



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
FACULTAD DE QUÍMICA**

**DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD
BIOQUÍMICA CLÍNICA**

TÍTULO

Evaluación del efecto de una intervención con un suplemento alimenticio sobre el estado nutricional en niños escolares de una población maya de Yucatán con mala nutrición

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en NC. CHRISINEDINA SHERLIN MAY KIM

TUTOR

Dra. MARTA ALICIA MENJÍVAR IRAHETA. Facultad de Química, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

**DRA. MARTHA GUEVARA CRUZ. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán**

**DRA. ELENA ZAMBRANO GONZÁLEZ. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., AGOSTO DEL 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

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 está 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 los autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a la Dra. Marta Menjívar Iraheta, mi tutora, por su apoyo en mi formación académica y personal, por sus consejos, conocimientos y paciencia. Gracias por creer en mí y brindarme la oportunidad de ser parte de su grupo de trabajo durante las visitas a las comunidades. Me quedo con muy buenos recuerdos y experiencias de cada visita en el que reafirmaba la importancia de hacer investigaciones en beneficio de la sociedad. A la Dra. Guadalupe Ortiz López y Dra. Ángeles Granados Silvestre por el apoyo incondicional a distancia. Con mención especial a la Dra. Barbara Peña Espinoza, investigadora que admiro y estimo mucho, gracias por todo el apoyo, conocimiento, confianza y paciencia brindada durante el posgrado.

A mi comité tutor Dra. Martha Guevara y Dra. Elena Zambrano e integrantes del jurado Dra. Lilia Castillo, Dra. Marta Menjívar, Dra. Adriana Monroy, Dra. Alejandra Cervera y Dr. Aarón Domínguez por sus comentarios, correcciones y aportaciones que mejoraron el presente trabajo.

A mis compañeros del posgrado ICES-Mérida por su apoyo y por el grupo de trabajo que formamos.

A mi esposo por la paciencia y por ser mi equilibrio en la vida, así como a mi hermosa Jazmín por esperar a mamá mientras trabajaba.

A la Facultad de Química-UNAM, Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud por las facilidades otorgadas.

Al CONACYT por el apoyo económico (beca 630518).

Gracias a los niños que participaron en el estudio, así como a los padres de familia y maestros de las comunidades.

DEDICATORIA

A mi esposo Jorge, mi hija Jazmín, mis padres José y Lourdes, hermanito, suegra y suegro,† por apoyarme y motivarme en esta aventura para que cumpla uno de mis sueños.

A mis amigas Gaby, Áurea, Erandi y Rachel por sus palabras y los ánimos dados.

ÍNDICE GENERAL

Agradecimientos	2
Dedicatoria	3
Índice general	4
Índice de figuras	5
Índice de tablas	6
Abreviaturas	7
Resumen	9
Abstract	11
I. Introducción	13
II. Justificación	31
III. Planteamiento del problema	32
IV. Hipótesis	33
V. Objetivos	33
a. Objetivos generales	
b. Objetivos específicos	
VI. Material y métodos	34
VII. Resultados	47
VIII. Discusión	62
IX. Conclusión	76
X. Referencias	77
XI. Anexos	87

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Puntuación Z (Z-score).	14
Figura 2. Etapas críticas en el desarrollo del individuo que contribuyen al desarrollo de enfermedades y los beneficios de la intervención oportuna.	19
Figura 3. Mapa en el cual se estratificaron las entidades federativas según porcentaje de población mayores de 3 años de edad y el porcentaje de población maya hablante de Yucatán.	23
Figura 4. Estructura de la población de México de acuerdo a lo descrito por Moreno-Estrada A et al., (2014).	24
Figura 5. Distribución de la frecuencia alélica del rs9282541 de <i>ABCA1</i> en el Proyecto del 1000 Genomas fase 3.	25
Figura 6. Distribución de la frecuencia alélica del rs1801282 de <i>PPARG</i> en el Proyecto del 1000 Genomas fase 3.	26
Figura 7. Distribución de la frecuencia alélica del rs1800961 de <i>HNF4A</i> en el Proyecto del 1000 Genomas fase 3.	27
Figura 8. Distribución de la frecuencia alélica del rs9939609 de <i>FTO</i> en el Proyecto del 1000 Genomas fase 3.	28
Figura 9. Distribución de la frecuencia alélica del rs780094 de <i>GCKR</i> en el Proyecto del 1000 Genomas fase 3.	29
Figura 10. Distribución de la frecuencia alélica del rs10811661 de <i>CDKN2A/2B</i> en el Proyecto del 1000 Genomas fase 3.	29
Figura 11. Comunidades participantes de la intervención.	35
Figura 12. Elementos del formulado.	35
Figura 13. Flujograma del diseño experimental.	36
Figura 14. Flujograma del análisis molecular.	43
Figura 15. PCR-TR, condiciones del termociclador.	45
Figura 16. Gráfica de radar que representa la calidad de la dieta.	50
Figura 17. Flujograma de niños mayas escolares que participaron en la intervención.	54
Figura 18. Mecanismos propuestos involucrados en los efectos metabólicos de los nutrimentos.	59
Figura 19. Análisis de variantes genéticas por ensayo de discriminación alélica.	115

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Indicadores pediátricos de mala nutrición en niños escolares.	14
Tabla 2. Ejemplos de estudios de intervención en niños.	22
Tabla 3. Descripción de las variantes genéticas de los genes estudiados.	30
Tabla 4. Características de la población de estudio (n = 96).	47
Tabla 5. Comparación entre parámetros somatométricos, clínicos, bioquímicos y cognitivos de niños mayas clasificados por deficiencia de crecimiento lineal y mala nutrición.	49
Tabla 6. Frecuencia de alteraciones metabólicas basadas en la urbanización.	51
Tabla 7. Comparación de las frecuencias alélicas entre la población de niños mayas escolares y las poblaciones reportadas en el gnomAD.	52
Tabla 8. Correlación entre genotipo-parámetros somatométricos, composición corporal y bioquímicos.	53
Tabla 9. Resultados somatométricos, composición corporal y bioquímicos antes y después de la intervención con las galletas placebo en la población de SJO/TAH (n = 56).	55
Tabla 10. Resultados somatométricos, composición corporal y bioquímicos antes y después de la intervención con las galletas enriquecidas en la población total de estudio (n = 84).	56
Tabla 11. Evaluación del efecto de la intervención con base al genotipo (n = 84).	58
Tabla 12. Análisis comparativo entre niños con y sin RCM.	60
Tabla 13. Resultados somatométricos, composición corporal y bioquímicos antes y después de la intervención con las galletas enriquecidas en la muestra (n = 42).	61

ABREVIATURAS

A	Adenina
<i>ABCA1</i>	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC), member1
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNg	Ácido desoxirribonucleico genómico
Ala (A)	Alanina
ALT	Alanina transaminasa
Arg (R)	Arginina
AST	Aspartato aminotransferasa
C	Citosina
<i>CDKN2A/2B</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitors locus 2
C-HDL	Colesterol de HDL
C-LDL	Colesterol de LDL
C-VLDL	Colesterol de VLDL
CI	Coficiente intelectual
cm	centímetros
Cys (C)	Cisteína
dbSNP	Base de datos polimorfismo de un solo nucleótido
DT2	Diabetes tipo 2
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ENSANUT MC	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino
FCSC	Frecuencia de consumo de alimentos semicuantitativo
<i>FTO</i>	Fat Mass Obesity-Associated
g	gramos
G	Guanina
<i>GCKR</i>	Glucokinase Regulator
H-W	Hardy Weinberg
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HEI	Health Eating Index
<i>HNF4A</i>	Hepatocyte nuclear factor 4 alpha
hrs	Horas
ICA	Índice Cintura-Altura
IDR	Ingesta diaria recomendada
IDS	Ingesta diaria sugerida
IL	Interleucina
Ile (I)	Isoleucina
IMC	Índice de masa corporal
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública
Kcal	Kilocalorías
Kg	Kilogramos

LDL	Lipoproteína de baja densidad
µl	Microlitros
mg/dL	miligramos sobre decilitro
MgCl ₂	Cloruro de magnesio
mL	mililitro
mmHg	milímetros de mercurio
mmol/L	milimol sobre litro
M	Molar
Na ₂ EDTA	Sal de sodio del ácido etilendiamino tetraacético
NaCl	Cloruro de sodio
ng/uL	Nanogramos sobre microlitro
nm	Nanómetros
NTC	Controles templados negativos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de probabilidades
P	Percentil
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
pb	Pares de bases
PCR-TR	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
<i>PPARG</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
Pro (P)	Prolina
Q1,Q3	Cuartil 25, Cuartil 75
R24hr	Recordatorio de 24horas
rpm	Revoluciones por minuto
SDS	Duodecil sulfato de sodio
seg	segundos
SMAE	Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
T	Timina
TBE	Tris/Borato/EDTA
Thr (T)	Treonina
TNF	Tumor Necrosis Factor
U/L	Unidades sobre litro
USDA	United States Department of Agriculture
V	Volts
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
VNR	Valor Nutrimental de Referencia
Z-score	Puntuación z

RESUMEN

Antecedentes: La población pediátrica mexicana se enfrenta a una doble carga de mala nutrición caracterizada por la coexistencia de desnutrición crónica y deficiencia de micronutrientes aunado al sobrepeso/obesidad. En México, la prevalencia de mala nutrición en niños menores de 5 años es de 10%, sin embargo, en niños escolares aún no existen cifras reportadas. La mala nutrición aumenta la susceptibilidad a desarrollar alteraciones metabólicas como el síndrome metabólico, diabetes y enfermedades cardiovasculares. La mala nutrición está condicionada por factores ambientales y genéticos. Una estrategia para mejorar la mala nutrición es implementar intervenciones con alimentos enriquecidos que contribuyan a la calidad nutricional de los niños considerando la influencia de la composición genética en la respuesta clínica a nutrientes. Sin embargo, hasta la fecha pocos estudios a este respecto se han realizado en México. **Objetivo:** Evaluar los efectos del alimento enriquecido en niños escolares con mala nutrición en la población maya de Yucatán. **Metodología:** Se estudiaron las características de la población para diseñar un alimento enriquecido y se realizó la intervención con un diseño que responde a las deficiencias de micronutrientes encontradas. Se evaluaron parámetros somatométricos, de composición corporal, bioquímicos, nutricionales, cognitivos además de variantes genéticas previamente asociadas a alteraciones metabólicas en población mexicana. Los parámetros evaluados se identificaron pre y post intervención. La intervención con galletas enriquecidas con micronutrientes se realizó en 96 niños (8-10 años) de comunidades mayas de Yucatán durante 3 meses. La identificación de variantes genéticas de los genes *ABCA1* (rs9282541), *PPARG* (rs1801282), *HNF4A* (rs18009661), *FTO* (rs9939609), *GCKR* (rs780094) y *CDKN2A/2B* (rs10811061) se realizó por sondas *TaqMan*. Con base en la distribución de los datos se utilizó t-Student pareada o Wilcoxon, ANCOVA y regresión logística multivariada. $P < 0.05$ significativo. **Resultados:** La caracterización de la población reveló: 90% deficiencias de micronutrientes, 53% deficiencia de crecimiento lineal, 39% sobrepeso/obesidad, 20% nivel cognitivo deficiente y 15% mala nutrición. Al comparar el pre y post intervención se encontró disminución en el percentil de presión arterial sistólica elevada (44% vs. 16%; $P=0.00001$). Además de la frecuencia de exceso de masa grasa (6% vs. 2%; $P=0.14$), hiperglucemia (10% vs. 8%; $P=0.62$), hipertrigliceridemia (54% vs. 48%; $P=0.39$) e hipercolesterolemia (4% vs. 1%; $P=0.17$). Las variantes genéticas analizadas

cumplieron con el equilibrio de Hardy-Weinberg. La variante genética de *FTO* (rs9939609) se asoció con percentil de presión arterial sistólica elevada (OR, IC95%) 4 (1.33-12.1), $P=0.014$. Los niños que portaban al menos tres variantes de los genes *ABCA1*, *PPARG* y *GCKR* involucrados en el metabolismo de lípidos revelan reducción en el porcentaje en masa grasa ($P=0.00002$), en la concentración de glucosa ($P=0.035$) y colesterol ($P=0.002$).

Conclusión: Los resultados de la caracterización muestran alta frecuencia de deficiencia de crecimiento lineal y sobrepeso/obesidad en niños de comunidades mayas de Yucatán, se encontró alta frecuencia de mala nutrición superior a lo reportado a nivel nacional. Con respecto a la intervención, se observaron efectos positivos que se deben seguir estudiando a largo plazo, como el hallazgo importante en la reducción de presión arterial sistólica. Además, la intervención con micronutrientes pueden mejorar los perfiles glucémicos y lipídicos de los niños. Este es el primer trabajo que evalúa el efecto de una intervención con un alimento enriquecido en niños mayas con mala nutrición. El estudio evidencia la importancia de enriquecer alimentos con micronutrientes específicos de acuerdo a las necesidades de cada población, en particular se evaluaron comunidades marginadas del Estado de Yucatán. Adicionalmente, este estudio revela la presencia de variantes genéticas que predisponen al desarrollo de alteraciones metabólicas. Con base en los resultados, es posible establecer propuestas de intervención que consideren la caracterización de la población en términos tanto nutricional como genómico, para así contribuir mediante una nutrición personalizada durante la infancia, que retrase la aparición de alteraciones que conducen a enfermedades crónico degenerativas en la vida adulta.

ABSTRACT

Background: Mexican children face a double burden of malnutrition characterized by the coexistence of chronic undernutrition and micronutrient deficiency alongside overweight/obesity. In Mexico, the prevalence of malnutrition in children under five years is 10%; however, the prevalence in schoolchildren is still unknown. Malnutrition increases the susceptibility to develop metabolic disorders such as metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular diseases. Malnutrition is conditioned by environmental and genetic factors. A strategy to improve malnutrition is enriched foods that contribute to the nutritional quality of children considering the influence of genetic composition on the clinic response to nutrients. However, few studies in nutrigenetics have been made to date in Mexico. **Aim:** To assess the effect of enriched food on schoolchildren with malnutrition in Maya population of Yucatan. **Methods:** The characteristics of the child population were analyzed to design an enriched food and the intervention was designed in response to the micronutrient deficiencies found. Somatometric, body composition, biochemical, nutritional, cognitive parameters, and genetic variants previously associated with metabolic alterations in the Mexican population were evaluated. The parameters were measured pre- and post-intervention. The intervention with cookies enriched with micronutrients was carried out in 96 children (8-10 years) from Maya communities in Yucatan for three months. The identification of genetic variants of *ABCA1* (rs9282541), *PPARG* (rs1801282), *HNF4A* (rs18009661), *FTO* (rs9939609), *GCKR* (rs780094), and *CDKN2A/2B* (rs10811061) was performed by *TaqMan* assay. The Student's paired t-test or Wilcoxon, ANCOVA, and multivariate logistic regression were performed. $P < 0.05$ significant. **Results:** The characterization of the population revealed: 90% micronutrient deficiencies, 53% linear growth deficiency, 39% overweight/obesity, 20% poor cognitive level, and 15% malnutrition. Post-intervention, a decrease in the percentile of elevated systolic blood pressure was found (44% vs. 16%; $P = 0.00001$). In addition to, the frequency of excess fat mass (6% vs. 2%; $P = 0.14$), hyperglycemia (10% vs. 8%; $P = 0.62$), hypertriglyceridemia (54% vs. 48%; $P = 0.39$) and hypercholesterolemia (4% vs. 1%; $P = 0.17$) were observed. The variants were in Hardy Weinberg Equilibrium. The genetic variant of *FTO* (rs9939609) was associated with elevated systolic blood pressure percentile (OR, CI 95%) 4 (1.33-12.1), $P = 0.014$. The children who carried at least three variants of the *ABCA1*, *PPARG*, and *GCKR* genes involved in lipid metabolism revealed a reduction in the

percentage of fat mass ($P=0.00002$), glucose ($P=0.035$), and cholesterol ($P=0.002$).

Conclusion: The characterization results show a high frequency of linear growth deficiency and overweight/obesity in children from Maya communities in Yucatan. The frequency of malnutrition was higher than at the national level reported. Regarding the intervention, positive effects were observed that should be further studied in the long term, such as reduced systolic blood pressure. In addition, micronutrient interventions can improve children's glycemic and lipid profiles. This is the first study that assesses the effect of an intervention with enriched food in Maya children with malnutrition. The study shows the importance of enriching foods with specific micronutrients according to the needs of each population, particularly marginalized communities in the State of Yucatan. In addition, this study reveals the presence of genetic variants that predispose to the development of metabolic disorders. Based on the results, it is possible to establish intervention proposals that consider the characterization of the population in both nutritional and genomic terms. Thus, to contribute through personalized nutrition during childhood, which delays the appearance of alterations that lead to chronic degenerative diseases in adult life.

I. INTRODUCCIÓN

La mala nutrición infantil continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial y nacional que afecta al individuo, hogares y poblaciones (1). El concepto de mala nutrición se describe por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como las deficiencias, excesos o desequilibrios de la ingesta energética así como de nutrimentos de una persona (2). Abarca condiciones nutricionales extremas como la desnutrición, insuficiencias en micronutrimentos y por otro lado, sobrepeso/obesidad; debido a una transición nutricional. La mala nutrición se considera una de las principales causas de muerte en la población infantil en menores de 5 años de edad que habitan en países subdesarrollados o en vías de desarrollo e incluso en países desarrollados. Los niños que continúan con mala nutrición presentan secuelas como déficit en el crecimiento físico, deterioro en el desarrollo neurológico, disminución de inmunidad y susceptibilidad al desarrollo de alteraciones metabólicas como el síndrome metabólico (SM), diabetes tipo 2 (DT2) y enfermedades cardiovasculares (ECV) (3, 4). La mala nutrición es parte de un ciclo vicioso que incluye desde el estado nutricional de la madre, estado nutricional en los primeros años de vida y niñez, así como la exposición a factores ambientales (inseguridad alimentaria y carencia de calidad en los alimentos) y factores genéticos (3, 5). El ambiente como la dieta y la genética del individuo interactúan para influir en la mala nutrición. Con respecto a la genética, existen ciertas variantes comunes que confieren un riesgo metabólico a la población y dan la pauta para diseñar estudios de intervención (6). Por lo que identificar en la población pediátrica las variantes genéticas de los genes *ABCA1*, *PPARG*, *HNF4A*, *FTO*, *GCKR* y *CDKN2A/2B*, los cuales se han asociado a las alteraciones metabólicas en la población de adultos mexicanos e indígenas, brinda una oportunidad de prevención ante la susceptibilidad individual de desarrollar enfermedades metabólicas y permite estudiar la respuesta a un tratamiento específico como es la intervención con un alimento enriquecido (7). Por otra parte, es indispensable enfocarse a la zona rural, debido a que permanece el problema de desnutrición y existe el aumento de la prevalencia de obesidad, aunado a que no se ha caracterizado el impacto de la etnia sobre las intervenciones (8). Finalmente, la investigación del aporte de una intervención con un alimento enriquecido en niños de edad escolar con mala nutrición en la población maya, puede proveer una terapia nutricional efectiva en la salud y una solución al problema alarmante que afecta a México, específicamente al estado de Yucatán.

1. Aspectos generales de la mala nutrición

La mala nutrición se define por la OMS como las deficiencias, excesos o desequilibrios de la ingesta energética y/o nutrientes de una persona, con efectos negativos en la salud (2, 9). En los niños se evidencia a través de la evaluación del estado nutricional que incluye la medición de parámetros antropométricos, los cuales emplean indicadores pediátricos ya sea en puntuación Z (Figura 1) o en percentiles para valorar el crecimiento de acuerdo a los criterios de referencia (Tabla 1). También como parte de la evaluación del estado nutricional se incluye información sobre la ingesta dietaria y determinación de otros parámetros moleculares, clínicos, bioquímicos, es decir, de manera integral para dar un diagnóstico de mala nutrición (10, 11).

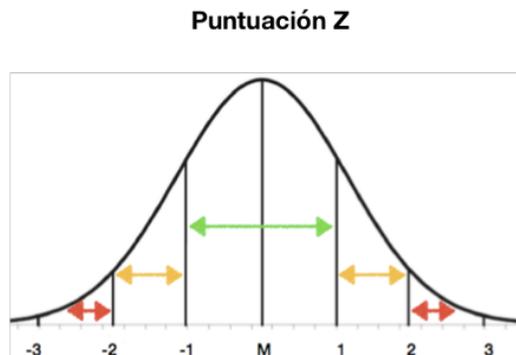


Figura 1. Puntuación Z (Z-score). Señala las unidades de desviación estándar del valor de la media (M) con base a una población de referencia.

Tabla 1. Indicadores pediátricos de mala nutrición en niños escolares				
Parámetros antropométricos	Indicador pediátrico	Puntos de corte en puntuación Z o percentiles	Interpretación	Referencia
Peso	Índice de masa corporal/Edad (IMC/E)	> +2	Obesidad	Torres Tamayo M et al., 2015 ¹² ; Bouma S. 2017 ¹¹
		> +1	Sobrepeso	
		+1 a -1	Normal	
		-1 a -1.99	Desnutrición leve	
		-2 a -2.99	Desnutrición moderada	
		< -3	Desnutrición severa	
Talla	Talla para la edad (T/E)	+1 a -1	Normal	Méndez N. et al., 2016 ¹³ ;
		-1 a -1.99	Ligeramente baja	

		< -2	Talla baja	Bouma S. 2017 ¹¹
Circunferencia de cintura	Cintura/Edad	Percentil ≥ 75	Relación con obesidad visceral	de Ferranti S.D., 2004 ¹⁵
	Índice cintura-altura (ICA)	≥ 0.5	Riesgo cardiometabólico y relación con obesidad visceral	López González D. et al., 2016 ¹⁶
Pliegue cutáneo tricipital (PCT)	PCT para la edad	Percentil ≥ 85	Exceso de grasa corporal	Azcorra H. et al., 2016 ¹⁷
Diámetros óseos	Masa ósea para la edad	< -2	Masa ósea baja para la edad cronológica	Alvero Cruz, JR et al., 2010 ¹⁸

La mala nutrición se integra por tres grupos. El primero es la desnutrición que comprende desde afectaciones de peso inferior correspondiente a la talla (emaciación) o edad (insuficiencia ponderal) y deficiencia de crecimiento lineal (talla inferior respecto a la edad). El segundo grupo se refiere a los desequilibrios relacionados con los micronutrientes (vitaminas y minerales) y por último, el tercer grupo que incluye el sobrepeso/obesidad y las enfermedades no transmisibles relacionados a la dieta (9, 19).

Al desglosar los grupos que abarcan la mala nutrición se puede definir a la desnutrición como el desbalance entre los requerimientos de ingesta y nutrientes, que resulta en un déficit de energía, proteína (ya sea en cantidad o calidad proteínica de la dieta) (20) o micronutrientes, que afectan negativamente el crecimiento y desarrollo. Existen diferentes tipos de desnutrición, la aguda o crónica, diagnosticados con los indicadores antropométricos pediátricos como parte de la evaluación nutricional (21). La desnutrición aguda o emaciación (“wasting”) se identifica con el peso corporal, definiéndose como bajo peso para la talla (P/T), sin embargo, este indicador de P/T no se define para niños mayores de 5 años ya que se sustituye por el IMC/E (10). Por otro lado, la desnutrición crónica o talla baja (“stunting”) se caracteriza por la alteración en el crecimiento lineal en cuanto a la edad. Este tipo de desnutrición refleja la intensidad de las deficiencias nutricionales en el pasado y se define con el indicador talla para la edad (T/E) cuando la puntuación Z es por debajo de dos desviaciones estándar de la media (3, 9).

Con respecto a la mala nutrición relacionada con los micronutrientes, se refiere a la ingesta inadecuada de vitaminas y minerales esenciales provenientes de la dieta que se requieren para una correcta función celular y molecular. De tal manera, que las deficiencias de micronutrientes se definen de acuerdo al rango negativo de la cantidad requerida que impacta en la salud del individuo (22), ya que contribuyen al pobre crecimiento y desarrollo, afectan la capacidad antioxidante, función inmune, transporte de oxígeno, deterioro intelectual e incremento de morbi-mortalidad (22, 23).

A continuación, se describen las principales deficiencias de micronutrientes que se han reportado y las funciones regulatorias de cada uno de ellos.

- Vitamina A: Involucrada en el crecimiento, pigmentación visual, capacidad antioxidante y regulación de genes (23, 24).
- Vitamina D: Desempeña un papel en la formación y homeostasis del hueso y por consecuencia en el crecimiento; influye en el sistema inmune y mejora la sensibilidad a la insulina (25).
- Vitamina E: Nutriente esencial con efecto antioxidante, anti-inflamatorio; participa en el metabolismo de lípidos (23, 26).
- Calcio: Mineral que incrementa la densidad mineral ósea, responsable de señalización intracelular, transmisión de impulsos nerviosos y contracción muscular (27).
- Zinc: Mineral esencial involucrado como cofactor de varios procesos enzimáticos; efecto en el crecimiento, desarrollo neurológico y en el sistema inmune (28).
- Hierro: Mineral que permite el transporte de oxígeno a la hemoglobina e involucrado en el desarrollo neurológico y del comportamiento (29).
- Selenio: Mineral relevante para la reproducción, función de la tiroides, replicación de ADN, protección en el sistema inmune y con efecto antioxidante (30).

Por otro lado, la obesidad se define como un desequilibrio entre la ingesta de energía-nutrientes y el gasto energético, que se caracteriza por el exceso de tejido adiposo en el organismo (9, 31). Para detectarlo se utiliza el indicador IMC/E, cuando la puntuación Z es superior a una desviación estándar de la media se considera como riesgo de obesidad (es decir, sobrepeso) y cuando es mayor de dos se considera obesidad (11, 12). La obesidad es una condición multifactorial que involucra factores genéticos (heredabilidad 40-70%) y

ambientales de riesgo, que van desde la exposición intrauterina hasta las postnatales (falta de actividad física, ingesta calórica y sobreabundancia de alimentos) (9). La obesidad se caracteriza por la acumulación de tejido adiposo. Existen dos tipos de tejidos adiposo, pardo y blanco, que tienen un rol en la sensibilidad y respuesta a cambios de balance energético. Los adipocitos en el tejido pardo tienen la función de termogénesis, lo que se considera como protectora de la obesidad. Aquellos en el tejido blanco, los más abundantes, tienen un rol en la función de almacenaje de energía y secretora de sustancias bioactivas como las adipocitoquinas, con interés en aquellas citoquinas que emiten señales pro-inflamatorias (proteína C reactiva, TNF- α , IL-6) las cuales pueden desencadenar mecanismos fisiopatológicos de enfermedades relacionadas a la obesidad. El tejido adiposo puede presentar una hipertrofia en los adipocitos, que se ocasiona al principio por el almacenaje de triglicéridos que contribuye a esta situación. Posteriormente, al saturarse y ya no existiendo capacidad para expandirse, se desencadena una respuesta inflamatoria debido a la ruptura e invasión de macrófagos e incremento de la liberación de adipoquinas pro-inflamatorias y disminución en la liberación de anti-inflamatorias. Llega al grado de que la capacidad de almacenaje rebasa a un adipocito saturado por el exceso de acumulación de triglicéridos, que empieza a depositarse en otros órganos como el hígado, corazón, riñones y páncreas, lo que se conoce como depósito de grasa ectópica. Esto crea un ambiente celular inflamado y se relaciona con el desarrollo de enfermedades (31, 32). Por lo que un tejido adiposo inflamado y disfuncional permite la acumulación de grasa ectópica y desarrollo de resistencia a la insulina (RI). La RI es una condición metabólica que se caracteriza por una respuesta fisiológica disminuida a la acción normal de la insulina. Lo que conlleva que las células musculares y adiposas sean insensibles para captar la glucosa; en cambio, los hepatocitos disminuyen la producción de glucógeno pero aumentan la producción de glucosa. La repercusión es el incremento en la secreción de insulina para compensar los niveles glucémicos (33). Por consiguiente, la RI conduce a la DT2, en el que el aumento de glucosa sanguínea depende de la magnitud de la deficiencia de las células beta pancreáticas (32, 33).

2. Cifras de la mala nutrición

Actualmente varios países experimentan un panorama epidemiológico de una doble o triple carga de mala nutrición a nivel individual y/o regional (34, 35). Uno de los factores atribuibles a la mala nutrición es el rápido cambio en la dieta derivado de la transición

nutricional (36), lo que conduce a una inseguridad alimentaria que afecta la calidad de la dieta e impacta en el patrón de crecimiento (37). Situación relevante porque el déficit en el crecimiento lineal en niños se considera un indicador de una dieta inadecuada durante los primeros años de vida (38). México no es la excepción de la problemática de la doble carga de mala nutrición (39). De acuerdo a lo reportado en la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19 (ENSANUT 2018-19) (40), la prevalencia combinada de sobrepeso/obesidad en la población escolar fue de 35.5%, la cual se incrementó en un 2.3% con respecto al año 2016 (33.2%) (41). A pesar de este aumento, la desnutrición crónica sigue siendo frecuente con una prevalencia nacional en niños menores de 5 años de 14.2%. Sin embargo, la prevalencia de desnutrición crónica se incrementa a 24.5% en hogares indígenas de localidades con menores de 100,000 habitantes (42). En particular, Yucatán es el estado con mayor prevalencia de obesidad infantil (45.2%) aunado a la presencia de desnutrición crónica (15.8%) (43).

Con respecto a la deficiencia de micronutrientes, las carencias de vitaminas y minerales se mantienen presentes por la carga de pobreza en países de medio o bajo desarrollo (9, 44). En México, la deficiencia de micronutrientes afectan a grupos vulnerables como son los niños, en los cuales se reportan la carencia de vitaminas A, E, D, C, y minerales como el hierro, zinc, calcio y selenio (45-48). Esta problemática de salud pública ha estado presente por varias décadas en nuestro país, siendo las zonas rurales del sur y estados del sureste las regiones más afectadas (45, 46).

3. Ciclo de la mala nutrición

La mala nutrición es un fenotipo complejo que generalmente se mantiene en un círculo vicioso transgeneracional. La mala nutrición otorga vulnerabilidad en el desarrollo de enfermedades, pero también permite llevar a cabo intervenciones oportunas que contrarresten o frenen el ciclo vicioso de mala nutrición y mejore la salud pediátrica (Figura 2) (49, 50).

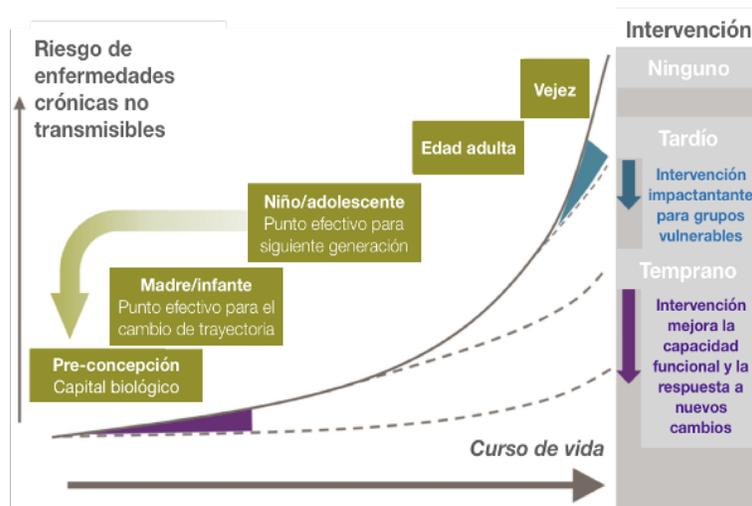


Figura 2. Etapas críticas en el desarrollo del individuo que contribuyen al desarrollo de enfermedades y los beneficios de la intervención oportuna. Modificado. Godfrey K. et al., 2016 (50).

La mala nutrición puede comenzar antes del nacimiento, si el estado nutricional de la madre durante el embarazo es inadecuado a través de la programación fetal,¹ y se continúa con una nutrición deficiente durante la niñez (3, 5, 9). Una dieta poco saludable en combinación con la exposición a factores ambientales perjudiciales pueden inducir una carga metabólica (exceso de adiposidad, dietas lipogénicas, infecciones, inactividad física). Los niños con desnutrición tienen una capacidad metabólica reducida para responder a esta carga metabólica, lo que resulta en cambios en la composición corporal, inflamación elevada y disbiosis intestinal (51). De igual manera la composición corporal se ve afectada durante la niñez por el rebote temprano de adiposidad que inicia a los 7 años y que se incrementa en la pubertad. Por lo tanto, además de la mala nutrición, la combinación de factores de riesgo ambientales y genéticos puede contribuir a las enfermedades metabólicas (52).

1. El término de “programación metabólica fetal” se refiere al proceso de adaptación por el cual varios factores ambientales como la nutrición pueden modificar el desarrollo durante el periodo prenatal, inducen cambios en el metabolismo postnatal y crean susceptibilidad a la predisposición de enfermedades crónicas en los adultos (51).

4. Efectos de la mala nutrición

Las consecuencias de la mala nutrición son múltiples. Los niños con carencias nutricionales tienen secuelas como retraso en el crecimiento físico, deterioro en el desarrollo neurológico, disminución de la inmunidad y aumento del riesgo de alteraciones a nivel metabólico que les afectarán a corto plazo en su salud y productividad económica en la edad adulta (3, 4). Los efectos de la desnutrición en los primeros años de vida y la edad escolar pueden perdurar hasta la edad adulta (38). Un claro ejemplo de los efectos de la mala nutrición fue lo ocurrido en el invierno de hambre en Holanda al final de la Segunda Guerra Mundial, en el cual las mujeres embarazadas expuestas a la escasez de alimentos tuvieron descendencia más susceptible a desarrollar obesidad, DT2 y ECV (53). De esta forma, una pobre nutrición genera una susceptibilidad a desarrollar alteraciones metabólicas como el síndrome metabólico (SM).

El SM es el cuadro clínico en el que se presentan conjuntamente la obesidad central, hipertensión arterial, dislipidemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia (54); aumentando así el riesgo de desarrollar una de las principales causas de muerte en adultos, la DT2 (55). En la literatura se han encontrado diferentes definiciones para la identificación de niños y adolescentes con SM, los cuales tienen un riesgo aumentado de DT2 y ECV (55, 56). En este estudio se utilizarán los criterios establecidos por De Ferranti (15), que se basa en la presencia de tres de los siguientes cinco componentes: obesidad central (percentil Cintura ≥ 75), triglicéridos elevados (triglicéridos ≥ 100 mg/dL), colesterol HDL bajo (C-HDL < 50 mg/dL), presión arterial sistólica elevada (PAS $> P90$) y glucosa alterada en ayunas (glucosa ≥ 110 mg/dL). De manera particular, un estudio realizado en niños mexicanos en edad escolar reportó una prevalencia de SM de 45.9% de acuerdo a los criterios de De Ferranti, aunado a la elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad (39.5%) (57). El SM cobra relevancia al ser la condición previa de la DT2 y ECV, las dos principales causas de muerte en México de acuerdo al Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud (58). Cabe mencionar que los componentes del SM se consideran como marcadores de riesgo cardiometabólico, por lo que se sugiere usar el índice cintura-altura (ICA) que permita identificar de manera rápida y sensible aquellos niños con riesgo cardiometabólico a una edad temprana (59, 60). El ICA es independiente del sexo y la edad, y se ha relacionado con la distribución de adiposidad central (61), lo que incrementa el potencial de detección de daño metabólico a partir de la niñez (62,

63). También las deficiencias de micronutrientes se han relacionado con los componentes del SM. Deficiencias en las vitaminas A, E y D han sido asociadas con obesidad, perfil de lípidos, inflamación y RI. Algunos estudios han reportado deficiencia de vitamina A y E en niños mexicanos-americanos en edad escolar con obesidad (63, 64) y en otro trabajo encontraron niños mexicanos con exceso de peso corporal con deficiencia de vitamina D (65).

5. Estrategia de intervención nutricional en niños escolares a través de alimentos enriquecidos

La adición de nutrientes esenciales en alimentos (por ejemplo en cereales, productos lácteos) se utiliza a grandes escalas en las poblaciones vulnerables para prevenir o corregir las deficiencias de micronutrientes. Sin embargo, no hay un consenso acerca de los beneficios que aportan a nivel funcional en el organismo enfocado a una región específica, considerando las necesidades nutricionales propias del individuo de la región y los posibles factores que interfieran en la efectividad del enriquecimiento con micronutrientes (44). Por lo que una vez que se diagnostique la mala nutrición, se requiere realizar estrategias de intervención nutricional que permitan mejorar la ingesta de nutrientes, como es el uso de alimentos enriquecidos (66).

Pocos estudios plantean estrategias de intervención con alimentos enriquecidos, como parte de un tratamiento preventivo que tenga como finalidad generar un impacto benéfico en el estado nutricional; tomando como base que los componentes bioactivos dietarios pueden modificar o condicionar el desarrollo de desórdenes metabólicos (67). Hasta el momento de la revisión, no existen estudios de intervención nutricional con alimentos enriquecidos en niños mexicanos escolares con mala nutrición (Tabla 2). A nivel internacional, se ha reportado reducción en el perfil de lípidos en niños que fueron suplementados con múltiples vitaminas por 6 semanas (67) y omega-3 durante 12 semanas (68), además de la reducción del proceso inflamatorio en aquellos niños suplementados con omega-3 por 6 meses (69). Con respecto a México, sólo se encontró un estudio en niños mexicanos con mala nutrición suplementados con omega-3 durante 3 meses, en el cual mostraron beneficio en la función cognitiva en los niños suplementados con respecto al grupo placebo (70). Por otro lado, un estudio en niños mexicanos escolares con sobrepeso y SM que fueron suplementados con omega-3 por un mes, reportó disminución en el perfil lipídico y glucémico, pero se requieren

estudios a largo plazo (71). Hasta el momento los estudios de intervención solo evalúan cambios en el estilo de vida que incluye modificación de la dieta y de la actividad física (72), siendo necesario considerar la composición genética propia de la población. La importancia radica que las variantes genéticas predisponen a las alteraciones metabólicas al interactuar con factores ambientales, lo que deriva en un fenotipo metabólico (73). Este fenotipo se ve influenciado en mayor medida por el factor ambiental de la dieta (ingesta de nutrimentos) (74). Por lo que la interacción gen-nutrimento puede ayudar a entender como las variantes genéticas confieren un fenotipo metabólico (6) y como influyen en el efecto de acción de los nutrimentos, lo que otorga información para diseños de estudio de intervención. De esta manera, se puede identificar cómo responden los sujetos portadores de variantes genéticas a una intervención nutricional con un alimento enriquecido, a través la genómica nutricional. Sin embargo, los pocos estudios de intervención que existen son enfocados en adultos (6); durante la revisión no se encontraron con población de niños mexicanos.

