



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina

Tesis

“Relación de las frecuencias de polimorfismos de nucleótido sencillo en los genes *FTO* (rs9939609), *MC4R* (rs17782313) y *TMEM18* (rs6548238) con un perfil clínico y bioquímico característico de obesidad y sobrepeso en escolares del municipio de Querétaro.”

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de Maestría en Investigación Médica. Línea terminal: Biomedicina

Presenta:

Q.F.B. Marissa Reyes Bastidas

Dirigido por:

Dr. en C. Juan Carlos Solís Sáinz

Dr. Juan Carlos Solís Sáinz
Presidente

Firma

Dr. Pablo García Solís
Secretario

Firma

Dr. Carlos Francisco Sosa Ferreyra
Vocal

Firma

M. en C. María Leticia Ávila Ramírez
Suplente

Firma

Dr. Ricardo Francisco Mercado Curiel
Suplente

Firma

Dr. Javier Ávila Morales
Director de la Facultad

Dr. Irineo Torres Pacheco
Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Julio de 2014
México.

RESUMEN

La obesidad y sobrepeso son un grave problema de salud pública que afecta por igual a niños y adultos. Son considerados factores de riesgo para la aparición de complicaciones secundarias como enfermedades crónico-degenerativas (diabetes mellitus tipo 2) y enfermedades cardiovasculares entre otras. La prevalencia de obesidad y sobrepeso (ObySp) se incrementa con la edad, siendo en escolares del 34.4 %, aumentando a más del doble en la edad adulta. El componente genético (genotipo) se considera un factor predisponente para el desarrollo de obesidad infantil bajo la presencia de un ambiente obesogénico. Con el objetivo de estimar la relación entre el componente genético y un perfil clínico y bioquímico característico de obesidad y sobrepeso en escolares, se midieron variables antropométricas, bioquímicas, fisiológicas y genéticas en escolares de 8-13 años de edad.

La prevalencia encontrada de obesidad y sobrepeso fue de 19.83% y 19.2%, respectivamente; dichas prevalencias fueron mayores que lo reportado por ENSANUT 2012 (14.46% y 19.8% para obesidad y sobrepeso). Asimismo, se encontró una asociación significativa entre la presencia del SNP rs9939609 (FTO) con la presencia de obesidad (OR: 3.87, 95% IC: 1.46-10.22). De igual forma en el caso del rs17782313 (MC4R) se encontró una asociación significativa con la obesidad (OR: 2.13, 95% IC: 1.22-3.71). Esta observación no pudo ser replicada para el caso del rs6548238 (TMEM18).

Palabras clave: Obesidad y sobrepeso, SNP, variables bioquímicas, variables fisiológicas, variables antropométricas, escolares.

SUMMARY

The obesity and overweight are a health problem affecting adults and children equally. For this reason are considered as risk factors in the development of secondary complications like chronic-degenerative diseases (DM2) and cardiovascular diseases, etc. The prevalence of obesity and overweight is increased with age, being in school age children of 34.4%, increasing more than double in adulthood. The genetic component is a predisposing factor for the development of childhood obesity under the presence of obesogenic environment. In order to determine the relationship between genetic component and a distinctive biochemical and clinical profile of obesity and overweight in school age children, anthropometric, biochemical, physiological and genetic variables were measured with school age children aged eight to thirteen.

The prevalence of obesity and overweight founded was 19.83% and 19.2% respectively; such prevalence is more than reported by ENSANUT 2012 (14.46% and 19.8% for obesity and overweight). As well there was found a significant association between the presence of SNP rs9939609 (FTO) with obesity (OR: 3.875, 95% CI: 1.46-10.22). In the same way was found a significant association rs17782313 (MC4R) with obesity (OR: 2.130, 95%CI: 1.22-3.71). This observation could not be found with rs6548238 (TMEM18).

Keywords: obesity and overweight, SNP, biochemical variables, anthropometric variables, physiological variables, school age children.

DEDICATORIAS

A mis padres, por su apoyo incondicional, consejos y profundo amor que me han dado el cual me ha ayudado para salir adelante en todo lo que me he propuesto.

A mis hermanas por su apoyo, cariño y consejos que me han brindado.

A mis abuelas, por ser parte de mi vida, por sus consejos, amor y apoyo durante mi crecimiento tanto personal como profesional.

A mis tíos y primos por darme siempre una palabra de aliento y creer en mi.

A mis amigos por siempre brindarme su apoyo y cariño.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan Carlos Solís Sáinz, por la dirección y supervisión de este trabajo, confianza, así como por su continuo apoyo académico.

Al Dr. Pablo García Solís por su apoyo en el desarrollo de este proyecto.

Al Dr. Sosa por su contribución a través de sus observaciones y comentarios, así como por su continuo apoyo académico.

A la M. en C. María Leticia Ávila Ramírez por su continuo apoyo académico y contribución a través de sus observaciones.

Al Dr. Ricardo Mercado Curiel por su contribución a través de sus observaciones y comentarios, así como por su continuo apoyo académico.

Al M. en C. David García Gutiérrez por su incondicional apoyo en las técnicas de laboratorio y amistad brindada.

A la Dra. María Elena Villagrán Herrera por su ayuda en la realización de técnicas de técnicas de laboratorio, confianza y apoyo académico.

Al Dr. Hebert Luis Hernández –Montiel por su apoyo académico.

Al Dr. Camacho por sus consejos y apoyo académico.

A la Dra. Blanca Imelda Esquivel García por su apoyo en el aprendizaje de técnicas moleculares de laboratorio, consejos y amistad brindada.

A la Dra. Carlota García Gutiérrez por su apoyo en introducción de técnicas moleculares, confianza y amistad brindada para la realización del proyecto.

A mis compañeros de laboratorio por ayudarme a poder realizar este proyecto, ya que sin su ayuda no se hubieran podido realizar las mediciones y amistad.

A mis compañeros de maestría Laura y Gabriel por acompañarme en esta etapa de mi vida y por su amistad incondicional.

Al consejo de Ciencia y Tecnología (CONACYT), Fondo mixto (FOMIX-CONACYT-QRO), Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ) por su apoyo

económico y académico brindado durante el desarrollo y culminación de este proyecto.

ÍNDICE

RESUMEN.....	ii
SUMMARY.....	iii
DEDICATORIAS.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	v
ÍNDICE DE CUADROS.....	x
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xiii
II. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
2.1 Obesidad y Sobrepeso.....	3
2.1.1 Definición y epidemiología.....	3
2.1.2 Etiología de la obesidad.....	4
2.1.2.1 Regulación hipotalámica del apetito.....	5
2.1.2.2. Ambiente obesogénico.....	11
2.1.2.2.1 Obesogenos.....	12
2.2 Alteraciones metabólicas asociadas a obesidad.....	12
2.2.1 Dislipidemia.....	13
2.2.2 Resistencia a la insulina.....	13
2.2.2.1 Acción de la insulina.....	15
2.2.2.2 Métodos de detección de resistencia a insulina.....	16
2.2.2.3 Modelo de homeostasis (HOMA).....	17
2.2.2.3.1 HOMA: el modelo HOMA original.....	17
2.2.2.3.2 HOMA: el modelo HOMA actualizado (modelo computarizado).....	18
2.2.3 Estado inflamatorio.....	18
2.2.3.1 Citocinas asociadas con la patogénesis de la obesidad.....	20
2.3 Factores genéticos.....	20
2.4 Factores ambientales <i>versus</i> genéticos en la obesidad.....	21
2.5 polimorfismos de nucleótido sencillo y estudios de asociación genética.....	22

2.6 SNP y obesidad y sobrepeso.....	22
2.7 Estudios de asociación genética.....	27
III. JUSTIFICACIÓN.....	28
IV.HIPÓTESIS.....	29
V. OBJETIVOS.....	29
5.1 Objetivo general.....	29
5.2 Objetivos específicos.....	30
VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....	30
6.1 Material.....	30
6.1.1 Características del individuo.....	30
6.1.2 Cálculo de la muestra.....	30
6.2 Métodos.....	31
6.2.1 Determinaciones antropométricas.....	31
6.2.2 Determinaciones fisiológicas.....	31
6.2.2.1 Presión arterial.....	31
6.2.2.2 porcentaje de grasa corporal.....	31
6.2.3 Determinaciones bioquímicas.....	31
6.2.3.1 Insulina.....	31
6.2.4 Determinación de presencia de polimorfismos.....	32
6.2.3 Análisis estadístico.....	33
VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	33
A) Diagnóstico nutricional.....	33
B) Antropometría.....	34
C) Variables fisiológicas.....	36
D) Variables bioquímicas.....	37
E) Frecuencia de los SNP.....	40
F) Asociación entre las distintas variables y el genotipo.....	44
G) Relación entre el genotipo con las distintas variables considerando el diagnóstico nutricional.....	48
H) Relación entre IMC con variables antropométricas, fisiológicas y bioquímicas por genotipo.....	59

I) Perfil clínico y bioquímico.....	69
VIII. CONCLUSIONES.....	70
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla

1. Neurotransmisores y hormonas que regulan la alimentación e influyen en los centros de saciedad del hipotálamo.....	8
2. Principales SNP asociados al desarrollo de ObySp.....	23
3. SNP comerciales empleados para genotipificación.....	32
4. Alteraciones antropométricas encontradas en escolares con ObySp en relación al diagnóstico nutricional.....	35
5. Alteraciones fisiológicas encontradas en escolares con ObySp en relación al diagnóstico nutricional.....	37
6. Alteraciones bioquímicas encontradas en escolares con ObySp en relación al diagnóstico nutricional.....	39
7. Frecuencias alélicas y genóticas observadas y esperadas para los r9939609 (FTO), rs17782313 (MC4R), rs6548238 (TMEM18). Se muestra la frecuencia genotípica esperada en relación al equilibrio de Hardy-Weinberg....	41
8. Resultados de análisis de desequilibrio de ligamiento para los diplotipos formados por rs9939609 (FTO), rs17782313 (MC4R) y rs6548238 (TMEM18).....	42
9. Asociación entre escolares con obesidad y normopeso y la presencia del SNP.....	42
10. Asociación entre factores bioquímicos de riesgo metabólico y genotipo.....	44
11. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de FTO.....	45
12. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de MC4R.....	46

13. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de TMEM18.....	47
14. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de FTO en escolares obesos.....	48
15. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de FTO en escolares con sobrepeso.....	50
16. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de FTO en escolares con normopeso.....	51
17. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de TMEM18 en escolares obesos.....	52
18. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de TMEM18 en escolares con sobrepeso.....	53
19. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de TMEM18 en escolares con normopeso.....	54
20. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de MC4R en escolares obesos.....	56
21. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de MC4R en escolares con sobrepeso.....	57

22. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de MC4R en escolares con normopeso.....	58
23. Correlación del IMC con variables antropométricas, fisiológicas y bioquímicas por genotipo de FTO.....	60
24. Correlación del IMC con variables antropométricas, fisiológicas y bioquímicas por genotipo de MC4R.....	63
25. Correlación del IMC con variables antropométricas, fisiológicas y bioquímicas por genotipo de TMEM18.....	66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura

1. Mecanismos de retroalimentación para el control de la ingesta.....	7
2. Control del equilibrio energético por neuronas orexigénicas y anorexigénicas en el núcleo arqueado.....	9
3. Comparación de variantes genéticas relacionadas con la obesidad y su efecto en IMC score-z.....	23
4. Prevalencia de peso bajo, normopeso, sobrepeso y obesidad en los escolares estudiados.....	34
5. Prevalencia de alteraciones bioquímicas encontradas en los escolares del presente estudio.....	39

1. INTRODUCCIÓN

La encuesta nacional de salud y nutrición en el 2012 indicó que un 34.4% de los niños y niñas entre los 5 y los 11 años de edad presentan obesidad y sobrepeso (ENSANUT, 2012).

La obesidad como tal es un factor de riesgo para el desarrollo de diversas alteraciones metabólicas. Se ha demostrado en población infantil que un consumo elevado de grasas y carbohidratos simples conducen al desarrollo de obesidad y sus complicaciones metabólicas como hipertensión, dislipidemias y resistencia a la insulina. El tejido adiposo juega un papel fundamental en el desarrollo de estas alteraciones (Perichart *et al.*, 2007).

La distribución de grasa superior, central o visceral es un factor de riesgo para la salud en niños y adultos. El exceso de grasa abdominal está asociado con hiperlipidemia, riesgo cardiovascular, Diabetes mellitus tipo II (DM2) y otras morbilidades. Se requieren mediciones exactas de grasa corporal total para detectar valores anormales en la población infantil. Para cuantificar el exceso de grasa y, de esta forma, medir la obesidad, se han adoptado las medidas antropométricas o métodos indirectos de valoración del tejido adiposo (Okosun *et al.*, 2000; Taylor *et al.*, 2000).

Los factores que llevan al desarrollo de obesidad, incluyen: genéticos, ejercicio insuficiente (vida sedentaria), y exceso de consumo de calorías (Mckenney *et al.*, 2011).

La predisposición de ganar peso es necesaria para que un niño sea obeso bajo la presión de un ambiente obesogénico y desarrolle obesidad. El rol genético en esta programación es dominante (King *et al.*, 2007; Silventoinen *et al.*, 2010; Bouchard *et al.*, 2010).

El incremento de peso corporal en niños con componente genético de riesgo es mayor que en niños que no tienen el componente genético de riesgo (Tounian *et al.*, 1999; King *et al.*, 2007; Tounian, 2011)

Los factores genéticos pueden explicar hasta el 40-70% de la variación poblacional en el índice de masa corporal, al modificar el gasto energético y la ingesta de alimento (Herrera *et al.*, 2010).

El hipotálamo aloja los centros del hambre y la saciedad. Los núcleos laterales del hipotálamo actúan como centro de la alimentación, porque cuando se estimulan generan un apetito incrementado (hiperfagia). Por el contrario, la destrucción del hipotálamo lateral anula el deseo de alimento y propicia una inanición progresiva, estado caracterizado por un adelgazamiento notable, debilidad muscular y metabolismo reducido. De esta forma, el núcleo hipotalámico lateral emite los impulsos motores para la búsqueda de alimento (Guyton y Hall, 2011).

Dentro de los SNP estudiados en relación a ObySp en el humano, son tres los que se han asociado en forma significativa. Su efecto sobre el incremento en el IMC se ha observado a partir de los 7 años de edad (Frayling *et al.*, 2007; Stutzmann *et al.*, 2007; Loos *et al.*, 2008; Almen *et al.*, 2010; Fawcett *et al.*, 2010). Interesantemente estos tres genes se expresan en el SNC, lo cual puede sugerir una posible participación en el centro de saciedad y regulación del hambre.

El presente proyecto propone identificar la frecuencia del genotipo de riesgo en nuestra población, así como el grado de asociación del mismo con la ObySp y variables fisiológicas, bioquímicas, nutricionales y conductuales, con la finalidad de identificar un perfil clínico y bioquímico característico de obesidad y sobrepeso.

2.1. Obesidad y sobrepeso

2.1.1 Definición y epidemiología

La obesidad y sobrepeso (ObySp), definidas en adultos como un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ en el caso del primero o ≥ 25 y $< 30 \text{ kg/m}^2$ en el caso de sobrepeso, son un problema de salud mundial cuya prevalencia se ha incrementado durante los últimos años (Kopelman, 2007). El índice de masa corporal (IMC) en relación a la edad es el parámetro que mejor define la obesidad en la infancia y la adolescencia. El sobrepeso se define como un IMC entre +1 desviación estándar (DE) y +2 DE, y es obesidad cuando este índice es superior a + 2DE por encima de la media para la edad y sexo (OMS, 2012).

A nivel mundial, México ocupa el primer lugar de prevalencia de ObySp en adultos y el primero en obesidad infantil (Secretaría de Salud, 2012; Euromonitor International, 2011; ENSANUT, 2006, ENSANUT, 2012).

Los niños en edad escolar, presentaron una prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en 2012 de 34.4%, 19.8% para sobrepeso y 14.6% para obesidad (ENSANUT, 2012).

Complicaciones asociadas.

La ObySp son considerados ya una epidemia mundial (OMS, 2012). En niños con sobrepeso, la probabilidad de padecer obesidad en la etapa adulta es mayor (Freedman *et al.*, 2007). Además de ser reconocidos como problemas de salud *per se*, actualmente se considera que la ObySp en niños son un factor de riesgo para la aparición de otras enfermedades crónico-degenerativas y complicaciones secundarias como las siguientes:

- Intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (Whitlock *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2011).
- Hipertensión arterial e hipercolesterolemia, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (Han *et al.*, 2010).

- Asma, apnea del sueño y otros problemas respiratorios (Taylor *et al.*, 2006).
- Problemas articulares y musculo-esqueléticos (Vander Wal *et al.*, 2011).
- Enfermedad hepática grasa, colecistolitiasis y reflujo gastroesofágico (Freedman *et al.*, 2007; Whitlock *et al.*, 2005)
- Problemas psicológicos debidos a discriminación y baja autoestima (Whitlock *et al.*, 2005; Vander Wal *et al.*, 2011).
- Mayor incidencia de cáncer de mama, endometrio, colon, riñón y esófago en la etapa adulta (Flegal *et al.*, 2007).
- Los niños con sobrepeso muestran una probabilidad mayor de padecer obesidad en la etapa adulta (Freedman *et al.*, 2001).

Al ocasionar una elevada morbi-mortalidad y una disminución significativa en la calidad de vida, la obesidad y sus complicaciones originan severas cargas económicas en los sistemas de salud, de ahí que medidas tempranas de detección y prevención resulten fundamentales tanto para el individuo como para los sistemas de salud (Flegal *et al.*, 2007).

2.1.2 Etiología de obesidad

Existen diferentes factores que llevan al desarrollo de obesidad, incluyendo genéticos y ambientales como ejercicio insuficiente (vida sedentaria), y exceso de consumo de calorías. Algunos medicamentos como esteroides y drogas antipsicóticas son también conocidas por incrementar peso como efecto secundario y los factores psicosociales también pueden contribuir al desarrollo de obesidad. Estos factores se combinan para formar un desbalance entre ingesta calórica y gasto energético (Mckenney *et al.*, 2011).

La ganancia de peso y adiposidad son determinadas por el balance entre el gasto de energía y la ingesta calórica. La ingesta calórica es determinada por la cantidad de comida ingerida y la composición nutricional de la comida (OMS, 2011; Gardner

et al., 2007). La ingesta de alimentos es altamente controlada por el apetito, el cual es regulado a través del hipotálamo (Considine *et al.*, 1996).

2.1.2.1 Regulación hipotalámica del apetito

La sensación de hambre se asocia con un deseo imperioso de consumir alimentos, así como de otros efectos fisiológicos incluyendo contracciones rítmicas del estómago y agitación que impulsan la búsqueda del alimento. El apetito es el deseo de alimento, a menudo muy concreto, y ayuda a determinar la calidad de la alimentación, si la búsqueda ejerce efecto, aparece una sensación de saciedad. Todas estas sensaciones dependen de factores ambientales y culturales y también de elementos fisiológicos que regulan centros concretos del encéfalo, en particular el hipotálamo (Adan *et al.*, 2006; Woods and Dálessio, 2008; Guyton y Hall, 2011).

El hipotálamo aloja los centros del hambre y la saciedad. Varios centros neuronales del hipotálamo participan en el control de la ingesta de alimentos. Los núcleos laterales del hipotálamo actúan como centro de la alimentación, porque cuando se estimulan generan un apetito incrementado (hiperfagia). Por el contrario, la destrucción del hipotálamo lateral anula el deseo de alimento y propicia una inanición progresiva, estado caracterizado por un adelgazamiento notable, debilidad muscular y metabolismo reducido. De esta forma, el núcleo hipotalámico lateral emite los impulsos motores para la búsqueda de alimento (Adan *et al.*, 2006; Woods and Dálessio, 2008; Guyton y Hall, 2011).

Los núcleos ventromediales del hipotálamo sirven, en cambio como centro de la saciedad y se cree que confieren una sensación de placer nutricional que inhibe el centro de la alimentación. La estimulación eléctrica de esta región puede inducir una saciedad completa y de hecho, cuando se ofrecen alimentos muy apetitosos, el individuo los rechaza (afagia). Al contrario la destrucción de los núcleos ventromediales motiva una alimentación voraz y continua hasta que el individuo

alcanza una obesidad extrema, cuadruplicando en ocasiones su peso (Adan *et al.*, 2006; Woods and D'aleccio, 2008; Guyton y Hall, 2011).

