



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

---

**INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN**

Interacción entre la actividad física y la variante rs9939609  
del gen *FTO* sobre el porcentaje de masa corporal, Índice  
de masa corporal y circunferencia de cintura de niños  
escolares

**T E S I S**

Que para obtener el título de  
Licenciada en Nutrición

**P R E S E N T A**

Norma Aria Vega Monter

Bajo la Dirección de:  
Dra. María Elizabeth Tejero Barrera  
Laboratorio de Nutrigenómica  
Instituto Nacional de Medicina Genómica



Pachuca, Hgo., Enero 2013

## Contenido

Índice de cuadros

Índice de figuras

Abreviaturas

<b>1. Resumen</b> .....	4
<b>2. Marco teórico</b> .....	9
2.1 Obesidad .....	9
2.1.1 Definición .....	9
2.1.2 Clasificación de obesidad infantil .....	9
2.1.3 Etiología .....	10
2.1.4 Factores de riesgo en la obesidad infantil .....	12
2.1.5 Indicadores que determinan obesidad en niños escolares .....	12
2.1.7 Complicaciones de la obesidad .....	14
2.1.8 Epidemiología de la obesidad .....	15
2.2 Actividad física .....	17
2.3 Genética, gen <i>FTO</i> y su variante rs9939609 .....	20
2.3.1 Genética de la obesidad .....	20
2.3.4 Estudios de investigación entre variantes tipo SNP y factores ambientales .....	21
2.3.2 Genes asociados a la obesidad .....	21
2.3.3 Gen <i>FTO</i> y su variante rs9939609 .....	22
2.3.5 Equilibrio de Hardy-Weinberg .....	30
<b>3. Problema de investigación</b> .....	31
<b>4. Justificación</b> .....	32
<b>5. Objetivos</b> .....	33
5.1 Objetivo general .....	33
5.2 Objetivos específicos .....	33
<b>6. Hipótesis</b> .....	33
<b>7. Diseño metodológico</b> .....	34
7.1 Diseño de estudio .....	34
7.2 Criterios de inclusión .....	34

7.3 Criterios de exclusión .....	34
7.4 Criterios de eliminación .....	34
7.5 Métodos .....	34
7.7 Recolección de muestras de saliva para obtención de DNA .....	36
7.8 Consideraciones de seguridad y ética.....	36
7.9 Universo de estudio.....	36
7.10 Variables de estudio.....	37
7.11 Análisis de datos .....	37
7.12 Diagrama de actividades .....	39
<b>8. Resultados</b> .....	<b>40</b>
<b>9. Discusión</b> .....	<b>48</b>
<b>10. Conclusiones</b> .....	<b>53</b>
<b>11. Bibliografía</b> .....	<b>54</b>

## **Anexos**

## Índice de Cuadros

<b>Cuadro 1.</b>	Clasificación de obesidad infantil. Según su etiología, fenotipo e IMC para la edad.	p.10
<b>Cuadro 2.</b>	Estudios que relacionan la variante rs9939609 del gen <i>FTO</i> , actividad física e indicadores asociados a la obesidad.	p.26
<b>Cuadro 3.</b>	Frecuencias genotípicas de la variante rs9939609 del gen <i>FTO</i> en diferentes poblaciones.	p.29
<b>Cuadro 4.</b>	Características generales de la población. Medias y medianas.	p.40
<b>Cuadro 5.</b>	Descripción de los datos de actividad física.	p.42
<b>Cuadro 6.</b>	Características de la población según su genotipo rs9939609 del gen <i>FTO</i> .	p.43
<b>Cuadro 7.</b>	Modelo general lineal. Interacción de actividad física y genotipo sobre circunferencia de cintura.	p.44
<b>Cuadro 8.</b>	Modelo general lineal. Interacción de actividad física y genotipo sobre masa grasa.	p.45
<b>Cuadro 9.</b>	Modelo general lineal. Interacción de actividad física y genotipo sobre IMC.	p.46
<b>Cuadro 10.</b>	Equilibrio de Hardy-Weinberg	p.47

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b>	Modelo ecológico para la comprensión de la etiología de la obesidad.	p.10
<b>Figura 2.</b>	Complicaciones de la obesidad en niños y adolescentes de acuerdo al sitio anatómico.	p.15
<b>Figura 3.</b>	Comparativo de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población escolar por año y encuesta.	p.16
<b>Figura 4.</b>	Porcentaje del tiempo de actividad física moderada-vigorosa en niños, durante receso y clase de actividad física.	p.19
<b>Figura 5.</b>	Representación gráfica de la localización del gen <i>FTO</i> y su variante rs9939609.	p.22
<b>Figura 6.</b>	Efecto de la actividad física por genotipo sobre el IMC.	p.25
<b>Figura 7.</b>	Asociación entre el polimorfismo rs9939609 y el IMC, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de cintura.	p.28
<b>Figura 8.</b>	Interacción entre el polimorfismo rs9939609 y los niveles de actividad física moderada vigorosa (MVPA, por sus siglas en inglés) (<60min/día vs >60 min/día) sobre el IMC, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de cintura	p.28
<b>Figura 9.</b>	Proporción de sobrepeso, obesidad y peso normal en percentiles de IMC para la edad.	p.41

## Abreviaturas

<b>AF</b>	Actividad física
<b>AFM</b>	Actividad física moderada-vigorosa
<b>BIA</b>	Impedancia eléctrica
<b>Cc</b>	Circunferencia de cintura
<b>CDC</b>	Centro de Control de Enfermedades
<b>DT2</b>	Diabetes tipo 2
<b>ENSANUT</b>	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
<b>ENSE</b>	Encuesta Nacional de Salud en Escolares
<b>ENURBAL</b>	Encuesta Nacional Urbana de Alimentación y Nutrición en la Zona Metropolitana y el Estado de México
<b>FTO</b>	Fat mass and obesity (gen)
<b>GLM</b>	Modelo general lineal
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>INMEGEN</b>	Instituto Nacional de Medicina Genómica
<b>IOTF</b>	Fuerza Internacional de Obesidad
<b>METs</b>	Equivalentes metabólicos
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>RM</b>	Razón de momios
<b>SNP</b>	Polimorfismo de un solo nucleótido

## 1. Resumen

La obesidad es una enfermedad de origen multifactorial que engloba la alimentación, actividad física (AF), genética y estado fisiológico. Los indicadores para diagnosticar obesidad infantil son: el Índice de Masa Corporal (IMC) para la edad, porcentaje de masa grasa y circunferencia de cintura ubicados con percentiles por edad y sexo. La obesidad infantil se asocia con enfermedades no transmisibles a edad temprana o en la vida adulta. La interacción de la actividad física y la variante rs9939609 del gen *FTO* se ha asociado con los indicadores de obesidad infantil, pero los resultados han sido controversiales.

**Objetivo:** Analizar la interacción entre la actividad física con la variante rs9939609 del gen *FTO* y su efecto sobre el porcentaje de grasa corporal, IMC y circunferencia de cintura en niños escolares de 8 a 10 años de la Ciudad de México.

**Materiales y métodos:** Se reclutaron 300 niños de 8 a 10 años de escuelas primarias de la Ciudad de México. Se evaluó el estado nutricional a través de mediciones antropométricas, se midió la composición corporal por impedancia bioeléctrica y la AF por medio de acelerometría y se hizo extracción de ADN a partir de saliva para el análisis de la variante rs9939609 del gen *FTO* por discriminación alélica.

**Resultados:** La prevalencia de obesidad y sobrepeso fue del 30%. La AF sedentaria representa el 81.9% de la actividad total, mientras que la actividad física moderada-vigorosa (AFMV) fue del 1.4%. Existe una interacción entre la AVMV con el genotipo AA de la variante rs9939609 del gen *FTO* que afecta a la circunferencia de cintura ( $p=0.026$ ) que es estadísticamente significativa, no así para las demás variables.

**Conclusiones:** La interacción entre la variante rs9939609 del gen *FTO* y la actividad física únicamente se da sobre la circunferencia de cintura y no para el IMC y porcentaje de grasa corporal.

**Palabras clave:** obesidad, interacción gen-factor ambiental, masa grasa, circunferencia de cintura, IMC, actividad física, *FTO* rs9939609.

## **Abstract**

Obesity is a multifactorial disease in which food, physical activity (PA), genetics and physiological conditions are influencing factors. The indicators to diagnose obesity in children are the Body Mass Index (BMI) for age, percentage of body fat and waist circumference, divided by percentiles according to age and sex. Childhood obesity is associated with chronic diseases at early ages or later in adult life. The interaction between physical activity and the variable rs9939609 of the FTO gene has been associated with obesity indicators leading to controversial conclusions until now.

**Objective:** To analyze the interaction between physical activity and the variable rs9939609 of the *FTO* gene and their effect on body fat percentage, body mass index and waist circumference in school children between 8 and 10 years old living in Mexico City.

**Methods:** We recruited 300 children between 8 and 10 years old from elementary schools in Mexico City. Children's nutritional status was evaluated by anthropometric measurements, and physical activity was measured by accelerometry. In addition to this, a DNA was isolated from saliva to evaluate the rs9939609 genotype in the FTO gene by allelic discrimination.

**Results:** The prevalence of obesity and overweight was 30%. The sedentary PA represents 81.9% of total activity while the moderate-vigorous physical activity (MVPA) was 1.4%. The interaction between MVPA and rs9939609 genotype on waist circumference was significant ( $p= 0.026$ ). Other parameters were not affected by this interaction.

**Conclusions:** The interaction between the FTO gene rs9939609 variable and physical activity affects waist circumference, no effect was found body mass index and body fat percentage, in the present study.

**Keywords:** obesity, gene factor environmental interaction, fat mass, waist circumference, BMI, physical activity, FTO rs9939609.

## **2. Marco teórico**

### **2.1 Obesidad**

#### **2.1.1 Definición**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como un exceso de grasa corporal<sup>1</sup>. Se considera sobrepeso en población pediátrica a la determinación de Índice de Masa Corporal (IMC) mayor o igual al percentil 85 de acuerdo a las tablas del Centro de control de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) (anexo 1), y obesidad a valores superiores a percentil o igual a 95<sup>2</sup>. La obesidad es una enfermedad crónica, recurrente y socialmente estigmatizada, de etiología multifactorial que se desarrolla a partir de la interacción de factores genéticos, sociales, conductuales, psicológicos, metabólicos, celulares y moleculares<sup>3</sup>.

#### **2.1.2 Clasificación de obesidad infantil**

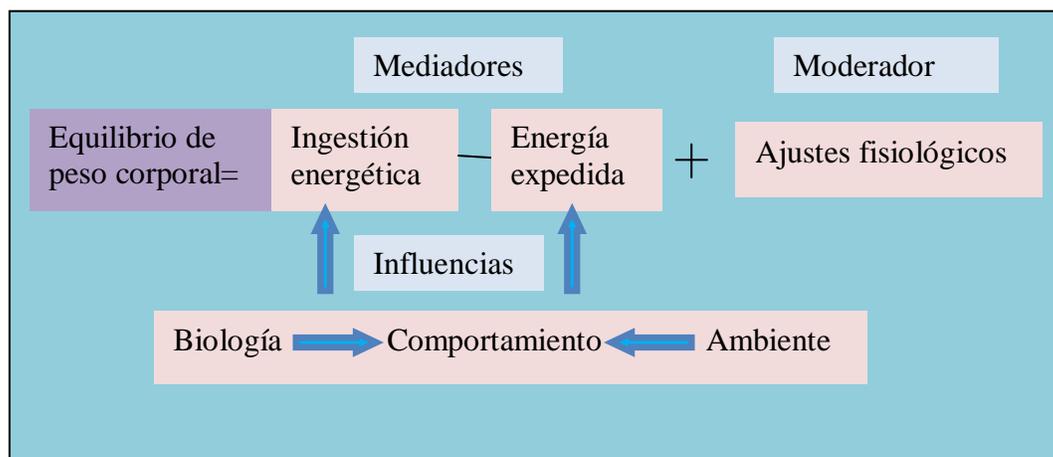
La obesidad infantil como se presenta en el **cuadro 1** se puede clasificar a partir de tres criterios: Por su etiología, obesidad primaria (esencial, simple o idiopática) que hace referencia a un balance inadecuado entre la ingestión calórica y el gasto calórico, y obesidad secundaria (intrínseca)<sup>4</sup> las características de este grupo se describen en el **cuadro 1**. El segundo criterio es según su distribución del exceso de grasa: periférica (ginoide) y central o visceral (androide)<sup>5</sup>, la distribución central es la más común en los niños y adolescentes<sup>6</sup>, la importancia de esta clasificación se deriva por que se asocia con diferentes complicaciones según sea el caso. Bouchard, 1991, añade un tercer tipo, la obesidad generalizada, que para él sería precisamente la más característica del niño y adolescente<sup>7</sup>. Y el último es de acuerdo a los criterios del IMC para la edad en niños tomando como referencia las tablas de la CDC<sup>8</sup> el estado nutricional se clasifica por su severidad.

**Cuadro 1.** Clasificación de obesidad infantil. Según su etiología, fenotipo e IMC para la edad.

Etiología	Fenotipo	IMC para la edad	
		Percentil	Diagnóstico
<b>Primaria:</b> Desequilibrio en el balance entre ingestión calórica y gasto calórico.  <b>Secundaria:</b> *Tratamientos farmacológicos (antipsicóticos, antidepresivos, esteroides, antiepilépticos) *Condición o enfermedad (Síndrome de Down, defectos hipotálamicos, hipotiroidismo, entre otros.)	<b>Periférica:</b> Acumulación de grasa glúteo-femoral (ginoide).  <b>Central o visceral:</b> Acumulación de grasa en el tronco y abdomen (androide).	< 4	Peso bajo
		≥ 5 a 84	Normal
		≥ 85 a 94	Sobrepeso
		≥ 95	Obesidad

### 2.1.3 Etiología

El modelo presentado en la **figura 1** explica el abordaje de la etiología multifactorial de la obesidad, algunos autores han propuesto aplicar el modelo del marco ecológico<sup>9</sup>, los elementos que integran el modelo que influyen en el equilibrio de la grasa del cuerpo son: Biológico, comportamiento y ambiente, y mediada a través del balance de ingestión calórica y gasto calórico pero moderadas por ajustes fisiológicos del balance energético.



**Figura 1.** Modelo ecológico para la comprensión de la etiología de la obesidad<sup>9</sup>.

El modelo utiliza el uso total de la energía como **mediador**, la ingestión de energía en la dieta elevada en grasas es densa y limita la supresión del apetito, aunada a esto una baja actividad física en forma de ejercicio o como consecuencia de la urbanización y avances tecnológicos, que reducen el trabajo físico y promueven el ocio pasivo<sup>10</sup>. El tipo de intensidad de actividad ha sido controversial para el gasto de energía por oxidación de grasas, la utilización de grasa relativa es mayor con la intensidad moderada como caminar, en la intensidad vigorosa se hace gasto de la energía absoluta. Por lo que se ha recomendado actividad física moderada para disminuir la grasa corporal<sup>9</sup>.

Los ajustes fisiológicos son utilizados como **moderadores**, refiriéndose a cambios metabólicos o cambios en el comportamiento fisiológico por las fluctuaciones en el cambio de peso; los ajustes fisiológicos pueden ser más grandes en unas personas como resultado de factores bilógicos: edad, sexo y carga genética.

Las **influencias** sobre el mediador son: factores bilógicos que influyen en la grasa corporal, es decir, sexo, edad, factores hormonales y genéticos, considerados como inalterables. Los comportamientos más típicos que influyen en la obesidad son la glotonería y la pereza. El comportamiento es el resultado de un complejo de factores psicológicos, incluye hábitos, emociones, actitudes, creencias, y factores cognitivos (fuerza de voluntad basada en el conocimiento). El ambiente incluye área física, económica y sociocultural que influyen en la ingestión de alimentos y actividad física. El ambiente se puede categorizar en macro-ambiente donde participan factores políticos y tecnológicos, por ejemplo, en el área de alimentos: legislación para el proceso y obtención de alimentos, subsidios, costo de alimentos, y en el área de actividad física: institutos de deporte, transporte, tecnología. En el micro-ambiente en área de alimentos: alimentos en casa, cafeterías en escuela o trabajo, ingreso familiar, costumbres y tradiciones familiares; en cuanto actividad física: centros de recreación o clubes cercanos, calles seguras, costo de gimnasios o deportes en escuelas y recreación familiar<sup>9</sup>.

Es así como el modelo ecológico explica la etiología de la obesidad, sea en población infantil o adulta.

#### **2.1.4 Factores de riesgo en la obesidad infantil**

En general para desarrollar obesidad infantil se ha reportado en la literatura diversos factores de riesgo como son: de orden biológico (antecedentes familiares de obesidad, obesidad durante el embarazo, peso elevado o bajo al nacer e influencias genéticas), la presencia de sedentarismo con un exceso de horas dedicadas a ver televisión o a utilizar videojuegos, y con un promedio disminuido de actividad física de los escolares correspondiente a un patrón de actividad moderada-vigorosa recomendada por organizaciones de la salud como la OMS, que recomienda 60 minutos de ésta actividad al día, además de hábitos alimentarios que se traducen en una ingestión calórica excesiva, con consumo elevado de frituras y golosinas saladas que incrementan el aporte de sodio, al igual que embutidos y quesos grasos que elevan el colesterol, así como el consumo habitual de bebidas carbonatadas y azucaradas<sup>6</sup>.

También se ha estudiado otro factor de riesgo como el hecho de que los padres no se den cuenta de que el hijo presenta peso elevado y no atienden al problema sino hasta cuando existen complicaciones por obesidad<sup>11</sup>.

#### **2.1.5 Indicadores que determinan obesidad en niños escolares**

##### **Índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de cintura**

El IMC es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )<sup>1</sup>. El IMC en niños cambia sustancialmente con la edad, al nacimiento la media es de  $13\text{kg}/\text{m}^2$ , al año incrementa a  $17\text{kg}/\text{m}^2$ , se reduce a  $15.5\text{kg}/\text{m}^2$  a los 6 años y luego aumenta a  $21\text{kg}/\text{m}^2$  a los 20 años. Para definir la obesidad infantil el punto de corte se relaciona con la edad y se identifica con centiles<sup>12</sup>. Donde, como ya se mencionó, se utiliza el IMC para la edad y la relación de percentiles (anexo 1), se considera sobrepeso a un percentil mayor a 85 y obesidad a un percentil mayor a 95, interpretado con las tablas de la CDC<sup>4</sup>. Aunque existen otras tablas de clasificación

de la OMS como patrones de crecimiento en talla y peso según la edad<sup>1</sup> y el grupo de trabajo de obesidad (IOTF, por sus siglas en inglés) que relaciona el IMC con la edad<sup>13</sup>. Una revisión sistemática del IMC elevado en niños a partir de los 7 años en adelante se ha asociado con el riesgo de padecer enfermedades del corazón en la edad adulta, asociado también a adiposidad<sup>14</sup>.

Sin embargo, el IMC tiene limitaciones, ya que este no distingue entre el aumento de masa magra, grasa u ósea y por lo tanto puede llevar a errores de clasificación, puesto que las patologías asociadas a obesidad son impulsadas por el exceso de grasa corporal, por ejemplo, la hipertensión primaria en niños se incrementa cuando está asociada con un exceso de adiposidad y otros factores de riesgo, incluyendo los antecedentes familiares de hipertensión<sup>15</sup>. La herramienta ideal debe evaluar la adiposidad, uno de los métodos más sencillos y menos costosos e invasivos es el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA, por sus siglas en inglés), que distingue entre el tejido magro y graso con base a su conductancia diferencial de los componentes corporales e impedancia (resistencia al paso de la corriente eléctrica); ésta herramienta está validada en estudios en población pediátrica<sup>16</sup>, al igual que el IMC, el porcentaje de grasa corporal se clasifica en percentiles según la edad (anexo 2)<sup>17</sup>.