Tabla 2. Ejemplos de estudios de intervención en niños				
Autor/fecha/lugar	Duración de intervención	Recurso de intervención	Participantes	Resultados
Vuholm S et al., 2019; Dinamarca.	12 semanas.	Pescado graso que aporte omega-3 (0.8-1g/d)	n = 199 niños (8-9 años).	Disminución en la concentración de triglicéridos y aumento de C-HDL en comparación al grupo control.
Mathias M et al., 2018; Brasil.	6 semanas.	Múltiples vitaminas y minerales.	n = 136 niños (9-13 años).	Disminución de la proporción de niños que se encontraban con niveles elevados de triglicéridos, colesterol y C-LDL.
García-López S. et al., 2016; México.	1 mes.	Cápsulas de omega-3 (2.4g).	n = 39 niños (11-12 años; con sobrepeso y SM).	Disminución en los niveles de triglicéridos, colesterol, C-LDL y glucosa en comparación al grupo control. Sin reducción de peso corporal.
Damsgaard C. et al., 2015; Dinamarca.	6 meses.	Dieta: snacks y lunch caliente (menos carne y más frutas, vegetales crudos, leguminosas, granos enteros, pescado y algas).	n = 523 niños (8 -11 años).	Disminución en el índice de masa grasa, presión arterial sistólica, C-LDL e insulina.

6. Genómica nutricional

La genómica nutricional implica como la interacción entre los genes y los nutrientes revelan un fenotipo, incluyendo el riesgo de enfermedades. Relevante para brindar una nutrición de precisión que ayude en la prevención, el diagnóstico y tratamiento de enfermedades crónicas. Tiene dos ramas principales: la nutrigenómica que estudia los mecanismos de acción de los nutrientes sobre la expresión de los genes (interacción nutriente-gen) y la nutrigenética que abarca el efecto de variantes genéticas sobre las distintas respuestas a los nutrientes (interacción gen-nutriente) (73, 75, 76). De acuerdo a la nutrigenética, existen variantes genéticas de genes candidatos que explican la variación en el IMC, regulación de la ingesta de alimentos o que afectan el metabolismo de glucosa y lípidos. Estas variantes genéticas pueden modular el efecto de los nutrientes o afectar la preferencia a ciertos alimentos (77).

7. Importancia de estudiar a la población infantil indígena maya

De acuerdo a la Encuesta Intercensal 2015 del INEGI (78), en México se estima 7.4 millones de indígenas de más de 3 años de edad que pertenecen a la diversidad de 68 grupos indígenas existentes en el país, en el cual uno de los grupos indígenas más representativos es el maya (79, 80). Hablar de los mayas es sinónimo de enfocarse al estado de Yucatán, ya que la mayor proporción (98%) de la población maya vive en la entidad y el 29% es mayahablante, cifra por encima de la media nacional (Figura 3) (79). Importante porque se considera que los mayas de Yucatán pertenecen a una región homogénea (80).

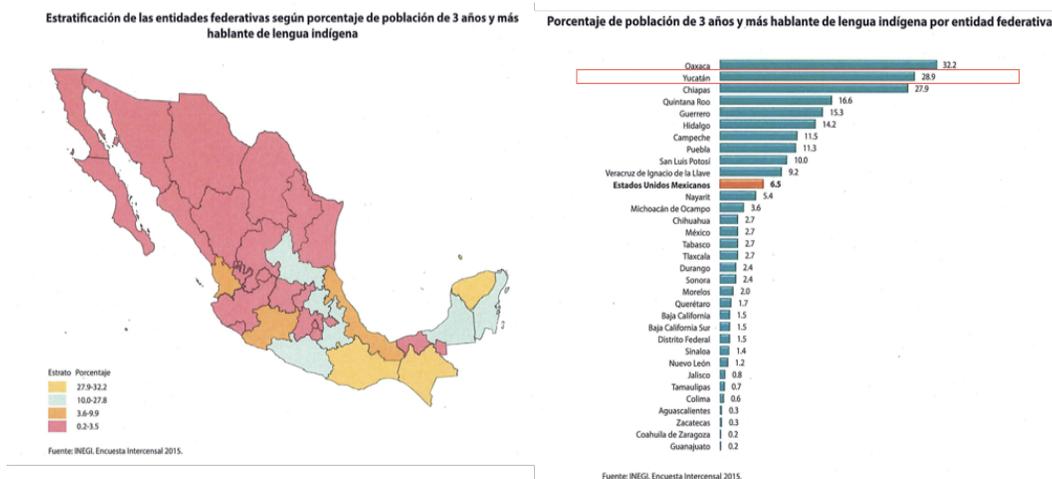


Figura 3. Mapa en el cual se estratificaron las entidades federativas según porcentaje de población mayores de 3 años de edad y el porcentaje de población mayahablante de Yucatán (78, 80).

De tal manera que en la entidad se identifica a una solo grupo étnico, los mayas (80,81), que se caracterizan por tener un componente ancestral único de nativos americanos (Figura 4), que los diferencian del resto del país al tener una ancestría propia en la península y esto podría ocasionar que presenten una susceptibilidad a desarrollar enfermedades como la DT2 (82). Siendo que Yucatán es una de las regiones de México con una prevalencia elevada de diabetes en adultos (10.7%) por encima de la media nacional (10.3%) (40). Una de las variantes genéticas con mayor frecuencia en la población maya asociado a glucosa alterada en ayuno, DT2, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia es la rs9282541 (R230C) del gen *ABCA1* (81-83).

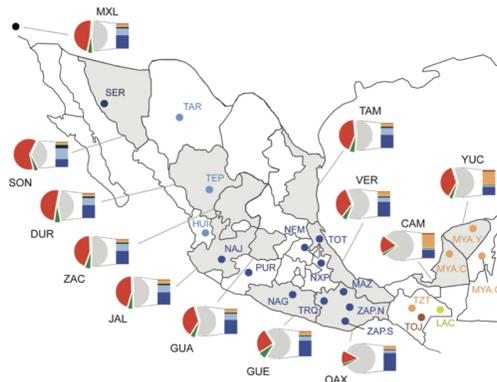


Figura 4. Estructura de la población de México de acuerdo a lo descrito por Moreno-Estrada A et al., 2014 (82). Los puntos corresponden a las poblaciones nativas de México codificados por color (seri: azul navy, tarahumara, tepehuano y huichol: azul claro, lacandones: amarillos, tojolabal: café, maya: naranja) y los grupos de ancestría se identifican en europeos (rojo), africanos (verde) y nativos americanos (gris). Las barras representan aquellos con ancestría de nativos americanos, en el cual se observa el “componente maya” en color naranja.

8. A continuación se describe las variantes relacionadas con alteraciones glucémicas y lipídicas.

i. Variante genética rs9282541 del gen *ABCA1*

El casete de unión a ATP (ABC) es una proteína transportadora de 2261 aminoácidos que se expresa en el hígado, páncreas, macrófagos e intestino, y que permite transportar moléculas a través de la membrana plasmática celular utilizando ATP (84, 85). El *ABCA1* se encarga de regular el eflujo de colesterol y fosfolípidos, y los transfiere desde células periféricas a apolipoproteína A1, siendo el primer paso en la formación nascente de C-HDL (84, 86). El C-HDL tiene la propiedad de ser antiaterogénica, cuya función es remover el excedente de colesterol de tejidos periféricos y dirigirlos hacia el hígado para su excreción (86). Los niveles bajos de C-HDL son una alteración en el perfil de lípidos frecuente en individuos hispanos y se ha asociado con la presencia de la variante R230C del gen *ABCA1* (87).

La rs9282541 (R230C; Arg230Cys) es un cambio no sinónimo que se da por un cambio de arginina por cisteína en la posición 230 del gen de *ABCA1* (88-91) (Tabla 3), exclusiva de los nativos amerindios relacionada con el proceso de evolución en Mesoamérica. Esta variante genética otorgó una ventaja selectiva de supervivencia en el pasado ante los periodos de hambrunas o baja disponibilidad de alimentos, reportada por primera vez en la población Oji-Cree, y que actualmente aquellos portadores del alelo de riesgo se asocian con riesgo de enfermedades cuando se encuentran expuestos a los diferentes ambientes nutricionales (88). La variante genética disminuye la capacidad de la actividad funcional del transportador *ABCA1* in vitro por 27% (92) y se ha asociado a bajas concentraciones de C-HDL, triglicéridos elevados, obesidad y DT2 en la población de adultos mexicanos (92-94). En el caso de los niños mexicanos de edad escolar se ha asociado a concentraciones bajas de C-HDL y niveles elevados de triglicéridos (95). Al enfocarnos en la población maya, la frecuencia del alelo de riesgo (A) es del 20% (84), lo que supera a lo reportado en otras poblaciones como la africana, asiática y europea de acuerdo al Proyecto de 1000 Genomas (Figura 5) (91), lugares donde no se presentan esta variante genética. Lo que predispone a este grupo étnico a un gran riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas.

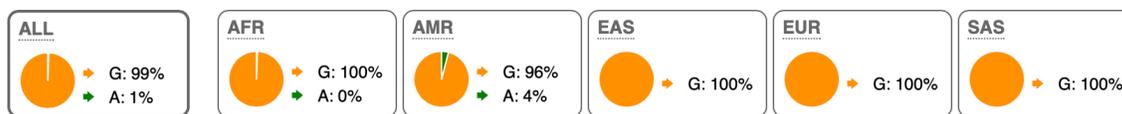


Figura 5. Distribución de la frecuencia alélica del rs9282541 de *ABCA1* en el Proyecto del 1000 Genomas fase 3 (91).

http://apr2022.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=9:104858054-104859054:v=rs9282541:vdb=variation:vf=730903847

Sin embargo, se debe considerar la identificación de otras variantes de genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y lípidos, que podrían estar involucrados en la presencia de alteraciones metabólicas y riesgo de desarrollo de DT2 en nuestra población maya. Tanto en poblaciones indígenas y de mexicanos-mestizos se han reportado variantes genéticas comunes de los genes de *ABCA1*, *PPARG*, *HNF4A*, *CDKN2A/2B*, *FTO* y *GCKR* que condicionan a las enfermedades metabólicas en la población mexicana (83, 87, 94, 96-98). Por lo que el primer estudio enfocado a investigar el componente genético de la DT2 en población de adultos maya, que incluye las variantes genéticas de *ABCA1*, *PPARG*, *HNF4A* y *CDKN2A/2B*, reporta que la población maya presenta alta frecuencia de variantes genéticas de riesgo que les confiere susceptibilidad a alteraciones metabólicas y de DT2 (84).

ii. Variante genética rs1801282 del gen *PPARG* (Receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma)

Este gen es miembro de los receptores activados de proliferador de peroxisomas (PPAR), los cuales son factores de transcripción que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares. Los PPARs forman heterodímeros con receptor de retinoides X (RXR) y actúan en los elementos de respuesta de ADN. De esta manera, se regula la transcripción de varios genes involucrados en la adipogénesis, termogénesis, metabolismo lipídico e inflamación (98-100). Uno de los subtipos de PPARs es el *PPAR γ* . Es una proteína de 505 aminoácidos que se localiza en el cromosoma 3 y se extiende en un segmento genómico de >150kb. *PPAR γ* se expresa principalmente en el tejido adiposo blanco y pardo. Se considera el regulador máster en la diferenciación de adipocitos y promueve la acumulación de lípidos en tejido adiposo (99, 101), así como regulador de la homeostasis de glucosa. *PPAR γ* existe en dos isoformas: *PPAR γ -1* y *PPAR γ -2*, éste con 28 aminoácidos extras en la amino terminal que hace que se diferencien. El *PPAR γ -2* se expresa únicamente en el tejido adiposo y puede ser inducido por una dieta alta en grasa (99). Este gen se ha descrito en diferentes enfermedades que incluyen la obesidad, DT2, aterosclerosis y cáncer (102).

El rs1801282 (P12A; Prolina12Alanina) es una variante genética no sinónima que se da el cambio en la posición 12 del gen *PPARG*. Los estudios con esta variante genética muestran resultados controversiales. En algunas poblaciones los portadores del 12Ala presentan IMC elevados vs. los sujetos con el alelo ancestral, pero en otras se ha asociado con bajo IMC (europeos) (102, 103). Se ha sugerido la interacción dependiente de la dieta (respuesta a disponibilidad nutrimentos) con la variante genética (103). En el caso de la población mexicano-mestizos, los portadores de 12Ala (alelo G) presentan IMC elevado, sensibilidad a la insulina y riesgo de DT2 (98,104). Respecto a la población maya, el alelo 12Ala se reporta con una frecuencia de 17.2% (84), lo que supera a lo reportado en otras poblaciones (Figura 6) (105). Además, el alelo 12Ala se correlaciona significativamente con una concentración elevada de C-LDL y una tendencia con el aumento en la concentración de triglicéridos (83).

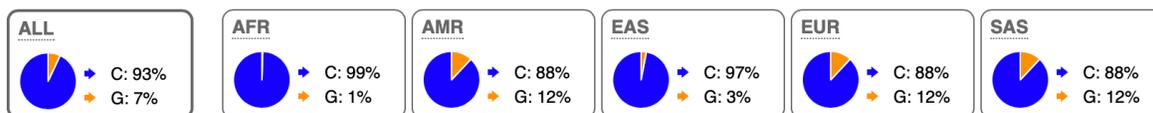


Figura 6. Distribución de la frecuencia alélica del rs1801282 de *PPARG* en el Proyecto del 1000 Genomas fase 3 (105). http://Apr2022.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=3:12351126-12352126;v=rs1801282;vdb=variation;vf=91493351

iii. Variante genética rs1800961 del gen *HNF4A* (Factor nuclear 4 alfa de hepatocitos)

El gen *HNF4A* se expresa en el páncreas e hígado y codifica a la proteína HNF4- α que tiene como función de factor de transcripción. El HNF4- α se une al ADN como un homodímero y regula genes objetivos involucrados en el metabolismo de glucosa y lípidos, incluyendo ApoA1, A2, A4, B, C2, C3 y E, CYP7alfa hidroxilasa, SR-B1 y PPAR (106).

La variante genética rs1800961 (T130I; Treonina130Isoleucina) en el gen *HNF4A* es no sinónima y se ha asociado como factor de riesgo para el desarrollo temprano de la DT2 en la población mexicano-mestizos (107). En el estudio de Granados-Silvestre M.A. et al., (108) encontraron una frecuencia del alelo de riesgo T en la población indígena maya de 14.7%, superior a otros grupos indígenas (8.9%) y superior a lo reportado en otras poblaciones (Figura 7) (109). Además, los autores (107) reportan que los sujetos no diabéticos portadores de la variante genética mostraron significativamente niveles elevados de triglicéridos. Sin embargo, la variante genética se ha relacionado en población caucásica con bajas concentraciones de colesterol, C-LDL y C-HDL (110). Por lo cual, la variante genética del gen *HNF4A* se relaciona con la función del metabolismo de lípidos.

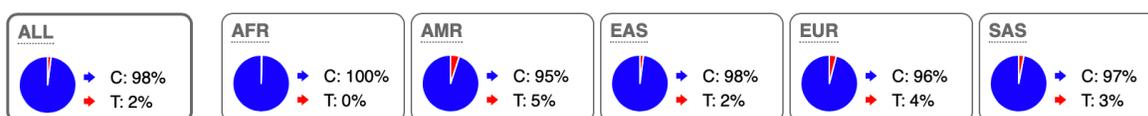


Figura 7. Distribución de la frecuencia alélica del rs1800961 de *HNF4A* en el Proyecto del 1000 Genomas fase 3 (109). http://Apr2022.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=20:44413224-44414224;v=rs1800961;vdb=variation;vf=176812484

iv. Variante genética rs9939609 del gen *FTO* (Gen asociado a masa grasa y obesidad)

La proteína que codifica el *FTO* es el 2-oxoglutarato-dependiente del ácido nucleico de actividad desmetilasa. Esta enzima de desmetilación se encuentra implicada en el control de la homeostasis energética y metilación del ADN (110). El gen se expresa en el núcleo arcuato del hipotálamo, lugar donde se regula la ingesta de la comida y el gasto energético (111). El estado nutricional regula la expresión del *FTO*, lo que se considera al gen como un sensor nutricional (112). La variante genética rs9939609 (alelo de riesgo A) localizada en el intrón 1 del gen *FTO* se asocia con un fenotipo de masa grasa e incremento de riesgo de obesidad (aumento de IMC de 0.39 kg/m²), así como influencia en el tipo de selección de alimentos (110-114). En los modelos animales se observa un fenotipo magro con la pérdida de la función o expresión del gen *FTO* (110). En la población humana, la variante genética de *FTO* es frecuente en europeos y menor en asiáticos e hispanos (Figura 8) (115); por lo que la

contribución de la ancestría genética podría estar involucrada con un fenotipo de IMC (96). En adultos mexicanos la variante genética de *FTO* se asocia con el desarrollo de obesidad grado III (116), sin embargo, parece que es dependiente del tiempo ya que en la población pediátrica los resultados son controversiales. En cuanto a los niños escolares no se ha encontrado asociación con obesidad ni en niños mexicanos (111, 117). Con respecto a la población maya, un estudio realizado en Yucatán en niños escolares se encontró un rango de frecuencia del alelo de riesgo de 16% (peso normal) a 17.3% (con obesidad), pero sin asociación de la variante genética con los parámetros antropométricos y bioquímicos. A pesar de lo anterior, se ha sugerido que la variante genética de *FTO* influye en la adiposidad (97).

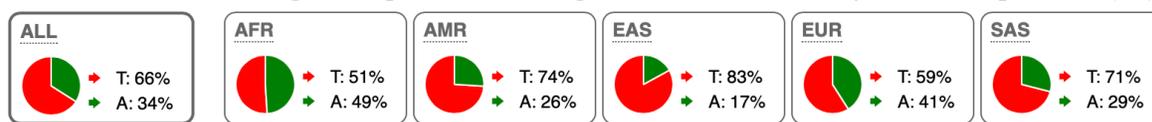


Figura 8. Distribución de la frecuencia alélica del rs9939609 de *FTO* en el Proyecto del 1000 Genomas fase 3 (115). http://Apr2022.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=16:53786115-53787115:v=rs9939609:vdb=variation:vf=730602335

v. Variante genética rs780094 del gen *GCKR* (Regulador de la glucoquinasa)

El gen *GCKR* codifica a una proteína reguladora que inhibe a la glucoquinasa en el hígado y en los islotes de células pancreáticas por unión no-covalente para formar un complejo no activado con la enzima, en estado de ayuno. Después de la ingesta, la glucoquinasa hepática se libera al citoplasma y estimula el almacenaje de glucógeno y lipogénesis de *novo*. Por lo que el rol fisiológico del gen *GCKR* es modular la actividad de la glucoquinasa y se considera importante en la regulación de lípidos y en el metabolismo de glucosa (118, 119).

La variante genética rs780094 (alelo de riesgo T) ubicada en el intrón 16 del gen *GCKR*, se asocia con triglicéridos elevados en respuesta a un incremento hepático en la oxidación de ácidos grasos y bajas concentración de glucosa en ayuno, al aumentarse la actividad de la glucoquinasa por la destabilización de la unión proteína-proteína. Por lo que, se involucra en la patogénesis de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, al existir un incremento de la síntesis de lípidos de *novo* pero con un desequilibrio en la beta-oxidación, que ocasiona una acumulación de grasa hepática (119, 120). En cuanto a los estudios, se ha observado interacción entre la variante genética del *GCKR* y el tipo de grasa consumida (121). También se ha encontrado que los niños europeos con la variante genética presentan triglicéridos elevados con glucosa disminuida en ayuno, independiente del sobrepeso y obesidad (118, 120). En la población de niños maya se reporta la frecuencia del alelo de riesgo de un 48.1% (122) superior a la población africana, americana y europea (Figura 9) (123).

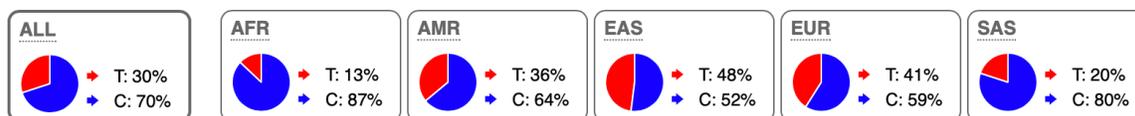


Figura 9. Distribución de la frecuencia alélica del rs780094 de *GCKR* en el Proyecto del 1000 Genomas fase 3 (123). http://Apr2022.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=2:27517870-27518870;v=rs780094;vdb=variation;vf=182192707

vi. Variante genética rs10811661 del gen *CDKN2A/2B* (Inhibidores de CDK)

Los genes *CDKN2A/2B* codifican a inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDK), p16^{INK4a} y p15^{INK4b}, respectivamente. Los cuales forman complejos con CDK4 o CDK6, y previenen la activación de las quinasas de CDK, las cuales funcionan como reguladores de crecimiento celular que controlan la progresión del ciclo celular en G1 (124, 125). Los genes *CDKN2A/2B* se expresan en adipocitos y en los islotes pancreáticos (126).

La variante genética rs10811661 (alelo de riesgo T) de *CDKN2A/2B* se relaciona con obesidad y perfil de lípidos, que ocasiona que los individuos portadores del alelo de riesgo sean más susceptibles a presentar hiperlipidemias por un ambiente de exceso de energía y estilo de vida sedentario. La variante genética estimula la acumulación de grasa ectópica que permite un incremento en los triglicéridos en el postprandio. Además, la variante sobregula a la célula beta pancreática que ocasiona una reducción en su proliferación y conlleva a una disminución en la capacidad de secreción de insulina (123-126). Por lo que se considera un gen candidato para el desarrollo de la DT2 (127), ya que se ha asociado con el incremento del riesgo de DT2 (OR 1.17; CI95% 1.10-1.23) (128). Respecto a la población mexicano-mestizos no se ha encontrado asociación con obesidad (126). Específicamente en la población maya se reporta la frecuencia del alelo de riesgo de 88.5%, superior a lo reportado (Figura 10) (129) y una asociación de riesgo de 2.5 veces para DT2. Además, se detalla que sujetos diabéticos portadores del alelo de riesgo presentan un incremento en el índice HOMA-β que se relaciona con la homeostasis de la función celular beta (84).

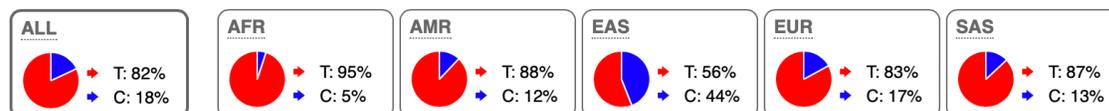


Figura 10. Distribución de la frecuencia alélica del rs10811661 de *CDKN2A/2B* en el Proyecto del 1000 Genomas fase 3 (129). http://Apr2022.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=9:22133595-22134595;v=rs10811661;vdb=variation;vf=731309352

En la siguiente Tabla 3 se especifican a detalle las características de las variantes genéticas de los genes estudiados

Tabla 3. Descripción de las variantes genéticas de los genes estudiados

Gen/dbSNP	Localización cromosoma	Alelos, variante genética de riesgo	Alelo mayor/menor	Frecuencia gnomAD (MAF*)	Tipo de variante genética	Fenotipo	Población	Referencia
<i>ABCA1</i> rs9282541	Chr9: 104858554	C>T, Sustitución transición Alelo ANCESTRAL = C(Arginina) Alelo RIESGO = T (Cisteína)	C/T	T = 0.004	Cambio de sentido. Cambio de codón: <u>CGT</u> , <u>TGT</u>	Influencia en el primer paso del transporte reverso de colesterol. Hipercolesterolemia, hipoalfalipoproteinemia y niveles elevados de triglicéridos.	Exclusivos de nativos amerindios.	90-92
<i>PPAR-γ</i> rs1801282	Chr3:12351626	C>G, Sustitución transversión Alelo ANCESTRAL= C (Prolina) Alelo RIESGO (maya)= G (Alanina).	C/G	G =0.089	Cambio de sentido. Cambio de codón: <u>CCA</u> , <u>GCA</u>	Asociado a obesidad, RI y protección de DT2. Afecta el metabolismo de lípidos. Población maya: asociado con nivel elevado de C-LDL y tendencia de incremento de triglicéridos.	Europeos, mexicanos-mestizos.	84, 103, 104
<i>HNF4A</i> rs1800961	Chr20:44413724	C>T, Sustitución transición Alelo ANCESTRAL= C (Treonina) Alelo RIESGO = T (Isoleucina)	C/T	T = 0.025	Cambio de sentido. Cambio de codón: <u>ACT</u> , <u>ATT</u>	Susceptibilidad a DT2 (desarrollo temprano). Niveles elevados de colesterol total, triglicéridos, proteína C-reactiva.	Mexicanos-mestizos. Indígenas mexicanos.	106, 107
<i>FTO</i> rs9939609	Chr16:53786615	T>A, Sustitución transversión Alelo DE RIESGO= A	T/A	A = 0.408	Intrónica (intrón 1 del gen).	Incremento de adiposidad, riesgo de IMC y DT2.	Europeos.	113, 114
<i>GCKR</i> rs780094	Chr2:27518370	C>T, Sustitución transición Alelo ANCESTRAL = C Alelo de RIESGO = T	C/T	T = 0.337	Intrónica (intrón 16 del gen)	Hipertrigliceridemia. Niveles elevados de colesterol y C-LDL; disminución de glucosa. Asociado al desarrollo de la enfermedad del hígado graso y DT2.	Asiático y europeos.	120, 122
<i>CDKN2A/2B</i> rs10811661	Chr9: 22134095	C>T, Sustitución transición Alelo ANCESTRAL = C ALELO RIESGO = T	C/T	C = 0.146	Intergénica	Glucosa alterada en ayuno e IMC. Riesgo de DT2, enfermedades cardiovasculares.	Asiáticos y europeos. Mexicanos-mestizos, mayas.	84,128

II. JUSTIFICACIÓN

México sufre un problema de mala nutrición infantil que ha predisuesto a los niños a un aumento de exceso de peso corporal, además de la presencia de desnutrición crónica y deficiencia de micronutrientes. Estas condiciones nutricionales en etapas tempranas de la vida predisponen a un riesgo metabólico que afectarán al niño en su infancia y edad adulta, siendo las principales alteraciones la RI, SM y el riesgo de desarrollar DT2 y ECV en edad adulta. De tal manera que estas enfermedades representan un problema de salud pública a nivel nacional y en el estado de Yucatán, al ser las principales causas de muerte en la población. La población de Yucatán, como cada región, tiene características propias que resultan determinantes para la progresión y desarrollo de enfermedades, lo que aumenta la susceptibilidad ante una variabilidad genética y la presencia de factores ambientales. Yucatán es una de las entidades que cuenta con mayor población indígena maya, además presenta frecuencias elevadas tanto de obesidad y desnutrición infantil, es decir, se sufre una doble carga de mala nutrición, por lo que se considera importante la evaluación del estado nutricional para entender si la falta de micronutrientes en los niños es la responsable de las alteraciones metabólicas en la región. Por lo tanto, la relevancia de un proyecto de intervención nutricional oportuno a través de un alimento enriquecido en los niños de edad escolar con mala nutrición en una población maya de Yucatán, permitirá inferir en el impacto de las características individuales sobre el riesgo de presentar alteraciones metabólicas y contribuir en la salud en las siguientes generaciones.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mala nutrición es un problema de salud pública que ha estado presente por varias décadas en México, donde en Yucatán no es la excepción. La mala nutrición hace vulnerables a los niños de alteraciones metabólicas desde temprana edad. Sin embargo, hasta el momento no existen estudios que plantean estrategias de intervención con alimentos enriquecidos que tenga como finalidad generar un impacto benéfico en el estado nutricional y que consideren la composición genética individual. Se requiere estudiar a la población pediátrica con riesgo de alteraciones metabólicas debido a la interacción entre el medio ambiente y la genética del individuo que influyen en la mala nutrición. Por lo que se debe tener en cuenta que existen ciertas variantes genéticas que confieren un riesgo metabólico a la población y dan la pauta para diseñar estudios de intervención. De tal manera que identificar en la población pediátrica las variantes genéticas comunes de los genes *ABCA1*, *PPARG*, *HNF4A*, *FTO*, *GCKR* y *CDKN2A/2B*, que se han asociado a las alteraciones metabólicas en la población de adultos mexicanos, brinda una oportunidad de prevención ante la susceptibilidad individual de enfermedades y en la respuesta a un tratamiento específico como es la intervención con un alimento enriquecido.

Se considera la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el efecto de la intervención con el alimento enriquecido sobre el perfil de glucosa, de lípidos y de micronutrientes en niños escolares con mala nutrición en la población maya de Yucatán?

IV. HIPÓTESIS

La intervención con el alimento enriquecido tiene un impacto positivo sobre los cambios en el perfil de glucosa, de lípidos y de micronutrientos en niños escolares con mala nutrición en la población maya de Yucatán.

V. OBJETIVOS

a. Objetivos generales

1. Evaluar los efectos del alimento enriquecido en niños escolares con mala nutrición en la población maya de Yucatán.

b. Objetivos específicos

1. Determinar los parámetros somatométricos de los niños escolares de la población maya de Yucatán.
2. Determinar el perfil bioquímico y molecular de los niños escolares de la población maya de Yucatán.
3. Determinar el perfil nutricional (concentración de micronutrientos en suero y calidad dietaria).
4. Determinar el estado clínico con la presión arterial y la etapa puberal.
5. Valorar el desarrollo cognitivo con una prueba de habilidad intelectual.
6. Comparar el impacto de la intervención nutricional con el alimento enriquecido.
7. Determinar el efecto de la respuesta a la intervención en los portadores de las variantes genéticas rs9282541 de *ABCA1*, rs1801282 de *PPARG*, rs1800961 de *HNF4A*, rs9939609 de *FTO*, rs780094 de *GCKR* y rs10811661 de *CDKN2A/2B*.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio clínico pareado de intervención, comparativo, longitudinal y controlado.

Diseño del estudio

Primero se realizó la caracterización de la población de los niños mayas (8 a 10 años), inscritos en tercero y cuarto año de primaria de tres escuelas en las comunidades de Xocén, Tahmek y San José Oriente en el estado Yucatán (Figura 11). Se contó con la autorización del Comité de Ética, Investigación y Bioseguridad del Hospital Juárez de México (HJM 2315/14-C) y los permisos de las escuelas. El estudio fue registrado en el [clinical trials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT04915638). Antes de iniciar el estudio, los padres de familia o tutores de los niños escolares firmaron el consentimiento informado y los niños firmaron el asentimiento (Anexo 1 y 2). Se integraron aquellos niños escolares que cumplieron con los criterios de inclusión en el tiempo programado. De acuerdo a la caracterización realizada en los niños mayas, se consideró un formulado previamente desarrollado para los niños. El formulado diseñado contiene vitaminas, minerales, antioxidantes y omega-3 para cubrir las deficiencias. Este formulado de micronutrientes específico para niños es un polvo que se preparó en la UNAM y cuya información nutrimental (Figura 12) se encuentra dentro de los requerimientos de la ingesta diaria sugerida (IDS) e ingesta diaria recomendada (IDR) para la población mexicana según corresponda a su edad de acuerdo a la NOM-051-SCFI/SSA1-2010. Posteriormente, en los mismos niños de las escuelas de las comunidades se llevó a cabo el siguiente diseño experimental descrito en la Figura 13. Primero, se empezó con una evaluación tiempo cero (basal). A continuación, se otorgó la intervención con galletas placebo durante un mes, que fueron galletas sin micronutrientes para poner a los niños en las mismas condiciones y evitar sesgo. Luego, se realizó una evaluación para ver el efecto del placebo. Como siguiente paso, se comenzó con la intervención con galletas enriquecidas con micronutrientes (mezcla orgánica de 0.33g por dosis) durante un mes. Posteriormente, se hizo una evaluación tiempo 2 para ver el efecto de la intervención con las galletas enriquecidas. Finalmente, se prosiguió con el análisis molecular de las variantes genéticas seleccionadas.

Comunidades

YUCATÁN
- MUNICIPIOS -

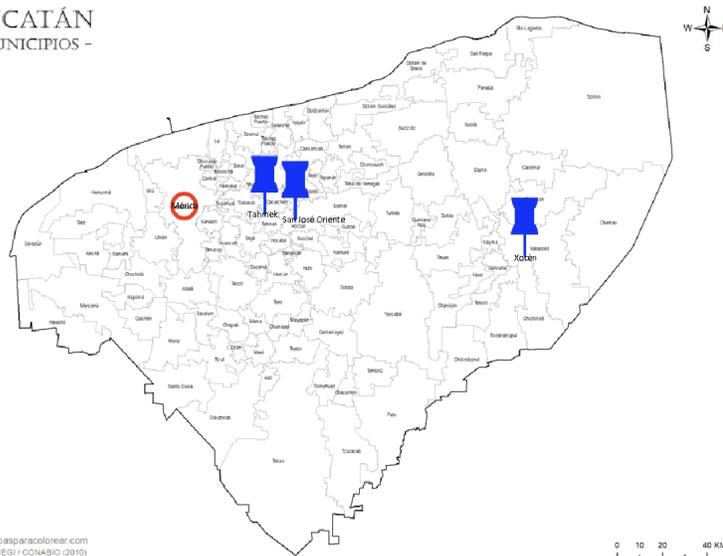


Figura 11. Comunidades participantes en la caracterización e intervención. La distancia entre la capital Mérida a Xocén es de 216.3 km, a Tahmek de 38.8 km y a San José Oriente de 56.1 km.

Información nutrimental del formulado para niños escolares

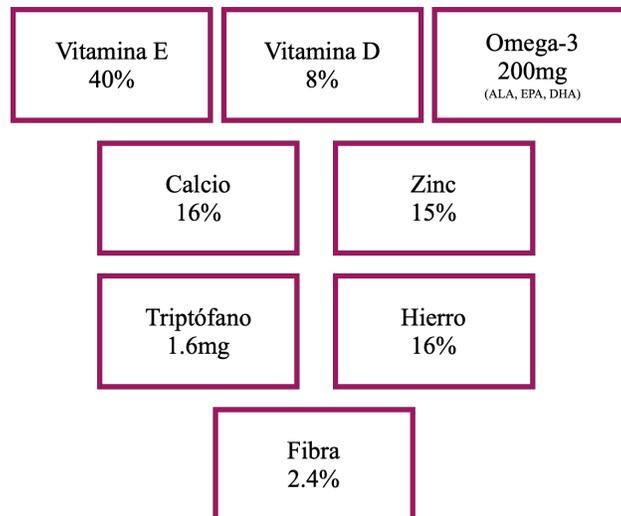


Figura 12. Elementos del formulado de micronutrientes para niños. Valor nutrimental de referencia (VNR) de acuerdo a la NOM-051 SCFI/SSA1-2010.

Diseño experimental

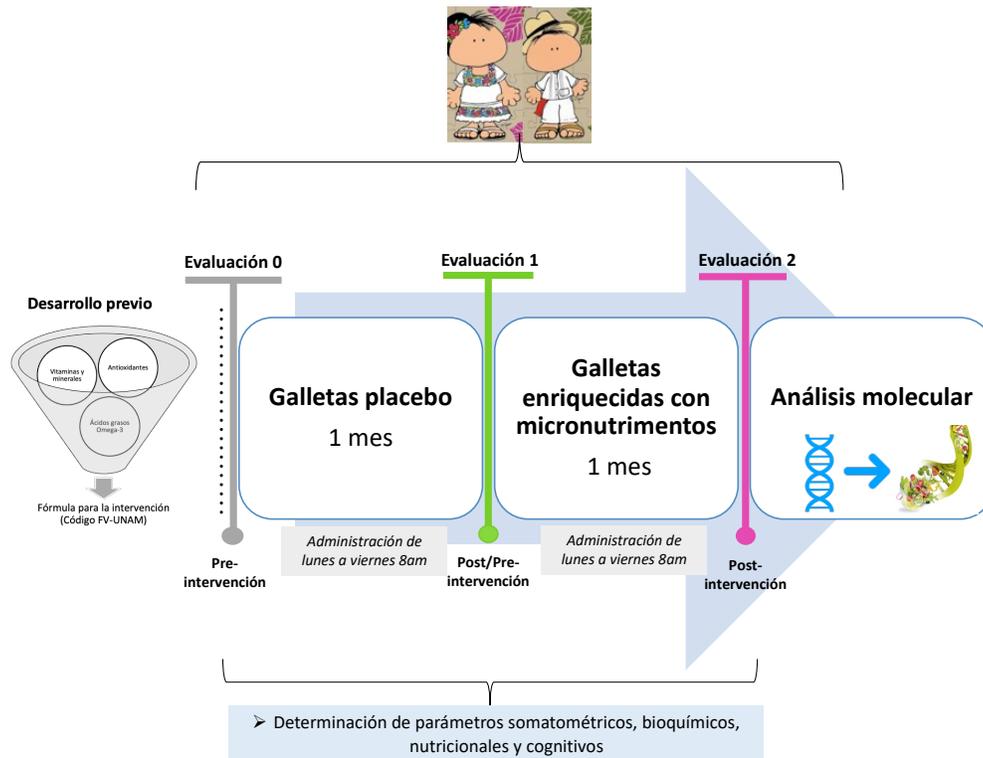


Figura 13. Flujograma del diseño experimental.

Tamaño de la muestra

A partir de la población de Xocén, se estimó el tamaño de la muestra con la fórmula de poblaciones finitas (ver Ecuación 1); con un poder estadístico del 80% y un nivel de confianza del 95%. Los participantes se asignaron con la técnica de muestreo por conveniencia, se consideró un 15% de deserción durante el seguimiento. Ecuación 1 (130):

$$n = \frac{Z^2 pq N}{Ne^2 + Z^2 pq}$$

Dónde:

n = Tamaño de la muestra.

N = Tamaño de la población.

$Z^2 = 1.96^2$ para el nivel confianza a 95%.

p = Frecuencia del evento en la población expuesta a un factor de riesgo por estudiar.

q = Frecuencia del evento en la población no expuesta a un factor de riesgo por estudiar, es decir, $1-p$.

e = Nivel de significancia.