Se cree que los núcleos paraventriculares, dorsomediales y arqueados del hipotálamo contribuyen decisivamente a regular la ingestión de los alimentos. Existe una gran comunicación química entre las neuronas del hipotálamo, estos centros coordinan en conjunto, los procesos que regulan el comportamiento alimentario y la percepción de la saciedad. Estos núcleos del hipotálamo también influyen en la secreción de algunas hormonas, de importancia para el equilibrio y el metabolismo energéticos, entre otras las hormonas tiroideas y suprarrenales, así como la de las células de los islotes pancreáticos (Adan *et al.*, 2006; Woods and D'aleccio, 2008; Guyton y Hall, 2011).

El hipotálamo recibe señales nerviosas del tubo digestivo que portan información sensitiva acerca del llenado gástrico, señales químicas de los nutrientes de la sangre (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos) que indican la saciedad y señales de las hormonas gastrointestinales, de las hormonas liberadas por el tejido adiposo y de la corteza cerebral (visión, olfacción y gusto) que modifican la conducta alimentaria (**Figura 1**) (Woods and D'aleccio, 2008; Guyton y Hall, 2011).

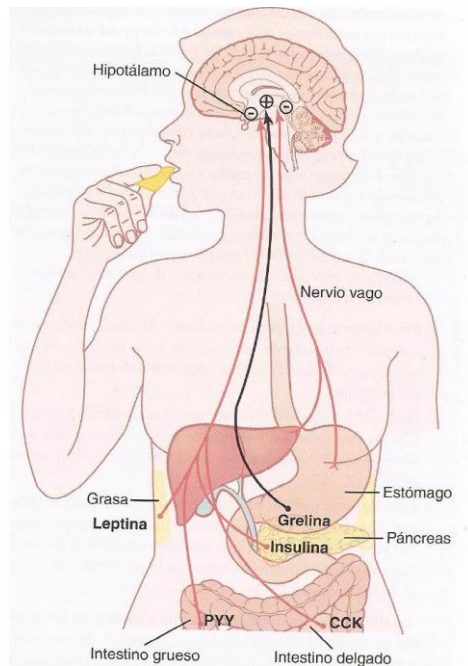


Figura 1. Mecanismos de retroalimentación para el control de la ingesta. Los mecanismos que estimulan el apetito (mecanismos orexigénicos) se marcan con “+”; los mecanismos que inhiben el apetito (anorexigénicos) se marcan con “-“. Los receptores de estiramiento gástrico activan las vías sensoriales aferentes del nervio vago e inhiben la ingestión de alimentos. El péptido YY (PYY), la colecistocinina (CCK) y la insulina son hormonas gastrointestinales liberadas por la ingestión de alimentos que suprimen la alimentación. La grelina se libera desde el estómago, sobre todo durante el ayuno, y estimula el apetito. La leptina es una hormona producida en cantidades crecientes por las células adiposas, a medida que aumentan de tamaño; inhibe la ingestión de alimentos. Tomado de Guyton y Hall, 2011.

Los centros hipotalámicos de alimentación y la saciedad contienen muchos receptores para los neurotransmisores y las hormonas que modulan la conducta alimentaria. En la **Tabla 1** se muestran algunas de las numerosas sustancias que modificaron el apetito y la conducta alimentaria en estudios de experimentación y que suelen catalogarse como 1) orexígenas, si estimulan el apetito, o 2) anorexígenas, si lo inhiben (Woods and D’Alessio, 2008; Guyton y Hall, 2011).

Tabla 1. Neurotransmisores y hormonas que regulan la alimentación e influyen en los centros de saciedad del hipotálamo. Tomado de Guyton y Hall, 2011.

DISMINUCIÓN DE LA INGESTA (ANOREXÍGENO)	ESTIMULACIÓN DE LA ALIMENTACIÓN (OREXÍGENO)
Hormona estimulante α de los melanocitos (α -MSH)	Neuropéptido Y (NPY)
Leptina	Proteína relacionada con agoutí (AGRP)
Serotonina	Hormona concentradora de melanina (MCH)
Noradrenalina	Orexinas A y B
Hormona liberadora de corticotropina	Endorfinas
Insulina	Galanina (GAL)
Colecistocinina (CKK)	Aminoácidos (glutamato y ácido γ -aminobutírico)
Péptido parecido al glucagón (GLP)	Cortisol
Transcrito regulado por la cocaína y anfetamina (CART)	Ghrelin
Péptido YY (PYY)	Endocannabinoides

Neuronas y neurotransmisores del hipotálamo que estimulan o inhiben la alimentación

Los núcleos arqueados del hipotálamo contienen dos tipos de neuronas muy importantes en la regulación del apetito y del consumo energético (**Figura 2**): 1) las neuronas POMC (propiomelanocortina) que producen la hormona estimulante α de los melanocitos (α -MSH) junto con el transcrito relacionado con la cocaína y la anfetamina (CART) y 2) las neuronas que producen las sustancias orexígenas neuropéptido Y (NPY) y proteína relacionada con agouti (AGRP). La activación de las neuronas POMC reduce la ingesta y aumenta el consumo energético. Estas neuronas constituyen, al parecer, los objetivos principales de las diversas

hormonas que regulan el apetito, entre ellas leptina, insulina, colecistocinina (CCK) y grelina. De hecho, las neuronas de los núcleos arqueados representan, al parecer un lugar de convergencia para muchas de las señales nerviosas y periféricas que regulan los depósitos energéticos (Adan *et al.*, 2006; Woods and D'aleccio, 2008; Guyton y Hall, 2011).

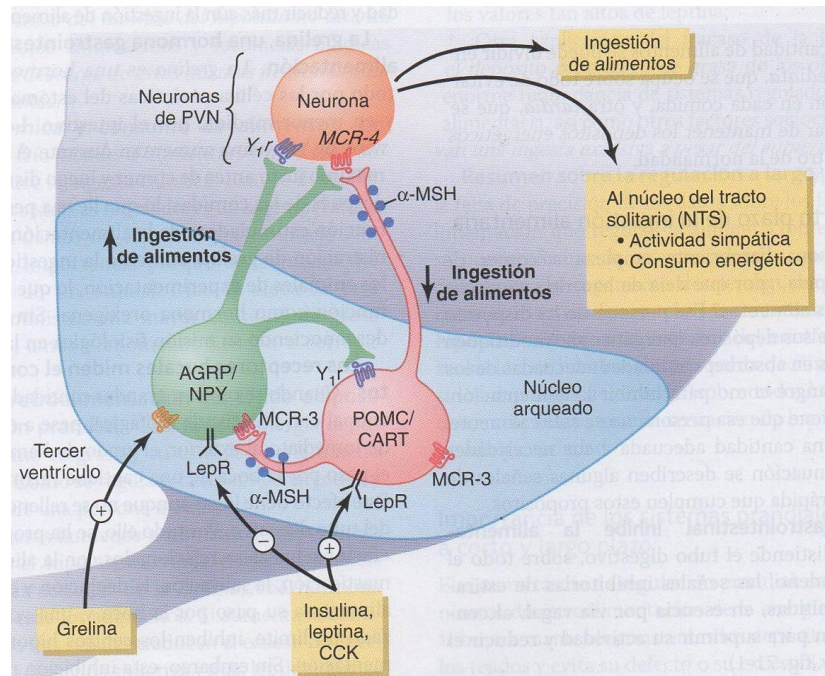


Figura 2. Control del equilibrio energético por neuronas orexigénicas y anorexigénicas en el núcleo arqueado. Las neuronas POMC (propiomelanocortina), que liberan la hormona estimulante α de los melanocitos (α -MSH) y el transcrito regulado por la cocaína y la anfetamina (CART), reducen la ingestión de alimentos y aumentan el consumo energético. Las neuronas, que producen la proteína relacionada con Agoutí (AGRP) y el neuropéptido Y (NPY), aumentan la ingesta y reducen el gasto energético. La α -MSH liberada por las neuronas POMC estimula los receptores melanocortínicos (MCR-3 y MCR-4) de los núcleos paraventriculares (PVN), que, a su vez, activan las vías neuronales que se proyectan hasta el núcleo del tracto solitario (NTS) y la actividad simpática, así como el consumo energético. La AGRP actúa como antagonista de MCR-4. La insulina, la leptina y la colecistocinina (CCK) son hormonas que inhiben las

neuronas AGRP-NPY y estimulan las neuronas POMC-CART adyacentes, reduciendo la ingesta. La grelina, una hormona secretada desde el estómago, activa las neuronas AGRP-NPY y estimula la ingesta. Donde: LepR, receptor de leptina; Y1R, receptor de neuropéptido Y1. Tomado de Guyton y Hall, 2011.

Las neuronas POMC liberan α -MSH que, a su vez, actúa sobre los receptores melanocortínicos situados sobre todo en las neuronas de los núcleos paraventriculares. Pese a que se conocen, como mínimo, cinco subtipos de receptores melanocortínicos (MCR), los más importantes en la regulación de la ingesta y del equilibrio energético son MCR-3 y MCR-4. La activación de estos receptores disminuye la ingesta y reduce el consumo energético. Al parecer el incremento del consumo energético tras la activación de MCR está mediado, al menos por parte, por la activación de vías neuronales que se proyectan desde los núcleos paraventriculares hasta el núcleo del tracto solitario y estimula la actividad del sistema nervioso simpático (Pritchard *et al.*, 2002; Adan *et al.*, 2006; Woods and D'aleccio, 2008; Guyton y Hall, 2011).

El sistema melanocortínico del hipotálamo desempeña una función capital en la regulación de los depósitos energéticos del organismo; la señalización defectuosa de la vía melanocortínica se asocia a obesidad extrema. De hecho, las mutaciones de MCR-4 constituyen la causa monogénica conocida más común de obesidad humana y en algunos estudios se propone que las mutaciones de MCR-4 pueden justificar hasta el 5-6% de la obesidad grave y precoz de los niños. En cambio, la activación excesiva del sistema melanocortínico reduce el apetito. En algunos estudios señala que esta activación puede contribuir a la anorexia que acompaña a las infecciones graves, a los tumores malignos o la uremia (Adan *et al.*, 2006; Woods and D'aleccio, 2008; Guyton y Hall, 2011; Loos, 2011).

El AGRP liberado desde las neuronas orexígenas del hipotálamo es un antagonista natural del MCR-3 y MCR-4 y probablemente aumenta la ingesta al suprimir los efectos estimuladores de los receptores melanocortínicos de la α -MSH (**Figura. 2**). No está todavía clara la función del AGRP en la regulación fisiológica

normal de la ingesta, pero la formación excesiva del mismo en ratones y seres humanos, motivada por mutaciones génicas, se asocia a un aumento en la ingestión de alimentos y obesidad (Woods and D'aleccio, 2008; Guyton y Hall, 2011).

EL NPY también se libera desde las neuronas orexígenas de los núcleos arqueados. Cuando se reducen los depósitos energéticos del organismo, se activan las neuronas orexígenas y liberan NPY, que estimula el apetito. Al mismo tiempo, la descarga de las neuronas POMC se reduce, con lo que disminuye la actividad de la vía melanocortinica y se estimula más aún el apetito (Adan *et al.*, 2006; Woods and D'aleccio, 2008; Guyton y Hall, 2011).

2.1.2.2 Ambiente obesogénico

La disponibilidad de alimentos ricos en grasas y condiciones de disminución de actividad física (motorización/juegos sedentarios), dramáticamente incrementaron la prevalencia de obesidad infantil en países industrializados. La ocurrencia de este ambiente obesogénico en naciones en desarrollo lleva a un incremento a la prevalencia de obesidad infantil en regiones urbanas, mientras existen niños que sufren de desnutrición en regiones rurales de los mismos países (de Onis M *et al.*, 2010).

Esto indica que el exceso de ganancia de peso solamente ocurre en niños que viven en ambientes de alto riesgo que favorecen la obesidad. Sin embargo es necesaria una susceptibilidad constitucional para ganar grasa para convertirse obeso bajo un ambiente obesogénico (Wardle J. *et al.*, 2008; Silventoinen *et al.*, 2010; Bouchard *et al.*, 2010).

En otras palabras, únicamente los niños programados para desarrollar obesidad están en riesgo. La disponibilidad de comida abundante o inactividad física no tienen efecto en niños no predispuestos. El ambiente obesogénico es un desencadenante mas no la principal causa de obesidad, solo permite la expresión fenotípica en niños programados para tener sobrepeso (Tounian 2011).

2.1.2.2.1. Obesogénos

Ciertos obesogénos han sido reportados por inducir un aumento de peso, a través de los siguientes mecanismos: 1) perturbando los sistemas que controlan el balance de energía (incluyendo hormonas, regulando el gasto de energía y la ingesta de alimentos). 2) alterando la sensibilidad de los tejidos a algunos neurotransmisores o perturbando la actividad del sistema nervioso autónomo. Por ejemplo, algunos químicos sintéticos son utilizados para incrementar el peso del ganado y son consecutivamente encontrados en la cadena de alimentos (Heindel and vom Saal, 2009).

Ejemplos de químicos perturbadores del sistema endocrino: metales pesados, solventes, pesticidas, PCB, fosfatos orgánicos, folatos, organotinas, dietilbestrol (DES), y bisfenol A (BPA). Estas sustancias ahora llamadas obesogénos tienen como blanco varios ejes endocrinos, generalmente involucrando receptores nucleares, receptores sexuales esteroideos, receptores a ácido retinóico, receptor proliferador gamma peroxisoma, receptor a glucocorticoides, todos estos afectan la fisiología adipocitaria y mas generalmente la regulación de la homeostasis energética. La Interferencia de obesógenos ambientales con control central o periférico de la homeostasis energética durante el desarrollo pueden contribuir al desarrollo de desórdenes metabólicos y esto predisponer a obesidad en la edad adulta (Aubert et al., 2009; Prior and Armitage 2009).

2.2. Alteraciones metabólicas asociadas a obesidad

La obesidad es un factor de riesgo para desórdenes metabólicos, particularmente síndrome metabólico y DM2 (Despres *et al.*, 2006; Juárez-López *et al.*, 2010).

El síndrome metabólico (SM) implica la asociación entre obesidad abdominal, niveles elevados de glucosa y resistencia a insulina, presión arterial elevada, hipertrigliceridemia y bajos niveles de colesterol HDL. La presencia de este síndrome es considerado un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (Karelis *et al.*, 2004; Grundy *et al.*, 2005; Bays *et al.*, 2006).

Entre las alteraciones metabólicas más comunes encontradas en obesidad están las siguientes:

2.2.1 Dislipidemia

La dislipidemia se asocia con riesgo cardiovascular debido al incremento en los niveles de colesterol LDL y disminución en niveles de colesterol HDL así como un nivel alto de triglicéridos. Los niveles elevados de triglicéridos se relacionan con alteraciones en el metabolismo de glucosa, obesidad y bajos niveles de colesterol HDL (Harold *et al.*, 2009). El incremento en la concentración de colesterol LDL, es un factor importante que provoca arterosclerosis, en la que al haber una lesión del endotelio vascular las partículas de colesterol LDL se empiezan a acumular en las paredes de los vasos, formándose placas ateromatosas (Guyton and Hall, 2011).

2.2.2 Resistencia a insulina

Se debe a la menor capacidad de la insulina para actuar eficazmente sobre los tejidos diana periféricos (especialmente músculo e hígado), y es una característica destacada de la DM2. La resistencia a la acción de la insulina (RI) altera la utilización de glucosa en los tejidos diana, aumentando la gluconeogénesis hepática, ambos efectos contribuyen a la hiperglucemia encontrada en la diabetes. El aumento de la producción hepática de glucosa es responsable predominante de los elevados niveles de glucosa plasmática en ayunas, mientras que la disminución de la utilización periférica de glucosa produce hiperglucemia posprandial (Harrison, 2001).

Diversos defectos en la cascada de señalización de insulina participan en la patogénesis de la RI como síntesis reducida o degradación incrementada de los componentes del sistema, aumento inhibitorio de fosforilación de serina en el receptor de insulina, sustratos del receptor, interacción de los componentes del sistema con proteínas inhibitorias o una alteración en la proporción de las

diferentes proteínas de la cascada de señalización (Matthaei *et al.*, 2000; Bajaj *et al.*, 2003; Biddinger *et al.*, 2006).

El tejido adiposo juega un papel clave en la patogénesis de RI a través de la liberación de diferentes metabolitos, hormonas y adipocitocinas que pueden afectar diferentes pasos en la acción de la insulina (Matsuzawa, 2005).

Los adipocitos producen ácidos grasos no esterificados los cuales inhiben el metabolismo de carbohidratos vía competencia de sustrato con una señalización intracelular de insulina deteriorada (Matsuzawa, 2005; Griffin *et al.*, 1999; Randle, 1998).

Se ha demostrado que niños y adolescentes obesos con sensibilidad adecuada a insulina presentan niveles bajos de grasa visceral comparado con niños con resistencia a insulina (Weiss *et al.*, 2005).

La RI en obesidad está estrictamente relacionada con hipertensión, dislipidemia, intolerancia a glucosa, así como la combinación de estos factores también conocidos como síndrome metabólico (Cruz *et al.*, 2002; Eckel *et al.*, 2005; Marcovecchio *et al.*, 2006; D'adamo *et al.*, 2008).

La RI a los 13 años de edad es un factor predictor de RI a los 19 años de edad, lo anterior es independiente del IMC y está asociado con riesgo cardiovascular en la adultez (Sinaiko *et al.*, 2006).

Por otra parte, una baja sensibilidad a insulina es un factor contribuyente de presión alta en niños (Marcovecchio *et al.*, 2006; Cruz *et al.*, 2002; Lurbe *et al.*, 2008). En este sentido, en niños obesos, la RI está asociada con un perfil lipídico anormal, caracterizado por hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL-colesterol, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar aterosclerosis temprana (Maclaren *et al.*, 2007).

En niños obesos como en adultos existe la asociación de resistencia a insulina y acumulación hepática de grasa, esto se puede deber a un efecto disminuido de insulina en el tejido adiposo con la consecuente falta de supresión de lipólisis y esto incrementar el flujo de ácidos grasos libres en el hígado. Esto, seguido de un

incremento de lipogénesis hepática relacionado con hiperinsulinemia. (Browning *et al.*, 2004; D'adamo *et al.*, 2008). Asimismo, la RI es un factor de riesgo para el desarrollo de problemas respiratorios como asma (Al-Shawwa *et al.*, 2007).

2.2.2.1 Acción de la insulina

Una dieta rica en carbohidratos incrementa glucosa en plasma y promueve la secreción de insulina por las células β pancreáticas en un estado de alimentación. La insulina tiene numerosas acciones para promover el almacenamiento de calorías de la dieta. En el músculo esquelético, la insulina incrementa el transporte de glucosa, permitiendo que la glucosa entre y se realice la síntesis de glucógeno. En el hígado la insulina promueve la síntesis de glucógeno y lipogénesis además de inhibir la gluconeogénesis. En tejido adiposo la insulina suprime la lipólisis y promueve lipogénesis (Varman *et al.*, 2012).

La secreción de insulina en el estado de ayuno está disminuida y su liberación (además de la acción de otras hormonas) sirve para incrementar la gluconeogenesis hepática y promover la glicogenolisis, así como la producción hepática de lípidos disminuye, mientras que la lipólisis adiposa incrementa (Varman *et al.*, 2012).

En la DM2, la acumulación ectópica de lípidos disminuye la señalización de insulina y el transporte de glucosa por insulina hacia el músculo esquelético. Como resultado una mayor cantidad de glucosa es desviada hacia el hígado. En el hígado se incrementan los lípidos, así como también se debilita la habilidad de la insulina de regular la gluconeogénesis y activar la síntesis de glucógeno. En contraste la lipogénesis permanece sin cambios y junto con el incremento de glucosa de la dieta, lleva a una lipogénesis incrementada. Una acción disminuida de la insulina en tejido adiposo permite un incremento en la lipólisis, la cual promoverá re-esterificación de lípidos en otros tejidos (como hígado) y una mayor exacerbación de RI, acompañados de una disminución en la función de las células β pancreáticas (Varman *et al.*, 2012).

2.2.2.2 Métodos de detección de resistencia a insulina

El uso de diferentes métodos es necesario para asegurar la presencia y el grado de RI. Estos incluyen mediciones de insulina y glucosa en ayuno, prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT), prueba de tolerancia a la insulina, clamp euglicémico-hiperinsulinémico y la prueba de muestra frecuente vía intravenosa de intolerancia a la glucosa (FSIVGTT) (Borai *et al.*, 2007).