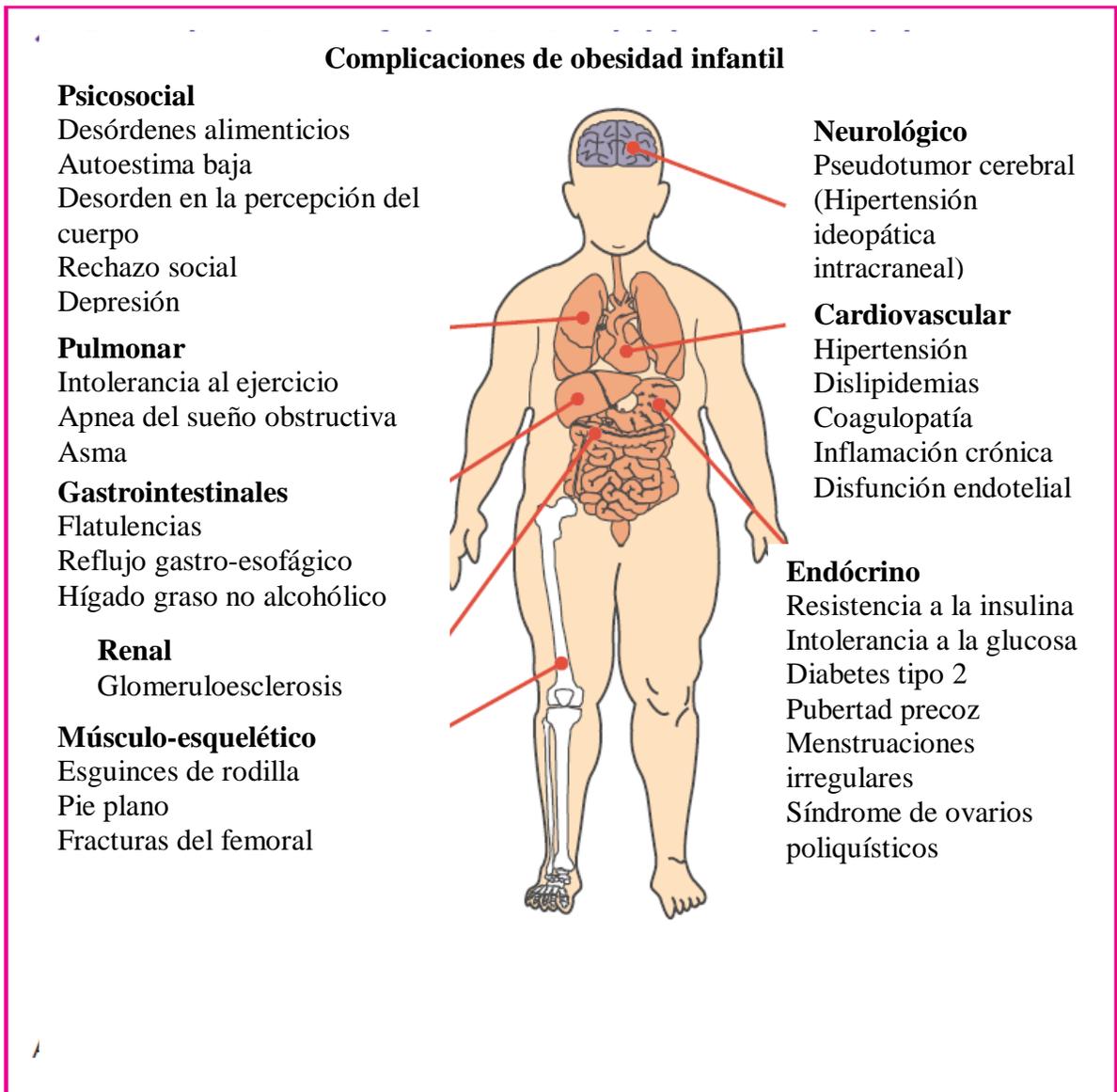
Así mismo, la circunferencia de cintura (Cc) en niños según la edad, es otro método útil que se relaciona con la masa grasa subcutánea e intra-abdominal y que a su vez se ha asociado con valores adversos de triglicéridos, colesterol LDL, HDL, colesterol total e insulina en plasma, tal evidencia sugiere que la circunferencia de cintura en niños puede ser útil para determinar sobrepeso y obesidad por medio de percentiles (anexos 3)<sup>18</sup>.

Se conoce que la grasa visceral es un factor determinante de la resistencia a la insulina, lo cual a su vez está ligada al deterioro progresivo que conduce a diabetes y enfermedades cardiovasculares<sup>19</sup>.

### 2.1.7 Complicaciones de la obesidad

De acuerdo al estudio de Rodríguez (2004), en la ciudad de México, el 25% y el 21 % de los niños y adolescentes con obesidad respectivamente, tenían valores de glucemia postprandial a las 2 horas mayores a 140mg/dL, y el 4% tenían diabetes tipo 2 (DT2) no diagnosticada<sup>20,21</sup>. Se ha documentado, que los hijos de padres con DT2 tienen un exceso de grasa corporal desde la infancia y mayor riesgo de alteraciones metabólicas cuando progresan hacia la edad de adulto joven<sup>22</sup>. En niños latinos con sobrepeso e historia familiar de DT2, se han encontrado alteraciones de tolerancia a la glucosa en 28% de la población en estudio, independientemente del grado de obesidad, de estos el 41% estuvieron expuestos a diabetes gestacional, evento que cursa con resistencia a la insulina con una deficiencia en la función de las células  $\beta$  del páncreas<sup>23</sup>. La hipertensión arterial (HTA) en niños se ha vuelto cada vez más común y ha sido reconocida ampliamente como un problema de salud pública; la prevalencia notificada por varios autores va de 5.4 a 21%. Se ha demostrado que la HTA en niños se correlaciona con historia familiar y sobrepeso<sup>24</sup>. En realidad las complicaciones de la obesidad infantil no sólo se centran en enfermedades crónicas no trasmisibles sino también se ve afectada la parte psicosocial, neurológica, pulmonar, gastrointestinal, renal, músculo esquelética, endócrina y cardiovascular. La obesidad en niños es una enfermedad pediátrica crónica, que afecta diferentes sistemas biológicos, descritos en la **figura 2**<sup>25</sup>.

Por otro lado, en el 2011 se reportó que el problema de la obesidad tendría un costo para México de al menos 150 mil millones de pesos (MMDP) en los próximos 10 años, por los gastos que implicará tratar las enfermedades crónicas que genera, pues el país tiene 70 millones de enfermos. Según la OMS, la obesidad en México iguala a la de países desarrollados, y no sólo implica un problema grave de salud y mortalidad, sino que gira la atención de otras enfermedades al consumir al menos 10% del presupuesto destinado a salud<sup>26</sup>.



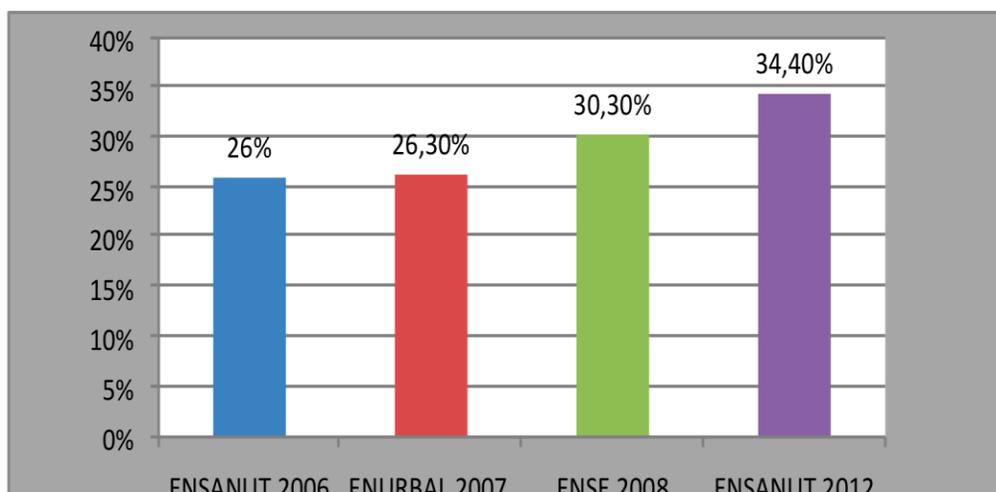
**Figura 2.** Complicaciones de la obesidad en niños y adolescentes de acuerdo al sitio anatómico<sup>25</sup>.

### 2.1.8 Epidemiología de la obesidad

La cifra más actual de sobrepeso y obesidad en el mundo por la OMS es la del 2010 donde se calculó que hubo 42 millones de niños con sobrepeso en todo el mundo, de los que cerca de 35 millones vivían en países en desarrollo<sup>1</sup>.

Las cifras nacionales están basada en la información que han aportado las encuestas nacionales de México demostrando que existe un grave problema de

sobrepeso y obesidad en niños. Datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2006) evidenciaron una epidemia creciente de obesidad<sup>19</sup>. En la **figura 3** podemos observar que la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 11 años, utilizando los criterios de la Internacional Obesity Task Force (IOTF), fue de alrededor de 26% para ambos sexos, 26.8% en niñas y 25.9% en niños, lo que representa alrededor de 4, 158, 800 escolares en el ámbito nacional con sobrepeso u obesidad<sup>27</sup>. En la Encuesta Urbana de Alimentación y Nutrición en la Zona Metropolitana y el Estado de México (ENURBAL, 2007) la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños escolares de 5 a 12 años fue de 26.3% en niños y 21.5% en niñas<sup>28</sup>. En el 2008 el Instituto Nacional de Salud Pública a través de la Encuesta Nacional de Salud en Escolares (ENSE, 2008) encontró una prevalencia de 30.3%<sup>29</sup>, comparado con el 26.0% que informó ENSANUT en el 2006. Los últimos datos nacionales de sobrepeso combinado con obesidad, son los de la ENSANUT 2012, que reportó una prevalencia del 34.4%, en niños de edad escolar (5 a 11 años)<sup>30</sup>.



**Figura 3.** Comparativo de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población escolar por año y por encuesta.

## 2.2 Actividad física

La Actividad Física (AF) es el esfuerzo realizado por el ser humano para efectuar diferentes actividades. Comprende cualquier movimiento corporal realizado por los músculos esqueléticos que provoca gasto de energía.

La AF se clasifica en: ligera que se define como aquella que requiere un consumo de oxígeno (o gasto energético) de hasta tres veces la necesidad de reposo, moderada se define como aquella que gasta alrededor de 5 a 7.5 kcal/min o entre cuatro y seis equivalentes metabólicos (METs) o en la que se trabaja de 60 a 70% de la frecuencia cardiaca máxima o de 40 a 60% del volumen máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>max) y vigorosa es aquella que gasta al menos 7.5 kcal/min o más de 6 METs o en la que, como mínimo se trabaja a 70% de la frecuencia cardiaca máxima o con más de 60% de VO<sub>2</sub>max<sup>31</sup>.

Las investigaciones actuales han demostrado que la actividad física practicada con regularidad reduce el riesgo de cardiopatías coronarias y accidentes cerebrovasculares, diabetes de tipo II, hipertensión, cáncer de colon, cáncer de mama y depresión. Además, la actividad física es un factor determinante en el consumo de energía, por lo que es fundamental para conseguir el equilibrio energético y el control del peso<sup>1</sup>. Con esto se espera que al aumentar la AF en la población disminuya la prevalencia de obesidad, muchos estudios han tratado de abordar esta relación, pero no han tenido resultados significativos de las intervenciones de la actividad física sobre la masa corporal. Esto podría deberse a que los cambios de estilo de vida raramente ocurren aisladamente, por ejemplo, el aumento de actividad física está asociado con una ingestión calórica mayor. En segundo lugar, muy poco se sabe sobre el comportamiento compensatorio, es decir, una alta actividad física en la escuela podría ser seguida de una disminución compensatoria de AF en casa<sup>32</sup>.

Es bien sabido que la actividad física moderada (AFM) que podrían cubrir los niños cambiando las horas de ocio o sedentarismo con su familia disminuye la prevalencia de obesidad<sup>33</sup>. Se ha encontrado que los niños obesos son menos activos en

general que sus pares no obesos<sup>34</sup> y además pasan menos tiempo realizando actividad física moderada-vigorosa (AFMV)<sup>35</sup>.

La mayoría de las veces, se lleva a cabo la vigilancia de la actividad física a nivel poblacional usando cuestionarios, ya que éstos son relativamente baratos y fáciles de administrar, en comparación con las técnicas de medición objetiva, como la medición por acelerometría, la OMS desarrolló un Cuestionario mundial de actividad física (Global Physical Activity Questionnaire / GPAQ), evaluando actividad en el trabajo, desplazamiento a lugares y actividades recreativas (anexo 4)<sup>36</sup>.

Los cuestionarios Krece plus, Fitnessgram<sup>37</sup>, Yesterday Activity Checklist, CAF de Laval, son algunos ejemplos de cuestionarios de actividad física validados en niños escolares. CAF de Laval (Cuestionario de Actividad Física de Laval), es uno de los cuestionarios con reproducibilidad en población mexicana<sup>38</sup>.

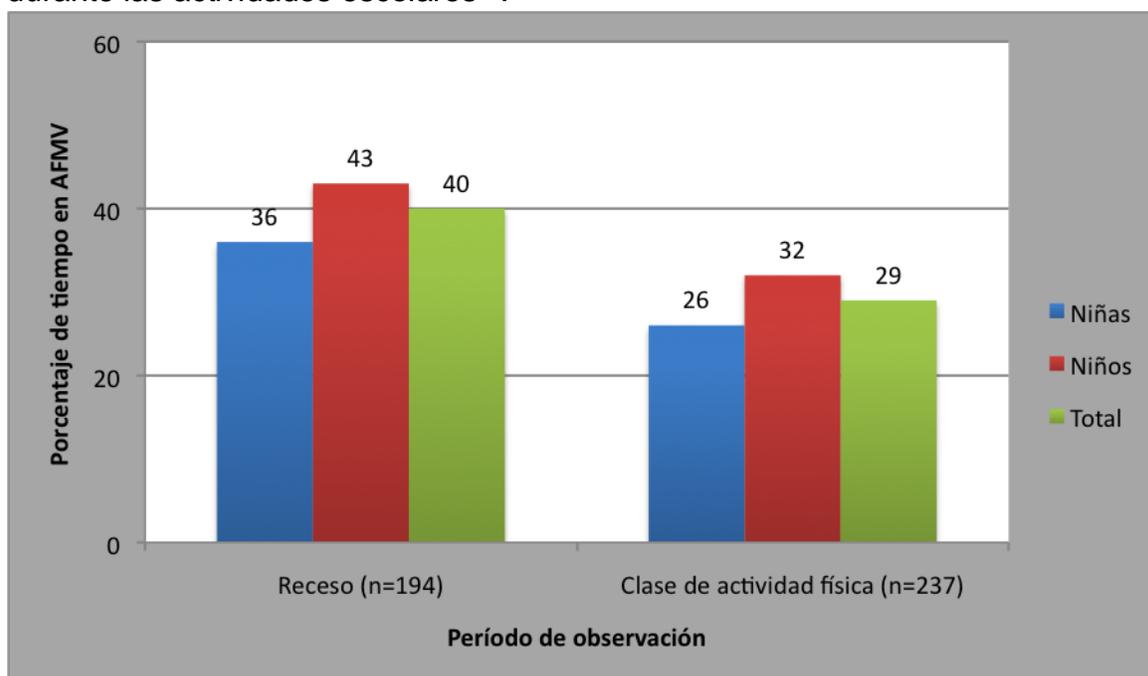
Existen otras mediciones de la AF más objetivas como el del uso de la calorimetría indirecta, el acelerómetro, el agua doblemente marcada y los monitores cardíacos. En la primera se mide el consumo de oxígeno y la cantidad de CO<sub>2</sub> despedido, pero aun no es recomendable utilizar en estudios fuera de laboratorio debido a que están sujetos a los sesgos, en el que la frecuencia cardíaca se eleva por otros factores además del ejercicio.

El método del agua doblemente marcada es el preferido para determinar las necesidades energéticas de salud, se ha aplicado ampliamente en el problema de obesidad con el fin de deducir el gasto cardíaco y la actividad física en el control de peso. En esencia el método emplea al organismo como una “unidad metabólica”, se suministra agua doblemente marcada (<sup>2</sup>H<sub>2</sub><sup>18</sup>O) usando como trazadores isótopos estables. La técnica consiste en administrar oralmente agua marcada y determinar al cabo de un tiempo la eliminación diferencial de los isótopos deuterio (<sup>2</sup>H) y <sup>18</sup>oxígeno del agua corporal del organismo. Aproximadamente del 5 al 20% de estos trazadores se pierde diariamente<sup>39</sup>.

Los monitores cardíacos registran la frecuencia del latido del corazón en señales de tiempo real<sup>40</sup>.

La acelerometría es un método muy eficaz para medir la frecuencia, intensidad y duración de la AF. Sin embargo, hasta ahora muy pocos países han recolectado con regularidad datos sólidos sobre la actividad física para monitorear las tendencias a largo plazo<sup>41</sup>.

En México, Jennings-Aburto y cols en el 2009, evaluó la AF utilizando la observación de manera directa cuantitativa y cualitativa, en niños de 4° y 5° de primaria en horario escolar, mostrando que los niños participaron en AF vigorosa durante el receso y la clase de educación física por  $11.7 \pm 7.3$  y  $12.0 \pm 8.6$  minutos consecutivamente, o interpretado también, con el total de los niños en el porcentaje de minutos totales de AFMV del 40% durante el receso y el 29% durante la clase de educación física, como se muestra en la **figura 4**, lo cual se considera por debajo de la recomendación<sup>42</sup>. En el año 2011, se realizó un estudio a niños de primero y segundo año de primaria, calculando su AFMV entre semana y fines de semana, dentro y fuera del horario escolar, con acelerometría, donde se encontró que la AFMV disminuyó un 37% durante las actividades escolares<sup>43</sup>.



**Figura 4.** Porcentaje del tiempo de actividad física moderada-vigorosa en niños, durante receso y clase de actividad física<sup>41</sup>.

Los niveles recomendados de actividad física para niños de 5 a 17 años de edad según la OMS es un acumulado de 60 minutos diarios de AFMV, en su mayor parte debe ser aeróbica; la actividad física incluye juegos, deportes, desplazamientos, actividades recreativas, educación física o ejercicios programados en el contexto de la familia, la escuela o las actividades comunitarias<sup>44</sup>. El colegio de nutriólogos recomienda 30 minutos diarios de actividad vigorosa de 3 a 4 días mínimo en niños escolares y adolescentes<sup>22</sup>.

## **2.3 Genética, gen *FTO* y su variante rs9939609**

### **2.3.1 Genética de la obesidad**

La obesidad tiene factores genéticos; de acuerdo a la naturaleza característica genética, es posible clasificarla como: forma monogénica (Mendeliana), la sindromática, asociada a desarreglos cromosómicos que generan fenotipos muy característicos en algunos casos y la forma común, las dos primeras ocurren en adultos con una prevalencia <0.01%<sup>45</sup>. La forma monogénica es aquella en la que el fenotipo de obesidad se deriva de una mutación en un solo gen como el reportado para el gen de la leptina (LEP) y el receptor de éste<sup>46</sup>, estos son casos extremadamente raros en los que el gen afectado tiene un efecto muy importante. En cuanto a desórdenes sindrómicos, al menos 20 de ellos son causados por anormalidades cromosómicas tanto autosómicas como ligadas al cromosoma X, muchos de ellos asociados a retraso mental (por ejemplo, el alteración en la copia del gen DYRK1A, asociado al Síndrome de Down<sup>47</sup>) y otras anormalidades físicas y en el desarrollo<sup>48</sup>. Finalmente, la llamada obesidad común agrupa todos aquellos casos donde existe un problema multifactorial que tiene como sustrato un desequilibrio entre el consumo y el uso de la energía ingerida que puede deberse a la interacción entre factores ambientales o genéticos.