Se sustituyó los siguientes valores de la Ecuación 1 para el estudio:

n = Tamaño de la muestra

$N = 121$ población infantil escolar de Xocén que asiste a la escuela

$Z^2 = 1.96^2$

$P = A 43.2\%$ debido a que es la frecuencia de niños mexicanos con mala nutrición

$q = 1-0.432 = 0.568$

$e = 0.05$

Por lo tanto, la Ecuación 1 para el cálculo del tamaño de la muestra se quedó de la siguiente manera:

$$n = \frac{1.96^2 * 0.432 * 0.568 * 121}{(121 * 0.05^2) + (1.96^2 * 0.432 * 0.568)}$$

Donde: $n = 92$. Más 15% de pérdida, la **$n = 106$**

Criterios de inclusión

- Niños con etnicidad maya confirmado con padres y abuelos que provienen de la misma comunidad, con tres generaciones viviendo en la comunidad.
- Niños inscritos en 3º y 4º año de primaria del mismo centro educativo, voluntarios, que cuenten con el consentimiento informado firmado por sus padres o tutores, y con la carta de asentimiento por parte de los niños.
- Edad escolar de 8 a 10 años.
- Ambos sexos.

Criterios de exclusión

- Todo niño que no desee participar en el estudio.
- Niños con uso de medicamentos antihipertensivos, hipoglucemiantes e hipolipemiantes, así como diagnosticados con condición influida por el metabolismo de la glucosa, insulina o que alteren la composición corporal (cáncer, infecciones crónicas, alergia alimentaria).
- Niños con ingesta de suplementos con vitaminas, minerales, antioxidantes (<2 meses).
- Niños con alcoholismo o tabaquismo.

Criterios de eliminación

- Niños que dejen de consumir el alimento enriquecido con un rango de consumo aceptable del 80%.

Procedimiento de la recolección de la información: datos generales, determinación de parámetros e intervención nutricional

El proceso de recolección de la información consistió en tres fases: la primera fue la junta informativa y la recolección de los parámetros basales (“tiempo pre-intervención”), la segunda fase correspondió a la intervención nutricional, y por último la tercera fase fue la recolección de los parámetros post-intervención (Figura 13).

A continuación se describen cada una de las fases:

Primera fase.

A) Junta informativa. Se realizó una junta informativa con los padres o tutores para invitar a participar en el estudio a los niños de cada grado escolar. En esta junta se presentó el estudio y se explicó de manera detallada, hasta lograr una adecuada comprensión del estudio así como los beneficios para el niño. Se integraron aquellos niños que cumplieron con los criterios de inclusión y que contaron con el consentimiento firmado mediante firma o huella digital por sus padres y/o tutores y el asentimiento firmado por parte de los niños. Los datos fueron recopilados a través de la aplicación de una historia clínica nutricia a los padres de familia y la frecuencia de consumo de alimentos a los niños. Se contó con el apoyo de un intérprete cuando fue necesario.

B) Recolección de los parámetros basales (tiempo pre-intervención) que se anotaron en la historia clínica nutricia (Anexo 3) y en el formato de recolección de datos (Anexo 4). Se asignó un día para la recolección de muestras de sangre periférica (8ml) con jeringa de 10ml después de 12 horas de ayuno en presencia de los padres o tutores, 4ml fueron depositados en un tubo con anticoagulante EDTA empleado para la determinación de biometría hemática (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos) y para el análisis molecular. Los otros 4ml depositados en tubos con gel separador se emplearon para la determinación de bioquímicos (glucosa, colesterol total, triglicéridos, C-HDL, C-LDL, C-VLDL, ácido úrico, urea, creatinina, albúmina sérica, globulina, ALAT y ASAT). Las muestras de sangre recolectadas se centrifugaron a los 15 minutos posteriores a la toma de muestra y se separaron

en alícuotas, las cuales se transportaron en una nevera con geles refrigerantes. Las muestras fueron etiquetadas, almacenadas y conservadas en condiciones óptimas (refrigeración a 2-8°C o congelación a -20°C) hasta su procesamiento. Las concentraciones de biometría hemática y bioquímicas se determinaron en el Laboratorio del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán y en el laboratorio del Hospital Juárez de México, de acuerdo a las instrucciones específicas de los fabricantes de los kits comerciales. Para la historia clínica nutricia se entrevistó a la madre/tutor en presencia del niño en caso de ser necesario. En esta sección se indagó sobre los antecedentes heredofamiliares, el nivel socioeconómico familiar enfocado al nivel de estudios de la mamá y el gasto aproximado destinado a los alimentos, antecedentes del historial dietético en los primeros años de vida y el nivel de actividad física. También a cada niño se evaluó la dieta habitual por recordatorio de 24hr (R24hr) (133) y la frecuencia de consumo de alimentos semi-cuantitativo (FCSC) para niño escolar (5-11 años) del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) (134), por medio de formatos validados. Se realizaron las estimaciones del aporte de energía, macronutrientes y micronutrientes de cada niño. Se manejaron tablas de composición de alimentos validados, las recomendaciones dietarias para la población infantil mexicana (135) y se utilizó el software Nutrimind basado en el Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes y en el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos para el análisis del R24hr. En el caso de FCSC se utilizó la metodología descrita por Ramírez Silva I, et al., 2016 (136) y con los datos que se obtuvieron se evaluó la calidad dietaria a través del índice de calidad de la dieta, Healthy Eating Index (HEI), versión 2015 (137-138). Se determinaron las mediciones de presión arterial por duplicado con un baumanómetro digital Marca Omron® después de un periodo de descanso de 10 minutos y se ajustaron a percentiles con la referencia “Age-based Pediatric Blood Pressure reference charts” de la Baylor College of Medicine (<https://www.bcm.edu/bodycomplab/BPappZjs/BPvAgeAPPz.html>) (139). Se determinaron las mediciones de fuerza muscular en ambas manos, en caso de ser necesario se realizó por duplicado con un descanso de 5 minutos, con un dinamómetro digital de agarre de alta resistencia marca CAMRY. Además, se determinaron los parámetros antropométricos de acuerdo al protocolo estandarizado por la Sociedad Internacional para el Avance de la Kinantropometría (ISAK) (140) (Anexo 5). Se incluyeron: peso corporal, talla; circunferencias de muñeca, brazo y cintura; pliegue cutáneo tricípital; diámetros de muñeca,

húmero y fémur; y se utilizaron como equipos de medición una báscula (marca SECA 869), equipo de bioimpedancia (marca TANITA BC-1500), estadímetro portátil (marca SECA 217), cinta metálica (marca LUFKIN), plicómetro (marca LANGE) y paquímetro (marca VITRUVIAN), respectivamente. El procedimiento de la técnica de medición de los parámetros antropométricos se detalla en el anexo correspondiente (Anexo 4). Con los datos antropométricos, se estimaron los indicadores de índice de masa corporal para la edad (IMC/E), talla para la edad (T/E) y diámetros óseos para la edad, de acuerdo a los puntajes z por sexo y edad establecidos por la OMS. El pliegue cutáneo tricípital, el área muscular del brazo, el área grasa del brazo y la circunferencia de cintura se transformaron a percentiles por sexo y edad. Los cálculos de puntajes z y percentiles se realizaron con la referencia de crecimiento de la OMS publicado por Frisancho (141), de acuerdo al sexo y edad de cada participante. También se consideró el cálculo de índice cintura-altura (cintura en cm/talla en cm) para identificar riesgo cardiometabólico. Se realizaron determinaciones de la composición corporal (masa grasa y masa libre de grasa) por medio de la bioimpedancia y por ecuaciones de predicción validadas (142). El porcentaje de grasa por bioimpedancia se convirtió en kilogramos y se consideró la clasificación de grasa corporal de acuerdo a la edad de niños escolares (14). También se calculó el índice de masa grasa (Fat mass index = masa grasa en kg/talla en m²). Además, se evaluó el estadio puberal por medio de la escala de Tanner con dibujos esquematizados que fue indicado por la mamá/tutor. Por último, se realizó una prueba de habilidad intelectual por medio de la figura humana con la herramienta validada Draw-A-Person Intellectual Ability Test for Children, Adolescents and Adults (DAP:IQ) (143,144) cumpliendo las reglas establecidas para la administración de la prueba psicométrica ante un grupo y, posteriormente se calificaron los criterios detallados en la hoja de evaluación de referencia (Anexo 6) para obtener un puntaje total de cada niño y luego se convirtió ese puntaje total a una valoración de cociente intelectual (CI) utilizando el procedimiento descrito por el test de Goodenough para niños escolarizados de 6-12 años (145). Por fines del proyecto, se clasificaron los CI en 3 grupos: normal y media baja CI 110-80, limítrofe CI 79.9-70 y deficiente CI <69.9; y se contó con el apoyo de otro evaluador para las pruebas cognitivas. Se controló la variabilidad entre observadores, ya que May-Kim (licenciatura en Nutrición con maestría en nutrición clínica) estuvo a cargo de la obtención de los datos en todos los sujetos.

Segunda fase.

Intervención nutricional.

La intervención se realizó con dos galletas. La primera fue con una galleta artesanal enriquecida con micronutrientes y luego se usaron galletas industriales enriquecidas en forma de Globitos, los cuales fueron donados por la empresa galletera DONDÉ ubicada en Mérida, Yucatán. El apoyo otorgado fue la entrega gratuita del producto emblemático de la empresa y conocido por las familias yucatecas, las galletas Globitos, que tienen forma de óvalos inflados crujientes que se producen con la receta tradicional de la empresa. De tal manera, que la empresa DONDÉ se involucró con la donación de producto. Primero se entregaron 36kg de galletas placebo para su envasado en bolsas de 25g. Después se entregaron 175kg de galletas enriquecidas con micronutrientes, las cuales se envasaron en bolsas de 50g. En las galletas no se modificaron la proporción de macronutrientes (Anexo 7), sólo se adicionó el formulado de micronutrientes. La separación y el envasado de las galletas se realizó en el Laboratorio de Genómica de la Diabetes de la Dra. Menjívar en la Unidad Académica de Ciencias y Tecnología de la UNAM-Yucatán, sede Parque Científico Tecnológico. Los participantes de las comunidades consumieron tanto las galletas placebo como las enriquecidas con micronutrientes cinco días a la semana (lunes a viernes) a las 8am (horario de la escuela). La ventaja de las galletas Globitos fue la aceptación y adherencia en las comunidades. Cada niño contó con un calendario (Anexo 8) para el registro de consumo de las galletas; este calendario se verificó de manera semanal y coincidió con la entrega del producto. Después del mes de la intervención, se realizó la evaluación post-intervención.

Tercera fase.

Recolección de los parámetros post-intervención. Se replicó lo descrito en la primera fase inciso B en las mismas condiciones; excepto el análisis molecular, el llenado de la historia clínica y la información de la dieta, que solo se realizaron pre-intervención. Por último, se llevó a cabo la prueba sensorial de manera anónima (Anexo 9) y entrega de trípticos informativos (Anexo 10).

Procedimiento del análisis molecular

Con las muestras de sangre periférica que se obtuvieron de los niños colectados en el tubo con anticoagulante EDTA, se llevó a cabo el análisis molecular en el Laboratorio de Genómica de la Diabetes de la Dra. Menjívar en la Unidad Académica de Ciencias y Tecnología de la UNAM-Yucatán, sede Parque Científico Tecnológico, siguiendo el diagrama (Figura 14).

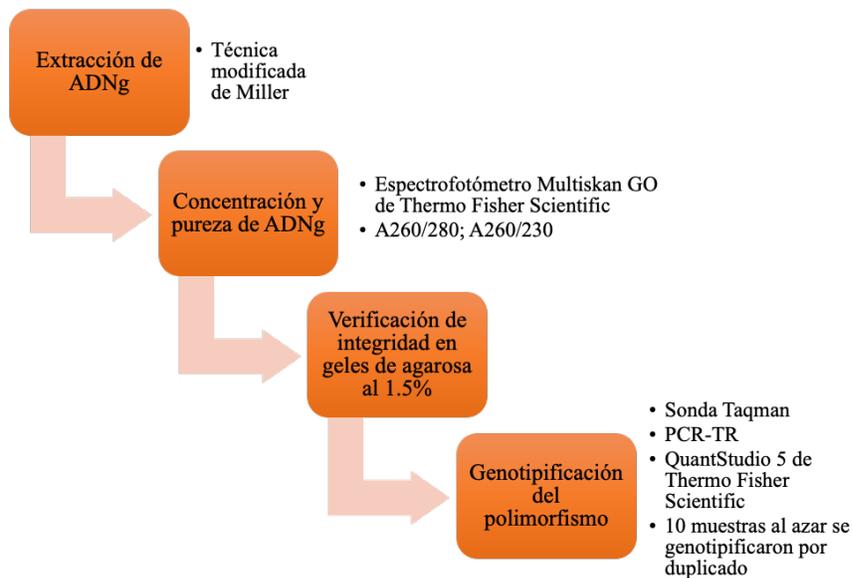


Figura 14. Flujograma del análisis molecular.

A continuación se describe cada etapa:

Extracción de ADNg

Se realizaron las extracciones de ADNg de leucocitos por medio de la técnica de salting out descrita por Miller et al., (145). Por el volumen que se obtuvo de cada muestra sanguínea, se realizó la estandarización de la técnica con cantidades de sangre de 1ml, 1.5ml y 2ml, los cuales se usaron dependiendo de la cantidad que se obtuvo en cada niño. El procedimiento de la técnica y el volumen requerido de los reactivos por estandarización se detallan en el anexo correspondiente (Anexo 11).

Concentración y pureza de ADNg

Una vez extraído el ADNg de las muestras, 2µL de la muestra de ADNg madre se utilizó para determinar las concentraciones y purezas en el espectrofotómetro Multiskan GO de Thermo Scientific usando el software SkanIt Software 5.0 para Microplate Readers RE, versión 5.0.0.42. Para la cuantificación de la concentración de la doble cadena de ADN el equipo ejecuta la medición con un espectro de absorbancia de 220-340nm. Se consideraron como criterios de pureza una relación de A280/260 entre 1.7 a 1.9 y A260/230 >2. Luego se hicieron las diluciones de las muestras extraídas para obtener 20ng de ADN en 50µL y se almacenaron las muestras a -20°C.

Integridad del ADNg

Se verificaron las integridades de las muestras de ADNg en geles de agarosa al 1.5% con colorante Gel Green, de acuerdo al procedimiento estandarizado (Anexo 12). Se utilizó el equipo de electroforesis horizontal HE-PLUS de la marca Hoefer con una capacidad del tanque de 350ml y dimensiones del gel de 12.5 x 13cm. Se visualizaron los geles por un transiluminador UVP marca Analytik Jena. En aquellos casos que no cumplieron con concentraciones adecuadas o criterios de calidad, se repitieron las extracción de ADNg o en caso necesario se realizó la purificación de ADNg madre (Anexo 13).

Genotipificación

Con las muestras diluidas a 20ng de ADN en 50µL se realizó la genotipificación de las variantes genéticas rs9282541 (R230C) del gen *ABCA1*, rs1801282 (P12A) del gen *PPARG*, rs1800961 (T130I) del gen *HNF4A*, rs9939609 del gen *FTO*, rs780094 del gen *GCKR* y rs10811661 del gen *CDKN2A/2B* por el ensayo de discriminación alélica (Anexo 14).

Se usaron las sondas *TaqMan*® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, por Thermo Fisher Scientific) (146) de cada uno de las variantes genéticas de los genes seleccionados con el ID catálogo (Anexo 15). La genotipificación se realizó por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) en placa de 96-pozos en el termociclador QuantStudio 5 de sistema PCR-TR (#serie 272521512; Applied Biosystems, por Thermo Fisher Scientific) (147).

Las cantidades estandarizadas de los componentes de la reacción de genotipificación que se utilizaron fueron: 10µL de 2x de *TaqMan* Genotyping Master Mix, 0.5µL de 40x de *TaqMan* SNP Genotyping Assay, 1µL de muestra de ADNg (20ng/µL) y 8.5µL de agua grado biología

molecular para un volumen total de 20µL por pozo. Por lo que se preparó la reacción mix siguiendo un orden de adición: master mix, sonda, agua de biología molecular; y luego se mezcló. Una vez diseñada la placa en la hoja de trabajo, se colocaron en la placa de 96-pozos las muestras de ADNg y luego 19µL de la reacción mix en cada pozo de la placa. Se incluyeron en la placa controles templados negativos (NTC) con contenido de ADN no genómico (agua biología molecular).

Las condiciones del termociclador fueron las marcadas por el fabricante: 60°C por 2 minutos, 95°C por 10 minutos, y posteriormente 40 ciclos de desnaturalización de 95°C por 15 segundos y 60°C para alineamiento/extensión por 1 minuto (Figura 15). Así mismo, como control de calidad se duplicó el procedimiento en 10 muestras seleccionadas al azar, las cuales tuvieron 100% de concordancia con los resultados previos.

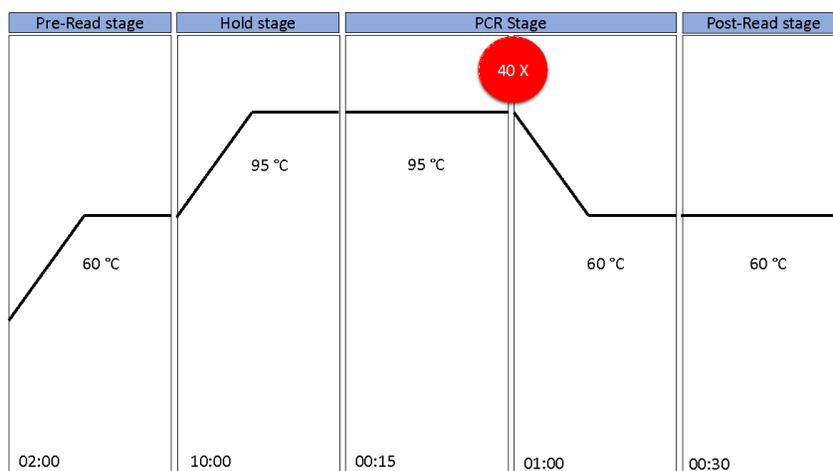


Figura 15. PCR-TR, condiciones del termociclador.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron con el Programa Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 21. Los resultados descriptivos se expresaron en media, desviación estándar, mediana, cuartiles y frecuencias, dependiendo del caso. En las variables cuantitativas continuas se determinaron la distribución normal con la prueba Kolmogorov-Smirnov. Se empleó la prueba t-Student para comparar variables continuas entre dos grupos y prueba X^2 para la comparación de frecuencias. Se compararon los datos antes y después de la intervención con la prueba t-Student pareada (variables paramétricas) o Wilcoxon (variables no paramétricas).

Posteriormente, se determinó el cumplimiento del equilibrio de Hardy-Weinberg. Se compararon las frecuencias alélicas observadas con lo reportado en el Genome Aggregation Database (gnomAD) v3.1.2 a través de la prueba X^2 . Se realizó el análisis de correlación entre los genotipos y las variables utilizando un análisis multivariado (ANCOVA) ajustado por variables fijas de edad, sexo, estadio Tanner y puntuación Z del IMC. Además, se empleó un modelo de regresión logística multivariada bajo el modelo de herencia dominante y recesivo ajustado por las mismas variables fijas (adicionando la variable de masa grasa) para determinar la asociación de la variante genética sobre el riesgo de la alteración metabólica.

VII. RESULTADOS

1. Caracterización de la población de niños mayas escolares

En la Tabla 4 se muestran las características de la población de niños mayas escolares (n=96).

Tabla 4. Características de la población de estudio (n = 96)	
<i>Generales</i>	
Edad (años)	9.3 (9.1, 9.6)
Sexo (masculino/femenino %)	51% / 49%
Frecuencia pre-pubertal (%)	90%
<i>Somatométricos</i>	
Talla (m)	1.27 ±0.06
Peso (Kg)	31.5 ±7.4
Z-score talla para edad (z-score ≤-1)	-1.20 (-1.80, -0.40)
Z-score IMC para edad (z-score >1)	0.75 (0.10, 1.50)
Z-score diámetros óseos (z-score <-2)	-0.98 (-1.67, -0.40)
Percentil área muscular del brazo (<15th)	30.1 (4.7, 66.2)
Percentil área grasa del brazo (>85th)	69 (53, 92)
Percentil pliegue tricípital (>85th)	75 (61, 87)
Percentil cintura (>75th)	70 (49, 89)
Percentil PAS (>90th)	82 (62, 94)
ICA (≥ 0.5)	51%
Fuerza de agarre mano derecha (Kg)	10.4 ±3.5
Fuerza de agarre mano izquierda (Kg)	9.5 ±3.2
<i>Composición corporal</i>	
Masa libre de grasa (Kg)	26.0 ±4.5
Masa grasa (Kg) por BIA	5.7 ±3.3
Masa grasa (Kg) por ecuación	9.2 ±3.7
Índice de masa grasa (Kg/m ²)	3.0 (2.1, 4.3)
Masa grasa (%)	16.8 ±6.0
<i>Bioquímicos</i>	
Glucosa (mg/dL)	91 (85, 96)
Triglicéridos (mg/dL)	110.9 ±45.8
Colesterol total (mg/dL)	144.0 ± 31.0
C-HDL (mg/dL)	47.4 ±11.6
C-LDL(mg/dL)	82 ±29.1
AST (U/L)	29 (25, 34)
ALT (U/L)	23 (12, 33)

Cognitivo

Prueba cognitiva (Puntaje CI <80)	20%
-----------------------------------	-----

Nutricional

Calidad de dieta inadecuada (HEI-2015 <50puntos)	85%
--	-----

Los valores se muestran como media \pm desviación estándar. Las medianas (cuartiles 25 a 75) se muestran porque los datos no presentan una distribución normal. Las variables categóricas se presentan como porcentaje. A nivel molecular se describen las frecuencias alélicas de los alelos de riesgo. Abreviaturas: MC: índice de masa corporal; ICA: Índice cintura-altura; PAS: presión arterial sistólica.

Frecuencia de la mala nutrición

De acuerdo a los puntos de corte de referencia establecidos por la OMS, se encontró que la frecuencia de la deficiencia del crecimiento lineal en los niños fue del 53% ($T/E \leq -1.99$ a -1), siendo 14% con talla baja ($T/E \leq -2$) y 39% con sobrepeso/obesidad ($IMC > 1$). En total, 15% de los niños presentaron mala nutrición ($IMC > 1 + T/E \leq -2$).

En la Tabla 5 se muestra la comparación entre los parámetros somatométricos, bioquímicos y cognitivos de los niños clasificados con deficiencia de crecimiento lineal o con mala nutrición para conocer las diferencias entre ellos.

Tabla 5. Comparación entre parámetros somatométricos, bioquímicos y cognitivos de niños mayas clasificados por deficiencia de crecimiento lineal y mala nutrición

<i>Parámetros somatométricos, bioquímicos y cognitivos</i>	Deficiencia de crecimiento lineal ^a	Sin-deficiencia de crecimiento lineal	P	Mala nutrición ^b	Sin-mala nutrición	P
	n=47	n=36		n=14	n=14	
Sobrepeso/obesidad (Z-score IMC>1)	22	59.6	1x10 ⁻⁵	100	0	NA
Percentil área muscular del brazo(<15th)	62	8.3	1x10 ⁻⁵	14.3	14.3	0.838
Percentil área grasa del brazo (>85th)	19.1	63.9	1x10 ⁻⁵	92.9	28.6	1x10 ⁻⁵
Percentil pliegue tricípital (>85th)	21.3	36.1	0.028	64.3	14.3	1x10 ⁻⁵
Percentil cintura (>75th)	34	80.6	1x10 ⁻⁵	92.9	42.9	1x10 ⁻⁵
Percentil PAS (>90th)	38.3	51.4	0.064	42.9	28.6	0.021
Percentil PAD (>90th)	12.8	5.6	0.091	14.3	0	1.2x10 ⁻³
Fuerza de agarre débil (<12.5kg para masculino <11.7kg femenino)	76	64.3	0.089	66.7	57.1	0.189
Porcentaje de masa grasa (>21.1%)	10	37.1	1x10 ⁻⁵	42.9	0	1x10 ⁻⁵
Hipoalfalipoproteinemia (<40mg/dL)	60.9	77.8	0.009	78.6	85.7	0.264
Hipertrigliceridemia (≥100mg/dL)	53.3	55.6	0.080	64.3	35.7	1.3x10 ⁻⁴
Síndrome metabólico	17.4	38.9	5.3x10 ⁻⁴	50	21.4	3.5x10 ⁻⁵
ICA (≥ 0.5)	37	65.7	7.4x10 ⁻⁵	100	35.7	1x10 ⁻⁵
Prueba cognitiva (Puntaje CI <80)	60	18.8	1x10 ⁻⁵	71.4	15.4	1x10 ⁻⁵
Lactancia materna exclusiva	89.4	83.4	0.147	64.3	100	1x10 ⁻⁵

Los valores se muestran como porcentaje (%) de frecuencia. Se realizó la prueba de corrección Chi-cuadrado de Yates. a. Deficiencia de crecimiento lineal (HAZ -1.99 a -1SD). b. Mala nutrición es sobrepeso/obesidad (BMIZ>1DE) + talla baja (HAZ ≤-2DE). Los niños con mala nutrición fueron emparejados por edad, sexo y escuela con los sin-mala nutrición. IMC: índice de masa corporal; BMIZ: IMC-para-edad z-score; HAZ: z-score de talla para la edad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; ICA: Índice cintura-altura; CI: cociente de inteligencia. *Significancia estadística a P <0.05

Nutricional

Los niños mayas escolares consumen un aporte energético promedio de 1770 ± 532 kcal/día. La distribución energética de macronutrientes (%) fue hidratos de carbono 58 ± 9.5 , proteínas 15 ± 4.0 y lípidos 27 ± 8.6 ; los datos se encontraron dentro del intervalo aceptable de la proporción de macronutrientes. El 37% de los niños consume mayor cantidad de ácidos grasos saturados que lo recomendado ($>7\%$ del aporte energético total) y 98% de los niños con un menor consumo de ácidos grasos poliinsaturados que lo recomendado ($<10\%$ del aporte energético total). Por el contrario, el 72% de los niños no consume fibra dietética de acuerdo a lo recomendado para su edad de 22-28g.

En cuanto a la ingesta de micronutrientes se encontraron deficiencias de consumo por debajo de la IDR en vitamina A $<600\mu\text{gRE}$ (94%), vitamina E $<10.99\text{mg}$ (99%), vitamina D $<4.9\mu\text{g}$ (27%), calcio $<1300\text{mg}$ al día (94%) y hierro $<18\text{mg}$ al día (82%).

Por lo que al aplicar el Healthy Eating Index (HEI), el 85% de los niños exhibieron una calidad dietaria inadecuada con una puntuación total de 44 ± 9.2 de un máximo de 100 puntos que permite el HEI (Figura 16). Los niños muestran una tendencia hacia la ingesta de alimentos que se deben de consumir con moderación (granos refinados, sodio, azúcar añadido y grasa saturada).

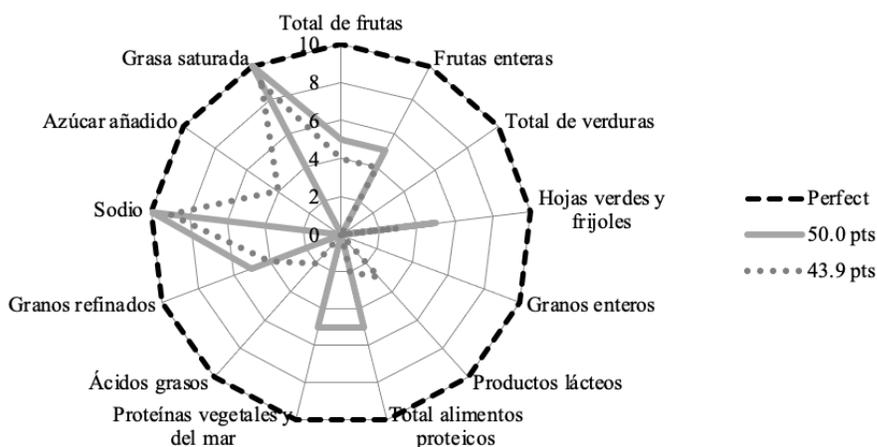


Figura 16. Gráfica en radar que representa la calidad de la dieta.

Con respecto a la frecuencia de consumo de alimentos, la población estudiada no consume de manera semanal los siguientes alimentos: pescado (33%), verduras (14%), frutas (7%) y productos lácteos (4%). Por el contrario, lo que más consumen entre 2 a 4 días a la semana

fueron bebidas azucaradas y comida con elevada densidad energética y de bajo aporte nutricional.

Frecuencia de alteraciones metabólicas

Posteriormente, se dividió a la población de estudio en área semi-urbanizada y área rural con la finalidad de evaluar el efecto ambiental, y se compararon estas áreas para conocer si la cercanía a la urbanización influye en las alteraciones metabólicas (Tabla 6).

Tabla 6. Frecuencia de alteraciones metabólicas basadas en la urbanización

<i>Alteraciones metabólicas</i>	Población total del estudio	Semi-urbanizada (n=48)	Rural (n=48)	P
Presión arterial alta (Percentil PAS >90)	39%	32%	48%	0.020*
Hipertrigliceridemia (≥ 100 mg/dL)	50%	48%	53%	0.470
Hipoalfalipoproteinemia (<40mg/dL)	24%	37%	5%	1×10^{-5} *
Hiperglucemia (≥ 100 mg/dL)	11%	7%	16%	0.040*
Hipercolesterolemia (≥ 200 mg/dL)	2%	0%	5%	0.097
<i>Grupos de alimentos ultra-procesados</i>				
Bebidas (sodas, néctares de frutas industrializados) 2-4 días por semana	52%	65%	35%	2×10^{-5} *
Snacks y dulces (papas fritas, dulces, galletas) 2-4 días por semana	37%	46%	25%	0.002*

Valores se muestran en porcentajes (%) of frequency. Prueba de chi-square test fue realizado *Significancia estadística a $P < 0.05$.

Molecular

Las variantes genéticas cumplieron con el equilibrio de Hardy-Weinberg ($P>0.05$). Se compararon las frecuencias alélicas observadas en los niños mayas escolares con lo reportado en otras poblaciones en el gnomAD v3.1.2. Las frecuencias alélicas que se observaron en la población maya, que se distingue por tener un componente ancestral único de nativos americanos, presentaron diferencias significativas con las poblaciones africana, americana, asiática y europea (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación de las frecuencias alélicas entre la población de niños mayas escolares y las poblaciones reportadas en el gnomAD

Variante genética/Gen	Alelos	Frecuencias alélicas (%)					
		Niños MYA	Adultos MYA	Poblaciones gnomAD			
				AFR	LATINO/ADMIXED AMR	EAS	EUR
rs9282541/ <i>ABCA1</i>	C	90	79.6	100	96	100	100
	T	10	20.4	0*	4	0*	0*
rs1801282/ <i>PPARG</i>	C	82	82.8	98	92	96	84
	G	18	17.2	1*	8*	4*	16
rs1800961/ <i>HNF4A</i>	C	86	89.7	100	95	99	96
	T	14	10.3	0*	5*	1*	4*
rs9939609/ <i>FTO</i>	T	85	84	53	69	85	60
	A	15	16 ^a	47*	31*	15	40*
rs780094/ <i>GCKR</i>	C	64	51.9	82	62	51	63
	T	36	48.1 ^a	18*	38	49	37
rs1081661/ <i>CDKN2A/2B</i>	C	12	11.5	6	16	41	14
	T	88	88.5	94	84	59*	84

Abreviaturas: MYA: Maya; AFR: Población Africana; LATINO/ADMIXED AMR: Población de América; EAS: Población de Asia del Este; EUR: Población Europea. Los alelos en negrita representan los alelos de riesgo. a. Niños mayas. * $P<0.05$ niños mayas vs poblaciones del gnomAD.

Análisis de correlación

En la Tabla 8 se muestra el análisis de correlación entre los genotipos y los parámetros evaluados.

Tabla 8. Correlación entre genotipo-parámetros somatométricos, composición corporal y bioquímicos

Variante genética/Gen	Genotipo	MG (%)	Percentil PAS	Triglicéridos (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	C-HDL (mg/dL)	C-LDL (mg/dL)
rs9282541/ <i>ABCA1</i>	R230R	16.9 ±6.3	60.4 ±31.4	112.9 ±50.2	142.2 ±23.9	47.5 ±12.2	79.6 ±23.1
	R230C/C230C	17.9 ±5.3	64.1 ±29.1	106.7 ±44.1	146.1 ±57.1	45.7 ±12.0	83.9 ±51.5
	P ^a	0.903	0.659	0.555	0.556	0.823	0.609
rs1801282/ <i>PPARG</i>	P12P	17.3 ±5.8	60.1 ±29.2	115.9 ±50.9	142.3 ±24.7	46.7 ±12.4	78.9 ±22.4
	P12A/A12A	16.7 ±6.7	63.3 ±34.2	103.1 ±44.1	144.7 ±46.6	48.1 ±11.8	83.7 ±43.8
	P ^a	0.955	0.612	0.482	0.814	0.921	0.551
rs1800961/ <i>HNF4A</i>	T130T	17.0 ±6.1	61.7 ±30.9	111.0 ±52.1	143.6 ±35.1	47.7 ±12.7	79.3 ±32.7
	T130I/I130I	17.3 ±6.1	59.6 ±31.3	113.1 ±40.0	141.6 ±28.8	45.8 ±10.7	83.7 ±26.4
	P ^a	0.663	0.751	0.85	0.71	0.378	0.609
rs9939609/ <i>FTO</i>	TT	17.0 ±6.3	55.7 ±31.2	111.1 ±52.2	142.8 ±36.5	47.2 ±11.9	80.4 ±33.1
	TA/AA	17.4 ±5.4	74.8 ±25.9	112.8 ±39.8	143.8 ±23.7	47.2 ±12.8	80.8 ±25.4
	P ^a	0.113	0.013*	0.971	0.742	0.584	0.981
rs780094/ <i>GCKR</i>	CC	16.2 ±5.1	61.2 ±30.4	99.8 ±41.1	145.8 ±23.6	48.9 ±11.0	79.9 ±25.9
	TC/TT	17.8 ±6.7	61.1 ±31.5	119.9 ±52.5	141.1 ±38.9	46.0 ±12.8	80.9 ±34.4
	P ^a	0.612	0.974	0.133	0.673	0.703	0.929
rs1081661/ <i>CDKN2A/2B</i>	CT/CC	15.1 ±5.5	57.3 ±27.8	119.5 ±60.5	143.7 ±27.7	45.5 ±9.1	84.9 ±23.9
	TT	17.8 ±6.1	62.4 ±31.9	108.9 ±44.5	142.9 ±35.2	47.8 ±12.9	79.1 ±24.1
	P ^b	0.006*	0.639	0.313	0.634	0.683	0.943

ANCOVA ajustado por edad, sexo, Tanner, puntaje Z- IMC. *Significancia estadística a P <0.05 (negrita) bajo el modelo dominante (a) y modelo recesivo (b). Abreviatura: MG: Masa grasa; PAS: Presión arterial sistólica.

Análisis de asociación

Se encontró asociación significativa de la variante genética rs9939609 del gen *FTO* con la presión arterial sistólica elevada (OR, IC95%) 4 (1.33-12.1), P = 0.014. El análisis de

asociación se realizó bajo el modelo de herencia dominante, considerando como variables fijas la edad, sexo, estadio Tanner, z-score IMC y adiposidad.

2. Diseño de la intervención

De acuerdo a la caracterización de la población, se llevó a cabo un diseño de intervención enfocado a responder a las deficiencias nutricionales encontradas en las comunidades. Primero se realizó la intervención con galletas sin micronutrientos (placebo) y luego se siguió con las galletas enriquecidas con micronutrientos. Un total de 84 niños finalizaron el estudio de intervención con galletas enriquecidas con micronutrientos (Figura 16). El número de los participantes ($n = 84$) fue por los padres de familia renuentes a que los niños continuaran en la intervención.

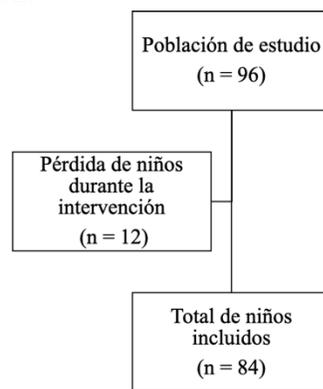


Figura 17. Flujograma de niños mayas escolares que participaron en la intervención.

3. Intervención

Intervención con galletas sin micronutrientos (placebo)

Con las galletas placebo no existieron cambios estadísticamente significativos en los parámetros de z-score IMC, percentil pliegue cutáneo tricípital (PCT), percentil área grasa del brazo (AGBr), percentil cintura y en la masa grasa (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados somatométricos, composición corporal y bioquímicos antes y después de la intervención con las galletas placebo en la población de SJO/TAH (n = 56)

<i>Parámetros</i>	Tiempo basal	Post-intervención placebo	P
Z-score IMC	1.0 ±0.9	1.01 ±0.9	0.486
Percentil PCT (Percentil>85)	71.3 ±20.4	71.3±18.7	0.981
Percentil AGBr (Percentil>85)	69.5 ±26.6	70 ±24.3	0.801
Percentil cintura (Percentil>75)	81 (62, 61)	84 (61, 89)	0.157
Masa Grasa (%)	17.2 ±6.0	17.4 ±6.0	0.504
Masa Libre de grasa (Kg)	26 ±4.0	27 ±3.0	0.002*
C-HDL (mg/dL)	42.2 ±7.7	40.3 ±7.2	0.011*

Valores en media±DE. Diferencia entre tiempo basal y tiempo 1 (post-intervención placebo) evaluado por el análisis de t-Student pareado o Wilcoxon, dependiendo de la normalidad. *Significancia estadística a P<0.05. Abreviaturas: SJO: San José Oriente; TAH: Tahmek; IMC: índice de masa corporal; PCT: pliegue cutáneo tricípital; AGBr: área grasa del brazo; C-HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad.

Intervención con galletas enriquecidas con micronutrientos

En la Tabla 10 se muestran los resultados estadísticamente significativos post-intervención con las galletas enriquecidas. Los niños mostraron reducción en el percentil de presión arterial sistólica. También los niños presentaron cambios en la composición corporal con pérdida de masa grasa y aumento de masa libre de grasa, así como una disminución en el perfil glucémico y lipídico.

Tabla 10. Resultados somatométricos, composición corporal y bioquímicos antes y después de la intervención con las galletas enriquecidas en la población total de estudio (n = 84)

<i>Parámetros</i>	Pre-intervención	Post-intervención	P
Peso (Kg)	31.8 ±7.3	32.2 ±7.4	5x10 ⁻⁴ *
Percentil PCT (Percentil >85)	74 ± 15.8	71 ± 19	0.028*
Percentil AGBr (Percentil >85)	71 ± 22.0	68 ± 25	0.04*
Percentil Cintura (Percentil >75)	79 (50, 88)	78 (55, 91)	0.005*
Percentil PAS (Percentil >90)	84 (60, 94)	68 (43, 82)	1x10 ⁻⁴ *
Masa Grasa (%)	17.4 ±6.1	16.3 ±5.9	8x10 ⁻⁵ *
Masa Libre de grasa (Kg)	25.9 ±4.3	26.5 ±4.6	6x10 ⁻⁵ *
Glucosa (mg/dL)	93 (88, 97)	89 (83, 93)	5x10 ⁻⁴ *
Colesterol (mg/dL)	137.9 ± 33.4	132.1 ±25.3	0.050*
C-HDL (mg/dL)	46.2 ±12.2	43.6 ±9.8	0.004*

Valores en media±DE y cuartiles. Diferencia entre pre-intervención y post-intervención con galletas enriquecidas con micronutrientes, en la población de niños escolares. Evaluado por el análisis de t-Student pareado o Wilcoxon, dependiendo de la normalidad. *Significancia estadística a P<0.05. Abreviaturas: PCT: Pliegue cutáneo tricipital; PAS: Presión arterial sistólica.

