

ASOCIACIÓN GENÉTICA CON INDICADORES DE SÍNDROME METABÓLICO EN ADOLESCENTES SEDENTARIOS CON SOBREPESO

Autor: Carolina de Jesús López Guzmán¹

Coautores: Oswaldo Ceballos Gurrola², Juan Manuel Alcocer González¹,
Zyanya Karina Díaz Hirashi¹, José Alberto Valadez Lira¹.

¹Laboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León

²Facultad de Orientación Deportiva, Universidad Autónoma de Nuevo León

Primer lugar en el área de Actividad Física y Salud

Categoría Estudiantes

Seudónimo: AvantiLog

caro_lopezg@hotmail.com

RESUMEN

La obesidad es un importante problema de salud pública y consiste en una excesiva acumulación de grasa corporal en el organismo. Para investigar la posible asociación entre polimorfismos de genes asociados a obesidad e indicadores de síndrome metabólico, se realizó un estudio de caso y controles basado en la población mexicana. Se examinaron adolescentes controles y con sobrepeso/obesidad, para los polimorfismos PPARA G/C y FTO T/A utilizando el método PCR-RFLP. Se observó un aumento de la frecuencia de genotipo CC, así como C alelo de PPARA en adolescentes con sobrepeso/obesidad, en comparación con los controles ($p < 0.01$ y $p < 0.01$, respectivamente). Las frecuencias del genotipo FTO TA y el alelo A ($p < 0.01$ y $p < 0.01$) también fueron más altos en los adolescentes con sobrepeso/obesidad. El análisis de genotipo-fenotipo mostró asociación significativa entre PPARA G/C y niveles de triglicéridos, glucosa e insulina en suero de los adolescentes con sobrepeso/obesidad en comparación con los controles ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$). Los presentes resultados indicaron que los polimorfismos PPARA G/C y FTO T/A pueden estar implicados en la susceptibilidad al desarrollo de la obesidad en la población mexicana.

PALABRAS CLAVE: *Obesidad, polimorfismos, indicadores metabólicos.*

Abstract

Obesity is a major public health problem, caused by an excessive accumulation of body fat in individuals. To investigate the potential association between gene polymorphisms associated to obesity and metabolic syndrome indicators, we performed a case-control study based on Mexican population. Controls and overweight/obese adolescents were examined for PPARA G/C y FTO T/A polymorphisms using the PCR-RFLP method. An increased frequency of CC genotype as well as C allele of PPARA gene was found in case overweight/obese adolescents, as compared with control subjects ($p < 0.01$ y $p < 0.01$, respectively). Frequencies of the FTO TA genotype and A allele ($p < 0.01$ y $p < 0.01$) were also higher in case overweight/obese adolescents. The genotype-phenotype analysis showed significant association between PPARA G/C polymorphisms and serum levels of triglycerides, glucose and insulin in case overweight/obese adolescents, as compared with control subjects ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$). Present findings indicated that PPARA G/C y FTO T/A polymorphisms may be involved in susceptibility to develop obesity in the Mexican population.

KEYWORDS: *Obesity, polymorphisms, metabolic indicators.*





INTRODUCCIÓN

La obesidad es un importante problema de salud pública y consiste en una excesiva acumulación de grasa corporal en el organismo, causada por un desequilibrio entre el ingreso y el gasto de calorías, existiendo un exceso en el consumo de energía y una actividad física insuficiente (Ickes & Sharma, 2012). La Organización Mundial de la Salud ha advertido que la obesidad afecta a una proporción alarmante de la población mundial, hasta alcanzar valores epidémicos: en contraste con los 850 millones de personas con bajo peso, más de mil millones tienen sobrepeso y de éstos al menos 300 millones son obesos. Además, es preocupante el incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes que se ha observado en las tres últimas décadas. Según los reportes de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) 2013, a nivel mundial, la población de México mayor de 20 años ocupa el segundo lugar con problemas de sobrepeso y obesidad; y la población infantil está en el primer lugar con sobrepeso. De acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012), el sobrepeso y la obesidad en niños menores de cinco años es del 9.7%; en los niños de 5 a 11 años es de 34.6%; y en jóvenes de 12 a 19 años es del 35% (Gutiérrez, et al., 2012).

Estudios demuestran que la actividad física desempeña un papel importante en el tratamiento y prevención de la obesidad como gasto extra de energía y con efectos benéficos adicionales como la disminución de complicaciones cardiovasculares, regulación de niveles metabólicos, y mejoramiento en la conducta y hábitos alimenticios (Sánchez, MV, et al., 2012) ayudando a combatir el síndrome metabólico (SM), una entidad clínica que aparece con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales. El SM está conformado por una serie de factores de riesgo, como la hipertensión arterial, la dislipidemia, la intolerancia a la glucosa por la resistencia a la insulina y la obesidad, los cuales elevan

la probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares (Alonso, 2005).

El perfil involucrado en la obesidad es considerado como un padecimiento multifactorial al generarse a partir de la interacción de factores sociales, ambientales, psicológicos, biológicos y genéticos. Es considerada una entidad poligénica, que resulta de la interacción del genoma con el ambiente, por esta razón, debe ponerse especial atención al factor genético al estar demostrado que es un fuerte componente para la predisposición en los individuos obesos. A la fecha, más de 120 genes han sido asociados en forma inconsistente a fenotipos relacionados con la obesidad. Ciertas variantes, consideradas más comunes o de mayor frecuencia, de los genes de la proteína asociada con la masa grasa y la obesidad (FTO), la adiponectina, el receptor de leptina, el factor de transcripción receptor proliferador de peroxisomas activados (PPARA) y las proteínas desacopladoras de la fosforilación oxidativa, se han observado que tienen una mayor influencia en el desarrollo de obesidad (Herrera et al., 2010).

En este estudio se analizó el polimorfismo PPARA G/C (SNP rs4253778), un cambio de guanina por citosina (G/C) localizado en el intrón 7 del gen PPARA que causa una forma inactiva del

receptor nuclear relacionado a un aumento en la resistencia a insulina y contribución en el aumento de IMC con tendencia a desarrollar obesidad (Gu, SJ et al. & Dong C et al., 2015), y asociado con enfermedades cardiovasculares y progresión de la arterosclerosis en los individuos portadores del alelo C en comparación con los individuos homocigotos para el alelo G. (Flavell et al., 2002). De igual manera, se analizó el polimorfismo FTO T/A (SNP rs9939609), un cambio de timina por adenina (T/A) localizado en el primer intrón del gen FTO causando una mutación sin sentido que se asocia al aumento gradual de IMC, una mayor resistencia a la insulina, bajos niveles de HDL y descontrol en la regulación de la saciedad en individuos que presentan una o más copias del alelo A (Wardle, J et al., 2008).

