



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD
BIOQUÍMICA CLÍNICA

“ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE GENÉTICA RS9939609 DE FTO CON RIESGO
CARDIOMETABÓLICO EN ESCOLARES DEL MUNICIPIO DE CHIMALHUACÁN,
ESTADO DE MÉXICO”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:
L.N. MARÍA ALICIA MEJÍA BLANQUEL

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

CO-TUTOR
Dra. MA. GUADALUPE ORTIZ LÓPEZ, Hospital Juárez de México

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
Dra. LILIA CASTILLO MARTÍNEZ, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
M. en C. MARÍA LORENA CASSÍS NOSTHAS, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., JUNIO DEL 2023

Firma del tutor

Firma del responsable de la entidad académica

Firma del alumno



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD
BIOQUÍMICA CLÍNICA

“ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE GENÉTICA RS9939609 DE FTO CON RIESGO
CARDIOMETABÓLICO EN ESCOLARES DEL MUNICIPIO DE CHIMALHUACÁN,
ESTADO DE MÉXICO”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:
L.N. MARÍA ALICIA MEJÍA BLANQUEL

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

CO TUTOR
Dra. MA. GUADALUPE ORTIZ LÓPEZ, Hospital Juárez de México

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
Dra. LILIA CASTILLO MARTÍNEZ, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
M. en C. MARÍA LORENA CASSÍS NOSTHAS, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., JUNIO DEL 2023

CARTA DE ASIGNACIÓN DEL JURADO



OFICIO: FQUIM / JDCE /394 / 2023

ASUNTO: JURADO DE EXAMEN,
(Ciudad Universitaria)

Coordinación

M. EN C. IVONNE RAMÍREZ WENCE
DIRECTORA GENERAL DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
P R E S E N T E

Af'n: Lic. Diana González Nieto
Directora de Certificación y Control Documental

Por medio de la presente, le informo a usted que el H. Subcomité Académico del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud, Maestría en Investigación Clínica Experimental en Salud –Bioquímica Clínica, en su sesión del 14 de abril de 2023, acordó poner a su consideración el siguiente jurado de examen para obtener el grado de Maestra en Ciencias, de la alumna **MEJIA BLANQUEL MARIA ALICIA** con número de cuenta **521000040** en la modalidad de "Tesis" que lleva por título "**Asociación de la variante genética rs9939609 de FTO con riesgo cardiometabólico en escolares del municipio de Chimalhuacán, Estado de México**", bajo la tutoría de las **Dra. Marta Alicia Menjivar Iraheta** y **Dra. María Guadalupe Ortiz López**.

Presidente: Dr. Oscar Armando Pérez Méndez – Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Vocal: Dra. Marta Alicia Menjivar Iraheta – Facultad de Química, UNAM.
Vocal: Dra. Elena Zambrano González – Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "SZ".
Vocal: Dra. Alejandra Cervera Taboada – Instituto Nacional de Medicina Genómica.
Secretaría: Dra. Lorena Cassis Nosthas – Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "SZ".

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

Atentamente

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 17 de abril de 2023

LA COORDINADORA DEL PROGRAMA

DRA. TERESA IMELDA FORTOUL VAN DER GOES

Ciudad Universitaria, 04510
fals. 5622-3778 y 68
Correo e: patricvv@unam.mx

AGRADECIMIENTOS

Mi completa gratitud a la Dra. Marta Menjívar, mi tutora, y a la Dra. Guadalupe Ortiz López, mi co-tutora, por sus conocimientos, consejos, paciencia y su total disposición a apoyarme en todo este proceso. Les agradezco infinitamente el haberme incluido en su equipo de trabajo. Gracias por todas las experiencias académicas brindadas, las cuales han sido sumamente importantes para mi crecimiento personal.

A todo el equipo de trabajo del laboratorio de Diabetes de la Facultad de Química y del laboratorio de Endocrinología Molecular del Hospital Juárez de México; especialmente, a la Dra. Barbara Peña y a la Dra. Ángeles Granados por todo su esfuerzo, tiempo y paciencia para apoyarme, orientarme y motivarme a continuar.

Mi profundo agradecimiento a la Dra. Katy Sánchez por su apoyo técnico, sus enseñanzas y por transmitirme su profundo amor por la ciencia.

A mi comité tutor Dra. Lilia Castillo, Mtra. Lorena Cassis e integrantes del jurado Dr. Oscar Pérez, Dra. Elena Zambrano, Dra. Alejandra Cervera y Dra. Marta Menjívar por sus observaciones, consejos y aportaciones que mejoraron el presente trabajo de investigación.

A mis padres y hermanos, a mis amigos y compañeros del posgrado por su apoyo incondicional.

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

A Dios por brindarme la fuerza y la perseverancia para no temer al fracaso y vivir día con día motivada a dar lo mejor de mí.

DEDICATORIA

A mis padres, a mis hermanos, a mi familia quienes son mi principal motivación y fuerza. Gracias a sus palabras, su amor y su apoyo me dieron la entereza de salir airosa de mis momentos más oscuros y difíciles.

A mi amiga gatuna Michi quien siempre me brindo tranquilidad, amor y cariño siempre.

A mis amigos, a mis compañeros de generación, a mis roomies, a mis compañeros de trabajo del Hospital Juárez de México, a todas aquellas personas tan hermosas que conocí estos últimos años y han sido tan cariñosas y atentas conmigo. Gracias por hacerme disfrutar cada día de esta grandiosa etapa de mi vida.

A todos ustedes gracias por existir.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	8
ÍNDICE DE TABLAS.....	9
ABREVIATURAS.....	10
RESUMEN.....	12
ANTECEDENTES	13
JUSTIFICACIÓN	28
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
Pregunta de investigación	28
HIPÓTESIS	29
OBJETIVOS	29
Objetivo general	29
Objetivos específicos.....	29
METODOLOGÍA.....	30
RESULTADOS	38
CONCLUSIONES.....	52
BIBLIOGRAFÍA.....	53
ANEXOS.....	59

ÍNDICE DE FIGURAS

<u>Figura 1. Resumen de la etiología de los factores de riesgo cardiometabólico</u>	<u>18</u>
<u>Figura 2. Mecanismo por el cual la resistencia a la insulina en el músculo esquelético conduce a la dislipidemia aterogénica y la enfermedad de hígado graso no alcohólico (17).</u>	<u>19</u>
<u>Figura 3. Mecanismo por el cual la variante rs9939609 de FTO está vinculada con el consumo excesivo de alimentos (54)</u>	<u>24</u>
<u>Figura 4. Zona geográfica del municipio de Chimalhuacán (67).....</u>	<u>27</u>
<u>Figura 5. Secuencia general de trabajo.....</u>	<u>30</u>
<u>Figura 6. Evaluación del consumo de macronutrientes en escolares de Chimalhuacán</u>	<u>43</u>
<u>Figura 7. Evaluación del consumo de micronutrientes en escolares de Chimalhuacán</u>	<u>43</u>
<u>Figura 8. Gráfico radial para comparación de múltiples componentes nutricionales</u>	<u>44</u>
<u>Figura 9. Electroforesis en gel de agarosa al 1% del ADN de los participantes de estudio</u>	<u>68</u>
<u>Figura 10. Discriminación alélica de las variantes por PCR en tiempo real</u>	<u>69</u>

ÍNDICE DE TABLAS

<u>Tabla 1. Asociación de la variante rs9939609 de FTO con el IMC en la población mexicana</u>	<u>26</u>
<u>Tabla 2. Puntos de corte de los factores de riesgo cardiometabólico</u>	<u>31</u>
<u>Tabla 3. Puntos de corte de los nutrimentos para población mexicana</u>	<u>32</u>
<u>Tabla 4. Operacionalización de variables.....</u>	<u>35</u>
<u>Tabla 5. Características generales de la población (n=1159).....</u>	<u>38</u>
<u>Tabla 6. Frecuencia de indicadores antropométricos y metabólicos relacionados con el riesgo cardiometabólico en la población de escolares de Chimalhuacán (n=1159).</u>	<u>40</u>
<u>Tabla 7. Capacidad de detección de factores de riesgo cardiometabólico del índice cintura-altura (n=1159).</u>	<u>41</u>
<u>Tabla 8. Frecuencias alélicas y genotípicas de la población de escolares de Chimalhuacán n=666.</u>	<u>45</u>
<u>Tabla 9. Frecuencias alélicas entre poblaciones.....</u>	<u>45</u>
<u>Tabla 10. Asociación de la variante rs9939609 del gen FTO con el riesgo cardiometabólico y componentes en la población. n=666.....</u>	<u>46</u>
<u>Tabla 11. Puntos de corte para la evaluación de la calidad de la dieta</u>	<u>67</u>
<u>Tabla 12. Protocolo de PCR aplicado en el estudio</u>	<u>70</u>
<u>Tabla 13. Condiciones de PCR</u>	<u>70</u>
<u>Tabla 14. Sonda TaqMan® utilizadas para la genotipificación</u>	<u>70</u>

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATP	Adenosin trifosfato
CC	Circunferencia de cintura
cm	Centímetros
DE	Desviación estándar
dl	Decilitro
DT2	Diabetes tipo 2
ECA	Enzima Convertidora de Angiotensina
EDTA	Ácido Etilen-diamin-tetra-acético
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ECV	Enfermedad cardiovascular
ECM	Enfermedades cardiometabólicas
FRCM	Factores de riesgo cardiometabólico
FID	Federación internacional de Diabetes
FPG	Glucosa plasmática en ayuno
FTO	Fat mass and obesiy associated gene
Gr	Gramos
GWAS	Estudios de asociación del genoma completo
HAS	Hipertensión arterial
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HOMA-IR	Modelo homeostático de la evaluación de la resistencia a la insulina
HW	Equilibrio de Hardy-Weinberg
IC	Intervalo de confianza
ICA	Índice cintura altura
IMC	Índice de masa corporal
Kb	Kilobases
Kcal	Kilocalorías
Kg	Kilogramos
L	Litro
LD	Desequilibrio de ligamiento
LDL	Lipoproteína de baja densidad
m ²	Metro cuadrado

mcg	Microgramos
mg	Miligramos
min	Minutos
ml	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercurio
mmol	Milimoles
nm	Nanómetros
MUFAS	Ácidos grasos monoinsaturados
NAFLD	Hígado graso no alcohólico
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de Momios
P	Percentil
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
pb	Pares de bases
PCR	Polymerase chain reaction (reacción en cadena de polimerasa)
pIMC	Percentil de índice de masa corporal
PUFAS	Ácidos grasos poliinsaturados
RDA	Cantidad diaria recomendada
RI	Resistencia a la insulina
SDS	Dodecil sulfato de sodio
SM	Síndrome metabólico
SNP	Single nucleotide polymorphism (Polimorfismo de un solo nucleótido)

RESUMEN

Las enfermedades cardiometabólicas (ECM) se consideran dentro de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. La evidencia científica muestra que para que se desarrolle una enfermedad cardiometabólica en la vida adulta, algunos de los factores de riesgo tienen su inicio en la infancia y se acumulan con el tiempo generando daño crónico. Asimismo, es ampliamente aceptado que hay dos tipos de componentes que participan en la génesis de las ECM, uno ambiental y otro genético. El gen *FTO* (*Fat-mass-associated-gene*) descubierto en el año 2007 es el gen que ha presentado la mayor asociación con el aumento del índice de masa corporal (IMC) y su rs9939609 es el que ha sido más estudiado por su reconocido papel en desarrollo de obesidad, factor asociado al riesgo cardiometabólico.

Objetivo: Analizar el estado metabólico y nutricional en escolares del municipio de Chimalhuacán y el impacto de la variante genética rs9939609 de *FTO* en el riesgo cardiometabólico de esta población. **Metodología:** Se evaluaron datos somatométricos, bioquímicos y dietéticos asociados con marcadores de riesgo cardiometabólico en niños de 9 escuelas de Chimalhuacán. Se realizó la genotipificación de la variante rs9939609 del gen *FTO*. **Resultados:** Se analizaron un total de 1159 escolares. Los principales factores de riesgo metabólico fueron, riesgo cardiometabólico por índice cardiometabólico (34.3%), acompañado de hipertrigliceridemia (39.5%), obesidad central (39.1%), sobrepeso/obesidad (26%), hipoalfalipoproteinemia (25.8%) y presión arterial sistólica elevada (20.9%). El consumo calórico y la ingesta de nutrientes fue deficiente en el total de la población estudiada según el análisis por medio del índice de alimentación saludable (HEI) y recordatorio de 24 hrs. El 100% presentó deficiencias de vitamina E y D, vitamina A (77.1%), también deficiencias de zinc (96.5%), calcio (95%), ácido fólico (87.1%), hierro (86.1%), fibra (82.6%) y ácidos grasos poliinsaturados (94.5%). La frecuencia de la variante rs9939609 fue de 16% y se encontró asociada a la obesidad, así como con la presión arterial sistólica elevada (OR: 1.47, IC: 1.023-2.112, p=0.037 y OR: 1.737, IC: 1.183-2.550, p=0.005). **Conclusión:** Se encontró que los niños evaluados del Municipio de Chimalhuacán presentan un alto riesgo de padecer ECM, probablemente ocasionado por un déficit en los aportes nutricionales adecuados, derivado de su entorno socioeconómico y la presencia de factores genéticos adversos como la variante rs9939609 del gen *FTO* que se asoció con obesidad y con presión arterial sistólica elevada en la población infantil.

ANTECEDENTES

El riesgo cardiometabólico se caracteriza por la agrupación de desórdenes metabólicos, lipídicos y no lipídicos anormales en un individuo que explican la aparición temprana y subclínica de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (1). En 2017 el Estudio de la Carga Global de Enfermedades estimó más de 11 millones de muertes y 255 millones de años de vida perdidos por discapacidad debido a factores de riesgo dietario en ECM (2). La calidad de la dieta en la infancia influye en el surgimiento de fenotipos cardiovasculares y metabólicos que serán determinantes en el desarrollo de padecimientos crónicos en el adulto. El riesgo cardiometabólico se desarrolla a lo largo de la vida y es consistente con un modelo acumulativo (2,3).

Algunos de los factores de riesgo cardiometabólico tienen un fuerte componente de heredabilidad mientras que otros se ven influidos en gran medida por factores ambientales. Jermendy et al. sugieren que el diseño de estrategias de prevención y tratamiento sean basados en la contribución genética y ambiental de los factores de riesgo cardiometabólico en búsqueda de disminuir la mortalidad de las ECM (4).

Enfermedades como la diabetes tipo 2 (DT2), aterosclerosis e hipertensión arterial (HAS) están presentes en más del 30% de la población mexicana (5) y su origen está ligado a factores conductuales, sociales y económicos. Las conductas alimentarias poco saludables como el consumo de bebidas azucaradas y comida hipercalórica baja en nutrientes esenciales, así como el sedentarismo son las causas principales de la acumulación excesiva de peso en forma de tejido adiposo (6,7). Por otra parte, la inseguridad alimentaria y la pobreza también contribuyen a un acúmulo patológico de tejido adiposo (8).

Por otro lado, estudios de asociación de genoma completo han identificado *locis* de susceptibilidad relacionados con la aparición de factores de riesgo cardiometabólico. Los genes *FTO*, *TMEM18*, *ABCA1*, *MC4R*, *GCKR*, *KLF14*, *PNPLA3*, entre otros, han sido asociados con los factores de riesgo cardiometabólico, por ejemplo, la obesidad abdominal, exceso de peso, anomalías en el metabolismo de lípidos y carbohidratos y pérdida de la homeóstasis vascular (9,10).

Generalidades del riesgo cardiometabólico

El riesgo cardiometabólico describe un conjunto de factores de riesgo que explican el aumento de la probabilidad de desarrollar ECM (11). Este concepto engloba factores de riesgo innatos como la predisposición genética y aquellos factores de riesgo emergentes, como elevación de la presión arterial, dislipidemias, obesidad abdominal, resistencia a la insulina y el estado inflamatorio crónico de bajo grado (11,12).