Los niños presentaron alteraciones metabólicas al inicio de la intervención y al finalizar el estudio de intervención se encontró reducción del 28% en el percentil de presión arterial sistólica elevada (44% vs.16%; P=0.00001). Además, post-intervención se disminuyeron los porcentajes de niños que presentaron los siguientes parámetros: exceso de masa grasa corporal (6% vs. 2%; P=0.14), hiperglucemia (10% vs. 8%; P=0.62), hipertrigliceridemia (54% vs. 48%; P=0.39) e hipercolesterolemia (4% vs. 1%; P=0.17).

Nutrigenética

Se evaluó los efectos de la intervención con galletas enriquecidas con micronutrientes de acuerdo al genotipo utilizando el modelo de herencia dominante o recesivo (Tabla 11).

- Composición corporal: Post-intervención, los portadores de las variantes de los genes de *ABCA1* (rs9282541), *PPARG* (rs1801282), *HNF4A* (rs1800961), *GCKR* (rs780094) y *CDKN2A/2B* (rs1081661) disminuyeron significativamente la masa grasa ($P < 0.05$).
- Bioquímicos: Post-intervención, los portadores de la variante genética de *PPARG* disminuyeron significativamente en la concentración de glucosa. Con respecto al perfil de lípidos, los portadores de la variante genética de *ABCA1* y *GCKR* presentaron reducción significativa en la concentración de colesterol y de C-LDL, respectivamente.

Tabla 11. Evaluación del efecto de la intervención con base al genotipo (n = 84)

Parámetro	SNP/Gen	Genotipo	Pre-intervención	Post-intervención	P ^a
MG (%)	rs9282541 <i>ABCA1</i>	R230R	17.3 ±6.1	16.6 ±6.2	0.001*
		R230C/C230C	18.0 ±5.5	16.7 ±4.7	0.005*
	rs1801282 <i>PPARG</i>	P12A	17.4 ±5.8	16.7 ±5.7	0.005*
		P12A/A12A	17.5 ±6.5	16.4 ±6.5	0.002*
	rs1800961 <i>HNF4A</i>	T130T	17.3 ±6.1	16.6 ±6.0	0.006*
		T130I/I130I	18.0 ±5.7	16.5 ±5.7	2X10 ⁻⁴ *
	rs9939609 <i>FTO</i>	TT	16.8 (13.4, 20.8)	16.0 (12.7, 19.1)	1X10 ⁻⁶ *
		TA/AA	17.5 (12.3, 19.7)	17.5 (13.4, 20.5)	0.164
	rs780094 <i>GCKR</i>	CC	16.3 ±5.1	15.8 ±4.9	0.078
		CT/TT	18.2 ±6.5	17.2 ±6.6	1X10 ⁻⁴ *
rs1081661 <i>CDKN2A/2B</i>	CT/CC	15.3 ±5.5	15.4 ±5.3	0.797	
	TT	18.0 ±6.0	16.9 ±6.1	2X10 ⁻⁶ *	
Colesterol (mg/dL)	rs9282541 <i>ABCA1</i>	R230R	142.7 ±23.2	132.7 ±24.0	3X10 ⁻⁵ *
		R230C/C230C	151.1 ±56.4	129.4 ±29.4	0.040*
C-HDL (mg/dL)	<i>ABCA1</i>	R230R	47.6 ±12.1	43.6 ±9.4	4X10 ⁻⁵ *
		R230C/C230C	46.7 ±12.0	42.1 ±11.2	0.017*
C-LDL (mg/dL)	rs780094 <i>GCKR</i>	CC	79.4 ±26.1	86.2 ±23.9	0.102
		CT/TT	83.3 ±33.2	74.4 ±19.9	0.033*
Glucosa (mg/dL)	rs1801282 <i>PPARG</i>	P12A	91 (86, 97)	90 (84, 93)	0.146
		P12A/A12A	92.9 ±11.4	87.3 ±7.3	0.05

Valores en media±DE y cuartiles. Diferencia entre pre-intervención vs post-intervención evaluado por el análisis de t-Student pareado o Wilcoxon, dependiendo de la normalidad. *Significancia estadística a P<0.05 bajo el modelo dominante (a) o recesivo (b). Abreviatura: MG: Masa grasa.

Por lo tanto, se diseñó una figura que muestre la propuesta de los mecanismos por los cuales los nutrientes otorgados en la intervención pueden afectar la reducción de masa grasa y mejorar el perfil metabólico (Figura 18).

Tabla 12. Análisis comparativo entre niños con y sin RCM

<i>Parámetros</i>	Muestra ^a (n = 42)	Sin riesgo cardiometabólico (n = 21)	Con riesgo cardiometabólico (n = 21)	P
<i>Somatométricos y composición corporal</i>				
Talla (m)	1.28 ± 0.05	1.27 ± 0.06	1.28 ± 0.04	0.306
Peso (Kg)	31.9 ± 6.0	28.3 ± 4.9	35.3 ± 4.8	3X10 ^{-5*}
Z-score IMC	0.92 ± 0.8	0.27 ± 0.4	1.52 ± 0.5	1X10 ^{-6*}
Z-score T/E	-1.11 ± 0.8	-1.35 ± 0.8	-0.88 ± 0.7	0.069
ICA	0.51 ± 0.04	0.47 ± 0.02	0.55 ± 0.02	1X10 ^{-6*}
Percentil PCT	77.5 ± 13.9	72.0 ± 14.9	82.5 ± 11.1	0.012*
Percentil AGBr	75.0 ± 19.8	64.4 ± 18.2	84.7 ± 16.1	0.0003*
Percentil PAS	73.8 ± 23.8	72.6 ± 19.9	74.9 ± 27.2	0.756
Masa grasa corporal (%)	17.3 ± 5.2	14.4 ± 3.8	19.9 ± 5.1	0.0002*
Masa libre de grasa (Kg)	26.2 ± 3.8	24.1 ± 3.5	28.1 ± 3.1	0.0002*
<i>Bioquímicos</i>				
Glucosa (mg/dL)	90.7 ± 6.2	91.1 ± 5.1	90.4 ± 7.1	0.744
Triglicéridos (mg/dL)	116.4 ± 46.1	100.2 ± 37.5	130.6 ± 48.9	0.027*
Colesterol (mg/dL)	145.9 ± 37.5	147.0 ± 49.1	144.9 ± 24.5	0.862
C-HDL (mg/dL)	48.2 ± 11.8	52.8 ± 12.1	44.3 ± 10.1	0.018*
C-LDL (mg/dL)	83.4 ± 36.0	78.9 ± 47.5	87.5 ± 22.2	0.465
Índice Tg/C-HDL	2.6 ± 1.3	2.0 ± 0.9	3.1 ± 1.3	0.002*
Índice metabólico	5.1 ± 3.2	3.5 ± 2.0	6.5 ± 3.5	0.002*
<i>Ingesta dietaria</i>				
Energía (kcal)	1827 ± 568.8	1911 ± 382.9	1751 ± 697.1	0.366
Hidratos de carbono (%)	59 ± 7.4	59 ± 7.9	60 ± 7.0	0.534
Fibra (g)	15.9 ± 7.5	14.7 ± 7.1	17.1 ± 7.8	0.310
Azúcar (% de energía)	13.0 ± 6.3	14.8 ± 6.6	11.4 ± 5.8	0.096
Proteína (%)	15 ± 3.3	14 ± 3.6	15 ± 3.0	0.27
Lípidos (%)	27 ± 7.4	29 ± 6.7	25 ± 7.6	0.067
AGS (% de energía)	5.9 ± 2.6	6.3 ± 2.4	5.6 ± 2.8	0.429
AGP (% de energía)	3.0 ± 1.9	3.2 ± 1.5	2.8 ± 2.3	0.516

Valores en media±DE, percentiles y porcentajes. a. Estadística descriptiva. b. Diferencias significativas entre grupos de riesgo cardiometabólico ICA (P<0.05); evaluado por **t-Student** por la normalidad. Abreviaturas: ICA: Índice Cintura-Altura; PCT: Pliegue cutáneo tricipital; AGBr: Área grasa del brazo; Tg: Triglicéridos; C-HDL: Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidad; C-LDL: Colesterol de Lipoproteína de Baja Densidad; AGS: Ácidos grasos saturados; AGP: Ácidos grasos poliinsaturados.

En la submuestra pareada se analizó el efecto de la intervención y los resultados revelaron impacto sobre la composición corporal, perfil glucémico y lipídico (Tabla 13). Los niños disminuyeron significativamente la masa grasa (P=0.00002), la concentración de glucosa (P=0.035) y de colesterol (P=0.002) como efectos de la intervención.

Tabla 13. Resultados somatométricos, composición corporal y bioquímicos antes y después de la intervención con las galletas enriquecidas en la muestra (n = 42)

<i>Parámetros: Somatométricos y composición corporal</i>	Pre-intervención	Post-intervención	P
Peso corporal (Kg)	32.0 ± 5.8	32.8 ± 6.1	0.00003*
Z-score IMC	0.90 ± 0.8	0.92 ± 0.8	0.673
Z-score T/E	-1.10 ± 0.9	-1.01 ± 0.9	0.273
Percentil PCT	77.6 ± 14.1	73.5 ± 16.9	0.038*
Percentil AGBr	75.0 ± 20.0	71.0 ± 23.3	0.046*
Percentil Cintura	71.5 ± 19.8	73.9 ± 19.1	0.075
ICA	0.51 ± 0.04	0.51 ± 0.04	0.116
Masa grasa corporal (%)	17.6 ± 5.1	16.3 ± 5.3	0.00002*
Masa libre de grasa (Kg)	26.1 ± 3.7	27.2 ± 4.2	0.000002*
<i>Parámetros: Bioquímicos</i>	Pre-intervención	Post-intervención	P
Glucosa (mg/dL)	91.1 ± 5.8	88.2 ± 7.8	0.035*
Triglicéridos (mg/dL)	115.8 ± 46.5	111.5 ± 43.5	0.498
Colesterol total (mg/dL)	146.8 ± 37.5	132.1 ± 24.5	0.002*†
C-HDL (mg/dL)	48.5 ± 11.7	43.8 ± 10.1	0.0001*†
Índice Tg/C-HDL	2.6 ± 1.3	2.8 ± 1.4	0.268
Índice metabólico	5.1 ± 3.3	6.0 ± 4.2	0.062

Valores en media±DE y cuartiles. Diferencia entre pre-intervención y post-intervención con galletas enriquecidas con micronutrientes, en la muestra de niños escolares.

Evaluated por el análisis de **t-Student** por la normalidad. *Significancia estadística a P<0.05, mientras que los valores que continuaron siendo significativos por corrección de Bonferroni P<0.016 se marcan con †. Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; T/E: talla para la edad; PCT: pliegue cutáneo tricipital; AGBr: área grasa del brazo; TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad.

VIII. DISCUSIÓN

Durante las últimas tres décadas, México se ha enfrentado a la mala nutrición (tanto por deficiencia como por exceso) (148), siendo preocupante por ser un factor de riesgo de desarrollo de alteraciones metabólicas. Aunque en el país se han implementado programas orientados a mejorar el estado nutricional a grupos vulnerables (149), las cifras de mala nutrición pediátrica permanecen elevadas a nivel nacional. Sin embargo, pocos trabajos se enfocan en la problemática a través de una intervención con niños con mala nutrición que se ajuste a las necesidades propias de cada población. Por ello, el presente trabajo cobra relevancia por la caracterización y la intervención en los niños mayas escolares de Yucatán.

1. Caracterización de la población

La caracterización implicó la visita a las tres escuelas previamente autorizadas a participar y en las que también los padres de familia aceptaron que participen los niños. La población de niños caracterizados en los diferentes parámetros (Tabla 4) son el total de los niños matriculados en el tercero y cuarto grado escolar de las escuelas en estas comunidades mayas. Las escuelas pertenecen a comunidades del área rural y semi-urbanizada del estado de Yucatán, en el cual se distingue por contar con población que es maya hablante (80%) y en el que existe un rezago social (38.9%). Esta primera parte del trabajo corresponde a la caracterización, donde se observó que tanto la deficiencia de crecimiento lineal (53%) y la presencia de talla baja (14%), así como el exceso de peso corporal (39%) fueron frecuentes en estos niños. Los resultados de este trabajo se encuentran muy por encima de lo reportado en la última ENSANUT 2018-19 (40) con respecto a la frecuencia de sobrepeso/obesidad (39% vs.35.5%), pero similar en cuanto a talla baja (14% vs.14.2%). En cuanto a la frecuencia de obesidad infantil, el resultado de este estudio es menor a la prevalencia estatal reportada (45.2%) y similar a la talla baja (15.8%) en el Estado de Yucatán (43). Además, la frecuencia de sobrepeso/obesidad que se encontró en este estudio fue superior a la reportada por Azcorra H et al., (17) en comunidades rurales de Yucatán (16%), por el contrario, la frecuencia de talla baja concuerda con el reporte de Azcorra H (14%). Otro estudio en el área urbanizada de Yucatán describe que más del 50% de los niños escolares presentaron sobrepeso/obesidad tuvieron deficiencia de crecimiento lineal (30.3%) frecuencia menor a lo encontrado en el presente estudio. Esto implica que independientemente de la zona

rural/urbana, la deficiencia de crecimiento lineal y talla baja persisten en los niños mayas escolares de Yucatán. Situación relevante porque son indicadores que representan el consumo de una dieta inadecuada por mucho tiempo en los niños (37); por el contrario el sobrepeso/obesidad se ha asociado al proceso de urbanización (40). También se muestra que la mala nutrición está presente en las comunidades mayas (15%), siendo mayor a lo reportado a nivel nacional (10%) (132). Es importante resaltar que la encuesta nacional del 2006 (150) fue la última en la que se documentó la mala nutrición y actualmente solo se considera en niños menores de 5 años. Este monitoreo se debe a que el estado nutricional de los niños menores de 5 años es consecuencia de una mala salud y nutrición materna, inadecuadas prácticas en la alimentación en la lactancia e infecciones constantes durante los primeros 1000 días, pero lamentablemente en zonas vulnerables la nutrición inadecuada se mantiene por muchos años y afecta de manera irreversible durante la edad pediátrica (151). Por lo que el monitoreo del estado de mala nutrición se debe realizar en todos los niños, ya que la talla baja persiste junto con una mayor tendencia al sobrepeso/obesidad (39). La talla baja es un factor de riesgo que predispone a la acumulación de grasa abdominal, RI, dislipidemia y presión arterial elevada (152). Por lo tanto, se debe considerar como señal de riesgo cuando en los niños se presenta un patrón de crecimiento menor a 5cm al año y se propone usar el indicador talla para edad con punto de corte inferior a lo recomendado como una medida preventiva en la población maya.

Por otra parte, ante la tendencia de aumento del exceso de peso corporal en los niños de edad escolar, se debe evaluar la composición corporal en los niños al aportar información sobre el riesgo metabólico, sin embargo, pocos estudios se enfocan a estudiar al respecto en las comunidades indígenas. En el presente trabajo se realizó el análisis de composición corporal por BIA y por la aplicación de la ecuación de Ramírez et al., (142), con la ventaja de que esta ecuación se desarrolló con niños mexicanos indígenas y mestizos y que incluye la medición de pliegue tricípital. La medición de este pliegue se considera ventajosa usarla en comunidades indígenas cuando existen barreras culturales para medir los otros pliegues. De tal manera que se observó que los niños mayas presentan cifras de masa grasa superior usando la ecuación (142) que BIA, pero similar a lo reportado en otro estudio con niños mexicanos de comunidades rurales que utilizaron BIA (153). Lo que sugiere que la etnicidad es un factor que influye en la composición corporal y se necesitan ecuaciones apropiadas para cada

población, ya que es posible que los equipos de BIA subestimen la masa grasa de los sujetos evaluados. Por otra parte, se identificó que el 51% de los niños tenían riesgo cardiometabólico (Tabla 4), evidenciando junto con otros estudios la importancia de usar en niños mexicanos escolares el $ICA \geq 0.5$ (154, 155), que se relaciona con adiposidad central y permite detectar riesgo cardiometabólico a edad temprana. Tal como fue el estudio de Aguilar-Morales et al., (154) en el que se encontró que el 100% de los niños ($n = 12$) con ICA tuvieron C-LDL elevado, lo que predispone a los niños a un riesgo cardiovascular.

En general, los hallazgos obtenidos de este trabajo concuerdan con la problemática que enfrenta México sobre la mala nutrición que se debe al rápido cambio de la dieta derivado del fenómeno de la transición nutricional. Las familias experimentan cambios en el consumo de la ingesta dietaria con alimentos de baja calidad nutricional (ricos en energía y bajos en contenido de micronutrientes) que afectan el estado de nutrición de los niños (156, 157) de diferentes zonas urbana/rural en situación de pobreza (40). Aunado a lo anterior, la ingesta dietética en esta población reveló que los niños mayas consumen una dieta rica en grasa saturada, azúcares añadidos y sodio, con un menor aporte de ácidos grasos poliinsaturados, fibra dietética y micronutrientes, resultados que muestran semejanza con otros estudios nacionales (46, 47), así como, con un estudio realizado en la zona urbana de Yucatán con una muestra con pares madre-hijos (158). En el presente trabajo, llama la atención la cifra de más del 90% de deficiencias de micronutrientes en la dieta (principalmente vitamina A, E, D, calcio, hierro), muy por encima a lo reportado en otros estudios. Por ejemplo, se han evidenciado deficiencias del 30% de micronutrientes en la población mexicana (vitamina A, C, E, zinc, hierro) (47), además, se ha documentado la ingesta inadecuada de más del 10% de micronutrientes (vitamina A, D, zinc, calcio) en los diferentes grupos etarios de mexicanos (159). Lo que identifica una problemática Nacional que debe corregirse mediante la ingesta de dietas de calidad que aporten micronutrientes. Esto se sustenta con el resultado del 85% de los niños (Tabla 4) que mostraron una calidad inadecuada de la dieta evaluada por HEI (Figura 17), con un consumo preferente de alimentos industrializados carentes de micronutrientes e ingesta de bebidas azucaradas como el refresco; con una menor frecuencia de consumo de lácteos, frutas, verduras y pescado. Estos resultados sugieren un cambio en la dieta tradicional maya que se basaba principalmente en el consumo de calabaza, chiles, frutas y maíz (158). Es altamente probable que el cambio en la dieta maya sea

consecuencia de un proceso de urbanización y de globalización de los alimentos que poco a poco se han incorporado al estilo de vida (160) y que hacen que se consuman alimentos menos nutritivos que son más baratos y accesibles (35). Adicionalmente, la aculturación de los hábitos alimentarios de Estados Unidos (161) que tienen un impacto en el contenido de micronutrientes ingeridos por las comunidades (160). La deficiencia de micronutrientes puede manifestarse tanto en la desnutrición como en el sobrepeso/obesidad con secuelas en el crecimiento y a nivel cognitivo. En este estudio, la evaluación cognitiva estimó que el 20% de los niños se encontraban en el rango de deficiente. Esto es importante porque existe una relación entre el déficit de crecimiento como un factor predictivo de peores resultados cognitivos y educativos en etapas posteriores de la vida (151). Cuando se aplicó la prueba cognitiva fue sorprendente encontrar resultados inferiores al padrón de referencia que se establece por edad. Como se constata con este resultado cognitivo y como se ha documentado por otros estudios (151, 162), el estado nutricional inadecuado a edad temprana tiene efectos en la estructura y función cerebral, sin embargo, la neurogénesis, mielinización y sinaptogénesis se dan por arriba de los 5 años (162), lo que brinda una oportunidad de mejora regenerativa en la estructura cerebral y en la función en los niños que han tenido dietas inadecuadas, sugiriendo la oportunidad de aportar los micronutrientes en los niños para contribuir en su calidad de vida.

Por otro lado, en la Tabla 5 se muestra que los niños con deficiencia de crecimiento lineal presentaron alteraciones metabólicas tempranas como algunos componentes del SM, menor reserva muscular y menor fuerza de agarre. El resultado de la menor reserva muscular indica un déficit de nutrientes que podría vincularse con la disminución de fuerza de agarre, así como probablemente la adiposidad tiene un rol en la fuerza muscular ya que se ha reportado que la adiposidad central impacta negativamente en la función muscular a través de un proceso inflamatorio y RI, en el cual una masa muscular funcional reducida se traduce en cierto grado de debilidad (163). Además, los niños con mala nutrición se caracterizaron por una tendencia a acumular grasa corporal, como estrategia fisiológica de asignación de energía (163, 164), resultando que los niños con un problema en el crecimiento se encuentran en riesgo de obesidad y enfermedades cardiometabólicas por la predisposición a la conservación de energía ante la exposición a alimentos ricos en energía y bajos en nutrientes (164). Asimismo, los niños con mala nutrición presentaron mayor frecuencia de alteraciones en el

metabolismo lipídico como hipertrigliceridemia (64.3%) y marcadores de riesgo cardiometabólico como presión arterial alta (42.9%) y obesidad central (92.9%). Por lo tanto, los niños mayas están siguiendo trayectorias de crecimiento que los predisponen al riesgo cardiometabólico, SM y exceso de adiposidad. El riesgo de enfermedades metabólicas en los niños puede ser causa de la interacción entre el componente genético y los factores ambientales como la dieta y el ejercicio físico. Estos factores ambientales pueden desempeñar una carga metabólica como consecuencia directa de una dieta inadecuada (baja calidad nutricional), infecciones e inactividad física, que puede verse agravada por una disminución de la capacidad (programación fetal) para responder a los desafíos ambientales (165), junto con la susceptibilidad genética asociada a condiciones metabólicas. Durante el proceso de crecimiento intrauterino, el feto puede adaptarse a la desnutrición y alterar la función del metabolismo que ocasiona que la capacidad de respuesta a exposiciones ambientales perjudiciales posnatales pueda verse afectada (51, 53). Aunado a lo anterior, Kirchberg et al., (166) ha señalado que los lactantes amamantados podrían no ser metabólicamente iguales entre ellos como resultado de una programación fetal deficiente, a pesar de que se ha demostrado que la lactancia materna tiene un efecto protector contra el desarrollo de la obesidad (167), en este estudio la lactancia materna fue prevalente en las comunidades mayas (92%). En relación a la influencia del factor ambiental más modificable que es la dieta, se tiene reporte que la población indígena maya padeció de varios periodos de hambruna (168), lo que pudo ocasionar una programación metabólica a la población desde tiempo atrás, que los predispone al desarrollo de alteraciones metabólicas a temprana edad cuando se exponen al factor ambiental de mala nutrición. Además, las deficiencias de micronutrientes inducen la desregulación metabólica, que a su vez pueden conducir a un bajo gasto energético en reposo y una oxidación de grasas alterada, aumentando la tendencia al almacenamiento de grasa corporal. De tal manera, la composición corporal de los niños con mala nutrición puede explicar el riesgo potencial de estos niños a enfermedades cardiometabólicas por la predisposición a la conservación de energía en forma de adiposidad cuando se exponen a un alimento rico en energía y bajo en nutrientes (164, 169). Así como se constata en este estudio, la cantidad de niños que presentan alteraciones de acuerdo a los puntos de corte establecidos y que resulta en deficiencia de crecimiento lineal, son factores de riesgo del desarrollo de alteraciones metabólicas.

Es relevante señalar que en este estudio se encontró una elevada frecuencia de alteraciones metabólicas (Tabla 6), principalmente, presión arterial elevada, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia. Estos resultados concuerdan con alteraciones metabólicas frecuentes en la población mexicana adulta (40, 93) y se relacionan con modificaciones en el estilo de vida, sin descartar el papel de la susceptibilidad genética asociada a estas alteraciones. Las comunidades evaluadas pertenecen a zonas semi-urbanizada y rural, las cuales se distinguen por la cantidad de habitantes que albergan, pero se ha documentado que las alteraciones metabólicas pueden afectar por igual a personas que habitan en zona rural y urbana (170), teniendo en cuenta que la zona urbanizada es donde se presentan elevadas prevalencias de las afectaciones metabólicas (40). Durante las visitas a las escuelas se tuvo la oportunidad de observar las condiciones en las que se encuentran las comunidades y lo que llamó la atención fue que a pesar de la urbanización, se siguen conservando las tradiciones (trabajos de milpa, cocción de alimentos con leña, bordado en punto de cruz), sin embargo, esto no es suficiente para evadir el impacto negativo de la globalización sobre el estado de salud de la población. Cuando se estratificó a la población por zona semi-urbanizada y rural, se encontró que los niños de la zona rural presentaron mayor frecuencia de presión arterial elevada (48%) e hiperglucemia (16%), e igualmente una elevada ingesta de bebidas azucaradas (35%). Por otro lado, los niños de la zona semi-urbanizada mostraron mayor frecuencia de hipoalfalipoproteinemia (37%). La hipoalfalipoproteinemia es la alteración metabólica más frecuente en los mexicanos, cuyo componente genético se ha asociado con concentraciones bajas de C-HDL y aumento en la susceptibilidad a desarrollar ECV (88). Posiblemente las diferencias encontradas entre las comunidades semi-urbanizada y rural sean el resultado de la urbanización local, transculturización y la accesibilidad a los alimentos industrializados; llama la atención que los efectos adversos fueron mayores en la zona rural, sugiriendo que son más sensibles a los cambios medio-ambientales posiblemente dependiente de un fondo genético de mayor susceptibilidad consecuencia de una menor exposición de retos metabólicos en las generaciones pasadas.

Con base en los resultados de la evaluación bioquímica, en este estudio se decidió evaluar las variantes genéticas de los genes *ABCA1*, *PPARG*, *HNF4A*, *FTO*, *GCKR* y *CDKN2A/2B*, que han sido asociados previamente a alteraciones en el metabolismo de glucosa, lípidos y obesidad en población adulta mexicana. La población mexicana es única por contar con un

mosaico poblacional de 68 grupos indígenas (79) y que los distingue de otras regiones del mundo, ya que prevalece una gran proporción de los grupos indígenas como la maya (82, 171). Lamentablemente, la evidencia de estudios genéticos en población mestiza-mexicana son limitados y se encuentran subrepresentadas en los estudios genómicos a nivel internacional (98). Los pocos estudios con población con ancestría nativa americana, como la maya, han documentado que presentan un incremento en susceptibilidad genética a desarrollar alteraciones metabólicas (81, 98), sin embargo, no existen estudios en población infantil maya. En el presente estudio, se evaluaron las frecuencias alélicas de los genes seleccionados contra lo reportado en el gnomAD (Tabla 7). Con particular mención que la frecuencia del alelo T de *ABCA1* (rs9282541) solo se encuentra presente en la población americana, siendo superior la proporción encontrada en población maya tanto en la población infantil (10%) como en los adultos (20.4%) (84) al compararlo con lo reportado en el gnomAD. Cabe mencionar que no se encontraron diferencias en las frecuencias alélicas de las variantes genéticas que se obtuvieron en los niños mayas con lo ya reportado en los adultos mayas (84), lo que muestra que los niños de la intervención pertenecen al mismo grupo étnico maya.

En este trabajo se encontró que los portadores de la variante genética de *FTO* (rs9939609) tienen mayor percentil de presión arterial sistólica (Tabla 8). Lo anterior coincide con lo reportado en una población mexicana de niños de 10 años, lo sugiere que la variante genética influye en la presión arterial (172). Durante la revisión de la literatura, hasta el momento solo se ha reportado un estudio en niños chinos que asocia de la variante genética de *FTO* (rs9939609) con la presión arterial sistólica alta (OR = 1.35; IC95% 1.12-1.62), lo que aumenta la susceptibilidad al desarrollo de hipertensión en edad temprana (173). La asociación de la variante rs9939609 de *FTO* con la presión arterial se atribuye al rol del gen en la regulación del hipotálamo a través de la modulación del tono vasopresor simpático (174), en el que el incremento de la actividad neuronal simpática contribuye en la ECV al relacionarse con un aumento del volumen del fluido extracelular y del gasto cardíaco. Por lo tanto, las variantes del gen *FTO* puede predisponer a los niños a desarrollar hipertensión por una sobreactividad de los núcleos hipotalámicos paraventricular y dorsomedial (174). A pesar de haber encontrado asociación de *FTO* con presión arterial elevada y que los niños

mayas escolares presentaron además hipertrigliceridemia, adiposidad central y SM, no se encontró asociación con las otras variantes genéticas evaluadas.

2. Diseño de la intervención

Con respecto al diseño de la intervención es importante mencionar que en el presente estudio se proporcionaron múltiples micronutrientes y ácidos grasos esenciales como parte de la intervención en vez de administrar sólo un micronutriente, como generalmente se realizaría en los estudios (175). En este sentido, cobra relevancia que los elementos del formulado previamente desarrollado podrían interactuar entre sí para tener efectos benéficos en la salud, agregando los nutrientes deficientes. Sin embargo, se ha reportado que a pesar de enriquecer alimentos con múltiples micronutrientes es posible que no se impacte en los indicadores nutricionales como la talla (67, 175). Lo cual, no implica que se deje de realizar estrategias de intervenciones para mejorar la mala nutrición, sino que posiblemente se requiere una intervención por más tiempo para observar dichos efectos (talla). De igual manera no es común que primero se realicen estudios a la población y se analicen las deficiencias antes de iniciar una intervención.

3. Intervención

Como era de esperarse, no se observaron cambios significativos con las galletas placebo (sin micronutrientes) (Tabla 9), ya que el placebo sólo se utilizó para mostrar que la galleta no tiene efectos a nivel nutricional en el mismo grupo de niños. Posteriormente, se continuó con la intervención con galletas enriquecidas con micronutrientes, en el cual los resultados se revelan en la Tabla 10. A nivel de composición corporal, los niños mayas escolares presentaron disminución de masa grasa y aumento de masa libre de grasa, siendo probable que este hallazgo se deba a la fibra adicionada. La fibra soluble tiene la habilidad de convertirse en viscosa en el intestino delgado y fermentarse en el colón formando ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ocasionando los beneficios en la reducción en la masa grasa. Estudios en ratones han demostrado una disminución de masa grasa por el consumo de fibra acompañado de una dieta alta en grasa (176). Por el contrario, el estudio en niños sanos de Damsgard C et al., (177) que consistió en administrar 17g/día de fibra no se encontró asociación con la disminución de masa grasa. El beneficio de la fibra es por la formación de los AGCC. Estos AGCC activan el receptor 43 acoplado a proteínas G receptor (GPR43) en

el tejido adiposo, para luego inhibir la lipólisis y disminuir los ácidos grasos no esterificados en el plasma dentro de la circulación desde adipocitos e ingreso al hígado (178, 179). El hallazgo que se obtuvo en la composición corporal post-intervención se debe probablemente a los efectos de los omegas-3. Estos ácidos grasos esenciales repercuten en la disminución de masa grasa. El mecanismo se debe a que los omega-3 estimulan la biogénesis de mitocondrias e incrementan la beta-oxidación en el hígado, músculo y tejido adiposo, lo que ocasiona reducción de los depósitos de grasa en estos tejidos, aumenta la capacidad oxidativa y afecta la adipogénesis. Además, los omega-3 al ser ligandos de *PPAR-γ* pueden modular su actividad controlando el metabolismo de lípidos (180-181). También los omegas-3 tienen acción en la síntesis proteica al activar mTOR y favorecer el anabolismo muscular (182), por lo que se sugiere que ayudan en la modificación de la masa libre de grasa observada en la población. Por otra parte, otro hallazgo importante fue que el 50% de los niños que participaron en este estudio disminuyeron significativamente la presión arterial sistólica post-intervención, de igual forma es posible que los omega-3, ya que se ha señalado que incrementan la producción de eicosanoides vasoactivos, los cuales mejoran la disponibilidad de óxido nítrico y reducen la expresión de moléculas de adhesión en asociación con la mejora del estado inflamatorio, mejora endotelial y función vascular (182).

Por otro lado, los cambios bioquímicos más importantes fueron la reducción de la concentración de glucosa y lípidos (Tabla 10). La posible explicación en el descenso significativo en las concentraciones de glucosa post-intervención también sea consecuencia de la fibra. La viscosidad de la fibra soluble retrasa el vaciamiento gástrico y enlentece la absorción de glucosa, lo que da una respuesta controlada de insulina (177). La otra posible explicación en la reducción observada en las concentraciones de glucosa y lípidos post-intervención es que se deba a los cambios en los niveles de los micronutrientes circulantes que influyeron en las vías metabólicas. Los micronutrientes son compuestos esenciales que se requieren en cantidades pequeñas y constantes para ser utilizados como cofactores, antioxidantes e influir en el metabolismo intermedio y regular la estructura celular (67). Los resultados fueron consistentes con otros estudios en niños en los que se implementa una intervención con micronutrientes. En el estudio de Mathias M et al., (67) realizado en niños de 9 a 13 años con una intervención con múltiples micronutrientes durante 6 semanas, los niños mostraron una reducción del colesterol total y glucosa en ayunas en respuesta a la

intervención mediada principalmente por vitamina A y E. Se ha reportado que la vitamina E mejora el perfil de lípidos al interactuar con las lipoproteínas y cuando esta se encuentra en cantidades deficientes a los requerimientos se correlaciona con concentraciones elevadas de C-LDL (47). Si bien se ha reportado que los omegas-3 modulan el metabolismo de lípidos, disminuyen el proceso inflamatorio en el tejido adiposo y promueven la adipogénesis, aún se debate los efectos de intervención usando omega-3 en humanos (182). Al respecto, los resultados que se obtuvieron en el presente estudio revelan que es posible lograr efectos positivos durante un tiempo corto de intervención, tal como se ha reportado por García-López S. et al., (71). Estos autores demostraron que en un corto periodo de tiempo (un mes) los niños escolares con sobrepeso y SM que fueron suplementados con omega-3 (720mg EPA y 480mg DHA) sin alteración de dieta, redujeron los niveles de glucosa y mejoraron el perfil de lípidos (C-HDL y C-LDL), con disminución de la presión arterial, sin embargo, estos autores no determinaron la composición corporal y solo administraron un nutrimento. En contraste a este estudio (71) se puede señalar que los datos post-intervención del presente trabajo mostraron una concentración baja de las C-HDL, lo que indica que las C-HDL estaban cargadas de colesterol participando en el transporte reverso y ocasionado la disminución en las concentraciones de colesterol post-intervención. Es importante mencionar que se reporta que las concentraciones de C-HDL generalmente se incrementan bajo una intervención en un tiempo de 3 meses. Sin embargo, también existen estudios de intervención que no han mostrado incrementos en las C-HDL posiblemente por HDL disfuncionales ante la exposición constante de un ambiente inflamatorio (183). Los estudios de intervención con formulados de micronutrientes pueden ser tan diversos, desde un único nutrimento o múltiples nutrimentos, el tiempo de duración y tamaño de muestras, con resultados contradictorios (184), en general, existe poca evidencia de estudios de intervención con alimentos enriquecidos en niños mexicanos escolares con mala nutrición. Por lo que este trabajo fue sumamente importante, ya que existe el soporte de la importancia de enriquecer alimentos con micronutrientes para mejorar las condiciones del estado de nutrición desde la edad pediátrica. Teniendo en cuenta que usar un alimento básico de la dieta enriqueciéndolo con múltiples micronutrientes es una forma de evitar deficiencias de micronutrientes y mejorar la calidad nutricional y salud de los niños de comunidades vulnerables (151).