Es por ello, que esta investigación tiene como objetivo analizar la asociación de los factores biológicos y genéticos involucrados en la obesidad, buscando la influencia de los polimorfismos PPARA G/C y FTO T/A con los niveles metabólicos involucrados en el síndrome metabólico como son el IMC, niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL e insulina, en una población de escolares adolescentes de ambos sexos, pertenecientes al estado de Nuevo León, buscando una correlación tanto genética como metabólica de dichos perfiles.

MÉTODO

Muestra

Los adolescentes analizados en este estudio pertenecen a la escuela Secundaria #24 "Guillermo Prieto" del Municipio de San Nicolás de los Garza, N.L. La población se conformó por un total de 104 adolescentes de ambos sexos pertenecientes a los 3 grados escolares de entre 12 y 15 años de edad. Se dividieron en 3 grupos de la siguiente manera: 62 adolescentes en el grupo de obesidad y sobrepeso, 21 adolescentes sanos como grupo control y 21 adolescentes deportistas también como grupo control.

Procedimiento

- a) Obtención de muestra: se obtuvieron muestras de epitelio bucal utilizando hisopos de algodón estériles con los cuales se les indicó a los participantes frotar la
- b) Análisis antropométricos: se tomaron medidas de peso y estatura para calcular el IMC en base a la fórmula ($IMC = \text{Peso} / \text{estatura}^2$). Para ello se tomó como

parte interna de ambas mejillas por 30 segundos de cada lado. Posteriormente se sumergió el hisopo en un micro tubo de 1.5 ml con 350 μ l de PBS (solución amortiguadora fosfato salina) para su almacenamiento. Se tomaron muestras de suero en ayunas por punción con lancetas marca BD de 2mm en el dedo anular o índice, se colectó aproximadamente un volumen de 500 μ l de sangre en tubos BD microtainer para suero. Posteriormente, se centrifugaron a 4000 rpm por 10 min para fraccionar el suero, y se recolectó en microtubos estériles de 0.6 μ l para su almacenamiento.

referencias los percentiles del Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud (CDC), tanto para niñas como para niños.

- c) Extracción de ADN genómico: se realizó por el método de centrifugación a partir de epitelio bucal del Kit Axygen Bioscience (Axy prepTM) Multisource Genome DNA miniprep. Para su validación se amplificó por PCR (Reacción en cadena de la polimerasa), el gen constitutivo humano de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (G3PDH), por medio de oligonucleótidos específicos y se reveló por la técnica de electroforesis en gel de agarosa al 2% empleando una fuente de poder ajustada a 100 V y 300 mA por 40 min. Para determinar el tamaño del producto de PCR se utilizó el marcador de peso molecular de 100 pb.
- d) Genotipificación de muestras por la técnica PCR-RFLP: se empleó la técnica de PCR para la caracterización del gen PPARA, en la cual se utilizó el protocolo y los oligonucleótidos específicos: F-5'ACAATCACTCCTTAAATATGGTGG-3' y R-5'AAGTAGGGACAGACAGGACCAGTA-3' previamente utilizados por Ben-Zaken et al., en el 2015, para la obtención de un fragmento de 266 pb. Para la identificación del polimorfismo PPARA G/C, se realizó una digestión del producto de PCR por 2 horas a 65°C con la enzima de restricción TaqI (Life Technologies®), y los fragmentos fueron separados por electroforesis en gel de agarosa al 2% con un marcador de peso molecular de 50 pb. Los fragmentos obtenidos fueron de: 216 pb y 50 pb para la variante C y 266 pb para la variante G. Igualmente, se caracterizó el gen FTO por la técnica de PCR con el protocolo y los oligonucleótidos específicos:

F-5'AACTGGCTCTTGAATGAAATAGGATTCAGA-3' y R-5' AGAGTAACAGAGACTATCCAAGTGCAGTAC-3' previamente utilizados por Shahid et al. en el 2013, para la obtención de un fragmento de 182 pb. Para la identificación del polimorfismo FTO T/A, se realizó un análisis de restricción con la enzima Scal (Promega®) por 2.5 horas a 37°C y su posterior inactivación a 65°C durante 10 min. Los fragmentos obtenidos fueron de: 154 pb y 28 pb para la variante A y 182 pb para la variante T, los cuales fueron separados por electroforesis en gel de agarosa al 3% con un marcador de 50 pb.

- e) Determinación de indicadores metabólicos y hormonales: se determinaron los niveles de triglicéridos (TG), colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y glucosa (Glu), a partir del suero y se cuantificaron por medio de reacciones directas químicas-enzimáticas de acuerdo al protocolo del Kit comercial Pointe Scientific. La insulina (Ins) se determinó mediante el kit Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel, con la tecnología Milliplex™ MAP multiplex, de acuerdo al protocolo del fabricante.
- f) Análisis estadísticos: se realizó un análisis de la varianza con un factor (ANOVA), prueba de comparación múltiple de medias, para determinar las diferencias significativas entre grupos y genotipos. Así mismo, se realizó la prueba de X² y coeficiente de asociación de Cramer para medir la asociación entre variables metabólicas y variables genéticas por medio del software estadístico SPSS v23 (IBM Inc., Chicago, IL, USA). Con estas pruebas se lograron determinar las posibles asociaciones entre los genotipos de los genes FTO y PPARA con los diferentes indicadores de síndrome metabólico.

RESULTADOS

Se analizó la distribución de las frecuencias para cada polimorfismo y la composición genética de la población de estudio se encontró dentro del equilibrio Hardy-Weinberg. Se pudieron identificar los tres genotipos posibles GG, GC y CC del gen PPARA. Se observó que el genotipo heterocigoto GC predominó en los grupos controles (Figura 1), tanto sanos como deportistas, mientras que el genotipo CC se encontró con mayor

frecuencia en el grupo de obesidad y sobrepeso ($p < 0.01$). Para el gen FTO también se identificaron los tres genotipos posibles TT, TA y AA. Se encontró que tanto en el grupo de obesidad y sobrepeso como en los grupos controles predominó el genotipo TT (Figura 1), sin embargo, se observó una mayor frecuencia del genotipo TA en el grupo de obesidad y sobrepeso en comparación con los grupos controles ($p < 0.01$).