La importancia de la participación de estos factores emerge de estudios realizados en gemelos idénticos o fraternos, criados juntos o separados, los que han permitido demostrar que el fenotipo de obesidad tiene una herabilidad hasta de un 70% en hombres y un 66% en mujeres, con menor impacto de los factores ambientales<sup>49</sup>.

#### **2.3.4 Estudios de investigación entre variantes tipo SNP y factores ambientales**

La heredabilidad del IMC es entre 40 y 70%, y las variantes tipo SNP descubiertas a la fecha explican una parte muy limitada de esta heredabilidad (5%). Se ha discutido que otros tipos de variación genética, fenómenos epigenéticos e interacciones entre genes y factores ambientales podrían explicar la llamada “heredabilidad faltante”<sup>50</sup>. Las interacciones con el medio ambiente son complejas y su estudio tiene múltiples dificultades, como la cuantificación de factores no genéticos que pueden interactuar con la variación genética, y dar lugar a diferentes respuestas. En el caso de la actividad física, ésta ha sido medida a través de diferentes tipos de encuestas o instrumentos como podómetros o acelerómetros, y los datos cuantitativos se introducen en modelos estadísticos que permiten estimar si factores genéticos pueden modular el efecto de la actividad física sobre diferentes indicadores asociados a la obesidad. En el **tabla 2** se mencionan las investigaciones de Xi y Liu 2010 en las que se evalúan estos efectos.

#### **2.3.2 Genes asociados a la obesidad**

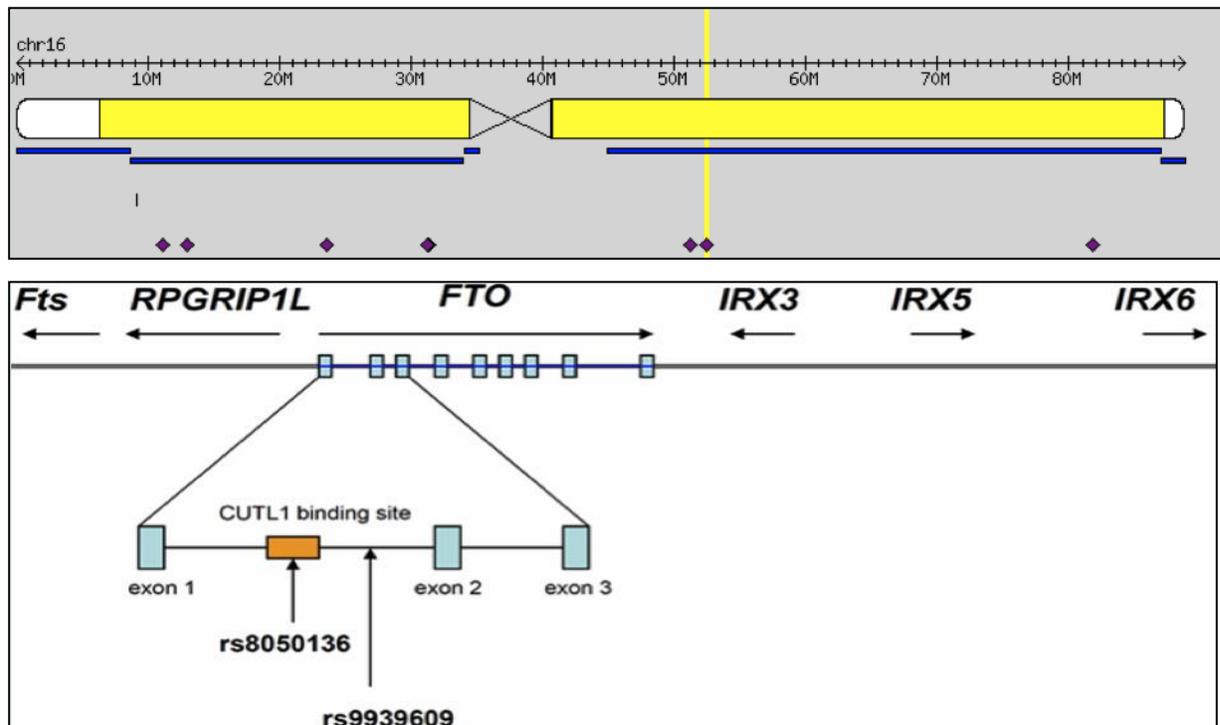
Existen mutaciones genéticas que se relacionan con el desarrollo de la obesidad, aunque en muchos casos no se conoce exactamente el papel que desempeña cada una. Para comprender el papel de los genes involucrados con la obesidad, se han analizado polimorfismos de un solo nucleótido (*SNP* por sus siglas en inglés) microsatélites y otros marcadores cromosómicos.

Se ha identificado una larga lista de genes y la diversidad funcional de los procesos en los que participan en el desarrollo de esta enfermedad, mostrando la naturaleza multifactorial y al mismo tiempo la sinergia de la obesidad y sus comorbilidades<sup>32</sup>. Se han asociado más de 250 genes con obesidad<sup>6</sup>, aunque algunos con moderada significancia estadística y muy inconsistente a través de varios estudios y poblaciones. Las investigaciones acerca de la genética de la obesidad han empleado una variedad de diseños que incluyen diseños de casos y controles, asociación a rasgos cuantitativos y otros modelos, que han buscado los genes candidatos responsables de los fenotipos relacionados con esta enfermedad, estudios de ligamiento y más recientemente estudios de asociación en el genoma completo. A

través de este último diseño se han descubierto variantes en genes cuya función es inicialmente desconocida, como el gen *FTO*.

### 2.3.3 Gen *FTO* y su variante rs9939609

Recientes estudios han revelado que la variación en el gen *FTO* localizado en la región 16q12.2 con una longitud de 410kbp<sup>51</sup>, se asocia a obesidad en diferentes poblaciones como europea, norteamericana y asiática. En especial los niños con alelos homocigotos de la variante del primer intrón del gen *FTO* (rs17817449), son las más predisponentes a la obesidad en la etapa adulta<sup>35</sup>. En un estudio donde se genotificaron SNP's para el gen *FTO* se hallaron 362,129 SNPs de los cuales los 14 tuvieron un valor significativo en la asociación con indicadores de obesidad, que fueron: peso, IMC y circunferencia de cintura/cadera; dentro de estos se encontró el polimorfismo rs9939609 en el cromosoma 16, que se localiza en la posición 52378028 del cromosoma y cuyo alelo silvestre es el alelo T<sup>52</sup>, en la **figura 5** encontramos la estructura del gen *FTO* y la posición de la variante rs9939609<sup>53</sup>.



**Figura 5.** Representación gráfica de la localización del gen *FTO* y su variante rs9939609<sup>50</sup>.

La secuencia descrita por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés)<sup>54</sup> de la variante rs9939609 del gen *FTO* es la siguiente:

AGGTTCCCTTGCGACTGCTGTGAATTT[A/T]GTGATGCACTTGGATAGTCTCTGTT

El gen *FTO* codifica para una enzima demetilasa de ácidos nucleicos dependiente a 2-oxogluatarato relacionado con la proteína nuclear ALKB de la superfamilia de las oxigenasas, para otras no hemo enzimas de hierro funciona para revertir el ADN aquilado y el daño oxidativo por la desmetilación del ARN, sin embargo, las vías metabólicas a través de las cuales el gen *FTO* contribuye a la obesidad son poco conocidas<sup>40</sup>. Se ha demostrado que el RNAm del *FTO* se expresa en el tejido cerebral, entre ellos en el hipotálamo, los núcleos paraventricular y dorsomedial, y ventromedial, todos ellos involucrados en el control del balance energético e influenciado por señales nutricionales<sup>55</sup>.

El gen *FTO* también se ha visto expresado en adipocitos y preadipocitos, lo cual sugiere que participa en vías asociadas en la neuro-regulación, obesidad e inflamación<sup>56</sup>. La variación en la estructura del gen *FTO* parece conferir un riesgo a la obesidad a través de una creciente ingestión de energía, sugiriendo que modera y restringe de manera controlada la ingestión de productos altamente energéticos y puede prevenir el genotipo de obesidad asociado a *FTO*.

Estos hallazgos y sus implicaciones son especialmente importantes ya que en el estudio de la obesidad en la niñez puede utilizarse como un predictor de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en la población adulta<sup>57,58</sup>.

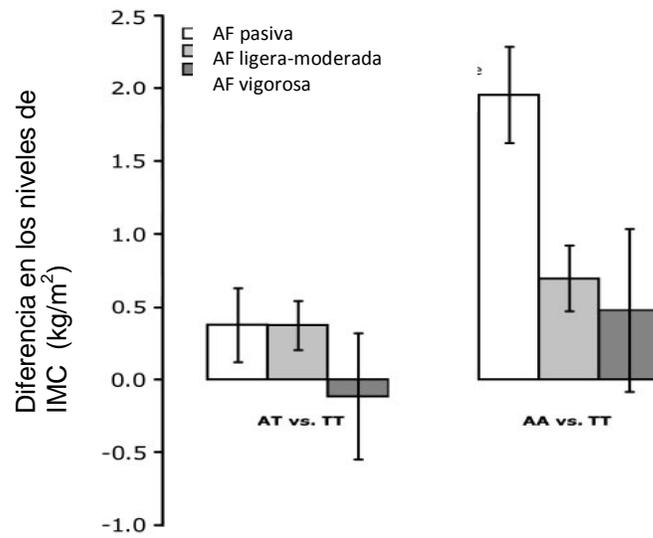
Dentro de las variantes identificadas del gen *FTO* y relacionadas con la obesidad, la variante rs9939609 del gen *FTO* se ha asociado fuertemente a cambios de peso, masa ósea y adiposidad por lo que se concluye que esta variante es un factor de riesgo para obesidad y el desarrollo de DT2 dependiente de obesidad<sup>59</sup>. Un estudio realizado en 38759 participantes en 13 cohortes demostró que el 16% de los adultos que eran homocigotos para el alelo riesgo AA del rs9939609 del *FTO* tenían alrededor de 3kg más que los que no tenían el alelo de riesgo es decir los TT<sup>60</sup>.

Debido a que la obesidad es multifactorial, y responde a influencias genéticas y cambios en el balance energético entre dieta y actividad física, algunos estudios han relacionado la variante rs9939609 con la ingestión calórica donde se ha reportado que los individuos que tenían el alelo de riesgo AA o AT se asociaron a un mayor consumo de alimentos con densidad altamente energética, a diferencia de los que portaban el genotipo TT, y que puede estar asociado con el exceso de peso que representaba este grupo<sup>61</sup>. Así mismo, se ha asociado con el gasto energético a través de actividad física.

En el **cuadro 2** se muestran estudios que evaluarón la interacción gen-ambiente, haciendo referencia al polimorfismo rs9939609, algunos indicadores asociados a obesidad como IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa, glucosa y presión arterial, se asoció con ingestión de energía y todos evaluarón y relacionarón la AF; en la mayoría de los estudios se muestra una relación cercana a los indicadores de obesidad pero muy variada en actividad física, glucosa e ingestión de energía.

En los presentes estudios la AF se evaluó de dos maneras, con el uso de cuestionarios y/o acelerometría. Jonsson (2009) junto con Liu G. (2010) y Cols., asociaron el genotipo con algunos indicadores relacionados a obesidad (IMC, Cc, masa grasa y glucosa cuando no se ajusta a IMC) pero no encontraron relación con la AF e ingestión de energía, en comparación a los estudios realizados por Andreasen C y Cols. (2008), Ruíz J., y de Xi B (2010), que reportan asociación del genotipo con IMC, Cc y masa gasa, y éstos indicadores con la interacción de genotipo-AF; en la **figura 6** se representa el efecto de la actividad física sobre el IMC para los diferentes genotipos, reportado por Andreasen C, en el caso del estudio de Ruiz J., se observa en la **figura 7** que rs9939609-A (alelo de riesgo) está fuertemente asociado a un mayor IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa. Y en la **figura 8** se representa la AFMV menor a 60 minutos/día de lado izquierdo y mayor a 60 minutos/día de lado derecho interaccionando con el polimorfismo rs9939609 del gen FTO sobre las mismas variables de la figura 5, la AF

fue medida por acelerometría. Y en el estudio de Xi, B., el alelo de riesgo disminuye su efecto en la interacción con actividad física ligera, medida por cuestionario.

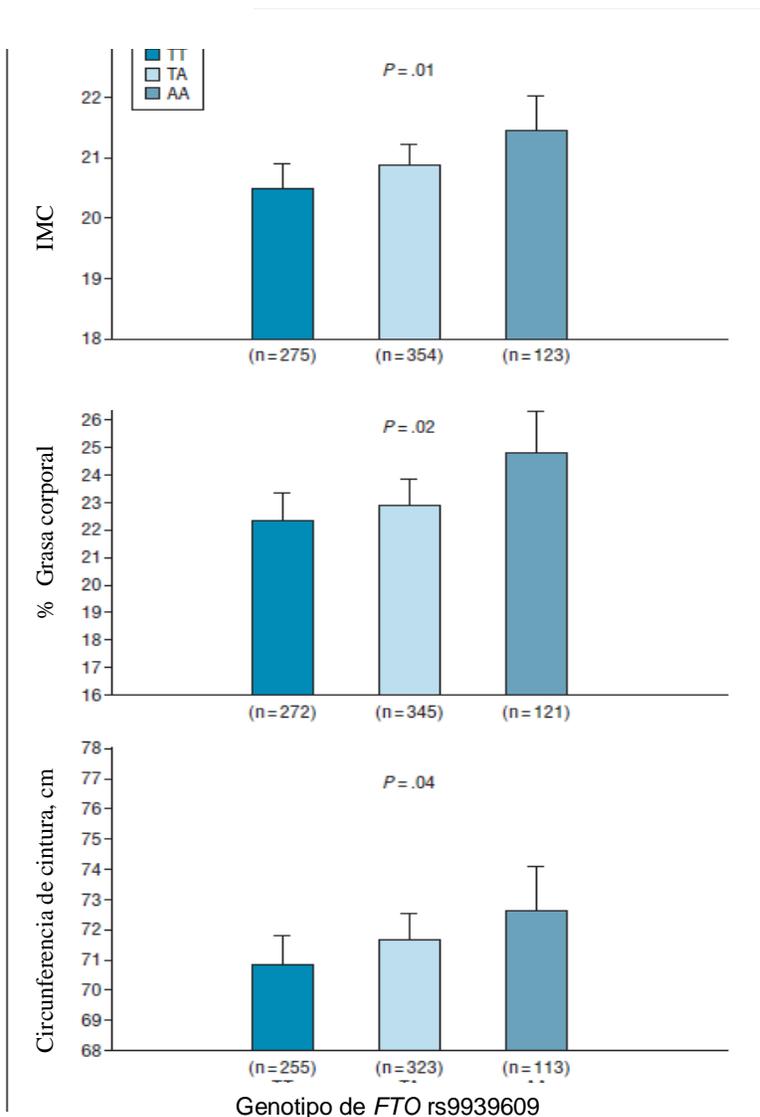


**Figura 6.** Efecto de la actividad física por genotipo sobre el IMC<sup>65</sup>.

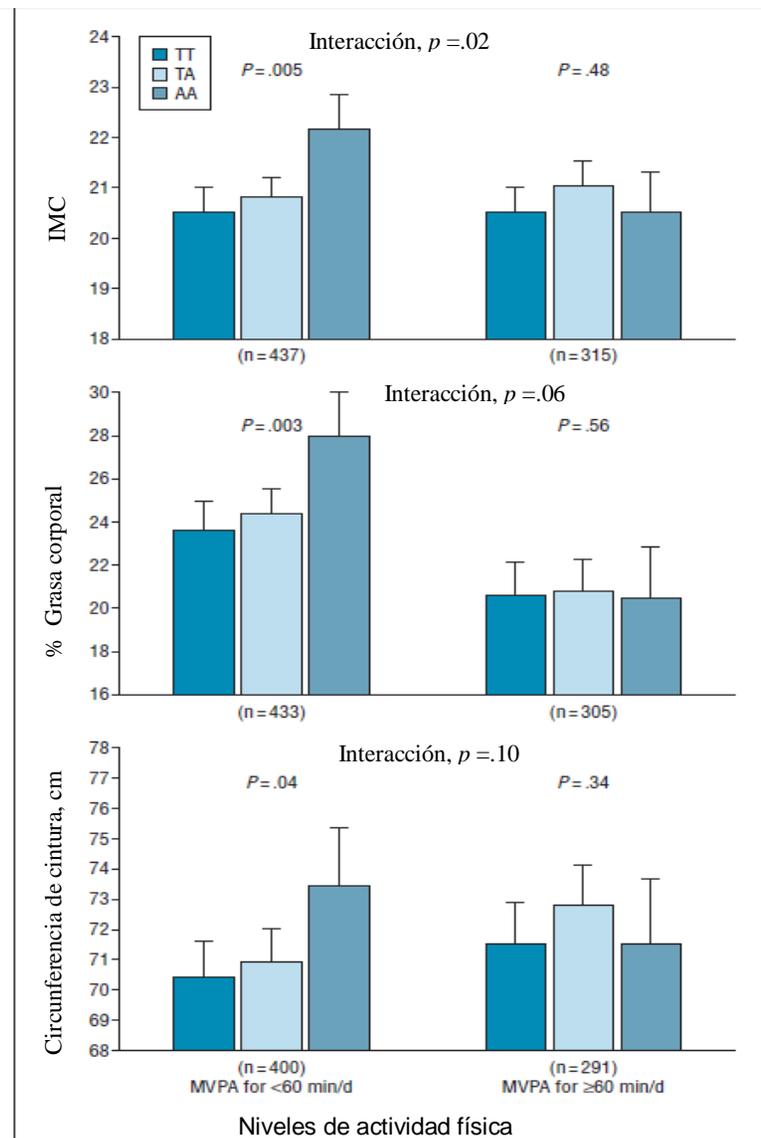
**Cuadro 2.** Estudios que relacionan la variante rs9939609 del gen *FTO*, actividad física e indicadores asociados a obesidad <sup>62,63,64,65,66</sup>.

<b>Autor, año y tipo de estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>
<b>Liu G y cols. Año: 2010</b> <b>Tipo de estudio: Transversal descriptivo</b>	1,978 norteamericanos con promedio de edad de 16.5 años, en mujeres y hombres gemelos y no gemelos.	Antropometría, glucosa, dieta y actividad física por cuestionario y acelerometría.	Se asocio con el IMC, peso (0,4 kg) y circunferencia de cintura (0,8cm). No se asocia con AF y consumo de energía en ningún alelo.
<b>Ruiz J y cols. Año 2010</b> <b>Tipo de estudio: Transversal descriptivo</b>	752 adolescentes Europeos, con similar número de condición con genotipo: AA, AT y TT.	Antropometría, actividad física por 7 días por acelerometría.	Se asocia el alelo A con un mayor IMC, % de grasa corporal y Cc. Efecto del SNP fue menor en sujetos que cubrían con las recomendaciones diarias de actividad física.
<b>Xi B y cols. Año: 2010</b> <b>Tipo de estudio: Transversal descriptivo</b>	3, 503 niños y adolescentes chinos de 6 a 18 años de edad, de los cuales 1229 son obesos y 2274 son no obesos.	Antropometría, presión arterial, cuestionarios de actividad física, peso al nacer y perfil lipídico.	Se asocia con el IMC, Cc, % de grasa corporal. No se asocia con altura, peso al nacer, presión arterial y perfil lipídico. Interacción significativa del genotipo con la actividad física ligera.

<p><b>Jonsson y cols. Año: 2009</b> <b>Tipo de estudio: de cohorte</b></p>	<p>2,511 finlandeses y 15,925 suecos, no diabéticos con un promedio de edad de 23 años.</p>	<p>Actividad física mediante cuestionarios, antropometría y glucosa</p>	<p>El alelo de riesgo (A) se asocia con IMC mayor, pero no en la interacción con AF.</p>
<p><b>Andreasen C y cols. Año: 2008</b> <b>Tipo de estudio: estudio de casos y controles</b></p>	<p>17,508 Daneses divididos en 5 grupos</p>	<p>Pruebas de tolerancia la glucosa, sensibilidad a la insulina, lípidos en suero, cuestionarios de actividad física y antropometría</p>	<p>Se asocia con la diabetes tipo 2 cuando no se ajusta con el IMC, el alelo A se asocia a sobrepeso y obesidad, interacción significativa de genotipo-AF sobre el IMC y genotipo-insulina.</p>



**Figura 7.** Asociación entre el polimorfismo rs9939609 y el IMC, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de cintura<sup>63</sup>.