Por otra parte es fundamental considerar el componente genético para comprender el papel de la variación genética individual en las diferentes respuestas ante una intervención y la predisposición a las alteraciones metabólicas (185-187). De acuerdo al análisis en nutrigenética (Tabla 11), el trabajo revela que la composición genética puede influir en la manera en que los individuos responden a una intervención específica de nutrientes. A nivel de composición corporal, los niños mayas escolares portadores de las variantes genéticas de los genes de *ABCA1*, *PPARG*, *HNF4A*, *GCKR* y *CDKN2A/2B* disminuyeron la masa grasa corporal ($P < 0.05$). Sin embargo, aquellos niños portadores de la variante genética de *FTO* no mostraron reducción de la masa grasa. No se puede decir que este resultado sea inesperado, ya que existe evidencia de la relación de *FTO* con incremento de adiposidad (113). De esta manera se reafirma la influencia del alelo de riesgo (A) de *FTO* en la distribución y almacenaje de la adiposidad y que se ha asociado con un incremento de peso corporal e IMC (112-115). Con respecto a nivel bioquímico, se observó reducción significativa en la concentración de glucosa en los niños portadores de la variante P12A de *PPARG*. Es posible que el cambio en la disminución de glucosa se deba a la presencia de la variante genética, ya que la variante reduce la transcripción de *PPARG* expresada en el tejido adiposo y modula la sensibilidad a la insulina reduciendo los niveles de glucosa circulantes. Es importante mencionar que el efecto observado en este estudio en cuanto a la reducción de glucosa no se observó en un estudio en jóvenes mexicanos que consumieron omega-3 por 6 semanas (188). Además, los resultados del presente trabajo mostraron que los niños mayas escolares portadores del alelo de riesgo (230C) de *ABCA1* disminuyeron significativamente la concentración de colesterol total ($P = 0.040$). Considerando que existen otros estudios que han señalado una mejor respuesta a un estilo de dieta, no se puede indicar que aquellos portadores del alelo de riesgo de *ABCA1* respondieron más a la intervención con galletas enriquecidas, a pesar de los efectos positivos que brindó el formulado. El estudio de Guevara M et al., (94) reporta que los resultados de la intervención de dos meses mostraron beneficios de un portafolio dietario en los adultos hiperlipidémicos con el genotipo R230C/C230C de *ABCA1* con respecto a las concentraciones de C-HDL que aquellos con genotipo R230R. También es posible que el periodo de tiempo de intervención pueda influir en la capacidad de remover el C-HDL (189). Sin embargo, se ha reportado que individuos con una alta predisposición genética evaluada por un puntaje genético, presentan reducción en los niveles

de C-HDL después una intervención dietética de 2.5 meses (190). En otro estudio de Ojeda-Granados C et al., (95) se señala que los sujetos portadores del alelo de riesgo de *ABCA1* muestran una respuesta efectiva en el perfil de lípidos con recomendaciones de dietas rigurosas (50-55% de hidratos de carbono, 15-18% de proteínas, <30% de lípidos y <240mg/día de colesterol), siendo diferente a la caracterización de la dieta descrita en la población maya. Por lo que en el presente trabajo se muestra que los niños mayas escolares portadores de alelo de riesgo (230C) de *ABCA1* se beneficiaron en la reducción de colesterol total manteniendo el estilo de dieta, lo que sugiere que el formulado pudo actuar por otras vías ayudando a la funcionalidad del transportador de *ABCA1*. Por otra parte, los portadores del alelo de riesgo (T) del gen *GCKR* disminuyeron las concentraciones de C-LDL post-intervención. Posiblemente el resultado en la disminución de C-LDL se deba a la proporción existente entre el tipo de ácido graso administrado en la fórmula (omega-3) con lo consumido en la dieta habitual, como fue el caso del estudio de Lee HJ et al., (191) en donde los niños portadores de la variante genética de *GCKR* (rs780094) mostraron un efecto benéfico en la disminución de la concentración de C-LDL con una dieta que contenía una proporción de ácidos grasos insaturados mayor que saturados. Cabe mencionar que la variante genética de *GCKR* (rs780094) se ha asociado con enfermedades relacionadas al metabolismo lipídico en la edad pediátrica (192). También se ha encontrado relación entre la variante de *GCKR* (rs780094) con la dieta en cuanto a la disminución de triglicéridos, colesterol total y C-LDL en niños coreanos. Sin embargo, a pesar de que se ha demostrado un efecto de interacción entre el tipo de dieta y un efecto en el metabolismo de lípidos, en un estudio de intervención en adultos con sobrepeso/obesidad con una ingesta de aguacate (grasa no saturada y fibra) por 12 semanas, los portadores del alelo de riesgo (T) del gen *GCKR* no exhibieron cambios en las concentraciones de colesterol después de la intervención; posiblemente por el grado de adiposidad excesiva que puede modular los cambios en la concentración de lípidos (193). Por lo tanto, se proponen los mecanismos por los cuales la combinación de nutrimentos otorgados en la intervención puedan afectar la reducción de masa grasa y mejorar el perfil metabólico (Figura 18). Primero se propone que los omega-3 a nivel adiposo y hepático regulan el metabolismo de lípidos, suprimen la inflamación y además son ligandos de *PPARG* modulando varios genes que promueven una expansión saludable del tejido adiposo. De igual manera los ácidos grasos de cadena corta proveniente de la fermentación de la fibra

actúan a través de la señalización de los receptores específicos para regular la lipólisis. Luego, las vitaminas y minerales funcionan como parte del sistema de defensa antioxidante y en particular, la vitamina E tiene un efecto hipocolesterolemiante. En el que los niveles de vitamina E se han relacionado con las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas y se ha reportado que el *ABCA1* participa en el eflujo de esta vitamina.

4. Estrategia de análisis

Ante los resultados observados en las concentraciones de glucosa y lípidos se llevó a cabo la estrategia de análisis en una submuestra pareada con niños que portaban al menos tres variantes genéticas de los genes *ABCA1*, *PPARG* y *GCKR*. Los resultados revelaron que los niños de esta submuestra pareada con riesgo cardiometabólico tuvieron concentraciones de triglicéridos más altos, C-HDL bajos y aumento de indicadores secundarios de resistencia a la insulina (índice triglicéridos/HDL y el índice metabólico) en comparación con los niños sin riesgo cardiometabólico (Tabla 12); los cuales estos resultados bioquímicos eran de esperarse al usar el mismo punto de corte de riesgo reportado en los estudios para la estratificación. Por lo que usar el criterio de riesgo cardiometabólico puede ser sencillo y útil para identificar aquellos niños en riesgo de ECV (61, 194) teniendo en cuenta que las alteraciones metabólicas en países de ingresos bajos-medianos se encuentran en aumento influenciados por factores ambientales (195). Con respecto a la evaluación de los efectos de la intervención en la submuestra pareada de niños (Tabla 13), se demuestra significativamente reducción en masa grasa, así como la disminución en las concentraciones de glucosa y colesterol como parte de los efectos de la intervención. Cobra importancia enfatizar la reducción en las concentraciones de colesterol post-intervención por el riesgo de ECV en la población mexicana. El metabolismo del colesterol es influenciado por la contribución de múltiples variantes genéticas y la dieta (196). Posiblemente el resultado observado en la concentración de glucosa y colesterol en el presente trabajo se deba a la modulación dietaria de los micronutrientes utilizados para enriquecer las galletas y que contribuyeron a una mejor función. Por ejemplo, el estudio de Tam CHT et al., (197) sugiere la existencia de una modulación dietaria en el riesgo genético por la ingesta de omega-3, fibra, antioxidantes (vitamina C) y magnesio que pueden explicar parte de la reducción en los niveles de glucosa y colesterol. Aunque los efectos observados son a nivel de concentraciones circulantes, es importante mencionar que la acumulación excesiva de

colesterol en las células afecta en la patogenia de la diabetes (198). Una acumulación excesiva de colesterol en la célula beta del páncreas puede inducir una disfunción celular y afectar la secreción de insulina acompañada de un aumento de apoptosis celular (199). Además, en este estudio, la submuestra pareada revela que los niños escolares reducen las concentraciones de triglicéridos a través de la administración de las galletas enriquecidas, sin modificar el estilo de dieta habitual. La concentración de triglicéridos se asocian con la obesidad abdominal por un mecanismo-dual, el cual consiste en el aumento en el flujo de ácidos grasos en circulación hacia el hígado ocasionando el incremento de la síntesis hepática de triglicéridos, pero a la vez existe una alteración de la depuración de las lipoproteínas ricas en triglicéridos secretadas por el hígado (67).

Finalmente el presente trabajo es el inicio para realizar a futuro intervenciones de larga duración. Entre las ventajas del estudio se encuentra la oportunidad de administrar y dar seguimiento a una intervención de manera fácil, ya que se administraron nutrimentos específicos para la población de niños mayas, se enriqueció a un producto básico de la alimentación escolar y de gran aceptación en la población yucateca, así como se estudió a los niños en su ambiente típico de dieta. Otra de las ventajas, fue la realización de la intervención en niños mayas escolares con mala nutrición y que se encuentran en riesgo de desarrollar las principales causas de muerte en el mundo, la DT2 y ECV. A corto plazo se encontraron efectos de las galletas enriquecidas sobre la composición corporal y el perfil metabólico en los niños mayas escolares. También se encontró evidencia del efecto de la participación de las variantes genéticas de algunos genes estudiados bajo la intervención. Asimismo, en la estrategia de análisis se encontró evidencia del efecto de la intervención en niños portadores con las variantes genéticas de *ABCA1*, *PPARG* y *GCKR*, sin modificaciones su dieta y estilo de vida. Por último, entre las ventajas del estudio se encuentra la oportunidad de caracterizar a la población de niños mayas, administrar un alimento enriquecido con micronutrimentos específico para la población escolar con gran aceptación en la población yucateca, así como estudiar a los niños en su ambiente. De igual manera se muestra los beneficios a corto plazo de realizar un estudio de intervención en niños con mala nutrición que se encuentran con gran riesgo de desarrollar diabetes y ECV. Como limitantes del presente trabajo se consideran el tamaño de la muestra de la población y el tiempo de intervención.

IX. CONCLUSIÓN

- Los niños mayas presentan una alta frecuencia de deficiencia de crecimiento lineal en comunidades mayas de Yucatán.
- Los niños mayas con deficiencia de crecimiento lineal se encuentran en riesgo de presentar enfermedades crónico degenerativas.
- Se encontró asociación de la variante genética de *FTO* con presión arterial sistólica elevada.
- Primer estudio de intervención con un alimento enriquecido en niños mayas con mala nutrición en zonas rurales que otorga los nutrimentos deficientes específicos para la población escolar.
- Se observó un cambio importante en la presión arterial sistólica post-intervención, el cual se debe seguir estudiando por la predisposición de los niños a desarrollar hipertensión y al estar involucrado varios factores.
- Se demuestra que las intervenciones de micronutrimentos constante puede mejorar los perfiles glucémicos y lipídicos de los niños.
- Se evidencia el efecto de la intervención en los niños portadores de las variantes genéticas de *PPARG*, *ABCA1* y *GCKR* involucradas en el metabolismo de lípidos.

X. REFERENCIAS

1. Tumilowicz A, Ruel M, Pelto G, Pelletier D, Monterrosa E, Kraemer K, et al. Implementation Science in Nutrition: Concepts and Frameworks for an Emerging Field of Science and Practice. Collaboration platforms for is in Global. *Curr Dev Nutr*. 2018;(7):1–11.
2. OMS 2021 [Internet]. Malnutrición. [Consultado febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
3. Kane A V, Dinh DM, Ward HD. Childhood malnutrition and the intestinal microbiome. *Pediatr Res*. 2015;77(1):256–62.
4. Larson-Nath C, Praveen G. Malnutrition in Children with Chronic Disease. *Nutr Clin Pract*. 2019.
5. Velly H, Britton RA, Preidis GA. Mechanisms of cross-talk between the diet, the intestinal microbiome, and the undernourished host. *Gut Microbes* [Internet]. 2017;8(2):98–112
6. Jacobo-Albavera L, Posadas-Romero C, Vargas-Alarcón G, Romero-Hidalgo S, Posadas-Sánchez R, González-Salazar MDC, et al. Dietary fat and carbohydrate modulate the effect of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) R230C variant on metabolic risk parameters in premenopausal women from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study. *Nutr Metab* [Internet]. 2015;12(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-015-0040-3>
7. Doo, M., & Kim, Y. Review Article Obesity: Interactions of Genome and Nutrients Intake. *Prev Nutr Food Sci*. 2015; 1–7.
8. Development Initiatives, 2017. Global Nutrition Report 2017: Nourishing the SDGs. Bristol, UK: Development Initiatives.
9. Duggal P, Petri W. Does Malnutrition Have a Genetic Component? *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2018.
10. Suverza Fernández A. Antropometría y composición corporal. En: Suverza A. y Hau K. El ABCD de la Evaluación del Estado de Nutrición. McGrawHill. 2010; p41-68.
11. Bouma S. Diagnosing Pediatric Malnutrition: Paradigm Shifts of Etiology-Related Definitions and Appraisal of the Indicators. *Nutr Clin Pract*. 2017.
12. Torres Tamayo M. Consenso de expertos sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015; 72:1–28.
13. Méndez N, Barrera-Pérez THELM, Palma-Solís M, Zavala-Castro J, Dickinson F, Azcorra H, et al. Ethnicity and Income impact on BMI and stature of school children living in Urban Southern Mexico. *J Biosoc Sci*. 2016;(May 2018):143–57.
14. Palafox M.E y Ledesma J.A. Introducción. En: Manual de fórmulas y tablas para la intervención nutricional. 3ra edición. México: Mc Graw Hill Educación; 2015.
15. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the Metabolic Syndrome in American Adolescents. *Circulation*. 2004.
16. López-González D.; A. Miranda-Lora; M. Klünder-Klünder; G. Queipo-García; M. Bustos-Esquivel; M. Paez-Villa; E. Villanueva-Ortega; I. Chávez-Requena; E. Laresgoiti-Servitje; N. Garibay-Nieto. Diagnostic performance of waist circumference measurements for predicting cardiometabolic risk in mexican children, 2016; 22(10).
17. Azcorra, H., Vázquez-Vázquez, A., Enrique, J., Cárdenas, B., & Salazar-Rendón, J. C. Crecimiento y estado nutricional de escolares de tres comunidades de Yucatán, México. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 2016.
18. Alvero Cruz JR, Cabañas Armesilla M, Herrero de Lucas Á, Martínez Riaza L, Moreno Pascual C, Porta Manzanido J, et al. Protocolo de valoración de la composición corporal para el grupo español de cineantropometría (GREC) de la federación group of kinanthropometry of spanish federation of sports medicine . *Arch Med del Deport*. 2010:330–43.
19. Davis JN, Oaks BM, Engle-Stone R. The double burden of malnutrition: A systematic review of operational definitions. *Curr Dev Nutr*. 2020;4(9):1–14.
20. Arsenault JE, Brown KH. Effects of protein or amino-acid supplementation on the physical growth of young children in low-income countries. *Nutr Rev*. 2017;75(9):699–717.
21. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney LN, et al. Defining Pediatric Malnutrition: A Paradigm Shift Toward Etiology-Related Definitions. *J Parenter Enter Nutr*. 2013.
22. Bailey R, West K, Black R. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(suppl 2):22–33.

23. DSM Nutritional products. La deficiencia de micronutrientes en México: evidencias actuales. Nutrition Science and Advocacy. 2013
24. Lee Gallagher M. The Nutrients and Their Metabolism. En: Mahan K, Escott-Stump S & Raymond J. Krause's Food and the Nutrition Care Process. 13ed. Elsevier Saunders. 2012;p.32.
25. López-González D, Méndez-Sánchez L, Guagnelli MÁ, Clark P. Deficiencia de vitamina D en la edad pediátrica. Una oportunidad de prevención. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015
26. Landrier JF, Marcotorchino J, Tourniaire F. Lipophilic micronutrients and adipose tissue biology. Nutrients. 2012;4(11):1622–49.
27. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010.
28. López de Romaña D., Castillo D. & Diazgranados D. Zinc in human health. Rev Chil Nutr. 2010.
29. Yawar M & Clifford W. Nutrition (Micronutrients) in child grow and development: A systematic review on current evidence, recommendations and opportunities for futher research. J Dev Behav Pediatric. 2017.
30. National Institutes of Health [Internet]. Datos sobre el selenio. [Consultado 3 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/Selenium- DatosEnEspañol.pdf>
31. González-Muniesa P, Hu FB. Obesity. Disease Primer. 2017.
32. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. Nat Publ Gr. 2017.
33. Martínez Basila A, Hernández Maldonado J, Mardia LA. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex. 2011;68(5):397–404.
34. OMS 2017 [Internet]. The double burden of malnutrition: policy brief [Consultado octubre 2021]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-17>.
35. Popkin BM, Corvalán C, Grummer-Strawn LM. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. Vol. 395, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2020. p. 65–74.
36. Corvalán C, Garmendia ML, Lutter CK, Miranda JJ. Nutrition status of children in Latin America. 2017;18(July):7–18.
37. Shamah-Levy T, Mundo-Rosas V, Rivera-Dommarco JA. La magnitud de la inseguridad alimentaria en México : su relación con el estado de nutrición y con factores socioeconómicos. 2014;56(1):79–85.
38. Rivera JA, Martorell R, González W, Lutter C, Delgado H, Técnico G, et al. Prevención de la desnutrición de la madre y el niño: el componente de nutrición de la Iniciativa Salud Mesoamérica 2011. Salud Publica Mex. 2011;53:303–11.
39. Kroker-Lobos MF, Pedroza-Tobías A, Pedraza LS, Rivera JA. The double burden of undernutrition and excess body weight in. 2014;100(1):1652–8.
40. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Santaella-Castell JA, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020.
41. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe final de resultados. Instituto Nacional de Salud Pública. 2016; 65-66.
42. Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB, Rodríguez-Ramírez S, Morales-Ruán MDC, González-Castell LD, García-Feregrino R, et al. Desnutrición crónica en población infantil de localidades con menos de 100 000 habitantes en México. Salud Publica Mex. 2019;61(6, nov-dic):833.
43. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados por Entidad Federativa Yucatán. Instituto Nacional de Salud Pública. 2012; 75.
44. Keats EC, Neufeld LM, Garrett GS, Mbuya MNN, Bhutta ZA. Improved micronutrient status and health outcomes in low- and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2019;1–13.
45. Rosado J., Bourges H.,& Saint-Martin B. Deficiencia de vitaminas y minerales en México. Una revisión crítica del estado de la información: I. Salud Pública de México.1995; (1)
46. Shamah-Levy T, Villalpando S, Jáuregui A, Rivera JA. Overview of the nutritional status of selected micronutrients in Mexican children in 2006. Salud Publica Mex. 2012;54(2):146–51.
47. García OP., Ronquillo D., Caamaño MC., Martínez G, ...Rosado J. Zinc, Iron and Vitamins A, C and E are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in mexican school-aged children. Nutrients. 2013.
48. Pedroza-Tobías A, Hernández-Barrera L, López-Olmedo N, García-Guerra A, Rodríguez-Ramírez S, Ramírez-Silva I, et al. Usual Vitamin Intakes by Mexican Populations. J Nutr 2016.
49. Budge S, Parker AH, Hutchings PT, Garbutt C. Environmental enteric dysfunction and child stunting. Nutr Rev. 2019;77(4):240–53.

50. Godfrey KM, Costello P, Lillycrop K. Europe PMC Funders Group Development, epigenetics and metabolic programming. *Nestle Nutr Inst Work Ser.* 2016;71–80.
51. Wells JC, Sawaya AL, Wibaek R, Mwangome M, Poullas MS, Yajnik CS, et al. The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. *Lancet [Internet].* 2020;395(10217):75–88. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32472-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32472-9)
52. Qasim A, Turcotte M, de Souza RJ, Samaan MC, Champredon D, Dushoff J, et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes Rev.* 2018;19(2):121–49.
53. Barrera Reyes R, Fernández Carrocera LA. Programación metabólica fetal. *Perinatol y Reprod Humana.* 2015;29(3):99–105
54. Higgins, V., & Khosrow, A. Pediatric Metabolic Syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2017; (28): 25–42.
55. García García, E. Obesidad y síndrome metabólico en pediatría. *AEPap Ed. Curso de Actualización Pediatría.* 2015; 71–84.
56. Elizondo-Montemayor, L., Ugalde-Casas, P. A., Lam-Franco, L., Bustamante- Careaga, H., Serrano-González, M., Gutiérrez, N. G., & Martínez, U. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obesity Research & Clinical Practice.* 2014; 8(1): 79–87.
57. Peña-Espinoza BI, et al. Síndrome metabólico en niños mexicanos: poca efectividad de las definiciones diagnósticas. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017.
58. IHME [Internet]. IHME México. [Consultado 14 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.healthdata.org/mexico>
59. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2005;56(5):303–7.
60. Lo K, Wong M, Khalechelvam P, Tam W. Waist-to-height ratio, body mass index and waist circumference for screening paediatric cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17(12):1258–75.
61. López-Palafox M, Luis Celis, María del Socorro Camarillo Romero AR, Juárez ACH, Urrego CCA, Romero EC, Zerón HM. Identification of metabolic indicators for cardiovascular risk in schoolchildren. *National Institute of Public Health-National Institute of Hygiene.* 2019
62. Valle-Leal J, Abundis-Castro L, Hernández-Escareño J, Flores-Rubio S. Índice Cintura-Estatura como Indicador De Riesgo Metabólico En Niños. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(3):180–
63. Gunanti, I. R., Marks, G. C., Al-Mamun, A., & Long, K. Z. Low Serum Concentrations of Carotenoids and Vitamin E Are Associated with High Adiposity in. *The Journal of Nutrition.* 2014.
64. Farook, V. S., Reddivari, L., Mummidi, S., Puppala, S., Arya, R., Lopez-Alvarenga, J. C., ... Vanamala, J. K. P. Genetics of serum carotenoid concentrations and their correlation with obesity-related traits in Mexican American Children. *Am J Clin Nutr.* 2017; 1–7
65. Flores, A., Flores, M., Macías, N., Hernández-Barrera, L., Rivera, M., Contreras, A., & Villalpando, S. Vitamin D deficiency is common and is associated with overweight in Mexican children aged 1 – 11 years *Public Health Nutrition. Public Health Nutrition* 2012. 2016.
66. Bourges Rodríguez H. Suplementos alimenticios tierra de nadie...o de todos. *Cuadernos de Nutrición.* 2011.
67. Mathias MG, Coelho-Landell C de A, Scott-Boyer M-P, Lacroix S, et al. Clinical and Vitamin Response to a Short-Term Multi-Micronutrient Intervention in Brazilian Children and Teens: From Population Data to Interindividual Responses. *Molecular Nutrition and Food Research;* 2018.
68. Vuholm S, Rantanen JM, Teisen MN, Stark KD, Mølgaard C, Christensen JH, et al. Effects of oily fish intake on cardiometabolic markers in healthy 8- to 9-y-old children: The FiSK Junior randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(6):1296–305.
69. Janczyk, W., Socha, P., Lebensztejn, D., Wierzbicka, A., Mazur, A., Neuhoff- Murawska, J., & Matusik, P. Omega-3 fatty acids for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: design and rationale of randomized controlled trial. *BMC Pediatrics.* 2013.
70. Portillo-Reyes V, Pérez-García M, Loya-Méndez Y PEA. Research in Developmental Disabilities Review article Clinical significance of neuropsychological improvement after supplementation with omega-3 in 8 – 12 years old malnourished Mexican children: A randomized, double-blind, placebo and treatment clinic. *Res Dev Disabil.* 2014;35:861–70.

71. García-López S, Arriaga REV, Medina ON, Paulina C, López R, Figueroa-Valverde L, et al. One month of omega-3 fatty acid supplementation improves lipid profiles, glucose levels and blood pressure in overweight schoolchildren with metabolic syndrome. 2016.
72. Elizondo -Montemayor, L, Gutiérrez, N. G., Moreno, D. M., Mart, U., & Tamargo, D. School-based individualized lifestyle intervention decreases obesity and the metabolic syndrome in Mexican children. *Human Nutrition and Dietetics*. 2013.
73. Martínez-López E, García-García MR, Campos-Pérez WY, González-Becerra K. Genómica nutricional: Conceptos y expectativas. *Rev Endocrinol y Nutr*. 2013.
74. Nilsson PD, Newsome JM, Santos HM, Schiller MR. Prioritization of Variants for Investigation of Genotype-Directed Nutrition in Human Superpopulations. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3516.
75. Camp KM, Trujillo E. Position of the academy of nutrition and dietetics: Nutritional genomics. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(2):299–312.
76. Reedy J, Lerman JL, Krebs-smith SM, Kirkpatrick SI, Pannucci TE, Wilson MM, et al. Evaluation of the Healthy Eating Index-2015. *J Acad Nutr Diet* 2018;118(9):1622–33.
77. Rozga M, Handu D. Nutritional Genomics in Precision Nutrition: An Evidence Analysis Library Scoping Review. *J Acad Nutr Diet*. 2018.
78. INEGI. Etnicidad. Principales resultados de la Encuesta Intercensal 2015 Yucatán. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/app/biblioteca/ficha.html?upc=702825080051>
79. INEGI[Internet]. Hablantes de lengua indígena en México. [Consultado 14 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/lindigena.aspx#uno>
80. INEGI[Internet]. Etnicidad. [Consultado 14 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.senado.gob.mx/comisiones/asuntos_indigenas/eventos/docs/etnicidad_240216.pdf.
81. Llanes Salazar R. Etnicidad maya en Yucatán: balances y nuevas rutas de investigación Mayan Ethnicity in Yucatán : Balances and New Routes of Research. *Estud Cult Maya*. 2018;282:257–82.
82. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras A V, et al. The Genetics of Mexico Recapitulates Native American Substructure and Affects Biomedical Traits. *Science* (80-). 2014;344(6189):1280–5.
83. Gamboa-Meléndez, M. A., Galindo-G, C., & Ávila-Curiel, A. Novel Association of the R230C Variant of the ABCA1 Gene with High Triglyceride Levels and Low High-density Lipoprotein Cholesterol Levels in Mexican School-age Children with High Prevalence of Obesity. 2015; 46.
84. Lara-Riegos, J. C., Ortiz-López, M. G., Peña-Espinoza, B. I., Montúfar-Robles, I., Peña-Rico, M.A., Sánchez-Pozos K., Granados-Silvestre M.A. & Menjivar M. Diabetes susceptibility in Mayas: Evidence for the involvement of polymorphisms in *HHEX*, *HNF4α*, *KCNJ11*, *PPARγ*, *CDKN2A/2B*, *SLC30A8*, *CDC123/CAMK1D*, *TCF7L2*, *ABCA1* and *SLC16A11* genes. *Gene*, 2015.
85. Phillips MC. Is ABCA1 a lipid transfer protein? *J Lipid Res*. 2018;59:749–63.
86. Genetics Home Reference [Internet]. ABCA1 gene. [Consultado 14 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ABCA1>
87. Wang S & Smith JD. Review Article ABCA1 and nascent HDL biogenesis. *Biofactors*. 2014;2:547.
88. Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S, Rojas-Martínez R, Mehta R, Rodríguez-guillén R, Ordo ML, et al. The non-synonymous Arg230Cys variant (R230C) of the ATP-binding cassette transporter A1 is associated with low HDL cholesterol concentrations in Mexican adults: A population based nation wide study. *Atherosclerosis*. 2011;216:146–50.
89. Ojeda-Granados C, Panduro A, González-Aldaco K, Sepulveda-Villegas M, Rivera-Iñiguez I, Roman S. Tailoring Nutritional Advice for Mexicans Based on Prevalence Profiles of Diet-Related Adaptive. *Per Med*. 2017;1–18
90. Reference SNP(rs) Report [Internet]. rs9282541. [Consultado 26 de junio 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs9282541>
91. Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, Armean IM, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D988–95. Ensembl release 106. Disponible en: http://apr2022.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=9:104858054-104859054;v=rs9282541;vdb=variation;vf=730903847
92. Acuña-Alonzo V. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet*. 2010;19(14):2877–85.
93. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez Cruz M, Riaño D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vazquez R, et al. The ATP-Binding Cassette Transporter A1 R230C Variant Affects HDL

- Cholesterol Levels and BMI in the Mexican Population Original Article. *Diabetes*. 2007;56(July):1881–7.
94. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Miliar-Garcia A, Huertas-Vazquez A, Menjivar M, et al. Association of the ATP-Binding Cassette Transporter A1 R230C Variant With Early-Onset Type 2 Diabetes in a Mexican Population. *Diabetes*. 2008;57(February):509–13.
 95. Guevara-Cruz M, Tovar AR, Larrieta E, Canizales-Quinteros S, Torres N. Increase in HDL-C concentration by a dietary portfolio with soy protein and soluble fiber is associated with the presence of the ABCA1R230C variant in hyperlipidemic Mexican subjects. *Mol Genet Metab* 2010;101(2–3):268–72.
 96. Flores-Dorantes T, Arellano-Campos O, Posadas-Sánchez R, Villarreal-Molina T, Medina-Urrutia A, Romero-Hidalgo S, et al. Association of R230C ABCA1 gene variant with low HDL-C levels and abnormal HDL subclass distribution in Mexican school-aged children. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2010;411(17–18):1214–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2010.04.0>
 97. González-Herrera L, Zavala-Castro J, Ayala-Cáceres C, et al. Genetic variation of FTO and mexican mayan school-aged children. *Am J Hum Biol*. 2018.
 98. Rivas-Gomez B, Almeda-Valdés P, Tusié-Luna MT, Aguilar-Salinas CA. Dyslipidemia in Mexico, a call for action. *Rev Investig Clin*. 2018;70(5):211–6
 99. Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Ortiz-López MG, Rodríguez-Cruz M, Villarreal-Molina MT, Coral-Vázquez R, et al. Association of PPAR γ 2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Hum Biol*. 2007;79(1):111–9.
 100. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, et al. Ppar γ signaling and metabolism: The good, the bad and the future. *Nat Med* [Internet]. 2013;19(5):557–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.315>.
 101. Ferre P. The Biology of Peroxisome Proliferator–Activated Receptors. *Diabetes*. 2004;53(1):43–50.
 102. He W. PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism and human health. *Hindawi*;2009.
 103. Aguayo-Armendáriz J, Montalvo-Corral M, González-Martínez KA, Grijalva-Haro MI, Ballesteros-Vásquez MN, Caire-Juvera G, et al. Central obesity and body fat, but not body mass index, are associated with the Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator–activated receptor γ gene in a population with a high consumption of saturated and trans-fatty acids. *Nutr Res*. 2018;57:28–35.
 104. Stryjecki C, Peralta-Romero J, Alyass A, Karam-Araujo R, Suarez F, Gomez-Zamudio J, et al. Association between PPAR- γ 32 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children. *Sci Rep*. 2016;6(March):1–7.
 105. Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, Armean IM, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D988–95. Ensembl release 106. Disponible en: http://Apr2022.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=3:12351126-12352126;v=rs1801282;vdb=variation;vf=91493351
 106. Lu Y, Dollé MET, Imholz S, van't Slot R, Verschuren WMM, Wijmenga C, et al. Multiple genetic variants along candidate pathways influence plasma high-density lipoprotein cholesterol concentrations. *J Lipid Res*. 2008;49(12):2582–9.
 107. Menjivar M, Granados-Silvestre MA, Montúfar-Robles I, Herrera M, Tusié-Luna MT, Canizales-Quinteros S, et al. High frequency of T130I mutation of HNF4A gene in Mexican patients with early-onset type 2 diabetes. *Clin Genet*. 2008;73(2):185–7.
 108. Granados-Silvestre MA, Ortiz-López MG, Granados J, Canizales-Quinteros S, Peñaloza-Espinosa RI, Lechuga C, et al. Susceptibility background for type 2 diabetes in eleven Mexican Indigenous populations: HNF4A gene analysis. *Mol Genet Genomics*. 2017;292(6):1209–19.
 109. Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, Armean IM, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D988–95. Ensembl release 106. Disponible en: http://Apr2022.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=20:44413224-44414224;v=rs1800961;vdb=variation;vf=176812484
 110. Cieza-Borrella C, Díaz-Soto G, Martínez-Pino I, Puig-Domingo M, González-Sarmiento R. Early-onset type 2 diabetes mellitus is associated to HNF4A T130I polymorphism in families of central Spain. *J Investig Med*. 2014;62(8):968–74.
 111. Church, C., Moir, L., McMurray, F., Girard, C., Banks, G. T., Teboul, L., ... Cox, R. D. (2010). Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nature Genetics*, 42(12), 1086–1092. <https://doi.org/10.1038/ng.713>

112. Abdelmajed SS, Youssef M, Zaki ME, Abu-Mandil Hassan N, Ismail S. Association analysis of FTO gene polymorphisms and obesity risk among Egyptian children and adolescents. *Genes Dis* [Internet]. 2017;4(3):170–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gendis.2017.06.0021>.
113. Loos R and Yeo G. The bigger picture of FTO—the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev*. 2014
114. Da Fonseca ACP, Abreu GM, Zembrzusi VM, Campos Junior M, Carneiro JRI, Neto JFN, et al. The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2019;12:667–84
115. Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, Armean IM, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D988–95. Ensembl release 106. Disponible en: http://Apr2022.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=16:53786115-53787115;v=rs9939609;vdb=variation;vf=730602335
116. Villalobos-Comparán M, Antuna-Puente B, Villarreal-Molina MT, Canizales-Quinteros S, Velázquez-Cruz R, León-Mimila P, et al. Interaction between FTO rs9939609 and the Native American-origin ABCA1 rs9282541 affects BMI in the admixed Mexican population. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):1–6.
117. Arkan Abadi, Jesus Peralta-Romero, Fernando Suarez, Jaime Gomez-Zamudio, Ana I. Burguete-Garcia, Miguel Cruz and David Meyre. Assessing the effects of 35 european-BMI SNP in mexican children.pdf. *Obesity*. 2016.1.
118. Grimsby J, Coffey JW, Dvorozniak MT, Magram J, Li G, Matschinsky FM, et al. Characterization of glucokinase regulatory protein-deficient mice. *J Biol Chem*. 2000;275(11):7826–31.
119. Fernandes Silva L, Vangipurapu J, Kuulasmaa T, Laakso M. An intronic variant in the GCKR gene is associated with multiple lipids. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–9.
120. Horvatovich K, Bokor S, Polgar N, Kisfali P, Hadarits F, Jaromi L, et al. Functional glucokinase regulator gene variants have inverse effects on triglyceride and glucose levels, and decrease the risk of obesity in children. *Diabetes Metab* [Internet]. 2011;37(5):432–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2011.02.003>
121. Lee HJ, Jang HB, Kim HJ, Ahn Y, Hong KW, Cho SB, et al. The dietary monounsaturated to saturated fatty acid ratio modulates the genetic effects of GCKR on serum lipid levels in children. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015;450:155–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.08.0121.1>.
122. Peña-Espinoza B. Tesis. Identificación de variantes genéticas asociadas a la resistencia a la insulina a través de la secuenciación del exoma completo en niños Mayas. Ciudad Universitaria, abril 2018.
123. Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, Armean IM, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D988–95. Ensembl release 106. Disponible en: http://Apr2022.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=2:27517870-27518870;v=rs780094;vdb=variation;vf=182192707
124. Mehramiz M, Ghasemi F, Esmaily H, Tayefi M, Hassanian SM, Sadeghzade M, et al. Interaction between a variant of CDKN2A/B-gene with lifestyle factors in determining dyslipidemia and estimated cardiovascular risk: A step toward personalized nutrition. *Clin Nutr*. 2018;37(1):254–6
125. Li H, Tang X, Liu Q, Wang Y. Association between type 2 diabetes and rs10811661 polymorphism upstream of CDKN2A/B: A meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2013;50(5):657–62.1.
126. Totomoch-Serra A, De Lourdes Munoz M, Burgueno J, Revilla-Monsalve MC, Diaz-Badillo A. Association of common polymorphisms in the VEGFA and SIRT1 genes with type 2 diabetes-related traits in Mexicans. *Arch Med Sci*. 2018;14(6):1361–73.
127. Kong Y, Sharma RB, Ly S, Stamateris RE, Jesdale WM, Alonso LC. CDKN2A/B T2D Genome-wide association study risk SNPs impact locus gene expression and proliferation in human islets. *Diabetes*. 2018;67(5):872–84.
128. Peng F, Hu D, Gu C, Li X, Li Y, Jia N, et al. The relationship between five widely-evaluated variants in CDKN2A/B and CDKAL1 genes and the risk of type 2 diabetes: A meta-analysis. *Gene* [Internet]. 2013;531(2):435–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2013.08.075>
129. Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, Armean IM, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D988–95. Ensembl release 106. Disponible en: http://Apr2022.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=9:22133595-22134595;v=rs10811661;vdb=variation;vf=731309352
130. Castañeda Jiménez J. Muestreo y curva normal. En: Castañeda Jiménez J. *Metodología de la Investigación*. (2da edición). México, Mc Graw Hill Educación.