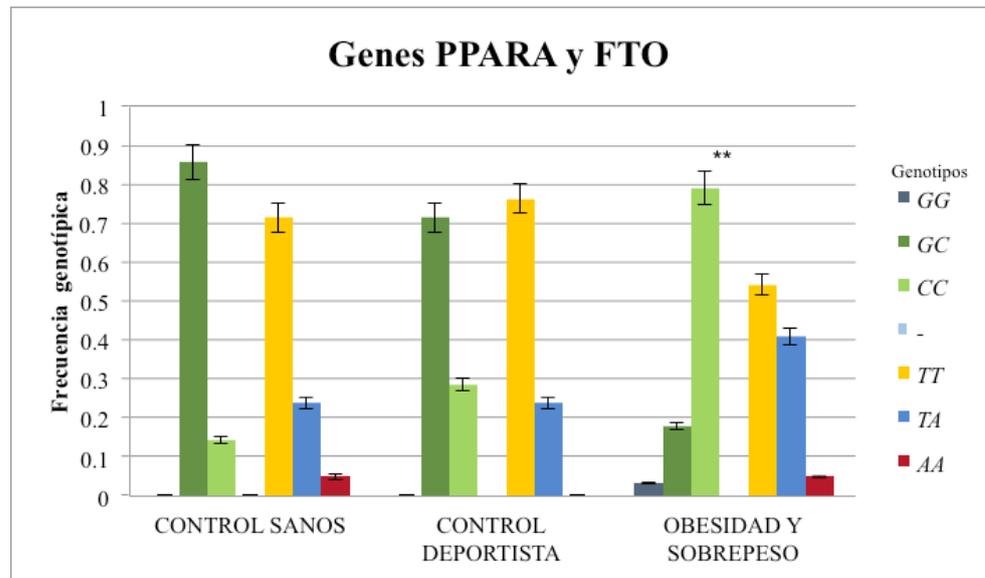


Figura 1. Representación gráfica de las frecuencias genotípicas de los polimorfismos PPARA G/C y FTO T/A en los 3 grupos de estudio. ** Proporciones con alta diferencia significativa $p < 0.01$.

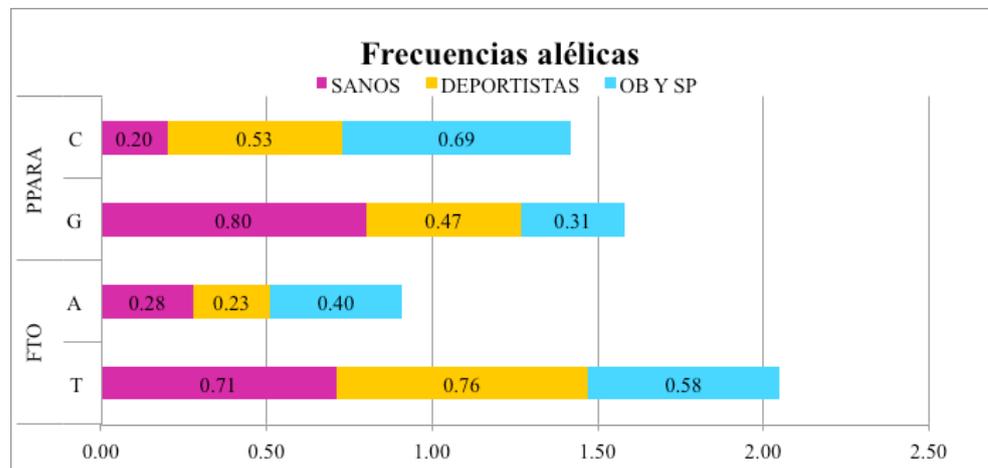


Figura 2. Representación gráfica de las frecuencias alélicas de los polimorfismos PPARA G/C y FTO T/A en los 3 grupos de estudio. ** Proporciones con alta diferencia significativa $p < 0.01$.

Al analizar la distribución de las frecuencias alélicas se encontró en mayor proporción el alelo G del gen PPARA en los grupos controles, a diferencia del grupo de obesidad y sobrepeso en el cual predominó la presencia del alelo C ($p < 0.01$). Para el gen FTO se encontró una

mayor proporción del alelo T en los tres grupos: obesidad y sobrepeso, sanos y deportistas; no obstante, el alelo A se encontró con mayor frecuencia en el grupo de obesidad y sobrepeso ($p < 0.01$) en comparación de los grupos controles como se muestra en la Figura 2.

| INDICADORES | CONTROL SANOS | CONTROL DEPORTISTA | OBESIDAD Y SOBREPESO | p** |
|-----------------------|---------------|--------------------|----------------------|-------|
| IMC kg/m ² | 22.21±4.34 | 20.08±5.48 | 28.15±2.97 | 0.001 |
| Gluc mg/dL | 92.84±9.15 | 95.74±9.75 | 68.21±8.55 | 0.001 |
| CT mg/dL | 197.61±42.1 | 215.34±37.25 | 151.82±40.52 | 0.001 |
| HDL mg/dL | 48.33±11.99 | 55.54±12.38 | 47.84±12.03 | 0.045 |
| TG mg/dL | 80.92±33.25 | 98.49±39.85 | 129.87±33.37 | 0.001 |
| Ins mcU/mL | 12.77±10.11 | 10.54±6.47 | 28.03±16.89 | 0.001 |

Tabla 1. Valores promedio de variables bioquímicas, antropométricas y hormonales de los diferentes grupos de estudio (±DS). Prueba ANOVA. **Proporciones con alta diferencia significativa ($p < 0.01$)

Al analizar los valores medios por grupos de estudio para las variables metabólicas (**Tabla 1**), se observó que los valores de IMC, TG e insulina fueron significativamente mayores en el grupo

de adolescentes con sobrepeso y obesidad ($p < 0.01$), mientras que los valores de Glu se observaron significativamente inferiores ($p < 0.01$) en el mismo grupo.

| Variables | Prueba X2 (P value) |
|----------------|---------------------|
| PPARA vs Grupo | 39.042 (0.001)** |
| FTO vs Grupo | 5.151 (0.272) |
| PPARA vs Gluc | 16.894 (0.002)** |
| PPARA vs CT | 1.209 (0.546) |
| PPARA vs TG | 15.717 (0.003)** |
| PPARA vs Ins | 12.902 (0.002)** |
| FTO vs IMC | 12.54 (0.129) |
| FTO vs Gluc | 3.908 (0.419) |
| FTO vs TG | 4.105 (0.392) |
| FTO vs HDL | 3.562 (0.169) |

Tabla 2. Análisis de asociación mediante la prueba de X2 y el coeficiente de asociación de Cramer. **Proporciones con alta diferencia significativa ($p < 0.01$).