**Figura 8.** Interacción entre el polimorfismo rs9939609 y los niveles de actividad física moderada vigorosa (MVPA, por sus siglas en inglés) (<60min/día vs >60 min/día) sobre el IMC, porcentaje de grasa corporal y circunferencia de cintura<sup>63</sup>.

Los diferentes resultados expuestos en el **cuadro 2** ha generado conclusiones controversiales acerca de que si la interacción de la actividad física e ingestión calórica con el genotipo, tiene efecto sobre indicadores de la obesidad. Los autores de estos estudios sugieren que la diferencia se debe a la forma de medir la actividad física<sup>67</sup> tanto en el método (cuestionarios o acelerometría) como en los puntos de corte, y que un estudio controlado de actividad física ayudaría a tener resultados más certeros<sup>47</sup>. Es importante considerar también la variación de alelo de riesgo en diferentes poblaciones.

### Frecuencias genotípicas del SNP rs3999609 del gen *FTO*

Para conocer la frecuencia o proporción de una variante en diferentes poblaciones, existe el proyecto internacional HapMap, que es un esfuerzo de varios países por identificar y catalogar diferencias y similitudes genéticas entre los seres humanos. En el **cuadro 3** se describe la frecuencia del *SNP* de interés, incluyendo a la población mexicana, con una frecuencia de 34 casos con el genotipo (T/T), 20 del genotipo (A/T) y 3 con el genotipo (A/A)<sup>39</sup>.

**Cuadro 3.** Frecuencias genotípicas de la variante rs9939609 del gen *FTO* en diferentes poblaciones.

Población	Genotipo	Frec.	Casos	Genotipo	Frec.	Casos	Genotipo	Frec.	Casos	Total
<b>ASW (A)</b>	T/T	0.246	14	A/T	0.509	29	A/A	0.246	14	57
<b>CEU (C)</b>	T/T	0.257	29	A/T	0.566	64	A/A	0.177	20	113
<b>CHB (H)</b>	T/T	0.723	99	A/T	0.255	35	A/A	0.022	3	137
<b>CHD (D)</b>	T/T	0.706	77	A/T	0.266	29	A/A	0.028	3	109
<b>GIH (G)</b>	T/T	0.564	57	A/T	0.356	36	A/A	0.079	8	101
<b>JPT (J)</b>	T/T	0.646	73	A/T	0.327	37	A/A	0.027	3	113
<b>LWK (L)</b>	T/T	0.182	20	A/T	0.473	52	A/A	0.345	38	110
<b>MEX (M)</b>	T/T	0.596	34	A/T	0.351	20	A/A	0.053	3	57
<b>MKK (K)</b>	T/T	0.213	33	A/T	0.529	82	A/A	0.258	40	155
<b>TSI (T)</b>	T/T	0.324	33	A/T	0.441	45	A/A	0.235	24	102
<b>YRI (Y)</b>	T/T	0.241	35	A/T	0.524	76	A/A	0.234	34	145

## Descripción de poblaciones:

**ASW:** Ancestría africana en el Suroeste de Estados Unidos.

**CEU:** Residentes de Utah con ancestría del Norte y Este de Europa de la colección de CEPH

**CHB:** Chinos nativos de Beijing, China

**CHD:** Chinos en Metropolitan Denver, Colorado

**GIH:** Indios Guajarati en Houston, Texas

**JPT:** Japoneses en Tokio, Japon

**LWK:** Luhya en Webuye, Kenya

**MEX:** Ancestría mexicana en Los Angeles, California

**TSI:** Tuscanos en Italia

**YRI:** Yorubanos en Ibadan, Nigeria<sup>39</sup>

### 2.3.5 Equilibrio de Hardy-Weinberg

La heterocigosidad promedio para el ADN genómico humano es aproximadamente de 0,0037, lo que quiere decir, que una base de cada 270 bases varía entre dos individuos. La heredabilidad se da por haplotipos que son un conjunto de alelos localizados en una pequeña región del cromosoma y se caracteriza porque sus alelos se transmiten juntos a través de generaciones. La frecuencia génica o alélica es la proporción de cada uno de los alelos en un conjunto (o *pool*, en inglés) de alelos en la población. Tomar a una persona al azar es el equivalente de tomar dos alelos al zar en un pool génico. Esta relación entre frecuencias de genes (alelos) y genotipos (o frecuencia de genotipos) es lo que se conoce con el nombre de distribución de Hardy-Weinberg: ( $p^2+2pq+q^2 = 1$ ). Se dice que la población esta en equilibrio cuando muestra las características básicas de la ley, que se basa en las siguientes hipótesis<sup>68</sup>:

- Que los individuos de las poblaciones se unan de una manera aleatoria.
- Que los alelos nuevos mutantes iguallen a los alelos que desaparecen por muerte.
- Que no haya selección natural.
- Que la población sea grande, infinito (lo bastante grande para evitar la deriva génica).
- Que no haya migración de individuos.

### 3. Problema de investigación

La obesidad se define como el exceso de grasa corporal de orden multifactorial<sup>3</sup>. La obesidad y sobrepeso infantil se ha incrementado en los últimos años en la población mexicana. En el 2006 la ENSANUT reportó el 26% de sobrepeso + obesidad en niños de 5 a 11 años<sup>19</sup>, para el 2012, reportó el 34.4% con este padecimiento<sup>30</sup>.

El diagnóstico de obesidad y sobrepeso infantil se conoce a través de indicadores como el IMC para la edad, en el que un IMC elevado en niños a partir de los 7 años en adelante se ha asociado con el riesgo de padecer enfermedades del corazón en la edad adulta<sup>69</sup> y la circunferencia de cintura y porcentaje de grasa que son indicadores que miden la adiposidad, asociada con valores adversos de triglicéridos, colesterol LDL, HDL, colesterol total e insulina en plasma<sup>18</sup> y con resistencia a la insulina<sup>19</sup>.

La baja actividad física (AF) en niños mexicanos reportada en investigaciones como la de Jennings-Aburto y cols en el 2009<sup>41</sup>, es un problema que puede determinar una de las causas más comunes de la obesidad, ya que se ha demostrado que la obesidad puede prevenirse realizando algunos cambios en el estilo de vida como tener un balance adecuado entre la ingestión de energía y el gasto de ésta, a través de la AF diaria recomendada, que actualmente según la OMS es de 60 minutos de actividad moderada-vigorosa al día, para niños y adolescentes de 5 a 17 años<sup>28</sup>.

No solo la AF se ha relacionado directamente con el gasto calórico, sino también como influencia en el factor predisponente de la obesidad: la genética.

La genética tiene una influencia de heredabilidad de hasta un 70% en hombres y 66% en mujeres<sup>48</sup>. Recientes estudios identificarón al gen *FTO* y sus variantes asociadas fuertemente con porcentajes mayores de grasa corporal, IMC y circunferencia de cintura (indicadores de obesidad) por arriba de los parámetros normales<sup>42</sup>, una de las variantes que más ha sido estudiada en diferentes poblaciones es rs9939609, relacionada también con la ingestión de alimentos y la actividad física.

#### 4. Justificación

Los niños obesos tienden a tener mayor probabilidad de padecer enfermedades crónicas no transmisibles en edades más tempranas o en su etapa adulta, como neurológicas, psicosociales, renales, endocrinas, cardíacas y músculo-esqueléticas, entre otras complicaciones<sup>25</sup>.

El estilo de vida, es decir, la actividad física y la alimentación, así como la genética influyen en gran medida en uno de los padecimientos más comunes a nivel mundial en la actualidad, la obesidad.<sup>43</sup>

En el presente proyecto se propone analizar de manera objetiva la actividad física por medio de la acelerometría y a su vez la posible interacción de la AF con la forma de la expresión del SNP rs9939609 del gen *FTO* sobre el porcentaje de grasa corporal, IMC y circunferencia de cintura en niños mexicanos de 8 a 10 años. En estudios anteriores realizados en otro tipo de población y con diferente metodología, los resultados han sido controversiales; Jonsson (2009) junto con Liu G. (2010) y Cols., asociaron el genotipo con algunos indicadores relacionados a obesidad (IMC, Cc, masa grasa y glucosa cuando no se ajusta a IMC) pero no encontraron relación con la AF e ingestión de energía<sup>61,62</sup>, en comparación a los estudios realizados por Andreasen C y Cols. (2008), Ruíz J., y de Xi B (2010), que reportan asociación del genotipo con IMC, Cc y masa grasa, y éstos indicadores con la interacción de genotipo-AF<sup>63,64,65</sup>. Los autores reportan que la probable diferencia de resultados es la forma de medir la actividad física y los puntos de corte. Para lo que en este estudio, la medida de actividad física es de forma objetiva y puntos de corte validados en niños<sup>69,70</sup>.

Aportando con los resultados una idea del estatus actual de la AF en la población y la posible influencia en la interacción con la genética sobre algunos indicadores de obesidad infantil, logrando así insitar a las instancias pertinentes a tomar medidas necesarias para aumentar la AF diaria y a realizar más investigación sobre este tema tan importante y controversial.

## **5. Objetivos**

### **5.1 Objetivo general**

Analizar la interacción entre la actividad física con la variante rs9939609 del gen *FTO* y su efecto sobre el porcentaje de grasa corporal, índice de masa corporal y circunferencia de cintura en niños escolares de 8 a 10 años de la Ciudad de México.

### **5.2 Objetivos específicos**

- 1.- Analizar de manera cuantitativa la actividad física de los niños escolares por medio de acelerometría.
- 2.- Evaluar el estado de nutrición de los participantes a través de IMC para la edad, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa corporal.
- 3.- Analizar la frecuencia y distribución de la variante rs9939609 del gen *FTO* en la muestra estudiada.
- 4.- Analizar la asociación de la variante rs9939609 del gen *FTO* con circunferencia de cintura, Índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal.

## **6. Hipótesis**

Existe una interacción significativa entre la variante rs9939609 del gen *FTO* y la actividad física que afecta el porcentaje de grasa corporal, IMC para la edad y la circunferencia de cintura en los niños escolares mexicanos de 8 a 10 años.

## **7. Diseño metodológico**

### **7.1 Diseño de estudio**

El presente es un estudio observacional, transversal analítico. La población de estudio fue de 300 niños de 8 a 10 años con peso normal, sobrepeso y obesidad. Los sujetos potenciales de estudio se invitaron en escuelas primarias privadas y públicas.

### **7.2 Criterios de inclusión**

- Tener un IMC para la edad mayor al percentil 5 en las tablas del CDC.
- No tener enfermedades crónicas.
- No tener alguna discapacidad física.
- Aceptar libre e informadamente formar parte del estudio a partir del consentimiento del padre o tutor.

### **7.3 Criterios de exclusión**

- Estar por debajo del percentil 5 de las tablas de IMC del (CDC).

### **7.4 Criterios de eliminación**

- No adherencia al protocolo de investigación.
- Decidir voluntariamente salir del proyecto de investigación.

### **7.5 Métodos**

Después de haber invitado a los participantes, se les explicó el estudio a los niños y se les dio la carta de consentimiento (anexo 5) para llevar a casa para que los padres decidieran si deseaban que su hijo participara en el estudio. Una vez recibida la carta firmada por los padres o tutores de niño, el estudio se realizó en un plazo de 7 días. En el primer día del estudio, se les entregó el cuestionario de historia clínica (anexo 6) para evaluar criterios de inclusión o exclusión, fueron instruidos para llevar de regreso a la escuela los cuestionarios contestados; recibieron el acelerómetro para medir la actividad física habitual directamente (Actigraph GT3X, LLC, Fort Walton Beach, FL, USA), se determinó el IMC con base a las tablas de la CDC utilizando peso (kg) y estatura ( $m^2$ ), se tomó circunferencia de cintura y se evaluó la composición corporal determinada por medio del Análisis de la Bioimpedancia

Eléctrica (BIA) (RJL Quantum III, Clinton Township, Michigan), los datos de antropometría se recolectaron en un formato preestablecido (anexo 7) .El séptimo día del estudio se recogieron los acelerómetros y se recolectó una muestra de saliva para posteriormente aislar el ADN y hacer el estudio de los alelos del gen FTO variante rs9939609 por discriminación alélica en un PCR convencional (anexo 8).

## **7.6 Actividad física**

La AF habitual se midió directamente con un acelerómetro triaxial (Actigraph GT3X, LLC, Fort Walton Beach, FL, USA) que es un dispositivo pequeño, robusto, ligero y no intrusivo que ha sido validado para su uso en medición de AF en niños<sup>70</sup>. Los participantes tenían que llevar puesto el acelerómetro en la cadera del lado derecho (asegurado por una banda elástica) por 7 días continuos durante las horas en las que se encuentren despiertos y tenían que ser removidos únicamente para dormir y actividades acuáticas (bañarse y nadar). Se les proporcionó instrucciones detalladas acerca del cuidado del acelerómetro.

El Actigraph detecta y registra los movimientos como “cuentas”, el aparato se programó para registrar la actividad cada 5 segundos. Se eligió registrar la actividad cada 5 segundos debido a que la mayor parte de la actividad física que los niños acumulan se realiza en periodos muy cortos de tiempo<sup>71</sup>. Los datos arrojados por el acelerómetro fueron transformados a cuentas por minuto (cpm) para poder evaluar la intensidad de la actividad en virtud de que el punto corte seleccionado para determinar actividad física moderada-vigorosa (AFMV) es de  $\geq 3600$  cpm, para ser incluidos en el análisis final, todos los datos recolectados con el acelerómetro tuvieron que cumplir con las siguientes características mínimas para considerarse válidos: tiempo de uso de 10 horas por lo menos 3 días entre semana y un día de fin de semana. La AF se analizó de las siguientes maneras: AF total, tiempo invertido en actividad sedentaria, ligera, moderada, vigorosa y moderada-vigorosa, clasificada por los puntos de corte del Actigraph. La AF total representa el volumen total de AF a diferentes intensidades. Los periodos de AFMV se utilizaron para evaluar si los participantes cumplían con la recomendación de 60 minutos de AFMV por día.

### **7.7 Recolección de muestras de saliva para obtención de DNA**

El DNA fue aislado de saliva. Se recolectaron 4 ml de saliva en hielo y se congelaron inmediatamente a -80 °C hasta su análisis empleando el método de aislamiento de Qiagen mediante una columna de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. Para el aislamiento de DNA se descongelaron las muestras de saliva, se centrifugaron a 2000 RPM por 10 minutos, y se descartó el sobrenadante rico en proteínas. Posteriormente se recogió el pellet de células para el aislamiento de DNA. La cantidad y calidad de la extracción se evaluó mediante métodos estandarizados como la lectura en el equipo Nanodrop y la visualización en una electroforesis en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio. El DNA fue empleado para la tipificación por discriminación de alelos de la variante: rs9939609. La discriminación de alelos se realizó por el método de Taqman empleando las sondas de Applied Biosystem en un sistema de PCR convencional. Este método permitió identificar a los homocigotos y heterocigotos para la variante propuesta.

### **7.8 Consideraciones de seguridad y ética**

El presente es un estudio de riesgo menor al mínimo. No se considera que el estudio implique algún riesgo a la salud de los participantes, a su vez el estudio fue aprobado por los comités de ética, investigación y bioseguridad del Instituto Nacional de Medicina Genómica.

### **7.9 Universo de estudio**

La población es de 300 niños. Se seleccionó este grupo de edad considerando que el reclutamiento de los participantes se hizo dentro de los salones de clase, en los que generalmente existe variación de edad muy limitada. Se consideró que los niños de 8 a 10 años tuvieran suficiente apego al procedimiento del uso del acelerómetro y al mismo tiempo, la mayoría de los participantes se encontrará en los niveles de desarrollo más tempranos, disminuyendo la heterogeneidad atribuible a esta variable.

### **7.10 Variables de estudio**

VARIABLES dependientes: IMC para la edad, porcentaje de grasa corporal, circunferencia de cintura.

VARIABLES independientes: cantidad e intensidad de actividad física y genotipo de rs9939609 del gen *FTO*.

### **7.11 Análisis de datos**

Actividad física: Los datos de actividad física se analizaron para conocer la intensidad y la frecuencia de la actividad física con el software correspondiente al equipo Actigraph. Todas las variables fueron analizadas para establecer la normalidad de la distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se eliminaron datos aberrantes cuando excedan +/- 4 desviaciones estándar de la media. En caso de no tener distribuciones normales, se realizaron transformaciones logarítmicas. Se estimaron datos de frecuencia, medidas de dispersión y tendencia central, según fuera el caso. Se empleó el modelo general lineal (GLM) para evaluar el efecto de variables múltiples (la variante genética de estudio, el tiempo e intensidad de la actividad física, sexo, y otras variables, según corresponda) sobre el IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa corporal. Se analizaron tanto de efectos principales como interacciones entre las variables. Los análisis se realizaron en el paquete SPSS v 20.0.

#### Tamaño muestral:

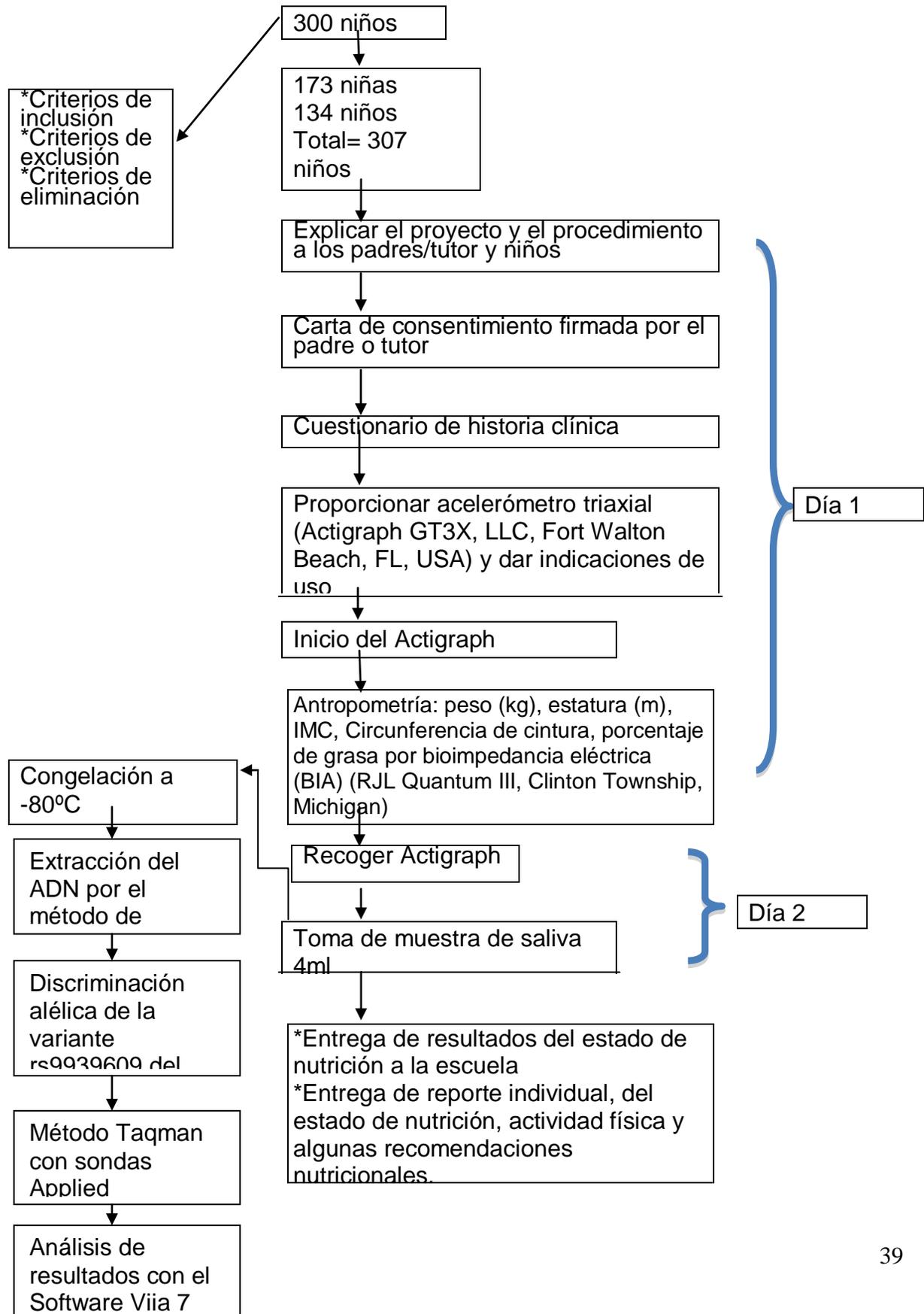
El tamaño de muestra inicial se calculó a través de Genetic Power Calculator, un programa especial para investigaciones en el área de genética, en el que se tomó en cuenta la frecuencia de la enfermedad y la frecuencia de los alelos del gen Adiponectina 2, que tuvo una relación estadísticamente significativa con parámetros de obesidad infantil en el Estudio Viva la Familia realizado en el 2006<sup>72</sup>; la muestra obtenida por este programa fue de 500 niños.