131. INEGI [Internet]. Consenso de Población y Vivienda 2010. Principales resultados por localidad (ITER). [Consultado 31 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/ccpv/2010>
132. Cuevas-Nasú L, Shamah-Levy T, Hernández-Cordero SL, González-Castell LD, Gómez-Humarán IM, Ávila-Arcos MA, et al. Tendencias de la mala nutrición en menores de cinco años en México, 1988-2016: análisis de cinco encuestas nacionales. *Salud Publica Mex.* 2018;60(3):283-90.
133. Shamah- Levy T, Villalpando- Hernández S, Rivera- Dommarco J. Manual de Procedimientos para Proyectos de Nutrición. Cuernavaca, México. Instituto Nacional de Salud Pública. 2006.
134. López-Ridauro R. Metodología y validez del cuestionario de frecuencia de consumo utilizado en la ENSANUT 2012 de México. 2016;58(6).
135. Bourges H. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Médica Panamericana. 2004.
136. Ramírez-Silva I, Jiménez-Aguilar A, Valenzuela-Bravo D, Angulo-Estrada S, Shamah-Levy T. Methodology for estimating dietary data from the semi-quantitative food frequency questionnaire of the Mexican National Health and Nutrition Survey 2012. 2016;58(6):629-38.
137. Newby PK, Hu FB, Rimm EB, Smith-Warner SA, Feskanich D, Sampson L, et al. Reproducibility and validity of the Diet Quality Index Revised as assessed by use of a food-frequency questionnaire 1 – 3. 2003; Hiza HAB, Koegel KL, Pannucci TE, Rd MPH. Diet Quality: The Key to Healthy Eating. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2018.
138. Krebs-Smith S, Kirkpatrick SI, Lerman JL, Tooze JA, Wilson MM, Reedy J. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2015. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2018.
139. Shypailo RJ (2018) *Age-based Pediatric Blood Pressure Reference Charts*. Retrieved 9/17/2021 from the Baylor College of Medicine, Children's Nutrition Research Center, Body Composition Laboratory Web Site:<http://www.bcm.edu/bodycomplab/BPappZjs/BPvAgeAPPz.htm>
140. Protocolo Internacional para la Valoración Antropométrica. En: The International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK). 2011.
141. Frisancho A Roberto. Anthropometric standards: an interactive Nutritional, reference of body size and body composition for children and adults. Ann Arbor University of Michigan Press 2008.
142. Ramírez E, Valencia ME, Bourges H, Espinosa T, Moya-Camarena SY, Salazar G, et al. Body composition prediction equations based on deuterium oxide dilution method in Mexican children: a national study. *Eur J Clin Nutr.* 2012;(February):1099-103.
143. Merino Soto C. et al., 2009. Prueba del dibujo de una persona para estimar la habilidad intelectual para niños, adolescentes y adultos, DAP-IQ (Reynolds & Hickman, 2004). *Rev. Psicopedagogia* 2009; 26(79): 77-87.
144. Mendoza LH, Soto CM. Confiabilidad de la Prueba de Habilidad Intelectual DAP : IQ Reliability of Intellectual Ability Test , DAP : IQ. *Int J Psychol Res.* 2011;4(2):57-63.
145. Miller, S.A.; Dykes, D.D.; Polesky, H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988, 16, 1215.
146. TaqMan SNP Genotyping Assays Data Sheet. ThermoFisher Scientific.
147. Manual Quant Studio 5. ThermoFisher Scientific.
148. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasú L, Romero-Martínez M, Gómez-Humarán IM, Ávila-Arcos MA, Rivera JA. Nutrition Status of Children, Teenagers, and Adults From National Health and Nutrition Surveys in Mexico From 2006 to 2020. *Front Nutr.* 2021;8(November):1-10.
149. Barquera S, Rivera-Dommarco J, Gasca-García A. Políticas y programas de alimentación. *Polit Y programas Aliment.* 2018;47(5):75-6.
150. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
151. Metas mundiales de nutrición 2025: Documento normativo sobre retraso del crecimiento [Global nutrition targets 2025: stunting policy brief]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (WHO/NMH/NHD/14.3).
152. Reifsnider E, Shin CN, Todd M, Jeong M, Gallagher M, Moramarco M. How Did They Grow: An Intervention to Reduce Stunted Growth in Low-Income Mexican-American Children. *Res Nurs Heal.* 2016;39(2):105-20.
153. Barbosa-Cortés L, Villasis-Keever MA, Del Prado-Manriquez M, Lopez-Alarcon M. Adiposity and insulin resistance in children from a rural community in Mexico. *Arch Med Res [Internet].* 2015;46(3):214-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.03.010>

154. Aguilar-Morales I, Colin-Ramirez E, Rivera-Mancía S, Vallejo M, Vázquez-Antona C. Performance of Waist-To-Height Ratio, Waist Circumference, and Body Mass Index in Discriminating Cardio-Metabolic Risk Factors in a Sample of School-Aged Mexican Children. *Nutrients*; 2018.
155. Arellano-Ruiz P, García-Hermoso A, García-Prieto JC. Waist-to-Height Ratio for Cardiometabolic Risk Screening among Spanish Children.
156. Rivera-Dommarco, Juan Ángel, Barquera S, González-Cossío T OG y SJ. Nutrition Transition in Mexico and in other Latin American Countries. *Nutr Rev.* 2004;(July):8–12.
157. Popkin B. Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic. *Curr Diab Rep.* 2015;15(9).
158. Azcorra H, Wilson H, Borgin B, Varela-Silva M, Vázquez-Vázquez A DF. Dietetic Characteristics of a sample of mayan dual burden households in Merida, Yucatan, Mexico. *Arch Latinoam Nutr.* 2013.
159. Ramírez-Silva I, Rodríguez-Ramírez S, Barragán-Vázquez S, Castellanos-Gutiérrez A, Reyes-García A, Martínez-Piña A, et al. Prevalence of inadequate intake of vitamins and minerals in the Mexican population correcting by nutrient retention factors, Ensanut 2016. *Salud Publica Mex.* 2020;62(5, sept):521–31.
160. Fanzo J, Bellows AL, Spiker ML, Thorne-Lyman AL, Bloem MW. The importance of food systems and the environment for nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2020;1–10.
161. Barquera S, White M. Treating Obesity Seriously in Mexico: Realizing, Much Too Late, Action Must Be Immediate. *Obesity.* 2018;26(10):1530–1.
162. Roberts S B, Franceschini M A, Silver R E, Taylor S F, de Sa A B, CÃ³rreia R et al. Effects of food supplementation on cognitive function, cerebral blood flow, and nutritional status in young children at risk of undernutrition: randomized controlled trial *BMJ* 2020; 370 :m2397 doi:10.1136/bmj.m2397
163. Palacio-Agüero A, Díaz-Torrente X, Dourado DQS. Relative handgrip strength, nutritional status and abdominal obesity in Chilean adolescents. *PLoS One.* 2020 Jun 1;15(6).
164. Said-Mohamed R, Pettifor JM, Norris SA. Life History theory hypotheses on child growth: Potential implications for short and long-term child growth, development and health. *Am J Phys Anthropol.* 2017;165(1):4–19.
165. Wells JCK, Nesse RM, Sear R, Johnstone RA, Stearns SC. Evolutionary public health: introducing the concept. *Lancet [Internet].* 2017;390(10093):500–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30572-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30572-X)
166. Kirchberg FF, Grote V, Gruszfeld D, et al. Are All Breast-fed Infants Equal? Clustering Metabolomics Data to Identify Predictive Risk Clusters for Childhood Obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet].* 2019;68(3). Available from: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2019/03000/Are_All_Breast_fed_Infants_Equal_Clustering.27.asp
167. González de Cosío T, Hernández Cordero S. Lactancia materna en México. 2016.
168. Quezada S. Epidemias, plagas hambres en Yucatán, México (1520-1700). *Rev Biomed.* 1995
169. Wilson HJ, Dickinson F, Griffiths PL, Bogin B, Hobbs M, Varela-Silva MI. Maternal short stature does not predict their children's fatness indicators in a nutritional dual-burden sample of urban Mexican Maya. *Am J Phys Anthropol.* 2014;153(4):627–34.
170. Mari A, Marval Y, Suárez AK, Arteaga E, Martínez E, Bastidas G. Síndrome metabólico en individuos de una comunidad rural. *Acta Médica Colomb.* 2013;37(4):177–82.
171. Moreno A, Sandoval K. Diversidad genómica. Pasado indígena y mestizaje. 2013;249–75.
172. García-Solís P, Reyes-Bastidas M, Flores K, García OP, Rosado JL, Méndez-Villa L, et al. Fat mass obesity-associated (FTO) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *Br J Nutr.* 2016;116(10):1834–40.
173. Xi B, Zhao X, Shen Y, Wu L, Hotta K, Hou D, et al. Associations of obesity susceptibility loci with hypertension in Chinese children. *Int J Obes.* 2013;37(7):926–30.
174. He D, Fu M, Miao S, Hotta K, Chandak GR, Xi B. FTO gene variant and risk of hypertension: A meta-analysis of 57,464 hypertensive cases and 41,256 controls. *Metabolism.* 2014;63(5):633–9.
175. Tam E, Keats EC, Rind F, Das JK, Bhutta ZA. Micronutrient Supplementation and Fortification Interventions on Health and Development Outcomes among Children Under-Five in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;
176. Brockman DA, Chen X, Gallaher DD. High-Viscosity Dietary Fibers Reduce Adiposity and Decrease Hepatic Steatosis in Rats *Fed a.* 2018;(May).

177. Damsgaard CT, Biloft-jensen A, Tetens I, Michaelsen KF, Lind M V, Astrup A, et al. Whole-Grain Intake, Reflected by Dietary Records and Biomarkers, Is Inversely Associated with Circulating Insulin and Other Cardiometabolic Markers in 8- to. 2018;(May).
178. Schroeder N, Marquart LF, Gallaher DD. The Role of Viscosity and Fermentability of Dietary Fibers on Satiety- and Adiposity-Related Hormones in Rats. 2013;2093–113.
179. Nakajima A, Nakatani A, Hasegawa S, Irie J, Ozawa K, Tsujimoto G, et al. The short chain fatty acid receptor GPR43 regulates inflammatory signals in adipose tissue M2-type macrophages. *PLoS One*. 2017;12(7):1–18.
180. Martínez-Fernández L, Laiglesia LM, Huerta AE, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Omega-3 fatty acids and adipose tissue function in obesity and metabolic syndrome. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015;121:24–41.
181. Nobili V, Alisi A, Musso G, Scorletti E, Philip C. Byrne C & Byrne C. Omega-3 fatty acids: Mechanisms of benefit and therapeutic effects in pediatric and adult NAFLD, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2015.
182. Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, Wang S, Rahman SM, Robert-McComb J, et al. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2018;58(2017):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.012>
183. Zheng C, Aikawa M. High-density lipoproteins: From function to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2380–3.
184. Dong Y, Xu M, Chen L, Bhoohibhoya A. Probiotic Foods and Supplements Interventions for Metabolic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Clinical Trials. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(3):224–41.
185. Hannon BA, Khan NA, Teran-Garcia M. Nutrigenetic contributions to dyslipidemia: A focus on physiologically relevant pathways of lipid and lipoprotein metabolism. *Nutrients*. 2018;10(10).
186. Phillips Catherine, Tierney A RH. Gene-Nutrient interactions in the metabolic syndrome. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2008.
187. Jacobo-Albavera L, Domínguez-Pérez M, Medina-Leyte DJ, González-Garrido A, Villarreal-Molina T. The role of the atp-binding cassette a1 (Abca1) in human disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1–30.
188. Binia A, Vargas-Martínez C, Ancira-Moreno M, Gosoniu LM, Montoliu I, Gámez-Valdez E, et al. Improvement of cardiometabolic markers after fish oil intervention in young Mexican adults and the role of PPAR α L162V and PPAR γ 2 P12A. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2017;43:98–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.02.002>
189. Toh R. Assessment of HDL cholesterol removal capacity: Toward clinical application. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(2):111–20.
190. Guevara-Cruz M, Medina-Vera I, Flores-López A, Aguilar-López M, Smith CE, Parnell LD, et al. Development of a genetic score to predict an increase in HDL cholesterol concentration after a dietary intervention in adults with metabolic syndrome. *J Nutr*. 2019;149(7):1116–21.
191. Lee HJ, Jang HB, Kim HJ, Ahn Y, Hong KW, Cho SB, et al. The dietary monounsaturated to saturated fatty acid ratio modulates the genetic effects of GCKR on serum lipid levels in children. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2015;450:155–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.08.012>
192. Lin YC, Wu CC, Ni YH. New Perspectives on Genetic Prediction for Pediatric Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Front Pediatr*. 2020;8(December):1–12.
193. Hannon BA, Edwards CG, Thompson S V., Reeser GE, Burd NA, Holscher HD, et al. Single Nucleotide Polymorphisms Related to Lipoprotein Metabolism Are Associated with Blood Lipid Changes following Regular Avocado Intake in a Randomized Control Trial among Adults with Overweight and Obesity. *J Nutr*. 2020;150(6):1379–87.
194. Ashwell M, Gibson S. Waist-to-height ratio as an indicator of early health risk: Simpler and more predictive than using a matrix based on BMI and waist circumference. *BMJ Open*. 2016;6(3).
195. Miranda JJ, Barrientos-Gutiérrez T, Corvalan C, Hyder AA, Lazo-Porras M, Oni T, et al. Understanding the rise of cardiometabolic diseases in low- and middle-income countries. *Nat Med*. 2019;25(11):1667–79.
196. Abdullah MMH, Jones PJH, Eck PK. Nutrigenetics of cholesterol metabolism: observational and dietary intervention studies in the postgenomic era. *Nutr Rev*. 2015;73(8):523–43.
197. Tam CHT, Wang Y, Lee HM, Luk AOY, Tong PCY, Chan MHM, et al. Early gene-diet interaction between glucokinase regulatory protein (GCKR) polymorphism, vegetable and fish intakes in modulating triglyceride levels in healthy adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(10):951–8.

198. Song Y, Liu J, Zhao K, Gao L, Zhao J. Cholesterol-induced toxicity: An integrated view of the role of cholesterol in multiple diseases. *Cell Metab* [Internet]. 2021;33(10):1911–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.001>
199. Perego C, Da Dalt L, Pirillo A, Galli A, Catapano AL, Norata GD. Cholesterol metabolism, pancreatic β -cell function and diabetes. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2019;1865(9):2149–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.04.01>.
200. McKenzie S. Hematología clínica. En: *Manual Moderno*, 2da ed. 2005.
201. *Manual de Prácticas Bioquímica (Clave 1807)* Facultad de Química, UNAM, 2009.
202. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report, *Pediatrics*, 2011;128.
203. TaqMan Predesigned SNP Genotyping Assay, TaqMan® SNP Genotyping Assays user guide. Applied Biosystems, 2014.

XI. ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado

PROCOLO DE INVESTIGACIÓN (2018-031)

2018-031, "Evaluación del Efecto de una Intervención con un Suplemento Alimenticio sobre el Estado Nutricional en Niños Escolares de una Población Maya en Yucatán con Mala Nutrición, en un Período de 3 Meses"

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DECLARACIÓN FORMAL DE CONSENTIMIENTO DEL SUJETO

- ✓ Mi participación en este estudio de investigación es voluntaria. Puedo decidir no ser parte o retirarme del estudio de investigación en cualquier momento sin sanciones ni pérdida de beneficios a los cuales tengo derecho.
- ✓ Si cumplo con los criterios y deseo ser parte de este estudio en investigación, mi médico puede inscribirme en el estudio de investigación.
- ✓ El estudio de investigación puede suspenderse en cualquier momento sin mi consentimiento
- ✓ Se me ha dado la oportunidad de hacerle preguntas al investigador del estudio para aclarar dudas. Hasta ahora, mis preguntas han sido respondidas a mi entera satisfacción.
- ✓ Ratifico que se me ha informado con claridad lo siguiente:
 - Cuánto tiempo estaré en el estudio de investigación
 - El propósito de este estudio me ha sido explicado a mi entera satisfacción
 - Procedimientos y las pruebas que se realizarán durante el estudio de investigación
 - Los posibles riesgos de participar en este estudio de investigación
 - Los datos obtenidos potencialmente pueden ser divulgados con fines científicos manteniendo el anonimato de mi persona

Reiterando, el propósito de este estudio me ha sido explicado a mi entera satisfacción y todas mis dudas han sido resueltas. Yo, voluntariamente acepto participar en este estudio. Estoy enterado de que los datos obtenidos en esta investigación pueden ser publicados y difundidos con fines científicos, siempre manteniéndolos anónimos.

Indique con una cruz en cual de los siguientes puntos otorga su consentimiento de participar

Estoy de acuerdo con la toma de muestra sanguínea

Estoy de acuerdo con que la muestra sea almacenada

Otorgo mi consentimiento para el uso de mi material genético

Luego entonces, Yo, voluntariamente acepto que deseo que mi hijo participe en estudio, por consiguiente se debe firmar a continuación

Participante (Nombre con letra de molde)	Firma	Fecha dd/mmm/aaaa
Testigo # 1 (Nombre con letra de molde)	Firma	Fecha dd/mmm/aaaa
Relación del testigo con el participante		

Anexo 2. Carta de asentimiento

2018-031, "Evaluación del Efecto de una Intervención con un Suplemento Alimenticio sobre el Estado Nutricional en Niños Escolares de una Población Maya en Yucatán con Mala Nutrición, en un Período de 3 Meses"

CARTA DE ASENTIMIENTO HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Mi nombre es del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, de la Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y mi trabajo consiste en ayudar a los investigadores y a las personas que trabajan en la UNAM a conocer mejor el estado nutricional y las enfermedades metabólicas como el síndrome metabólico, para encontrar mejores tratamientos y medidas de prevención para los niños.

Así que para encontrar mejores tratamientos y medidas de prevención en las enfermedades metabólicas en la niñez, necesitamos sangre de niños como tú para poder investigar con ellas. Por este motivo quiero saber si te gustaría participar en este estudio. Ya hemos hablado con tus padres/ tutores y ellos saben que te estamos preguntando si quieres participar.

Si decides participar en este estudio:

1. Te mediremos la talla, circunferencias (muñeca, brazo, cintura), pliegue cutáneo del brazo y diámetros de los huesos; así como te pesaremos en una báscula.
2. Te realizaremos algunas preguntas sobre tus hábitos alimentos y ejercicio.
3. Estarás unos minutos sentado para que podamos tomar tu presión arterial con un equipo especial para ello.
4. También, te sacaremos un poco de sangre para saber acerca de tu estado de salud.
5. Cuando te saquen la sangre, notarás un pinchazo cuando la aguja se introduce en la piel y a veces después de un rato aparece un moretón que se quita al cabo de algunos días. También podrás sentirte mareado pero se te pasará después de estar sentado un rato, además se te dará un jugo y una barrita.
6. Tu sangre se guardará durante mucho tiempo en un sitio llamado banco de muestras donde no hay datos personales. No diremos a otras personas que estas participando en este estudio.
7. Necesitaremos que comas una galleta que la maestra te entregará en las mañanas durante 3 meses. Y una vez finalizado ese tiempo realizaremos de nuevo la toma de medidas y la muestra de sangre.

Sí cuando empieces a participar en el estudio tienes alguna duda puedes preguntarme todo lo que quieras saber.

Aunque ahora decidas participar, si más adelante no quieres continuar puedes dejarlo cuando tú quieras y nadie se enojará contigo.

Si decides que no quieres participar en el estudio no pasa nada y nadie se va a enojar ni te va a regañar por ello.

Si decides participar en el estudio y firmar esta hoja, yo la guardaré junto con el resto de la información que tengo sobre ti.

2018-031, "Evaluación del Efecto de una Intervención con un Suplemento Alimenticio sobre el Estado Nutricional en Niños Escolares de una Población Maya en Yucatán con Mala Nutrición, en un Período de 3 Meses"

ASENTIMIENTO POR ESCRITO

OBTENCIÓN DE SANGRE PARA SU PROCESAMIENTO Y ALMACENAMIENTO PARA EL ESTUDIO DE INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

YO, [nombre y apellidos] _____

Declaro que:

1. He leído o me han leído la Hoja de Información y he entendido todo lo que pone en ella.
2. Me han contestado todas las dudas que tenía sobre el estudio.
3. Yo sé que puedo decidir no participar en este estudio y que no pasa nada.
4. Yo sé que si decido participar me sacarán sangre y que esto me puede doler un poco.
5. Yo sé que si cuando empiece el estudio tengo alguna duda, puedo preguntar las veces que lo necesite.
6. Yo sé que cuando empiece el estudio, en cualquier momento puedo decir que ya no quiero seguir participando y nadie me regañará por ello.
7. Yo sé que si decido dejar el estudio puedo pedir que mi sangre se elimine del banco de muestras.
8. He decidido participar en el estudio.

Firma del niño/a

¿Los padres o tutores han firmado el consentimiento informado?

Sí No

Anexo 3. Historia clínica nutricia

HISTORIA CLÍNICA NUTRICIA

Instrucciones: Contestar lo solicitado en el espacio en blanco y poner a palomita dentro de los paréntesis ().

Fecha (Día/Mes/Año):

Folio:

DATOS PERSONALES DEL ALUMNO (A)

Nombres y apellidos:

Fecha de nacimiento:

Día:

Mes:

Año:

Edad: _____ años

¿En qué salón se encuentra su hijo? (Grado escolar):

1. Niño () 2. Niña ()

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES ¿Qué enfermedades padece el papá, la mamá y los abuelos?

() Sobrepeso/Obesidad

() Hipertrigliceridemia

() Enfermedad. renal

() Diabetes tipo 2

() Hiperuricemia

() Enfermedad Respiratorias

() Hipertensión arterial

() Cálculos biliares

() Cáncer

() Hipercolesterolemia

() Cálculos renales

() Alcoholismo

PERFIL SOCIOECONÓMICO DEL HOGAR

Crterios/Niveles	B	M	A
Mamá, ¿cuál es su último grado de estudios?	Ninguno () Primara o secundaria incompleta () Primaria completa ()	Preparatoria completa () Preparatoria incompleta () Secundaria completa ()	Estudios universitarios completos ()
Mamá, ¿cuánto gasta al día en la comida del hogar?	Menos de \$50 ()	Entre \$50 y \$100()	Más de \$100 ()

HISTORIAL DIETÉTICO

1. ¿Cuánto pesó su hijo al nacer?	() Menos de 2Kg y medio	() Entre 2Kg y medio a 3Kg y medio	() Más de 3Kg con 600 gramos
2. Usted, ¿le dió lactancia materna exclusiva (sólo pecho) a su hijo?	Sí ()		No ()
3. ¿Cuánto tiempo le dió sólo pecho a su hijo?	() 0 a 6 meses	() 7 a 11 meses	() 1 año () Más de 1 año
4. Usted, ¿le dió leche en polvo a su hijo?	Sí ()		No ()
5. ¿Cuántos meses tenía su hijo cuando le empezó a dar leche en polvo a su hijo?	() 0 a 6 meses	() 7 a 11 meses	() 1 año () Más de 1 año
6. ¿Cuándo le empezó a dar alimentos sólidos a su hijo?	() 0 a 6 meses	() 7 a 11 meses	() 1 año () Más de 1 año
7. ¿Cuántos vasos de agua toma al día su hijo?	10 vasos ()	9-7 vasos ()	Menor a 7 vasos ()
8. ¿De dónde viene el agua que toma su hijo?	Purificada ()	De la llave ()	Pozo ()

9. ¿Cómo considera el apetito de su hijo?	😊 ()	😐 ()	😞 ()	
10. ¿Cuántas comidas realiza su hijo al día?	Desayuno ()	Almuerzo ()	Cena ()	Entre comidas () #
11. Mientras su hijo come ¿ve televisión?				Sí () No ()
12. Su hijo ¿está expuesto al humo de leña?				1. Sí () 0. No ()

NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA (NAF)

¿Cuántas horas al día realiza su hijo a las siguientes actividades?

a) Actividad (10 criterios)	b) Tiempo promedio (Horas)	c) Gasto energético (Oficina)
1. Dormir/Descansar (1 Met)		
2. Ver televisión (1 Met)		
3. Realizar tarea de la escuela (1.3 Mets)		
4. Dura comiendo (1.5 Mets)		
5. Realizar actividades domésticas (lavar platos, barrer, trapear) (1.8 Mets)		
6. Ir a la escuela o algún otro lugar caminando (3.3 Mets)		
7. Jugar football, beisball, basketball fuera de casa (4 Mets)		
8. Ir a la escuela o algún otro lugar en bicicleta (6 Mets)		
9. Jugar en bicicleta (7.5 Mets)		
10. Correr (9 Mets)		
Total en 24 horas	24horas	
Código puntaje: (Oficina) <600METs = 1. NAF sedentario/ligero 600-2999 METs = 2. NAF moderado ≥3000METs = 3. NAF activo		Escribir el código de puntaje:

EVALUACIÓN CLÍNICA

1. A continuación se evaluará el estadio puberal. Con discreción, el niño o padre/tutor pondrá una X sobre la imagen que sea su caso.

Figura 2. Escalas de Tanner en niñas.

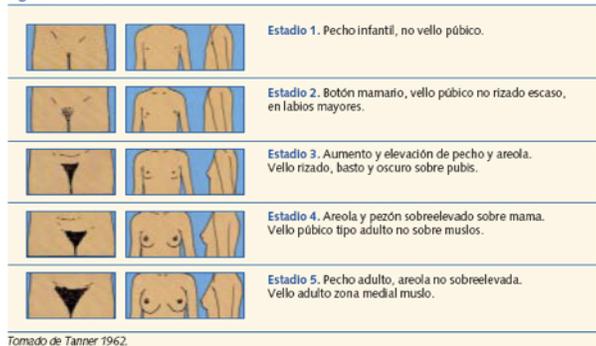
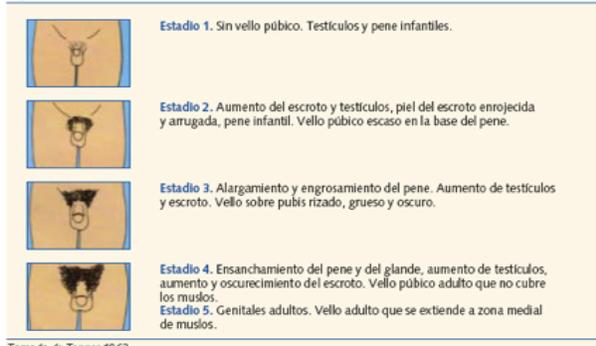


Figura 3. Escalas de Tanner en niños.



2. Su hijo, ¿presenta algunas manchas de color café alrededor del cuello o debajo de las axilas?	Sí ()	No ()
--	--------	--------

EVALUACIÓN CLÍNICA DIETARIA (FRECUENCIA DE CONSUMO ALIMENTOS basada del INSP)



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ENCUESTA NACIONAL DE SALUD Y NUTRICIÓN MEDIO CAMINO 2016
FRECUENCIA DE CONSUMO- NIÑO ESCOLAR (5-11 AÑOS DE EDAD)

En los últimos 7 días...

Lea todos los alimentos		PA1				PA2				PA3	PA4		
Alimento	Porción estándar	Días de la semana a) ¿Cuántos días comió o (tomó) usted?				Veces al día b) ¿Cuántas veces al día comió o (tomó) usted?				Tamaño de porción*	Número de porciones		
		Nunca (0)	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5			6	
1. PRODUCTOS LÁCTEOS													
1.1	Leche Marca: _____	1 vaso (240ml)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
1.2	Leche preparada de sabor (chocolate u otro)	1 vaso (240ml)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
1.3	Agregado a la leche												
	a)Azúcar	1 cucharada cafetera (10g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E	
	b)Chocolate	1 cucharada cafetera (10g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E	
1.4	Queso	1 rebanada (30g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E	
1.5	Yogurt de vaso Marca: _____	1 vasito (150ml)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E	
1.6	Yogurt para beber Marca: _____	1 envase típico (230g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E	
2. FRUTAS													
2.1	Naranja o mandarina	1 pza mediana (45g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
2.2	Guayaba	1 pza mediana (75g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
2.3	Mango	1 pza mediana (185g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
2.4	Plátano	1 pza mediana (176g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
2.6	Manzana o pera	1/2 pza grande (100g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
2.7	Melón o sandía	1 rebanada o 3/4tza (115g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
2.8	Papaya	1 rebanada o 1/2tza (100g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
3. VERDURAS													
3.1	Hojas verdes (chaya, espinacas, verdolaga)	1/2 tza cocida (85g) o 1 tza cruda	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
3.2	Chayote	1/4 pza (50g) o 1/3tza	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
3.3	Zanahoria	1 pza ch o 1/2tza (50g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
3.4	Calabaza	1/2 pza (50g) o 1/2tza	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
3.5	Pepino o jícama	1/2 pza (150g) o 1tza	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
3.6	Tomate	1/2 pza (30g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
3.7	Aguacate	1 rebanada (25g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
4. COMIDA RÁPIDA													
4.1	Torta o sándwich	1 pza mediana (130g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
4.2	Hamburguesa	1 pza mediana (240g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
4.3	Pizza	1 rebanada chica (92g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
4.4	Hot dog	1 pza mediana (110g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
5. CARNES, EMBUTIDOS Y HUEVO													
5.1	Carne de puerco o res	1/2 pza filete (55g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		

5.2	Longaniza o chorizo	1/2 trozo (30g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
5.3	Embutidos	1pza chica salchicha o 1 reb de jamón (30g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
5.4	Pollo (pavo)	a) 1pza (pierna, muslo) o 1/2pza pechuga chica (90g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
5.5		b) 1pza Hígadito, mollejas (30g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
5.5	Huevo	1pza entera (55g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
6. PESCADOS												
6.1	Pescado	1/2 filete (45g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
6.2	Atún	1/4 lata o 40g	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
7. LEGUMINOSAS												
7.1	Frijol, lentejas, ibes	1/2 tza (50g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
8. CEREALES Y TUBÉCULOS												
8.1	Arroz	1tza (100g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
8.2	Elote	1/2 pza chica (50g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
8.3	Pan blanco o integral	2 reb o 1 bolillo (70g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
8.4	Pan dulce	1 pza (70g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
8.5	Galletas animalitos, globitos, bizcochitos	6pzas	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
8.6	Papas, camote, yuca, macal	1/2 pza mediana (40g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
8.7	Cereal de caja Marca: _____	1 tza (30g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
9. PRODUCTOS DE MAÍZ												
9.1	Panuchos o salbutes	1 pza (100g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
9.2	Tamal	1 pza (200g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
9.3	Atole de maíz	1tza (240ml)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
10. BEBIDAS												
10.1	Refresco	1 vaso (240ml)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
10.2	Café (con o sin az)	1 tza (240m)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
10.3	Jugos naturales (con o sin az)	1 vaso (240ml)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
10.4	Agua de fruta (con o sin azúcar)	1 vaso (240ml)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
10.5	Juguitos de sabor	1 vaso (240ml)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
10.6	Horchata	1 vaso (240ml)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
10.7	Agua sola	1 vaso (240ml)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	
11. BOTANAS, DULCES Y POSTRES												
11.1	Botanas (frituras)	1 paq (35g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
11.2	Dulces	1 pza (30g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
11.3	Gelatina, flan, pastel	1 pza (125g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
11.4	Pastelillo industrial	1 pza (70g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
12. SOPAS, CREMAS Y PASTAS												
12.1	Caldo de pollo, res o verduras (sólo caldo)	1/2 tza (120ml)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
12.2	Caldo con verduras	1/2 tza (120ml)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
12.3	Sopa de pasta	1/2tza (50g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
12.4	Sopa instantáneas	1/2 vaso (32g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
13. MISCELÁNEOS												
13.1	Azúcar	1 cucharada sopera (10g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E
13.2	Pepita	2 cucharada (20g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	

13.2	Pepita	2 cucharada (20g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6		
13.3	Aceite	1 cucharada (10g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E	
13.4	Manteca animal o vegetal	1 cucharada (10g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E	
13.5	Mantequilla	1 cucharada (10g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E	
13.6	Mayonesa	1 cucharada (10g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E	
13.7	Cátsup	1 cucharada (10g)	0	1	2-4	5-6	7	1	2-3	4-5	6	E	
14. TORTILLAS													
14.1	¿Con qué frecuencia comió tortilla de maíz?		Nunca (0)	1	2-4	5-6	7	¿Cuántas tortillas comió cada día que las consumió?					
	a) Nixtamal		0	1	2-4	5-6	7						
	b) De harina Maseca		0	1	2-4	5-6	7						
	c) De masa		0	1	2-4	5-6	7						
14.2	¿Con qué frecuencia comió tortilla de harina de trigo?		0	1	2-4	5-6	7						

*Tamaño porción consumida: Leche, carnes, bebidas: Muy chico (MC); Chico (C); Mediano (M); Grande(G); Muy Grande (MG); Estándar (E). Frutas verduras, comida: Chico (C); Mediano (M); Grande (G); Estándar (E)

Anexo 4. Hoja de recolección de datos

Fecha (D/M/A)			Folio:
Nombre			Grado:
EVALUACIÓN BIOQUÍMICA			
Hemoglobina (g/dL)		HDL-colesterol (mg/dL)	
Hematocrito (%)		LDL-colesterol (mg/dL)	
Glucosa (mg/dL)		Proteínas totales (mg/dL)	
Urea (mg/dL)		Transaminasa ALT (U/L)	
Nitrógeno ureico (mg/dL)		Transaminasa AST (U/L)	
Creatinina (mg/dL)		Vitamina A (µg)	
Ácido úrico (mg/dL)		Vitamina E (alfa tocoferol) (µg)	
Colesterol total (mg/dL)		25-hidroxiVitamina-D (ng/ml)	
Triglicéridos (mg/dL)		Insulina (U/ml)	
EVALUACIÓN SOMATOMÉTRICA			
Medición	1	2	Promedio
Presión arterial (PAS/PAD) (mm/Hg)			
Estatura (cm)			
Peso corporal (kg)			
Circunferencia muñeca (cm)			
Circunferencia de brazo (cm)			
Cintura (cm)			
Pliegue cutáneo tricipital (mm)			
Diámetro muñeca (cm)			
Diámetro Humeral (cm)			
Diámetro Femoral (cm)			
Grasa corporal (%)			
Grasa corporal (kg)			
Masa Libre de grasa (kg)			
Indicadores	Cálculos		Valor
IMC/edad			
Índice cintura/estatura			
Percentil pliegue tricipital			
Masa grasa kg (ecuación)			
Masa libre de grasa kg (ecuación)			
Masa ósea kg (ecuación)			
Índice metabólico			

Anexo 5. Procedimiento de parámetros antropométricos, determinación de biometría hemática y bioquímicas

A. Procedimiento para la determinación de parámetros antropométricos

1. DESCRIPCIÓN E INSTALACIÓN ADECUADA DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.

Las mediciones se deben realizar en condiciones ambientales en un lugar amplio, higiénico e iluminado. Se requiere instalar los instrumentos en lugares que tengan paredes lisas y pisos planos. Y se debe revisar el equipo antes de cualquier medición.

A. Instrumentos de medición a utilizar:

- i. Báscula portátil digital. 
- ii. Estadímetro portátil 
- iii. Cinta metálica 
- iv. Plicómetro 
- v. Paquímetro 

2. CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA TOMA DE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS.

A. Siempre se debe considerar los siguientes aspectos éticos:

- i- Higiene personal del evaluador.
- ii- No realizar comentarios sobre el físico e indumentaria.
- iii- Realizar las determinaciones con respeto y confidencialidad.
- iv- El evaluador debe indicar antes lo que se va a hacer para tomar la medición, siendo el sujeto que mueva la ropa.
- v- Palpar con cuidado y manipular lo imprescindible.

B. Siempre se debe considerar los siguientes aspectos para las determinaciones antropométricas:

- i- Vestir ropa ligera y sin algún material o accesorio que pese (monedas, reloj). En el caso de los niños se realizarán las determinaciones con el uniforme de la escuela o vestimenta que tengan en el momento de la medición.
- ii- El sujeto de estudio debe estar descalzo (sin calcetines).
- iii- El sujeto de estudio debe adoptar la posición antropométrica que consiste en: posición relajada, de pie, con los brazos colgados a ambos lados del cuerpo.

3. DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE MEDICIÓN.

A. Peso corporal

- i. Se comprueba que la báscula parte de cero.
- ii. Se indica que el sujeto permanezca de pie en el centro de la báscula sin apoyo y con su peso distribuido en ambos pies (Figura 1).
- iii. Se verifica que el sujeto no se mueva durante la medición.
- iv. Se toma la medición y se anota el dato.



Figura 1.

B. Estatura o talla

- i. Se explica al sujeto lo siguiente: colocar los talones juntos, pero con las puntas separadas; la parte de los talones, glúteos, espalda y cabeza toquen la parte de la escala y los brazos colocarlos a los costados (Figura 2).
- ii. Se procede a la medición: Con una mano se toma el mentón de manera firme y suave para situarlo en el plano de Frankfort (Figura 2a), mientras se mantiene la cabeza en esta postura se aplica fuerza hacia arriba. Inmediatamente con la otra mano se jala la escuadra hacia abajo para ponerla en la cabeza y se comprime el cabello en la medida de lo posible. Se toma la medición y se anota el dato.

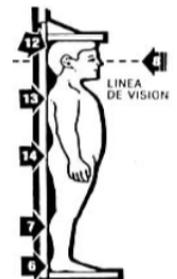


Figura 2.

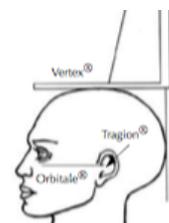


Figura 2a.

C. Circunferencia de muñeca.

- i. El hombro se flexiona levemente, con el antebrazo en supinación y la mano relajada.



Figura 3.

- ii. Se toma la circunferencia mínima de la muñeca (distal a la apófisis estiloides) (Figura 3) y se anota el dato.

D. Circunferencia de brazo

- i. Se coloca la cinta en la marca del punto acromio-radial medio y que se encuentre centrada entre las dos partes de la cinta (Figura 4)
- ii. Se toma la medición y se anota el dato.



Figura 4.

E. Circunferencia de cintura.

- i. Se solicita que el sujeto de estudio cruce los brazos en el tórax.
- ii. Se localiza el punto medio entre el borde lateral de la costilla inferior (10ª costilla) y la cresta ilíaca. En este punto se coloca la cinta y se ajusta sin presionar la piel (Figura 5). Se toma la medición y se anota el dato.



Figura 5.

F. Pliegue cutáneo tricéptal

- i. Se palpa el punto del pliegue tríceps que se encuentra en la línea acromio-radial media de la cara posterior del brazo (Figura 6).
- ii. Se toma la medición al eje longitudinal del brazo y se anota el dato.

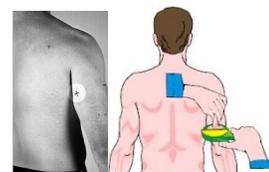


Figura 6.

G. Diámetro de muñeca.

- i. El sujeto se sienta y se coloca la mano derecha con la palma hacia abajo sobre la rodilla derecha.
- ii. Se palpa la apófisis estiloides. Se orienta el paquímetro hacia abajo a unos 45° y se coloca sus ramas sobre la apófisis estiloides, manteniendo una presión fuerte con los dedos índices hasta que se tome la medida (Figura 7). Se anota el dato.



Figura 7.

H. Diámetro de fémur.

- i. El sujeto se sienta con las manos despejadas de la región de las rodillas. La rodilla se flexiona formando un ángulo recto.
- ii. Se coloca las ramas de paquímetro sobre los epicóndilos medial y lateral del fémur.
- iii. Se mantiene una presión fuerte con los dedos índices y se toma la medición (Figura 8); se anota el dato.



Figura 8.

B. Determinación de biometría hemática²⁰⁰

Se refiere a la medición y la caracterización de las células sanguíneas, a través del análisis de los datos de la serie roja, blanca y plaquetas.

Serie Roja. La eritropoyesis es el proceso de generación de los glóbulos rojos o eritrocitos, cuando disminuyen en cantidad por debajo del límite inferior se debe a anemia. Valor de referencia de eritrocitos: $4-4.6 \times 10^{12}/L$ en niños de 6 a 12 años.

. Uno de sus principales componentes de los eritrocitos. Se encarga de transportar oxígeno del aparato respiratorio a los tejidos periféricos y además transporta desde éstos, el bióxido de carbono y protones hasta los pulmones para ser excretado. La hemoglobina es el único parámetro que se emplea para definir la presencia o no de anemia, cuando sus niveles son inferiores a los normales.

Fundamento hemoglobina: Se usa una solución de ferrocianuro y cianuro de potasio; el primero transforma el hierro ferrosos de la hemoglobina en férrico para a su vez formar metahemoglobina (inestable) y ésta se combina con el cianuro de potasio formando cianometahemoglobina, que es estable. La intensidad del color que se forma es proporcional a la cantidad de hemoglobina presente.

Valores de referencia: 11.5-13.5g/dL en niños de 6 a 12 años.

2. Hematocrito

El hematocrito o volumen corpuscular porcentual mide el porcentaje del volumen total de sangre ocupado por los eritrocitos. Su determinación se basa en la separación de eritrocitos y el plasma mediante una centrifugación capaz de concentrar a los hematíes en el menor volumen posible, éste se llevará a 100% con el total de sangre, por lo que el resultado se expresa en porcentaje.

Valores de referencia: 35 -40% en niños de 6 a 12 años

3. Volumen Globular medio

Es un índice eritrocítico que se mide por citometría de flujo y sirve para aclarar la causa de anemia. Los valores de VGM permiten saber si una anemia es macrocítica (VGM mayor a los límites) o microcítica (VGM menor a los límites). Se calcula de la siguiente manera:

$VGM \text{ (femtolitros)} = (\text{Hematocrito} \times 10) / \text{número de eritrocitos}$

Valores de referencia: 77-86 fL en niños de 6 a 12 años.

4. Hemoglobina globular media

Representa la cantidad en promedio de hemoglobina en cada eritrocito, lo que permite evaluar la colación del eritrocito. Se calcula con la siguiente ecuación: HGM (picogramos) = (Hemoglobina X10)/ número de eritrocitos.

Valores de referencia: 25-29pg

Serie Blanca

Con los datos de la serie blanca se proporciona información sobre el número de glóbulos blancos o leucocitos, cuenta diferencial y alteraciones de los mismos. Los cambios en la concentración y morfología de los leucocitos son una respuesta normal del cuerpo a varios procesos patológicos, tóxicos, inflamatorios e infecciosos. Y el tipo de célula afectado depende de la función del mismo, por lo que da indicio al diagnóstico de una enfermedad o alteración. Una de las alteraciones es el incremento en el recuento de eosinófilos causado principalmente por infección parasitarias y procesos alérgicos. Las variaciones morfológicas de los leucocitos se notan en el examen del frotis sanguíneo teñido.

Valores de referencia en niños de 8 a 10 años:

Leucocitos totales: 4.5-13.5millones/mm³

Linfocitos: 39%

Eosinófilos: 0.5-4%

Basófilos: 0.5%

C. Determinaciones bioquímicas²⁰¹

1. Glucosa

Para su determinación, la glucosa oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico. El peróxido de hidrógeno (H₂O₂) producido se detecta mediante un aceptor cromogénico de oxígeno, fenol-ampirona en presencia de peroxidasa (POD). Reacción:



La intensidad del color que se forma es proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra.