Se realizó una asociación entre los genotipos de los polimorfismos estudiados y las variables metabólicas determinadas y se encontró que existe una asociación altamente significativa entre el polimorfismo *PPARA* G/C con niveles de glucosa, triglicéridos e insulina, así como con el grupo de estudio al que pertenece cada individuo ($p < 0.01$ respectivamente). Mientras que para el polimorfismo *FTO* T/A no se

encontró ninguna asociación significativa con las variables analizadas en esta prueba (**Tabla 2**). En la **Figura 3** se muestran gráficamente las diferencias en el grupo de obesidad y sobrepeso entre los genotipos de *PPARA* G/C y los niveles metabólicos, donde se observó una asociación entre el genotipo CC con niveles bajos de glucosa, hipertrigliceridemia y niveles elevados de insulina ($p < 0.01$).

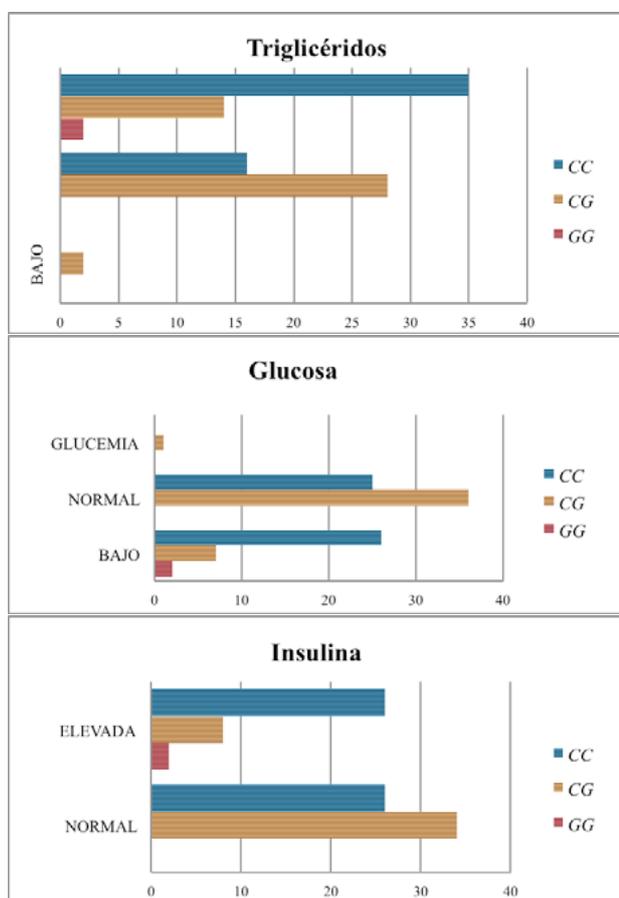


Figura 3. Representación gráfica de los niveles metabólicos en el grupo de obesidad y sobrepeso obtenidos según el genotipo *PPARA* G/C. HiperTGL; hipertrigliceridemia. ** Proporciones con alta diferencia significativa $p < 0.01$.

DISCUSIÓN

Los estudios de genética de la obesidad han demostrado que algunos de los mecanismos más probables que predisponen a su desarrollo se encuentran en las vías que regulan el apetito e ingesta de nutrientes, el gasto de energía, el metabolismo de los lípidos, la adipogénesis y otros genes que han sido asociados con la obesidad. Por tal motivo, ésta investigación se enfocó en determinar las diferencias en la frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos PPARA G/C y FTO T/A entre los diferentes grupos de estudio, así como su asociación con diferentes indicadores de síndrome metabólico.

Se analizó una población de 104 adolescentes divididos en 3 grupos de estudio: controles sanos (21 individuos), controles deportistas (21 individuos) y adolescentes con sobrepeso y obesidad (62 individuos). Los padres o tutores de cada adolescente firmaron un consentimiento informado (Apéndice A) de los objetivos y procedimientos del estudio, además de estar aprobado por un comité de ética.

Al evaluar el polimorfismo PPARA G/C, se encontró el alelo C con mayor frecuencia en el grupo de obesidad y sobrepeso (0.69) y el alelo G con mayor frecuencia en los grupos controles (0.80 controles sanos y 0.47 controles deportistas) (Figura 2). Esto se puede comparar con el trabajo de Ahmetov et al. en el 2013, donde se analizaron a 665 atletas y 1706 individuos sanos de una población rusa, encontrando una frecuencia del alelo C en atletas del 0.20 y en sanos del 0.16; y con el trabajo de Drozdovska et al. también en 2013, donde analizaron a 81 atletas y 75 individuos sanos de una población ucraniana, y encontraron que el genotipo más frecuente en la población sana fue el GG(67.1%), después el GC(30.6%) y por último el CC(2.7%), al igual que en los atletas el más frecuente fue GG(73.2%) después el GC(23.9%) y por último el CC(2.8%), a diferencia de la población mexicana analizada en éste estudio, se puede observar que el alelo C se presenta con una mayor frecuencia, este considerado el alelo de riesgo (Flavell et al., 2002), sobretodo en el grupo de adolescentes con obesidad y sobrepeso.

Al evaluar el polimorfismo FTO T/A, se encontró el alelo T fue el de mayor frecuencia en los tres grupos (0.71 controles sanos, 0.76 controles deportistas, 0.58 obesidad y sobrepeso) y el alelo A se mostró en menor frecuencia también en los



tres grupos, sin embargo, se observó en mayor proporción en el grupo de obesidad y sobrepeso (0.40) que en los grupos controles (0.28 sanos y 0.23 deportistas) (Figura 2). Estos resultados concuerdan con las distribuciones obtenidas en diferentes estudios (Tanofsky-Kraff et al., 2009; De Luis et al., 2015; Meisel et al., 2015; Zou et al., 2015; Villalobos-Comparán et al., 2008; Reuter et al., 2016), realizados en diferentes grupos étnicos como se muestra en la Tabla 3. Cabe destacar que la n en este estudio de individuos con obesidad y sobrepeso es menor, pero las distribuciones genotípicas se mantienen igual a las demás poblaciones, con la única excepción de la población española donde el genotipo TA es más frecuente que el TT, y el genotipo AA está en mayor porcentaje que en el resto de las poblaciones.