Las ECM son las principales causas de muerte en todo el mundo (13). La posibilidad de que una persona pueda desarrollar DT2 o alguna enfermedad cardiovascular se puede valorar con la aparición de uno o más factores de riesgo, cuyo origen, en la mayoría de los casos ocurre en la infancia.

En una revisión sistemática Hilger-Kolb et al. (14) observaron asociaciones significativas entre la ingesta de alimentos y los factores de riesgo cardiometabólico relacionados con la obesidad en el 19% de los 81 estudios en niños incluidos. Estos resultados apoyan la aseveración de que una ingesta dietética inadecuada y los bajos niveles de actividad física pueden ser determinantes en la aparición de anomalías metabólicas (15)

Datos recientes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2021) mostraron que existe una alta prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico como exceso de peso 37.4% en niños de edad escolar y 72.4% en adultos; así como trastornos vasculares (HAS, 28.2%), metabólicos (DT2, 15.8%) y dislipidémicos (hipertrigliceridemia 47.2%, hipoanfalipoproteinemia 30.8%, hipercolesterolemia 24.7% e hipercolesterolemia por LDL 20.2%) en adultos (5). La ENSANUT carece de registros sobre la prevalencia de este tipo de trastornos metabólicos en niños, lo que podría invisibilizar el principio del desarrollo de los factores de riesgo cardiometabólicos.

La agrupación de estos factores de riesgo (alteración del metabolismo de la glucosa, elevación de la presión arterial y de los triglicéridos, niveles bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad o c-HDL, niveles altos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad o c-LDL y elevación de los biomarcadores de inflamación) está estrechamente asociada con resistencia a la insulina (15,16), deterioro de la pared vascular (17) y aumento de la adiposidad visceral (18). Estas alteraciones desempeñan un papel

importante en la patogenia de la DT2, HAS, aterosclerosis e hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés) y que son muy comunes en personas con estilo de vida poco saludable.

Skinner et al. (19) identificaron que el incremento de media unidad de puntuación de Z del índice de masa corporal (IMC), aumenta el riesgo de padecer un factor de riesgo cardiometabólico (OR 1.55 con un IC 95%, 1.16-2.08) en un 55%. Estos hallazgos muestran que el aumento de peso dado por la expansión patológica del tejido adiposo y la subsecuente aparición de anomalías metabólicas aumentan el riesgo de agrupación de los factores de riesgo (16,20).

Varios estudios demuestran que es muy probable que los factores de riesgo cardiometabólico originados en la infancia persistan hasta la edad adulta y se asocian con enfermedades de alta mortalidad en el futuro. Por tanto, es imperativo frenar o invertir la tendencia al aumento de la prevalencia de los factores de riesgo en etapas tempranas de la vida (21).

Etiología de los factores de riesgo cardiometabólico

Factores ambientales

Exceso de peso

En la actualidad México está experimentando una rápida transición nutricional con el consiguiente aumento de las ECM relacionadas con la mala nutrición (3). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el sobrepeso y la obesidad se define como la acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo que puede ser perjudicial para la salud. (22). La aparición de este padecimiento se ve influenciada por factores genéticos (40-70% de heredabilidad) y factores ambientales como el consumo desequilibrado y excesivo de macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y lípidos) y deficiente de micronutrientes (vitaminas y minerales) que son esenciales para el crecimiento y el desarrollo físico y cognitivo (23).

La prevalencia de exceso de peso en la población de escolares en México aumentó de 28.2% en 1999 a 37.4% en el año 2021, teniendo un aumento de un poco más de 9%, especialmente en la prevalencia de obesidad (3). Actualmente cerca de 42.9% de los

adolescentes de 12 a 19 años y 72.4% de los adultos mayores de 20 años tienen sobrepeso y obesidad (3). Estos datos muestran que el incremento de peso sostenido a la largo de la vida del individuo, al estar relacionado con un exceso de adiposidad incrementará la frecuencia de factores de riesgo cardiometabólico (16). De hecho, se ha reportado que el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad es paralelo al aumento del número de casos de DT2 (24).

Adiposidad visceral

El tejido adiposo localizado fuera de los depósitos de grasa habituales es también llamado tejido adiposo visceral o ectópico, este puede encontrarse rodeando órganos vitales donde puede infiltrarse entre los tejidos y vasos sanguíneos. Es su capacidad de invadir órganos adyacentes al tejido adiposo abdominal lo que hace que el tejido adiposo visceral esté estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina, DT2, HAS, aterosclerosis y dislipidemias, lo que conlleva un mayor riesgo de ECM (25,26).

Talla baja

Uno de los indicadores más importantes para identificar el estado nutricional de niños es la talla para la edad, este indicador puede reflejar la calidad y la cantidad de la dieta. Por ello una talla baja puede ser resultado de un estado crónico de desnutrición calórico-proteica o deficiencia de micronutrientes, un estilo de vida precario, alteraciones hormonales y factores genéticos. Ciertos hallazgos han sugerido la existencia de una asociación positiva entre la talla baja y el desarrollo de factores de riesgo cardiometabólico como obesidad abdominal y elevación de la presión arterial, sin embargo, la evidencia es limitada por lo que son necesarios más estudios en población infantil (27).

Vulnerabilidad alimentaria

En México la seguridad alimentaria de sus habitantes es uno de los retos más importantes del país. El hambre y la pobreza siguen representando uno de los problemas más agudos que enfrentan los mexicanos, a pesar de la implementación de múltiples políticas y planes para su combate en las últimas cuatro décadas. Las causas son muy variables, entre ellas, el incremento en los precios de la canasta básica y la carente disponibilidad de alimentos son las más sobresalientes (28).

De acuerdo con la medición de la pobreza del Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social en el 2020 la carencia por acceso a la alimentación nutritiva y de

calidad alcanzó a 28.6 millones de mexicanos (29). Por ello, la Organización de las Naciones Unidas (ONU) advirtió a México que de no hacer frente al potencial crecimiento de la vulnerabilidad alimentaria su impacto negativo sobre el bienestar, salud y nutrición dejará marca en el futuro de las familias (28).

De acuerdo con la ENSANUT 2021 el 59.1% de los hogares mexicanos cursa con algún tipo de inseguridad alimentaria, 20.6% de estos aparecen en inseguridad moderada y severa, posiblemente debido a que esta parte de la población se ve más afectada por la doble carga de mala nutrición (3).

Dieta

Una dieta deficiente es el factor de riesgo de mayor importancia en el desarrollo de enfermedades no transmisibles como las ECM. Un estudio publicado en *The Lancet*, en 2019, ubica al mal comportamiento alimentario como el principal factor de riesgo de muerte por encima del tabaco y la elevada presión arterial (2). La alta ingesta de sodio y baja de fibra, frutas y verduras son los principales responsables del aumento de la mortalidad a nivel mundial. Estos hallazgos corroboran la importancia de mejorar la calidad de la dieta con la implementación de intervenciones dietéticas basadas en la evidencia (2).

Predisposición genética

Los factores de riesgo cardiometabólico además de estar influenciados por los patrones dietéticos y de actividad física anteriormente mencionados tienen un trasfondo genético. Todos estos factores se encuentran resumidos en la **Fig. 1**.

Evidencia reciente ha demostrado que la genética desempeña un papel fundamental en la relación entre los acontecimientos en etapas tempranas de la vida y las enfermedades en edad adulta (30). Las estimaciones de heredabilidad para los componentes individuales del riesgo cardiometabólico varían, 48-56% para el depósito de grasa a nivel visceral, 46-90% para la resistencia a la insulina, 25-60% para los triglicéridos, 50-60% para el colesterol total, 30-80% para las c-HDL, 26-60% para las c-LDL y una media del 50% para la presión arterial, sugiriendo una fuerte contribución de la composición genética de un individuo a la patogénesis de las enfermedades cardiometabólicas (31). Las características de esta variabilidad genética se comentarán con más detalle más adelante.

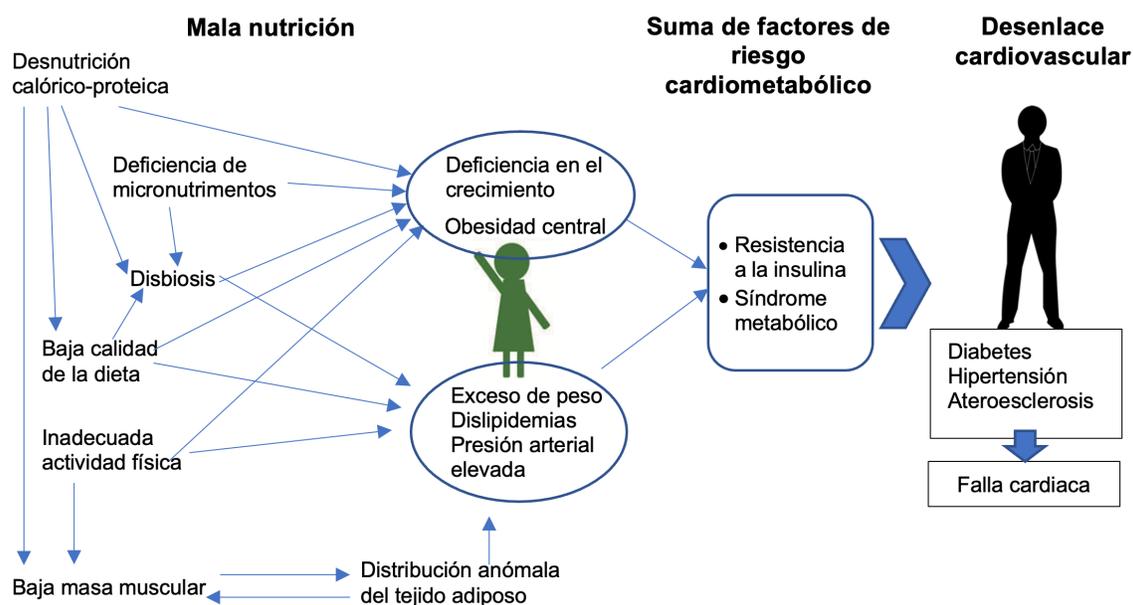


Figura 1. Resumen de la etiología de los factores de riesgo cardiometabólico

Componentes del riesgo cardiometabólico

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es la incapacidad de los tejidos diana para coordinar una respuesta hipoglucémica normal a un ritmo normal (18). La hiperinsulinemia compensatoria es la principal consecuencia de la resistencia a la insulina, lo que implica el aumento sostenido y crónico de los niveles de insulina posprandial y en ayunas. El mantenimiento de este estado de hiperinsulinemia conlleva el deterioro en la función de las células beta y desempeña un papel importante en la patogenia de la diabetes tipo 2 (17,18).

Hace tiempo que se reconoce la asociación entre el almacenamiento excesivo de lípidos en forma de obesidad y la resistencia a la insulina (17). La acumulación ectópica de lípidos (fuera del almacenamiento anatómico correcto) y la lipotoxicidad (elevación crónica de los ácidos grasos circulantes que pueden alcanzar niveles tóxicos fuera del tejido adiposo) son los principales desencadenantes de la resistencia a la insulina en el músculo y el hígado, incluso en ausencia de adiposidad periférica (17,32).

Cuando hay resistencia a la insulina se afectan los procesos en varios tejidos y órganos, incluyendo la desregulación del metabolismo de la glucosa y las lipoproteínas (18). En

personas jóvenes la resistencia a la insulina en el músculo promueve la dislipidemia aterogénica al cambiar la vía metabólica de los hidratos de carbono ingeridos, de la síntesis de glucógeno del músculo esquelético a la lipogénesis hepática de *novo* (Fig. 2), lo que da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y una disminución de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad (17).

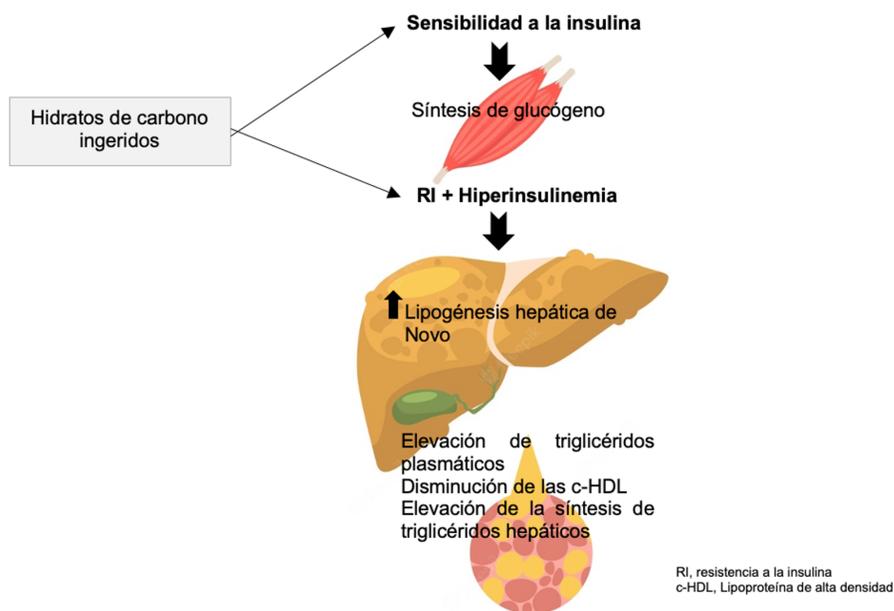


Figura 2. Mecanismo por el cual la resistencia a la insulina en el músculo esquelético conduce a la dislipidemia aterogénica y la enfermedad de hígado graso no alcohólico (17).

Por las razones anteriormente dichas, se destaca la importancia de detección temprana de la resistencia a la insulina. Existen métodos indirectos basados en estimaciones matemáticas como el índice HOMA/IR que requieren valores séricos de insulina, que en la clínica no es considerada una prueba habitual. Sin embargo, existen índices como el propuesto por Roitberg et al., al que llamó, “índice metabólico”, que toma en cuenta valores bioquímicos comunes como los triglicéridos, la glucosa en ayunas y los valores de c-HDL reflejando los cambios metabólicos complejos en condiciones de riesgo cardiometabólico. La estimación del índice metabólico obedece a la siguiente fórmula: $IM = [TG (mg/dL) \times Glu (mg/dL)] / HDL^2$. Tomando como punto de referencia el valor de $IM > 7.0$ para predecir resistencia a la insulina (33).

Desórdenes metabólicos pro-aterogénicos

La aterogénesis es el proceso patológico a través del cual se forma la placa aterosclerótica (también conocida como ateroma) que se deposita en la pared interna de las arterias (34). Se caracteriza por un proceso inflamatorio iniciado por la retención de la lipoproteína de baja densidad (LDL) en la túnica íntima que rodea la luz de las arterias, lo que activa el endotelio y promueve la infiltración leucocitaria, especialmente de macrófagos, los cuales al contacto con las LDL se convierten en células espumosas que quedan atrapadas en la pared arterial sufriendo apoptosis. El daño alrededor del endotelio crea un entorno de citocinas producidas por células inmunológicas y vasculares, provocando altos niveles de expresión de las moléculas co-estimuladoras de la respuesta inmune que gravan el proceso inflamatorio (35).

La evidencia clínica y experimental sugiere que la hipertrofia del tejido adiposo, en especial el depósito ectópico de grasa (acumulación anormal de células adiposas en órganos y tejidos), la dislipidemia y la inflamación crónica de bajo grado tienen un papel causal y de tipo sinérgico en el desarrollo y la inestabilidad de la placa aterosclerótica (34). La acumulación de grasa ectópica a nivel hepático contribuye causalmente a la dislipidemia aterogénica (DA) que es una alteración lipídica y lipoproteica caracterizada por un incremento en los niveles plasmáticos de triglicéridos totales (TG), un descenso del c-HDL y alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas (18,36).

Estos mecanismos brindan cierta plausibilidad a la observación de que el NAFLD está estrechamente relacionada con la aterosclerosis subclínica (18).