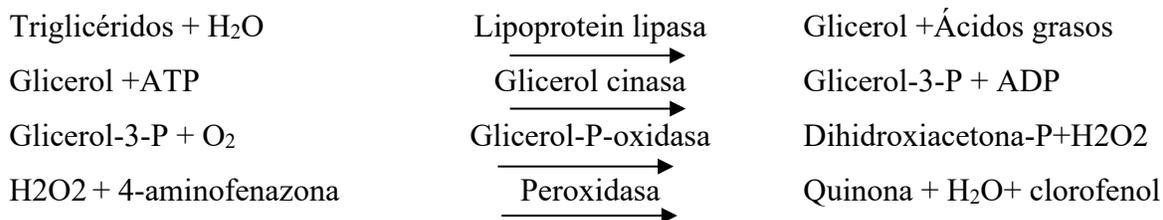
Condiciones del ensayo: 505nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C

Valores de referencia: Suero o plasma 70-100mg/dL²⁰²

2. Triglicéridos

Los triglicéridos se componen de ácidos grasos y glicerol. Forman parte de las lipoproteínas que transportan los lípidos en el torrente sanguíneo: quilomicrones, C-VLD, C-IDL, C-LDL y C-HDL, por lo que forman una porción importante de los lípidos de los animales.

Fundamento: Los triglicéridos se hidrolizan a glicerol por la glicerol cinasa y glicerol oxidasa, y se libera peróxido de hidrógeno que se valora mediante la reacción de Trinder según la siguiente reacción:



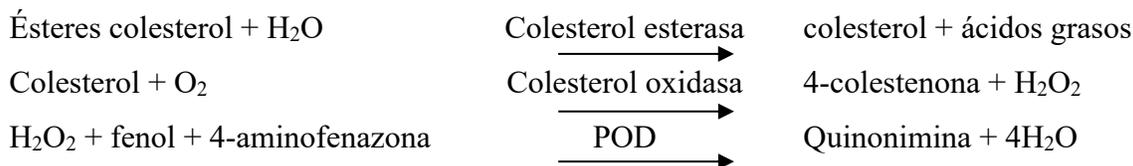
La cantidad de la quinona formada es proporcional a la concentración de triglicéridos.

Valores de referencia: Suero <100 mg/dL en niños <10 años²⁰²

3. Colesterol Total

La determinación de colesterol permite el diagnóstico y clasificación de las lipemias, ya que el aumento del nivel del colesterol es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular.

Fundamento: El colesterol presente en la muestra origina un compuesto coloreado según la siguiente reacción:



La intensidad del color es proporcional a la concentración de colesterol presente en la muestra.

Condiciones del ensayo: 505nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C

Valores de referencia: Suero <200mg/dL en niños²⁰²

4. Colesterol HDL

Las partículas de HDL son lipoproteínas que transportan el colesterol a las células. Los niveles bajos de HDL se considera como un biomarcador de riesgo cardiovascular y de enfermedades de las arterias coronarias.

Fundamento: El método se basa en las propiedades de un detergente que solubiliza solo la fracción HDL de forma que el C-HDL se libera reaccionando con el colesterol esterasa, la colesterol oxidasa y los cromógenos.

Condiciones del ensayo: 600 a 700nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C

Valores de referencia: Suero >40mg/dL en niños²⁰²

5. Colesterol LDL

La lipoproteína de baja densidad se puede medir de manera indirecta utilizando la ecuación de Friedewald, si se conoce las concentraciones de colesterol total, C-HDL y triglicéridos.

Una limitación de uso de esta ecuación es cuando los niveles de triglicéridos >400mg/dL

Ecuación: C-LDL (mg/dL) = Colesterol total - (C-HDL + Triglicéridos/5) mg/dL.

Valores de referencia: Suero <110mg/dL en niños²⁰²

6. Albúmina sérica

La albúmina es una proteína globular que se considera como indicador de desnutrición cuando los niveles plasmáticos se encuentran disminuidos. Se determina con un método de fijación de colorantes, en el cual la albúmina se combina con el verde de bromocresol a determinado pH produciéndose un cambio de color del indicador, de amarillo verdoso a verde azulado.

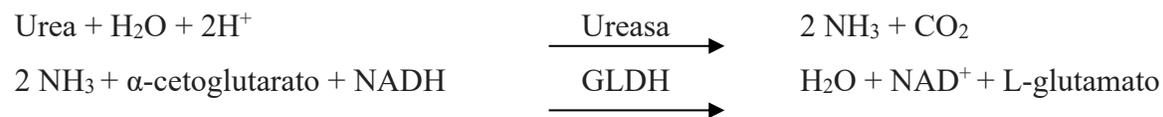
Condiciones del ensayo: 620-630nm de longitud de onda

Valores de referencia: Suero de 4 -5.3g/dL en niños

7. Urea

En el organismo se excreta por los riñones siendo importante la determinación para el diagnóstico de algunas enfermedades renales y metabólicas.

Fundamento: La ureasa cataliza la hidrólisis de la urea presente en la muestra, en amoníaco (NH₃) y anhídrido carbónico (CO₂). El amoníaco formado se incorpora al α-cetoglutarato por acción del glutamato deshidrogenasa (GLDH) con oxidación paralela de NADH a NAD. La disminución de la concentración de NAD⁺ en el medio es proporcional a la concentración de la muestra a analizar. Reacción:



Condiciones del ensayo: 340nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C

Valores de referencia: Suero 5-18mg/dL en niños

8. Creatinina

El ensayo se basa en la reacción de la creatinina con el picrato alcalino produciendo un complejo rojizo descrito por Jaffé. El intervalo de tiempo elegido para las lecturas permite eliminar gran parte de las interferencias conocidas del método. La intensidad del color que se forma es proporcional a la concentración de creatinina de la muestra a analizar.

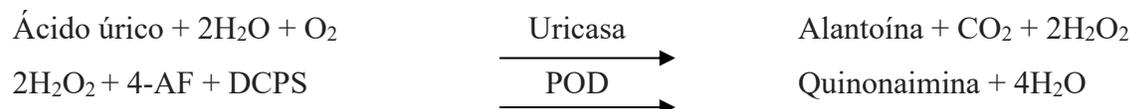
Condiciones del ensayo: 492nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C

Valores de referencia: Suero o plasma 0.3-0.7mg/dL en niños

9. Ácido úrico

El ácido úrico proviene del metabolismo del nitrógeno por degradación de las purinas y se considera tóxico en el organismo, por lo cual se elimina principalmente en orina.

Fundamento: El ácido úrico es oxidado por la uricasa produciendo alantoína y peróxido de hidrógeno. Posteriormente, en presencia de la peroxidasa (POD), 4-aminofenazona (4-AF) y 2-4 Diclorofenol Sulfonato (DCPS) forma un compuesto rosáceo. Reacción:



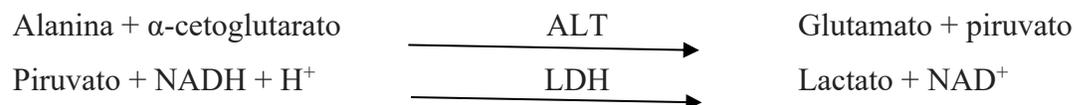
Condiciones del ensayo: 520nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C

Valores de referencia: Suero o plasma 3.5-7mg/dL en niños

10. Alanina aminotransferasa (ALT)

La ALT es una enzima intracelular que se encuentra principalmente en el hígado, se encuentra elevado en enfermedades hepáticas.

Fundamento: La ALT cataliza la transferencia reversible de un grupo amino de la alanina al α -cetoglutarato con formación de glutamato y piruvato. El piruvato producido se reduce a lactato en presencia de lactato deshidrogenasa (LDH) y NADH. Reacción:



La oxidación de NADH a NAD es directamente proporcional a la actividad de ALT.

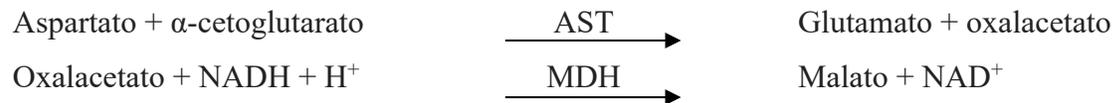
Condiciones del ensayo: 340nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C

Valores de referencia: Suero de 5-45U/L en niños

11. Aspartato aminotransferasa (AST)

Es una enzima intracelular se encuentra en niveles altos en el músculo del corazón, las células del hígado y en menor cantidad en otros tejidos, un nivel elevado de AST no es específico de enfermedad hepática, se emplea con otras enzimas como ALT.

Fundamento: La AST cataliza la transferencia reversible de un grupo amino del aspartato al α -cetoglutarato con formación de glutamato y oxalacetato. El oxalacetato producido se reduce a malato en presencia de malato deshidrogenasa (MDH) y NADH. Reacción:



Condiciones del ensayo: 340nm longitud de onda, cubeta 1cm y temperatura 37°C

Valores de referencia: Suero 10-50U/L

Anexo 6. Prueba cognitiva DAP-IQ

Prueba del dibujo de una persona para estimar la habilidad intelectual para en niños, adolescentes y adultos, DAP-IQ (Reynolds & Hickman, 2004)

Ítems	Nivel Puntaje/Criterio	Puntaje
Cabeza	0,1,2,3 Alguna forma reconocible como cabeza. Más pequeña que el tronco en ancho, conectada al torso y posee una característica especial.	
Pelo	0,1,2,3 Pelo presente, ubicación apropiada al género del dibujo. Muestra un intento de estilo y está dibujado con esmero.	
Ojos	0,1,2,3 Dos ojos ovalados con pupilas. Proporción. Ubicados en la parte superior de la cara y aproximadamente simétrico.	
Pestañas	0 (ninguna presente), 1 (presentes en ambos ojos).	
Cejas	0 (ninguna presente), 1 (presentes en ambos ojos).	
Nariz	0,1,2,3 Representada teniendo al menos dos dimensiones (es decir, ancho, alto, profundidad); está aproximadamente centrada en la cara y muestra dos fosas nasales.	
Boca	0,1,2,3,4 Está en esencia correctamente ubicada. Muestra dos labios. Muestra algún intento de expresión.	
Mentón	0 (ninguno presente), 1,2 (mentón reconocible).	
Oreja	0,1,2 Orejas correctamente ubicadas a los lados de la cabeza, relativas a otras características.	
Cuello	0,1,2,3 Muestra dimensiones (no un simple palo), pero sin continuidad con el torso.	
Hombros	0,1,2 Se ubican correcta o casi correctamente sobre el cuerpo. Brazos están presentes.	
Brazos	0,1,2 Brazos muestran dimensionalidad y están unidos en, o cercanamente unidos donde los hombros podrían estar correctamente ubicados.	
Codos	0 (ninguno presente), 1 (presentes).	
Manos	0,1,2,3 Dos manos con dedos.	
Torso	0,1,2 Alguna forma distinguible y debajo de la cabeza y cuello. Posee al menos 2 veces el largo de la cabeza y no más de 5 veces el largo de la cabeza.	
Cintura	0,1 Estrechamiento aparente o división del torso en aproximadamente la línea media o justo debajo de la línea media (puede ser representado por la vestidura).	
Caderas	0,1 Reconocible, cadera presente.	
Piernas	0,1,2 Las piernas muestran dimensión y están unidas a la parte inferior de las caderas.	
Rodillas	0 (ninguno presente), 1 (presentes).	
Tobillos	0 (ninguno presente), 1 (presentes).	
Pies	0,1,2,3 Alguna forma reconocible para los dos pies presentes. Calzado presente que muestren al menos dos detalles.	
Ropa	0,1,2,3 Alguna ropa presente. Ropa con algún detalle (bolsillos, cierre, logos) y no hay transparencias.	
Accesorios	0,1,2 Ninguno presente; presentes.	

Anexo 7. Información nutrimental de la galleta

Información nutrimental de la galleta artesanal e industrializada

Información nutrimental de la galleta.
Intervención localidad de Xocén, Yucatán

Información Nutrimental	
Tamaño de porción: 1pza (16g)	
Porciones por envase: 1	
Contenido energético	74 kcal
Proteínas	1 g (6%)
Grasas totales	4 g (44%)
Carbohidratos totales (hidratos de carbono), de los cuales	9 g (50%)
Azúcares	3.6 g
Fibra dietética	0.4 g

NOM 051-SCF1/SSA1-2010. Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas pre-ensvasados-Información comercial y sanitaria.



**Formulado código
FV-UNAM**

Información nutrimental de la galleta globitos.
Intervención localidades Tahmek y San José Oriente, Yucatán

Información Nutrimental		Información Nutrimental
Tamaño de porción: 1pza (25g)		Tamaño de porción: 1pza (50g)
Porciones por envase: 1		Porciones por envase: 1
Contenido energético	113 kcal	227 kcal
Proteínas	2.3 g (8%)	4.6 g (8%)
Grasas totales	4 g (32%)	8 g (32%)
Carbohidratos totales (hidratos de carbono), de los cuales	17 g (60%)	34 g (60%)
Azúcares	2.2 g	4.3 g
Fibra dietética	0.4 g	0.8 g

NOM 051-SCF1/SSA1-2010. Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas pre-ensvasados-Información comercial y sanitaria.



**Placebo
(sin formulado)**

**Formulado código
FV-UNAM**

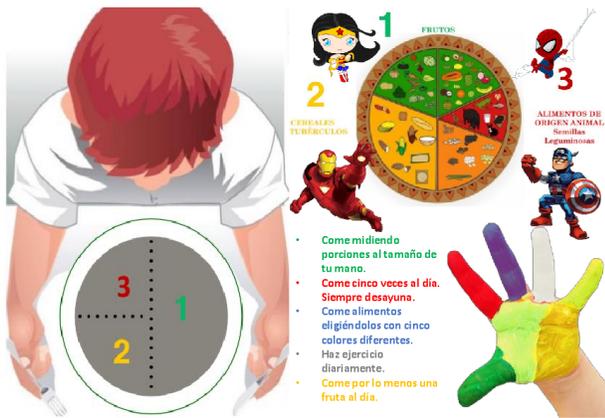
Anexo 8. Calendario

Registro de consumo de galleta					
Nombre:					Mes: _____
Instrucción:	Marca en el cuadro con una  o X como se señala en la figura.				
<div style="text-align: center;">  =  SI se comió la galleta  =  NO se comió la galleta. Escribir en el cuadro ¿por qué? </div>					
Fecha: ____ a ____					
Fecha: ____ a ____					
Fecha: ____ a ____					
Fecha: ____ a ____					
Fecha: ____ a ____					

Anexo 9. Formato de pruebas sensoriales

Salón no: _____					
Encuesta del producto	 MUY MAL	 MAL	 REGULAR	 BIEN	 MUY BIEN
1. Amiguito, ¿Te gustó el sabor de la galleta?					
2. ¿Te gustó la forma de la galleta?					
3. ¿Te gustó el olor del galleta?					
4. ¿Te gustó el color de la galleta?					
5. ¿Comerías la galleta todos los días?					

Anexo 10. Trípticos informativos



Niños de 9 a 12 años (2400 ml)



Tojóol Janal



¡Hola Amiguito !

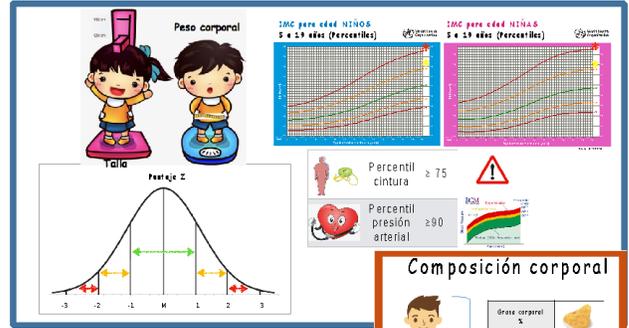
El aumento de peso es malo para tu salud y puede afectar a tu cuerpo. Te invitamos a comer saludable y realizar actividades físicas.

Tus Amigos, UNAM- Investigación.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

"Evaluación de una intervención con un suplemento alimenticio en niños mayas de la localidad de Xocén, municipio de Valladolid, Yucatán"



Calidad Alimentaria



Anexo 11. Técnica de extracción de ADNg por Miller (salting out)

En la siguiente tabla se describen los ingredientes y el procedimiento de elaboración de los reactivos:

Reactivo	Ingredientes	Procedimiento
Sacarosa tritón 2x (1L)	Sacarosa 219g Tris base 2.42g MgCl ₂ 2.03g Tritón 100x 10ml	Disolver en 500ml de agua destilada la sacarosa, tris base y MgCl ₂ , solubilizar lo más posible y agregar lentamente el tritón. Transferir la solución a un matraz aforado y ajustar a filtrar a volumen final de 1L. Almacenar en refrigeración a 4°C.
Buffer de lisis nuclear (500ml)	Tris base 1.21g NaCl 23.4g Na ₂ EDTA 0.75g	En un vaso de precipitado agregar los ingredientes, aforar con agua destilada y esterilizar. Almacenar a temperatura ambiente.
Cloruro de sodio saturado (1L)	NaCl 350g	Disolver en 500ml de agua destilada el NaCl agregando en cantidades pequeñas a intervalos y solubilizar lo más posible. Agregar los 500ml de agua destilada restante. Almacenar a temperatura ambiente.

En la siguiente tabla se indican las cantidades estandarizadas de la técnica dependiente del volumen de la muestra sanguínea:

Reactivos	Cantidad		
Muestra sangre	2ml	1.5ml	1ml
Sacarosa tritón 2x (almacenaje: en refrigeración)	5ml	4.5ml	2.5ml
Agua estéril	3ml	2ml	1.5ml
Sacarosa tritón 1x	3ml	3ml	1.5ml
Buffer lisis (almacenaje: temperatura ambiente)	800µL	600µL	400µL
SDS 10% (almacenaje: temperatura ambiente)	45µL	34µL	23µL
Proteinasa K (5mg/ml) (almacenaje: -20°C)	20µL	15µL	15µL
NaCl saturado (almacenaje: temperatura ambiente)	480µL	360µL	240µL
Almacenaje con agua grado biología molecular	200µL	200µL	100µL

Procedimiento de extracción de ADNg:

1. En un tubo falcon de 15ml se agrega la muestra de sangre, sacarosa tritón 2x frío y el agua estéril, para llevar a un volumen final entre 6 o 10ml dependiendo del caso en base de la muestra de sangre utilizada.
2. Se mezcla por inversión suavemente y se incuba en hielo por 35 minutos; se mueve por inversión cada 3 minutos.
3. Se centrifuga a 2500rpm por 15 minutos a 4°C.
4. Se decanta el sobrenadante y sin voltear se limpia la boca del tubo con gasas estériles.
*Punto crítico de control de calidad: la limpieza del tubo para que el pellet se quede limpio.
5. Se agrega la sacarosa tritón 1x frío para el lavado.
6. Se mezcla para deshacer el pellet.
7. Se centrifugación a 2500rpm por 15 minutos a 4°C.
8. Después de centrifugar, se tira el sobrenadante y limpia* con gasa estéril.
9. En caso necesario, se realiza un segundo lavado con sacarosa tritón 1x frío con 0.5ml. Luego, se centrifuga a 2500rpm por 15 minutos; se tira el sobrenadante y se limpia* con gasa estéril.
10. Se agrega el buffer de lisis, SDS 10%* y proteinasa K (5mg/ml).
11. Se mezcla.
12. Se incuba en el baño María a 37°C por 20 minutos para que actúe la proteinasa K, luego se verifica que no se vea el pellet y se deja en este equipo por 24hr.
13. Pasada la incubación, se agrega NaCl saturado y se agita vigorosamente.
14. Se centrifuga a 3000rpm por 20 minutos.
15. Se incuba en hielo por 20 minutos.
16. Se transfiere el sobrenadante a otro tubo falcon y se adiciona etanol absoluto frío

2 volúmenes aproximadamente. Se debe observar que precipite el ADN, por lo que se recolecta el ADN con un pipeta Pasteur estéril.

17. Luego se tapa el tubo y con movimiento de inversión suave, se trata de recolectar más de la muestra de ADN.
18. Se lava con 200µL de etanol al 70% frío que se depositó previamente en un tubo eppendorf de 600µL.
19. Se seca la pipeta con la muestra de ADN.
20. Se resuspende el ADN con agua de biología molecular (200µL) en un tubo eppendorf de 600µL y se deja en incubación de la muestra por 20 minutos en el termoblock a 37 °C.
21. Se almacena a -20°C.

Anexo 12. Verificación de integridad del ADN madre y diluciones con gel de agarosa al 1.5%

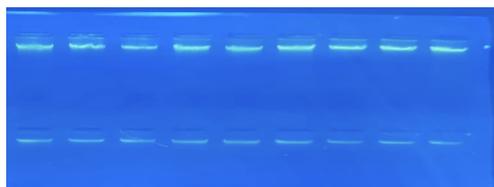
Primera parte: Preparación del gel de agarosa al 1.5%

1. Se pesa en la báscula analítica la cantidad de 0.75g de agarosa (grado biotecnología, marca Amresco; lote 1112C314) utilizando un abatelengua estéril.
2. En un matraz Erlenmeyer de 250ml se disuelve agarosa en 50ml de buffer de TBE1x
3. Se calienta la suspensión de agarosa en un horno de microondas durante 10 minutos, hasta que se observe una mezcla homogénea libre de grumos. Se debe evitar la formación de burbujas durante el calentamiento.
4. Una vez que descienda la temperatura, se coloca 5ul de gel Green en el matraz y se mezcla suavemente el matraz.
5. Se agrega la mezcla de agarosa con gel Green en el soporte de gel previamente ensamblado y se inserta el peine en las ranuras correspondientes.
6. Se deja solidificar el gel durante 45 minutos aproximadamente.
7. Una vez solidificado se retira lo(s) peine(s).
8. Se coloca el gel solidificado en el tanque de electroforesis sumergido con buffer TBE1x.

Segunda parte: Preparación de las muestras

1. Se prepara las muestras que se van a verificar dejándolas almacenadas en refrigeración.
2. Se coloca en un papel parafilm 3ul de buffer carga y 3ul de muestra de ADN, se queda con un volumen final de 6ul.

Tercera parte: Se siembra las muestras en cada uno de los pozos del gel Cuarta parte: Se corre el gel a 90volts por 30 minutos y posteriormente se visualiza el gel en el transiluminador.



Anexo 13. Técnica de purificación ADNg

- 1 Parte: Unión de ADN.
- 2 En un tubo eppendorf estéril de 2ml se agrega 4 volúmenes de buffer de unión y 1 volumen de ADN madre de cada muestra. Se mezcla bien.
- 3 Se agrega la mezcla a la columna.
- 4 Se centrifuga a 100,000 rpm por 1 minuto.
- 5 Se desecha el fluido y se coloca la columna en el tubo colector.

2 Parte: Lavado

1. En el centro de la columna se agrega 650 μ L de Wash Buffer 1.
2. Se centrifuga a 100,000rpm por 1 minuto.
3. Se descarta el eluido.
4. Se limpia con gasa estéril la boquilla del tubo , estando boca abajo.
5. Se centrifuga a máxima velocidad (150,000 rpm) a 3 minutos.

3 Parte: Eluir el ADN

1. Se pone la columna en un tubo limpio para eludir.
2. Se agregar 50 L de agua grado biología molecular.
3. Se incubar por 1 minuto a temperatura ambiente..
4. Se centrifugar a máxima velocidad (150,000 rpm) a 3 minutos.
5. Se remueve la columna y en el tubo se queda almacenado el ADN purificado

Anexo 14. Técnica de PCR-TR²⁰³

La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real consiste en un proceso de amplificación de una región de ADN específica que contiene la variación genética de interés, a través de una serie de pasos que incluyen la desnaturalización >95°C, alineamiento de la sonda entre 50-60°C y extensión de la cadena a 72°C, los cuales se repiten en 40 ciclos para la generación del producto de la PCR (varias copias del fragmento) en el termociclador y basado en la detección de fluorescencia generada en cada ciclo de amplificación.

Una de las aplicaciones de la técnica es el análisis cualitativo de los polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) por ensayo de discriminación alélica. Con este proceso se detecta la presencia en una muestra de dos variantes de la secuencia del SNP usando dos sondas TaqMan específicas marcadas con reporteros (fluoróforos) denominados VIC (alelo 1) y FAM (alelo 2), ambos como donadores en el extremo 5', y un desactivador (quencher) de la fluorescencia (aceptor en el extremo 3'). Durante la fase de extensión, la ADN polimerasa con actividad de 5' exonucleasa hidroliza la sonda hibridada con el ADN, separando el fluoróforo del quencher y detectando la señal emitida de la fluorescencia de una o ambas sondas después de cada ciclo (Figura 19).

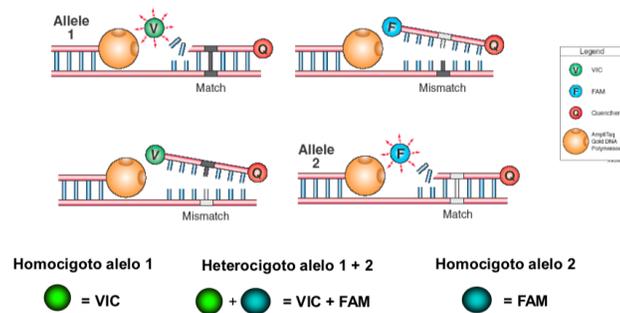


Figura 19. Análisis de variantes genéticas por ensayo de discriminación alélica.

Anexo 15. Sondas *TaqMan*® utilizadas para la genotipificación

Tabla 15.1 ID catálogo de las sondas *TaqMan*® SNP Genotyping Assay

SNP ID	Gen	Nombre	ID catálogo sonda
rs9282541	<i>ABCA1</i>	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC), member1	C_11720861_10
rs1801282	<i>PPARG</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	C_1129864_10
rs1800961	<i>HNF4A</i>	Hepatocyte nuclear factor 4 alpha	C_7591528_10
rs9939609	<i>FTO</i>	Fat Mass Obesity-Associated	C_30090620_10
rs780094	<i>GCKR</i>	Glucokinase Regulator	C_2862873_10
rs10811661	<i>CDKN2A/2B</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitors locus 2	C_31288917_10

15.2 En las sondas *TaqMan* de Applied Biosystems la relación de la sonda detectada indica los siguientes genotipos posibles:

Fluorescencia detectada	Genotipo posible
Reportero VIC	Homocigoto alelo 1
Reportero FAM	Homocigoto alelo 2
Ambas	Heterocigoto

15.3 Secuencias de sondas utilizadas en el estudio

15.3.1. *ABCA1*

Secuencia [VIC/FAM]:

GGCTTCAGGATGTCCATGTTGGAAC[A/G]AAGTACTCGCTCTGCTGCAGCCAGT

15.3.2. *PPARG*

Secuencia [VIC/FAM]:

AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC[C/G]CAGAAAGCGATTTCCTTCACTGATAC

15.3.3 *HNFA4*

Secuencia [VIC/FAM]:

CAGAATGAGCGGGACCGGATCAGCA[C/T]TCGAAGGTCAAGCTATGAGGACC

15.3.4 *FTO*

Secuencia [VIC/FAM]:

GGTTCCTTGCGACTGCTGTGAATTT[A/T]GTGATGCACTTGGATAGTCTCTGTT

15.3.5 *GCKR*

Secuencia [VIC/FAM]:

CTCAACAAATGTATTGATCAGCAAAA[C/T]ATGTGTCAGTCATGGTCTAAAAAC

15.3.6 *CDKN2A/2B*

Secuencia [VIC/FAM]:

CAGCTCACCTCCAGCTTTAGTTTTT[C/T]CATGACAGTAAGTCTATTACCCTCC

De tal manera que se utilizaron las siguientes claves de genotipificación para el análisis de los resultados de PCR-TR:

Claves de genotipificación	Clave de base para análisis estadístico
N = Negativo	
1 = Homocigoto alelo 1 →	2 (homocigoto de riesgo)
2 = Homocigoto alelo 2 →	0 (homocigoto ancestral)
3 = Heterocigoto →	1 (heterocigoto de riesgo)

Anexo 16. Artículo publicado resultado del trabajo de investigación de la tesis

Received: 20 April 2021 | Revised: 10 December 2021 | Accepted: 21 December 2021

DOI: 10.1002/ajpa.24496

ORIGINAL ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF
BIOLOGICAL ANTHROPOLOGY | WILEY

Malnutrition in Maya children: High prevalence of linear growth deficiency

Shérlin May-Kim¹ | Barbara Itzel Peña-Espinoza¹ | Marta Menjivar^{1,2} 

¹Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Facultad de Química, Unidad Académica de Ciencias y Tecnología de la UNAM en Yucatán (PC&TY), Mérida, Yucatán, Mexico

²Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico

Correspondence

Marta Menjivar, Department Biología, Laboratorio de Diabetes, Institute/University/Hospital Facultad de Química/Universidad Nacional Autónoma de México, Universidad 3000, Facultad de Química, Edificio F, Lab. 202 Mexico City 04510, Mexico.
Email: menjivar@unam.mx

Funding information

Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), Grant/Award Number: PAPIIT-DGAPA-IT202217

Abstract

Objectives: Mexican children suffer a double burden of malnutrition, which implicates the coexistence of undernourishment-related growth restriction and overweight/obesity. Malnutrition is often related to food insecurity due to nutrition transition that affects indigenous communities and increases the risk of metabolic alterations. In this work, we describe the nutritional and metabolic status in school-age Maya children from rural areas.

Materials and methods: We evaluated school-age children ($n = 96$; 8–10 years) from Maya communities of Yucatan by measuring anthropometric, clinical, and biochemical variables. Linear growth deficiency was defined as short stature when height-for-age was below the z-score (under $-1SD$ a $-2SD$).

Results: We observed an overall prevalence of linear growth deficiency of 53% and a prevalence of 39% of overweight/obesity in the studied children. Among the children with growth restriction, 22% presented overweight/obesity, 37% cardiometabolic risk, and 10% had a high percentage of fat mass. Unsurprisingly, 62% of the children with growth restriction had a deficiency of arm muscle area (≤ 15 th percentile) that probably explains the weakness of handgrip strength that we observed. Furthermore, this group of children also presented hypertriglyceridemia (50%), high-blood pressure (39%), hypoalbuminemia (24%), hyperglycemia (11%), and hypercholesterolemia (2%).

Discussion: This study showed the coexistence of extreme nutritional conditions in indigenous communities. Also, we demonstrated the latent risk of Maya children with growth deficiency toward chronic degenerative diseases.

KEYWORDS

linear growth, malnutrition, Maya children, overweight/obesity, rural community

1 | INTRODUCTION

Many countries experience an epidemiological panorama of a double burden of malnutrition, the coexistence of both undernutrition and overnutrition at the individual and regional levels, that can have a negative impact on children's health (WHO, 2017; Popkin & Grummer-Strawn, 2020). One of the factors attributable to the different forms of malnutrition is the rapid change in diet derived from the nutrition transition (Corvalán et al, 2017) which often leads to food insecurity

that affects the nutritional quality of the dietary intake (Shamah-Levy et al., 2014). Mexico is not exempt from the problem of double burden of malnutrition (Kroker-Lobos et al., 2014), according to the latest National Health and Nutrition Survey (ENSANUT 2018–19), a combined prevalence of overweight/obesity of 35.5% in school-age children and 14.2% of chronic undernutrition (stunting) in children under 5 years of age exist (Shamah-Levy et al., 2020). However, in indigenous households, the level of stunting increases to 24.5% of children living in localities with less than 100,000 inhabitants

(Cuevas-Nasu et al., 2019). In particular, Yucatan is the state of Mexico with the highest prevalence of both overweight/obesity (45%) and stunting (15.8%) in children (Nacional & de Nutrición, 2012). About half the population in Yucatan (50.2%) belong to an indigenous group, of which 97.7% identify as Maya (1,028,856 inhabitants). According to the INEGI (National Institute of Statistics and Geography), an indigenous is identified as: "anyone who lives in homes where the head (he or she), their spouse, or one of their ancestors declared that they speak an indigenous language (INEGI, 2020)." Thus, special emphasis should be made to describe different forms of malnutrition in school-age Maya children from rural areas in Yucatan.

Under and over nutrition are both strongly associated with major health problems (Swinburn et al., 2019), and with a high prevalence in Mexican children (Kroger-Lobos et al., 2014), there is an interest to study the metabolic effects of malnutrition in early life. Malnutrition is a complex phenotype that is often preserved by a transgenerational vicious cycle. Malnutrition can begin before birth if the mother's nutritional status while pregnant is inadequate and be continued by deficient nutrition during the infancy and throughout childhood (Duggal & Petri, 2018; Kane et al., 2015; Velly et al., 2017). An unhealthy diet in combination with exposure to detrimental environmental factors such as frequent gastrointestinal infections can induce a metabolic load. Children with undernutrition have a reduced metabolic capacity to respond to this metabolic load resulting in changes in body composition, elevated inflammation, and gut dysbiosis (Wells et al., 2020). In addition to malnutrition, the combination of environmental and genetic risk factors may contribute to metabolic diseases (Qasim et al., 2018).

The consequences of malnutrition are manifold. Children with poor nutrition have sequelae such as delayed physical growth, deterioration in neurological development, decreased immunity, and increased risk of alterations at the metabolic level that will affect them in the short term and in their health and economic productivity in adulthood (Kane et al., 2015; Larson-Nath & Goday, 2019). The effects of undernutrition in the first years of life and school-age can perdure into adulthood (Rivera et al., 2011). In this manner, poor nutrition generates a susceptibility to develop metabolic alterations such as metabolic syndrome (MetS), a clinical condition in which central obesity, hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, and hyperglycemia occur together; thus increasing the risk of developing one of the main causes of death in adults, type 2 diabetes (T2D) (García García, 2015).

We chose to concentrate our study on a rural population for several reasons. First, there is a lack of studies in these localities, compared to their urban counterparts (Barbosa-Cortes et al., 2015), despite the fact that higher levels of poverty and marginalization exist in rural communities (Panti-May et al., 2019). Second, in rural regions, undernutrition has been prevalent for many years, but recently overweight/obesity has increased, contributing to a double burden of malnutrition (Shamah-Levy et al., 2018). Third, Yucatan has a high concentration of Maya indigenous (INEGI, 2015), and the impact of ethnicity has not been characterized (Corvalán et al., 2017) in metabolic alterations. Finally, Yucatan is one of the regions in Mexico with the highest

prevalence of diabetes in adults (10.7%), slightly above the national average (10.3%) (INEGI, 2018). Therefore, this study aimed to identify the effect of the stunted and NDB (nutritional double burden) on the frequency of alterations in body composition, biochemical, clinical, and cognitive parameters in Maya children of Yucatan.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study population and design

This cross-sectional study included a total of 96 school-age children (49 male and 47 female) from Maya communities located in semi-urbanized ($n = 48$) and rural ($n = 48$) areas of Yucatan. The study has the approval of the Ethics Committee of Hospital Juárez de México (HJM2315/14-C). Parents or tutors of school children were informed in detail about the purpose of the study. During the meeting, a signed written informed consent was obtained from the parents and informed assent from the children. The personal information was collected through the application of a nutritional history survey and after which anthropometric, clinical, and biochemical variables were assessed. Data were collected between February 2018 and March 2019. To avoid between-observer differences, measurements were obtained by a single observer.

2.2 | Nutritional history

Characteristics of the participants were collected using a survey, which was a face-to-face interview with the mother/tutor. In this section, we inquired about the family health history, the family socioeconomic level with emphasis on the level of studies of the mother, and background information on the dietary history in the first years of life.

2.3 | Anthropometric measurements

The assessment of the nutritional status of the participants was performed by a trained researcher using standardized procedures in duplicate (Stewart et al., 2011). Children were measured in their own classrooms at school wearing light clothing and without shoes; all measurements were taken from the right side of the body. We measured body weight with a digital electronic scale (SECA 869), height with a portable stadiometer to the nearest 1 mm (SECA 217); wrist, mid-upper arm, and waist circumferences with a flexible steel tape with a precision of 1 mm (LUFKIN); triceps skinfold (Tricep-SKF) thickness with a skinfold caliper with a precision of 0.5 mm (LANGE); diameters of wrist, humerus, and femur with a small sliding caliper (VITRUVIAN).

We transformed data to the z-score for each indicator of BMI (body mass index)-for-age (BMIZ), height-for-age (HAZ), bone diameters-for-age, according to sex and age (month) of each child.

Also, the triceps skinfold, arm muscle area, arm fat area, and waist circumference were transformed to percentiles according to sex and age. The waist-to-height ratio (WHR) was calculated to identify cardiometabolic risk in children (cut-off ≥ 0.5). Z-scores and percentiles were calculated using the World Health Organization (WHO) growth references provided by the Frischno material (Frischno, 2008). Children were stratified by BMI and HAZ according to cut-offs from the WHO growth references (de Onis et al., 2007). Children were classified as overweight/obesity when the $BMIZ > 1SD$ (Standard Deviation). The linear growth deficiency can be divided into slight growth delay ($HAZ \leq -1.99$ to $-1SD$) and stunted ($HAZ \leq -2SD$), on the other hand, the malnutrition was growth delay ($HAZ \leq -2SD$) plus excess of weight ($BMIZ > 1$). Body composition (fat mass and fat-free mass) was determined by a bioelectric impedance analysis (BIA) equipment (TANITA BC-1500). Body composition was also calculated using the percentage of body fat (BF) equation validated in children from Mexico (Ramírez et al., 2012). The percentage of BF by Tanita BC-1500 was converted to kilograms of BF, which was used to calculate fat-free mass. Also, the fat mass index (FMI) was calculated ($FMI = FM [kg]/height [m]^2$) (Wells, 2009). We classified the percentage of BF according to the age of the schoolchildren (López et al., 2015).

2.4 | Clinical measurements

Blood pressure was measured with a digital cuff monitor (OMRON) by duplicate after a rest period of 10 min and was adjusted to percentiles corresponding to age, sex, and height with the reference "Age-based Pediatric Blood Pressure reference charts" of the Bayar College of Medicine (Shypailo, 2018). We considered high-blood pressure when systolic blood pressure > 90 th percentile (de Ferranti et al., 2004). Muscle strength was measured from both hands with a high-strength digital grip dynamometer (CAMRY EH101), which reports isometric grip strength in kg of force. The mother/tutor identified the pubertal stage of the child using a Tanner scale with schematic drawings.