Para la asociación y determinación de las diferencias entre grupos se realizó una prueba ANOVA, en base a los resultados de los indicadores metabólicos analizados (Tabla 1). Al comparar los grupos se observó que los valores de IMC y los niveles de triglicéridos e insulina fueron significativamente mayores en el grupo de adolescentes con sobrepeso y obesidad ($p < 0.01$). Igualmente, al comparar los niveles de glucosa se observó que se encuentran significativamente más bajos en el grupo de adolescentes con sobrepeso y obesidad ($p < 0.01$).

| País | Población | Genotipo n (%) | | | Referencia |
|-------------|---|----------------|-------------|------------|----------------------------------|
| | | TT | TA | AA | |
| EUA | Niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad | 99 (34.4%) | 137 (47.4%) | 53 (18.3%) | Tanofsky-Kraff et al., 2009 |
| España | Adultos jóvenes obesos | 64 (27.5%) | 118 (50.6%) | 51 (21.9%) | De Luis et al., 2015 |
| Reino Unido | Adultos jóvenes obesos | 133 (42.9%) | 137 (44.2%) | 40 (12.9%) | Meisel et al., 2015 |
| China | Adolescentes con obesidad y sobrepeso | 83 (61.48%) | 45 (33.33%) | 7 (5.19%) | Zou et al., 2015 |
| México | Adultos obesos | 137 (63.4%) | 67 (31.0%) | 12 (5.6%) | Villalobos-Comparán et al., 2008 |
| Brasil | Niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad | 172(42.4%) | 180 (44.3%) | 54 (13.3%) | Reuter et al., 2016 |
| México | Adolescentes con obesidad y sobrepeso | 33 (54.1%) | 26 (41.0%) | 3 (4.9%) | Presente estudio (2016) |

Tabla 3. Comparación de las distribuciones genotípicas del polimorfismo FTO T/A en la literatura, en diferentes grupos étnicos.

En cambio, los niveles de colesterol total se observaron significativamente mayores en el grupo control de deportistas, esto puede deberse al tipo de alimentación que llevan estos adolescentes y/o las diferencias en su metabolismo al practicar un deporte de manera constante. Estos resultados, concuerdan con el estudio de Cardoso-Saldaña et al. en el 2010, donde se compararon a 171 varones adolescentes mexicanos (113 normales; 44 sobrepeso; 14 obesos) y a 283 mujeres adolescentes mexicanas (165 normales; 71 sobrepeso; 47 obesas) encontrando que tanto en varones como en mujeres, el IMC, los lípidos, las lipoproteínas y la insulina fueron significativamente mayores ($p < 0.01$) en los sujetos con sobrepeso u obesidad. De igual manera, en el 2007 Marcos-Daccarett et al., analizaron a 240 adolescentes neoleoneses y encontraron que las cifras promedio de insulina, triglicéridos, colesterol, VLDL y LDL fueron estadísticamente superiores ante la presencia de obesidad ($p < 0.01$), mientras que aquellas de HDL resultaron inferiores ($p < 0.01$).

Por otra parte, se realizó una prueba Chi-cuadrada (X^2) y el coeficiente de asociación de Cramer para determinar la existencia de una asociación entre los polimorfismos y los indicadores de síndrome metabólico. En esta comparación, se observó que el polimorfismo PPARA G/C se encuentra asociado al grupo de estudio (sano vs obesidad/sobrepeso) (Tabla 2), y el genotipo CC está relacionado con niveles

elevados de triglicéridos e insulina ($p < 0.01$), y niveles bajos de glucosa ($p < 0.01$) (Figura 3). Estos resultados concuerdan con el trabajo de Gu, SJ et al. en el 2015 donde al comparar 245 individuos con obesidad y sobrepeso contra 398 individuos sanos encontraron, además de una mayor frecuencia del alelo C en el grupo de obesos/sobrepeso que en el grupo de sanos, niveles más elevados de triglicéridos ($p < 0.01$) y glucosa ($p = 0.057$) en individuos que presentan el polimorfismo PPARA G/C. De la misma manera, el genotipo CC de este polimorfismo ha sido asociado con obesidad abdominal ($p = 0.0547$), en pacientes chinos con diabetes tipo 2 en el estudio de Qi, Shounan et al. en el 2015; con 3.16 veces mayor probabilidad de presentar hipertensión primaria en el trabajo de Ding Y et al. en el 2012; y con 1.7 veces mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2 en sujetos con intolerancia a glucosa en el estudio de Andrulionyté et al. en el 2007, tanto por sí mismo como dentro del haplotipo rs135539 A/C-rs1800206 C/G-rs4253778 G/C (C-G-C). En cuanto a su participación en la resistencia a insulina se observó en éste estudio, una clara asociación entre el polimorfismo PPARA G/C y niveles elevados de insulina ($p = 0.002$), esto es debido al papel crítico de PPARA en la regulación de la sensibilidad a la insulina, la adipogénesis y el metabolismo de lípidos (Dong C et al., 2015).

Las diferencias en los resultados obtenidos en los trabajos de la literatura pueden ser debidas a diferentes factores como las diferencias étnicas

en las muestras evaluadas, diferentes valores de IMC basales, interacción con la dieta, presencia de otras comorbilidades como la diabetes e hipertensión, o incluso tratamientos terapéuticos contra otras enfermedades. No obstante, los resultados obtenidos en este estudio piloto en el estado de Nuevo León proponen futuras investigaciones en el Noreste de nuestro país, de ambos genes y su asociación con otros grupos de familias génicas y factores epigenéticos asociados al encendido y apagado de los mismos, así como su influencia con la obesidad.

Entre las aportaciones de esta investigación se encuentran las alternativas y aplicaciones potenciales como objetivos terapéuticos y/o

marcadores moleculares para individuos que tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas. Esto podría conducir a nuevas investigaciones clínico-farmacológicas dirigidas y personalizadas en el control de la obesidad y el metabolismo del tejido adiposo en nuestra población. Dicha investigación descriptiva y funcional dirigida a la generación de conocimiento como herramienta para grupos multidisciplinarios enfocados en los programas de salud y promoción de estilos de vida saludables, orientados a la reducción de problemas cardiovasculares como población específica y preventiva en adolescentes en riesgo a síndrome metabólico.