Enfermedades cardiometabólicas

Diabetes tipo 2

Como ya se ha hablado en el apartado anterior el círculo vicioso entre hiperinsulinemia compensatoria y la resistencia a la insulina son la base en el desarrollo de DT2. Esta enfermedad representa un detonante para el envejecimiento cardiovascular acelerado que se caracteriza por el aumento precoz de la rigidez arterial, incrementando a su vez el riesgo cardiovascular en la etapa adulta temprana (18).

Se estima que 151,019 personas fallecieron a causa de la DT2 en México, del total de fallecimientos 98% (144 513) fueron por diabetes no insulino dependiente y de otro tipo y

2% (3 506) por diabetes Insulinodependiente (37). Según las directrices de la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) la DT2 puede definirse como glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL, prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) ≥ 200 mg/dL o hemoglobina glucosidada (HbA1c) $\geq 6.5\%$ (38).

En el 2021 según la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) uno de cada diez adultos entre 20 a 79 años viven con DT2 a nivel mundial (39). A nivel nacional la prevalencia en 2021 de DT2 fue de 15.8%, donde 5.4% de los casos carecían de diagnóstico previo (3). La DT2 no diagnosticada implica mayor riesgo a presentar complicaciones de la salud y por ende mayor costo de los servicios sanitarios; según la Federación Mexicana de Diabetes el costo anual de atención médica por cada paciente diabético no controlado con complicaciones se estimaba en 1,163.028 de pesos, mientras que en los pacientes controlados se tiene un costo de 88,024.00 de pesos (40). En ambos casos el monto es elevado e implica una sobrecarga a los servicios de salud.

Hipertensión arterial

En las pasadas dos décadas, la HAS se ha mantenido entre las primeras nueve causas de muerte en México, y en los pasados seis años la tasa de mortalidad por esta causa ha incrementado 29.9%. Al igual que con la DT2 a pesar de la alta prevalencia de HAS a nivel global, un alto porcentaje de la población desconoce que tiene HAS y su control es deficiente. Se considera que una persona cursa con HAS cuando sus valores de presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg. En México la prevalencia de HAS fue de 28.2% entre la población mayor de 20 años (3). En algunas poblaciones con vulnerabilidad socioeconómica la prevalencia de HAS es más alta y la proporción de personas con tratamiento y control es más baja (41).

Se ha propuesto que la resistencia a la insulina es la causa subyacente que vincula la HAS y la DT2, además de que ambas patologías tienen factores de riesgo similares, como disfunción endotelial, inflamación crónica de bajo grado, remodelación arterial, aterosclerosis y dislipidemia. La pérdida a la sensibilidad a la acción de la insulina contribuye a la elevación de la presión arterial debido a la pérdida del efecto vasodilatador de la insulina y a la vasoconstricción causada por los ácidos grasos libres, la interacción sinérgica entre la elevación de la presión arterial, la hiperglucemia y la dislipidemia causan

lesiones vasculares y renales que puede agravar a la misma HAS, la función renal general y la homeostasis del sistema cardiovascular (41,42).

Obesidad y dislipidemias

La obesidad infantil está asociada con mayor riesgo de elevación de la presión arterial, dislipidemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y diabetes en la infancia, la adolescencia o la edad adulta. De hecho, el aumento de la prevalencia del sobrepeso es paralelo al aumento del número de casos de DT2 (24,43).

La causa fundamental del exceso de peso (sobrepeso/obesidad) es un desequilibrio entre el consumo y el gasto energético durante un largo periodo de tiempo, este proceso estimula continuamente la lipogénesis de *novo*, que conduce a un aumento en las reservas de triglicéridos hepáticos y la sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad que transportan triglicéridos a la circulación (18). La acumulación de estas partículas en el plasma se le nombra comúnmente como dislipidemia, y da como resultado la formación de niveles elevados de restos lipolíticos (LDL), así como una disminución de las HDL debido al aumento del catabolismo de la molécula, alteraciones que terminan lesionando el revestimiento endotelial y estimulando la formación de ateromas (18).

La prevalencia de dislipidemias en México al igual que la HAS y la DT2 se han convertido en un problema de salud pública debido a su elevada frecuencia. Según los resultados de la ENSANUT 2021, la proporción de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, c-HDL bajo y de c-LDL elevado se presentan a continuación en el orden correspondiente, 24.7%, 47.2%, 30.8% 20.2%. Estos resultados se relacionan exponencialmente con una alta prevalencia de riesgo cardiometabólico en adultos. Desafortunadamente no se tienen datos oficiales de la prevalencia de estos patrones bioquímicos en la población infantil (3).

Aterosclerosis

La aterosclerosis tiene un enorme impacto en la asistencia sanitaria a nivel mundial y es la principal causa subyacente de las enfermedades cardiovasculares, como el infarto al miocardio, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y la enfermedad vascular periférica.

Estos padecimientos son la primera causa de muerte a nivel nacional con un 20.2% del total de fallecimientos durante 2020 (44). Diversas encuestas nacionales sugieren que más del 60% de la población adulta cursa con al menos un factor de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, datos de la Organización Panamericana de la Salud han relacionado el proceso de aterosclerosis como la primera causa de muerte prematura, reduciendo la expectativa de vida de manera sensible, lo que tiene una enorme repercusión social y económica (45).

El proceso aterogénico tiene su origen en etapas tempranas de la vida, en la mayoría de los casos permanece asintomático durante décadas progresando a varios ritmos dependiendo de factores genéticos y no genéticos (18,35). La aparición de síntomas se produce con la reducción significativa del flujo sanguíneo provocado por el crecimiento de la placa y la estenosis luminal (35). En la búsqueda de nuevos tratamientos dirigidos a frenar el proceso aterogénico y por ende, el riesgo cardiometabólico, es imperativo estudiar aquellos genes implicados en la predisposición de dichos marcadores de riesgo y sus características clínicas (46).

Heredabilidad de los componentes del riesgo cardiometabólico

A lo largo de varios años se han usado genes candidatos seleccionados para evaluar la susceptibilidad genética de los individuos para presentar determinada enfermedad, la DT2, HAS y arteriosclerosis no son la excepción. En los últimos 15 años se ha dado un avance significativo en torno al conocimiento y asociación de genes candidatos a padecimientos específicos, principalmente debido a los estudios de asociación del genoma completo. Varios estudios internacionales muestran un riesgo aumentado a padecer ECM cuando existen ciertas variantes genéticas en genes clave del metabolismo energético (47,48).

FTO

Este gen se localiza en la región 16q12.2, compuesto por 17 exones que codifican para la enzima FTO dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato, miembro de la superfamilia de oxigenasas la cual interviene en la regulación de la homeostasis energética, desmetilación de ácidos nucleicos y regulación de la masa grasa al intervenir en la lipólisis (49,50). La mutación patogénica se rastreó hasta una transición homocigótica 947G-A en el gen *FTO*, que da lugar a una sustitución Arg316Gln (R316Q) en la enzima derivada (51).

El gen y la proteína se expresan ampliamente en el cerebro, especialmente en el núcleo arqueado del hipotálamo, una zona implicada en la regulación del apetito. La supresión de la expresión de *FTO* ha demostrado aumentar la ingesta de alimentos debido al papel que tiene en la regulación de la sensibilidad a la leptina. El gen *FTO* se encuentra cercano a otros genes, en particular al gen *RPGRIP1L* que está solo a 200pb de *FTO* (52). En la presencia de la variante de riesgo rs9939609 (Fig. 3), el factor de transcripción CUX1 puede modificar la expresión de *FTO* y de *RPGRIP1L* lo que puede alterar la sensibilidad a la insulina mostrando menor supresión a la ingesta y estimulando la hiperfagia (53).

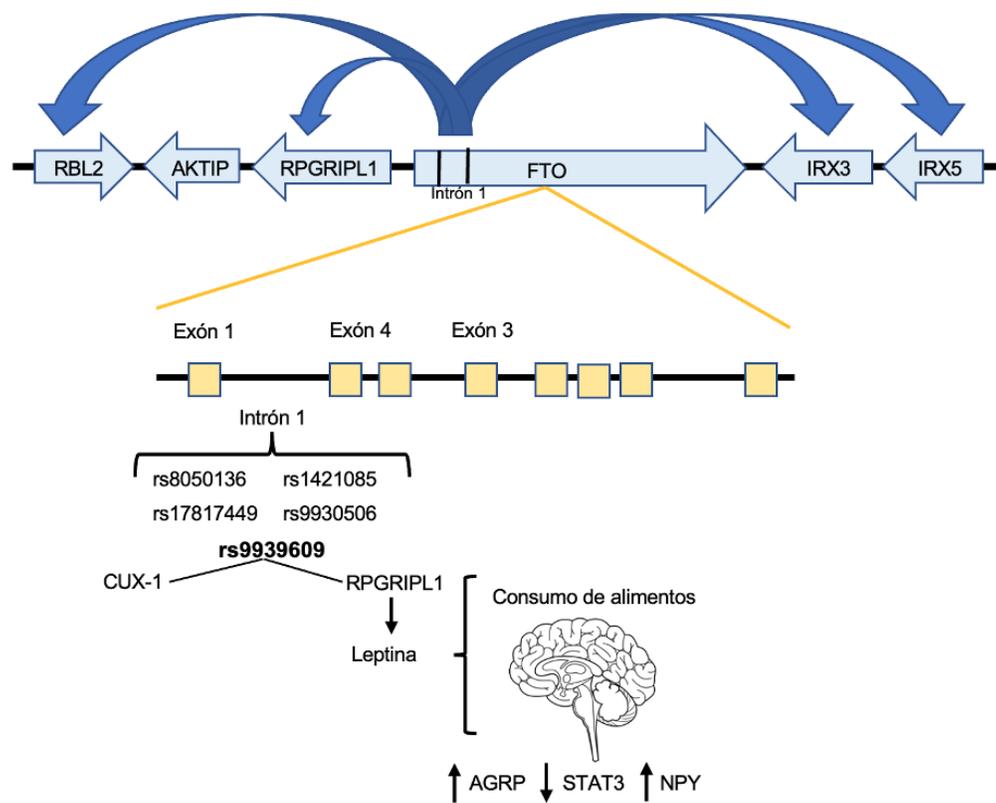


Figura 3. Mecanismo por el cual la variante rs9939609 de *FTO* está vinculada con el consumo excesivo de alimentos (54)

Varios estudios han demostrado que el polimorfismo intrónico de un solo nucleótido rs9939609, vinculado a la obesidad, está asociado a un deterioro de la capacidad de respuesta a la saciedad (49,53,55). La evidencia muestra que portar una sola copia del alelo de riesgo A en rs9939609 es suficiente para aumentar el peso corporal 1.5 kg en adultos y el riesgo de sobrepeso y obesidad (incremento de IMC de 0.39 kg/m²) teniendo un efecto comparable en niños (49,56). Hasta la fecha, más de 97 variantes genéticas asociadas a obesidad han sido identificadas en el gen *FTO* por lo que se ha considerado el gen con mayor magnitud de asociación con la obesidad (57).

Después de la niñez media, que transcurre entre los 6-8 años (58), los factores genéticos adquieren más importancia. Según los hallazgos de Dubois et al. la heredabilidad del peso corporal, la estatura y el IMC es baja al nacer, pero incrementa con el tiempo llegando a representar más de la mitad de la variabilidad del peso corporal y el IMC desde la primera infancia hasta la adolescencia especialmente en varones. En la preadolescencia los factores ambientales ejercen una influencia mayor en las mujeres (59). Se ha demostrado la existente correlación genotipo-fenotipo entre el alelo de riesgo de *FTO* y el IMC que puede depender del tiempo y estar sujeta a cambios ambientales que modifican la penetrancia alélica (60). Lo que sugiere que *FTO* es un una variante tiempo-dependiente. Por ello, son necesarios más estudios centrados en las intervenciones en los primeros años de vida e identificar las variantes genéticas que pueden predisponer a los individuos a la obesidad.

Diversos estudios se han realizado en la población mexicana (**Tabla 1**), los cuales han mostrado asociaciones significativas del gen *FTO* con el IMC tanto en niños, como en adultos.

Tabla 1. Asociación de la variante rs9939609 de *FTO* con el IMC en la población mexicana

Población de estudio	Hallazgos	Referencia de origen
Niños mexicanos 4-13 años n=718	Asociación de riesgo en portadores homocigotos de la variante rs9939609 de <i>FTO</i> con el desarrollo de obesidad en niños (OR:2.1, p=0.02), siendo mayor en niños (OR: 3.3, p=0.04)	López et al. 2020 (61)
Niños mexicanos 8-13 años n=580	Asociación de riesgo en portadores homocigotos de la variante rs9939609 de <i>FTO</i> con el desarrollo de obesidad en niños (OR: 3.9 IC: 1.46, 10.22, p= 0.005)	García et al. 2016 (62)
Niños mexicanos 6-12 años n=621	Asociación de portadores heterocigotos de sexo femenino a la variante rs9939609 de <i>FTO</i> con obesidad (OR: 1.58, CI: 1.02-2.46, p = 0.042)	González et al. 2018 (63)
Niños y adultos mexicanos n=636 niños & n=3938 adultos	En niños no se encontró ninguna asociación En adultos se observó asociación de variante rs9939609 de <i>FTO</i> con mayor IMC solo en ausencia la variante de riesgo del gen ABCA1 ($\beta = 4.20$, p = 0.043)	Villalobos et al. 2017 (64)
Adultos mexicanos n=2314	Asociación de portadores de una sola copia de la variante rs9939609 de <i>FTO</i> con obesidad en ambos sexos (OR: 1.5, CI: 1.16-1.99, p = 0.01), siendo mayor en mujeres (OR: 4.4, CI: 1.4-14.1, p = 0.05)	Saldaña et al. 2016 (65)

Abreviaturas: OR, odds ratio, IC, intervalo de confianza. Definición de obesidad: IMC >2DE (en niños) e IMC >30kg/m² (adultos).

Población vulnerable

De la misma manera que la baja calidad de la dieta y la genética son precursores tempranos de la aparición de factores de riesgo cardiometabólico, existen ciertas condiciones sociales que contribuyen a que las personas residentes de áreas económicamente desfavorecidas presenten de manera más frecuente ECM. Najman et al. (66) al evaluar el efecto de la pobreza sobre el riesgo cardiometabólico concluyó que la precariedad económica desde las primeras etapas de la vida se ha asociado con mayor riesgo cardiometabólico, y es un efecto que persiste durante décadas.

Chimalhuacán

El municipio de Chimalhuacán se encuentra ubicado en la zona oriente del Estado de México (**Fig. 4**). Es uno de los municipios con mayor concentración de pobreza del estado. Según datos de la CONEVAL el 68.9% de la población vive en situación de pobreza, de los cuales 25.5% tienen carencia por acceso a la alimentación (29).



Figura 4. Zona geográfica del municipio de Chimalhuacán (67)

Estudios previos realizados en esta población han identificado una frecuencia de síndrome metabólico de 25.4%, tensión arterial elevada del 18.2%, triglicéridos elevados de 97.5% y HDL bajo en el 100% de los niños en edad escolar de Chimalhuacán (68). Adicionalmente fueron identificadas concentraciones elevadas de leptina e insulina en niños que viven con desnutrición y/o obesidad (69). Estos resultados sugieren una elevada frecuencia de factores de riesgo cardiometabólico en esta población altamente vulnerable, los cuales, pueden estar relacionados con un genotipo de riesgo. Es necesario corroborar los resultados con una mayor cantidad de muestra y evaluar el efecto de la variante patogénica de FTO en el desarrollo de factores de riesgo cardiometabólico en escolares habitantes del municipio de Chimalhuacán.