Las pruebas más utilizadas para medir sensibilidad a insulina son el clamp euglicémico-hiperinsulinémico y el FSIVGTT utilizando el modelo mínimo. Estos permiten la diferenciación entre resistencia a insulina hepática y muscular, sin embargo son difíciles de realizar, caros e invasivos (Borai *et al.*, 2007).

Métodos más simples se basan en glucosa e insulina en ayuno o OGTT. Estas medidas incluyen: insulina en ayuno, glucosa en ayuno para obtener un ratio de insulina en ayuno (FGIR), el modelo de homeostasis para resistencia a insulina (HOMA-RI) e índice comprobatorio de sensibilidad a insulina cuantitativo (QUICKI). Estudios de validación se han realizado en niños y adolescentes con tolerancia a la glucosa normal, con buenos coeficientes de correlación, cuando fueron comparados con los resultados del clamp o FSIVGTT (Conwell *et al.*, 2004; Yeckel *et al.*, 2004; Gungor *et al.*, 2004).

Estos índices en ayuno pueden ser relevantes para propósitos de detección en poblaciones de alto riesgo de diabetes como niños y adolescentes obesos (Chiarelli *et al.*, 2008).

Una dieta balanceada y un incremento de actividad física han sido la piedra angular del tratamiento de obesidad y RI en niños y adolescentes. Una disminución en el peso corporal se ha asociado con una mayor sensibilidad a la insulina (Reinehr *et al.*, 2004).

2.2.2.3 Modelo de homeostasis (HOMA)

Ciertas condiciones clínicas como obesidad, acantosis nigricans y síndrome de ovario poliquístico, sugieren resistencia a la insulina (RI) en niños y adolescentes. Para realizar un diagnóstico de disminución de sensibilidad a la insulina, se requieren análisis de laboratorio confirmatorios (Aradillas-García *et al.*, 2012).

La técnica estándar para asegurar sensibilidad a la insulina es el clamp euglucémico hiperinsulinémico, sin embargo esto es costoso e invasivo para estudios epidemiológicos. Alternativamente el modelo de homeostasis para resistencia a la insulina (HOMA-RI), el cual solo requiere mediciones de insulina y glucosa en ayunas (Matthews *et al.*, 1985) ha sido validado como una medida de resistencia a la insulina en niños no diabéticos y muestra una alta correlación con las mediciones del clamp (Gungor *et al.*, 2004; Conwell *et al.*, 2004). El HOMA-RI es una herramienta útil para evaluar resistencia a la insulina en estudios epidemiológicos en niños y adolescentes (D'annunzio *et al.*, 2009).

2.2.2.3.1 HOMA1: El modelo HOMA original

Es utilizado para estimar sensibilidad a la insulina y función de células β basados en concentraciones de insulina y glucosa en ayuno (Matthews *et al.*, 1985).

La relación de insulina y glucosa en estado basal refleja el balance de la producción de glucosa hepática y secreción de insulina, la cual es mantenida por retroalimentación entre el hígado y células β (Turner *et al.*, 1979). HOMA1, el modelo original por Matthews *et al.*, las ecuaciones utilizadas son:

$$\text{HOMA-R} = \text{Insulina } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucemia basal (mmol/l)} / 22.5$$

$$\text{Función de Células } \beta = \text{insulina} \times 20 / \text{glucosa} - 3.5$$

2.2.2.3.2 HOMA2: El modelo HOMA actualizado (modelo computarizado)

El modelo correctamente resuelto, no presenta ecuaciones no lineales, el modelo HOMA actualizado presenta variaciones en la resistencia periférica y hepática de glucosa. La curva de secreción de insulina ha sido modificada para permitir un incremento de secreción de insulina en respuesta a la concentración de glucosa plasmática >180 mg/dL. esta versión incorporó un estimado de secreción de proinsulina en el modelo y esto permite el uso de inmunoensayo (RIA) o ensayos específicos para la determinación de insulina, también fue incluida pérdida de glucosa renal, lo cual permite su uso en sujetos hiperglicémicos. El modelo computarizado puede ser utilizado para determinar sensibilidad a la insulina y función de células β en base a glucosa plasmática, insulina determinada por RIA, insulina específica o niveles de péptido C (Wallace *et al.*, 2004). Los valores de resistencia a insulina en adultos son: HOMA1-RI >2.7 y HOMA2-RI >1.8 (Geloneze *et al.*, 2009).

2.2.3. Estado inflamatorio

La obesidad suele asociarse con un nivel bajo de inflamación, ya que el tejido adiposo produce citocinas inflamatorias como: factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) e inhibidor del activador del plasminogéno 1 (PAI-1). La presencia de estas citocinas (adipocitocinas) se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones de la obesidad (Poorniona *et al.*, 2006).

Los niveles elevados de PCR confieren un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, y es posible que la relación entre obesidad y riesgo cardiovascular pueda depender de un incremento en la producción y liberación de mediadores inflamatorios en el tejido adiposo (Das, 2001; Park *et al.*, 2005; Poorniona *et al.*, 2006).

La secreción de IL-6 por el tejido adiposo, combinado con la acción del TNF- α en obesidad, puede explicar la asociación de RI con inflamación y disfunción

endotelial, coagulopatía y enfermedad cardiovascular. Los niveles séricos incrementados de IL-6 están negativamente correlacionados con la sensibilidad a insulina (Bastard *et al.*, 2002; Das, 2001; Park *et al.*, 2005).

El TNF- α es un potente inhibidor del gen promotor de la adipopectina, por esta razón hoy en día podemos vincular con certeza los aspectos fisiopatológicos de la resistencia a la insulina y la arteriosclerosis con la grasa visceral. Un exceso de grasa corporal principalmente intraabdominal, la expresión de leptina y sustancias protrombóticas y proinflamatorias como TNF- α , proteína C-reactiva (PCR) y PAI-1 causa niveles disminuidos de adipopectina (Dorantes Cuéllar *et al.*, 2008).

Niveles elevados de PAI-1 y fibrinógeno pueden incrementar la coagulabilidad y riesgo de enfermedades cardiovasculares relacionadas con obesidad y resistencia a insulina (Matsuzawa, 2005).

La obesidad, RI y DM2 están relacionadas con una fibrinólisis deteriorada (Vague *et al.*, 1986). PAI-1 regula a la baja la fibrinólisis inhibiendo la producción de plasmina, promoviendo trombosis. PAI-1 es sintetizado en células endoteliales y hepatocitos y está presente en plaquetas y plasma (Pannaciulli *et al.*, 2002; Festa *et al.*, 2002).

Los ácidos grasos libres (FFA) están elevados en mayoría de individuos obesos durante una comida rica en grasas y bajo condiciones basales y postprandiales (Reaven *et al.*, 1988; Van Oostrom *et al.*, 2004).

La elevación de ácidos grasos libres además de producir resistencia periférica y RI activa el factor nuclear proinflamatorio NF κ B y resulta en el incremento de la expresión hepática de varias citocinas proinflamatorias incluyendo TNF- α , IL-1 β , y IL-6 y un incremento de proteínas quimioatrayentes de monocitos (MCP)-1, apoyan la noción que los ácidos grasos libres son un primer enlace de alimentación rica en grasa y el desarrollo de cambios inflamatorios (Itani *et al.*, 2002; Boden *et al.*, 2005).

El incremento de MPC-1 circulante en respuesta al incremento de FFA en plasma es interesante ya que MPC-1 regula el reclutamiento de macrófagos a los sitios de inflamación (Rollins *et al.*, 1991). El incremento en los niveles de MPC-1 puede

explicar la infiltración en el tejido adiposo en animales obesos (Weisberg *et al.*, 2003).

2.2.3.1 Citocinas asociadas con la patogénesis de la obesidad

Diversas citocinas secretadas por el tejido adiposo juegan un papel importante en la regulación de la homeostasis energética, la acción de la insulina y el metabolismo de lípidos. Algunas de estas adipocinas son adiponectina, proteína estimuladora de acilación, apelina y visfatina (Gurushankar *et al.*, 2008).

La adiponectina que es secretada por el tejido adiposo tiene efectos anti-inflamatorios y anti-aterogénicos. El incremento de adiponectina está asociado a mejorar la sensibilidad a la insulina y a incrementar el metabolismo de ácidos grasos. Un bajo nivel de adiponectina incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular (Kumada *et al.*, 2003; Rosito *et al.*, 2004).

Una falla en la señalización de la leptina a nivel de su receptor integra en si la fisiopatología de la obesidad común poligénica en los seres humanos, que se caracteriza por un exceso de ácidos grasos circulantes hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, RI, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, que son los componentes claves en la patogénesis del SM. La acumulación de lípidos en el interior de las células β pancreáticas, del músculo esquelético y del hepatocito son al parecer los detonantes en inducir RI periférica y hepática. (Dorantes Cuéllar *et al.*, 2008).

2.3 Factores genéticos

Existen múltiples factores predisponentes a ObySp que al interactuar permiten su desarrollo. Dentro de estos, los factores genéticos pueden explicar hasta el 40-70% de la variación poblacional en el índice de masa corporal, al modificar el gasto energético y la ingesta de alimento (Herrera and Lindgren, 2010).

Se han encontrado más de 20 *loci* de susceptibilidad de obesidad. Estos genes están involucrados en la ingesta de alimentos a través de la acción del sistema nervioso central así como en la función del adipocito (Herrera and Lindgren, 2010).

Genes expresados en sistema nervioso central especialmente en hipotálamo (**Figura 2**), están involucrados en apetito, saciedad, gasto energético y comportamiento (Willer *et al.*, 2009).

2.4 Factores ambientales versus genéticos en la obesidad

El ambiente obesogénico puede ser considerado el detonante, mas no es la principal causa para el desarrollo de obesidad infantil. La obesidad común es poligénica con herencia mendeliana simple no observada, ya que la obesidad común ha mostrado tener una relación con el grado de parentesco señalando al componente genético como factor predisponente para obesidad (Tounian, 2011). Por ejemplo, el nivel de concordancia entre gemelos homocigotos es más del doble que gemelos dicigotos (-0.68 vs. ~0.28) (Stunkard *et al.*, 1986; Turula *et al.*, 1990; Poulsen *et al.*, 2001; Wardle *et al.*, 2008). En este sentido, en estudios de individuos adoptados, el IMC está cercanamente correlacionado con el de sus padres biológicos, con lo cual se demuestra el rol que juegan los factores genéticos sobre el ambiente familiar. Sin embargo como se mencionó previamente, la exposición a un ambiente obesogénico es necesaria para el desarrollo de obesidad (Stunkard *et al.*, 1986).

El componente genético que predispone a obesidad poligénica no presenta una relación causa-efecto, sino una predisposición por lo cual es de interés estudiar los polimorfismos de nucleótido sencillo (SNP), los cuales se analizan mediante estudios de asociación genética (Tounian, 2011).

2.5 Polimorfismos de nucleótido sencillo y estudios de asociación genética

Dentro de las variaciones del ADN entre los individuos, los SNP que consisten en el cambio de una base nitrogenada que se encuentra presente en al menos 1% de la población, son la forma más simple y común de variaciones genéticas. Los SNP pueden resultar en cambios funcionales de la proteína, influenciar la actividad del promotor de un gen modificando así la expresión génica, la conformación y estabilidad del ARNm, así como la localización subcelular del mensajero y/o proteína. Los SNP son responsables de la diversidad fenotípica entre los individuos, de las diferencias en la respuesta a fármacos así como la predisposición a enfermedades (Lai, 2001; Lewin, 2008).

Un polimorfismo se caracteriza porque diferentes individuos presentan distintos nucleótidos o variantes en una posición concreta del genoma, que se denomina *locus*. A cada posible variante se le denomina alelo. Si se trata de un SNP, serán 2 los posibles alelos en un locus: por ejemplo el cambio de T por C (T > C). Si el locus corresponde a un cromosoma autosómico (del 1 al 22). Cada individuo es portador de 2 alelos, uno en cada copia del cromosoma, que se heredan del padre y madre de manera independiente. La pareja de alelos observada en un individuo se denomina genotipo. Los individuos con los 2 alelos idénticos se denominan homocigotos y los que tienen diferentes alelos, heterocigotos (Iniesta *et al.*, 2005; Attia *et al.*, 2009).

2.6 SNP y ObySp

Dentro de los SNP estudiados en relación a ObySp en el humano, son tres los que se han asociado en forma significativa: FTO, MC4R y TMEM18 (**Figura 3**). Su efecto sobre el incremento en el IMC se ha observado a partir de los 7 años de edad (Frayling *et al.*, 2007; Stutzmann *et al.*, 2007; Loos *et al.*, 2008; Almen *et al.*, 2010; Fawcett *et al.*, 2010). Interesantemente estos tres genes se expresan en el SNC, lo cual puede sugerir una posible participación en el centro de saciedad y regulación del hambre (**Tabla 2**).

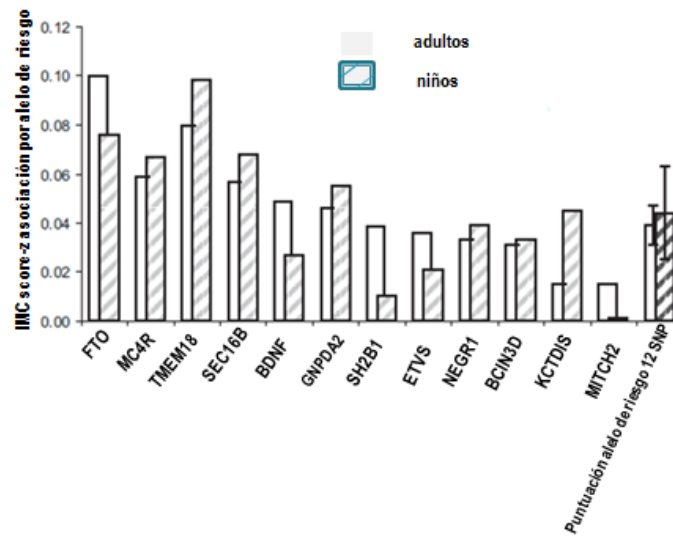


Figura 3. Comparación de variantes genéticas relacionadas con la obesidad y su efecto en el IMC determinado por el puntaje-z. Tomado de Lakshman *et al.*, 2012.

Tabla 2. Principales SNP asociados al desarrollo de ObySp.

SNP	GEN (LOCUS)	PROTEÍNA	LOCALIZACIÓN DEL SNP	FAM	INCREMENTO EN IMC (Kg/m ²)
rs9939609 ABR: T AAR: A	<i>FTO</i> (<i>Fat mass and obesity associated gene</i> ; 16q12.2)	Desmetila (enciende genes) 3-metilinas, 3-metiluracilo, 6-metiladenosina se expresa en cerebro, hipotálamo	en la mitad del primer intrón	15-20%	0.36-0.45/alelo
rs17782313 ABR: T AAR: C	<i>MC4R</i> (<i>Melanocortin 4 receptor</i> - 18q22)	Receptor acoplado a proteínas G que se expresa primordialmente en cerebro	5'UTR del gen	15-30%	0.2/alelo
rs6548238 ABR: T AAR: C	<i>TMEM18</i> (<i>Transmembrane protein 18</i> - 2p25.3)	En la mayoría de las neuronas, promueve migración neuronal hacia la glia.	5'UTR del gen	79-84%	0.26/alelo

Donde: FAM, Frecuencia Alélica Menor; ABR, alelo de bajo riesgo; AAR, alelo de alto riesgo. Tomado de: Frayling *et al.*, 2007; Stutzmann *et al.*, 2007; Loos *et al.*, 2008; Almen *et al.*, 2010; Fawcett *et al.*, 2010.

FTO (rs9939609):

Este SNP se encuentra localizado en el gen *FTO* llamado *Fat mass and Obesity*, en el locus 16q12.2, en la mitad del primer intrón del gen, siendo T;T el genotipo alelo ancestral, y A;A la variante homocigota. La frecuencia alélica menor (FAM) en la población hispanoamericana es de 15-20%, y por cada alelo A presente se observa un incremento en el IMC de 0.36 a 0.45 kg/m². El producto de este gen se ha involucrado en procesos de desmetilación de 3-metilimidinas, 3-metiluracilo, 6-metiladenosina y expresado altamente en partes del cerebro que gobiernan el balance energético y comportamiento alimenticio (Gerken *et al.*, 2007; Fredrikson *et al.*, 2007; Wardle *et al.*, 2009).

Tanto el género, edad, estilo de vida, y factores como la dieta y actividad física pueden interactuar con los efectos de *FTO* en la acumulación de grasa corporal (Andreasen *et al.*, 2008; Jacobson *et al.*, 2009; Sonestedt *et al.*, 2011).

Variaciones genéticas en *FTO* han sido asociadas con sensibilidad a insulina, homeostasis de glucosa y cambios en el perfil lipídico en sangre (Freatly *et al.*, 2008; Meyre *et al.*, 2012; Robiou-du-Pont *et al.*, 2012).

El genotipo de riesgo de *FTO* ha sido relacionado con alteraciones en la regulación central de homeostasis energética en el hipotálamo y con disfunción metabólica en tejidos periféricos, lo cual evidencia su rol en enfermedad metabólica (Cecil *et al.*, 2008; Zabena *et al.*, 2009; Olszewski *et al.*, 2011; Meyre *et al.*, 2012).

Una expresión incrementada de *FTO* estimula la secreción de insulina estimulada por glucosa en las células β -pancreáticas (Russell and Morgan, 2011).

Estudios en ratón salvaje *Fto*, mostraron altos niveles de expresión del RNAm en cerebro e hipotálamo, en el estado de ayuno, los ratones muestran una

significativa reducción en expresión hipotalámica del RNAm de FTO comparado con los controles alimentados (Fredrikson *et al.*, 2008; Stratigopoulus *et al.*, 2008).

La expresión de *FTO*, específicamente en el núcleo arqueado del hipotálamo, es regulada bidireccionalmente como función del estatus nutricional; disminuyendo después de 48 horas e incrementando después de 10 semanas de exposición a una dieta rica en grasas, y esta modulación de los niveles de *FTO* puede influenciar en la ingesta de comida (Gerken *et al.*, 2007; Tung *et al.*, 2010).

In vitro, la administración de FTO recombinante es capaz de catalizar la desmetilación de 3 meT (3-metilimidina) en cadena sencilla de DNA (Gerken *et al.*, 2007), así como también 3 meU (3-metiluracilo) (Jia *et al.*, 2008) y 6-meA (6-metiladenosina) (Jia *et al.*, 2011) en cadena sencilla de RNA; sugiriendo un potencial rol para FTO en la modificación y reparación de ácido nucleico.

Berulava *et al.*, demostraron que niveles alterados de FTO pueden alterar el transcripto de genes relacionados con el procesamiento del RNA y metabolismo (Berulava *et al.*, 2010).

El factor de transcripción C/EBP α es requerido para adipogénesis y función normal adipocitaria (Darlington *et al.*, 1998); en este sentido, C/EBP α se asoció con los sitios de unión del gen *FTO*, regulando su transcripción, por lo cual FTO pudiera actuar como regulador para incrementar adipogénesis (Ren *et al.*, 2014).

MC4R (rs17782313):

Este SNP se encuentra localizado en el gen *MC4R* llamado *Melanocortin 4 receptor*, en el locus 18q22. La presencia de este SNP modifica la función del receptor 4 a melanocortina, el cual se encuentra acoplado a proteínas G y es expresado principalmente en cerebro. Este SNP está localizado en el extremo 5'UTR del gen, y consiste en T;T para el wild type, y C;C para la variante homocigota. La frecuencia alélica menor en la población es de 15-30%, y por cada alelo C presente se observa un incremento en el IMC de 0.2 kg/m² (Loos *et al.*, 2008).

El gen *MC4R* que codifica el receptor 4 melanocortina, fue el primer locus en el que las mutaciones fueron asociadas predominantemente con obesidad mórbida humana. Este SNP es responsable del 6% de aparición temprana de obesidad severa (O'Rahilly *et al.*, 2008). La disrupción del *MC4R* en ratones knockout causa hiperfagia, hiperinsulinemia, e hiperglucemia (Huszar *et al.*, 1997).

La proteína MC4R juega un papel importante en el almacenamiento de masa grasa y es causa de obesidad severa infantil (Vaisse *et al.*, 2000; Farroqui *et al.*, 2003; Mackensie, 2006). Las personas que presentan mutaciones en *MC4R* muestran hiperfagia hiperinsulinemia, incremento de masa grasa y masa corporal magra (Farroqui *et al.*, 2003).