CONCLUSIONES

- *Existe un nexo positivo entre el exceso de peso en adolescentes, con elevadas concentraciones de insulina y triglicéridos en suero.*
- *Las frecuencias alélicas y genotípicas son significativamente diferentes entre los grupos estudiados.*
- *El genotipo CC de PPARA es el de mayor frecuencia en el grupo de obesidad y sobrepeso y está asociado a niveles elevados de triglicéridos e insulina basal.*
- *El alelo A de FTO está en mayor frecuencia en el grupo de obesidad y sobrepeso.*
- *Ambos polimorfismos, podrían funcionar como indicadores moleculares para la predisposición y desarrollo de la obesidad, y su repercusión en diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.*
- *Estos resultados pretenden contribuir en el desarrollo de programas de prevención para combatir la prevalencia de obesidad infantil y juvenil en nuestro país.*



REFERENCIAS

Ahmetov, I. I., Egorova, E. S., & Mustafina, L. J. (2013). The PPARA gene polymorphism in team sports athletes. *Central European Journal of Sport Sciences and Medicine*, 1(1), 19-24.

Alonso, A. A. (2005). *Síndrome Metabólico*. Fistera.

Andrulionytė, L., Kuulasmaa, T., Chiasson, J. L., & Laakso, M. (2007). Single Nucleotide Polymorphisms of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Gene (PPARA) Influence the Conversion From Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes The STOP-NIDDM Trial. *Diabetes*, 56(4), 1181-1186.

Ben-Zaken, S., Meckel, Y., Nemet, D., & Eliakim, A. (2015). Genetic score of power-speed and endurance track and field athletes. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 25(2), 166-174.

Cardoso-Saldaña, G. C., Yamamoto-Kimura, L., Medina-Urrutia, A., Posadas-Sánchez, R., Caracas-Portilla, N. A., & Posadas-Romero, C. (2010). Exceso de peso y síndrome metabólico en adolescentes de la Ciudad de México. *Archivos de cardiología de México*, 80(1), 12-18.

De Luis, D. A., Aller, R., Izaola, O., & Pacheco, D. (2015). Role of rs9939609 FTO gene variant in weight loss, insulin resistance and metabolic parameters after a high monounsaturated vs a high polyunsaturated fat hypocaloric diets. *Nutricion hospitalaria*, 32(1), 175-181.

Ding, Y., Guo, Z. R., Wu, M., Zhou, Z. Y., Chen, Q., Yu, H., & Luo, W. S. (2012). [Genotype and haplotype analysis of peroxisome proliferators activated receptor α gene and the risk of essential hypertension]. *Zhonghua yi xue za zhi*, 92(34), 2398-2401.

Dong, C., Zhou, H., Shen, C., Yu, L. G., Ding, Y., Zhang, Y. H., & Guo, Z. R. (2015). Role of peroxisome proliferator-activated receptors gene polymorphisms in type 2 diabetes and metabolic syndrome. *World journal of diabetes*, 6(4), 654.

Drozdzowska, S. B., Dosenko, V. E., Ahmetov, I. I., & Ilyin, V. N. (2013). The association of gene polymorphisms with athlete status in Ukrainians. *Biol Sport*, 30(3), 163-7.

Flavell, D. M., Jamshidi, Y., Hawe, E., Torra, I. P., Taskinen, M. R., Frick, M. H., & Miller, G. (2002). Peroxisome proliferator-activated receptor α gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. *Circulation*, 105(12), 1440-1445.

Gu, S. J., Chen, D. H., Guo, Z. R., Zhou, Z. Y., Hu, X. S., & Wu, M. (2015). Effect of obesity on the association between common variations in the PPAR gene and C-reactive protein level in Chinese Han population. *Endocrine*, 48(1), 195-202.

Gutiérrez, J., Rivera, J., Shamah, T., & Villalpando, M. (2012). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales*. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública de Mexico.

Herrera, B. M., & Lindgren, C. M. (2010). The genetics of obesity. *Current diabetes reports*, 10(6), 498-505.

Ickes, M. J., & Sharma, M. (2012). A systematic review of physical activity interventions in Hispanic adults. *Journal of environmental and public health*.

Marcos-Daccarett, N. J., Núñez-Rocha, G. M., Salinas-Martínez, A. M., Santos-Ayarzagaitia, M., & Decanini-Arcaute, H. (2007). Obesidad como factor de riesgo para trastornos metabólicos en adolescentes mexicanos, 2005. *Revista de Salud Pública*, 9(2), 180-193.

Meisel, S. F., Beeken, R. J., van Jaarsveld, C. H., & Wardle, J. (2015). The association of FTO SNP rs9939609 with weight gain at university. *Obesity facts*, 8(4), 243-251.

Qi, S., Wang, C., Zhang, Y., Cheng, Y., Wang, S., & Zhao, Y. (2015). The association of peroxisome proliferator-activated receptor α with diabetic retinopathy, and additional gene-obesity interaction in Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Obesity research & clinical practice*.

Sánchez, MV. (2012). La actividad física en el tratamiento de la obesidad infantil. *Gaceta urbana N3 de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de México*.

Shahid, A., Rana, S., Saeed, S., Imran, M., Afzal, N., & Mahmood, S. (2013). Common variant of FTO Gene, rs9939609, and obesity in Pakistani females. *BioMed research international*, 2013.

Tanofsky-Kraff, M., Han, J. C., Anandalingam, K., Shomaker, K. M., Wolkoff, L. E., & Yanovski, S. Z. (2009). The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *The American journal of clinical nutrition*, 90(6), 1483-1488.

Villalobos-Comparán, M., Flores-Dorantes, M. T., Villarreal-Molina, M. T., García-Ulloa, A. C., Robles, L. & Domíngue-López, A. (2008). The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity*, 16(10), 2296-2301.

Wardle, J., Carnell, S., Haworth, C. M., Farooqi, I. S., O'Rahilly, S., & Plomin, R. (2008). Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(9), 3640-3643.

Zou, ZC, Mao, LJ, Shi, YY, Chen, JH, Wang, LS, Cai, W. & Meng, D. (2015). Effect of exercise combined with dietary intervention on obese children and adolescents associated with the FTO rs9939609 polymorphism. *European review for medical and pharmacological sciences*, 19(23), 4569-4575.

APÉNDICE A

Carta de consentimiento informado



"Organismo Certificado bajo la Norma ISO 9001:2008, Registro 188 123089-02"

Oficio No. 006/DEFD/2014-2015
ASUNTO: Contestación de Petición.