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiometabólicas en México son un problema importante de salud pública. Las poblaciones económicamente vulnerables han sido el sector más afectado por estas patologías con alto grado de mortalidad. Las causas de estas enfermedades son variadas, pero tienen en común dos componentes importantes, el genético y el ambiental. Si bien la población general del municipio de Chimalhuacán se considera una población vulnerable a padecer deterioro temprano de la salud debido factores ambientales como el entorno precario de vivienda, el bajo poder adquisitivo y la limitada disponibilidad de alimentos saludables, los niños están especialmente expuestos a que estos factores ambientales y la susceptibilidad genética limiten su crecimiento, desarrollo y calidad de vida. Por esta razón, realizar estudios en niños brinda la oportunidad de conocer su estado metabólico y el efecto de variantes genéticas sobre su estado de salud, de tal manera que se establezcan estrategias para atender y prevenir el desarrollo de alteraciones metabólicas y posteriormente enfermedades como la diabetes y las cardiopatías en la vida adulta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El deterioro temprano de la salud del individuo, en parte, impulsado por la susceptibilidad genética puede llegar a ser mayor en zonas de alta marginación, como lo es el municipio de Chimalhuacán, en el cual la población infantil resulta ser la más afectada debido al efecto directo que las limitaciones nutricionales tienen sobre su crecimiento y desarrollo. Debido a ello es necesario atender a la población infantil mediante evaluaciones antropométricas, bioquímicas, así como estimar la asociación que existe entre la carga genética y el desarrollo de factores de riesgo cardiometabólico en estas poblaciones vulnerables, todo ello para lograr una atención oportuna de la infancia mexicana.

Pregunta de investigación

¿Existe riesgo cardiometabólico en la población escolar de Chimalhuacán; ¿y de ser así, la variante genética rs9939609 de FTO tiene un impacto en el riesgo cardiometabólico?

HIPÓTESIS

La población escolar de Chimalhuacán presenta un alto riesgo cardiometabólico, en ella, la variante rs9939609 en el gen *FTO* se asocia con los principales factores de riesgo de las ECM.

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar el estado metabólico y nutricional de escolares del municipio de Chimalhuacán y el impacto de la variante genética rs9939609 del gen *FTO* en el riesgo cardiometabólico de esta población.

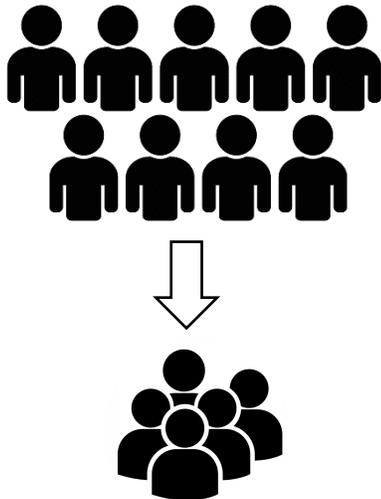
Objetivos específicos

1. Evaluar indicadores somatométricos y bioquímicos asociados a los factores de riesgo cardiometabólico
2. Determinar la capacidad discriminativa del índice cintura-altura en la detección de factores de riesgo cardiometabólico.
3. Identificar la asociación entre la variante rs9939609 del gen *FTO* en cada uno de los factores de riesgo cardiometabólico.
4. Evaluar la ingesta dietética y las deficiencias nutricionales de la población de estudio.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Estudio transversal, observacional de casos y controles.



Etapa 1

Descripción de la población

Análisis de datos somatométricos, bioquímicos y nutricionales

Identificación de riesgo cardiometabólico por ICA

Etapa 2

Extracción de ADN de muestras de sangre total

Genotipificación

Análisis de asociación entre la variante rs9939609 de *FTO* y los factores de riesgo cardiometabólico

Figura 5. Secuencia general de trabajo

Criterios de inclusión

- Edad de 8 a 13 años
- Escolares residentes del municipio de Chimalhuacán
- Contar con registro de mediciones somatométricas y bioquímicas.
- Contar con la carta de consentimiento informado firmada por padres o tutores
- Contar con carta de asentimiento firmada por el participante
- Muestras de sangre total que cumplan con los requerimientos de integridad y pureza para genotipificación.

Criterios de exclusión.

- Escolares cuya muestra de sangre total no estuviera disponible para la genotipificación
- Muestras que no hayan cumplido con los requisitos de pureza e integridad del ADN para la genotipificación
- Escolares que hayan tenido efectos gastrointestinales adversos durante la intervención

Descripción del plan de trabajo

Este estudio fue realizado en dos etapas, las cuales son detalladas a continuación.

Etapa 1

En esta etapa se realizó el análisis de los datos somatométricos (talla, peso, IMC, circunferencia de cintura e Índice cintura-altura), datos bioquímicos (química sanguínea, perfil de lípidos e índice metabólico) y datos dietéticos (consumo de alimentos por recordatorio de 24hrs) de escolares de entre 8 y 13 años provenientes de 9 escuelas primarias del municipio de Chimalhuacán en el periodo 2010-2016. Los datos fueron obtenidos previa autorización del Comité de Ética, Investigación y Bioseguridad del Hospital Juárez de México con folio HJM 014/21-1 (ANEXO 1) y la obtención de permisos de las entidades educativas y el gobierno municipal. Los padres o tutores de cada uno de los participantes firmaron cartas de consentimiento informado (ANEXO 2) y el grupo de escolares firmó carta de asentimiento informado (ANEXO 3). Los datos generales de los participantes fueron registrados en el ANEXO 4.

Criterios de valoración de riesgo cardiometabólico

Tabla 2. Puntos de corte de los factores de riesgo cardiometabólico

Factores de riesgo cardiometabólico	Punto de corte	Referencia
Exceso de peso (Zscore)	> 1	OMS
Obesidad central (percentil de cintura)	≥ 75	De Ferranti
Riesgo cardiometabólico (ICA)	≥ 0.5	Marrodán et al.
Hipertrigliceridemia (TG mg/dL)	≥ 100	De Ferranti
Hipoalfalipoproteinemia (c-HDL mg/dL)	< 40	IDF
Hipercolesterolemia (CT mg/dL)	≥ 110	NCEP
Hipercolesterolemia (c-LDL mg/dL)	>170	NCEP
Presión arterial sistólica elevada (percentil PAS)	> 90 para edad, sexo y talla	De Ferranti
Resistencia a la insulina (índice metabólico)	≥ 7.0	Roitberg, et al.

Abreviaciones: TG, Triglicéridos, CT, colesterol total, c-HDL, Lipoproteína de alta densidad, c-LDL, lipoproteína de baja densidad, IDF, International Diabetes Federation, NCEP, National Cholesterol Education Program.

Análisis nutricional general de la población de estudio

Se evaluó el consumo diario de energía y nutrimentos de la población de escolares de Chimalhuacán reportado a través de un recordatorio de 24 horas (ANEXO 5). El recordatorio fue basado en el instrumento R24hr usado en la Encuesta de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012). La estimación del consumo de nutrimentos y energía fue determinada usando el software *Nutrimind*[®], y se calculó el total de energía consumida en kilocalorías, porcentaje de macronutrimentos, ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados con su respectivo gramaje por día. Además, se determinó el consumo de vitaminas y minerales utilizando los puntos de corte de nutrimentos establecidos para la población mexicana (**Tabla 3**).

Tabla 3. Puntos de corte de los nutrimentos para población mexicana

Macronutrimentos	Punto de corte		Referencia
	Niños	Niñas	
Energía (kcal)	1433 – 1910	1340 – 1659	Bourges y colaboradores, 2008-2018
Proteínas (g/kg/día)	1.0		
Hidratos de Carbono (g/día)	130		
Fibra (g/día)	22		
Azúcar (%)	<10		
Lípidos (%)	25-30		
Ácidos grasos saturados (%)	< 7		
Ácidos grasos monoinsaturados (%)	Por diferencia		
Ácidos grasos poliinsaturados (%)	6 – 10		
Micronutrimentos	Punto de corte		
	Niños	Niñas	
Vitamina A (mcg)	580	730	
Vitamina D (mcg)	10		
Vitamina C (mg)	45		
Vitamina E (mg)	11		
Ácido fólico (mcg)	360		
Hierro (mg)	20	16	
Selenio (mcg)	35		
Zinc (mg)	11.6		
Calcio (mg)	1300		
Fósforo (mg)	1250		
Sodio (mg)	2300		FDA

Análisis de la calidad de la dieta

Para medir la calidad de la dieta se han desarrollado herramientas como los índices de calidad nutricional, los cuales tienen la función de asignar una puntuación que permite evaluar patrones dietéticos basados en estándares conocidos de una dieta saludable. Dentro de estos índices se encuentra el índice de alimentación saludable o HEI por sus siglas en inglés, creado por el centro de Nutrición y Promoción del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA), el cual considera puntos de corte específicos para evaluar la calidad de la dieta de la población (ANEXO 6). Este índice fue adecuado al Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes (SMAE) para estimar el aporte nutrimental de los patrones de consumo de la población de estudio (70).

Etapa 2

Selección de la variable patogénica de estudio

- Asociados con exceso de peso
- Asociados con obesidad abdominal
- Que las variantes tuvieran una frecuencia superior al 5% en población México-Americana

Preparación de las muestras para genotipificación

La extracción de ADN se realizó por el método de Miller et al. (71), técnica detallada en el ANEXO 7, el cual implica la precipitación del ADN por deshidratación con una solución de NaCl saturado. El ADN extraído se cuantificó espectrométricamente. Las muestras que cumplieron con un puntaje de pureza >1.6 de la relación de absorbancia a 260/280 nm fueron incluidas para el siguiente control de calidad con el corrimiento electroforético, para la evaluación de la integridad de las muestras, que se realizó en geles de agarosa al 1% teñidos con bromuro de etidio (ANEXO 8). Sólo las muestras que cumplieran con la integridad de las bandas fueron incluidas para la genotipificación.

Genotipificación por Reacción en Cadena de Polimerasa en Tiempo Real

En cada muestra se preparó una reacción estándar de PCR. Se amplificó el SNP rs9939609 gen *FTO*, mediante PCR tiempo real con sondas *TaqMan*® assay y el termociclador Vii7 Real-time de Applied Biosystems, CA. Las condiciones de los ensayos se describen en el ANEXO 9 y 10.

Operacionalización de variables

Tabla 4. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Sexo	Característica fenotípica del sujeto	Cualitativa nominal dicotómica	1=Masculino 2=Femenino
Edad	Edad como intervalo importante que define la etapa preadolescente iniciando a los 6 hasta los 13 años	Cuantitativa discreta	Edad en años cumplidos
Talla	Estatura o longitud del cuerpo, medible desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza	Cuantitativa continua	Talla en metros al momento del estudio
Peso	Volumen del cuerpo expresado en kilogramos	Cuantitativa continua	Peso al momento del estudio Expresada en kilogramos
Escala de Tanner	Describe los cambios físicos que se observan en genitales, pecho y vello púbico, a lo largo de la pubertad en ambos sexos.	Cualitativa ordinal	Características de los sujetos al momento de estudio 1=Estadio I 2= Estadio II 3= Estadio III 4= Estadio IV 5= Estadio V
Factores de riesgo cardiometabólico	Conjunto de alteraciones fisiológicas que aumentan la probabilidad de que una persona desarrolle enfermedad cardiaca o diabetes tipo 2	Cualitativa ordinal	Z-score IMC/edad 1= Desnutrición ≤ -1 1= Peso Normal -1 a $+1$ 2= Exceso de peso (Sobrepeso $\geq +1$, Obesidad $\geq +2$) *OMS
		Cualitativa ordinal	Índice cintura-altura 1= Normal < 0.5 2= Riesgo cardiometabólico ≥ 0.5 *Marrodán et al.
		Cualitativa ordinal	Percentil de cintura 1= Normal < 75 2= Obesidad central ≥ 75 *De Ferranti
		Cualitativa ordinal	Percentil de presión arterial sistólica (pPAS) 1= Normal < 90 2= Elevada ≥ 90 *De Ferranti
		Cualitativa ordinal	c-HDL 1= Normal > 40 mg/dl 2=Hipoalfalipoproteinemia

			<p>≤ 40 mg/dl</p> <p>*IDF</p> <p>c-LDL</p> <p>1= Normal < 110 mg/dl 2= Elevada ≥ 110 mg/dl</p>
		Cuantitativa ordinal	<p>*NCEP</p> <p>CT</p> <p>1= Normal < 170 mg/dl 2= Elevada ≥ 170 mg/dl</p>
		Cuantitativa ordinal	<p>*NCEP</p> <p>TG</p> <p>1= Normal < 100 mg/dl 2= Elevada ≥ 100 mg/dl</p>
		Cualitativa ordinal	<p>*De Ferranti</p> <p>Índice metabólico</p> <p>1= Normal <7.0 2= Resistencia a la insulina ≥ 7.0</p> <p>*Roitberg, et al.</p>
Variante genética	<i>FTO</i>	Cualitativa ordinal	<p><i>FTO</i> Alpha-Ketoglutarate Dependent Dioxygenase rs9939609</p> <p>1= GG 2= AG/AA</p>

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS versión 25.0 para la estadística descriptiva y para el análisis de correlaciones. Se evaluó la distribución normal de los datos por medio de una prueba de Kolmogorov-Smirnov. Según la distribución de los datos se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas. Las variables cuantitativas se presentan en medias y desviaciones estándar o medianas y cuartiles según su distribución, las variables cualitativas se presentan como frecuencias. Para la comparación entre los datos cualitativos se utilizó la prueba de χ^2 . Se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg de cada una de las variantes genéticas empleando la prueba de χ^2 . El análisis de asociación fenotípica con la variante genética se utilizó la regresión logística múltiple bajo modelo dominante con el uso de edad, sexo, estadio Tanner e IMC como variables fijas.

RESULTADOS

Resultados etapa 1

Descripción de la población de escolares del municipio de Chimalhuacán

En la **Tabla 5** se muestran las características de la población de niños en edad escolar residentes del municipio de Chimalhuacán.

Tabla 5. Características generales de la población (n=1159)

Datos generales		
Sexo		
Femenino		54.4%
Masculino		45.6%
Edad (años)		10 (9, 11)
Tanner	Estadio 1	75.2%
	Estadio 2	16.2%
	Estadio 3	7.7%
	Estadio 4	0.9%
Parámetros clínicos y somatométricos		
Estatura (m)		1.39 (1.34, 1.45)
Peso (kg)		34.0 (29.5, 41.7)
Zscore IMC		0.24 (-0.39, 1.03)
Percentil de circunferencia de cintura		50.0 (25.0, 75.0)
Percentil de presión arterial sistólica		67.0 (42.0, 87.0)
Percentil de presión arterial diastólica		74.0 (55.0, 87.0)
Índice cintura-altura		0.47 (0.43, 0.51)
Parámetros bioquímicos		
Glucosa (mg/dL)		89.0 (84.0, 95.0)
Triglicéridos (mg/dL)		86.0 (65.0, 121.0)
Colesterol Total (mg/dL)		151.0 (134.0, 169.0)
cLDL (mg/dL)		90.0 (75.0, 106.0)
cHDL (mg/dL)		47.0 (39.7, 55.0)
cVLDL (mg/dL)		17.0 (13.0, 24.0)
Ácido úrico (mg/dL)		4.5 (3.8, 5.2)
Urea (mg/dL)		23.6 (19.0, 26.0)
Creatinina (mg/dL)		0.6 (0.5, 0.7)

Proteínas Totales (g/dL)	7.7 (7.5, 8.1)
Albúmina (g/dL)	4.8 (4.6, 5.0)
AST (UI/L)	27.0 (23.0, 31.0)
ALT (UI/L)	17.0 (13.0, 20.0)
Índice metabólico	3.58 (2.08, 6.45)

Los datos son representados en porcentajes, media \pm desviación estándar y mediana (Q1, Q3). Abreviaciones: IMC, índice de masa corporal; T/E, talla/edad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; cVLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa.

Se analizaron los datos somatométricos y bioquímicos de un total de 1159 individuos procedentes de 9 escuelas de educación primaria pertenecientes al municipio de Chimalhuacán, Estado de México. Un total de 75% se clasificaron en el nivel 1 de la escala de Tanner periodo conocido como prepuberal.