En este estudio el tamaño de la población es de 300 niños, el muestreo realizado fue por conveniencia y se hizo un cálculo de poder post-facto, en el paquete SPSS.

### Análisis genético:

Análisis de asociación y determinación de desviaciones del equilibrio de Hardy-Weinberg que es la relación entre frecuencia de genes (alelos) y genotipos (o frecuencias de genotipos), se dice que la población está en equilibrio cuando se cumple la ley de  $(p^2+2pq+q^2 = 1)$ <sup>53</sup>, donde, “p” es igual a la frecuencia del alelo A<sub>1</sub>, “q” es igual a la frecuencia del alelo A<sub>2</sub> y 2pq es igual a la frecuencia de A<sub>1</sub>A<sub>2</sub>. Se utilizó chi cuadrada, prueba exacta de Fisher, cálculo de razones de momios (RM) e intervalos de confianza: FINETTI y Haploview. Para el análisis de genotipos se utiliza el software de Viiia 7 system de Applied Biosystems, después de procesar las muestras en un PCR punto final.

## 7.12 Diagrama de actividades



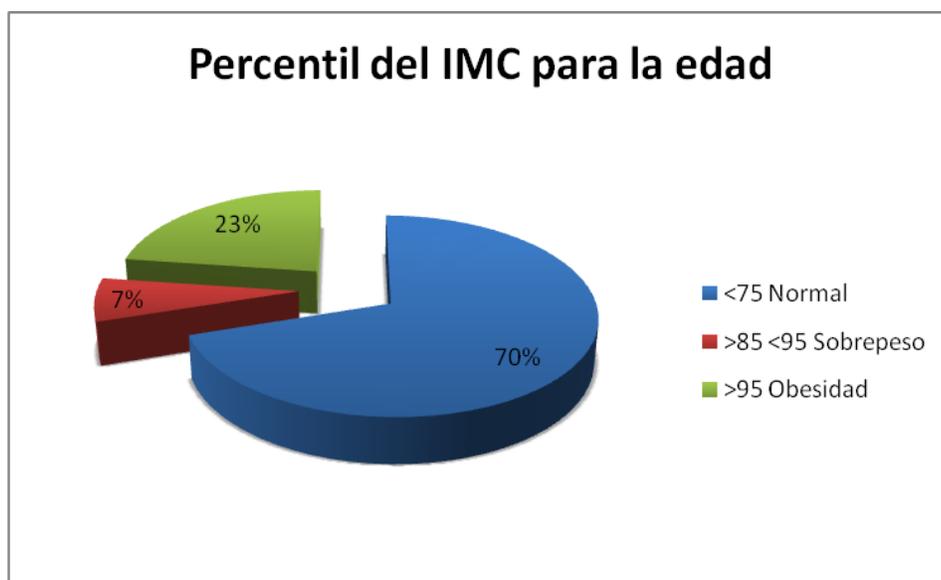
## 8. Resultados

El total de la población que concluyó el estudio fue de 307 niños (173 niñas y 134 niños) de 500 niños que se reclutaron, 193 niños no concluyeron el estudio por los criterios de eliminación. En el **Cuadro 4** se presentan las características generales de la población, la edad promedio fue de 9 años, la media de la estatura fue de  $136.5 \pm 8.0$  cm y la media de la masa grasa fue de  $22.0 \pm 10.2$  %, la mediana del peso fue de  $33.3 \pm 12.4$  kg y aunque las medianas del IMC y percentil (IMC para la edad) se encontraban dentro de los parámetros normales, 18.0 (4.9) y 50.0 (65) respectivamente, existieron valores alejados de la media en cada extremo que nos representa bajo peso y obesidad. Estos datos se analizaron por sexo pero dado que no se encontraron diferencias significativas, se presentan los datos de ambos sexos.

<b>Cuadro 4. Características generales de la población. Medias y medianas</b>	
N=307 niños Niñas= 173 Niños= 134	<b>Media D.E</b>
Estatura (cm)	$136.5 \pm 8.0$
Masa grasa (%)	$22.0 \pm 10.2$
	<b>Mediana (R.I)</b>
Edad (años)	9 (1)
Peso (kg)	33.3 (12.4)
IMC	18.0 (4.9)
Percentil (IMC para la edad)	50,0 (65)
Cintura (cm)	66.0 (15)
Los datos se presentan con media (desviación estándar) y mediana (rango intercuartilar) según su distribución.	

En la **figura 9** se muestra la distribución de la población por percentil del IMC para la edad, en la cual se puede observar que el 70% de la población se encuentra dentro

de los parámetros de normalidad, el 7% tuvo sobrepeso y el 23% fue clasificado con obesidad.



**Figura 9.** Proporción de sobrepeso, obesidad y peso normal en percentiles de IMC para la edad.

La actividad física se describe en el **cuadro 5**. Las variables tuvieron distribución libre por lo que se presentan las medianas y rango intercuartilar (R.I) de los minutos y porcentajes de la actividad física sedentaria, ligera, moderada y vigorosa, según los puntos de corte del programa Actigraph. La actividad de los niños es casi completamente sedentaria realizaron un total de 673.2 minutos que representó el 81.9% de la actividad total. La actividad ligera tuvo una representación pequeña de la población del 16.4% (6.3) con 137 (50.4) minutos. Las actividades que requieren de mayor gasto cardíaco que son la actividad moderada y vigorosa representaron pocos o nulos minutos de la actividad total, 11.2 (12.1) y 0 (3) minutos respectivamente. El total de minutos de actividad física fueron de 819.7 (97.1) por día.

<b>Cuadro 5.</b> Descripción de los datos de actividad física.	
<b>Intensidad de la actividad física (min)</b>	<b>Mediana (R.I)</b>
Minutos totales	819.7 (97.1)
Actividad sedentaria	673.2 (105.2)
Actividad ligera	137.4 (50.4)
Actividad moderada	11.2 (12.1)
Actividad vigorosa**	0 (3)
Actividad moderada-vigorosa	12 (12)
<b>Porcentaje del tiempo correspondiente a categorías de actividad física</b>	<b>Mediana (R.I) %</b>
Actividad sedentaria	81.9 (7.2)
Actividad ligera	16.4 (6.3)
Actividad moderada	1.3 (1.4)
Actividad vigorosa	0
Actividad moderada-vigorosa	1.4 (1.5)
**Al analizar la actividad física por género únicamente se encontró diferencia significativa de $P= 0.001$ en este apartado.	

Las variables antropométricas de la población se describieron según el genotipo que presenten, de la variante rs9939609 del gen *FTO*, en la **cuadro 6** llama la atención que todas las características que se describieron, es decir, peso, estatura, IMC, percentil, masa grasa y circunferencia de cintura tienen una tendencia a tener valores menores para la población con homocigoto AA en comparación con los homocigotos TT y que efectivamente, como es de esperar, los heterocigotos AT se encuentran el rango intermedio. Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

<b>Cuadro 6. Características de la población según su genotipo rs9939609 del gen <i>FTO</i></b>			
	<b>Homocigotos AA (10)</b>	<b>Heterocigotos AT (91)</b>	<b>Homocigotos TT (206)</b>
Peso (kg)	33.4 ± 6.2	35.5 ± 9.8	36.0 ± 9.8
Estatura (cm)	132.7 ± 7.6	136.5 ± 8.4	136.7 ± 7.8
IMC	18.7 ± 3.2	18.8 ± 3.8	19.1 ± 4.2
Percentil (IMC para la edad)	57 ± 29.5	56.6 ± 30.5	57.6 ± 30.8
Masa grasa (%)	20.9 ± 8.9	21.7 ± 10.5	22.1 ± 10.1
Circunferencia de cintura (cm)	67.3 ± 10.1	67.7 ± 11.1	68.6 ± 11.3
Edad (años)	8.9 ± 0.7	9.1 ± 0.7	9.1 ± 0.7

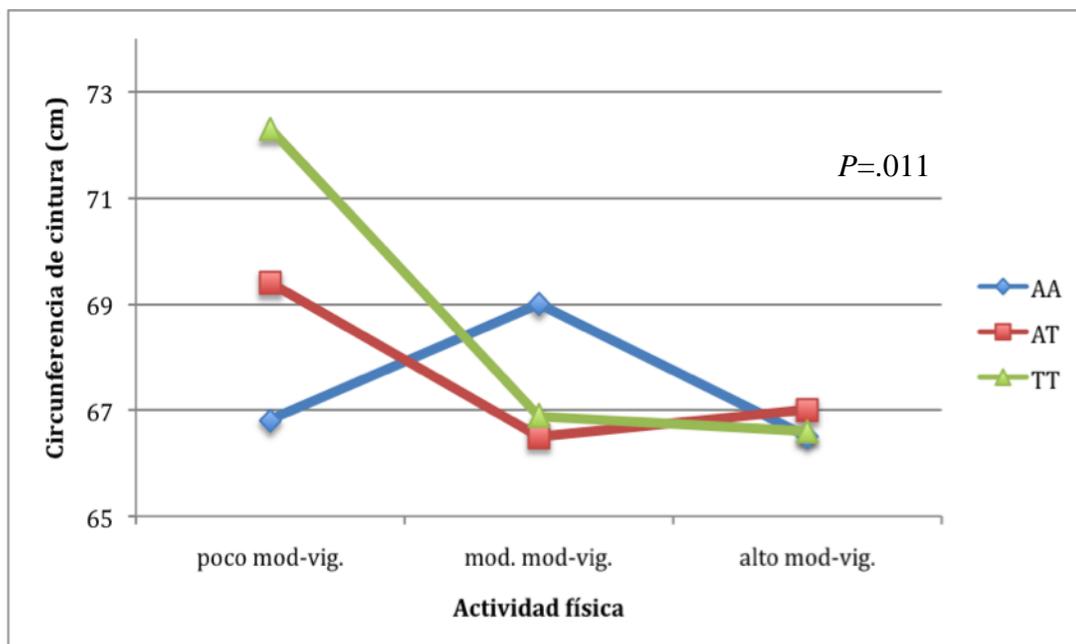
Los resultados de la interacción con actividad física moderada y vigorosa se sumaron y se tomaron como un solo valor (actividad física moderada-vigorosa), debido a la poca variación y los valores pequeños de minutos en éstas actividades físicas.

El análisis de la interacción entre la actividad física y los genotipos estudiados sobre los fenotipos relacionados con la obesidad se realizó con un modelo general lineal. El modelo analizó el efecto de un conjunto de variables sobre las variables dependientes (IMC, Porcentaje de grasa corporal y circunferencia de cintura). Los factores fijos en este caso fueron el género y los genotipos del SNP, las covariables fueron las diferentes actividades físicas realizadas, así como algunas mediciones antropométricas que guardan una estrecha relación con las variables dependientes. También se llevó a cabo el análisis de una interacción entre los genotipos y el efecto de la actividad física realizada.

En el modelo general lineal que explica la circunferencia de cintura en el **cuadro 7**, muestra significancia de ( $p=.000$ ) en la relación con el IMC, con la AFMV ( $p=.045$ ) y con la interacción genotipo-AFMV ( $p=.011$ ). Aunque podemos observar también una tendencia cercana a la significancia con el genotipo y la interacción de éste con los minutos totales.

<b>Cuadro 7. Modelo general lineal. Interacción de actividad física y genotipo sobre circunferencia de cintura.</b>			
Variable dependiente: <b>Circunferencia de cintura</b>			
Origen	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	.384	75.308	.000
Intersección	.010	2.046	.154
Actividad sedentaria	.006	1.162	.282
AF ligera	.000	.032	.858
Genotipo	.015	2.928	.055
Género	.014	2.805	.095
AFMV	.021	4.061	.045
Minutos totales de AF	.004	.783	.377
IMC	5.449	1069.465	.000
GENOTIPO * AF SEDENTARIA	.014	2.786	.063
GENOTIPO * AF LIGERA	.006	1.099	.335
GENOTIPO * AFMV	.023	4.606	.011
GENOTIPO * MINUTOS TOTALES AF	.015	2.898	.057
a. R cuadrado = .807 (R cuadrado corregida = .796)			

Al encontrar en el modelo una significancia con genotipo-AFMV, la AFMV se dividió en terciles para explicar de mejor manera la interacción, como se muestra en la **figura 9** los niños con el genotipo de riesgo presentan una mayor circunferencia de cintura, es decir, con el genotipo AA, al tener una AFMV mayor puede disminuir este riesgo.



**Figura 9.** Interacción del genotipo y actividad física moderada-vigorosa sobre la circunferencia de cintura

El modelo que explica la masa grasa en los escolares en el **cuadro 8**, únicamente presenta un valor significativo con el IMC ( $p=.000$ ), sin embargo, existe la tendencia con la interacción genotipo-actividad sedentaria y genotipo-AF ligera.

<b>Cuadro 8. Modelo general lineal. Interacción de actividad física y genotipo sobre masa grasa.</b>			
Variable dependiente: <b>MASAGRASA</b>			
Origen	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	1398.642	43.340	.000
Intersección	3.333	.103	.748
Actividad sedentaria	2.713	.084	.772
AF ligera	.301	.009	.923
Genotipo	74.834	2.319	.100
Género	98.763	3.060	.081
AFMV	24.287	.753	.386

Minutos totales de AF	.148	.005	.946
IMC	19982.293	619.200	.000
GENOTIPO * AF SEDENTARIA	86.760	2.688	.070
GENOTIPO * AF LIGERA	84.802	2.628	.074
GENOTIPO * AFMV	21.209	.657	.519
GENOTIPO * MINUTO TOTALES AF	76.334	2.365	.096
a. R cuadrado = .707 (R cuadrado corregida = .690)			

En el el caso del modelo general lineal del IMC para la edad, en el **cuadro 9**, la única relación significativa que se encontró fue en relación con la masa grasa ( $p=.000$ ), en este caso no hay tendencias con alguna interacción genotipo-actividad.

<b>Cuadro 9. Modelo general lineal. Interacción de actividad física y genotipo sobre IMC.</b>			
Variable dependiente: <b>IMC para la edad</b>			
Origen	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	5,152	12,712	,000
Intersección	,088	,217	,641
Género	,019	,046	,831
Genotipo	,063	,156	,856
Edad	,212	,523	,470
Masa grasa	78,137	192,821	.000
Actividad sedentaria	,048	,118	,731
AF ligera	,034	,084	,772
AFMV	,005	,012	,912
Minutos totales AF	,052	,128	,721
GENOTIPO * AF SEDENTARIA	,111	,274	,761
GENOTIPO * AF LIGERA	,278	,686	,504
GENOTIPO * AFMV	,000	,000	1,000
GENOTIPO * MINUTOS TOTALES AF	,069	,170	,844
a. R cuadrado = ,430 (R cuadrado corregida = ,396)			

Cabe mencionar que para cada modelo no solo se analizó por genotipos sino también por alelos, no encontrando diferencias significativas.

Se calcularon las frecuencias genotípicas a partir de las frecuencias alélicas utilizando el Equilibrio de Hardy-Weinberg y los resultados se muestran en el **cuadro 10**.

Dónde  $p$  = a la frecuencia de los homocigotos A

$q$  = a la frecuencia de los homocigotos T

$2pq$  = a la frecuencia de los heterocigotos AT

Cuando se aplica la fórmula  $p^2+2pq+q^2$  para describir si la población estudiada tiene un equilibrio entre genotipos y alelos, para que se cumpla este principio el resultado debe ser igual a 1; en el caso de nuestro gen el resultado es menor a 1, por lo tanto la población se encuentra en desequilibrio de Hardy-Weinberg.

<b>Cuadro 10. Equilibrio de Hardy-Weinberg</b>			
<b>Genotipos</b>	<b>Número de observaciones</b>	<b>Cálculo</b>	<b>Resultados</b>
Homocigotos AA	10 = 3%	$p^2 \cdot N = 10.033$	$p = 0.18$
Heterocigotos AT	91 = 30%	$2 \cdot p \cdot q \cdot N = 90.93$	$q = 0.82$
Homocigotos TT	206 = 67%	$q^2 \cdot N = 206.03$	$N = 307$ $\text{Chi} = 0.0001$

## 9. Discusión

En este estudio se reporta una prevalencia de sobrepeso combinada con obesidad del 30% en niños escolares del Distrito federal y área metropolitana, semejante a lo que reportó la ENSE 2008<sup>22</sup>, del 30.3%; comparado con lo reportado por la ENURBAL 2007<sup>21</sup> (estudio realizado en la misma ubicación geográfica a la de esta investigación), que fue de 26.3% en niños y 21% en niñas, menor en las cifras pero que puede deberse a que el problema se ha agravado conforme al paso de los años como pronosticaba la OMS<sup>19</sup>.

El porcentaje de grasa de la población estudiada es de  $22.0 \pm 10.21$ , cifra que se ubica dentro de los intervalos de normalidad para niños y niñas de 8 a 9 que es de 15.2% a 22.8% y 18.1% a 27.2% respectivamente<sup>10</sup>, sin embargo la desviación estándar es muy grande por lo que podemos conocer que dentro de nuestra población existen niños con porcentajes de grasa por arriba de estos parámetros, situación similar que pasa con la circunferencia de cintura que se calcula una mediana de 66 con un RI de 15 que a pesar de que en su mayoría se concentra en los parámetros normales, es decir, circunferencia de cintura en niños de 57 a 71cm y niñas de 56.3 a 70.8cm<sup>11</sup>, existen también puntos muy extremos que sobrepasan estas medidas; los valores de referencia para la circunferencia de cintura han sido tomados de población mexicana. La presencia de obesidad y sobrepeso en edad temprana representa un riesgo para tener enfermedades no transmisibles<sup>15,16</sup> entre otras complicaciones ya mencionadas.

El incremento de la actividad física se considera una herramienta necesaria para mantener un equilibrio entre la ingestión calórica y el gasto energético, así como prevenir enfermedades cardiovasculares, diabetes de tipo 2, hipertensión, cáncer de colon y de mama y depresión<sup>23</sup>.

La OMS recomienda 60 minutos de actividad física moderada vigorosa al día en niños y adolescentes de 5 a 17 años y el Colegio Mexicano de Nutriólogos recomienda 30 minutos al día de AFMV para la misma población<sup>22</sup>.

Sin embargo los resultados que nos arroja la acelerometría, método por el cual se midió la actividad física en este estudio, es una mediana de 12 RI(12) minutos al día,

es decir el 1.4% de la actividad física total es moderada-vigorosa, ningún niño cumple con las recomendaciones mundiales, el mayor porcentaje corresponde a la actividad física sedentaria y ligera, lo que significa que los niños no tienen un equilibrio entre la ingestión calórica y el gasto energético, además de tener un mayor riesgo a las complicaciones de la inactividad física.

El Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) en colaboración con la Secretaría de Educación Pública, realizó una investigación de la actividad física en México reportando  $11.7 \pm 7.3$  minutos en el receso y  $12.0 \pm 8.6$  minutos en la clase de educación física<sup>29</sup>; en el presente estudio la mediana es de 12 (12) minutos pero en el total de la actividad física de todo el día, las diferencias pueden deberse al método por el cual se analizó la AF ya que en el estudio del INSP se utilizó la observación directa y en este estudio la acelerometría, que suele ser más objetiva, o también pudo deberse a los puntos de corte para clasificar la actividad física, que para posteriores análisis se recalcularán los mismos.

Por otro lado, la diferencia significativa de actividad física por género únicamente se registra en la actividad vigorosa pero puede deberse a que solo una niña registró 3 minutos de ésta actividad. En un estudio realizado por la Universidad Nacional de Luján se reporta que solo en la actividad de salto, las niñas tienden a tener menor rendimiento, aunque la fuerza muscular, la fisiología y movilidad de articulaciones en la niñez no tienen grandes diferencias<sup>73</sup>, sin embargo, se ha reportado en diversos estudios que los niños tienen mayor actividad física que las niñas, debido a que prefieren los juegos al aire libre<sup>74</sup>.

Cabe mencionar que la acelerometría a pesar de ser la herramienta que nos aporta datos más objetivos también cuenta con sus limitaciones, como el lugar donde se pone el acelerómetro, asegurarse de calibrar constantemente el aparato y revisar también constantemente la calidad de los datos, no detecta movimientos por arriba de la cintura, y el que no se pueda usar el aparato en actividades acuáticas<sup>75</sup>. Por lo tanto debemos ser más cautelosos en los puntos de corte o bien utilizar junto con la acelerometría otra técnica de medición.

El objetivo principal de este estudio fue analizar las variables de interés de acuerdo con el genotipo que presentaran de la variante rs9939609 del gen *FTO*, en todas las medidas antropométricas mostraron una tendencia a ser menores en los niños homocigotos AA que en los homocigotos TT, como se muestra en el **cuadro 6**, a diferencia de otros estudios en niños y adultos en los cuales reportan que los portadores del alelo A tenían un mayor IMC, porcentaje de grasa y circunferencia de cintura, aunque las poblaciones estudiadas tenían diferente ubicación geográfica y existía un mayor equilibrio en el número de casos por genotipo.

En el caso de la población adulta mexicana analizada con rs9939609 del gen *FTO*, la frecuencia de genotipos es similar a la de los niños de este estudio, pero el comportamiento de la asociación entre el alelo de riesgo (A) y el IMC, Cc y porcentaje de grasa corporal fue diferente, aunque cabe resaltar que los adultos que mostraban esta relación eran personas con obesidad mórbida, sin embargo los de peso normal o sobrepeso no guardaban esta relación con las medidas antropométricas<sup>76</sup>.

El objetivo principal de este estudio es estudiar la interacción entre la variante rs9939609 del gen *FTO* y la actividad física, sobre el IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de masa grasa en los niños de 8 a 9 años que radicaban en la Ciudad de México, midiendo la actividad física a través de acelerometría; ya que en estudios similares en diferentes poblaciones los resultados eran muy variables, y es que el estudio se ha replicado en diferentes poblaciones sea por su ubicación geográfica, estado fisiológico o edad, así como los diferentes métodos en el que se ha analizado la actividad física, es decir, por encuestas o acelerometría y los puntos de corte de ésta, haciendo un tema controversial.

En el presente estudio el modelo de la interacción de la AFMV y la variante de interés sobre la circunferencia de cintura que se presenta en la **figura 9**, es el único parámetro que presenta una diferencia significativa de  $P=0.011$ , donde los niños homocigotos con el genotipo AA y una AFMV tienen una menor Cc que los niños heterocigotos AT y los homocigotos para TT, similar al estudio reportado en adolescentes con AF medida por acelerometría en el que presentaron menor Cc los

que realizaban mas de 60 minutos de AFMV al día<sup>47</sup>. Sin embargo, al igual que en el estudio de Andrasen 2008, con 17 508 jóvenes con diferentes estados fisiológicos, donde la AF fue medida a través de cuestionarios validados, reporta una relación de la inactividad física y el genotipo de alelo A con un IMC mayor, de la misma manera en este estudio, existe una tendencia a tener un mayor IMC, circunferencia de cintura y porcentaje de grasa corporal en los niños homocigotos AA con más minutos de actividad sedentaria-ligera que los que tienen actividad ligera-moderada.

La ventaja de este estudio sobre los otros que no han encontrado interacción entre la AF y la variante rs9939609 es probablemente el método para medir la AF que se hace por acelerometría la cual nos arroja resultados más objetivos.

Una de la probable causa de que en este estudio no se encontraran mayores significancias estadísticas podría deberse a que el tiempo en el que se realizó este estudio aún no se completaba la muestra de 500 niños propuesta para un estudio mayor del INMEGEN, en el que se incluirá el SNP con el que se calculó el tamaño de muestra, así como más medidas antropométricas, alimentación, entre otros factores que conducen a la obesidad infantil. Otra de las causas probables es que la población mexicana muestra un desequilibrio en el modelo de Hardy-Weinberg, el cual se utiliza para calcular las frecuencias genotípicas a partir de las frecuencias alélicas<sup>53</sup>, lo que significa que las frecuencias gonotípicas y alélicas no se encontrarán constantes de generación en generación<sup>77</sup>, lo cuál se puede ver reflejado en un estudio de ancestría de 3 variantes del gen *FTO* en población adulta mexicana<sup>73</sup>.

En éste estudio solo un 3% de la población es homocigota para el genotipo AA, 30% AT y el 67% TT, con el mismo comportamiento de las frecuencias que reporta HapMap para esta variante en mexicanos que radican en Los Angeles, California, en el que los homocigotos AA fueron 3, heterocigotos AT fueron 20 y homocigotos TT igual a 34, en un total de 57. Al comparar las poblaciones de HapMap, los mexicanos, japoneses y chinos tienen con menor frecuencia el alelo de riesgo A a diferencia que los afroamericanos donde predomina este alelo<sup>39</sup>. Pudiendo ser éste, otro motivo por el cual los resultados de las investigaciones hechas son diferentes,

las frecuencias del genotipo con el alelo de riesgo es muy diferente para cada población como lo vemos en el **cuadro 3**.

La hipótesis del estudio únicamente se encontró estadísticamente significativo sobre la circunferencia de cintura en los niños con mayor actividad física moderada-vigorosa, en los otros indicadores solo hubo tendencias.

## **10.- Conclusiones**

El efecto de la interacción entre la AF y la variante rs9939609 solamente se ve reflejada significativamente sobre la circunferencia de cintura donde los niños con el alelo de riesgo A y una AFMV tienen menor Cc que los que presentan el alelo T. Sin embargo los homocigotos para AA tienden a tener una menor Cc, IMC y porcentaje de grasa con una actividad de ligera a moderada que los niños homocigotos TT.

La obesidad y el sobrepeso ocupa el 30% de la población total en este estudio, lo que nos lleva a inferir que uno de cada tres niños tiene riesgo de padecer enfermedades transmisibles en edad temprana o adulta como diabetes tipo 2, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y músculo esqueléticas entre otras, resultado de un imbalance entre la ingestión calórica y el gasto calórico a través de la actividad física, ya que los resultados de ésta última muestran un alto porcentaje de actividad sedentaria-ligera y uno muy bajo de AFMV con un promedio 12 minutos al día cuando la recomendación en la población de 5 a 17 años de edad según la OMS es de 60 minutos al día y para el Colegio Mexicano de Nutriólogos de 30 minutos al día.

Se recomienda para posteriores estudios un mayor número de muestra, analizar la actividad física con otros puntos de corte y complementar la acelerometría con cuestionarios certificados de AF. Para el análisis genético se recomienda un estudio de ancestría debido a desequilibrio en el modelo de Hardy Weinberg.

## 11. Bibliografía

---

- <sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. Dirección: <http://www.who.int/es/> Actualización: 2011. Fecha de acceso: 24/03/2011.
- <sup>2</sup> Pinzón, E. 2009. Obesidad en pediatría. *CCAP*. 7 (3): 1-13.
- <sup>3</sup> Kaufer, M., Tavano, L. y Ávila, H. 2008. Obesidad en el adulto. En: *Nutriología médica*. (ed) Casanueva, E., Kaufer, M., Pérez, A. y Arroyo, P. Ed Médica Panamericana, México DF. Pp.349-388.
- <sup>4</sup> Barbany, M. 2006. Concepto y clasificación de la obesidad. En: *La obesidad en el tercer milenio*. 3ra ed. (ed) Moreno, E., Monerreo MS y Alvaréz HJ. Ed Médica Panamericana, España. pp: 94-97.
- <sup>5</sup> Vague J. 1947. La differentiation sexuelle facteur determinant des formes de l'obesité. *Presse Medicale*; 53: 339-348.
- <sup>6</sup> Moreno, LA., Fleta, J., Mur, I., Sarría, A. y Bueno, M. 1998. Fat distribution in obese and nonobese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 27: 176-180.
- <sup>7</sup> Bouchard, C. 1991. Current understanding of the etiology of the obesity: genetic and nongenetic factors. *Am J Clin Nutr*; 53: 1561-1565.
- <sup>8</sup> Centro de Control y Prevención de Enfermedades. Acerca del IMC en niños y adolescentes. Dirección: [http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens\\_bmi/about\\_childrens\\_bmi.html](http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html). Actualización: Septiembre, 2011. Fecha de acceso: 18/04/2012.
- <sup>9</sup> Egger, G. y Swinburn B. 1997. An "ecological" approach to the obesity pandemic. *BMJ*. 315:477-80.
- <sup>10</sup> Hernández, A., Zamora, M. y Gómez, P. 2008. Magnitud y tendencias del problema de obesidad, En: *Factores asociados con sobrepeso y obesidad en el ambiente escolar*. (ed) Meléndez, G. Ed Médica Panamericana, México DF. pp 23-30.
- <sup>11</sup> Vanhala, M., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Kaikkonen, K., Laitinen, J. y Korpelainen, R. 2011. Factors associated with parental recognition of a child's overweight status across sectional study, *BMC Public Health*. 11(665):1-7.
- <sup>12</sup> Cole, J., Bellizzi, M. y Flegal, K. 2000. Establishing a standard definition for child overweight and obesity for worldwide: internacional survey. *BMJ*. 320: 1-6.

- 
- <sup>13</sup> International Obesity Taskforce. Dirección: <http://www.iaso.org/iotf/>. Fecha de acceso: 10 de Agosto de 2012.
- <sup>14</sup> Howe, L., Tilling, K., Benfield, L., Logue, J., Sattar, N., et al. 2010. Changes in ponderal index and body mass index across childhood and their associations with fat mass and cardiovascular risk factors at age 15. *Plos one*.5(12):e15186:1-13.
- <sup>15</sup> Pecoraro, P., Guida, B., Caroli, M., Trio, R., Falconi, C. et al. 2003. Body mass index and skinfold thickness versus bioimpedance analysis: fat mass prediction in children. *Acta diabetol*. 40:S278-S281.
- <sup>16</sup> Pietrobelli, A., Rubiano, F., Wang, J., Wang, Z. y Heymsfield, SB. 2005. Validation of contact electrode bioimpedance analysis in a pediatric population. Eur Congress Obes. Colombia University. New York.
- <sup>17</sup> McCarthy, H., Cole, T., Fry, T., Jebb, S. y Prentice, A. 2006. Body fat reference curves for children. *NPG*. 30: 598-602.
- <sup>18</sup> Fernández, J., Redden, D., Petrobelli, A. y Allison, D. 2004. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american children and adolescents. *J Pediatr*. 145: 439-44.
- <sup>19</sup> XV Congreso internacional de educación física, deporte y ciencias del ejercicio. 2007. Monterrey, N.L., México. Edición: 5-2008.
- <sup>20</sup> Rodriguez-Morán, M., Salazar-Vázquez, B., Violante, R. y Guerrero-Romero, F. 2004. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. *Diabetes Care*. 27(10):2516-7.
- <sup>21</sup> Sinha, R., Fisch, G., Teague, B., Tamborlane, WV., Banyas, B. y Allen, K. 2002. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents whit marked obesity. *N Engl J Med*. 346:802-10.
- <sup>22</sup> Srinivasan, SR., Frontini, MG. y Berenson, GS. 2003. Longitudinal changes on risk variables of insulin resistance syndrome on childhood to young adulthood in offspring of parents whit type 2 diabetes: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 52:443-50.

- 
- <sup>23</sup> Goran, ML., Ball, GDC. y Cruz, ML. 2003. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescent. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:1417-27.
- <sup>24</sup> Aregullin-Eligio, EO. y Alcorta-Garza, M. 2009. Prevalencia y factores de riesgo de hipertensión arterial en escolares mexicanos: caso Sabinas Hidalgo. *Salud pública de México* 51(1):14-18.
- <sup>25</sup> Batch, J. y Baur, L. 2005. Management and prevention of obesity and its complications in children and adolescents. *MJA.* 182: 130-5.
- <sup>26</sup> Servicios de Salud de Oaxaca. Gobierno de Oaxaca. Dirección: <http://187.141.0.82/SSO/index.php/temas/33-la-obesidad-costara-a-mexico-150-mmdp-en-una-decada>. Actualización: 2010. Fecha de acceso: 23-Noviembre-2011.
- <sup>27</sup> Olaiz, G., Rivera, J., Shamah, T., Rojas, R., Villalpando, S., Hernández, M. y Sepúlveda, J. 2006. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca , Mexico: Instituto Nacional de Salud Publica.
- <sup>28</sup> Ávila, A., Galindo, Carlos., Amrosio, R., y Chávez, A. 2009. Encuesta Urbana de Alimentación y Nutrición en la Zona Metropolitana del Estado de México 2007. México, DF.
- <sup>29</sup> Levy, S. 2011. Encuesta Nacional de Salud en Escolares 2008. *Salud pública de México.* 53(1):98-102.
- <sup>30</sup> Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. 2012. Instituto Nacional de Salud Pública. México. Pp 1-200.
- <sup>31</sup> Colegio Mexicano de Nutriólogos. 2006. Postura del Colegio Mexicano de Nutriólogos sobre orientación en actividad física para la prevención y manejo de enfermedades crónicas en el ciclo de la vida asociadas con la nutrición. México. Pp 1-90.
- <sup>32</sup> Pradinuk, M., Chanoine, JP. y Goldman, R. 2011. Obesity and physical activity in children. *Can Fam Physician.* 57:779-782.
- <sup>33</sup> Vitáriušová, E., Babinská, K., Košťálová, L., Rosinsk, J., Hlavatá, A., Pribilincová, Z, Babinská, Kjr. y Kovács, L. 2010. Food intake, leisure time activities and the

---

prevalence of obesity in school children in Slovakia. *Cent Eur J Public Health*.18 (4): 192–197.

<sup>34</sup> Page, A., Cooper, AR., Stamatakis, E., Foster, LJ., Crowne, EC., Sabin, M. y Shield, JPH. 2005. Physical activity patterns in non obese and obese children assessed using minute by minute acelerometry. *Int J Obes*. 29 (9):1070–1076.

<sup>35</sup> Haerens, L., Deforche, B., Maes, L., Cardon, G. y De Bourdeaudhuij, I. 2007. Physical activity and endurance in normal weight versus overweight boys and girls. *J Sports Med Phys Fitness*. 47(3):344-50.

<sup>36</sup> Armstrong, T y Bull B. 2006. Development of the World Health Organization Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). *Journal of Public Health*. 14(2):66-70.

<sup>37</sup> Martínez-Gómez, D., Martínez-de-Haro, V., Del-Campo, J., Zapatera, B., Welk, G. et al. 2009. *Gac Sanit*. 23(6):512-517.

<sup>38</sup> López-Alvarenga, J., Reyes-Díaz, S., Castillo-Martínez, L., Dávalos-Ibáñez, A. y González-Barranco, J. 2001. Reproducibilidad y sensibilidad de un cuestionario de actividad física en población mexicana. *Salud pública Mex*. 43(4):306-312.

<sup>39</sup> Schoeller, D. 1999. Recent advances from application of doubly labeled water to measurement of human energy expenditure. *The Journal of Nutrition*. 1765-68.

<sup>40</sup> Fezari, M., Bousbia-Salah, M y Bedda, M. 2008. Microcontroller Based Heart Rate Monitor. *The International Arab Journal of Information Technology*, 5(4):153-157.

<sup>41</sup> Vigilancia global de la actividad Física. Organización Mundial de la Salud. 2011.

<sup>42</sup> Jennings-Aburto, N., Nava, F., Bonvecchio, A., Safdie, M., González-Casanova, I., Gust, T. y Rivera, J. 2009. Physical activity during the school day in public primary schools in Mexico City. *Salud Pública de México*. 51:141-47.

<sup>43</sup> Jàuregui, A, Villalpando, S., Rangel-Baltazar; E., Castro-Hernández, J., Lara-Zamudio, Y. y Méndez-Gómez-Humarán, I. 2011. The physical activity level of Mexican children decreases upon entry to elementary school. *Salud Pública de México*. 53:228-236.

<sup>44</sup> Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales de la actividad física para la salud. Dirección: <http://clinicadelpiemexico.wordpress.com>

---

/2012/02/07/oms-recomendaciones-mundiales-sobre-la-actividad-fisica-para-la-salud/. Actualización: Febrero 2012. Fecha de acceso: 14/04/2012.

<sup>45</sup> Bell, G., Walley, AJ. y Froguel, P. 2005. The genetics of human obesity. *Nat Rev Gen.*6:221-34.

<sup>46</sup> Miguel, PS., Cruz, LA., Marrero, M.H., Mosqueda, LB. y Pérez, LL. 2009. Clasificación de obesidad monogénica. Trabajo de revisión de la Universidad Médica de Holguín.

<sup>47</sup> Malingue, S., Bliss-Moreau, M., Kirsammer, G., Diebold, L., et al. 2012. Increased dosage of the chromosome 21 ortholog *Dyrk1a* promotes megakaryoblastic leukemia in a murine model of Down syndrome. *J Clin Invest.* 122(3):948-962.

<sup>48</sup> Keppler-Noreuil, K., Blumhorst, C., Sapp, J., Brinckman, D., Johnston, J., Nopoulos, P. y Biesecker, LG. 2011. Brain tissue- and region-specific abnormalities on volumetric MRI scans in 21 patients with Bardet-Biedl syndrome (BBS). *BMC.* 12:101-09.

<sup>49</sup> Stunkar, AJ., Harris, JR., Pedersen, NL. y McClearn, GE. 1990. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med.* 332:1483-7.

<sup>50</sup> Slatkin, M. 2009. Epigenetic Inheritance and the Missing Heritability Problem. *Genetics.* 182:845-850.

<sup>51</sup> Internacional HapMap Project 2010. HapMap Genome Browser release #28 (Phases 1, 2 & 3 - merged genotypes & frequencies) Dirección: [http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/gbrowse/hapmap28\\_B36](http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/gbrowse/hapmap28_B36) Actualización:2012 Fecha de acceso: 7 de Agosto de 2012.

<sup>52</sup> Scuteri, A., Sanna, S., Chen, W., Uda, M., et al. 2007. Genome wide association scan genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity related traits. *Plos genetic.* 3(7):1200-10.

<sup>53</sup> Stratigopoulos, G., LeDuc, A., Cremona, M., Chung, W. y Leibel, R. 2010. Cut-like homeobox 1 (CUX1) regulates expression of the fat mass and obesity-associated and retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein-1-like (RPGRIP1L) genes and coordinates leptin receptor signaling. *JBC.* 286(3):2155-70.