DR.
OSWALDO CEBALLOS GURROLA
RESPONSABLE TÉCNICO DEL PROYECTO
PRESENTE.-

Por este medio le envío un cordial saludo y a la vez me permito comunicarle que de parte de esta Dirección de Educación Física y Deportes, no hay ningún inconveniente en que se realice la investigación "Indicadores Biosociales como Predictores de la Obesidad en la Adolescencia" con los alumnos de la Sec. No. 24 "Guillermo Prieto" del sistema Estatal en el turno matutino, informándole que el Profr. César Omar Salinas López, es el contacto de esta Dirección con la Directora de la Secundaria para que no tengan problemas en aplicar lo que sea necesario en relación a la investigación mencionada.

Sin otro asunto en particular, quedo de usted.

ATENTAMENTE
SUPRAGO EFECTIVO, NO REELECCIÓN
Monterrey, N.L., a 18 de Agosto de 2014
NUEVO LEÓN
GOBIERNO DEL ESTADO
LIC. NORA LYDIA LUNA RAMÍREZ
DIRECTORA DE EDUCACIÓN FÍSICA Y DEPORTES

Dr. Andrés
MURRAY



Subsecretaría de Educación Básica
Dirección de Educación Física y Deportes
www.40.gov.nl
Carretera a San Nicolás de los Garza, km. 10.5
C.P. 66400, San Nicolás de los Garza, N.L.

Secretaría de
EDUCACIÓN NL



PRESTADO MERITO
ESCOLAR
2012 - 2013

Secundaria No. 24 "Guillermo Prieto"
Reg. Estatal No. 270 Clave 19EES0177A
Ave. Las Torres y Enanos SN Col. Tabachines
San Nicolás de los Garza, Nuevo León
Tel 83 52 23 36
guilermoprieto24@hotmail.com

Secretaría de
Educación NL

"2014, AÑO DE OCTAVIO PAZ"

Oficio No. 02
Expediente: 2014-2015
Asunto: EL QUE SE INDICA.

Facultad de Organización Deportiva
Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola
Responsable Técnico del Proyecto de investigación

Por medio de la presente la Dirección de la Escuela "Secundaria No. 24 "Guillermo Prieto" da la autorización para que se lleve a cabo el proyecto de investigación titulado "INDICADORES BIOSOCIALES COMO PREDICTORES DE LA OBESIDAD EN LA ADOLESCENCIA" con el alumnado de nuestra institución.

Se reitera que se puede hacer uso de las instalaciones necesarias y en la mejor disposición de apoyarlos en lo que haga falta.

Agradeciendo de antemano su atención, quedamos de usted.

"ESTUDIANTES, MAESTROS Y FAMILIA UNIDOS PARA UN MUNDO MEJOR"

San Nicolás de los Garza, N. L. a 11 de Agosto del 2014.



ATENTAMENTE.-

Profra. María Sanjuana García Marroquín
Directora



Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Organización Deportiva
Protocolo de Investigación
"INDICADORES BIOPSIICOSOCIALES COMO PREDICTORES
DE LA OBESIDAD EN LA ADOLESCENCIA"
Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola

**FORMULARIO DE INFORMACIÓN PARA PADRES O TUTORES
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

TÍTULO DEL ESTUDIO: "INDICADORES BIOPSIICOSOCIALES COMO PREDICTORES
DE LA OBESIDAD EN LA ADOLESCENCIA"

VERSIÓN DEL ESTUDIO: Versión 2.0, fecha 10 de agosto de 2014
VERSIÓN DEL DOCUMENTO: Versión 2.0, fecha 10 de agosto de 2014.

CENTRO (SITIO DE INVESTIGACIÓN): Director: Dr. Sr Oswaldo Ceballos Gurrola
Dirección de la Facultad de Organización Deportiva de la UANL, Campus
Ciudad Universitaria, Av. Alfonso Reyes s/n, San Nicolás de los Garza, N.L.,
C.P. 66451. Teléfono oficina: (81)8352-2356 y teléfono celular 24 horas: 81-
1544-5916, correo electrónico: osecgu@hotmail.com

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Sr Oswaldo Ceballos Gurrola
Dirección de la Facultad de Organización Deportiva de la UANL, Campus
Ciudad Universitaria, Av. Alfonso Reyes s/n, San Nicolás de los Garza, N.L.,
C.P. 66451. Teléfax: (81)8352-2356. Celular 24 horas: 81-1544-5916, correo
electrónico: osecgu@hotmail.com

Comité de Ética: Comité de ética en Investigación del Centro de Investigación y Desarrollo en
Ciencias de la Salud, CIDCS, UANL.
Contacto: Presidente Dr. Eloy Cárdenas Estrada
Teléfax: +52(81) 1340-4370 ext. 1743. Celular: 044-81-8020-7585, 24 horas.
Correo electrónico: eloy.cardenas@uanl.edu.mx

Participante Sr(a): _____
Fecha de nacimiento: ____/____/____. (Señalar: Padre / Madre / Tutor)
del menor: _____
Con fecha de nacimiento de ____/____/____ / - Masculino - / - Femenino - /

Fecha ____/____/____ Iniciales ____/____/____ 1/8
Facultad de Organización Deportiva, UANL / Campus Ciudad Universitaria, C.P. 66451,
San Nicolás de los Garza, N.L. México
Investigador Principal: Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola
Teléfax: + 52(81)8352-2356 osecgu@hotmail.com



Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Organización Deportiva
Protocolo de Investigación
"INDICADORES BIOPSIICOSOCIALES COMO PREDICTORES
DE LA OBESIDAD EN LA ADOLESCENCIA"
Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola

Se le extiende una invitación a participar así como a inscribir a su hijo(a) en el proyecto de
investigación titulado "Indicadores Biopsicosociales como Predictores de la Obesidad en la
Adolescencia" que está realizando la Facultad de Organización Deportiva, la Facultad de Salud
Pública y Nutrición, la Facultad de Ciencias Biológicas y la Facultad de Psicología de la Universidad
de Málaga, España, en coordinación con la Dirección de Educación Física y Deportes de la Secretaría
de Educación, N.L.

El propósito es identificar el poder predictivo de los indicadores Biopsicosociales en la obesidad en
adolescentes, evaluando la composición corporal (indicadores antropométricos), niveles de lípidos
plasmáticos (las grasas que se encuentran en la sangre), glucosa, presión arterial, factores
biológicos, gasto energético e autoconcepto y ansiedad en escolares mexicanos de 11 a 15 años de
edad con obesidad.