Se detectó no hay diferencia estadísticamente significativa entre la distribución por sexo de los participantes ($p=0.32$). Lo que indica que hay una distribución heterogénea de los datos.

Frecuencia de factores de riesgo cardiometabólico

La presencia de factores de riesgo cardiometabólico (**Tabla 6**) se determinó mediante diversos criterios establecidos para población infantil según de Ferranti, International Diabetes Federation (IDF) y National Cholesterol Education Program (NCEP). Tomando en cuenta puntos de corte clínicos que tuvieran mayor sensibilidad, se estableció la existencia de riesgo cardiometabólico (ICA 34.3%), así como una alta frecuencia de obesidad central (39.1%), hipertrigliceridemia (39.5%), exceso de peso (26%), hipoalfalipoproteinemia (25.8%) y presión arterial elevada (20.9%) en la población infantil de Chimalhuacán.

Tabla 6. Frecuencia de indicadores antropométricos y metabólicos relacionados con el riesgo cardiometabólico en la población de escolares de Chimalhuacán (n=1159).

Indicadores clínicos y somatométricos	%
Riesgo cardiometabólico (ICA \geq 0.5)	34.3
Exceso de peso (Zscore IMC > 1)	26.0
Obesidad central (Cintura \geq p75)	39.1
Presión arterial sistólica elevada (PAS \geq p90)	20.9
Indicadores metabólicos	%
Hipertrigliceridemia (TG \geq 100 mg/dL)	39.5
Hipoalfalipoproteinemia (c-HDL < 40 mg/dL)	25.8
Hipercolesterolemia (CT \geq 170 mg/dL)	24.5
Hipercolesterolemia (c-LDL \geq 110 mg/dL)	16.3
Resistencia a la insulina (IM \geq 7.0)	20.7

Los datos son representados en porcentajes. Abreviaciones: ICA, índice cintura-altura; IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; TG, triglicéridos; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; CT, colesterol total, IM, índice metabólico.

Tomando en cuenta al índice cintura-altura como indicador de riesgo cardiometabólico, en la **Tabla 7** se presenta la capacidad discriminativa de este indicador en la detección de alteraciones metabólicas propias del riesgo cardiometabólico en los escolares de Chimalhuacán.

Tabla 7. Capacidad de detección de factores de riesgo cardiometabólico del índice cintura-altura (n=1159).

n= 1159		(ICA <0.5) n=761	(ICA >0.5) n=398
Factores de riesgo cardiometabólico	Puntos de corte	%	%
Exceso de peso	Zscore IMC > 1	6.6	63.1*
Presión arterial sistólica elevada	PAS ≥ p90	17.2	27.9
Hipertrigliceridemia	TG ≥ 100 mg/dL	29.0	59.5*
Hipoalfalipoproteinemia	c-HDL < 40 mg/dL	19.6	37.7*
Hipercolesterolemia	CT ≥ 170 mg/dL	19.1	34.9*
Hiperlipidemia	c-LDL ≥ 110 mg/dL	12.0	24.6*
Resistencia a la insulina	IM ≥ 7.0	13.4	34.7*

Estadístico de prueba: χ^2 . Los datos se presentan como porcentajes. *p < 0.05. Abreviaciones: ICA, índice cintura-altura; IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; TG, triglicéridos; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; CT, colesterol total, IM, índice metabólico.

Respecto a las alteraciones metabólicas con base a la presencia de riesgo cardiometabólico (ICA>0.5) que se muestran en la (**Tabla 7**), se observan diferencias estadísticamente significativas en los siguientes factores de riesgo cardiometabólico: exceso de peso ($p=1 \times 10^{-4}$), hipertrigliceridemia ($p=1 \times 10^{-5}$), hipoalfalipoproteinemia ($p=0.005$), hipercolesterolemia ($p=0.011$) hiperlipoproteinemia ($p=0.021$) y resistencia a la insulina ($p=4.2 \times 10^{-4}$), por último es importante señalar que la presión arterial sistólica elevada es la única variable que no es estadísticamente significativa bajo esta estratificación.

Los resultados muestran que todos los factores analizados como de riesgo cardiometabólico tienen porcentajes significativamente superiores en los niños clasificados como en riesgo comparados con los porcentajes de los niños clasificados sin riesgo cardiometabólico. No hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución de los grupos por edad y sexo.

Los resultados muestran que todos los factores analizados como de riesgo cardiometabólico tienen porcentajes significativamente superiores en los niños clasificados como en riesgo comparados con los porcentajes de los niños clasificados sin riesgo

cardiometabólico. No hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución de los grupos por edad y sexo.

Análisis nutricional

Cerca de la mitad de los escolares del municipio de Chimalhuacán (43.3%) tienen un consumo deficiente de energía (**Fig. 6**), sin embargo, en el análisis de macronutrientes, se destaca el alto consumo de hidratos de carbono (HCO) simples (38.3%) y lípidos (58.2%), en especial grasas saturadas (43.8%) y la baja ingesta de nutrientes cardioprotectores como la fibra (82.8%) y los ácidos grasos poliinsaturados (94.5%). De manera similar se apreciaron graves deficiencias de micronutrientes (**Fig. 7**).

Los resultados muestran que la dieta del 100% de los niños estudiados no cumple con la ingesta diaria recomendada de vitamina E y vitamina D, los cuales son nutrientes esenciales en la estabilización de las membranas celulares, protección contra daño oxidativo, regulación de la homeostasis del calcio y de la acción de células inmunológicas. Esta ingesta insuficiente aumenta la predisposición a enfermedades transmisibles y no transmisibles. También se identificó la deficiencia en la dieta de zinc (96.5%), calcio (95%), hierro (86.1%), vitamina A (77.1%) y vitamina C (59.7%), factores que pueden contribuir al deterioro de la salud del individuo a lo largo de su vida.

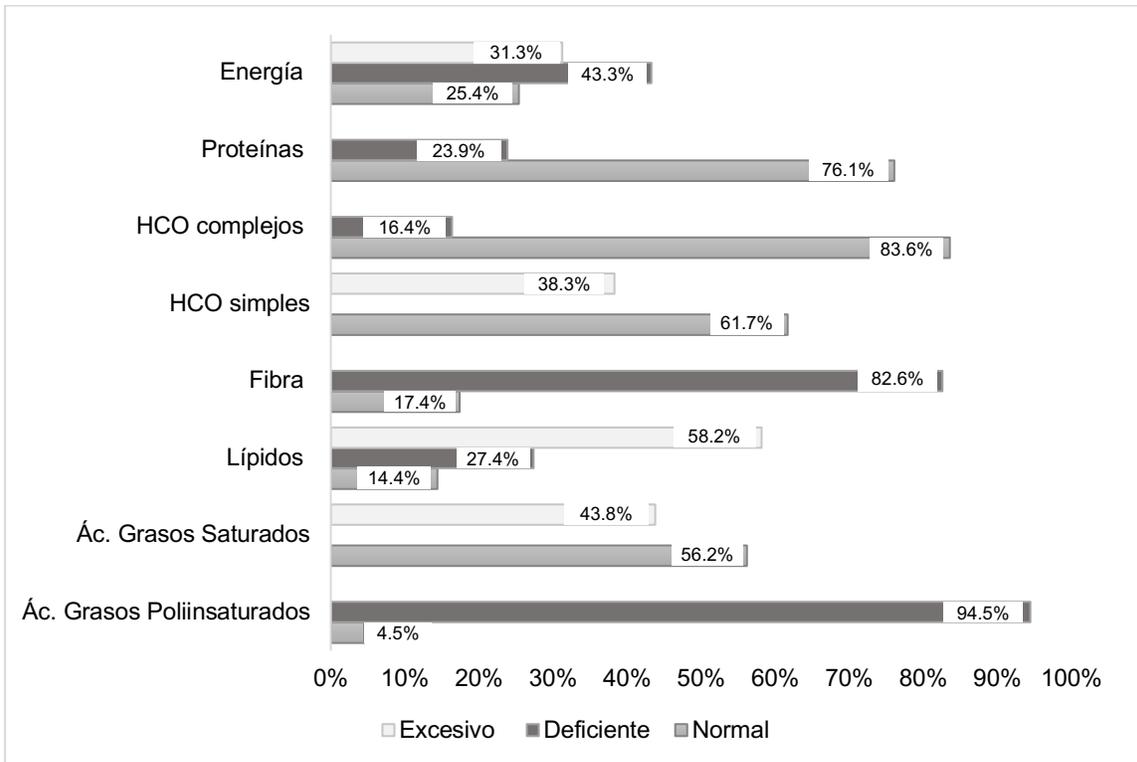


Figura 6. Evaluación del consumo de macronutrientes en escolares de Chimalhuacán

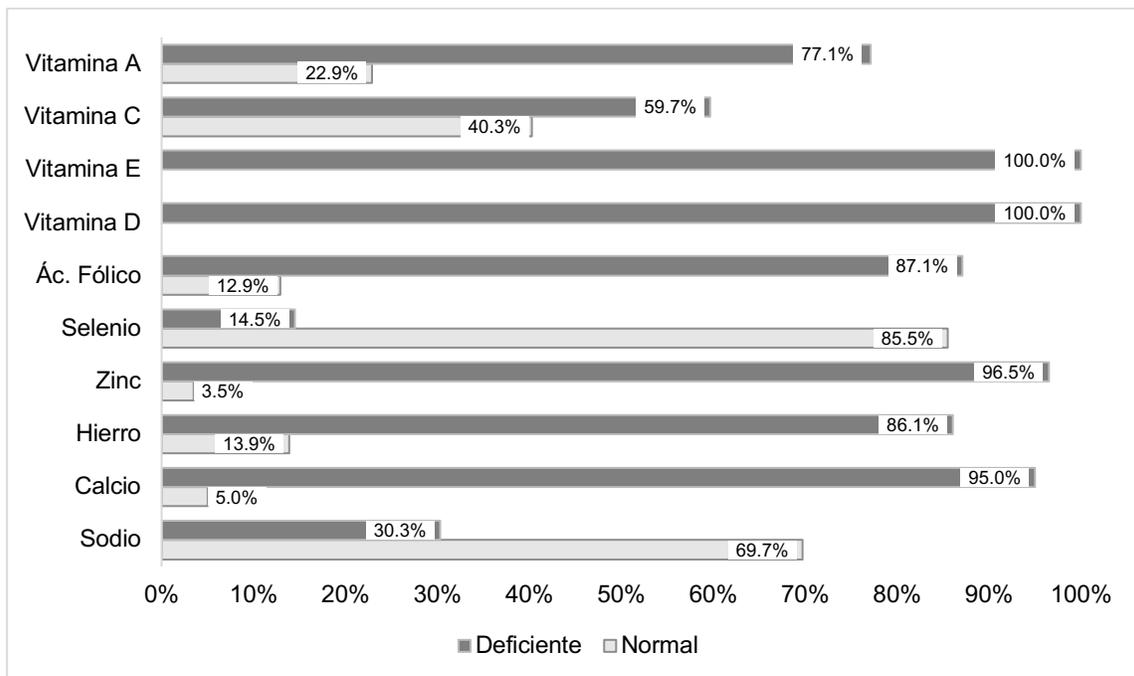


Figura 7. Evaluación del consumo de micronutrientes en escolares de Chimalhuacán

Los resultados del análisis de la calidad de la dieta por medio del HEI se muestran a continuación (**Fig. 8**). El consumo de granos refinados, sodio, azúcares añadidos y grasas saturadas fue el más preponderante, mientras que el consumo de verduras, frutas y proteínas animales era casi nulo. El puntaje HEI medio de la población fue de 55.5 ± 7.09 , indicando que la alimentación requiere cambios para que pueda llegar a ser de calidad. Es importante destacar que ninguno de los participantes del estudio (1159 niños) alcanzó el puntaje requerido (>80) de una dieta adecuada.



Figura 8. Gráfico radial para comparación de múltiples componentes nutricionales

Resultados etapa 2

Frecuencias alélicas y genotípicas en la población de estudio

En la **Tabla 8** se muestran las frecuencias alélicas y genotípicas de la población en estudio. Para esta parte del estudio se eligieron 666 muestras que cumplieran con los requisitos necesarios para la genotipificación. Se identificó el genotipo TT en 465 muestras (70%), TA en 187 muestras (28%) y AA en 14 muestras (2%). La frecuencia del alelo de riesgo (A) fue de 16%.

Tabla 8. Frecuencias alélicas y genotípicas de la población de escolares de Chimalhuacán n=666.

Gen	SNP	Alelo	n	Frecuencia	Genotipo	n	Frecuencia	Equilibrio de Hardy-Weinberg p>0.05
FTO	rs9939609	T	1117	0.838	TT	465	0.698	0.337
		A	215	0.161	TA	187	0.281	

Estadístico de prueba: Chi2.

Comparación de frecuencias alélicas y genotípicas de la población

Se realizó una comparación de la frecuencia del alelo de riesgo en los escolares de este estudio, con los datos obtenidos de la base “gnomAD” de las poblaciones americanas, europeas y africanas (**Tabla 9**), encontrándose una menor frecuencia del alelo de riesgo en la población en estudio que la reportada en la base gnomAD para las poblaciones comparadas ($p<0.05$).

Tabla 9. Frecuencias alélicas entre poblaciones.

Gen	SNP	Alelo riesgo	Niños escolares de Chimalhuacán	Americanos	Europeos	Africanos
FTO	rs9939609	A	T= 0.838 A= 0.161	T= 0.682 A= 0.318*	T= 0.592 A= 0.407*	T= 0.522 A= 0.478*

Estadístico de prueba: Chi2. Los datos se presentan como porcentajes.

Asociación entre los componentes del riesgo cardiometabólico y el genotipo rs9939609 en la población de estudio

Se evaluó el efecto del genotipo sobre cada uno de los componentes del riesgo cardiometabólico en los escolares, usando el modelo dominante (**Tabla 10**). Se observó una asociación positiva significativa entre rs9939609 y el aumento del IMC (exceso de peso) en un modelo dominante (OR=1.470, IC: 1.023 – 2.112, $p= 0.037$), de la misma manera fue identificada una asociación positiva significativa con la presión arterial (OR=1.737, IC: 1.183– 2.550, $p= 0.005$).

Tabla 10. Asociación de la variante rs9939609 del gen *FTO* con el riesgo cardiometabólico y componentes en la población. n=666

Variante	Riesgo cardiometabólico (ICA ≥ 0.5)	Obesidad (Z-IMC ≥ 2)	Hipertrigliceridemia (Tg ≥ 100 mg/dL)	Hipoalfalipoproteinemia (HDL < 40 mg/dL)	Presión arterial sistólica elevada (pPAS ≥ 90)
rs9939609 <i>FTO</i>	1.203 (0.857 – 1.688) <i>P= 0.287</i>	1.470 (1.023 – 2.112) <i>P= 0.037</i>	1.108 (0.792 – 1.551) <i>P= 0.548</i>	0.845 (0.572 – 1.249) <i>P= 0.399</i>	1.737 (1.183– 2.550) <i>P= 0.005</i>

Estadísticos de prueba: Regresión logística múltiple ajustada por edad, sexo e IMC, bajo el modelo de herencia dominante. p valor ≤ 0.05 fue considerado significativo.

Abreviaciones: ICA, índice cintura-altura; IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; TG, triglicéridos; c-HDL, lipoproteína de alta densidad

DISCUSIÓN

En la primera etapa de este estudio se examinó la existencia del riesgo cardiometabólico de los niños de edad escolar de una población económicamente vulnerable, el municipio de Chimalhuacán. Un total de 1159 niños fueron analizados (**Tabla 5**), la mayoría tenían una edad entre 9 a 11 años, 75.2% de ellos se encontraban en el periodo inicial (Tanner 1) del desarrollo sexual según los criterios de Tanner. Esta homogeneidad de la mayor parte de los participantes disminuye el impacto que tienen los cambios hormonales propios de la pubertad, los cuales según Low et al. (72) a medida que aumentan, están asociados con mayor riesgo de presentar factores de riesgo cardiometabólicos como hipertrigliceridemia (Tanner 2) y resistencia a la insulina (Tanner 3) debido a que las hormonas sexuales desempeñan un papel muy importante en la acumulación, metabolismo y distribución del tejido adiposo.