2.5 | Biochemical measurements

Venous blood samples were collected in the presence of parents or teachers after 12-h overnight fast. The blood samples were centrifuged 15 min after collection. The serum was aliquoted and kept refrigerated until processing. Serum was used for the determination of biochemical parameters (glucose, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL-c), low-density lipoprotein (LDL-c), alanine transaminases (ALT), and aspartate transaminase (AST) for which commercially available kits were used following manufacturer's instructions in the central laboratory of Hospital Juárez de México. The cut-off points for defining metabolic alterations were impaired fasting glucose ≥ 100 mg/dl for hyperglycemia, cholesterol ≥ 200 mg/dl for hypercholesterolemia, triglycerides ≥ 100 mg/dl

TABLE 1 Anthropometric, clinical, and biochemical characteristics of the study population ($n = 96$)

Anthropometric and clinic	
Age (years)	9.3 (9.1, 9.6)
Gender (male/female %)	51%/49%
Pre-pubertal frequency (%)	90%
Height (m)	1.27 \pm 0.06
Weight (kg)	31.5 \pm 7.4
Height-for-age z-score	-1.20 (-1.80, -0.40)
BMI-for-age z-score	0.75 (0.10, 1.50)
Bone diameters z-score	-0.98 (-1.67, -0.40)
Mid-upper arm circumference (cm)	21.4 \pm 3.2
Tricipital skinfold (mm)	15.0 \pm 4.4
Waist (cm)	69.6 \pm 7.9
Percentile for mid-arm muscle area	30.1 (4.7, 66.2)
Percentile for mid-arm fat area	69 (53, 92)
Percentile for tricep-skinfold	75 (61, 87)
Percentile for waist	70 (49, 89)
Percentile for SBP	82 (62, 94)
Percentile for DBP	74 (56, 87)
Handgrip strength right hand (kg)	10.4 \pm 3.5
Handgrip strength left hand (kg)	9.5 \pm 3.2
Fat-free mass (kg)	26.0 \pm 4.5
Fat mass (kg) by BIA	5.7 \pm 3.3
Fat mass (kg) by equation	9.2 \pm 3.7
FMI (kg/m^2)	3.0 (2.1, 4.3)
BFP (%)	16.8 \pm 6.0
Biochemical	
Glucose (mg/dl)	91 (85, 96)
Triglycerides (mg/dl)	110.9 \pm 45.8
Cholesterol total (mg/dl)	144.0 \pm 31.0
HDL-c (mg/dl)	47.4 \pm 11.6
LDL-c (mg/dl)	82 \pm 29.1
AST (U/L)	29 (25, 34)
ALT (U/L)	23 (12, 33)

Note: Values are shown as mean \pm SD. Medians (25th–75th quartiles) are shown because the data do not show normal distribution. Categorical variable is present as percentage. Abbreviations: BFP, body fat percentage; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FMI, fat mass index; SBD, systolic blood pressure; TST, triceps skinfold thickness.

for hypertriglyceridemia, and HDL-C ≤ 40 mg/dl for hypoalphalipoproteinemia (De Jesus, 2011).

2.6 | Cognitive and dietary assessments

Cognitive test was assessed using a Draw-A-Person Intellectual Ability Test for Children, Adolescents and Adults (DAP:IQ Reynolds & Hickman, 2004), which allows an estimation of intellectual ability using age-base norms (Mendoza & Soto, 2011). Frequency of food intake was estimated using the standard semi-quantitative food frequency questionnaire (SFFQ) for the school-age Mexican population.

TABLE 2 Comparisons between anthropometric, clinical, biochemical, and cognitive parameters of Maya children classified by stature status, normal body weight, and nutritional double burden

Anthropometric, clinical, biochemical, and cognitive parameters	Linear growth deficiency ^a	Nonlinear growth deficiency	<i>p</i>	Nutritional double burden ^b	Normal body weight and nonstunted	<i>p</i>
	<i>n</i> = 47	<i>n</i> = 36		<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 14	
Overweight/obesity (Z-score BMI >1)	22	59.6	1×10^{-5}	100	0	NA
Percentile for mid-arm muscle area (<15th)	62	8.3	1×10^{-5}	14.3	14.3	0.838
Percentile for mid-arm fat area (>85th)	19.1	63.9	1×10^{-5}	92.9	28.6	1×10^{-5}
Percentile for triceps-skinfold (>85th)	21.3	36.1	0.028	64.3	14.3	1×10^{-5}
Percentile for waist (>75th)	34	80.6	1×10^{-5}	92.9	42.9	1×10^{-5}
Percentile for SBP (>90th)	38.3	51.4	0.064	42.9	28.6	0.021
Percentile for DBP (>90th)	12.8	5.6	0.091	14.3	0	1.2×10^{-3}
Weakness of the handgrip strength (<12.5 kg for male and <11.7 kg girls)	76	64.3	0.089	66.7	57.1	0.189
BFP (>21.1%)	10	37.1	1×10^{-5}	42.9	0	1×10^{-5}
Hypalbuminemia (<40 mg/dl)	60.9	77.8	0.009	78.6	85.7	0.264
Hypertriglyceridemia (≥ 100 mg/dl)	53.3	55.6	0.080	64.3	35.7	1.3×10^{-4}
Metabolic syndrome	17.4	38.9	5.3×10^{-4}	50	21.4	3.5×10^{-5}
WHR (≥ 0.5)	37	65.7	7.4×10^{-5}	100	35.7	1×10^{-5}
Cognitive test (IQ score < 80)	60	18.8	1×10^{-5}	71.4	15.4	1×10^{-5}
Exclusive breastfeeding	89.4	83.4	0.147	64.3	100	1×10^{-5}

Note: Values are shown as percentage (%) of frequency. Yates's correction chi-square test was performed. *Statistical significance at $p < 0.05$.

Abbreviations: BFP, body fat percentage; BMI, body mass index; BMIZ, BMI-for-age z-score; DBP, diastolic blood pressure; HAZ, height-for-age z-score; IQ, intelligence quotient; TST, triceps skinfold thickness; SBP, systolic blood pressure; WHtR, waist-to-height ratio.

^aLinear growth deficiency (HAZ -1.99 to $-1SD$).

^bNutritional double burden is overweight/obese (BMIZ $>1SD$) + stunting (HAZ $\leq -2SD$). Children with NBD were matched by age, sex, and school with non-NBD.

2.7 | Statistical analysis

We performed a descriptive characteristics analysis. The results are shown by descriptive tables as the mean, SD, medians (25th–75th), and percentages, depending on the case. For continuous quantitative variables, the normal distribution was determined with the Kolmogorov–Smirnov test. The Chi-square test was used to compare proportions. The comparison between groups was performed using ANOVA or Kruskal–Wallis based on the distribution of the data. A p -value < 0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed with SPSS v.21.0.

3 | RESULTS

3.1 | Population description

The median age of the 96 enrolled Maya children was 9.3 (9.1, 9.6) years. The majority of participants were male (51%) and 90% of

children were at the prepubertal stage. Data from the nutritional history survey showed that 71% of the children were born with a normal weight (2.5–3.5 kg), 15% with high-birth weight (>3.6 kg), 6% with low-birth weight (<2.5 kg), and 9% as unknown (for at-home births). In accordance to the WHO recommendation, 92% of the children were breastfed exclusively for 6 months, a feeding practice that continued in 41% of the children for more than a year with the addition of solid foods. Statistics from the family health history of the children's mothers showed a frequency of 29% of overweight/obesity; 15% of T2D, 13% of hypertension, and 16% comorbidity of T2D, hypertension, and dyslipidemia. About 51% of the mothers did not receive a complete basic education.

In Table 1 we describe the anthropometric, clinical, and biochemical characteristics of the Maya children. We found that 39% of the children had a deficiency of mid-upper arm muscle area, which is known to indicate a lower muscle reserve. These children with deficiency of mid-upper arm muscle area showed weakness of the handgrip strength (<12.5 kg for male and <11.7 kg girls)

compared with children with adequate mid-upper arm muscle area. According to the distribution of adiposity, at least 25% of children show an excess of adiposity at the subcutaneous level. Body composition analysis in the children showed 16.8% of BF, which represents 5.7 kg of fat mass per BIA. At least 25% of Maya children showed FMI of 4.3 kg/m², which according to the classification

proposed for the Mexican pediatric population indicates display adipose hypertrophy (Alpizar et al., 2020). The frequency of MetS was 37% according to the Ferranti criteria (de Ferranti et al., 2004), which was higher than the reported (29%) in another Mexican school population (Gamboa-Meléndez et al., 2015) that used a different diagnostic criterion.

TABLE 3 Comparisons in anthropometric, clinical, biochemical, and cognitive parameters between the groups of categories combinations of linear growth and body mass

Anthropometric, clinical, biochemical, and cognitive parameters	Normal body weight and non-stunted <i>n</i> = 14	Excess body weight and nonstunted <i>n</i> = 25	Excess body weight and stunted <i>n</i> = 14	Normal body weight and stunted <i>n</i> = 12	<i>p</i>
Zscore for BMI	0.55 (-0.10, 0.90)	1.70 (1.30, 2.0)*	1.70 (1.20, 1.90)*	0.15 (-0.50, 0.30)*	1 × 10 ⁻⁴
Percentile for mid-arm muscle area	26.8 (14.2, 37.9)	80.7 (59.5, 89.8)*	60.2 (37.8, 78.9)*	6.5 (4.8, 9.0)*	1 × 10 ⁻⁴
Percentile for mid-arm fat area	67.6 ± 15.0	89.7 ± 12.7*	86.4 ± 12.9*	48.0 ± 17.2*	1 × 10 ⁻⁴
Percentile for tricep skinfold	69.7 ± 11.7	83.3 ± 11.4*	83.6 ± 9.9*	62.7 ± 17.0	1 × 10 ⁻⁴
Percentile for waist	66.8 ± 16.5	89.0 ± 9.0*	86.4 ± 6.7*	45.4 ± 15.9*	1 × 10 ⁻⁴
Percentile for SBD	72.1 ± 24.1	77.4 ± 23.4	73.5 ± 28.5	76.4 ± 24.0	0.907
Percentile for DBP	72.8 ± 18.9	69.8 ± 19.1	65.2 ± 20.3	67.2 ± 18.7	0.738
Right handgrip strength (kg)	10.1 (8.7, 12.3)	9.9 (6.6, 14.0)	11.4 (10.8, 14.0)	8.9 (7.2, 12.0)	0.370
Left handgrip strength (kg)	9.9 (8.5, 10.7)	10 (8.4, 12.1)	9.9 (9.6, 12.9)	8.3 (6.4, 11.2)	0.673
Fat-free mass (kg)	22.3 ± 2.2	26.4 ± 3.1*	24.5 ± 3.0	17.8 ± 1.9*	1 × 10 ⁻⁴
Fat-free mass (%)	73.9 ± 5.0	68.3 ± 4.7*	67.0 ± 5.8*	75.8 ± 7.6	1 × 10 ⁻⁴
Fat mass (kg) by equation	8.0 ± 2.32	12.4 ± 3.01*	12.21 ± 3.3*	5.8 ± 2.2	1 × 10 ⁻⁴
FMI (kg/m ²)	4.6 ± 1.2	7.11 ± 1.5*	7.4 ± 1.7*	4.1 ± 1.4	1 × 10 ⁻⁴
Fat mass (%) by equation	27.6 ± 4.8	31.7 ± 4.7	32.0 ± 7.1*	24.2 ± 7.6*	0.002
Triglycerides (mg/dl)	105.1 ± 40.6	118.8 ± 48.9	140.6 ± 55.8*	92.5 ± 37.0	0.043
HDL-c (mg/dl)	45.6 ± 8.9	42.9 ± 10.3	44.5 ± 11.3	52.7 ± 15.3	0.119
WHtR	0.47 ± 0.03	0.55 ± 0.03*	0.56 ± 0.03*	0.48 ± 0.02*	1 × 10 ⁻⁴
Cognitive test	102.8 ± 14.7	98 ± 17.0	86.8 ± 20.0*	103.8 ± 126	0.043

Note: Values are shown as mean ± SD. Medians (25th–75th quartiles) are shown because the data do not show a normal distribution. ANOVA or Kruskal-Wallis test was performed according to data distribution. *Statistical significance respect to a control at *p* < 0.05.

Abbreviations: BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FMI: Fat mass index; SBD, systolic blood pressure; WHtR, waist-to-height ratio.

TABLE 4 Frequency of metabolic alterations based on the urbanization

	Total study population	Semi-urbanized (<i>n</i> = 48)	Rural (<i>n</i> = 48)	<i>p</i>	
Metabolic alterations					
High-blood pressure (SBP percentile > 90)	39%	32%	48%	0.020*	
Hypertriglyceridemia (≥100 mg/dl)	50%	48%	53%	0.470	
Hypoalbuminoproteinemia (<40 mg/dl)	24%	37%	5%	1 × 10 ^{-5*}	
Hyperglycemia (≥100 mg/dl)	11%	7%	16%	0.040*	
Hypercholesterolemia (≥200 mg/dl)	2%	0%	5%	0.097	
Ultra-processed food group					
Beverages (soft drink, industrialized fruit nectars) 2–4 days per week		52%	65%	35%	2 × 10 ^{-5*}
Snacks and sweets (chips, sweets or savory packaged snacks, cookies) 2–4 days per week		37%	46%	25%	0.002*

Note: Values are shown as percentage (%) of frequency. Chi-square test was performed. *Statistical significance at *p* < 0.05.

3.2 | Frequency of double burden of malnutrition

The overall prevalence of linear growth deficiency in children was 53%, and 39% of children were overweight/obese. In total, 15% of children had NDB.

3.3 | Children with linear growth deficiency

Among the children with linear growth deficiency, the frequency of overweight/obesity was 22%, of cardiometabolic risk factor (WHR ≥ 0.5) was 37%, and 10% of them had a higher percentage of fat mass than recommended for Mexican school-age children. We also observed that 62% of the children had a deficiency of mid-upper arm muscle area (Tables 2 and 3). Notably, children with linear growth deficiency presented the following metabolic abnormalities (Table 4): hypertriglyceridemia (50%), high-blood pressure (39%), hypoalbuminemia (24%), hyperglycemia (11%), and hypercholesterolemia (2%). The prevalence of MetS was 24%. To compare the proportions between communities, we stratified these children with linear growth deficiency by the location of Maya communities: semi-urbanized and rural areas of Yucatan. The rural communities had the highest frequency of high-blood pressure (48%) and hyperglycemia (16%) compared to children from semi-urbanized of Yucatan ($p < 0.05$).

4 | DISCUSSION

The results from this study represent a small sample of Maya children; however, these children are the total of children enrolled in the third and fourth school grades of these communities. Interestingly, the results show that NDB is present in indigenous communities and point out the importance of the study of this condition (NDB) in all regions of Mexico. Both undernutrition and overnutrition were frequent in Maya school-age children from rural communities located far from the urban areas. We found a coexistence of high frequencies of linear growth deficiency (53%) and excess body weight (39%), with 15% of these children suffering NDB. These high levels of malnutrition are consistent with previously reported frequencies in other studies of Maya school-age children. For instance, a study (Azcorra et al., 2016) conducted in children aged 6–12 in rural communities in Yucatan reported an overweight frequency of 16% and 14% for stunting, which is consistent with our result for stunting (14%). While a study on an urban population (Mendez et al., 2015), found different proportions of excess body weight and height compared to our results. In this study, more than half of the children had excess body weight. Additionally, 30.3% of children presented either short height or stunting, which is considerably lower than our reported frequency of 53%, but they found a different proportion of the NDB (15%). This implies that regardless of rural/urban area, the linear growth deficiency persists in school-age children in Yucatan. In this same study, Mendez et al., 2015 reported an association between two Maya surnames and linear

growth deficiency; highlighting the importance of studying the ethnicity factor in the face of nutritional problems.

In general, our findings are accordant with Mexico facing a nutrition transition resulting in a persistent undernutrition and an increased tendency toward overweight and obesity (Kroker-Lobos et al., 2014). Families have experienced changes in consumer dietary intakes with poor nutrient content (energy-dense and low levels of micronutrients) (Popkin, 2015). These changes in diet are a result of transformations in local and global food systems (Fanzo et al., 2020) that make less nutritious food cheaper and more accessible (Popkin & Grummer-Strawn, 2020), acculturation of eating habits of North American countries (White et al., 2018), and effects of climate change (Swinburn et al., 2019) that may have an impact on the micronutrient status (Fanzo et al., 2020). In the last two National Health and Nutrition Survey (ENSANUT), the prevalence of overweight/obesity in school-age children resulted in an increase of 1.1% (34.4% in 2012 to 35.5% in 2018) (Shamah-Levy et al., 2020), but children from rural communities exhibited a steeper increase in obesity than their urban counterparts in a short period of time. From 2012 to 2016, the prevalence of rural children with excess body weight changed for 24.3%–26.6% in girls and 27.5%–31.1% in boys (Shamah-Levy et al., 2018). On the other hand, Kroker-Lobos et al. (2014) reported that the prevalence of the NDB in school-age children at the individual level (1%) was significantly lower than expected considering the prevalence of under- and overnutrition in Mexico in particular in rural areas. These authors (Kroker-Lobos et al., 2014) emphasize that there is a greater vulnerability to display the two forms of malnutrition in children that live in rural areas, indigenous population, and people experiencing food insecurity (Shamah-Levy et al., 2019). The Yucatan Peninsula has a high prevalence of indigenous population living in rural areas, which makes them especially vulnerable to the occurrence of both forms of malnutrition (Kroker-Lobos et al., 2014; Shamah-Levy et al., 2018). The rural communities included in this work have been previously studied by our group (Lara-Riegos et al., 2015) where we observed hypoalbuminemia, hypertriglyceridemia, and diabetes in Maya adults. Based on the fact that in adulthood environmental factors condition the appearance of metabolic alterations by an accumulative time effect, we decide to study children who have been less exposed to environmental factors, although the impact of urbanization cannot be ruled out. We found differences between communities possibly due to the influence of local urbanization and accessibility to industrialized foods, impacting the risk of excess body weight (Azcorra et al., 2016; Mendez et al., 2015).

Suboptimal diets and nutritional status in children are factors in the susceptibility to develop a metabolic disease in adulthood (Gamba-Meléndez et al., 2015; Millward, 2017). Because of less accessibility of nutritious foods, a pattern of restriction and/or overfeeding through generations exists in vulnerable areas that causes in utero stress that may result in fetal programming predisposing children to MetS (Budge et al., 2019). During the process of intrauterine growth, the fetus can adapt to undernutrition and also alter its metabolism; changes that affect the structure and function of the organism (Barrera Reyes & Fernández Carrocerá, 2015). Consequently,

the capacity for response to post-natal detrimental environment exposures can be affected which may contribute to adverse health outcomes later in life (Wells et al., 2020). Despite the fact that breastfeeding has been shown to have a protective effect against the development of obesity (González de Cosío & Hernández Cordero, 2016) and that exclusive breastfeeding is prevalent in our communities, obesity is also high. Interestingly, children with NDB had a significantly lower frequency of exclusive breastfeeding during the first 6 months of life in comparison to children classified as non-NDB (shown in Tables 2 and 3). Kirchberg et al. (2019) pointed out that breastfed infants might not be metabolically the same, as a result of poor fetal programming that predisposes them to the development of later metabolic alterations when exposed to an obesogenic environment and lack of nutritious high-quality foods. Another possible explanation for the high frequency of obesity in our studied-children despite the exclusive breastfeeding is that deficiencies in the mother's nutritional status may affect the nutritional value of the milk.

We found that children with linear growth deficiency presented early metabolic alterations like some components of MetS (Table 2). The risk of metabolic diseases in the children may be caused by a high-metabolic load as a direct consequence of deficient diet intake, infections, physical inactivity, which can be aggravated by a decreased capacity (fetal reprogramming) to respond to challenges to these challenges (Wells et al., 2020). Furthermore, due to nutrient deficiencies that induce metabolic dysregulation, which in turn may lead to low-energy expenditure at rest and impaired fat oxidation, increase the tendency for BF storage (Muhammad, 2018). We found that NDB children are characterized by a tendency to accumulate BF, as a physiological allocation energy strategy (Said-Mohamed et al., 2017; Wells et al., 2017). Thus, Maya children are following growth trajectories that predispose them to cardiometabolic risk, MetS, and excess adiposity. Body composition assessment in children with malnutrition may bring information about metabolic risk. A lean body mass is relevant for glucose clearance, but central fat increases metabolic load and releases proinflammatory cytokines (Wells, 2019). We observed that children with NDB presented significantly a higher frequency of risk of fat mass than children classified as non-NDB and non-stunted. Also, children with NDB showed a higher frequency of alterations on lipid metabolism such as hypertriglyceridemia and markers of cardiometabolic risk like high-blood pressure and central obesity. According to our results, the body composition of children with NDB may explain the potential risk of these children to cardiometabolic diseases for the predisposition to energy conservation in the form of adiposity when exposed to an energy-rich and low-nutrients food (Said-Mohamed et al., 2017; Wilson et al., 2014). Also, we observed differences in fat mass in Maya children compared to other studies that include indigenous populations. We estimated 9 kg of fat mass in our Maya children using the prediction equation of Ramírez et al. (2012), which they have reported a fat mass median of 7.8 kg. The study (Ramírez et al., 2012) included indigenous and non-indigenous children to create an anthropometric equation adding bodyweight, triceps-SKF, and sex, to estimate the body composition

in Mexican children. In another study (Barbosa-Cortes et al., 2015) in a rural community from Central Mexico the observed average of fat mass was 5.8 kg, which is similar to our results using BIA, but these authors observed a lower frequency of overnutrition (7%). These results suggest that ethnicity is a factor that influences body composition and we need to use equations suitable for each population. Nevertheless, our results showed the excess of body weight and central obesity were frequent among the Maya children studied. In addition, Maya children showed lower muscle reserves and reduced handgrip strength evaluated by dynamometry. This is probably due to central adiposity negatively impacting muscle function through inflammation; a reduced functional muscle mass results in a certain degree of weakness (Palacio-Agüero et al., 2020). A possible explanation for lower muscle reserve may be the consumption of food with low proteins of high biological value. A lack of essential amino acids that are crucial for muscular synthesis in childhood affects the formation of functional muscles during this pivotal stage of physical growth.

Therefore, it is important to understand if the higher prevalence of metabolic disorders in indigenous populations is due to the changes in the environment (diet) or other factors, such as genetic susceptibility, or the diet-gene interactions. Maya children belong to a genetically different indigenous population within Mexico. The Maya population presents a genetic background with a unique ancestral component that differs from other Mexican indigenous, which may confer a genetic susceptibility to metabolic traits (Moreno-Estrada et al., 2014). Genetic susceptibility might increase through exposure to unhealthy environments with high energy and both low protein and micronutrient diets, which results in a metabolic load (Wells et al., 2020). Hence, it is relevant to take preventive strategies to reduce malnutrition in Maya children, because metabolic alterations predispose them to chronic diseases.

This study shows that Maya children are at risk for developing T2D, both by the adverse environment of the communities and the Maya genetic component of the region (Lara-Riegos et al., 2015). Our findings reveal lipid profile abnormalities with elevated triglyceride and low HDL-c concentrations, abnormalities that are also observed in Mexican adults (Gamboa-Meléndez et al., 2015). Furthermore, children with linear growth deficiency had hypoalphalipoproteinemia. This lipid abnormality is the most frequent metabolic alteration in Mexican adults. Hypoalphalipoproteinemia has been associated with a genetic component that affects the concentrations of HDL-c and it increases the susceptibility to develop cardiovascular disease (Aguilar-Salinas et al., 2011). Also, hypoalphalipoproteinemia is one of the most frequent components of MetS. Children from rural communities from our study presented this lipid abnormality at an early age that predisposes them toward T2D.

Although our study is limited by the small sample size, few studies have been conducted in rural populations that show metabolic alterations in school-age children with malnutrition. In particular, studies that involve children with linear growth deficiency in these communities. Nutrition programs aimed at improving nutritional status in Mexican children do exist, but these programs are

mostly aimed at addressing either over or under nutrition ignoring children that may be afflicted simultaneously by both forms of malnutrition. It is therefore necessary to design double-duty interventions to target both under- and overnutrition in Maya children. This study showed the coexistence of extreme nutritional conditions in indigenous communities and we demonstrated the latent risk of Maya children with linear growth deficiency toward chronic degenerative diseases.

ACKNOWLEDGMENTS

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud. Shérin May-Kim was supported by Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACYT) (Doctoral Fellowship 630518).

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Shérin May-Kim: Formal analysis (equal); investigation (equal); methodology (equal). **Barbara Itzel Peña-Espinoza:** Conceptualization (equal); formal analysis (equal); methodology (equal); software (equal). **Marta Menjivar:** Conceptualization (lead); investigation (lead); methodology (lead); supervision (lead).

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Marta Menjivar  <https://orcid.org/0000-0001-7795-1814>

REFERENCES

- Aguilar-Salinas, C. A., Canizales-Quinteros, S., Rojas-Martínez, R., Mehta, R., Rodríguez-Guillén, R., Ordoñez-Sánchez, M. L., ... Tusíé-Luna, M. T. (2011). The non-synonymous Arg230Cys variant (R230C) of the ATP-binding cassette transporter A1 is associated with low HDL cholesterol concentrations in Mexican adults: A population based nation wide study. *Atherosclerosis*, 216(1), 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.049>
- Alpizar, M., Frydman, T. D., Reséndiz-Rojas, J. J., Trejo-Rangel, M. A., & Aldecoa-Castillo, J. M. D. (2020). Fat mass index (FMI) as a trustworthy overweight and obesity marker in Mexican pediatric population. *Children*, 7(3), 19. <https://doi.org/10.3390/children7030019>
- Azcorra, H., Vázquez-Vázquez, A., Baqueiro Cárdenas, J. E., & Salazar-Rendón, J. C. (2016). Crecimiento y estado nutricional de escolares de tres comunidades de Yucatán, México. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 66(2), 135–141.
- Barbosa-Cortes, L., Villasis-Keever, M. A., Del Prado-Manriquez, M., & Lopez-Alarcon, M. (2015). Adiposity and insulin resistance in children from a rural community in Mexico. *Archives of Medical Research*, 46(3), 214–220. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.03.010>
- Barrera Reyes, R., & Fernández Carrocer, L. A. (2015). Programación metabólica fetal. *Perinatología y Reproducción Humana*, 29(3), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.prrh.2015.12.003>
- Budge, S., Parker, A. H., Hutchings, P. T., & Garbutt, C. (2019). Environmental enteric dysfunction and child stunting. *Nutrition Reviews*, 77(4), 240–253. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy068>
- Corvalán, C., Garmendía, M. L., Jones-Smith, J., Lutter, C. K., Miranda, J. J., Pedraza, L. S., Popkin, B. M., Ramirez-Zea, M., Salvo, D., & Stein, A. D. (2017). Nutrition status of children in Latin America. *Obesity Reviews*, 18(Suppl 2), 7–18. <https://doi.org/10.1111/obr.12571>
- Cuevas-Nasu, L., Gaona-Pineda, E. B., Rodríguez-Ramírez, S., Morales-Ruán, M. C., González-Castell, L. D., García-Feregrino, R., Gómez-Acosta, L. M., Ávila-Arcos, M. A., Shamah-Levy, T., & Rivera-Dommarco, J. (2019). Desnutrición crónica en población infantil de localidades con menos de 100 000 habitantes en México. *Salud Pública Mex [Internet]*. 5 de diciembre de 2019 [citado 20 de noviembre de 2021];61(6, nov-dic):833-40. Disponible en: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/10642> <https://doi.org/10.21149/10642>
- De Ferranti, S. D., Gauvreau, K., Ludwig, D. S., Neufeld, E. J., Newburger, J. W., & Rifai, N. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: Findings from the third National Health and nutrition examination survey. *Circulation*, 110(16), 2494–2497. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7>
- De Jesus, J. M. (2011). Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics*, 128(suppl 5), S213–S256. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>
- 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. *Bulletin of the World Health Organization* http://www.who.int/growthref/growthref_who_bull/en/index.html, 85, 660–667.
- Duggal, P., & Petri, W. (2018). Does malnutrition have a genetic component? *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 19, 247–262. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021340>
- Fanzo, J., Bellows, A. L., Spiker, M. L., Thorne-Lyman, A. L., & Bloem, M. W. (2020). The importance of food systems and the environment for nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*, 113(1), 7–16. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa313>
- Frisancho, A. R. (2008). *Anthropometric standards: An interactive nutritional, reference of body size and body composition for children and adults* (p. 335). Ann Arbor University of Michigan Press.
- Gamboa-Meléndez, M. A., Galindo-Gómez, C., Juárez-Martínez, L., Gómez, F. E., Díaz-Díaz, E., Ávila-Arcos, M. A., & Ávila-Curiel, A. (2015). Novel association of the R230C variant of the ABCA1 gene with high triglyceride levels and low high-density lipoprotein cholesterol levels in Mexican school-age children with high prevalence of obesity. *Archives of Medical Research*, 46(6), 495–501. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.07.008>
- García García, E. (2015). Obesidad y síndrome metabólico en pediatría. *AEPap Ed. Curso de Actualización Pediatría*, 3.0, 71–84.
- González de Cosío, T., & Hernández Cordero, S. (2016). *Lactancia materna en México* (p. 45). Academia Nacional de Medicina.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) (2015). Etnicidad Principales resultados de la Encuesta Intercensal 2015 Yucatán. <https://www.inegi.org.mx/app/biblioteca/ficha.html?upc=702825080051>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) (2018). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). Presentación de resultados. Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2020). Censo de Población y Vivienda 2020: marco conceptual. Etnicidad. *Instituto Nacional de Estadística y Geografía. México*, XIV, 205–213.
- Kane, A. V., Dinh, D. M., & Ward, H. D. (2015). Childhood malnutrition and the intestinal microbiome. *Pediatrics Research*, 77(1), 256–262. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.179>
- Kirchberg, F. F., Grote, V., Gruszfeld, D., Socha, P., Closa-Monasterolo, R., Escribano, J., Verdúci, E., Mariani, B., Langhendries, J. P., Poncellet, P.,

- Koletzko, B., Hellmuth, C., & European Childhood Obesity Trial Study Group for The European Childhood Obesity Trial Study Group. (2019). Are all breast-fed infants equal? Clustering metabolomics data to identify predictive risk clusters for childhood obesity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 68(3) https://journals.lww.com/jpgn/Fultext/2019/03000/Are_All_Breast_fed_Infants_Equal__Clustering.27.aspx, 408–415.
- Kroker-Lobos, M. F., Pedroza-Tobías, A., Pedraza, L. S., & Rivera, J. (2014). The double burden of undernutrition and excess body weight in Mexico. *American Journal of Clinical Nutrition*, 100(6), 1636S–1658S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.083832>
- Lara-Riegos, J. C., Ortiz-López, M. G., Peña-Espinoza, B. I., Montúfar-Robles, I., Peña-Rico, M. A., Sánchez-Pozos, K., ... Menjivar, M. (2015). Diabetes susceptibility in Mayas: Evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4a, KCNJ11, PPAR γ , CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene*, 565(1), 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.03.065>
- Larson-Nath, C., & Goday, P. (2019). Malnutrition in children with chronic disease. *Nutrition in Clinical Practice*, 00, 349–358. <https://doi.org/10.1002/ncp.10274>
- López, P., Elena, M., & Solano, L. (2015). *Escolar. Manual de fórmulas y tablas para la intervención nutricional*. México (p. 207). Mc Graw Hill Educación.
- Mendez, N., Barrera-Pérez, M., Palma-Solis, M., Zavala-Castro, J., Dickinson, F., Azcorra, H., & Prelip, M. (2015). Ethnicity and income impact on BMI and stature of school children living in urban southern Mexico. *Journal of Biosocial Science*, 48(2), 143–157. <https://doi.org/10.1017/S0021932015000127>
- Mendoza, L. H., & Soto, C. M. (2011). Confiabilidad de la Prueba de Habilidad Intelectual DAP:IQ reliability of intellectual ability test, DAP: IQ. *International Journal of Psychological Research*, 4(2), 57–63.
- Millward, D. J. (2017). Nutrition, infection and stunting: The roles of deficiencies of individual nutrients and foods, and of inflammation, as determinants of reduced linear growth of children. *Nutrition Research Reviews*, 30, 50–72. <https://doi.org/10.1017/S0954422416000238>
- Moreno-Estrada, A., Gignoux, C. R., Fernández-López, J. C., Zakharina, F., Sikora, M., Contreras, A. V., ... Bustamante, C. D. (2014). The genetics of Mexico recapitulates native American substructure and affects biomedical traits. *Science*, 344(6189), 1280–1285. <https://doi.org/10.1126/science.1251688>
- Muhammad, H. F. L. (2018). Obesity as the sequel of childhood stunting: Ghrelin and GHSR gene polymorphism explained. *Acta Medica Indonesiana-Indonesian Society of Internal Medicine*, 50(2), 159–164.
- Nacional, E., & de Nutrición, S. y. (2012). *Resultados por Entidad Federativa Yucatán*. Instituto Nacional de Salud Pública.
- Palacio-Aguero, A., Diaz-Torrente, X., & Dourado, D. Q. S. (2020). Relative handgrip strength, nutritional status and abdominal obesity in Chilean adolescents. *PLoS One*, 15(6), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234316>
- Panti-May, J. A., Zonta, M. L., Cocianic, P., Barrientos-Medina, R. C., Machain-Williams, C., Robles, M. R., & Hernández-Betancourt, S. F. (2019). Acta Tropica occurrence of intestinal parasites in Mayan children from Yucatán, Mexico. *Acta Tropica*, 195(October 2018), 58–61. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.04.023>
- Popkin, B. (2015). Nutrition transition and the global diabetes epidemic. *Current Diabetes Reports*, 15(9), 64. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0631-4>
- Popkin, C., & Grummer-Strawn, L. M. (2020). Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *The Lancet*, 395(10217), 65–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32497-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32497-3)
- Qasim, A., Turcotte, M., de Souza, R. J., Samaan, M. C., Champredon, D., Dushoff, J., ... Meyre, D. (2018). On the origin of obesity: Identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obesity Reviews*, 19(2), 121–149. <https://doi.org/10.1111/obr.12625>
- Ramírez, E., Valencia, M. E., Bourges, H., Espinosa, T., Moya-Camarena, S. Y., Salazar, G., & Aleman, H. (2012). Body composition prediction equations based on deuterium oxide dilution method in Mexican children: A national study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66, 1099–1103. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.89>
- Rivera, J. A., Martorell, R., González, W., Lutter, C., González de Cossío, T., Flores-Anaya, R., ... Grupo Técnico de Nutrición del SMS. (2011). Prevención de la desnutrición de la madre y el niño: el componente de nutrición de la Iniciativa Salud Mesoamérica 2015. *Salud Pública de México*, 53, 303–311.
- Said-Mohamed, R., Pettifor, J. M., & Norris, S. A. (2017). Life history theory hypotheses on child growth: Potential implications for short and long-term child growth, development and health. *American Journal of Physical Anthropology*, 165(1), 4–19. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23340>
- Shamah-Levy, T., Campos-Nonato, I., Cuevas-Nasu, L., Hernández-Barrera, L., Morales-Ruán, M. C., Rivera-Dommarco, J., & Barquera, S. (2019). Sobre peso y obesidad en población mexicana en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Pública de México*, 61(6 nov-dic), 852. <https://doi.org/10.21149/10585>
- Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Gaona-Pineda, E. B., Gómez-Acosta, L. M., Morales-Ruán, M. C., Hernández-Ávila, M., ... Gaona-Pineda, E. B. (2018). Sobre peso y obesidad en niños y adolescentes en México, actualización de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. *Salud Pública Mex*, 60(3), 244–253. <https://doi.org/10.21149/8815>
- Shamah-Levy, T., Mundo-Rosas, V., & Rivera-Dommarco, J. A. (2014). La magnitud de la inseguridad alimentaria en México: su relación con el estado de nutrición y con factores socioeconómicos. *Salud Pública Mex*, 56(1), 79–85.
- Shamah-Levy, T., Vielma-Orozco, E., Heredia-Hernández, O., Romero-Martínez, M., Mojica-Cuevas, J., Cuevas-Nasu, L., Santaella-Castell, J. A., & Rivera-Dommarco, J. (2020). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales*. Cuernavaca. Instituto Nacional de Salud Pública.
- Shypailo RJ (2018). Age-based Pediatric Blood Pressure Reference Charts. Baylor College of Medicine, Children's Nutrition Research Center, Body Composition Laboratory. <https://www.bcm.edu/bodycomp/lab/BPappZjs/BPvAgeAPPz.html>
- Stewart, A. A., Marfell-Jones, M., Olds, T., & Al. E. (2011). *International standards for anthropometric assessment* (p. 125f). International Society for the Advancement of Kinanthropometry.
- Swinburn, B. A., Kraak, V. I., Allender, S., Atkins, V. J., Baker, P. I., Bogard, J. R., ... Dietz, W. H. (2019). The global Syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: The lancet commission report. *The Lancet*, 393(10173), 791–846. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32822-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32822-8)
- Velly, H., Britton, R. A., & Preidis, G. A. (2017). Mechanisms of cross-talk between the diet, the intestinal microbiome, and the undernourished host. *Gut Microbes*, 8(2), 98–112. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1267888>
- Wells, J. C., Sawaya, A. L., Wibaek, R., Mwangome, M., Poulas, M. S., Yajnik, C. S., & Demaio, A. (2020). The double burden of malnutrition: Aetiological pathways and consequences for health. *The Lancet*, 395(10217), 75–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32472-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32472-9)
- Wells, J. C. K. (2009). Human fatness in broad context. In *The evolutionary biology of human body fatness: Thrift and control* (pp. 16–48). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511691843.003>
- Wells, J. C. K. (2019). Using body composition assessment to evaluate the double burden of malnutrition. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 75(2), 103–108. <https://doi.org/10.1159/000503666>
- Wells, J. C. K., Nesse, R. M., Sear, R., Johnstone, R. A., & Stearns, S. C. (2017). Evolutionary public health: Introducing the concept. *The Lancet*, 390(10093), 500–509. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30572-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30572-X)
- White, M., Buenrostro, N., & Barquera, S. (2018). The double burden of malnutrition: A Latin American perspective. *Sight And Life*, 32, 24–28.

Wilson, H. J., Dickinson, F., Griffiths, P. L., Bogin, B., Hobbs, M., & Varela-Silva, M. I. (2014). Maternal short stature does not predict their children's fatness indicators in a nutritional dual-burden sample of urban Mexican Maya. *American Journal of Physical Anthropology*, 153(4), 627–634. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22463>

World Health Organization (2017). The double burden of malnutrition: policy brief. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-17.3>

How to cite this article: May-Kim, S., Peña-Espinoza, B. I., & Menjivar, M. (2022). Malnutrition in Maya children: High prevalence of linear growth deficiency. *American Journal of Biological Anthropology*, 1–10. <https://doi.org/10.1002/ajpa.24496>