TMEM18 (rs6548238):

Este SNP se encuentra localizado en el gen *TMEM18* llamado *Transmembrane protein 18*, en el locus 2p25.3. El producto de este gen se ha relacionado con la migración neuronal hacia la glía, y consiste en una proteína de 140 aminoácidos con 3 dominios transmembrana y peso de 18 kDa que se expresa en la mayoría de las neuronas. Este SNP está localizado en el extremo 5'UTR del gen, y consiste en T;T para el alelo ancestral, y C;C para la variante homocigota. La frecuencia alélica menor en la población es de 84%, y por cada alelo C presente se observa un incremento en el IMC de 0.26 kg/m² (Willer *et al.*, 2009).

El gen *TMEM18* mejora la capacidad de migración de las células y es altamente expresado en hipotálamo y está asociado con incremento de IMC y peso corporal. *TMEM18* codifica una proteína transmembranal, la cual está localizada en la envoltura neuronal en las células del tallo neuronal y puede estar involucrada en la migración celular como una sobreexpresión del incremento de la proteína, incrementando la migración de las células del tallo neuronal hacia el glioma del cerebro de la rata (Willer *et al.*, 2009).

El gen *TMEM18* juega un rol en la regulación del peso corporal y está expresado en el cerebro incluyendo hipotálamo, región responsable del control de la homeostasis energética. El gen *TMEM18* tiene 9,466 pb de largo, incluyendo

intrones, y tiene 7 exones que codifican para la proteína; tiene 3 transcritos el cual el más largo es traducido en una proteína de 140 aminoácidos de largo, tiene 3 α -hélices transmembranales. La región N-terminal de la proteína, la cual seguramente se encuentra dentro de la proteína nuclear se predice que tiene 5 sitios de glicosilación O- β -GlnNac, y el segundo bucle tiene un sitio de fosforilación (Almen *et al.*, 2010).

TMEM18 representa el segundo con mejor asociación, después de *FTO* para medidas antropométricas de adiposidad, este efecto ha sido establecido en niños (Thorleifsson *et al.*, 2009; Holzapfel *et al.*, 2010; Rask-Andersen *et al.*, 2011).

2.7 Estudios de asociación genética

Los estudios de asociación genética buscan establecer la relación estadística entre variables genéticas poblacionales y un fenotipo determinado (ejemplo: rasgo, riesgo de enfermedad, etc.). Estos están siendo utilizados para descubrir el componente genético que subyace a las enfermedades comunes de alta prevalencia como DM2, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca. Se trata generalmente de estudios de cohortes prospectivas o de tipo casos-contróles en los cuales se establece el peso relativo del componente genómico con respecto a otros factores como el ambiente, en el riesgo de desarrollar la enfermedad (Sevilla, 2007).

El descubrimiento de nuevos loci susceptibles a obesidad se ha realizado a través de estudios de asociación del “gen candidato”. Estos han sido una herramienta excepcional para el descubrimiento de genes para obesidad monogénica y obesidad sindrómica. Estos estudios de asociación, principalmente comparando frecuencias de alelos, en los que se han buscado regiones asociadas para el desarrollo de obesidad. Se han logrado avances significativos se lograron mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS) con el cual se capitalizó la identificación de marcadores genéticos que pueden ser heredados en conjunto como “bloques” debido al equilibrio de unión (linkage disequilibrium) (Herrera, 2010).

Esto ha permitido identificar cerca del 80% de las variaciones comunes en el DNA (> 14 millones de variantes), utilizando únicamente 500,000 SNP cuidadosamente seleccionados (Hapmap, 2012).

La descripción estadística de un polimorfismo, consiste, en primer lugar en estimar la prevalencia en la población para cada alelo y para cada genotipo posible, lo que en nomenclatura genética se denomina estimar las frecuencias alélicas y genotípicas, respectivamente. Las frecuencias genotípicas, se estiman directamente calculando la proporción de individuos con cada genotipo y se calcula la proporción de cada alelo en la población (Iniesta *et al.*, 2005).

En genética, usualmente se describe la distribución de los alelos de interés en una población. La mayoría de las variables continuas observadas en medicina tienen una distribución normal, la mayor distribución de alelos observados se le conoce como equilibrio de Hardy-Weinberg. La ley de Hardy-Weinberg establece que si 2 alelos en un locus particular, llamados A y a, con una frecuencia p y q respectivamente, después de 1 generación de apareamiento aleatorio, las frecuencias del genotipo AA, Aa, aa en la población será p^2 , $2pq$ y q^2 respectivamente. Dado que solo hay 2 alelos posibles, A o a, entonces $p + q = 1$ y $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ (Iniesta *et al.*, 2007; Attia *et al.*, 2009).

III. JUSTIFICACIÓN

La alta prevalencia de la ObySp y sus complicaciones, en nuestro país genera una gran carga económica para los sistemas de salud y resultan en una disminución significativa en la calidad de vida de los pacientes afectados.

Los factores genéticos contribuyen en forma significativa en el desarrollo de ObySp, en su manejo y pronóstico. Sin embargo, su identificación en población abierta en la actualidad resulta poco viable por su alto costo.

Los SNP (rs9939609, rs6548238 y rs17782313) se han asociado de manera significativa con obesidad y sobrepeso. Se ha observado un incremento en el IMC

a partir de los 7 años de edad, sin embargo el incremento es más notorio a los 11 y 12 años de edad.

El poder establecer una relación entre distintas variables fisiológicas, y bioquímicas y la presencia de los SNP mencionados en una población piloto, permitirá desarrollar un perfil relacionado con el componente genético. Este perfil se podría utilizar de manera general en el resto de la población y permitiría identificar de manera oportuna aquellos pacientes en los cuales se necesite incidir con mayor atención y esfuerzo en la prevención de la obesidad y sus complicaciones sin necesidad de conocer su perfil genético.

IV. HIPOTÉISIS

La presencia de los SNP (rs99393609, rs6548238 y rs17782313) se relaciona con un perfil clínico y bioquímico característico de obesidad y sobrepeso en escolares del municipio de Querétaro.

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Estimar la posible relación entre los SNP (rs99393609, rs6548238, rs17782313) y un perfil clínico y bioquímico característico de obesidad y sobrepeso en escolares del municipio de Querétaro.

5.2 Objetivos específicos

1. Estimar la frecuencia de los SNP rs99393609, rs6548238, rs17782313 en escolares en el municipio de Querétaro.
2. Cuantificar en escolares las siguientes variables:
 - a. Antropométricas: peso, talla, IMC, índice cintura-cadera, índice de conicidad.
 - b. Fisiológicas: tensión arterial, porcentaje de grasa corporal total.

- c. Bioquímicas: glucosa, triglicéridos, colesterol, insulina, HDL-C, función de células beta (índice HOMA-B), sensibilidad a la insulina (índice HOMA-S), resistencia a la insulina (HOMA-RI).
3. Determinar la posible relación entre la presencia de los SNP y los valores en las variables bioquímicas, antropométricas y fisiológicas en niños de primaria sanos y con ObySp.
4. Estimar la posible relación entre SNP y un perfil clínico y bioquímico característico de obesidad y sobrepeso en escolares del municipio de Querétaro.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 MATERIAL

6.1.1 Características del individuo

Se trata de un estudio observacional, transversal, de relación y retrospectivo.

Se realizó un estudio con niños escolares del municipio de Querétaro.

Este estudio se realizó en niños sanos y con ObySp de 8 a 13 años de edad en la ciudad de Querétaro. Asimismo, se determinaron variables antropométricas, fisiológicas, bioquímicas y genéticas.

6.1.2. Cálculo de la muestra

Para este cálculo se consideró un intervalo de confianza de 95% con un tamaño de la población de la que la muestra que será extraída de 25,697 escolares (USEBEQ 2011); con una prevalencia mínima esperada del factor estudiado (frecuencia alélica menor de los tres SNP) de 20%.

6.2 MÉTODOS

6.2.1 Determinaciones antropométricas

Se realizó una medición de peso en kilogramos, la cual se determinó en balanza; la talla se midió en centímetros con un altímetro.

6.2.2 Determinaciones fisiológicas

6.2.2.1 Presión arterial

La medición de la presión arterial sistólica y diastólica se evaluó mediante toma directa empleando un esfigmomanómetro aneroide pediátrico. Se realizaron dos mediciones, una en cada brazo, y se reportó el promedio de ambas.

6.2.2.2 Porcentaje de grasa corporal total

La medición del porcentaje de grasa corporal total se midió en un analizador de composición corporal por bioimpedancia (Tanita, SC331S; Illinois, USA), en posición de pie sin calzado y sin objetos metálicos.

6.2.3 Determinaciones bioquímicas

Se tomaron muestras de sangre por punción venosa luego de 12 horas de ayuno mínimo, extrayendo aproximadamente 8 mL de sangre total sin anticoagulante con el gel separador de suero, para las determinaciones séricas de glucosa y perfil de lípidos en un analizador A15 Biosystems (Barcelona, España) y 4 mL de sangre aproximadamente con anticoagulante para extracción de DNA.

6.2.3.1. Insulina

La determinación de las concentraciones séricas de insulina se realizó por medio del ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) con Elisa *Accu-Bind*

ELISA Microwells ISO 13485 & 9001 Monobind Inc (Lake Forest, USA). Se utilizó el modelo matemático *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-2) para evaluar función de células β (índice HOMA-B), sensibilidad a la insulina (índice HOMA-S), resistencia a la insulina HOMA-RI.

6.2.4 Determinación de la presencia de los SNP rs9939609, rs6548238 y rs17782313

Se extrajo ADN de 50 μ L de sangre con el *kit Wizard Genomic DNA Purification kit* (*Promega, Madison; USA*) con las especificaciones del proveedor lo cual nos permite obtener una concentración adecuada de DNA con una calidad relación absorbancia 260/280 la cual se verificó con un espectrofotómetro.

Para el PCR tiempo real se utilizó el *Taqman genotyping master mix* (*Applied Biosystems, Foster City, California, UAS*), el cual incluye oligonucleótidos específicos para la amplificación de las regiones de interés y las 2 sondas marcadas que permitirán la identificación de los SNP y el volúmen de muestra necesaria que contenga aproximadamente 20 ng de ADN.

La genotipificación se llevó a cabo en el termociclador *Applied Biosystems StepOne Real-Time PCR Systems* (*Applied Biosystems, Foster City, California, USA*), donde se hace un segmento de desnaturalización durante 15 segundos a 92°C y un segmento de extensión de 1 min a 60°C con un total de 40 ciclos. Los oligonucleótidos empleados para la genotipificación de los 3 SNP fueron adquiridos directamente de Applied Biosystems (**Tabla 3**).

Tabla 3. SNP comerciales empleados para genotipificación.

SNP	NÚMERO DE CATÁLOGO (Applied Biosystems)
rs9939609	C_30090620_10
rs6548238	C_29311887_10
rs17782313	C_32667060_10

6.3. Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se expresan como la media \pm desviación estándar. Se utilizó un análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) comparando las medias con prueba post-test de Tukey y t de Student, con un nivel de significancia de $p < 0.05$ (comparando grupo normopeso/obeso/sobrepeso, alelo ancestral/heterocigoto/homocigoto). En el caso de los rasgos dicotómicos se realizó prueba de chi cuadrada para diferentes frecuencias de genotipo entre los afectados y los no afectados. Además de correlaciones de Pearson entre diversas variables del estudio para evaluar el grado de asociación entre ellas. Se utilizó el software estadístico Graphpad Prism version 6.0 (La Jolla, USA).

VII. Resultados y Discusión

A) Diagnóstico nutricional:

En la **Figura 4**, se muestra la prevalencia encontrada de peso bajo, normopeso, sobrepeso y obesidad.

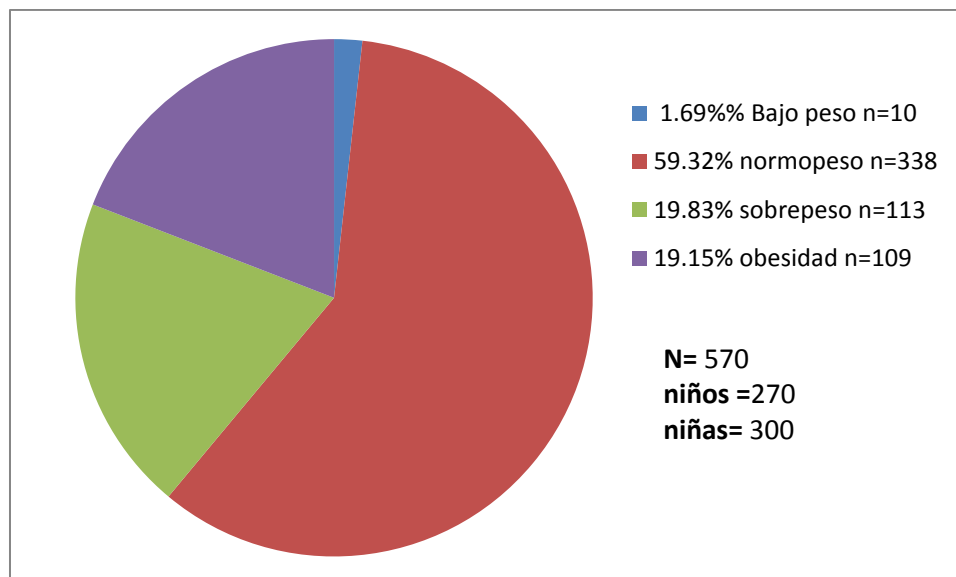


Figura 4. Prevalencia de peso bajo, normopeso, sobrepeso y obesidad en los escolares estudiados. Este diagnóstico se realizó tomando en cuenta el puntaje-Z del IMC (OMS, 2012).

La prevalencia encontrada de obesidad y sobrepeso fue de 19.83% y 19.2%, respectivamente; dichas prevalencias fueron mayores que lo reportado por ENSANUT 2012 (14.46% y 19.8% para obesidad y sobrepeso, respectivamente).

B) Antropometría:

En relación a las variables antropométricas, los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 4**. El promedio de edad fue 10 ± 2 años, se encontró una relación masculino:femenino de 1:1. El peso promedio para el normopeso fue de 31.6 ± 9.48 kg, para el sobrepeso 42.14 ± 10.9 kg y para obesidad 51.89 ± 14.68 kg. La talla promedio para normopeso fue de 136.14 ± 14.83 cm, para el sobrepeso 140.69 ± 12.59 cm y para obesidad 143.32 ± 14.49 cm, encontrándose la talla aumentada en obesos. En este sentido, este hallazgo ha sido reportado previamente (Chen *et al.*, 1996) y se explica por una respuesta hormonal de los niños obesos, donde niveles de IGF-1 y la hipersecreción de andrógenos por la suprarrenal son responsables de cambios en el patrón de crecimiento que afectan

a la velocidad de crecimiento y a la maduración, tienen tendencia a ser más altos, pero esta talla alta tiene un carácter transitorio, ya que es debida, sobre todo a una aceleración del ritmo madurativo. Por eso tienen una edad ósea avanzada para la edad cronológica, el crecimiento finaliza precozmente y la talla adulta puede ser normal o situarse en los límites inferiores de la normalidad (Serra, 2001).

El resto de parámetros fueron distintos significativamente entre el normopeso y obeso, esto es esperado según lo reportado por Dietz, 1994; Cole *et al.*, 2000; Wells *et al.*, 2002; Lakshman *et al.*, 2012.

Tabla 4. Alteraciones antropométricas encontradas en escolares con ObySp en relación al diagnóstico nutricional.

VARIABLE	NORMOPESO (n= 338)	SOBREPESO (n=113)	OBESIDAD (n= 109)
Edad (años)	10±2.2 ^a	10±2 ^a	10±2 ^a
Género (M:F)	1:1 ^a	1:1.1 ^a	1.2:1 ^a
Peso (Kg)	31.6±9.48 ^a	42.14±10.9 ^b	51.89±14.68 ^c
Estatura (cm)	136.14±14.83 ^a	140.69±12.59 ^b	143.32±14.49 ^c
ZT/E (puntaje z talla para la edad)	-0.41±0.93 ^a	-0.07±1.02 ^b	0.4±1.07 ^c
ZIMC/E (puntaje z IMC para la edad)	-0.15±0.71 ^a	1.51±0.28 ^b	2.46±0.33 ^c
Cintura (cm)	59±6.42 ^a	72±7.04 ^b	88.43±79.56 ^c
IMC (kg/m ²)	17.17±1.75 ^a	21.24±1.93 ^b	25.2±2.51 ^c
Cadera (cm)	74.77±8.08 ^a	82.83±8.36 ^b	91.75±8.22 ^c
ICC (proporción)	0.83±0.05 ^a	0.87±0.06 ^b	1.01±0.91 ^c

Resultados expresados como la media±desviación estándar. En todos los casos el grupo Obeso y Sobrepeso se comparó con el normopeso. Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$, se utilizó un ANOVA de una vía con una prueba poshoc tipo Tukey. Letras diferentes ejemplifican diferencias significativas.

C) Variables fisiológicas:

En cuanto a las variables fisiológicas (**Tabla 5**), se encontró que los escolares obesos presentaron una diferencia estadística significativa en relación a la PAS y PAD al compararse con el grupo de normopeso. Este hallazgo ha sido previamente reportado por otros autores y se explica ya que la obesidad incrementa la reabsorción tubular de sodio, incrementando la presión arterial. La reabsorción tubular de sodio está relacionada con la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina-angiotensina (Hall *et al.*, 1998; Moussa *et al.*, 1999; Marcfalane *et al.*, 2001; Robinson *et al.*, 2004; Flynn *et al.*, 2005; Myeczylaw *et al.*, 2007).

El resto de parámetros fisiológicos (masa grasa, masa libre de grasa y porcentaje de grasa corporal) como se esperaba resultaron diferentes entre ambos grupos según lo reportado por Matsuzawa *et al.*, 2005; Wiklund *et al.*, 2008; Alligier *et al.*, 2013.

Tabla 5. Alteraciones fisiológicas encontradas en escolares con ObySp en relación al diagnóstico nutricional.

VARIABLE	NORMOPESO (n= 338)	SOBREPESO (n=113)	OBESIDAD (n= 109)
Masa grasa (%)	7.25±3.27 ^a	12.78±3.69 ^b	19.29±5.58 ^c
Masa libre de grasa (%)	29.1±7.13 ^a	32.56±8.34 ^b	36.87±8.79 ^c
% grasa	19.53±4.7 ^a	27.92±4.39 ^b	34.03±4.76 ^c
Presión arterial sistólica(mmHg)	96±10.61 ^a	104±11.03 ^b	105.96±10.27 ^b
Presión arterial diastólica(mmHg)	66±7.48 ^a	70±7.34 ^b	70.4±6.84 ^b

Resultados expresados como la media±desviación estándar. En todos los casos el grupo Obeso y Sobrepeso se comparó con el normopeso. Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$, se utilizó un ANOVA de una vía con una prueba poshoc tipo Tukey. Letras diferentes ejemplifican diferencias significativas.

D) Variables bioquímicas:

En cuanto a las variables bioquímicas (**Figura 5**), se encontraron alteraciones de glucosa en 1.52%, colesterol en 10.66%, HDL en 11.80%, LDL-C en 18.28% y triglicéridos en 12.19% presentes en los escolares sin importar el estado nutricional. Este hallazgo ha sido previamente reportado por otros autores, en los que se encontró 2.4% triglicéridos, 3.9% HDL-C, LDL-C 11.2% en población americana. 2.7% colesterol, 3.6% LDL-C, 26.9% HDL-C y LDL-C 10%, Triglicéridos 17.6%. En otro estudio reportaron glucosa 6.9% en población mexicana Cabrera *et al.*, 1996; Muzzo *et al.*, 2007; Haas *et al.*, 2014.

En cuanto a las variables bioquímicas (**Tabla 6**), se encontró que los escolares obesos presentaron una diferencia estadísticamente significativa en HDL-C, triglicéridos, HOMA2-B, HOMA2-S y HOMA2-RI. Este hallazgo ha sido previamente reportado por otros autores, y se explica ya que individuos obesos presentan hiperinsulinemia, la cual es responsable de cambios en el perfil lipídico, especialmente de la elevación del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL- colesterol), el descenso de la fracción HDL-colesterol y el aumento de los triglicéridos, que son factores de riesgo que persistirán en la edad adulta y contribuirán a la aparición de patología cardiovascular. Se ha sugerido que el mecanismo responsable es la elevada actividad lipolítica de los adipocitos peritoneales y periviscerales, lo cual genera un elevado flujo de ácidos grasos libres (FFA) y glicerol a hígado directamente, a través de la circulación portal. Esto tendría como consecuencia una reducción del consumo hepático de insulina, hiperinsulinemia, aumento de la producción de glucosa y triglicéridos. (Farroqui *et al.*, 1999; Palou *et al.*, 2001; Reinehr *et al.*, 2005).