La participación de su hijo(a) consiste en colaborar en las mediciones de indicadores
antropométricos, la toma de niveles de lípidos plasmáticos, glucosa, presión arterial, análisis de
factores biológicos, valoración de gasto energético y la contestación de las encuestas sobre
autoconcepto y ansiedad, los cuales se aplicarán en tres momentos diferentes. Al incumplir con
este protocolo quedará excluido del estudio.

La muestra de estudio estará formada por 1 solo grupo de alumnos de género masculino y
femenino, entre los 11 y 15 años de edad, pertenecientes a una escuela secundaria de la localidad,
que presenten obesidad.

Siendo un estudio longitudinal, las mediciones antes mencionadas se llevarán a cabo en tres etapas:
primera medición: enero de 2015, Segunda medición: enero de 2016, tercera medición: enero de
2017, teniendo en cuenta que las mediciones se realizarán al mismo grupo de trabajo.

1. Descripción de Variables a medir:

1.1. Composición corporal (Mediciones antropométricas)

1.1.1 **Bod Pod.** Para el análisis de la composición corporal se utilizará el Bod Pod que es
una cápsula con un sistema de pletismografía por desplazamiento de aire. La
prueba dura aproximadamente 30 minutos y los participantes tendrán que entrar
con ropa adecuada para el estudio (traje de baño y gorro).

Fecha ____/____/____ Iniciales ____/____/____ 2/8
Facultad de Organización Deportiva, UANL / Campus Ciudad Universitaria, C.P. 66451,
San Nicolás de los Garza, N.L. México
Investigador Principal: Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola
Teléfax: + 52(81)8352-2356 osecgu@hotmail.com



Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Organización Deportiva
Protocolo de Investigación
"INDICADORES BIOPSIICOSOCIALES COMO PREDICTORES
DE LA OBESIDAD EN LA ADOLESCENCIA"
Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola

1.1.2 **DXA.** (Absorciometría dual de rayos X) se medirá de cuerpo completo y a nivel
regional, la masa grasa, la masa libre de grasa sin hueso, la densidad mineral ósea
y el contenido mineral óseo. Los participantes tendrán que entrar con ropa ligera
(short y playera), se realizarán dos análisis.

1.1.3 **Medición del agua total corporal.** Esta medición se realizará con el método de
dilución con deuterio, administrando 30g de agua deuterada y tomando 2
muestras de saliva, basal y posttest.

El análisis de composición corporal incluirá los cambios en la masa grasa abdominal y
apendicular, y como medida de control, las estimaciones de composición corporal serán
evaluadas.

1.2 Perfil de lípidos sanguíneos y Glucosa

Se determinarán los valores de colesterol total y sus fracciones de Alta Densidad (HDL-C) y
Baja Densidad (LDL-C), así como de triglicéridos en sangre y niveles de Glucosa. En
condiciones de ayuno por 12 horas se tomará una muestra de sangre capilar, punzando la
piel del dedo con una lanceta por personal profesional en el área.

1.3 Presión arterial

Se tomará la presión en la muñeca (carga) del brazo izquierdo, para lo cual la persona
estará sentada con la espalda apoyada, con las plantas de los pies sobre el piso. Se utiliza
un esfigmomanómetro (tensiómetro o baumandómetro) digital marca OMRON HEM-6113.

1.4 Factores Biológicos

Se realizarán pruebas de metabolismo y análisis de ADN, de los cuales para el análisis de
metabolismo se tomará una muestra de saliva y una gota de sangre capilar mediante
lanceta. Dichas muestras se utilizarán para que se analice su perfil genético-metabólico
con fines de investigación y observar la asociación de dichas variantes con la obesidad. A
través de un procedimiento denominado "a doble ciego", es decir sin saber la procedencia
del individuo de donde se ha obtenido su muestra. Al aceptar participar en este proyecto
de investigación dichos resultados obtenidos serán manejados en forma confidencial y
que en ningún momento se violará la privacidad del resultado obtenido. Se entiende
también que el análisis de las muestras durante el estudio NO implica ningún costo extra
para el participante y que los gastos serán absorbidos por los investigadores. Por otra

Fecha ____/____/____ Iniciales ____/____/____ 3/8
Facultad de Organización Deportiva, UANL / Campus Ciudad Universitaria, C.P. 66451,
San Nicolás de los Garza, N.L. México
Investigador Principal: Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola
Teléfax: + 52(81)8352-2356 osecgu@hotmail.com



Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Organización Deportiva
Protocolo de Investigación
"INDICADORES BIOPSIICOSOCIALES COMO PREDICTORES
DE LA OBESIDAD EN LA ADOLESCENCIA"
Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola

parte, dicho material de ADN obtenido para la investigación NO se utilizará para otros
estudios posteriores en proyectos internos y externos, además de que no se almacenarán
ni se utilizarán para base de datos genéticas y se desearán dichas muestras al terminar
la investigación.

1.5 Gasto energético

Para el consumo de calorías se utilizarán calorímetros (Theig Actigraph) que nos ayuda en
la medición de la intensidad de la actividad física, el gasto de energía. Estos relojes serán
colocados de forma aleatoria a los participantes, el cual llevará consigo el reloj Actigraph
durante una semana para su medición.

1.6 Factor Psicológico

1.6.1 **Autoconcepto.** Se evaluará el autoconcepto forma AF-5, compuesto por 30
elementos que evalúan el autoconcepto en su vertiente social, académica,
emocional, familiar y física.

1.6.2 **Ansiedad.** Se aplicará un cuestionario de ansiedad-estado (STA) compuesto por 20
ítems para valorar el nivel de ansiedad de manera general.

2. Participación

Su participación y en su caso la de su hijo(a) en esta investigación es de carácter voluntario
y sin remuneración. Tiene usted completa libertad de negarse a participar y/o de retirarse de la
investigación en cualquier momento sin sanción o pérdida de los beneficios a que tendría
derecho antes de haber iniciado esta investigación.

Al finalizar la investigación usted será informado de los resultados.

Tiene usted el derecho a solicitar y recibir información sobre sus datos, registros, etc.

Toda información que usted suministre en el expediente es totalmente confidencial.

Esta es una investigación financiada con recursos de CONACYT. El presupuesto será ejercido
por el Investigador Principal, Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola a fin de cubrir todos los gastos
originados en el presente Estudio.

Fecha ____/____/____ Iniciales ____/____/____ 4/8
Facultad de Organización Deportiva, UANL / Campus Ciudad Universitaria, C.P. 66451,
San Nicolás de los Garza, N.L. México
Investigador Principal: Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola
Teléfax: + 52(81)8352-2356 osecgu@hotmail.com



