity* 2004:485.
- Mackness B., Durrington P y Mackness M. Human serum Paraoxonase. *General Pharmacology*.1998, 31(3) 329-336.
- Mackness B, Mackness MI, Arrol S. Effect of human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density oxidative modification. *FEBS Lett* 1998;423:57
- Mackness B, Mackness MI, Arrol S., Turkie W., Durrington P. Effect of molecular polymorphism of human serum paraoxonase (PON1) of the rate of hydrolysis of paraoxon. *British Journal of Pharmacology*. 1993: 122; 265-268.
- Mackness B., Durrington P., McElduff P., Yarnell J., Azam N., et, al. Low Paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly prospective study. *Journal of the American Heart Association*. 2003;107:2775-2779
- Mc Pherson. Genetic contributors to obesity. *Canadian Journal Cardiology*. 2007, 23; 23-27
- Mangge H., Renner W., Almer G., Weghuber D., Moller R., Horejsi R., Rs9939609 variant of the Fat Mass and Obesity-Associated gene and trunk obesity in adolescents. *Journal Obesity*, 2011, 2011; 1-4
- Mitchell J., Church S., Rankien T., Earnest C., Sui X., Blair S. FTO nenotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise. *Obesity*. 2010 18(3), 641-643
- Ombres D, Pannitteri G, Montali A, Candeloro A, Seccareccia F, et al. The Gln-Arg192 polymorphism of human paraoxonase gene is not associated with coronary artery disease in Italian patients.1998. *Arterioscler, Thrombosis, and Vesicular Biology*. 18:1611-1616

- Otocka-Kmiecik A y Orłowska-Majdak M. The role of genetic (PON1 polymorphism) and environmental factors, especially physical activity, in antioxidant function of paraoxonase. *Postępy Higieny i Medycyny* 2009; 63:668-677.
- Paracchini V, Pedotti P, y Taioli. Genetics of Leptin and obesity: A huge review. *American Journal of epidemiology*. 2005; 162:101-114.
- Perez-Herrera N, May-Pech C, Hernandez-Ochoa I, Castro-Mañe J, Rojas Garcia E, Borja-Aburto V, Castillo-Burguete T y Quintanilla-Vega B. PON1Q192R polymorphism is associated whit lipid profile in Mexican men with Mayan ascendancy. *Experimental and molecular pathology* 2008; 85:129-134.
- Pérusse L y Bouchard C. Gene-diet interactions in obesity. *American Journal Clinical Nutrition*. 2000;72(5):1285-1290
- Raj M y Kumar K. Obesity in children and adolescents. *Indian Journal. Medical Research*. 2010, 132(5): 598-607
- Reilly J. Obesity in childhood and adolescents: evidence based clinical and public health perspectives. *Postgraduate Medical Journal*. 2006 82(969): 429-437
- Rendo T., Morales A., Del Moral A. Effects of the gene FTO on lifestyle intervention studies children. *Obesity facts*. 2009; 2: 393-399
- Rojas-Garcia A., Solis-Heredia M., Piña-Guzman B., Vega L., Carrillo-Lopez L., Quintanilla-Vega B. Genetic polymorphism and activity of PON1 in a Mexican population.2005. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 205; 282-289.
- Rodríguez-Fontal M, Rondon-Espin A. Hipercolesterolemia en la población adolescente. *RFM Caracas*. 2000: 23(1), 469-798.
- Romao I y Roth J. Genetic and Environmental Interactions in obesity and type 2 diabetes. *Journal American Diabetic Association*. 2008; 108(4):24-28.
- Rubenstein H. Obesity: A modern epidemic. *Transactions of Americans clinical and climatological association*. 2005. 116: 103-113.
- Sanghera D, Saha N, Kamboh M. The codon 55 polymorphism in the paraoxonase 1 gene is not associated with the risk of coronary heart disease in Asian Indians and Chinese. 1998. *Atherosclerosis*. 136: 217-223.

- Salazar-Martinez M., Almenares-López D., Garcia-Jimenez S., Relation between the paraoxonase (PON1) L55M and Q192R polymorphisms and obesity in a Mexican population: a pilot study. *Genes Nutr.* 2011, 6: 361-368.
- Salazar-Vazquez B, Rodríguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Factores bioquímicos asociados a riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. 2005. *Revista Medica IMSS*, 43(4): 299-303
- Sabin M, Clemens S, Saferry R, McCallum Z, Campbell M, Kiess W, et al. New directions in childhood obesity research: how a comprehensive biorepository will allow better prediction of outcomes. *BMC Medical Research Methodology* 2010, 10(100):1-12
- Schachter. Obesity and eating. Internal and external cues differentially affect the eating behavior of obese and normal subjects. *Science.* 1968, 161: 751-756.
- Suehiro T., Nakamura T., Inoue M., Shiinoki T., Ikeda Y., Kumon Y., Shindo M., Tanaka H., Hashimoto K. A polymorphism upstream from the human paraoxonase (PON1) gene and its association with PON1 expression. *Atherosclerosis.* 2000 150; 295-298
- Tomas M., Latorre G., Senti M., Marrugat J. Función antioxidante de las lipoproteínas de alta densidad: un nuevo paradigma en la arterosclerosis. *Revista Española de Cardiología.* 2004 57(6): 557-569
- Villalobos-Comparan M, Flores-Dorantes T, Villareal-Molina T, Rodríguez-Cruz M, García-Ulloa A, Robles L, et al. The *FTO* gene is associated with adulthood obesity in the Mexican Population. *Obesity* 2008; 2296-2301.
- Wardle J., Carnell S., Haworth C., Farooqui S., O'Rhally S y Plomin R., Obesity Associated genetic variation in *FTO* is associated with diminished satiety. *Endocrine research.* 2009, 93 (9): 3640-3643.
- Wisniewski A, Chernausek S. Gender in childhood obesity: Family environment hormones and genes. 2009. *Gender medicine:* 6:76-85.
- Xi B, Shen Y, Zhang M, Liu X, Wu L, Cheng H, et al. The common rs9939609 variant of the fat and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing China.

- Yi-Chun L., Yeo G. From GWAS to biology: lessons from FTO. *Annals New York Academy Sciences*. 2011: 1220:162-171
- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>