El resto de parámetros bioquímicos (glucosa, LDL-C y colesterol) como se esperaba resultó diferente entre ambos grupos según lo reportado por Karelis *et al.*, 2004; Grundy *et al.*, 2005; Bays *et al.*, 2006; Zimmet *et al.*, 2007 Harold *et al.*, 2009; Guyton and Hall, 2011; Varman *et al.*, 2012.

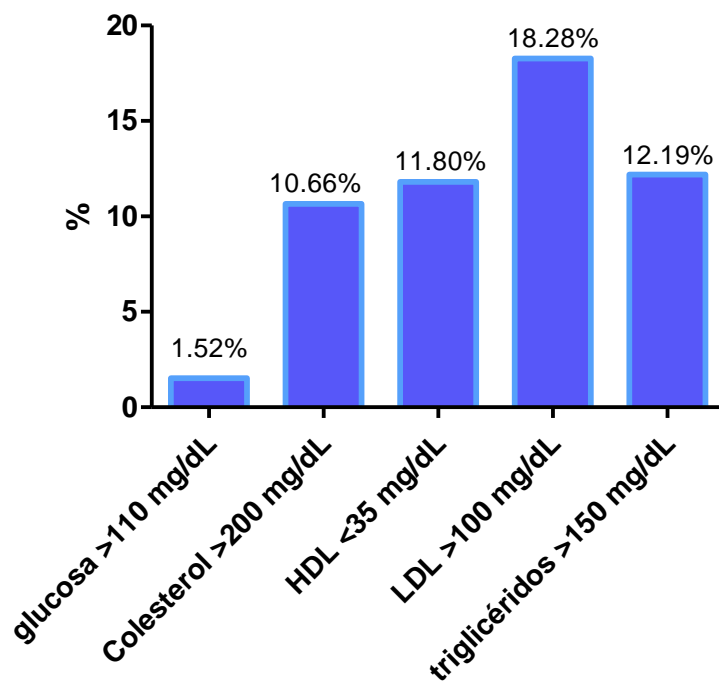


Figura 5. Prevalencia de alteraciones bioquímicas encontradas en los escolares del presente estudio.

Tabla 6. Alteraciones bioquímicas encontradas en escolares con ObySp en relación al diagnóstico nutricional

VARIABLE	NORMOPESO (n= 338)	SOBREPESO (n=113)	OBESIDAD (n= 109)
Glucosa(mg/dL)	83±9.3 ^a	84.6±9.8 ^a	84.5±11 ^a
LDL-C(mg/dL)	72.8±25.9 ^a	86.3±31.8 ^b	78.9±29.8 ^a
HDL-C(mg/dL)	53.8±13.8 ^a	50.5±13.2 ^{a,b}	46.02±14.39 ^b
Colesterol (mg/dL)	155.8±29.4 ^a	166.7±32.6 ^b	165.4±29.1 ^b

Triglicéridos(mg/dL)	88±39.1 ^a	115±37.9 ^b	134.89±58.2 ^b
Insulina (μUI/mL)	9.95±4.0 ^a	12.54±5.7 ^{a,b}	16.84±14.6 ^b
HOMA-B (%)	138.71±59.1 ^a	154.6±47.5 ^{a,b}	177.9±69.9 ^b
HOMA –S (%)	88.47±44.3 ^a	79.3±42.8 ^{a,b}	67.4±34.1 ^b
HOMA-IR (%)	1.3±0.8 ^a	1.6±0.85 ^b	1.9±1.0 ^b

Resultados expresados como la media±desviación estándar. En todos los casos el grupo Obeso y Sobrepeso se comparó con el normopeso. Se consideró como significativo un valor de $p = \leq 0.05$, se utilizó un ANOVA de una vía con una prueba poshoc tipo Tukey. Letras diferentes ejemplifican diferencias significativas.

E) Frecuencia de los SNP:

La frecuencia alélica menor (FAM) para el rs9939609 (FTO) fue de 17% (**Tabla 7**), y se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE). En este sentido, estudios previos han reportado una frecuencia de 31% para poblaciones de origen caucásico, latinoamericano, africano; 16% para poblaciones de origen europeo, mientras que en poblaciones asiáticas y sudamericanas se encontró una frecuencia de entre 11 a 20% (Dina *et al.*, 2007; Frayling *et al.*, 2007; Scott *et al.*, 2007; Scuteri *et al.*, 2007; Peng *et al.*, 2011).

La FAM para el rs17782313 (MC4R) fue de 9.8% y se encontró en equilibrio de HWE. En este sentido estudios previos han reportado una frecuencia de 24% en poblaciones de origen europeo 36-40% en población asiática india, 19% en población china, 24% en población japonesa y 25% en población coreana (Loos *et al.*, 2008; Cho *et al.*, 2009; Shi *et al.*, 2010, Loos, 2011). La FAM para el rs 6548238 (TMEM18) fue de 89.5% y se encontró en equilibrio de HWE. Estudios

previos han reportado una frecuencia de 17.2% y 16% en población de origen alemán (Willer *et al.*, 2008; Olszewski *et al.*, 2009).

Tabla 7. Frecuencias alélicas y genotípicas observadas y esperadas para los rs9939609 (FTO), rs17782313 (MC4R), rs6548238 (TMEM18). Se muestra la frecuencia genotípica esperada en relación al equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE).

SNP	HWE			
	FRECUENCIA OBSERVADA (%)	FRECUENCIA ESPERADA (%)	χ^2	VALOR DE P
rs9939609 (FTO)	Genotípica T/T 69.6 T/A 26.6 A/A 3.8	68.7 28.3 2.92	1.91	0.16
	Alélica T 83 A 17			
rs17782313 (MC4R)	Genotípica T/T 81.2 T/C 18 C/C 0.8	81.39 17.64 0.95	0.14	0.71
	Alélica T 90.2 C 9.8			
rs6548238 (TMEM 18)	Genotípica T/T 0.6 T/C 19.7 C/C 79.7	1.09 18.77 80.13	1.38	0.24
	Alélica T 10.5 C 89.5			

En relación al análisis de desequilibrio de ligamiento (LD), todos los diplotipos formados por los 3 SNP (FTO, MC4R y TMEM18) se encontraron en equilibrio de ligamiento (**Tabla 8**). De esta forma, y como era esperado, se puede afirmar que

los polimorfismos estudiados no se heredan en conjunto en la población estudiada.

Tabla 8. Resultados de análisis de desequilibrio de ligamiento para los diplotipos formados por rs9939609 (FTO), rs1778413 (MC4R), y rs6548238 (TMEM18).

DIPLOTIPO	D'	R ²	VALOR DE P
FTO vs. MC4R	0.0061	0.0019	0.91
FTO vs. TMEM18	0.199	0.001	0.97
MC4R vs. TMEM18	0.067	0.004	0.36

Donde: D', frecuencia observada entre diplotipos.

En cuanto a la comparación entre escolares normopesos *versus* obesos en relación al genotipo (**Tabla 9**), se encontró lo siguiente. Para FTO existe una asociación significativa entre la presencia del SNP rs9939609 (FTO) con obesidad (OR: 3.87, IC95%: 1.46-10.22) pero solamente al comparar el grupo homocigoto con aquellos escolares con el alelo ancestral. De igual forma en el caso del rs17782313 (MC4R) se encontró una asociación significativa con obesidad (OR: 2.13, IC95%: 1.22-3.71) para aquellos escolares heterocigotos comparados con los portadores del alelo ancestral. Esta observación no se observó para el rs6548238 (TMEM18).

Tabla 9. Asociación entre obesidad y normopeso con la presencia del SNP.

GENOTIPO	NORMOPESO		OBESO		P	ODDS RATIO	IC95%
	n	(%)	n	(%)			
FTO							
T/T	217	70	56	63.2			
A/T	84	27.10	23	26.44	0.779	1.07	0.62-1.86
A/A	9	2.90	9	10.34	0.006	3.87	1.46-10.22

MC4R							
T/T	263	83.23	63	71.6			
C/T	49	15.51	25	28.4	0.012	2.13	1.22-3.71
C/C	4	1.27	0	0	1	0.46	0.02-8.68
TMEM18							
T/T	1	0.32	0	0			
C/T	59	18.67	18	20.69	1	0.93	0.03-23.90
C/C	256	81	69	79.31	1	0.81	0.03-20.19

Se empleó la prueba exacta de Fisher para análisis de tablas de contingencia. En todos los casos se comparó tanto el grupo hetero- como el homocigoto *versus* el grupo con alelo ancestral, para los escolares obesos *versus* normopesos.

En cuanto a la posible asociación existente entre genotipo y factores bioquímicos de riesgo metabólico se encontró lo siguiente (**Tabla 10**). FTO se asocia discretamente con niveles de LDL-C en escolares homocigotos (OR= 0.13, IC95%=0.007-2.22). Esto sugiere que la presencia del genotipo de riesgo (homocigoto) se asocia con niveles elevados de LDL-C en sangre. No se encontraron asociaciones significativas con el grupo de heterocigotos.

En relación a MC4R, se encontró una muy fuerte asociación entre HDL-C y escolares homocigotos. Esto sugiere que la presencia del genotipo de riesgo (homocigoto) se asocia con niveles disminuidos de HDL-C (OR= 23.66, IC95%= 2.40-232.6). No se encontraron asociaciones significativas con el grupo de heterocigotos. En el caso de TMEM18 no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 10. Asociación entre factores bioquímicos de riesgo metabólico y el genotipo de riesgo.

GENOTIPO	VARIABLE	VALOR DE P	OR	IC95 %
FTO (homocigoto)	HDL-C <35 mg/dL	0.45	1.56	0.42-5.72
	LDL-C >100 mg/dL	0.04	0.13	0.007-2.22
	Triglicéridos >150 mg/dL	0.43	1.65	0.45-6.06
	Colesterol >200 mg/dL	0.07	3.06	0.93-10.06
MC4R (homocigoto)	HDL-C <35 mg/dL	0.005	23.66	2.40-232.6
	LDL-C >100 mg/dL	1	0.45	0.024-8.64
	Triglicéridos >150 mg/dL	0.41	2.38	0.24-23.38
	Colesterol >200 mg/dL	0.35	3	0.30-29.56

Se empleó la prueba exacta de Fisher para análisis de tablas de contingencia. En todos los casos se comparó tanto el grupo homocigoto *versus* el grupo alelo ancestral, para los escolares con valores alterados *versus* valores normales.

F) Relación entre las distintas variables con el genotipo:

En relación a FTO, se encontraron diferencias significativas en presión arterial sistólica y presión arterial diastólica (**Tabla 11**) entre los grupos alelo ancestral/heterocigoto.

Tabla 11. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de FTO.

VARIABLE	FTO ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n= 347)	FTO HETEROCIGOTO (n= 133)	FTO HOMOCIGOTO SNP (n= 19)
Edad (años)	9.71±2.22 ^a	10.2± 2.12 ^b	10.2±1.4 ^b
Peso (kg)	35.88± 13.62	37.41±12.38	38.42± 8.76
Estatura (cm)	136.94±14.91	139.52±13.89	137.85 ±10.45
Z T/E (puntaje z talla para edad)	-0.19± 0.99	-0.21 ±1.06	-0.30± 1.27
Z IMC/E (puntaje z IMC para edad)	0.54 ±1.20	0.52 ±1.26	1.15 ±1.08
IMC (kg/m ²)	19.23± 3.76	19.38± 3.69	20.30± 3.96
Cintura (cm)	66.87±43.06	64.67 ±11.63	68.47± 7.67
Cadera (cm)	78.84± 10.84	78.97± 10.06	78.15± 7.59
ICC	0.89± 0.54	0.85± 0.06	0.88 ±0.07
ICT	0.48± 0.24	0.46± 0.06	0.49± 0.06
Masa grasa (%)	10.42± 6.42	10.35± 6.14	10.94± 5.04
Masa libre de grasa (%)	31.13± 9.03	31.04± 7.07	28.20 ±5.49
Presión arterial sistólica (mmHg)	97.43 ±10.63^a	102.71 12.39^b	99.84 ±7.76 ^{a,b}
Presión arterial diastólica (mmHg)	66.81 ±7.36^a	69.05± 7.97^b	67.80± 6.38 ^{a,b}
% grasa	23.48 ±7.18	23.65± 7.94	27.17± 8.11
Insulina (µUI/mL)	11.57± 6.04	11.78 ±6.60	11.23± 5.17
Glucosa (mg/dL)	84.21± 9.25	82.96± 9.57	88.09 ±16.47
LDL-C (mg/dL)	76.91± 27.66	73.11± 28.37	70.57 ±22.64
HDL-C (mg/dL)	51.53 ±14.19	52.69± 14.82	57.56± 15.60
Triglicéridos (mg/dL)	101.36± 47.41	96.07± 45.30	114.92± 53.01
Colesterol (mg/dL)	158.70± 29.68	158.58 ±29.48	175.91± 37.8
HOMA2-B (%)	147.96± 48.56	149.06 ±59.62	129.8 ±45.76
HOMA2-S (%)	83.43 ±39.48	77.33 ±40.84	83 ±21.01
HOMA2-RI (%)	1.47±0.75	1.42±0.84	1.3 ±0.61

Los valores representan la media±desviación estándar. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos alelo ancestral/heterocigoto, alelo ancestral/homocigoto Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$, se utilizó un ANOVA de una vía con una prueba poshoc tipo Tukey.

En cuanto a MC4R (Tabla 12) y TMEM18 (Tabla 13) no se encontraron diferencias significativas en relación al genotipo para las variables de mayor interés.

Tabla 12. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de MC4R.

VARIABLE	MC4R ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n= 415)	MC4R HETEROCIGOTO (n= 90)	MC4R HOMOCIGOTO SNP (n= 4)
Edad (años)	9.89± 2.14	10.17± 2.29	12.46± 1.05
Peso (kg)	36.28± 12.76	38.24± 15.08	48.97± 8.60
Estatura (cm)	137.83 ±14.34 ^a	139.09± 15.63 ^b	157± 7.21 ^c
Z T/E (puntaje z talla para la edad)	-0.17± 1.01	-0.25± 1.08	0.64± 0.54
Z IMC/E (puntaje z IMC para la edad)	0.54± 1.20	0.64± 1.30	0.51 ±0.40
IMC (kg/m ²)	19.23± 3.59	19.76± 4.26	18.97± 2.83
Cintura (cm)	66.66± 39.18	64.95± 12.19	66.6± 6.16
Cadera (cm)	78.88 ±10.12	79.02± 11.58	88.72± 9.01
ICC(proporción)	0.88 ±0.47	0.86± 0.05	0.75± 0.04
ICT (proporción)	0.48± 0.21	0.47± 0.06	0.42± 0.02
Masa grasa (%)	10.37 ±6.03	10.55± 6.52	12.07± 4.20
Masa libre de grasa (%)	30.75± 8.15	32.59 ±9.23	36.9± 4.44
Presión arterial sistólica (mmHg)	98.91± 11.23	99.05 ±11.23	111.5 ±10.90
Presión arterial diastólica (mmHg)	67.37± 7.56	67.77± 7.28	74.5± 6.40
% grasa	23.69± 7.55	23.28± 7.28	24.1± 4.77
Insulina (µUI/mL)	12 ±8.85	11.38± 4.82	11.17± 1.81
Glucosa (mg/dL)	84.23 ±9.67	83 ±12. 9	91.02 ±1.49
LDL-C (mg/dL)	75.98 ±26.55	74.69± 33.15	61.18± 10.38
HDL-C (mg/dL)	51.50 ±14.11	51.24 ±15.67	68.25± 25.77
Triglicéridos (mg/dL)	100.36± 46.32	93.76± 43.74	113.5 ±63.79
Colesterol (mg/dL)	159.25 ±29.72	157.01 ±31.16	173.92± 32.68
HOMA2-B (%)	146.88 ±52.83	146± 49.32	120.05± 14.83
HOMA2-S (%)	82.91± 40.33	77.85± 33.58	70.35 ±9.95
HOMA2-RI (%)	1.44 ±0.80	1.42 ±0.57	1.44 ±0.22

Los valores representan la media±desviación estándar. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos alelo ancestral/heterocigoto, alelo ancestral/homocigoto Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$, se utilizó un ANOVA de una vía con una prueba poshoc tipo Tukey.

Tabla 13. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de TMEM18.

VARIABLE	TMEM18 ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n=4)	TMEM18 HETEROCIGOTO (n=100)	TMEM18 HOMOCIGOTO SNP (n=404)
Edad (años)	12.44± 1.10	10.06 ±2.16	9.90 ±2.18
Peso (kg)	43.02± 7.41	37.20± 14.17	36.52± 13.04
Estatura (cm)	149.07 ±9.81	139.11± 14.78	137.84± 14.63
Z T/E (puntaje z talla para la edad)	-0.44± 0.98	-0.11± 0.96	-0.20± 1.03
Z IMC/E (puntaje z IMC para la edad)	0.35± 1.40	0.49± 1.24	0.57± 1.20
IMC (kg/m ²)	19.44 ±3.59	19.17 ±4	19.40± 3.63
Cintura (cm)	69.65 ±9.80	64.33± 11.83	66.86 ±40.09
Cadera (cm)	81.75± 6.68	78.23 ±10.60	79.33± 10.37
ICC(proporción)	0.84± 0.08	0.85± 0.06	0.88± 0.49
ICT (proporción)	0.46± 0.07	0.46± 0.05	0.48± 0.22
Masa grasa (%)	9.45± 6.58	10.5± 6.86	10.46 ±5.87
Masa libre de grasa (%)	33.57± 5.38	31.11 ±9.41	31.20± 8.07
Presión arterial sistólica (mmHg)	103.75 ±11.08	98.35 ±11.65	99.19 ±11.21
Presión arterial diastólica (mmHg)	72.25± 9.67	67.56± 7.54	67.48 ±7.50
% grasa	21.15± 12.88	23.37± 7.49	23.79± 7.37
Insulina (μUI/mL)	8.71± 2.63	11.45± 6.39	11.68± 6.04
Glucosa (mg/dL)	80.75± 10.50	84.51± 11.98	84.05 ±8.82
LDL-C (mg/dL)	77.78± 40.52	75.43± 26.86	75.52± 27.88
HDL-C (mg/dL)	48.57± 13.04	49.87 ±14.09	51.98 ±14.69
Triglicéridos (mg/dL)	89.5 ±37.96	98.12± 44.88	100.36± 47.78
Colesterol (mg/dL)	156.3± 39.01	160.13± 28.44	158.53± 30.36
HOMA2-B (%)	145.1± 69.29	145.82± 49.46	146.85± 52.66
HOMA2-S (%)	92.97± 41.63	86.42 ±49.14	79.84± 35.04
HOMA2-RI (%)	1.25± 0.51	1.42± 0.79	1.45 ±0.76

Los valores representan la media±desviación estándar. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos alelo ancestral/heterocigoto, alelo ancestral/homocigoto Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$, se utilizó un ANOVA de una vía con una prueba poshoc tipo Tukey.

G) Relación entre el genotipo con las distintas variables considerando el diagnóstico nutricional.

En relación a FTO, se encontraron diferencias significativas en escolares obesos (**Tabla 14**) en el puntaje-Z T/E entre los grupos alelo ancestral/homocigoto y heterocigoto/homocigoto. En otras palabras, esto se puede interpretar como una disminución en puntaje-Z T/E en presencia del alelo de riesgo.

Se encontraron diferencias significativas en escolares obesos en masa libre de grasa entre el grupo alelo ancestral/homocigoto con un nivel de significancia de 0.05. En otras palabras, esto se puede interpretar como un incremento en masa libre de grasa en presencia del alelo de riesgo.

De igual manera se encontraron diferencias significativas en colesterol entre el grupo alelo ancestral/ homocigoto.

En estudios previos se encontró una asociación con genotipo de riesgo de FTO con niveles de colesterol elevados. (Freathy *et al.*, 2008; Mayre *et al.*, 2012; Robiou du pont *et al.*, 2012).