Respondiendo a la pregunta de investigación observamos que la frecuencia de riesgo cardiometabólico según el ICA (**Tabla 6**) fue de 34.3%. Una frecuencia similar fue reportada en el estudio de Valle et al. (73) donde 39% de niños de entre 6 y 12 años tuvieron un ICA mayor a 0.5, sin embargo, es importante denotar que, en el estudio de niños residentes del estado de Sonora, la frecuencia de obesidad fue de 52%, que es estadísticamente significativa con respecto al 8% de obesidad que se encontró en Chimalhuacán ($p < 0.001$). Estos resultados muestran que en la población de Chimalhuacán la obesidad no es el factor clave para el desarrollo de alteraciones cardiometabólicas.

Por otro lado, los resultados (**Tabla 7**) muestran que un ICA mayor a 0.5 logra englobar la frecuencia más alta de alteraciones metabólicas, entre ellas el exceso de peso, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y resistencia a la insulina, con excepción de la presión arterial elevada. Por lo que es importante realizar otros estudios donde se encuentre un punto de corte del ICA que abarque a los niños con mayor cantidad de factores de riesgo cardiometabólico.

La elevada prevalencia de ECM en todo el mundo ha llevado a la búsqueda de alternativas para medir y predecir el riesgo cardiometabólico en etapas tempranas de la vida que no requieran de muchos recursos materiales y económicos, es por ellos que el ICA es una herramienta no invasiva, fácil de aplicar, que ha demostrado capacidad discriminativa de

los principales factores de riesgo cardiometabólico. Así lo han demostrado el estudio de Aguilar-Morales et al. (74) donde el punto de corte de 0.5 del ICA funcionó en la predicción de factores de riesgo lipídico-cardiometabólico en niños mexicanos de edad escolar, demostrando tener un valor predictivo superior al percentil de cintura ($pC >90$) y la IMC (Z-score de IMC >1) al detectar el aumento de las c-LDL, sin embargo, debe notarse que con un $ICA \geq 0.5$, en ese estudio el 82% de los 125 niños estudiados tenía exceso de peso, por lo que sería importante replicar si en una población homogénea este resultado se confirma. En este trabajo de los 398 niños con $ICA \geq 0.5$ se encontró una mayor frecuencia de hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteínemia, hipercolesterolemia e hiperlipidemia con frecuencias de 59.5%, 37.7%, 34.9% y 24.6% respectivamente, es importante señalar que solo el 61% de estos niños tenía exceso de peso.

En esta población los factores de riesgo cardiometabólico más frecuentes (**Tabla 6**) fueron la hipertrigliceridemia (39.5%), la obesidad central (39.1%) y el exceso de peso (26%). Como se puede observar la obesidad abdominal y la hipertrigliceridemia son más frecuentes que el exceso de peso, sin embargo, se ha observado que en la infancia los cambios metabólicos pueden presentarse sin exceso de peso, como lo demostró Mokha et al. (75) en su estudio realizado en niños americanos de 4 a 8 años, donde los niveles de triglicéridos, c-LDL, c-HDL e insulina fueron mayores en niños con peso normal pero con obesidad abdominal, contrario a lo observado en niños con exceso de peso sin obesidad abdominal (75). Demostrando la importancia de la localización del tejido adiposo, así como la implementación de indicadores como el ICA que toman en cuenta la distribución de la grasa abdominal, no solo el IMC.

La obesidad en general puede tener un efecto causal y desfavorable sobre el perfil de lípidos desde la infancia. Los resultados de esta investigación (**Tabla 6**) muestran la existencia de alto riesgo aterogénico en la población debido a sus niveles bajos de c-HDL (25.8%) y elevados de CT (24.5%) y c-LDL (16.3%). Además, se ha descrito que la obesidad es el principal factor de riesgo relacionado con el desarrollo de aterosclerosis y ECM (76). En un estudio realizado en 29,810 estudiantes de 6 a 14 años, encontraron asociación entre hipertensión con sobrepeso y obesidad 1.62 (1.45-1.80) y 3.09 (2.82-3.38), respectivamente, ajustado por sexo y edad, sin embargo, es importante señalar que en ese trabajo solo 9.91% de los estudiantes presentaron hipertensión ($pPAS$ o $pPAD >95$) con una frecuencia de exceso de peso de 43.4% (19.9% sobrepeso y 23.5% obesidad) en la

población de estudio (77). En el caso de nuestro estudio en Chimalhuacán, llama la atención que el 19.3% de los niños tenían pPAS o pPAD>95 con una frecuencia de exceso de peso de 25.9% (17.9% sobrepeso y 8% obesidad), igualmente es importante señalar que el 4.8% de los niños tenían ambas presiones por encima del percentil 95. Los resultados denotan la importancia de evaluar el componente genético que los hace más susceptibles a esta condición aún sin la presencia de exceso de peso.

En el presente estudio, la frecuencia de presión arterial sistólica elevada (20.9%) fue superior a la reportada por Rodríguez et al. (78) en niños de 6 a 10 años de escuelas de Durango y San Luis Potosí (8.4%), con una clara diferencia estadísticamente significativa ($p=0.009$), además, Gómez et al. (79) reportan una frecuencia de 30% en niños del estado de Durango de 9 y 12 años, aunque es mayor a la frecuencia de presión arterial sistólica elevada encontrada en ese trabajo, no llega a ser estadísticamente significativa ($p=0.14$). La elevada frecuencia de niños con presión arterial sistólica elevada podría estar relacionada con la presencia de obesidad central y exceso de peso en la población infantil, sin embargo, existen otros factores ambientales y genéticos involucrados en el desarrollo de esta patología.

Como se mencionó anteriormente la frecuencia de niños con exceso de peso (**Tabla 6**) en este estudio (26%) fue menor a la reportada en la última Encuesta Nacional de Salud y nutrición de México (37.4%), sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0.094$). Es importante señalar que, aunque la frecuencia de obesidad es menor, los niños presentan diversos factores de riesgo cardiometabólico, indicando que es necesario evaluar los factores genéticos que pudieran jugar un papel clave en el desarrollo de estas patologías.

Al analizar el aporte nutricional diario de los participantes del estudio, así como la calidad de su dieta los hallazgos fueron sobresalientes. Se encontró que un 100% de la población no cumplía con la ingesta diaria recomendada de vitamina D (10 μg) y vitamina E (11 mg). Por un lado, la síntesis endógena de vitamina D por medio de la exposición solar puede atenuar los efectos perjudiciales de la ingesta deficiente, sin embargo, si existe algún impedimento biológico para mantener las concentraciones adecuadas de vitamina D en sangre la deficiencia de este nutrimento, se incrementa la probabilidad de riesgo cardiometabólico. Estudios han reportado una relación inversa entre las concentraciones

vitamina D y los niveles de lípidos (80) y glucosa (81) en sangre, así como una fuerte asociación (OR:2.23, $p<0.05$) con la presencia de obesidad en niños mexicanos de edad escolar (82). Los estudios en vitamina E son muy limitados en población infantil, sin embargo, en adultos se ha demostrado que la suplementación de vitamina E puede ser cardioprotectora disminuyendo la presión arterial ($p<0.02$) según hallazgos de Farajbakhsh et al. (83) tener un rol importante en la regulación del estrés oxidativo y las reacciones inflamatorias que se llevan a cabo en el tejido adiposo a causa de su expansión (84).

La frecuencia de la deficiencia de vitamina D se presentó en el cien por ciento de los niños evaluados, la última ENSANUT que evalúa la deficiencia de vitamina D es la de 2018-2019, que reporta una deficiencia de 17.2% en la población infantil mexicana (85), la cual es estadísticamente significativa con respecto a los resultados de este estudio. La vitamina D se obtiene principalmente de los alimentos ricos en omega-3 como pescados, salmón, atún, huevo, leche entre otros, por lo que la enorme carencia de consumo de estos alimentos se ve reflejada en este estudio, resultado de las condiciones de pobreza y marginación de esta población.

También se identificaron graves deficiencias dietéticas de micronutrientes (**Fig. 7**) como la vitamina C (59.7%), vitamina A (77.1%), hierro (86.1%), ácido fólico (87.1%), zinc (96.5%) y calcio (95%). Las deficiencias nutricionales de esta población son notablemente mayores a las reportadas en la ENSANUT 2018-19 donde 5.1% de los escolares tenían deficiencia de hierro, 4.8% de ácido fólico (86). Estas deficiencias pueden explicarse por la baja calidad de la dieta de la población mexicana, la cual es aún más precaria en regiones de alto grado de marginación y pobreza donde el consumo de alimentos saludables como las frutas, verduras, alimentos saludables de origen animal y cereales integrales es sustituido por el consumo de bebidas azucaradas, alimentos altamente procesados, cereales refinados y grasas saturadas.

Estos patrones alimentarios poco saludables en este estudio son demostrados por medio del índice de calidad de la dieta (**Fig. 8**), por medio del cual se identificó que el consumo de granos refinados, sodio, azúcares añadidos y grasas saturadas fue el más preponderante, mientras que el consumo de verduras, frutas y proteínas animales era casi nulo. Hallazgos respaldados por el análisis nutricional del recordatorio de 24 horas (**Fig. 6**) donde la población de escolares de Chimalhuacán tuvo un consumo deficiente de fibra (82.8%) y

ácidos grasos poliinsaturados (94.5%), nutrimentos conocidos por su propiedad cardioprotectora. Mientras que mostraron un consumo excesivo de azúcares simples (38.3%) y grasas saturadas (43.8%). Existe evidencia de que el consumo de bebidas azucaradas está estrechamente vinculado con la ganancia de peso, el aumento del riesgo de tener diabetes tipo 2 (87) y enfermedad coronaria (88) tanto en niños como en adultos.

En conjunto, los resultados del presente estudio ponen de manifiesto que la población infantil en edad escolar del municipio de Chimalhuacán se encuentra en grave riesgo de desarrollar tempranamente enfermedades complejas como diabetes y cardiopatías. Estas condiciones complican la vida de la población, no solo por reducir la expectativa de vida, sino que además implican un agravamiento de la pobreza por la incapacidad laboral de la población joven de la región.

En los resultados se observó una frecuencia elevada obesidad central y exceso de peso, componentes estrechamente vinculados con ECM. Así mismo, se evaluó si la variante genética rs9939609 del gen *FTO*, comúnmente relacionada con la obesidad, estaba asociada, no solo con el exceso de peso, sino también con algún otro factor de riesgo cardiometabólico en la población de estudio con el fin de desentrañar los orígenes del complejo y desafiante conjunto de fenotipos de las ECM.

Tras la genotipificación de la variante del riesgo del gen *FTO* en los niños de Chimalhuacán (n=1159) se obtuvo una frecuencia de 16% del alelo de riesgo (A) de la variante rs9939609 (**Tabla 8**), encontrándose similar a la reportada (17%) en niños de 8 a 13 años (n=580) del estado de Querétaro (62) y levemente inferior (20.3%) a la observada en niños de la misma edad (n= 636) provenientes de diferentes partes del centro de México (64). Estas frecuencias son menores a las observadas (**Tabla 9**) en poblaciones caucásicas y afroamericanas (>30%), pero según lo reportado en población mexicana, la frecuencia del alelo de riesgo en este estudio estaba en el intervalo esperado.

Como se mencionó anteriormente, el gen *FTO* se ha visto implicado con la susceptibilidad a desarrollar sobrepeso u obesidad en niños, siendo reafirmado por los resultados del presente estudio, al observarse asociación positiva significativa (OR:1.470, p= 0.037) entre la presencia de rs9939609 del gen *FTO* y el aumento del IMC (exceso de peso) en un modelo dominante (**Tabla 10**). Un metaanálisis realizado por Liu et al. (89) mostró valores

similares (OR:1.35, $p < 0.001$) a los obtenidos en este estudio en niños. Dado que el exceso de peso está asociado con un mayor riesgo de ECM, el mismo autor se dio la tarea de realizar un nuevo metaanálisis para identificar la asociación del gen *FTO* con ECM obteniendo una asociación significativa (OR:1.16, $p = 0.003$), asociación que fue independiente del IMC. Los resultados de este estudio, en cambio, no mostraron asociación con el riesgo cardiometabólico medido por el ICA, no obstante, si fue identificada una asociación positiva con la presión arterial sistólica (OR:1.737, $p = 0.005$). Este estudio exhibe una asociación significativa en portadores con una sola copia del alelo de riesgo (**Tabla 10**). Análisis que se realizó excluyendo el efecto mediador de la edad, el sexo y la adiposidad (IMC).

Un estudio realizado por García et al. (62) identificó que los portadores de la variante de riesgo rs9939609 de *FTO*, presentan mayor percentil de presión arterial sistólica ($p = 0.0015$) con respecto a los no portadores. Estos resultados son comparables a los obtenidos en este estudio donde se identificó una asociación significativa entre la elevación de la presión arterial en niños portadores de la variante de riesgo de *FTO* ($p = 0.005$). El mecanismo de acción por los cuales *FTO* puede tener un impacto en la regulación de la presión arterial, aún no son claros. Se sugiere que *FTO* tiene influencia en la modulación sináptica del tono vasomotor, este mecanismo puede que contribuya al aumento de la presión arterial.

La presente investigación, constituye el primer estudio que reporta una asociación entre la variante genética rs9939609 de *FTO* con presión arterial sistólica elevada.

CONCLUSIONES

Los resultados fortalecen la evidencia de que gen *FTO* está asociado con obesidad y a presión arterial sistólica elevada en la población infantil de Chimalhuacán.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camhi SM, Katzmarzyk PT. Tracking of cardiometabolic risk factor clustering from childhood to adulthood. *Int J Pediatr Obes.* 2010 Apr;5(2):122–9.
2. Collaborators G 2017 D. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019 May;393(10184):1958–72.
3. Kerr JA, Liu RS, Gasser CE, Mensah FK, Burgner D, Lycett K, et al. Diet quality trajectories and cardiovascular phenotypes/metabolic syndrome risk by 11-12 years. *Int J Obes (Lond).* 2021 Jul;45(7):1392–403.
4. Jermendy G, Horváth T, Littvay L, Steinbach R, Jermendy AL, Tárnoki AD, et al. Effect of genetic and environmental influences on cardiometabolic risk factors: a twin study. *Cardiovasc Diabetol.* 2011 Nov; 10:96.
5. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, Gaona-Pineda EB LPE, Martínez-Barnetche J, Alpuche-Arana C RDJ. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2022; pp 265-320.
6. Franco Paredes, K., Díaz Reséndiz, F., & Bautista Díaz ML. Estatus de peso, conductas alimentarias de riesgo e insatisfacción corporal en mujeres adolescentes y jóvenes. *Archivos de Medicina.* 2019;19(2).
7. Bolaños-Ríos, P., & Jáuregui-Lobera I. Sobre peso y obesidad en los trastornos de la conducta alimentaria. *Revista Española de Nutrición Comunitaria.* 2010;16(2):83–9.
8. Calvillo A. El ambiente obesogénico entre el poder legislativo y el ejecutivo: manifiesto por la salud alimentaria. México: El Poder del Consumidor. 2007;
9. Vázquez-Moreno M, Locia-Morales D, Valladares-Salgado A, Sharma T, Perez-Herrera A, Gonzalez-Dzib R, et al. The MC4R p.Ile269Asn mutation confers a high risk for type 2 diabetes in the Mexican population via obesity dependent and independent effects. *Sci Rep.* 2021 Feb;11(1):3097.
10. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022 Feb;23(2):120–33.
11. Chatterjee A, Harris SB, Leiter LA, Fitchett DH, Teoh H, Bhattacharyya OK. Managing cardiometabolic risk in primary care: summary of the 2011 consensus statement. *Can Fam Physician.* 2012 Apr;58(4):389–93, e196-201.
12. Ruilope, L. M., De La Sierra, A., Segura, J., & Garcia-Donaire JA. The meaning of cardiometabolic risk in hypertensive patients. *US Endocrine Disease.* 2007;60–3.
13. Jurgens SJ, Choi SH, Morrill VN, Chaffin M, Pirruccello JP, Halford JL, et al. Analysis of rare genetic variation underlying cardiometabolic diseases and traits among 200,000 individuals in the UK Biobank. *Nat Genet.* 2022 Mar;54(3):240–50.
14. Hilger-Kolb J, Bosle C, Motoc I, Hoffmann K. Associations between dietary factors and obesity-related biomarkers in healthy children and adolescents - a systematic review. *Nutr J.* 2017 Dec;16(1):85.
15. Sachdev HS, Porwal A, Sarna A, Acharya R, Ramesh S, Kapil U, et al. Intraindividual double-burden of anthropometric undernutrition and “metabolic obesity” in Indian children: a paradox that needs action. *Eur J Clin Nutr.* 2021 Aug;75(8):1205–17.
16. Caprio S, Santoro N, Weiss R. Childhood obesity and the associated rise in cardiometabolic complications. *Nat Metab.* 2020 Mar;2(3):223–32.

17. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. Vol. 371, *The New England journal of medicine*. United States; 2014. p. 2237–8.
18. Lechner K, McKenzie AL, Kränkel N, Von Schacky C, Worm N, Nixdorff U, et al. High-Risk Atherosclerosis and Metabolic Phenotype: The Roles of Ectopic Adiposity, Atherogenic Dyslipidemia, and Inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020 May;18(4):176–85.
19. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1307–17.
20. Ajala O, Mold F, Boughton C, Cooke D, Whyte M. Childhood predictors of cardiovascular disease in adulthood. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2017 Sep;18(9):1061–70.
21. Shang X, Li Y, Xu H, Zhang Q, Liu A, Du S, et al. Leading dietary determinants identified using machine learning techniques and a healthy diet score for changes in cardiometabolic risk factors in children: a longitudinal analysis. *Nutr J*. 2020 Sep;19(1):105.
22. OMS. Obesidad. [Internet]. 2017 [citado 2022 Jan 11]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab_1
23. Willyard C. Heritability: The family roots of obesity. *Nature*. 2014 Apr;508(7496):S58-60.
24. Tobisch B, Blatniczky L, Barkai L. Cardiometabolic risk factors and insulin resistance in obese children and adolescents: relation to puberty. *Pediatr Obes*. 2015 Feb;10(1):37–44.
25. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail M, Alkharfy K, Wani K, Amer OE, et al. Does visceral adiposity index signify early metabolic risk in children and adolescents?: association with insulin resistance, adipokines, and subclinical inflammation. *Pediatr Res*. 2014 Mar;75(3):459–63.
26. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Sep;7(9):715–25.
27. Safari O, Ejtahed HS, Namazi N, Heshmat R, Arjmand R, Karbalahi Saleh S, et al. Association of short stature and obesity with cardio-metabolic risk factors in Iranian children and adolescents: the CASPIAN-V study. *J Diabetes Metab Disord*. 2021 Dec;20(2):1137–44.
28. Alianza por la salud alimentaria. México, en camino a una crisis alimentaria [Internet]. 2022 [citado 2022 Aug 2]. Disponible en: <https://alianzasalud.org.mx/2022/05/mexico-en-camino-a-una-crisis-alimentaria/>
29. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Medición de pobreza 2016-2020. [Internet]. 2020 [citado 2022 Aug 20]. Disponible en: https://www.coneval.org.mx/Medicion/MP/Paginas/Pobreza_2020.aspx
30. Wang CA, Attia JR, Lye SJ, Oddy WH, Beilin L, Mori TA, et al. The interactions between genetics and early childhood nutrition influence adult cardiometabolic risk factors. *Sci Rep*. 2021 Jul;11(1):14826.
31. Rankinen T, Sarzynski MA, Ghosh S, Bouchard C. Are there genetic paths common to obesity, cardiovascular disease outcomes, and cardiovascular risk factors? *Circ Res*. 2015 Feb;116(5):909–22.
32. Engin AB. What Is Lipotoxicity? *Adv Exp Med Biol*. 2017; 960:197–220.

33. Roitberg GE, Dorosh Z V, Sharkhun OO. A new method for screening diagnosis of insulin resistance. *Bull Exp Biol Med*. 2015 Jan;158(3):397–400.
34. González A, López R MJ. Manual práctico para la detección y el tratamiento integral del síndrome metabólico. AMESI. 2019.
35. Forteza MJ, Ketelhuth DFJ. Metabolism in atherosclerotic plaques: immunoregulatory mechanisms in the arterial wall. *Clin Sci (Lond)*. 2022 Mar;136(6):435–54.
36. Ferrari R. *European Heart Journal Supplements: The Heart of the Matter*. European Society of Cardiology. 2016;18(C):C2–C12.
37. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial de la diabetes. 2021
38. Veloza A. Análisis comparativo de las guías ADA 2020 y ALAD 2019 sobre la terapia médica nutricional del paciente adulto con diabetes tipo 1 y 2 con énfasis en los patrones de alimentación. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2021;4(1).
39. IDF (International Diabetes Federation). Atlas IDF 10º Edición [Internet]. 2021. Disponible en: www.diabetesatlas.org
40. Federación Mexicana de Diabetes AC. Riesgo Cardiovascular en Diabetes Mellitus Tipo 2 [Internet]. [citado 2020 Ene 8]. Disponible en: <https://fmdiabetes.org/riesgo-cardiovascular-diabetes-mellitus-tipo-2/>
41. Sinha S, Haque M. Insulin Resistance Is Cheerfully Hitched with Hypertension. *Life (Basel)*. 2022 Apr;12(4).
42. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol*. 2020 May;36(5):671–82.
43. Burrows R, Correa-Burrows P, Rogan J, Cheng E, Blanco E, Gahagan S. Long-term vs. recent-onset obesity: their contribution to cardiometabolic risk in adolescence. *Pediatr Res*. 2019 Dec;86(6):776–82.
44. INEGI. Características de las defunciones registradas en México durante 2020 preliminar. [Internet]. 2021 [citado 2022 May 10]. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pre_07.pdf
45. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Mehta R, Díaz-Aragón FA, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Arch Cardiol Mex*. 2022;92(Supl):1–62.
46. Vaquero MP. Genética, nutrición y enfermedad. CSIC-CSIC Press. 2008. 115–124 p.
47. Wojcik GL, Graff M, Nishimura KK, Tao R, Haessler J, Gignoux CR, et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature*. 2019 Jun;570(7762):514–8.
48. Ghodsian N, Abner E, Emdin CA, Gobeil É, Taba N, Haas ME, et al. Electronic health record-based genome-wide meta-analysis provides insights on the genetic architecture of non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Rep Med*. 2021 Nov;2(11):100437.
49. Wardle J, Carnell S, Haworth CMA, Farooqi IS, O’Rahilly S, Plomin R. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3640–3.
50. Reference SNP (rs) Report rs9939609 [Internet]. [citado 2023 Jan 11]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79068>
51. Speakman JR. The “Fat Mass and Obesity Related” (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Curr Obes Rep*. 2015 Mar;4(1):73–91.

52. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007 May;316(5826):889–94.
53. Stratigopoulos G, LeDuc CA, Cremona ML, Chung WK, Leibel RL. Cut-like homeobox 1 (CUX1) regulates expression of the fat mass and obesity-associated and retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein-1-like (RPGRIP1L) genes and coordinates leptin receptor signaling. *J Biol Chem*. 2011 Jan;286(3):2155–70.
54. Chauhdary Z, Rehman K, Akash MSH. The composite alliance of FTO locus with obesity-related genetic variants. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021 Jul;48(7):954–65.
55. Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalingam K, Shomaker LB, Columbo KM, Wolkoff LE, et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control overeating. *Am J Clin Nutr*. 2009 Dec;90(6):1483–8.
56. Todendi PF, Martínez JA, Reuter CP, Klinger EI, Fiegenbaum M, Rosane de Moura Valim A. Influence of FTO (Fat mass and obesity) gene and parental obesity on Brazilian children and adolescent's adiposity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 jul;
57. Petermann F, Villagrán M, Troncoso C, Mardones L, Leiva AM, Martínez MA, et al. Association between FTO (ns9939609) genotype and adiposity markers in Chilean adults. *Rev Med Chil*. 2018 Jun;146(6):717–26.
58. Centers for Disease Control and Prevention. Middle Childhood (6-8 years) [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/childdevelopment/positiveparenting/middle.html>
59. Dubois L, Ohm Kyvik K, Girard M, Tatone-Tokuda F, Pérusse D, Hjelmborg J, et al. Genetic and environmental contributions to weight, height, and BMI from birth to 19 years of age: an international study of over 12,000 twin pairs. *PLoS One*. 2012;7(2): e30153.
60. Rosenquist JN, Lehrer SF, O'Malley AJ, Zaslavsky AM, Smoller JW, Christakis NA. Cohort of birth modifies the association between FTO genotype and BMI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jan;112(2):354–9.
61. López-Rodríguez G, Estrada-Neria A, Suárez-Diéguéz T, Tejero ME, Fernández JC, Galván M. Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: Differences by sex and genetic ancestry. *Gene*. 2020 Sep; 754:144840.
62. 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 Nov;116(10):1834–40.
63. González-Herrera L, Zavala-Castro J, Ayala-Cáceres C, Pérez-Mendoza G, López-González MJ, Pinto-Escalante D, et al. Genetic variation of FTO: rs1421085 T>C, rs8057044 G>A, rs9939609 T>A, and copy number (CNV) in Mexican Mayan school-aged children with obesity/overweight and with normal weight. *Am J Hum Biol*. 2019 Jan;31(1): e23192.
64. 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 May;18(1):46.
65. Saldaña-Alvarez Y, Salas-Martínez MG, García-Ortiz H, Luckie-Duque A, García-Cárdenas G, Vicenteño-Ayala H, et al. Gender-Dependent Association of FTO

- Polymorphisms with Body Mass Index in Mexicans. *PLoS One*. 2016;11(1): e0145984.
66. Najman JM, Wang W, Plotnikova M, Mamun AA, McIntyre D, Williams GM, et al. Poverty over the early life course and young adult cardio-metabolic risk. *Int J Public Health*. 2020 Jul;65(6):759–68.
 67. Gaceta Municipal del Ayuntamiento Constitucional de Chimalhuacán [Internet]. Periódico Municipal del Gobierno de Chimalhuacán. 2013 [citado 2022 Sep 3]. Disponible en: <https://chimalhuacan.gob.mx/wp-content/uploads/2022/08/REGLAMENTO-DEL-CABILDO-DEL-AYUNTAMIENTO-DE-CHIMALHUACAN-1.pdf>
 68. García-Rodríguez MH, Peña-Espinoza BI, de Los Angeles Granados-Silvestre M, Ortiz-López MG, Menjivar M. Association of the T130I Variant of the HNF4A Gene with Metabolic Syndrome and Its Components in Mexican Children. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020 Dec;18(10):479–84.
 69. Méndez-Salazar EO, Ortiz-López MG, Granados-Silvestre M de LÁ, Palacios-González B, Menjivar M. Altered Gut Microbiota and Compositional Changes in Firmicutes and Proteobacteria in Mexican Undernourished and Obese Children. *Front Microbiol*. 2018; 9:2494.
 70. Statistics NC for H. What We Eat in America/National Health and Nutrition Examination Survey, 2013-2018. Healthy Eating Index-2015, Scores—U.S. Department of Agriculture, Center for Nutrition Policy and Promotion. 2022.
 71. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988 Feb;16(3):1215.
 72. Low EV, Lee M, Bauer C, Fisher-Hoch SP, McCormick JB, Abughosh S, et al. Association of Puberty Stage and Weight Status with Cardiometabolic Risk in Children and Adolescents Living on the Texas-Mexico Border. *Metab Syndr Relat Disord*. 2022 Oct;20(8):440–50.
 73. Valle-Leal J, Abundis-Castro L, Hernández-Escareño J, Flores-Rubio S. [Waist-to-height ratio is an indicator of metabolic risk in children]. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(3):180–5.
 74. 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 Dec;10(12).
 75. Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J, et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr*. 2010 Oct; 10:73.
 76. D’Adamo E, Guardamagna O, Chiarelli F, Bartuli A, Liccardo D, Ferrari F, et al. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk factors in obese children. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:912047.
 77. Wang Y, Min C, Song X, Zhang H, Yuan C, Chen L, et al. The dose-response relationship between BMI and hypertension based on restricted cubic spline functions in children and adolescents: A cross-sectional study. *Front Public Health*. 2022; 10:870568.
 78. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F, Aradillas-García C, Bermudez-Peña C, Simental-Mendia LE, Vargas Morales JM, et al. Atherogenic indices and

- prehypertension in obese and non-obese children. *Diab Vasc Dis Res*. 2013 Jan;10(1):17–24.
79. Gómez-Díaz RA, Rodríguez-Moran M, Mondragón-González R, Wachter NH, Guerrero-Romero F. Adipocytokines and High Blood Pressure in Mexican Children. *Endocr Res*. 2019 Nov;44(4):159–67.
 80. Lee M, Ebert JR, Kadakia MP, Zhang J, Czerwinski SA. Inverse associations between cardiometabolic risk factors and 25-hydroxyvitamin D in obese American children and adolescents. *Am J Hum Biol*. 2016 Sep;28(5):736–42.
 81. Xiao P, Dong H, Li H, Yan Y, Cheng H, Liu J, et al. Adequate 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with various cardiometabolic risk factors in Chinese children, especially obese children. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Feb;8(1).
 82. Flores A, Flores M, Macias N, Hernández-Barrera L, Rivera M, Contreras A, et al. Vitamin D deficiency is common and is associated with overweight in Mexican children aged 1-11 years. *Public Health Nutr*. 2017 Jul;20(10):1807–15.
 83. Farajbakhsh A, Mazloomi SM, Mazidi M, Rezaie P, Akbarzadeh M, Ahmad SP, et al. Sesame oil and vitamin E co-administration may improve cardiometabolic risk factors in patients with metabolic syndrome: a randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2019 Oct;73(10):1403–11.
 84. Ziegler M, Wallert M, Lorkowski S, Peter K. Cardiovascular and Metabolic Protection by Vitamin E: A Matter of Treatment Strategy? *Antioxidants (Basel)*. 2020 Sep;9(10).
 85. Flores ME, Rivera-Pasquel M, Valdez-Sánchez A, De la Cruz-Góngora V, Contreras-Manzano A, Shamah-Levy T, et al. Vitamin D status in Mexican children 1 to 11 years of age: an update from the Ensanut 2018-19. *Salud Publica Mex*. 2021 May;63(3 May-Jun):382–93.
 86. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19. Resultados Nacionales [Internet]. México; 2020. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf
 87. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drink intake and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2017 Feb;71(2).
 88. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Steffen LM, Jacobs DRJ, Popkin BM. Drinking caloric beverages increases the risk of adverse cardiometabolic outcomes in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr*. 2010 Oct;92(4):954–9.
 89. Liu C, Mou S, Cai Y. FTO gene variant and risk of overweight and obesity among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(11): e82133.

ANEXOS

ANEXO 1. Aprobación del comité de ética e investigación del Hospital Juárez de México



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Dirección de Investigación y Enseñanza
Comité de Ética en Investigación

Ciudad de México, a 20 de Octubre de 2021
CEI/IO/036/2021

DR. María Guadalupe Ortiz López
Presente.