- 
- <sup>54</sup> Short Genetic Variation. National Center for Biotechnology Information. Fecha de acceso: 14 de Junio de 2012.
- <sup>55</sup> Gerken, T., Girard, C., Tung, Y., Webby, C., Saudek, V., Hewitson, K., et al. 2009. The Obesity-Associated *FTO* Gene Encodes a 2-Oxoglutarate-Dependent Nucleic Acid Demethylase. *Science*. 318(5855): 1469–1472.
- <sup>56</sup> Willer, C., Speliotes, E., Loos, R., Li, S., Lindgren, C., et al. 2009. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*. 41(1): 25–34.
- <sup>57</sup> Baker, JL., Olsen, L. y Sorensen, T. 2007. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*. 357: 2329-37.
- <sup>58</sup> Bobbins-Domingo, K., Coxson, P., Pletcher, MJ., Lightwood, J. y Goldman, L. 2007. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med*. 357:2371-9.
- <sup>59</sup> Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., et al. 2007. Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. 39(6):724-6.
- <sup>60</sup> Frayling, T., Timpson, M., Weedon, M., Zeggini, C., Freathy, R., Lindgren, C., 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: 889-94.
- <sup>61</sup> Tanofsky, M., Han, J., Anandalingam, K., Shomaker, L., et al. 2009. The *FTO* gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *Am J Clin Nutr*. 90: 1483-8.
- <sup>62</sup> Lui, G., Zhu, H., Lagou, V., Gutin, B., Stallmann-Jorgensen, I., et al. 2010. *FTO* variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European- and African-American youth. *BMC Medical Genetics*.11(57):1-11.
- <sup>63</sup> Jonsson, A., Renström, F., Lyssenko, V., Brito, E., Isomaa, B., et al. 2009. Assessing the effect of interaction between an *FTO* variant (rs9939609) and physical

---

activity on obesity in 15,925 Swedish and 2,511 Finnish adults. *Diabetologia*. 52:1334–1338.

<sup>64</sup> Andreasen, C., Stender-Petersen, K., Mogensen, M., Torekov, S., Wegner, L., et al. 2008. Low physical activity accentuates the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*. 57:95-101.

<sup>65</sup> Xi, B., Shen, Y., Zhang, M., Liu, X., Zhao, X., et al. 2010. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. *BMC Medical Genetics*. 11(107):1-7.

<sup>66</sup> Ruiz, J., Labayen, I., Ortega, F., Legry, V., Moreno, L., et al. 2010. Attenuation of the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on total and central body fat by physical activity in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 164 (4):328-333.

<sup>67</sup> Kilpeläinen, T., Qi, L., Brage, S., Sharp, S., Sonestedt, E., Demerath, E., et al. 2011. Physical Activity Attenuates the Influence of *FTO* Variants on Obesity Risk: A Meta-Analysis of 218,166 Adults and 19,268 Children. *Plosmedicine*. 8(11):1-14.

<sup>68</sup> Oliva, R. Los genes en la poblaciones. 2008. En: *Genética médica*. (ed) Oliva, R., Ballesta, F., Oriola, J. y Claria, J. Ed Diaz de Santos, España. pp 114-117.

<sup>69</sup> Howe, L., Tilling, K., Benfield, L., Logue, J., Sattar, N., et al. 2010. Changes in ponderal index and body mass index across childhood and their associations with fat mass and cardiovascular risk factors at age 15. *Plos one*. 5(12):e15186:1-13.

<sup>70</sup> De Vries, Sl., Van Hirtum, HW., Bakker, I., Hopman-Rock, M., Hirasing, RA. y Van Mechelen, W. 2009. Validity and reproducibility of motion sensors in youth: a systematic update. *Med Sci Sports Exerc*. 41(4):818-27.

<sup>71</sup> Stone, MR., Rowlands, AV. y Eston, RG. 2009. Characteristics of the activity pattern in normal weight and overweight boys. *Prev Med*. 49(2-3):205-8

<sup>72</sup> Butte, N., Cai, G., Cole, S. y Comuzzie, G. 2006. Viva la familia study: genetic and environmental contributions to childhood obesity and comorbidities in Hispanic population.

<sup>73</sup> Losada, G. 2008. El salto de niñas y niños en edad escolar. *La Aljaba*. 22: 197-214.

---

<sup>74</sup> Jandric, S. 2010. Differences between boys and girls in physical activity. *Sport Science*. 3(2):85-88.

<sup>75</sup> Pruitt, L., Glynn, N., King, A., Guraink, J., Aiken, E., Miller, G. y Haskell, W. 2008. Use of accelerometry to measure physical activity in older adults at risk for mobility disability. *J Aging Phys Act*. 16(4): 416–434.

<sup>76</sup> Villalobos, M., Flores, T., Villareal, T., Rodriguez, M., García, A., et al. 2008. The *FTO* gene is associated with adulthood obesity in the mexican population. *Obesity*. 16(10): 2296-301.

<sup>77</sup> Serrano, S., Hernández, P. y Ortiz, F. 2005. *Estudios de Antropología Biológica*. ISSN. 12: 103-117.





## Anexo 2

### Centiles del porcentaje de grasa corporal por edad y sexo

Tabulador en centiles del porcentaje de grasa corporal por edad y sexo.

Years	Centile								
	2	9	25	50	75	85	91	95	98
<i>Boys</i>									
5.0	12.2	13.1	14.2	15.6	17.4	18.6	19.8	21.4	23.6
6.0	12.4	13.3	14.5	16.0	18.0	19.5	20.9	22.7	25.3
7.0	12.6	13.6	14.9	16.5	18.8	20.4	22.0	24.1	27.2
8.0	12.7	13.8	15.2	17.0	19.5	21.3	23.1	25.5	29.1
9.0	12.8	14.0	15.5	17.5	21.2	22.2	24.2	26.8	31.0
10.0	12.8	14.1	15.7	17.8	20.7	22.8	25.0	27.9	32.4
11.0	12.6	13.9	15.4	17.7	20.8	23.0	25.3	28.3	32.9
12.0	12.1	13.4	15.1	17.4	20.4	22.7	25.0	27.9	32.2
13.0	11.5	12.8	14.5	16.8	19.8	22.0	24.2	27.0	31.0
14.0	10.9	12.3	14.0	16.2	19.2	21.3	23.3	25.9	29.5
15.0	10.4	11.8	13.6	15.8	18.7	20.7	22.6	25.0	28.2
16.0	10.1	11.5	13.3	15.5	18.4	20.3	22.1	24.3	27.2
17.0	9.8	11.3	13.1	15.4	18.3	20.1	21.8	23.9	26.5
18.0	9.6	11.2	13.1	15.4	18.3	20.1	21.7	23.6	25.9
<i>Girls</i>									
5.0	13.8	15.0	16.4	18.0	20.1	21.5	22.8	24.3	26.3
6.0	14.4	15.7	17.2	19.1	21.5	23.0	24.5	26.2	28.4
7.0	14.9	16.3	18.1	20.2	22.8	24.5	26.1	28.0	30.5
8.0	15.3	16.9	18.9	21.2	24.1	26.0	27.7	29.7	32.4
9.0	15.7	17.5	19.6	22.1	25.2	27.2	29.0	31.2	33.9
10.0	16.0	17.9	20.1	22.8	26.0	28.2	30.1	32.2	35.0
11.0	16.1	18.1	20.4	23.3	26.6	28.8	30.7	32.8	35.6
12.0	16.1	18.2	20.7	23.5	27.0	29.1	31.0	33.1	35.8
13.0	16.1	18.3	20.8	23.8	27.2	29.4	31.2	33.3	35.9
14.0	16.0	18.3	20.9	24.0	27.5	29.6	31.5	33.6	36.1
15.0	15.7	18.2	21.0	24.1	27.7	29.9	31.7	33.8	36.3
16.0	15.5	18.1	21.0	24.3	27.9	30.1	32.0	34.1	36.5
17.0	15.1	17.9	21.0	24.4	28.2	30.4	32.3	34.4	36.8
18.0	14.7	17.7	21.0	24.6	28.5	30.8	32.7	34.8	37.2

## Anexo 3

### Centiles de la circunferencia de cintura por edad y sexo

Tabulador en centiles de la circunferencia de cintura por edad y sexo.

	Percentile for boys					Percentile for girls				
	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	25 <sup>th</sup>	50 <sup>th</sup>	75 <sup>th</sup>	90 <sup>th</sup>
Intercept	41.0	41.8	43.3	44.3	46.2	41.4	42.1	43.9	44.8	47.1
Slope	1.7	1.9	2.2	2.7	3.5	1.5	1.8	2.1	2.6	3.2
Age (y)										
2	44.4	45.6	47.6	49.8	53.2	44.5	45.7	48.0	50.0	53.5
3	46.1	47.5	49.8	52.5	56.7	46.0	47.4	50.1	52.6	56.7
4	47.8	49.4	52.0	55.3	60.2	47.5	49.2	52.2	55.2	59.9
5	49.5	51.3	54.2	58.0	63.6	49.0	51.0	54.2	57.8	63.0
6	51.2	53.2	56.3	60.7	67.1	50.5	52.7	56.3	60.4	66.2
7	52.9	55.1	58.5	63.4	70.6	52.0	54.5	58.4	63.0	69.4
8	54.6	57.0	60.7	66.2	74.1	53.5	56.3	60.4	65.6	72.6
9	56.3	58.9	62.9	68.9	77.6	55.0	58.0	62.5	68.2	75.8
10	58.0	60.8	65.1	71.6	81.0	56.5	59.8	64.6	70.8	78.9
11	59.7	62.7	67.2	74.4	84.5	58.1	61.6	66.6	73.4	82.1
12	61.4	64.6	69.4	77.1	88.0	59.6	63.4	68.7	76.0	85.3
13	63.1	66.5	71.6	79.8	91.5	61.1	65.1	70.8	78.6	88.5
14	64.8	68.4	73.8	82.6	95.0	62.6	66.9	72.9	81.2	91.7
15	66.5	70.3	76.0	85.3	98.4	64.1	68.7	74.9	83.8	94.8
16	68.2	72.2	78.1	88.0	101.9	65.6	70.4	77.0	86.4	98.0
17	69.9	74.1	80.3	90.7	105.4	67.1	72.2	79.1	89.0	101.2
18	71.6	76.0	82.5	93.5	108.9	68.6	74.0	81.1	91.6	104.4

## Anexo 4

### Cuestionario mundial de actividad física, por la OMS.

Actividad		Haga clic para aumentar la ampliación de toda la página	
<p>A continuación voy a preguntarle por el tiempo que pasa realizando diferentes tipos de actividad física. Le ruego que intente contestar a las preguntas aunque no se considere una persona activa.</p> <p>Piense primero en el tiempo que pasa en el trabajo, que se trate de un empleo remunerado o no, de estudiar, de mantener su casa, de cosechar, de pescar, de cazar o de buscar trabajo <i>[inserte otros ejemplos si es necesario]</i>. En estas preguntas, las "actividades físicas intensas" se refieren a aquéllas que implican un esfuerzo físico importante y que causan una gran aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco. Por otra parte, las "actividades físicas de intensidad moderada" son aquéllas que implican un esfuerzo físico moderado y causan una ligera aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco.</p>			
Pregunta		Respuesta	Código
<b>En el trabajo</b>			
49	<p>¿Exige su trabajo una actividad física intensa que implica una aceleración importante de la respiración o del ritmo cardíaco, como <i>[levantar pesos, cavar o trabajos de construcción]</i> durante al menos 10 minutos consecutivos?</p> <p><i>(INSERTAR EJEMPLOS Y UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</i></p>	<p>Sí 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P 4</p>	P1
50	En una semana típica, ¿cuántos días realiza usted actividades físicas intensas en su trabajo?	Número de días <input type="text"/>	P2
51	En uno de esos días en los que realiza actividades físicas intensas, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades?	<p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	P3 (a-b)
52	<p>¿Exige su trabajo una actividad de intensidad moderada que implica una ligera aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco, como caminar deprisa <i>[o transportar pesos ligeros]</i> durante al menos 10 minutos consecutivos?</p> <p><i>(INSERTAR EJEMPLOS Y UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</i></p>	<p>Sí 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P7</p>	P4
53	En una semana típica, ¿cuántos días realiza usted actividades de intensidad moderada en su trabajo?	Número de días <input type="text"/>	P5
54	En uno de esos días en los que realiza actividades físicas de intensidad moderada, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades?	<p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	P6 (a-b)

<b>Para desplazarse</b>			
En las siguientes preguntas, dejaremos de lado las actividades físicas en el trabajo, de las que ya hemos tratado. Ahora me gustaría saber cómo se desplaza de un sitio a otro. Por ejemplo, cómo va al trabajo, de compras, al mercado, al lugar de culto [insertar otros ejemplos si es necesario]			
55	¿Camina usted o usa usted una bicicleta al menos 10 minutos consecutivos en sus desplazamientos?	<p>Si 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P 10</p>	P7
56	En una semana típica, ¿cuántos días camina o va en bicicleta al menos 10 minutos consecutivos en sus desplazamientos?	Número de días <input type="text"/>	P8
57	En un día típico, ¿cuánto tiempo pasa caminando o yendo en bicicleta para desplazarse?	<p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	P9 (a-b)
<b>En el tiempo libre</b>			
Las preguntas que van a continuación excluyen la actividad física en el trabajo y para desplazarse, que ya hemos mencionado. Ahora me gustaría tratar de deportes, fitness u otras actividades físicas que practica en su tiempo libre [inserte otros ejemplos si llega el caso].			
58	¿En su tiempo libre, practica usted deportes/fitness intensos que implican una aceleración importante de la respiración o del ritmo cardíaco como [correr, jugar al fútbol] durante al menos 10 minutos consecutivos? (INSERTAR EJEMPLOS Y UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)	<p>Si 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P 13</p>	P10
59	En una semana típica, ¿cuántos días practica usted deportes/fitness intensos en su tiempo libre?	Número de días <input type="text"/>	P11
60	En uno de esos días en los que practica deportes/fitness intensos, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades?	<p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	P12 (a-b)

### SECCIÓN PRINCIPAL: Actividad física (en el tiempo libre) sigue.

Pregunta	Respuesta	Código	
61	<p>¿En su tiempo libre practica usted alguna actividad de intensidad moderada que implica una ligera aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco, como caminar deprisa, [ir en bicicleta, nadar, jugar al volleyball] durante al menos 10 minutos consecutivos? ( INSERTAR EJEMPLOS Y UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)</p>	<p>Si 1</p> <p>No 2 Si No, Saltar a P16</p>	P13
62	En una semana típica, ¿cuántos días practica usted actividades físicas de intensidad moderada en su tiempo libre?	Número de días <input type="text"/>	P14
63	En uno de esos días en los que practica actividades físicas de intensidad moderada, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades?	<p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	P15 (a-b)
<b>Comportamiento sedentario</b>			
La siguiente pregunta se refiere al tiempo que suele pasar sentado o recostado en el trabajo, en casa, en los desplazamientos o con sus amigos. Se incluye el tiempo pasado [ante una mesa de trabajo, sentado con los amigos, viajando en autobús o en tren, jugando a las cartas o viendo la televisión], pero no se incluye el tiempo pasado durmiendo. (INSERTAR EJEMPLOS) (UTILIZAR LAS CARTILLAS DE IMÁGENES)			
64	¿Cuánto tiempo suele pasar sentado o recostado en un día típico?	<p>Horas : minutos <input type="text"/> : <input type="text"/></p> <p>hrs mins</p>	P16 (a-b)

---

## Anexo 5

### Consentimiento informado

Nombre del alumno: \_\_\_\_\_ Grado: \_\_\_\_\_  
Grupo: \_\_\_\_\_

Protocolo: **Actividad Física y Alimentación en Niños de 8 a 10 años en la Ciudad de México**

Investigadores: Lic. Marcela Pérez-Rodríguez, Dr. Guillermo Meléndez, M. en C. Ana Bertha Pérez Lizaur, Dra. Elizabeth Tejero, Dra. Frania Pfeffer

Instituciones participantes: Fundación Mexicana para la Salud, Departamento de Salud de la Universidad Iberoamericana, Instituto Nacional de Medicina Genómica.

#### **Carta de Consentimiento Informado**

Se le está invitando a participar a su hijo(a) en un estudio de investigación cuyo objetivo es analizar los patrones de alimentación y actividad física de niños de 8 a 10 años. Usted está recibiendo esta invitación porque su hijo asiste a una de las escuelas que forman parte del proyecto.

Por favor lea esta carta cuidadosamente antes de firmarla.

Usted puede preguntar cualquier duda que tenga sobre el estudio

**De que se trata el estudio:** El propósito es determinar durante una semana lo que los niños están comiendo, qué tipo y duración de actividad física están realizando y su relación con el estado de nutrición. Así como, riesgo de tener exceso de peso y su asociación con algunas variantes genéticas que se han reportado como de riesgo para desarrollar exceso de peso.

Para poder participar en el estudio los niños deben tener entre 8 y 10 años, no tener enfermedades crónicas y no tener alguna condición que limite su movimiento.

**En el caso de que su hijo esté conforme en participar y Ud. decida darle autorización,** los procedimientos a realizar son los siguientes:

- 1) Llenar un cuestionario con ayuda de sus padres. Las preguntas son acerca del estado de salud y desarrollo de su hijo(a), información relevante de los padres para el desarrollo de los niños como el peso, estatura, escolaridad y ocupación, el tipo de actividades que su hijo(a) realiza en un día normal entre semana y un día normal de fin de semana.
- 2) Responder un cuestionario sobre su alimentación.

- 
- 3) Medir el peso, la estatura, la circunferencia de cintura y cadera, pliegue del brazo (grasa del brazo). Ninguna de estas mediciones es invasiva y no tienen ningún riesgo para la salud. Para realizar estas mediciones se le pedirá que se quite los zapatos y sweater.
  - 4) Se le medirá la grasa corporal con un aparato que usa una técnica llamada Bioimpedancia eléctrica, que consiste en una mínima corriente eléctrica desde los pies hasta los brazos para saber cuánta grasa tiene el cuerpo. Esta corriente eléctrica es imperceptible y no causa ningún dolor ni daño.
  - 5) Las mediciones se realizarán en horario escolar y es posible que se le pida que salga unos minutos de su clase para poderlo medir.
  - 6) Responder en dos días distintos todo lo que comió y bebió durante el día anterior.
  - 7) Colocarse un acelerómetro (aparato que registra la actividad física que realiza). Le pedimos a los padres que vigilen de cerca que su hijo(a) lleve puesto el acelerómetro todo el día, que se lo quiten solo para dormir, bañarse y actividades acuáticas.
  - 8) Vaciar una muestra de saliva en un tubito con la finalidad de determinar si posee o no las variantes de los genes que predisponen a desarrollar exceso de peso. Las variantes de genes que estamos buscando son: *TCF7L2*, *PCSK1* y *ENPPI*. La muestra de saliva será utilizada únicamente con este propósito y no se realizará ningún otro análisis que no sea el antes especificado.

### **Riesgos:**

No anticipamos ningún riesgo durante el estudio más grande *que los encontrados en el día a día*. Su hijo(a) tendrá que salir de clase durante algunos minutos.

### **Beneficios:**

Los beneficios de participar en el estudio será conocer el estado de nutrición de su hijo(a) así como la cantidad de actividad física, además de recibir recomendaciones para mejorar la alimentación de su hijo. Los datos que surjan de este estudio serán de gran relevancia para planear programas para mejorar el estado de nutrición y salud de los niños mexicanos.

**Su información será confidencial.** Los datos obtenidos de la participación de su hijo(a) en el estudio se mantendrán confidenciales. No se revelará ninguna información que pueda ser ligada a usted o su familia. Los archivos se mantendrán bajo llave y solo los investigadores principales tendrán acceso a ellos.

**Su participación en el estudio es voluntaria.** La participación de su hijo(a) en el estudio es completamente voluntaria. Si decide no formar parte, esto no afectará su actual o futura relación con la escuela. Si decide participar se puede retirar del estudio en el momento que así lo crea conveniente para sus intereses.