En otras palabras, esto se puede interpretar como la presencia de alelo de riesgo incrementa los niveles de colesterol

Tabla 14. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de FTO en escolares obesos

VARIABLE	FTO ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n=56)	FTO HETEROCIGOTO (n=23)	FTO HOMOCIGOTO SNP (n=9)
Edad (años)	10±2.17	10±2.05	10±1.69
Peso (kg)	51.59± 15.59	51.02 ±14.79	43.76± 10.51
Estatura (cm)	144.20 ±15.02	142.23 ±15.66	134.28± 11.39
Z T/E (puntaje z talla para la edad)	0.51± 0.90^a	0.50 ±1.33^b	-0.8 ±1.54^c
Z IMC/E (puntaje z IMC para la edad)	2.47 ±0.35	2.51 0.33	2.26± 0.33
IMC (kg/m ²)	25.38 ±2.48	25.12± 2.51	24.036± 3.23
Cintura (cm)	95± 102.15	78 ±16.49	74.52 ±6.96
Cadera (cm)	92.89 ±7.96 ^a	91.31 ±7.72 ^{a,b}	82.9± 8.24 ^b

ICC (proporción)	1.12± 1.25	0.90± 0.06	0.90± 0.10
ICT (proporción)	0.64 ±0.57	0.57± 0.036	0.55 ±0.05
Masa grasa (%)	19.58± 5.38	19.68± 6.39	15.72± 4.14
Masa libre de grasa (%)	39.24 ±9.59^a	35.53± 7.27^a	28.04± 6.61^b
Presión arterial sistólica (mmHg)	104 ±9.18	110± 13.52	104 ±6.51
Presión arterial diastólica (mmHg)	69± 6.9	72± 6.67	70 ±7.90
% grasa	32.97± 4.93	35.17 ±4.86	35.78± 2.51
Insulina (μUI/mL)	14.92±9.08 ^a	18.60 ±10.40 ^{a,b}	13.30± 6.79 ^b
Glucosa (mg/dL)	85.1± 9.67	84.9± 9.93	95.34± 23.58
LDL-C (mg/dL)	79.21± 30.74	78.04± 30.41	74.92± 24.95
HDL-C (mg/dL)	42.48± 13.03^a	52.42 ±17.43^b	51.98 ±13.23^b
Triglicéridos (mg/dL)	143± 58.39	121± 55.45	153.2± 62.19
Colesterol (mg/dL)	162 ±25.37^a	169.54 ±31.33^a	194.1 ±37.54^b
HOMA2-B (%)	171.73± 67.23	201.8± 75.34	150.7± 62.15
HOMA2-S (%)	68.39± 32.87	52.1± 19.65	72.7± 24.12
HOMA2-RI (%)	1.84 ±1.08	2.3± 1.22	1.6± 0.89

Los valores representan la media±desviación estándar. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos alelo ancestral/heterocigoto, alelo ancestral/homocigoto Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$, se utilizó un ANOVA de una vía con una prueba poshoc tipo Tukey.

En relación a FTO en escolares con sobrepeso (**Tabla 15**), no se encontraron diferencias significativas en al comparar los grupos alelo ancestral/ heterocigoto para las variables de mayor interés. No se encontraron escolares con sobrepeso con genotipo homocigot para FTO.

Tabla 15. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de FTO en escolares con sobrepeso.

VARIABLE	FTO ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n=60)	FTO HETEROCIGOTO (n=23)
Edad (años)	10± 1.96	11 ±1.94
Peso (kg)	40.28± 11.27	43.28± 8.49
Estatura (cm)	138.92 ±13.03	141.83 ±9.89
Z T/E (puntaje z talla para la edad)	-0.014± 0.97	-0.11± 0.96
Z IMC/E (puntaje z IMC para la edad)	1.47± 0.29	1.56± 0.26
IMC (kg/m ²)	20.70 ±1.98	21.53 ±1.85
Cintura (cm)	70 ±6.84	73 ±6.18
Cadera (cm)	80.48± 9.28	83.62 ±5.67
ICC (proporción)	0.88± 0.06	0.87± 0.06
ICT (proporción)	0.51 ±0.03	0.51 ±0.03
Masa grasa (%)	12.33± 3.96	12.93± 3.13
Masa libre de grasa (%)	31.31 ±9.34	33.06± 6.14
Presión arterial sistólica (mmHg)	102 ±10.18	107 ±12.27
Presión arterial diastólica (mmHg)	70± 7.30	72± 7.24
% grasa	27.77 ±4.05	28.14 ±4.56
Insulina (µUI/mL)	13.12± 6.60	12.27± 4.47
Glucosa (mg/dL)	87.1± 9.21	81.2± 9.02*
LDL-C (mg/dL)	90.51± 29.35	80.92 ±34.60
HDL-C (mg/dL)	49.96± 13.74	51.56± 14.61
Triglicéridos (mg/dL)	113.7± 41.09	113.7 ±29.05
Colesterol (mg/dL)	166.07 ±35.72	166.69 ±26.42
HOMA2-B (%)	147.7± 48.96	169.2± 48.30
HOMA2-S (%)	75 ±42.83	78.5± 32.12
HOMA2-RI (%)	1.7 ±0.88	1.6± 0.95

Los valores representan la media±desviación estándar. * indica diferencia significativa <0.01, ** P<0.001 entre grupos alelo ancestral/heterocigoto, mediante la prueba T de student.

En relación a FTO en escolares con normopeso (**Tabla 16**) se encontraron diferencias significativas en ICT en los grupos alelo ancestral/heterocigoto y alelo ancestral/homocigoto y heterocigoto/homocigoto. Esto quiere decir que la presencia del alelo de riesgo incrementa el ICT en escolares con normopeso. De igual manera se encontraron diferencias significativas en presión arterial sistólica entre los grupos alelo ancestral/heterocigoto. Esto quiere decir que la presencia

del alelo de riesgo incrementa la presión arterial sistólica en escolares con normopeso.

Tabla 16. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de FTO en escolares con normopeso.

VARIABLE	FTO ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n=217)	FTO HETEROCIGOTO (n=84)	FTO HOMOCIGOTO SNP (n=9)
Edad (años)	10 ±2.28	10± 2.19	11± 1.24
Peso (kg)	30.70± 9.42	32.65 ±9.20	34.74± 6.33
Estatura (cm)	134.68 ±14.78	138.28 ±14.29	140.55± 10.61
Z T/E (puntaje z talla para la edad)	-0.41± 0.93	-0.41± 0.93	-0.14± 1.07
Z IMC/E (puntaje z IMC para la edad)	-0.15± 0.71	-0.21± 0.75	0.25± 0.42
IMC (kg/m ²)	17.06± 1.77	17.20± 1.79	17.46± 1.13
Cintura (cm)	59 ±6.28	59± 6.35	64 ±5.90
Cadera (cm)	74.36 ±8.06	74.27± 7.84	74.43± 5.73
ICC (proporción)	0.83± 0.05	0.83± 0.056	0.86± 0.005
ICT (proporción)	0.44± 0.03^a	0.43 ±0.03^b	0.46± 0.03^c
Masa grasa (%)	7.28± 3.65	7.05± 2.73	7.15± 1.40
Masa libre de grasa (%)	28.76± 7.34	29.25 ±6.63	28.41± 5.80
Presión arterial sistólica (mmHg)	95 ±10.12^a	100 ±11.25^b	96±7.58^a
Presión arterial diastólica (mmHg)	65± 7.09	68± 8.07	67 ±5.74
% grasa	19.60± 4.80	19.24± 4.84	20.18± 2.58
Insulina (µUI/mL)	10.19± 4.07	9.74± 4.02	10.15± 3.63
Glucosa (mg/dL)	83.2 ±9.02	82.9± 9.64	86.8 ±9.88
LDL-C (mg/dL)	72.81 ±25.27	69.95± 25.88	70.46± 22.82
HDL-C (mg/dL)	54.1± 13.67	53.1± 14.37	59.8± 20
Triglicéridos (mg/dL)	88.2± 38.85	85.5 ±42.59	94.3 ±30.93

Colesterol (mg/dL)	155.8 ±28.60	153.9 ±28.94	166.2± 38.03
HOMA2-B (%)	145.8 ±60.66	131.9± 53.92	109.2 ±22.23
HOMA2-S (%)	89.3± 39.69	83.5 ±45.29	86.7± 14.39
HOMA2-RI (%)	1.4± 1.01	1.18 ±0.53	1.2± 0.20

Los valores representan la media±desviación estándar. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos alelo ancestral/heterocigoto, alelo ancestral/homocigoto Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$, se utilizó un ANOVA de una vía con una prueba poshoc tipo Tukey.

En cuanto a las diferencias observadas por diagnóstico nutricional con el genotipo, se puede concluir que los escolares obesos presentan un mayor número de variables diferentes significativamente, al compararse con el grupo son sobrepeso y normopeso.

En relación a MC4R en escolares obesos (**Tabla 17**) no se encontraron diferencias significativas al comparar los grupos alelo ancestral/heterocigoto. No se encontraron escolares obesos con genotipo homocigoto para MC4R.

Tabla 17. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de MC4R en escolares obesos

VARIABLE	MC4R ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n=63)	MC4R HETEROCIGOTO (n=25)
Edad (años)	10± 2.01	11± 2.34
Peso (kg)	50.30± 14.30	55.84± 17.26
Estatura (cm)	141.97± 15.02	146.46± 14.93
Z T/E (puntaje z talla para la edad)	0.39± 1.21	0.51± 0.73
Z IMC/E (puntaje z IMC para la edad)	2.46± 0.34	2.50± 0.34
IMC (kg/m ²)	24.93± 2.33	25.97± 3.07
Cintura (cm)	93 ±14.87	78± 17.22
Cadera (cm)	90.71± 8.28	93.99 ±8.06
ICC (proporción)	1.08± 1.12	0.89± 0.04
ICT (proporción)	0.64± 0.52	0.55 ±0.04

Masa grasa (%)	19.15 ±5.39	19.58 ±6.53
Masa libre de grasa (%)	35.80± 8.98	41.22± 9.11
Presión arterial sistólica (mmHg)	105± 11.04	106 ±9.17
Presión arterial diastólica (mmHg)	70± 7.47	71± 4.66
% grasa	34.63± 4.40	31.85± 5.67
Insulina (μUI/mL)	18.51 ±17.39	14.84± 5.05
Glucosa (mg/dL)	85.5± 11.38	85.9± 10.16
LDL-C (mg/dL)	80.30± 27.97	72.93 ±36.21
HDL-C (mg/dL)	46.96 ±14.61	41.94 ±15.69
Triglicéridos (mg/dL)	140 ±55.08	128 ±67.73
Colesterol (mg/dL)	168.26 ±29.59	161.02 ±25.25
HOMA2-B (%)	176.7± 68.02	172.2 ±60.89
HOMA2-S (%)	65.5 ±30.92	58.9± 21.94
HOMA2-RI (%)	1.9± 1.2	1.9± 0.59

Los valores representan la media±desviación estándar. * indica diferencia significativa <0.01, ** P<0.001. entre grupos alelo ancestral/heterocigoto, mediante la prueba T de Student.

En relación a MC4R en escolares con sobrepeso (**Tabla 18**), se encontraron diferencias significativas en masa libre de grasa entre los grupos alelo ancestral/heterocigoto. De igual manera se encontraron diferencias significativas en HDL-C entre los grupos alelo ancestral/heterocigoto No se encontraron escolares con sobrepeso con genotipo homocigoto para MC4R.

Tabla 18. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de MC4R en escolares con sobrepeso

VARIABLE	MC4R ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n=74)	MC4R HETEROCIGOTO (n=11)
Edad (años)	10.3± 2.01	10± 1.79
Peso (kg)	42.21± 11.32	36.93± 6.92
Estatura (cm)	140.86 ±12.88	135.96 ±10.16
Z T/E (puntaje z talla para la edad)	-0.001± 0.91	-0.19± 1.22
Z IMC/E (puntaje z IMC para la edad)	1.50± 0.28	1.43± 0.27
IMC (kg/m ²)	21.24± 1.92	19.73± 1.38*
Cintura (cm)	72± 7.27	68± 4.59
Cadera (cm)	82.57± 8.30	77.47± 7.59
ICC (proporción)	0.87± 0.06	0.88± 0.07

ICT (proporción)	0.51± 0.03	0.50± 0.04
Masa grasa (%)	13.01± 3.77	9.52 ±1.27*
Masa libre de grasa (%)	38.82 ±8.85	29.2 ±6.79
Presión arterial sistólica (mmHg)	104 ± 10.93	99± 7.85
Presión arterial diastólica (mmHg)	71 ±7.17	69± 2.71
% grasa	28.08± 4.13	25.01 ±3.98
Insulina (µUI/mL)	13.25± 5.40	9.69± 6.74
Glucosa (mg/dL)	86.5± 9.76	84.3± 6.65
LDL-C (mg/dL)	85.79± 30.63	88.23± 34.75
HDL-C (mg/dL)	48.52± 13.23	58.01± 15.27*
Triglicéridos (mg/dL)	114 ±38.66	101± 28.42
Colesterol (mg/dL)	163.78± 32.48	174.44± 33
HOMA2-B (%)	159 ±47.6	119.9 ±40.90*
HOMA2-S (%)	69.9 ±32.2	110.6± 48.43**
HOMA2-RI (%)	1.8± 0.9	1.1 ±0.52*

Los valores representan la media±desviación estándar. * indica diferencia significativa <0.01, ** P<0.001. entre grupos alelo ancestral/heterocigoto, mediante la prueba T de student.

En relación a MC4R en escolares con normopeso (**Tabla 19**), se encontraron diferencias significativas en peso, cadera, masa grasa y presión arterial sistólica entre los grupos alelo ancestral/homocigoto y en el grupo homocigoto/heterocigoto.

Tabla 19. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de MC4R en escolares con normopeso.

VARIABLE	MC4R ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n=263)	MC4R HETEROCIGOTO (n=49)	MC4R HOMOCIGOTO SNP (n=4)
Edad (años)	10± 2.20 ^a	10 ±2.22 ^a	12 ±1 ^b
Peso (kg)	31.29± 9.12^a	32.92± 10.26^b	48.98± 8.60^c
Estatura (cm)	135.91± 14.26 ^a	138.29± 15.80 ^a	157± 7.21 ^b
Z T/E (puntaje z talla para la edad)	-0.36± 0.92	-0.51± 1.05	0.64± 0.54
Z IMC/E (puntaje z IMC para la edad)	-0.16± 0.72	-0.22± 0.75	0.51 ±0.40
IMC (kg/m ²)	17.08± 1.73	17.24± 1.92	18.97± 2.83
Cintura (cm)	59± 6.33	60± 6.58	67± 6
Cadera (cm)	74.50± 7.82^a	73.33± 7.67^b	88.72± 9.01^c
ICC (proporción)	0.83± 0.05	0.85± 0.05*	0.75± 0.04 ^b

ICT (proporción)	0.44± 0.03	0.43± 0.02	0.42 ±0.03
Masa grasa (%)	7.16 ±3.43^a	7.15 ±2.86^b	12.07± 4.20^c
Masa libre de grasa (%)	28.69 ±6.90	29.94 ±7.68	36.90± 4.44
Presión arterial sistólica (mmHg)	96 ±10.24^a	97± 11.39^b	112 ±11^c
Presión arterial diastólica (mmHg)	66 ±7.27	67± 7.35	75± 6.0
% grasa	19.42± 4.80	19.36± 5.04	24.1± 4.77
Insulina (µUI/mL)	9.82 ±4.14	10.39 ±3.48	11.17± 1.81
Glucosa (mg/dL)	83.6± 9.14	82± 8.96	91± 1.5
LDL-C (mg/dL)	72.03 ±23.99	71.35± 32.01	61.18 ±10.39
HDL-C (mg/dL)	53.3± 13.88	53± 14.93	68.3 ±25.8
Triglicéridos (mg/dL)	87.1 ±39.17	79.2± 26.83	113.5± 63.8
Colesterol (mg/dL)	155.5± 28.51	151.1± 32.01	173.9± 32.7
HOMA2-B (%)	134.7 ±45.53	141.9± 42.26	120.1± 14.8
HOMA2-S (%)	91.8 ±42.73	77.3± 27.35	70.4 ±10
HOMA2-RI (%)	1.2± 0.52	1.3 ±0.46	1.4± 0.2

Los valores representan la media±desviación estándar. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos alelo ancestral/heterocigoto, alelo ancestral/homocigoto Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$, se utilizó un ANOVA de una vía con una prueba poshoc tipo Tukey.

En relación a TMEM18 en escolares obesos (**Tabla 20**), no se encontraron diferencias significativas en al comparar los grupos alelo ancestral/heterocigoto y los grupos heterocigoto/homocigoto. No se encontraron escolares obesos con genotipo alelo ancestral para TMEM18. Para el caso de los escolares con sobrepeso y normopeso (**Tablas 21 y 22**) tampoco se encontraron diferencias significativas para las variables de mayor interés.

Tabla 20. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de TMEM18 en escolares obesos

VARIABLE	TMEM18 HETEROCIGOTO (n=18)	TMEM18 HOMOCIGOTO SNP (n=69)
Edad (años)	11± 2.25	10± 2
Peso (kg)	53.84 ±16.90	51.30± 14.64
Estatura (cm)	144.50± 14.72	142.94 ±15.12
Z T/E (puntaje z talla para la edad)	0.28± 0.79	0.44± 1.19
Z IMC/E (puntaje z IMC para la edad)	2.44± 0.32	2.46± 0.33
IMC (kg/m ²)	25.73± 3.65	25.04 ±2.23
Cintura (cm)	78± 18.49	80 ±8.79
Cadera (cm)	91.25± 11.60	91.56± 7.37
ICC (proporción)	0.91 ±0.03	1.07 ±1.09
ICT (proporción)	0.55± 0.03	0.63± 0.52
Masa grasa (%)	20.2± 7.43	19.01± 5.14
Masa libre de grasa (%)	37.86± 11.01	36.91± 8.85
Presión arterial sistólica (mmHg)	108± 9.91	105 ±10.67
Presión arterial diastólica (mmHg)	71± 5.77	70 ±7.25
% grasa	34.55 ±5.73	33.71 ±4.62
Insulina (μUI/mL)	18.14± 10.51	15.28 ±9.06
Glucosa (mg/dL)	90.7 ±14.84	84.4± 9.63*
LDL-C (mg/dL)	88.65 ±31.49	75.65 ±29.38
HDL-C (mg/dL)	43.58 ±13.43	46.33± 15.45
Triglicéridos (mg/dL)	145± 56.93	136 ±58.69
Colesterol (mg/dL)	177.59 ±32.42	163.47± 27.32
HOMA2-B (%)	182.2± 59.59	173.95± 67.90
HOMA2-S (%)	51.9± 17.67	67.91 ±30.55
HOMA2-RI (%)	2.3± 1.26	1.82± 1.03

Los valores representan la media±desviación estándar. * indica diferencia significativa <0.01, ** P<0.001. entre grupos heterocigoto/homocigoto, mediante la prueba T de Student.

Tabla 21. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de TMEM18 en escolares con sobrepeso

VARIABLE	TMEM18 ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n=2)	TMEM18 HETEROCIGOTO (n=17)	TMEM18 HOMOCIGOTO SNP (n=66)
Edad (años)	12.4± 1.82	10± 2.19	10± 1.98
Peso (kg)	45.9 ±11.03	40.94± 12.75	42.01± 10.74
Estatura (cm)	142.65± 11.10	139.75 ±15.68	140.81± 12.09
Z T/E (puntaje z talla para la edad)	-1.27± 0.084	0.004± 1.23	0.043± 0.88
Z IMC/E (puntaje z IMC para la edad)	1.44± 0.17	1.49± 0.26	1.51 ±0.29
IMC (kg/m ²)	22.30 ±1.98	21.17± 2.09	21.02± 1.92
Cintura (cm)	77± 8.48	70 ±5.97	72± 7.03
Cadera (cm)	84.5± 8.48	82.58± 8.80	82.13± 8.44
ICC (proporción)	0.91± 0.014	0.87± 0.06	0.88± 0.06
ICT (proporción)	0.53± 0.021	0.50 ±0.04	0.51± 0.03
Masa grasa (%)	14.85± 3.60	11.93 ±3.76	12.76± 3.81
Masa libre de grasa (%)	31.05± 7.42	33.83± 11.75	32.57± 8.13
Presión arterial sistólica (mmHg)	112.5 ±3.53	98± 8.27	104 ±11.39
Presión arterial diastólica (mmHg)	80± 0	70± 6.90	70± 7.24
% grasa	32.3± 0.14	26.72± 5.56	27.69± 3.93
Insulina (µUI/mL)	10.65± 0.21	11.87 ±5.08	13.40± 6.07
Glucosa (mg/dL)	71.7± 0.70	84.2± 9.25	86 ±9.65
LDL-C (mg/dL)	104.75± 42.77	79.21± 23.62	87.50± 32.97
HDL-C (mg/dL)	48.95± 17.60	46.51± 9.71	51.73± 14.29
Triglicéridos (mg/dL)	114.5± 37.47	118.8± 42.53	112.7± 37.16
Colesterol (mg/dL)	177.35± 49.42	160.42 ±21.47	167.64± 34.41
HOMA2-B (%)	202.3± 27.08	145.9± 53.55	156.14± 47.73
HOMA2-S (%)	65.2± 18.73	88.4± 51.46	71.47± 33.63
HOMA2-RI (%)	1.6± 0.44	1.5 ±0.72	1.75± 0.92

Los valores representan la media±desviación estándar. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos alelo ancestral/heterocigoto, alelo ancestral/homocigoto Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$, se utilizó un ANOVA de una vía con una prueba poshoc tipo Tukey

Tabla 22. Comparación de variables fisiológicas, antropométricas y bioquímicas en relación a los distintos genotipos de TMEM18 en escolares con normopeso.