Con base al artículo 100 de la Ley general de salud en su capítulo de Investigación para la Investigación, con apoyo en la declaración de Helsinki 2008, pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) 2002 y Buenas Prácticas Clínicas (GCP); el Comité de Ética en Investigación (CEI) del Hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud, con domicilio en Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160 col. Magdalena de las Salinas Alcaldía Gustavo A. Madero CP 07760 México, DF., número de registro ante la CONBIOETICA-09-CEI-008-20170421 y COFEPRIS 13 CEI 09 005 142, Dictaminó en Sesión Extraordinaria Virtual que el protocolo titulado:

"ASOCIACIÓN DE COMPONENTES NUTRICIONALES CON EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS DE LA REGIÓN DE CHIMALHUACÁN. EVALUACIÓN PRE Y POST-INTERVENCIÓN A LA ADMINISTRACIÓN DE UNA GALLETA ENRIQUECIDA CON MICRONUTRIENTES". Con número de registro **HJM 014/21-I**.

Me permito informar a usted que en la evaluación expedita realizada de manera virtual por el Comité de Investigación del Hospital Juárez de México, los integrantes del mismo, dictaminaron que el proyecto presentado es:

ACEPTADO

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dra. en C. Gabriela Ibáñez Cervantes
Presidenta del Comité de Ética en Investigación HJM

GIC/mamf

Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160 Col. Magdalena de las Salinas, CP 07760
Gustavo A. Madero, CD MX. Tel. (55) 5747 7360 www.gob.mx/hospitaljuarez



ANEXO 2. Consentimiento informado



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA MOLECULAR

CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN:

"Estudio de la microbiota intestinal en escolares de Chimalhuacán y su participación en marcadores de riesgo desencadenantes del Síndrome Metabólico"

Chimalhuacán, Estado de México., a _____

A QUIEN CORRESPONDA:

El (la) que suscribe _____ de ____ años, acepto la participación en forma libre y voluntaria de mi hijo (a) _____ de _____ años; en el estudio "Estudio de la microbiota intestinal en escolares de Chimalhuacán y su participación en marcadores de riesgo desencadenantes del Síndrome Metabólico", cuyo propósito es conocer el estado de salud y nutrición de los escolares del municipio; para lo cual se tomará la presión arterial, talla, peso, circunferencia de cintura y cadera. Se realizará un estudio de heces (recolectando la muestra como lo dice el instructivo). Además responderé un cuestionario por escrito sobre los hábitos alimenticios de mi hijo

Tengo conocimiento que este estudio se lleva a cabo por parte de una colaboración entre la Facultad de Química de la UNAM, el Hospital Juárez de México y los servicios de Salud del Municipio de Chimalhuacán, Estado de México.

Se me ha informado de la importancia del estudio, así como de los objetivos del mismo y de la forma en que se tomará la muestra de sangre. Dándome la oportunidad para hacer preguntas libremente y estando satisfecho (a) de la información y respuestas.

Firma de los padres del participante

Dirección: _____

Firma del investigador: _____

Testigo 1: _____

Testigo 2: _____

ANEXO 3. Asentimiento informado

Carta de asentimiento informado



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA MOLECULAR

ASENTIMIENTO POR ESCRITO

Intervención con una galleta enriquecida por un periodo de 3 meses para el estudio: "ASOCIACIÓN DE COMPONENTES NUTRICIONALES CON EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS DE LA REGIÓN DE CHIMALHUACÁN. EVALUACIÓN PRE Y POST INTERVENCIÓN A LA ADMINISTRACIÓN DE UNA GALLETA ENRIQUECIDA CON MICRONUTRIENTES".

YO, (nombre y apellido) _____
Declaro que:

- 1.- He leído o me han leído la hoja de información y he entendido todo lo que ponen 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 debo consumir diario la galleta que me van a dar.
- 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 eso.
- 7.- He decidido participar en el estudio.

Firma del niño/a

¿Los padres o tutores han firmado el consentimiento informado?

Sí No

ANEXO 4. Hoja de recolección de datos y cuestionario de frecuencia de alimentos



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Y EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

La Universidad Nacional Autónoma de México en colaboración con el Hospital Juárez de México está realizando un estudio de síndrome metabólico que incluye la evaluación de factores de riesgo como el estado nutricional, obesidad y herencia en niños de primaria del Estado de México.

DATOS GENERALES DEL ALUMNO	
Nombre	
Lugar de nacimiento	
Peso al nacer	Grado escolar ;

Edad actual:

Fecha de nacimiento

ANTECEDENTES FAMILIARES

Padece o padeció de: (marcar SÍ con √; NO con X)					
Familiar	Lugar de nacimiento*	DIABETES	OBESIDAD	DISLIPIDEMIA*	HTA*
Padre					
Madre					
Abuelo materno					
Abuela materna					
Abuelo paterno					
Abuela paterno					

*Especificar el municipio o ciudad y estado de nacimiento. **Dislipidemia** = niveles elevados de colesterol o triglicéridos, bajos niveles de colesterol-HDL. **HTA** = hipertensión arterial

1.- ¿Tienes hermanos en tu escuela?

SÍ / NO

Sí: nombre del hermano (a) _____

2.- ¿Tú o tus padres hablan otra lengua que no sea el español? ¿Cuál?

SOMATOMETRÍA

Peso (Kg)	
Talla (cm)	
Cintura (cms)	
Cadera (cms)	
Presión arterial 1 mmHg	
Presión arterial 2 mmHg	
Destrostix:	

FRECUENCIA DE ALIMENTOS

Instrucciones: marque con una X el espacio donde indique la frecuencia con que come cada alimento de la lista.

ALIMENTO	MENOS DE UNA VEZ A LA SEMANA	DOS A CUATRO VECES A LA SEMANA	DIARIO (cantidad)
Aceite			
Aderezos (como mayonesa)			
Cacahuates			
Café			
Dulces, chocolates			
Carne roja			
Frutas			
Galletas			
Guisados			
Jugos de fruta			
Helado			
Huevo			

Leche o yogur			
Leguminosas			
Manteca			
Margarina			
Pan dulce			
Pan blanco o cereal			
Papa, pasta o arroz			
Pescado, atún, sardina			
Pavo o pollo			
Queso			
Refresco			
Tacos o tortas			
Tamales			
Té			
Tortillas			
Verduras			

Observaciones:

Nombre del alumno : _____

Grado escolar: _____

Por favor marque en la figura de acuerdo a las características físicas que representa el desarrollo de su hijo.

Figura 2. Escalas de Tanner en niñas.



Estadio 1. Pecho infantil, no vello púbico.



Estadio 2. Botón mamario, vello púbico no rizado escaso, en labios mayores.



Estadio 3. Aumento y elevación de pecho y areola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.



Estadio 4. Areola y pezón sobreelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.



Estadio 5. Pecho adulto, areola no sobreelevada. Vello adulto zona medial muslo.

Tomado de Tanner 1962.

Nombre del alumno : _____

Grado escolar: _____

Por favor marque en la figura de acuerdo a las características físicas que representa el desarrollo de su hijo.

Figura 3. Escalas de Tanner en niños.



Estadio 1. Sin vello púbico. Testículos y pene infantiles.



Estadio 2. Aumento del escroto y testículos, piel del escroto enrojecida y arrugada, pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.



Estadio 3. Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello sobre pubis rizado, grueso y oscuro.



Estadio 4. Ensanchamiento del pene y del glande, aumento de testículos, aumento y oscurecimiento del escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.

Estadio 5. Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.

Tomado de Tanner 1962.

ANEXO 5. Recordatorio de 24 horas



**Universidad Autónoma de México
Recordatorio de 24 horas**



Nombre: _____

Edad: _____

Fecha de Nacimiento: _____

Escuela: _____

Grado: _____

Después de que se levantó
¿qué fue lo primero que
comió o bebió?

¿Que fue lo que comió o
bebó a la hora de la
comida?

¿Que fue lo que comió o
bebó a la hora de la cena y
antes de acostarse?

¿Comió o bebó algún
alimento
comidas? ¿Comió algo en la
escuela?

ANEXO 6. Evaluación de la calidad de la dieta (Healthy Eating Index)

Tabla 11. Puntos de corte para la evaluación de la calidad de la dieta

Puntaje HEI	Clasificación
≥ 80	Dieta adecuada
> 50 a < 80	Dieta necesita cambios
≤ 50	Dieta insuficiente

ANEXO 7. Procesamiento de extracción del ADN

La extracción de ADN se realizó por el método de Miller et al. Este método implica la precipitación de las proteínas celulares por deshidratación con una solución de NaCl saturado.

Cada una de las muestras almacenadas en tubos con anticoagulante (EDTA) se resuspendieron en tubos falcón de 15ml, se adiciona 6.5ml de sacarosa-tritón 2x y 3.5ml de H₂O destilada para permitir la permeabilización y ruptura de la membrana celular; se homogeneizaron y se mantuvieron en reposo en baño con hielo, posteriormente se centrifugó a 2500 rpm por 15 min. Finalizando la centrifugación se desecha el sobrenadante y se realizan tres lavados del pellet con 3ml de sacarosa-tritón 1x centrifugando a 2500 rpm por 15 minutos en cada lavado. Los lisados celulares se someten a digestión con 55µl de SDS al 10%, 1ml de buffer de lisis nuclear y 25µl de proteinasa K en baño maría a 37°C en una agitación constante por una noche.

Una vez se completa la digestión se añade un 1ml de NaCl saturado a cada tubo para posteriormente agitarse enérgicamente durante 15 segundos seguido de una centrifugación a 2500 rpm durante 15 minutos. El sobrenadante se recolecta en otro tubo falcón de 15ml y el precipitado de proteínas se descarta. Se añaden 2 volúmenes de etanol absoluto a temperatura de refrigeración y se invierte de manera suave la muestra hasta que precipite el ADN. Las hebras de ADN se retiran con ayuda de pipetas pasteur selladas y esterilizadas. Se les realiza un lavado con etanol al 75% y se dejan secar. Ya secas se transfieren a un tubo de microcentrífuga del 1.5ml que contiene 100-200µl de H₂O de grado biología

molecular libre de DNAsas. Finalmente se deja al ADN disolverse por 2 horas a 37°C antes de cuantificar.

ANEXO 8. Verificación de la integridad del ADN por electroforesis en gel de agarosa al 1%

Se realizó la verificación de la integridad del ADN por electroforesis horizontal (**Fig. 10**) utilizando gel de agarosa a 80 voltios por 60 minutos en solución tampón 1X de TBE. El gel se tiñó con bromuro de etidio (0.5 µL). La concentración de ADN se determinó con un espectrofotómetro NanoDrop 1000 (Thermo SCIENTIFIC) con una absorbancia de 260/280 nm.

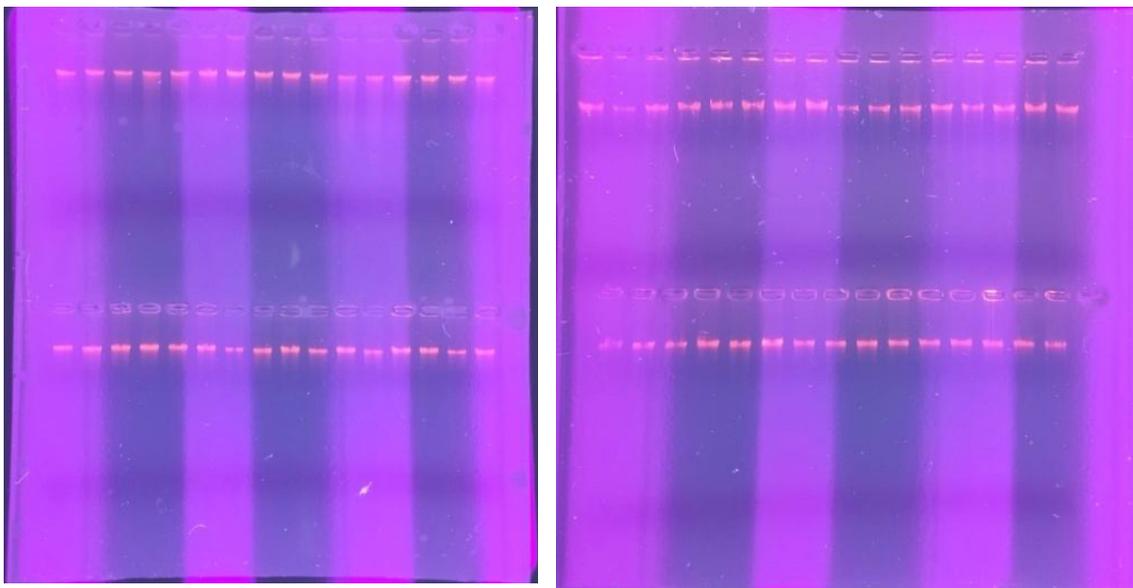


Figura 9. Electroforesis en gel de agarosa al 1% del ADN de los participantes de estudio

ANEXO 9. Técnica de PCR en tiempo real

Para la genotipificación de cada uno de los SNPs incluidos en el estudio, se utilizaron sondas *TaqMan*®. A continuación se muestran imágenes representativas de las curvas de amplificación y el análisis de discriminación alélica (**Fig. 11**).

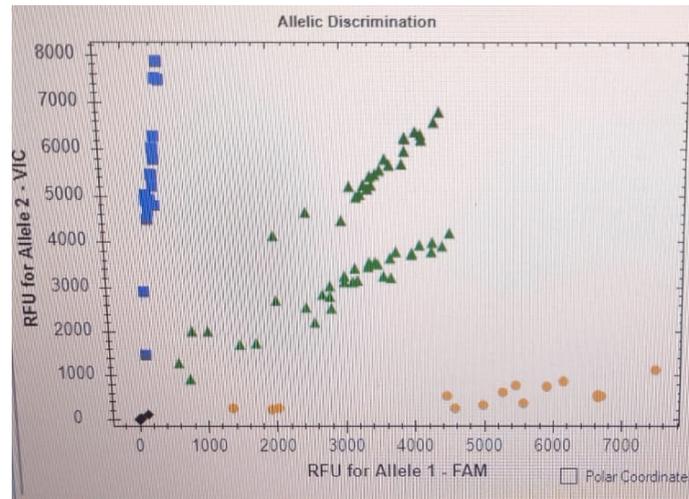


Figura 10. Discriminación alélica de las variantes por PCR en tiempo real

La sonda *TaqMan*® es un oligonucleótido cuya secuencia es complementaria a la región central del amplicón. Está diseñada para incrementar la especificidad de la PCR cuantitativa. Está formada por un fluoróforo unido covalentemente al extremo 5' de un oligonucleótido, y un desactivador de fluorescencia (quencher) en el extremo 3'. El quencher inhibe la fluorescencia del fluoróforo cuando es excitado por la fuente de luz del termociclador. Mientras que el fluoróforo y el quencher estén próximos el uno al otro, no habrá señal fluorescente.

Cada sonda *TaqMan*® está diseñada de manera que una con una región específica de ADN que va a ser amplificada por un par de oligonucleótidos específicos después de unida. A medida que la Taq polimerasa sintetiza la cadena en sentido 5' - 3' (usando como molde la hebra en sentido 3' - 5'), a su paso se encuentra con la sonda y la degrada debido a su actividad exonucleasa 5' - 3'. La degradación de la sonda libera el fluoróforo, rompiendo así la proximidad entre éste y el quencher, permitiendo así la emisión de fluorescencia. Dado que la fluorescencia emitida es proporcional a la cantidad de sonda degradada, y esta es

proporcional a la cantidad de templado generado, esto permite visualizar la cantidad de ADN de interés presente en el producto de PCR.

Tabla 12. Protocolo de PCR aplicado en el estudio

rs9939609 del gen FTO	
ADN	1 μ l
Sonda <i>TaqMan</i> ®	0.2 μ l
Master Mix	4.0 μ l
H ₂ O	19.8 μ l
Volumen total	25 μ l

Tabla 13. Condiciones de PCR

Etapas qPCR	Temperatura	Tiempo
Pre-read stage-Step 1	60°C	30s
Hold stage-Step 1	95°C	15min
PCR stage-Step 1	95°C	15s
45 cycles-Step 2	60°C	1min
Post-read-stage Step 1	60°C	30s

ANEXO 10.

Tabla 14. Sonda *TaqMan*® utilizadas para la genotipificación

Gen	Variante genética	Número de catálogo
FTO	rs9939609	C__30090620_10