Si tiene alguna pregunta: Los investigadores que conducen este estudio son la Lic. Marcela Pérez-Rodríguez y la Dra. Frania Pfeffer. Usted puede contactar a la Lic. Marcela Pérez-Rodríguez vía correo electrónico [marcelapr.funsalud@gmail.com](mailto:marcelapr.funsalud@gmail.com) o al 55 25 03 05. Usted

---

puede contactar a la Dra. Frania Pfeffer en su correo electrónico franiapfeffer@gmail.com al 55-25-03-05.

**Declaro haber leído toda la información y he recibido respuesta a mis preguntas en caso de haberla tenido.**

**Acepto que mi hijo forme parte del estudio**

Firma del padre o tutor \_\_\_\_\_ Fecha

\_\_\_\_\_

Nombre del padre o tutor

\_\_\_\_\_

Firma de la madre o tutor \_\_\_\_\_ Fecha

\_\_\_\_\_

Firma de la madre o  
tutor \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma de la persona obteniendo el consentimiento \_\_\_\_\_ Fecha

\_\_\_\_\_

Nombre de la persona obteniendo el  
consentimiento \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma del primer testigo \_\_\_\_\_ Fecha

\_\_\_\_\_

Nombre del primer testigo

\_\_\_\_\_

Firma del segundo testigo \_\_\_\_\_ Fecha

\_\_\_\_\_

Nombre del segundo testigo

\_\_\_\_\_

## Anexo 6

### Cuestionario de historia clínica

ID: \_\_\_\_\_

#### Historia Clínica y Cuestionario de Hábitos



Nombre: \_\_\_\_\_ Iniciales: \_\_\_\_\_ Genero: \_\_\_\_\_

Escuela: \_\_\_\_\_ Grado: \_\_\_\_\_ Grupo: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años con \_\_\_\_\_ meses Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Estatura: \_\_\_\_\_ Peso actual: \_\_\_\_\_ Peso al nacer: \_\_\_\_\_

¿Padece alguna enfermedad actualmente?  Sí  No ¿Cuál? \_\_\_\_\_

¿Tomas algún medicamento o complemento vitamínico?  Sí  No ¿Cuál? \_\_\_\_\_

Las siguientes preguntas son acerca de cambios que tal vez le estén sucediendo a tu cuerpo. Estos cambios normalmente les suceden a los jóvenes a diferentes edades. Dado que estos cambios pueden tener relación con tu estado de salud has tu mayor esfuerzo por contestar cuidadosamente las preguntas. Si no entiendes alguna pregunta o no sabes la respuesta escribe "No lo sé". Marca con una cruz la respuesta que mejor describa tu desarrollo.

1. Dirías que tu crecimiento de estatura:
- |                          |                                 |   |
|--------------------------|---------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | No ha empezado a acelerarse     | 1 |
| <input type="checkbox"/> | Apenas empieza a acelerarse     | 2 |
| <input type="checkbox"/> | Definitivamente se ha acelerado | 3 |
| <input type="checkbox"/> | Ya terminé de crecer            | 4 |
| <input type="checkbox"/> | No lo sé                        |   |

¿Y qué hay acerca del crecimiento de vello corporal?

("vello corporal" se refiere a vello en cualquier otro lado que no sea tu cabeza, por ejemplo el vello de la axila)

2. Dirías que tu vello corporal
- |                          |                                |   |
|--------------------------|--------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | No ha empezado a crecer        | 1 |
| <input type="checkbox"/> | Apenas empieza a crecer        | 2 |
| <input type="checkbox"/> | Definitivamente está creciendo | 3 |
| <input type="checkbox"/> | Ya terminó de crecer           | 4 |
| <input type="checkbox"/> | No lo sé                       |   |

3. ¿Has notado algún cambio en la piel, especialmente barritos?
- |                          |  |   |
|--------------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> | Mi piel no ha empezado a cambiar       | 1 |
| <input type="checkbox"/> | Mi piel apenas empieza a cambiar       | 2 |
| <input type="checkbox"/> | Mi piel definitivamente está cambiando | 3 |
| <input type="checkbox"/> | Mi piel ya cambió completamente        | 4 |
| <input type="checkbox"/> | No lo sé                               |   |

#### Preguntas solo para NIÑOS

4. ¿Has notado que tu voz se ha puesto más ronca?
- |                          |  |   |
|--------------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> | Mi voz no ha empezado a cambiar        | 1 |
| <input type="checkbox"/> | Mi voz apenas está empezando a cambiar | 2 |
| <input type="checkbox"/> | Mi voz definitivamente está cambiando  | 3 |
| <input type="checkbox"/> | Mi voz ya cambió por completo          | 4 |
| <input type="checkbox"/> | No lo sé                               |   |

5. ¿Te ha empezado a salir vello en la cara?
- |                          |  |   |
|--------------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> | No me ha empezado a salir vello en la cara         | 1 |
| <input type="checkbox"/> | Apenas comienza a crecer el vello en la cara       | 2 |
| <input type="checkbox"/> | Definitivamente me está creciendo vello en la cara | 3 |
| <input type="checkbox"/> | Ya terminó de salirme el vello en la cara          | 4 |
| <input type="checkbox"/> | No lo sé   |   |

**Preguntas solo para NIÑAS**

4. ¿Has notado que tus senos han empezado a crecer?
- |                          |   |   |
|--------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> | Mis senos no han empezado a crecer        | 1 |
| <input type="checkbox"/> | Mis senos apenas comienzan a crecer       | 2 |
| <input type="checkbox"/> | Mis senos definitivamente están creciendo | 3 |
| <input type="checkbox"/> | Mis senos han terminado de crecer         | 4 |
| <input type="checkbox"/> | No lo sé                                  |   |

- 5a. ¿Has empezado a menstruar (empezar a tener tu periodo)?
- |                          |    |   |
|--------------------------|----|---|
| <input type="checkbox"/> | Sí | 4 |
| <input type="checkbox"/> | No | 1 |

5b. Si respondiste que Sí, ¿Qué edad tenías cuando empezaste a menstruar? \_\_\_\_ años

**Información de los padres:**

Peso de la mamá: \_\_\_\_\_ kg Estatura: \_\_\_\_\_ m Ocupación: \_\_\_\_\_ Grado de estudios: \_\_\_\_\_

Peso del papá: \_\_\_\_\_ kg Estatura: \_\_\_\_\_ m Ocupación: \_\_\_\_\_ Grado de estudios: \_\_\_\_\_

**Actividad física**

¿Cuántas clases de educación física tienes a la semana? \_\_\_\_\_ ¿Cuánto duran? \_\_\_\_\_ minutos

¿Practicas algún ejercicio o deporte fuera de la escuela?  Sí  No ¿Cuál o cuáles? \_\_\_\_\_

¿Cuántas veces a la semana? \_\_\_\_\_ ¿Cuánto tiempo lo practicas? \_\_\_\_\_

En un día entre semana cuantas horas ves la televisión? \_\_\_\_\_

¿En un día entre semana cuanto tiempo pasas frente a una computadora o videojuego? \_\_\_\_\_

¿En un día de fin de semana cuantas horas ves la televisión? \_\_\_\_\_

¿En un día de fin de semana cuanto tiempo pasas frente a una computadora o videojuego? \_\_\_\_\_

¿Qué haces en general por las tardes? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

¿Qué haces los fines de semana? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Anexo 7

### Formato de recolección de información de antropometría

Formato de recolección de información de antropometría					ID: _____									
Nombre: _____					Iniciales: _____									
Escuela: _____					Grado: _____					Grupo: _____				
Fecha: _____														
¿Entregó cuestionario correctamente llenado? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO														
¿Entregó frecuencia de consumo de alimentos correctamente llenada? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO														
Peso (kg) 1		Peso (kg) 2		Peso (kg) 3										
Estatura (cm) 1		Estatura (cm) 2		Estatura (cm) 3										
Cintura (cm) 1		Cintura (cm) 2		Cintura (cm) 3										
Cadera (cm) 1		Cadera (cm) 2		Cadera (cm) 3										
PTC (mm) 1		PTC (mm) 2		PTC (mm) 3										
Se entregó Actigraph número: _____														
<input type="checkbox"/> Se entregó diario de actividad														
<input type="checkbox"/> Se le explicó cómo llenar el diario de actividad														
<input type="checkbox"/> Se le explicó cómo ponerse el Actigraph y que cuidados tenerle														
Observaciones BIA: _____														
_____														
Firma: _____														

---

## Anexo 8

### Principios de un PCR convencional



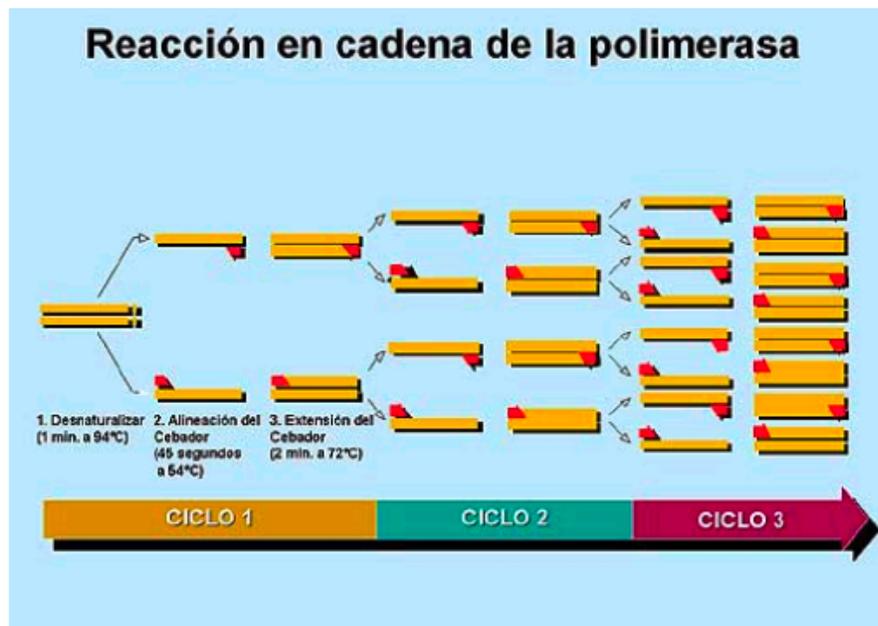
#### Introducción general

La reacción en cadena de la polimerasa, cuyas iniciales en inglés son PCR ("polymerase chain reaction"), es una técnica que fue desarrollada por Kary Mullis a mediados de los años 80. Con esta metodología se pueden producir en el laboratorio múltiples copias de un fragmento de ADN específico, incluso en presencia de millones de otras moléculas de ADN. Como su nombre indica, se basa en la actividad de la enzima ADN polimerasa que es capaz de fabricar una cadena de ADN complementaria a otra ya existente. Sus únicos requerimientos son que existan nucleótidos en el medio que son la materia base para fabricar el ADN (los nucleótidos de adenina, timina, citosina y guanina), y una pequeña cadena de ADN que pueda unirse a la molécula que queremos copiar para que sirva como cebadora (el cebador, en inglés "primer").

La sensibilidad de la técnica de PCR es muy alta pero presenta algunos inconvenientes, como son que no es una técnica cuantitativa y una relativamente alta probabilidad de obtener falsos positivos por contaminación. Para solventar este último problema se ha de optimizar la secuencia de los cebadores, así como la temperatura precisa para que estos se unan al ADN en la localización correcta y realizar una adecuada manipulación de los reactivos. Por otra parte para solventar el problema de la cuantificación se han generado unas variaciones sobre el esquema inicial de la PCR, dando lugar a lo que se conoce como PCR cuantitativa o PCR en tiempo real.

La clave en la PCR cuantitativa es la posibilidad de detectar en tiempo real la amplificación de nuestro genoma de interés. Para llevar a cabo esta detección existen varios métodos pero casi todos basados en la utilización de otro fragmento de ADN (sonda) complementario a una parte intermedia del ADN que queremos amplificar. Esta sonda lleva adherida una molécula fluorescente y otra molécula que inhibe esta fluorescencia ("quencher"), de tal forma que sólo cuando la sonda es desplazada de su sitio por acción de la ADN polimerasa la molécula fluorescente se libera de la acción del "quencher" y emite fluorescencia al ser iluminada con un láser. La cuantificación de la fluorescencia emitida durante cada ciclo de la PCR será proporcional a la cantidad de ADN que se está amplificando. En general para que sea válida esta técnica requiere realizar en paralelo una curva patrón en las mismas condiciones para conocer la cantidad total de ADN que se está amplificando.

---



A continuación desarrollamos un programa monográfico sobre la PCR Cuantitativa en los siguientes apartados:

## Consideraciones generales

Debido a la elevada sensibilidad de la técnica, uno de los puntos más importantes a la hora de realizar una PCR en Tiempo Real, es la calidad del material de partida. Por ello, la extracción de los ácidos nucleicos de la muestra toma un papel crítico y fundamental. Aunque en los últimos años se han hecho grandes progresos en la simplificación de la extracción y purificación de los ácidos nucleicos bacterianos y virales de muestras clínicas, todavía no se ha encontrado un método automático universal que se pueda utilizar con cualquier tipo de muestra.

En esta parte vamos a revisar algunos de los principios básicos que pueden ayudar a desarrollar tanto protocolos nuevos de extracción como a mejorar los ya existentes eliminando el uso de soluciones peligrosas, centrifugaciones y múltiples pasos.

**Tabla I. Consideraciones necesarias para seleccionar el método de preparación de la muestra más adecuado.**

<b>Consideraciones para desarrollar un método de preparación de la muestra</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideraciones de la muestra</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Tipo de muestra: sangre, plasma, suero, esputo, orina, LCR, etc.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Procesamiento de la muestra durante o después de la recogida (recogida de sangre en tubos con EDTA, citrato, heparina; licuefacción del esputo; etc.)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Volumen de muestra a procesar</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Nivel de ácido nucleico extraño (fluido seroso <i>versus</i> purulento; sangre completa <i>versus</i> plasma o suero)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Propiedades físicas de la muestra (torunda de algodón, fluido, tejido, viscosidad, etc.)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Presencia o ausencia de inhibidores de la amplificación</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consideraciones del organismo</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Carga bacteriana dentro de la muestra (número de organismos patógenos por volumen de muestra)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Resistencia de la pared celular frente a la lisis (dificultad de lisar hongos y especies de <i>Mycobacterium</i>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Tendencia del microorganismo a lisar espontáneamente (<i>Mycoplasma</i>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Deseo de esterilizar la muestra durante la preparación de la misma (<i>Mycobacterium spp.</i>, HCV, HIV, etc)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Características de los ácidos nucleicos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> RNA <i>versus</i> DNA</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Doble cadena <i>versus</i> cadena sencilla</li> </ul>

- Requerimiento de aislar el RNA sin contaminaciones de DNA (pe, cuantificación de la carga viral de HIV sin amplificar el provirus)

**Criterios para optimizar el método de preparación de la muestra**

- Elección de la muestra más apropiada
- Sensibilidad deseada del ensayo
- Volumen requerido de muestra para procesar
- Número de tests diferentes a realizar sobre la misma muestra procesada
- Estabilidad de la diana durante la recogida y procesamiento de la muestra (inactivación de nucleasas)

- Evitar el uso de soluciones tóxicas
- Evitar la centrifugación excesiva
- Eliminación de los inhibidores de la amplificación mediante diluciones
- Cantidad mínima de muestra a manejar
- Robustez del protocolo
- Ausencia de equipamiento muy específico

El método ideal de preparación de la muestra representa un equilibrio entre los requerimientos de la muestra y el microorganismo diana a detectar. Una vez que se ha elegido el microorganismo, la patogénesis de la infección generalmente dicta la muestra más adecuada y el número de microorganismos que probablemente estén en dicha muestra. Por otro lado, la determinación de la sensibilidad deseada del ensayo y el número de tests a realizar en la muestra procesada, dictan el volumen requerido de muestra para procesar.

Tomando el cultivo microbiológico como técnica de referencia, éste ha dirigido la selección de la muestra más adecuada en muchas de las enfermedades infecciosas, pe, sangre o plasma para el VIH y HCV, torundas de algodón endocervicales para *Chlamydia*, etc. Para maximizar la probabilidad de diagnosticar una infección, debería muestrearse el mayor volumen de muestra posible. Sin embargo, ya que los volúmenes de reacción habituales son de 100µL o menos, hay que llegar a un equilibrio entre los complicados y tediosos pasos de concentración de la muestra (precipitación con etanol, captura de ácidos nucleicos, centrifugación) y la sensibilidad del ensayo.

El tamaño de la muestra se hace crítico cuando el número de agentes infecciosos por volumen de test es muy pequeño. Si el método de amplificación es lo suficientemente sensible como para detectar el producto generado por una sola molécula diana, la probabilidad de un falso negativo, es decir, de ausencia de la señal específica de amplificación cuando la diana se encuentra presente en la muestra, puede estimarse con la ecuación:

$$P_N = \frac{C^N}{N! \cdot e^C}$$

donde "C" es el número medio de copias de molécula diana en solución, "N" es el número de copias en la muestra y P<sub>N</sub> es la probabilidad de detectar N copias.

**Tabla II. Probabilidad de obtener un resultado negativo por el bajo número de copias de la diana**

Número de copias (C)	% de falso negativo
1	36,7880
5	0,6738
10	0,0045

---

Los métodos de preparación de la muestra pueden contribuir de muchas formas a la fiabilidad de la detección de la diana en muestras clínicas. Si la eficiencia de recuperación de la diana de un método de preparación es baja, puede ocasionar un elevado número de falsos negativos. Hay un gran número de compuestos en las muestras clínicas que pueden inhibir los sistemas de detección al interaccionar con compuestos de la reacción enzimática. Por otro lado, si la concentración de dianas en la muestra es suficientemente elevada, la dilución de la muestra puede eliminar los inhibidores al mismo tiempo que mantiene los ácidos nucleicos a niveles a los cuales la probabilidad de alicuotar cero copias es baja.

Hasta la fecha se ha realizado muy poca investigación y hay pocos datos sobre las sustancias presentes en fluidos biológicos que pueden inhibir las enzimas utilizadas en las reacciones de amplificación. Se sabe que los pigmentos (0,8 $\mu$ M) y sus derivados metabólicos son inhibidores de las DNA polimerasas, El líquido cefalorraquídeo (LCR), la orina y los esputos pueden también contener inhibidores de la *Taq* polimerasa aunque no han sido caracterizados. Los polisacáridos ácidos, componentes de las glicoproteínas presentes en los esputos son inhibidores de las polimerasas. Muchos de los reactivos utilizados tradicionalmente en la purificación de los ácidos nucleicos, como el EDTA, el SDS, el cloruro de guanidinio son inhibidores de las enzimas de amplificación, por lo que su uso para solubilizar las membranas celulares o inactivar las nucleasas, requiere pasos adicionales de eliminación o neutralización.

Un problema adicional aparece cuando se utilizan métodos como la lisis alcalina, el hervido y el secado que pueden producir parcialmente DNAs de cadena sencilla, los cuales pueden servir más fácilmente como substratos inespecíficos para el *annealing* de sondas en condiciones no muy estrictas y, por lo tanto, disminuir la especificidad del sistema de amplificación.

Los patógenos que poseen RNA y DNA a lo largo de su ciclo vital (como el VIH) presentan una cuestión adicional si se desea detectar solamente el RNA viral. La RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) detecta tanto el DNA proviral como el RNA viral a menos que se añadan pasos de eliminación de dicho DNA proviral. Los métodos de amplificación que en teoría son capaces de utilizar solamente moldes de RNA (como la 3SR) no amplifican el DNA proviral a menos que se incluya un paso de desnaturalización en el protocolo de extracción de la muestra.

Otro punto importante en la preparación de la muestra hace referencia a la diferenciación entre microorganismos viables y no viables, ya que los métodos que amplifican los ácidos nucleicos pueden detectar microorganismos muertos, inactivos o en replicación. Esto puede ser una ventaja cuando la viabilidad del microorganismo se pierde rápidamente durante la recogida o el transporte de la muestra o cuando el microorganismo no se puede cultivar. Por otro lado, la discriminación entre microorganismos viables y no viables presenta un grave problema si los no viables permanecen en la muestra una vez que la infección ha desaparecido.