VARIABLE	TMEM18 ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n=1)	TMEM18 HETEROCIGOTO (n=59)	TMEM18 HOMOCIGOTO SNP (n=256)
Edad (años)	12 ±1	10 ±2.16	10± 2.27
Peso (kg)	40.07 ±2.25	32.24 ±10.13	31.44 ±9.38
Estatura (cm)	153.47± 3.55	137.53± 14.57	135.84 ±14.77
Z T/E (puntaje z talla para la edad)	0.26 ±0.36	-0.24± 0.91	-0.42± 0.95
Z IMC/E (puntaje z IMC para la edad)	-0.47± 0.88	-0.21± 0.78	-0.14± 0.70
IMC (kg/m ²)	17.01 ±1.26	17.12 ±1.99	17.18 ±1.74
Cintura (cm)	63± 1	60± 6.99	59± 6.26
Cadera (cm)	79.1± 4.0	74.13 ±7.61	74.78± 8.17
ICC (proporción)	0.79± 0.04	0.83± 0.05	0.83± 0.05
ICT (proporción)	0.41± 0.02	0.43± 0.02	0.44± 0.03
Masa grasa (%)	5.8 ±3.06	7.76± 4.82	7.17 ±2.81
Masa libre de grasa (%)	34.26± 3.65	28.86± 7.74	29.12± 6.86
Presión arterial sistólica (mmHg)	97± 6	96 ±11.77	96 ±10.34
Presión arterial diastólica (mmHg)	63± 5	66± 7.79	66± 7.29
% grasa	14.4± 7.63	19.83± 4.76	19.56 ±4.81
Insulina (µUI/mL)	7.51± 2.11	9.78± 4.05	10.09 ±4.0
Glucosa (mg/dL)	87.7± 3.8	83.1 ±11.57	83.5± 8.37
LDL-C (mg/dL)	63.41± 23.88	71.23 ±25.75	72.16 ±25.21
HDL-C (mg/dL)	57.4± 18.9	52.5± 14.34	53.6 ±14.25
Triglicéridos (mg/dL)	80.3± 31	82.8± 31.39	88.2± 41.92
Colesterol (mg/dL)	155.4± 37.3	156.1 ±27.82	154.8± 29.48
HOMA2-B (%)	93.6± 20	137.4 ±43.26	136.1± 45.24
HOMA2-S (%)	108.4 ±36.5	94.6± 51.43	85.9± 35.72
HOMA2-RI (%)	1.0 ±0.3	1.20± 0.50	1.3± 0.51

Los valores representan la media±desviación estándar. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos alelo ancestral/heterocigoto, alelo ancestral/homocigoto Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$, se utilizó un ANOVA de una vía con una prueba poshoc tipo Tukey.

H) Relación entre IMC con variables antropométricas, fisiológicas y bioquímicas por genotipo

En relación a FTO (**Tabla 23**), se encontró una correlación positiva entre IMC y cadera en los 3 genotipos: alelo ancestral ($r= 0.87$), heterocigoto ($r= 0.88$) y homocigoto ($r= 0.89$), encontrándose una mayor relación en homocigotos, lo cual sugiere que la presencia del alelo de riesgo A, está relacionada con un mayor diámetro de cadera.

Se observó una mayor correlación entre el IMC y el porcentaje de grasa corporal en escolares homocigotos ($r= 0.89$), comparado con heterocigotos ($r= 0.87$) y con el alelo ancestral ($r= 0.84$). Esto sugiere que la presencia del alelo de riesgo incrementa el %GC.

Estudios previos encontraron asociación entre la presencia del alelo de riesgo y % de grasa corporal (Andreasen *et al.*, 2008; Cecil *et al.*, 2008; Jacobson *et al.*, 2009; Zabena *et al.*, 2009; Olszewski *et al.*, 2011; Sonestedt *et al.*, 2011).

En este mismo sentido, se observó que la ausencia del alelo de riesgo se relaciona en forma positiva con masa libre de grasa; de esta forma, se encontró solamente en aquellos escolares con el alelo ancestral ($r= 0.65$) y con los heterocigotos ($r= 0.64$)

Se encontró una mayor correlación entre el IMC y presión arterial sistólica en escolares homocigotos ($r=0.56$), comparado con heterocigotos ($r=0.45$) y con el alelo ancestral ($r=0.53$). Esto sugiere que la presencia del alelo de riesgo incrementa la presión arterial sistólica. En este sentido, se observó que la ausencia del alelo de riesgo se relaciona en forma positiva con presión arterial diastólica solo en escolares con alelo ancestral ($r=0.37$) y con los heterocigotos ($r=0.34$).

Se observó una mayor correlación positiva entre IMC y insulina en heterocigotos ($r=0.61$), comparado con alelo ancestral ($r=0.42$). Esto sugiere que la presencia del alelo de riesgo incrementa los niveles de insulina en sangre. De igual manera,

se encontró una relación positiva entre IMC y triglicéridos, solamente en alelo ancestral ($r= 0.41$) y heterocigotos ($r= 0.48$).

Estudios previos reportaron una asociación entre la presencia de alelo de riesgo en FTO con niveles alterados de insulina e IMC. (Freathy *et al.*, 2008; Rusell and Morgan, 2011; Mayre *et al.*, 2012; Robiou dupont *et al.*, 2012).

Tabla 23. Correlación del IMC con variables antropométricas, fisiológicas y bioquímicas por genotipo de FTO.

VARIABLE	FTO ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n=347)	FTO HETEROCIGOTO (n=133)	FTO HOMOCIGOTO SNP (n=19)
IMC y peso	R ² =0.7642 R=0.8742 P= <0.0001 95% IC= 0.8367-0.9036	R ² = 0.7961 R= 0.8922 P= <0.0001 95%IC= 0.8367-0.9036	R ² = 0.7458 R= 0.8365 P= <0.0001 95%IC=0.6432-0.9518
IMC y cintura	R ² =0.8925 R=0.9447 P= <0.0001 95%IC=0.9317-0.9553	R ² =0.7311 R=0.8550 P= <0.0001 95%IC=0.8002-0.8957	R ² =0.6572 R=0.8106 P= <0.0001 95%IC=0.5406-0.9293
IMC y cadera	R ² =0.7678 R=0.8762 P= <0.0001 95%IC= 0.8391-0.9852	R ² = 0.7878 R= 0.8875 P= <0.0001 95%IC= 0.8345-0.9244	R ² = 0.7931 R= 0.8905 P= <0.0001 95%IC= 0.7068-0.9617
IMC y ICC	R ² =0.2002 R=0.4473 P= <0.0001 95%IC= 0.3283-0.5533	R ² = 0.1749 R= 0.4182 P= <0.0001 95%IC= 0.2337-0.5742	N.S.
IMC y ICT	R ² = 0.6416 R=0.8010 P= <0.0001 95%IC= 0.7582-0.8369	R ² = 0.7171 R=0.8468 P= <0.0001 95%IC= 0.7892-0.8896	R ² = 0.6186 R=0.7865 P= <0.0001 95%IC= 0.4917-0.9196
IMC y IC	R ² = 0.083 R=0.2896 P= <0.0001 95%IC= 0,1872-0.3858	R ² = 0.1387 R=0.3724 P= <0.0001 95%IC=0.2125-0.5128	N.S

IMC y masa grasa	R ² =0.8704 R=0.9329 P= <0.0001 95%IC= 0.9120-0.9490	R ² = 0.9102 R= 0.9540 Y = 1.6309x-21.067 P= <0.0001 95%IC= 0.9312-0.9694	R ² = 0.8895 R= 0.9431 P= <0.0001 95%IC= 0.8402-0.9805
IMC y masa libre de grasa	R ² =0.4286 R=0.6546 P= <0.0001 95%IC= 0.5664-0.7280	R ² = 0.4148 R= 0.6440 P= <0.0001 95%IC= 0.5059-0.7500	N.S
IMC y presión arterial sistólica	R ² = 0.2681 R= 0.5349 P= <0.0001 95%IC= 0.4527-0.6081	R ² = 0.2100 R= 0.4583 P= <0.0001 95%IC= 0.3093-0.5853	R ² = 0.3242 R=0.5694 P=0.0170 95%IC=0.1221-0.8245
IMC y presión arterial diastólica	R ² = 0.1375 R=0.3708 P= <0.0001 95%IC= 0.2733-0.4608	R ² = 0.1201 R= 0.3466 P= <0.0001 95%IC= 0.1841-0.4906	N.S
IMC y % grasa	R ² =0.7219 R=0.8496 P= <0.0001 95%IC= 0.8054-0.8845	R ² = 0.7577 R= 0.8704 P= <0.0001 95%IC= 0.8100-0.9126	R ² =0.8024 R=0.8957 P= <0.0001 95%IC= 0.7196-0.9636
IMC y Insulina	R ² =0.1786 R=0.4226 P= <0.0001 95%IC= 0.3009-0.5308	R ² = 0.3774 R= 0.6143 P= <0.0001 95%IC= 0.4674-0.7281	N.S
IMC y glucosa	R ² =0.009722 R=0.09860 P=0.0750 95%IC=-0.0099-0.2049	N.S	N.S
IMC y LDL-C	R ² =0.003056 R=0.05528 P=0.3197 95%IC=-0.05369-0.1630	R ² =0.01504 R=0.1226 P=0.1696 95%IC=-0.05275-0.2907	R ² =0.02327 R=-0.1525 P=0.5728 95%IC=-0.6028-0.3714
IMC y HDL-C	R ² =0.06686 R=-0.2586 P= <0.0001 95%IC=-0.3572 a -0.1542	N.S	N.S
IMC y Triglicéridos	R ² = 0.1702 R= 0.4126 P= <0.0001 95%IC=0.3182-0.4989	R ² = 0.2325 R= 0.4822 P= <0.0001 95%IC=0.3362-0.6056	N.S

IMC y colesterol	R ² = 0.01802 R= 0.1343 P= 0.0154 95%IC=0.02582-0.2396	R ² = 0.07051 R= 0.2655 P= 0.0026 95%IC=0.09570-0.4203	N.S
IMC y HOMA2-B	R ² =0.0504 R=0.2246 P=0.0015 95%IC= 0.086-0.3540	N.S	N.S
IMC y HOMA2-S	R ² =0.0887 R=-0.2978 P= <0.0001 95%IC= -0.4211 a - 0.1639	N.S	R ² =0.2483 R=-0.4983 P=0.058 95%IC= -0.8051 - 0.018
IMC y HOMA2-RI	R ² =0.0943 R=0.3070 P= <0.0001 95%IC= 0.1748-0.4303	N.S	N.S

Donde: IMC, índice de masa corporal; ICT, índice cintura-talla; ICC, índice cintura-cadera; IC; índice de conicidad; N.S., no significativo.

En relación a MC4R, la frecuencia alélica menor fue baja (9.8%), de esta forma solamente se encontraron 0.8% de homocigotos en los escolares, por lo cual esto puede explicar la falta de asociación en los análisis mostrados (**Tabla 24**).

Se encontró una relación positiva entre IMC y cadera en los 3 genotipos: alelo ancestral (r= 0.86), heterocigoto (r=0.92) y homocigoto (r= 0.96), encontrándose una mayor relación en homocigotos, lo cual sugiere que la presencia del alelo de riesgo A, está relacionada con un mayor diámetro de cadera.

Se observó una mayor correlación entre el IMC y masa grasa en escolares homocigotos (r=0.95) y heterocigotos (r=0.96), comparado con el alelo ancestral (r=0.92). Esto sugiere que la presencia del alelo de riesgo incrementa la masa grasa (Vaisse *et al.*, 2000; Farroqui *et al.*, 2003; Mackensie, 2006).

Se observó una mayor correlación positiva entre IMC y presión arterial sistólica en escolares heterocigotos (r=0.56), comparado con alelo ancestral (r=0.42). Esto sugiere que la presencia del alelo de riesgo incrementa la presión arterial sistólica.

Se observó una mayor correlación positiva entre IMC y %GC en escolares homocigotos (r=0.96), comparado con heterocigotos (r=0.86) y con el alelo

ancestral ($r=0.85$). Esto sugiere que la presencia del alelo de riesgo incrementa el %GC.

Se observó una correlación positiva entre IMC y LDL-C solamente en escolares heterocigotos ($r=0.98$). Esto sugiere que poseer dos copias del alelo de riesgo incrementa los niveles de LDL-C.

Se observó una mayor correlación positiva entre IMC y triglicéridos en escolares heterocigotos ($r=0.47$), comparado con alelo ancestral ($r=0.42$). Esto sugiere que poseer el alelo de riesgo incrementa los niveles de triglicéridos en sangre.

Tabla 24. Correlación del IMC con variables antropométricas, fisiológicas y bioquímicas por genotipo de MC4R.

VARIABLE	MC4R ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n=415)	MC4R HETEROCIGOTO (n=90)	MC4R HOMOCIGOTO SNP (n=4)
IMC y peso	$R^2=0.7313$ $R=0.8551$ P= <0.0001 95%IC= 0.8178-0.8854	$R^2=0.8266$ $R=0.9091$ P= <0.0001 95%IC= 0.8519-0.9450	N.S
IMC y cintura	$R^2=0.7316$ $R=0.8553$ P= <0.0001 95%IC= 0.8266-0.8796	$R^2=0.7715$ $R=0.8783$ P= <0.0001 95%IC=0.8184-0.9194	N.S
IMC y cadera	$R^2=0.7406$ $R=0.8605$ P= <0.0001 95%IC= 0.8243-0.8898	$R^2=0.8578$ $R=0.9261$ P= <0.0001 95%IC= 0.8784-0.9556	$R^2=0.9376$ $R=0.9683$ $P=0.031$ $95%IC= 0.1037-0.994$
IMC y ICC	$R^2=0.2095$ $R=0.4577$ P= <0.0001 95%IC= 0.3533-0.5513	$R^2=0.1716$ $R=0.4142$ $P=0.001$ $95%IC= 0.1784-0.6071$	N.S
IMC y ICT	$R^2=0.4916$ $R=0.7012$ P= <0.0001 95%IC=0.6476-0.7479	$R^2=0.7448$ $R=0.8630$ P= <0.0001 95%IC=0.7963-0.9090	N.S

IMC y IC	R ² =0.035 R=0.1888 P= 0.0001 95%IC=0.092-0.2813	R ² =0.060 R=0.2463 P= 0.022 95%IC=0.036-0.4355	N.S
IMC y masa grasa	R ² = 0.8602 R=0.9274 P= <0.0001 95%IC= 0.9077-0.9431	R ² =0.9263 R=0.9624 P= <0.0001 95%IC= 0.9376-0.9775	R ² =0.9166 R=0.9573 P=0.042 95%IC= -0.046-0.9991
IMC y masa libre de grasa	R ² =0.3731 R=0.6108 P= <0.0001 95%IC= 0.5261-0.6835	R ² =0.4039 R=0.6355 P= <0.0001 95%IC= 0.4550-0.7659	N.S
IMC y presión arterial sistólica	R ² =0.2349 R=0.4847 P= <0.0001 95%IC=0.4061-0.5561	R ² =0.3200 R=0.5657 P= <0.0001 95%IC=0.4020-0.6944	N.S
IMC y presión arterial diastólica	R ² =0.1348 R=0.3671 P= <0.0001 95%IC=0.2793-0.4488	R ² =0.1145 R=0.3384 P= 0.0014 95%IC=0.1362-0.5143	N.S
IMC y % grasa	R ² =0.7273 R=0.8527 P= <0.0001 95%IC= 0.8147-0.8836	R ² =0.7552 R=0.8690 P= <0.0001 95%IC= 0.3758-0.7255	R ² =0.935 R=0.9669 P=0.033 95%IC= 0.082-0.9993
IMC y Insulina	R ² =0.2158 R=0.4645 P= <0.0001 95%IC= 0.3606-0.5570	R ² =0.3323 R=0.5704 P= <0.0001 95%IC= 0.3758-0.7255	N.S
IMC y Glucosa	N.S	N.S	N.S
IMC y LDL-C	N.S	N.S	R²=0.9769 R=0.9883 P=0.011 95%IC=0.5450-0.9998
IMC y HDL-C	R ² =0.023 R=-0.1544 P= 0.002 95%IC=-0.2491 a -0.056	R ² =0.1109 R=-0.3330 P= 0.0018 95%IC=-0.51 a -0.1290	

IMC y Triglicéridos	R ² =0.1765 R=0.4201 P= <0.0001 95%IC=0.3355-0.4979	R ² =0.2288 R=0.4783 P= <0.0001 95%IC=0.2953-0.6275	N.S
IMC y colesterol	R ² =0.067 R=-0.2595 P= 0.017 95% IC=-0.4489 a -0.047	N.S	N.S
IMC y HOMA2-B	R ² =0.1270 R=0.3564 P= <0.0001 95%IC= 0.2411-0.4618	R ² =0.0584 R=0.2416 P=0.070 95%IC= -0.020-0.4726	N.S
IMC y HOMA2-S	R ² =0.1499 R=-0.3871 P= <0.0001 95%IC= -0.4894 a -0.2744	R ² =0.0698 R=-0.2641 P=0.047 95%IC= -0.4910 a -0.0037	N.S
IMC y HOMA2-RI	R ² =0.1865 R=0.4318 P= <0.0001 95%IC= 0.3258-0.5312	R ² =0.1405 R=0.3748 P=0.0040 95%IC= 0.1215-0.5755	N.S

Donde: IMC, índice de masa corporal; ICT, índice cintura-talla; ICC, índice cintura-cadera; IC; índice de conicidad; N.S., no significativo.

En relación a TMEM18, la frecuencia alélica menor fue muy alta (89.5%), de esta forma solamente se encontraron 0.6% de escolares con alelo ancestral, por lo cual esto puede explicar la falta de asociación en los análisis mostrados (**Tabla 25**).

Se observó una correlación positiva entre IMC y IC solamente en escolares heterocigotos (r=0.36). Esto sugiere que poseer dos copias del alelo de riesgo incrementa los niveles de IC.

Se encontró una mayor correlación entre el IMC y %GC en escolares homocigotos (r=0.86), comparado con heterocigotos (r=0.82). Esto sugiere que la presencia del alelo de riesgo incrementa el %GC.

Estudios previos reportaron una asociación entre IMC y % GC (Thorleifsson *et al.*, 2009; Holzapfel *et al.*, 2010; Rask-Andersen *et al.*, 2011).

Se observó una mayor correlación entre el IMC y masa libre de grasa en escolares homocigotos ($r=0.63$), comparado con heterocigotos ($r=0.60$). Esto sugiere que la presencia del alelo de riesgo incrementa la masa libre de grasa.

Tabla 25. Correlación del IMC con variables antropométricas, fisiológicas y bioquímicas por genotipo de TMEM18.

VARIABLE	TMEM 18 ALELO ANCESTRAL HOMOCIGOTO (n=4)	TMEM 18 HETEROCIGOTO (n=100)	TMEM 18 HOMOCIGOTO SNP (n=404)
IMC y peso	N.S	$R^2= 0.7617$ $R=0.8727$ P= <0.0001 95%IC= 0.8010-0.9198	$R^2=0.7665$ $R=0.8755$ P= <0.0001 95%IC= 0.8422-0.9022
IMC y cintura	$R^2=0.9018$ $R=0.9496$ $P=0.050$ 95%IC= 0.1319-0.9990	$R^2=0.7096$ $R=0.8424$ P= <0.0001 95%IC= 0.7727-0.8920	$R^2= 0.8715$ $R=0.9336$ P= <0.0001 95%IC= 0.9192-0.9454
IMC y cadera	N.S	$R^2=0.7817$ $R=0.8841$ P= <0.0001 95%IC= 0.8176-0.9274	$R^2=0.7668$ $R=0.8756$ P= <0.0001 95%IC= 0.8422-0.9024
IMC y ICC	N.S	$R^2=0.2348$ $R=0.4845$ P= <0.0001 95%IC= 0.2806-0.6518	$R^2=0.1901$ $R=0.4360$ P= <0.0001 95%IC= 0.3262-0.5334
IMC y ICT	$R^2=0.917$ $R=0.9575$ $P=0.042$ 95%IC= -0.044-0.9991	$R^2=0.697$ $R=0.8348$ P= <0.0001 95%IC= 0.7433-0.8953	$R^2=0.7408$ $R=0.8606$ P= <0.0001 95%IC= 0.8235-0.8902
IMC y IC	N.S.	N.S.	$R^2=0.1322$ $R=0.3636$ P= <0.0001 95%IC= 0.2729-0.4478
IMC y masa grasa	$R^2=0.9689$ $R=0.9843$ $P=0.015$ 95%IC= 0.43-0.9997	$R^2=0.8121$ $R=0.9011$ $P= <0.0001$ 95%IC= 0.8441-0.9381	$R^2=0.9073$ $R=0.9525$ $P= <0.0001$ 95%IC= 0.9391-0.9630

IMC y masa libre de grasa	N.S	R ² =0.3647 R=0.6038 P= <0.0001 95%IC= 0.4269-0.7363	R ² =0.4052 R=0.6365 P= <0.0001 95%IC= 0.5541-0.7067
IMC y presión arterial sistólica	R ² = 0.9631 R=0.9813 P=0.018 95%IC=0.3566-0.9996	R ² =0.3190 R=0.5648 P=<0.0001 95%IC=0.4126-0.6884	R ² =0.2450 R=0.4950 P= <0.0001 95%IC= 0.4149-0.5675
IMC y presión arterial diastólica	N.S	R ² =0.1918 R=0.4380 P=<0.0001 95%IC= 0.2623-0.5855	R ² =0.1157 R=0.3401 P=<0.0001 95%IC=0.2478-0.4252
IMC y % grasa	N.S	R ² =0.6766 R=0.8225 P= <0.0001 95%IC= 0.7266-0.8870	R ² =0.7533 R=0.8679 P= <0.0001 95%IC= 0.8326-0.8962
IMC y insulina	N.S	R ² =0.3676 R=0.6062 P= <0.0001 95%IC= 0.43-0.7380	R ² =0.1994 R=0.4465 P= <0.0001 95%IC= 0.3379-0.5435
IMC y glucosa	N.S	N.S	R ² =0.012 R=0.11 P=0.032 95%IC=0.009-0.2087
IMC y LDL-C	N.S	N.S	N.S
IMC y HDL-C	N.S	R ² = 0.07411 R=-0.2722 P= 0.0067 95%IC=-0.4466 a -0.07798	R ² =0.03196 R= -0.1788 P= 0.0005 95%IC=-0.2750 a -0.07904
IMC y triglicéridos	N.S	R ² =0.2317 R=0.4813 P=<0.0001 95%IC=0.3127-0.6205	R ² =0.1671 R=0.4088 P=<0.0001 95%IC=0.3209-0.4897
IMC y colesterol	N.S	R ² =0.1008 R=0.3175 P= 0.0014 95%IC= 0.1271-0.4854	R ² =0.013 R=0.1164 P= 0.0013 95%IC= 0.015-0.2151

IMC y HOMA2-B	N.S	R ² =0.186 R=0.4313 P=0.0002 95%IC= 0.2132- 0.6085	R ² =0.0754 R=0.2445 P= <0.0001 95%IC= 0.1506- 0.3901
IMC y HOMA2-S	N.S	R ² =0.1889 R=0.4345 P=0.0002 95%IC= -0.6110 a -0.2170	R ² =0.1062 R=0.3258 P= 0.025 95%IC= -0.8389 a -0.0085
IMC y HOMA2-RI	N.S	R ² =0.2841 R=0.5320 P= <0.0001 95%IC= 0.3364- 0.6859	R ² =0.1241 R=0.3523 P= <0.0001 95%IC= 0.2349- 0.4619

Donde: IMC, índice de masa corporal; ICT, índice cintura-talla; ICC, índice cintura-cadera; IC; índice de conicidad; N.S., no significativo.

I) Perfil clínico y bioquímico

En escolares con ObySp, la presencia del alelo de riesgo para FTO se relacionó con elevación de: colesterol, insulina, triglicéridos, presión arterial sistólica y diastólica, mayor diámetro de cadera y mayor porcentaje de grasa corporal.

En escolares con ObySp, la presencia del alelo de riesgo para MC4R se relacionó con elevación de: LDL-C, triglicéridos, presión arterial sistólica, masa grasa y porcentaje de grasa corporal.

En escolares con ObySp, la presencia del alelo de riesgo para TMEM18 se relacionó con elevación de índice de conicidad y porcentaje de grasa corporal.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de ObySp en el municipio de Querétaro es ligeramente mayor al promedio nacional.
- Los escolares con ObySp presentan un mayor número de indicadores alterados de riesgo metabólico, comparados con los escolares con normopeso.
- Existe una asociación entre la presencia del genotipo de riesgo (FTO y MC4R) con la presencia de obesidad.
- Los escolares con ObySp con el genotipo de riesgo (FTO, MC4R y TMEM18) presentan un mayor número de variables bioquímicas, antropométricas y fisiológicas alteradas, en comparación con los escolares con normopeso.
- De esta forma, la combinación de ObySp y genotipo de riesgo incrementa el riesgo de alteraciones metabólicas.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adan R, Tiejema B, Hillebrand JJG, et al. 2006. The MC4R receptor and control of appetite. *British Journal of Pharmacology*. 149, 815-827.
2. Almen MS, Jacobsson JA, Shaik JHA, et al. 2010. The obesity gene, TMEM18, is of ancient origin, found in majority of neuronal cells in all major brain regions and associated with obesity in severely obese children. *BMC Medical Genetics*. 11:58.
3. Al-Shawwa BA, Al-Huniti NH, DeMattia L & Gershan W. 2007. Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *Journal of Asthma*. 44: 469–473.
4. Andreasen C, Stender-Petersen K, Mogensen M, et al. 2008. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*. 21, 263-265.
5. Aradillas-García C, Rodríguez-Moran M, Garay-Sevilla M, et al. 2012. Distribution of the homeostasis model assesment of insulin resistance in mexican children and adolescents. *European Journal of Endocrinology*. 166: 301-306.
6. Aubert M, Nef S and Soto A. 2009. Special issue on the topic: Role of endocrine disruptors from the environment in the aetiology of obesity and diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol*. 304: 1-2.
7. Bajaj M & Defronzo RA. 2003. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *Journal of Nuclear Cardiology*. 10: 311–323.

8. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, et al. 2002. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:2084-2089.
9. Bays H, Blonde L, Rosenson R. 2006. Adiposopathy: how do diet, exercise, weight loss and drug therapies improve metabolic disease? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 4:871-895.
10. Berulava T and Horsthemke B. 2010. The obesity-associated SNPs in intron 1 of the FTO gene affect primary transcript levels. *Eur J Hum Genet.* 18:1054-1056.
11. Biddinger SB and Kahn CR. 2006. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annual Review of Physiology.* 68:123–158.
12. Boden G, She P, Mozzoli M, et al. 2005. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor- κ B pathway in rat liver. *Diabetes.* 54:3458–3465
13. Borai A, Livingstone C & Ferns GA. 2007. The biochemical assessment of insulin resistance. *Annals of Clinical Biochemistry* 44: 324–342.
14. Bouchard C. 2010. Defining the genetic architecture of the predisposition to obesity: a challenging but not insurmountable task. *Am J Clin Nutr.* 91: 5–6.
15. Browning JD & Horton JD. 2004. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *Journal of Clinical Investigation* 114:147–152.
16. Cecil J.E, Tavendale R, Watt P, et al. 2008. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med.* 359:2558-2566.

17. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. 2000. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 320: 1240-1243.
18. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ & Batch JA. 2004. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 27:314–319.
19. Cruz ML, Huang TT, Johnson MS, et al. 2002. Insulin sensitivity and blood pressure in black and white children. *Hypertension*. 40:18–22.
20. D’Adamo E, Impicciatore M, Capanna R, et al. 2008. Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance. *Obesity*. 16:677–683.
21. d’Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A, et al. 2009. Lorini & Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Bio-Medica: Atenei parmensis*. 80:21-28.
22. Das UN. 2001. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 17:953-966.
23. Despres JP. 2006. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of Medicine*. 38:52–63.
24. Dietz W. 1994. Critical periods in childhood for the development of obesity. *AM J Clin Nutr*. 59:955-959.
25. Dorantes Cuéllar A, Martínez Sibaja C, Blanno Guzmán A. 2008. *Endocrinología clínica (3ª ed). Manual moderno. México. ISBN: 9789707293021.*

26. Eckel RH, Grundy SM & Zimmet PZ. 2005. The metabolic syndrome. *Lancet*. 365:1415–1428.
27. Encuesta Nacional de Salud y nutrición (ENSANUT). 2012. 2ª Edición. México. Instituto Nacional de Salud Pública.
28. Euromonitor International. 2011. Health and wellness in México. Consultada el 16 de abril del 2012, en <http://www.euromonitor.com/health-and-wellness-in-mexico/report>.
29. Farooqi S, Keogh J, Yeo G, et al. 2003. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 348:1085-95.
30. Fawcett KA and Barroso I. 2010. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet*. 26:266-274.
31. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, et al. 2002. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 51:1131–1137.
32. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. 2007. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*. 316: 889-894.
33. Freathy R, Timpson J, Lawlor D, et al. 2008. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes* 57:1419–1426.

34. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, et al. 2007. Cause specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 298:2028–2037.
35. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, et al. 2001. Relationship of childhood overweight to coronary heart disease risk factors in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 108:712-718.
36. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, et al. 2007. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*. 150:12-17.
37. Fredrikson R, Hägglund M, Olszewski PK, et al. 2008. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology*. 149:2062-2071.
38. Geloneze B, Junqueira Vasques A, Camargo Stabe C, et al. 2009. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic síndrome-Brazilian Metabolic Syndrome study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 53:281-285.
39. Gerken T, Girard C, Tung Y, et al. 2007. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutaratedependent nucleic acid demethylase. *Science* 318:1469–1472.
40. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, et al. 1999. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*. 48:1270–1274.
41. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al, 2005. For the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and

management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 112:2735-2752.

42. Grunnet L, Brons C, Jacobsen S, et al. 2009. Increased recovery rates of phosphocreatine and inorganic phosphate after isometric contraction in oxidative muscle fibers and elevated hepatic insulin resistance in homozygous carriers of the A-allele of FTO rs9939609. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94:596–602.
43. Gungor N, Saad R, Janosky J & Arslanian S. 2004. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *Journal of Pediatrics* 144:47–55.
44. Gurushankar G, Martin A, Lokesh T. 2008. Endocrine and Metabolic Effects of Fat: Cardiovascular Implications. *The American Journal of Medicine*. 121: 366-370
45. Guyton A, Hall J. 1980. *Tratado de Fisiología Médica* (11^a Ed.).
46. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. 2010. Childhood obesity. *Lancet*. 375:1737-1748.
47. Harrison. 2001. *Principios de medicina interna 15a edición volume I*. Ed. McGraw Hill.
48. Harold E Bays, MD. 2009. “Sick Fat,” Metabolic Disease, and Atherosclerosis. *The American Journal of Medicine*. 122, S26–S37
49. Herrera BM y Lindgren CM. 2010. The Genetics of Obesity. *Curr Diab Rep.*; 10:498-505.

50. Holzapfel C, et al. 2010. Genes and lifestyle factors in obesity: results from 12,462 subjects from MONICA/KORA. *Int. J. Obes. (Lond)* 34:1538–1545.
51. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. 2005. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gac Sanit.* 19:333-41.
52. International HapMap Consortium. 2005. A haplotype map of the human genome. *Nature.* 437:1299–1320.
53. Itani SI, Ruderman NB, Schmeder, et al. 2002. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B- α . *Diabetes.* 51:2005–2011.
54. Jacobsson, J., Riserus, U., Axelsson, T., et al. 2009. The common FTO variant rs9939609 is not associated with BMI in a longitudinal study on a cohort of Swedish men born 1920–1924. *BMC Med Genet.* 10:131.
55. Jia G, Yang S, Jian X, et al. 2008. Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil single-stranded DNA y RNA by mouse and human FTO. *FEBS Lett.* 582:3313-3319.
56. Jia G, Fu Y, Zhao X, et al. 2011. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol.* 7:885-887.
57. John Attia, John P. A. Ioannidis, Ammarin Thakkinstian, et al. 2009. How to use an article about genetic association: A: Background Concepts. *JAMA.* 7: 301.

58. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, et al. 2004. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab.* 89:2569-2575.
59. King NA, Hester J, Gately PJ. 2007. The effect of a medium-term activity- and diet-induced energy deficit on subjective appetite sensations in obese children. *Int J Obes.* 31: 334– 339.
60. Kim G, Caprio S. 2011. Diabetes and insulin resistance in pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am.* 58:1355-61.
61. Kopelman P. 2007 Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev.* 8:13-17.
62. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. 2003. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 23:85-89.
63. Lai E. 2001. Application of SNP technologies in medicine: lessons learned and future challenges. *Genome Res.* 11: 927-929.
64. Lakshman R, Elks C and Ong K, et al. 2012. Childhood obesity. *Circulation.*126:1770-1779.
65. Lewin B. 2008. *Genes IX.* Jones and Bartlett. Toronto, Canadá ISBN: 9780763740634.
66. Loos RJF, Lindgren CM, Li S, et al. 2008. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 40:768-775.

67. Loos R. 2011. The genetic epidemiology of melanocortin 4 receptor variants. *European Journal of Pharmacology*. 660:156-164.
68. Lurbe E, Torro I, Aguilar F, et al. 2008. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension*. 51:635–641.
69. Mcfarlane SL, Baneyi M, Sowers J, et al. 2001. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 86:713-718.
70. Maclaren NK, Gujral S, Ten S & Motagheti R. 2007. Childhood obesity and insulin resistance. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 48:73–78.
71. Marcovecchio ML, Patricelli L, Zito M, Capanna R, Ciampani M, Chiarelli F & Mohn A. 2006. Ambulatory blood pressure monitoring in obese children: role of insulin resistance. *Journal of Hypertension*. 24:2431–2436.
72. Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. 2005. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*. 19:637–647.
73. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M & Haring HU. 2000. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews*. 21:585–618.
74. Myeczyslaw L, Sladowska J, Antoniewicz J, et al. 2007. Metabolic abnormalities, insulin resistance, and metabolic Syndrome in children with primary hypertension. *American Journal of Hypertension*. 20:875-882.
75. National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. 2012. Database of Single Nucleotide Polymorphisms—dbSNP Build. Consultada el 02 de mayo de 2012 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>.

76. Olszewski PK, Radomska KJ, Ghimire K et al. 2011. Fto immunoreactivity is widespread in the rodent brain and abundant in feeding-related sites, but the number of Fto-positive cells is not affected by changes in energy balance. *Physiol Behav.* 103:248–253.
77. Organización mundial de la salud. 2012. obesidad y sobrepeso. consultada el 16 de abril de 2012, en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>.
78. Pannacciulli N, De Mitrio R, Giorgino R, et al. 2002. Effect of glucose tolerance status on PAI-1 plasma levels in overweight and obese subjects. *Obes Res.* 10:717–725.
79. Park HS, Park JY, Yu R. 2005. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract.* 69:29-35.
80. Poorniona IG, Parish P, Shannon RP. 2006. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res.* 98:596-605.
81. Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck-Nielsen H. 2001. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. *Diabetologia.* 44:537–543.
82. Pritchard L, Turnbull A, White A. 2002. Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: impact on melanocortin signalling and obesity. *Journal of Endocrinology.* 172:411-421.

83. Randle PJ. 1998. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes/Metabolism Reviews*. 14:263–283.
84. Rask-Andersen M, Jacobson J, Moschonis G, et al. 2011. Association of TMEM18 variants with BMI and waist circumference in children and correlation of mRNA expression in the PFC with body weight in rats. *Eur J Hum Genet*. 20:192–197.
85. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng C-Y, et al. 1988. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes*. 37:1020–1024.
86. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T & Andler W. 2004. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics*. 114:1569–1573.
87. Ren W, Guo J, Jiang F, et al. 2014. CCAAT/Enhancer-Binding protein α Is a crucial Regulator of human fat mass and obesity associated gene transcription and expression. *Bio Med Research International*. 1-7.
88. Robiou-du-Pont S, Bonnefond A, Yengo L, et al. 2012. Contribution of 24 obesity-associated genetic variants to insulin resistance, pancreatic beta-cell function and type 2 diabetes risk in the French population. *Int J Obes*. 37 (7): 980–985.
89. Rollins BJ, Walz A, Baggiolini M. 1991. Recombinant human MCP-1/JE induces chemotaxis, calcium flux, and the respiratory burst in human monocytes. *Blood*. 78:1112–1116.

90. Rosito GA, D'Agostino RB, Massaro J, et al. 2004. Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study. *Thromb Haemost.* 91:683-689.
91. Russell M.A., Morgan, N.G. 2011. Conditional expression of the FTO gene product in rat INS-1 cells reveals its rapid turnover and a role in the profile of glucose-induced insulin secretion. *Clin Sci.* 120:403–413.
92. Sevilla S. 2007. Metodología de los estudios de asociación genética. *Rev insuf cardíaca.* 3:111-114.
93. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Hong CP, et al. 2006. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension.* 48:730–736.
94. Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sørensen TIA. 2010. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes.* 34: 29–40.
95. Sonestedt E, Gullberg B, Ericson U, et al. 2011. Association between fat intake, physical activity and mortality depending on genetic variation in FTO. *Int J Obes.* 35:1041–1049.
96. Stratigopoulos G, Padilla SL, LeDuc CA, et al. 2008. Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 294:1185-1196.
97. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec. 1986. Z: A twin study of human obesity. *JAMA.* 256:51–54.

98. Stutzmann F, Vatin V, Cauchi S, et al. 2007. Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet.* 16:1837–1844.
99. Taylor ED, Theim KR, Mirch MC, et al. 2006. Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics.* 117:2167-2174.
100. Thorleifsson G, Walters G, Gudbjartsson D, et al. 2009. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat. Genet.* 41: 18–24.
101. Tounian P, Frelut ML, Parlier G, et al. 1999. Weight loss and changes in energy metabolism in massively obese adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 23: 830–837.
102. Tounian P. 2011. Programming towards Childhood Obesity. *Ann Nutr Metab.* 58:30–41.
103. Tung Y, Ayuso E, Shan X, et al. 2010. Hypothalamic-specific manipulation of Fto, the ortholog of the human obesity gene FTO, affects food intake in rats. *PLoS ONE* 5, e8771.
104. Turula M, Kaprio J, Rissanen A, Koskenvuo M. 1990. Body weight in the Finnish Twin Cohort. *Diabetes Res Clin Pract.* 10:S33–S36.
105. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, et al. 1986. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism.* 35:250–253.

106. Vander Wal JS, Mitchell ER. 2011. Psychological complications of pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am.* 58:1393-401.
107. Varman T, Samuel, and Gerald I. Shulman. 2012. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell.* DOI 10.1016/j.cell.2012.02.017
108. Wallace T, Levy J, Matthews D. 2004. Use and abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care.* 7:1487-1493.
109. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. 2008. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr.* 87:398–404.
110. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 112:1796–1808.
111. Weiss R, Taksali SE, Dufour S, et al. 2005. The ‘obese insulin-sensitive’ adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 90 3731–3737.
112. Whitlock EP, Williams SB, Gold R, et al. 2005. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics.* 116:125-144.
113. Wiklund P, Toss F, Weinehall L, et al. 2008. Abdominal and gynoid fat mass are associated with cardiovascular risk factors in men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 93:4360-4366.

114. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ. 2009. Wellcome Trust case control Consortium. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 41:25-34.
115. Woods S, D'aleccio D. 2008. Central control of body weight and appetite. *JClin Endocrinol Metab.* 93: 37-50.
116. Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, et al. 2004. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 89: 1096–1101.
117. Zabena C, González-Sánchez J, Martínez-Larrad M, et al. 2009. The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 19:87-95.