

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



TESIS

**RESPUESTA A UN PROGRAMA DE SALUD EN ADOLESCENTES CON
OBESIDAD EN BASE AL GENOTIPO Y SU RELACIÓN CON
MARCADORES METABÓLICO-INFLAMATORIOS**

POR

ZYANYA KARINA DÍAZ HIRASHI

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN INMUNOBIOLOGÍA**

OCTUBRE, 2016

**RESPUESTA A UN PROGRAMA DE SALUD EN ADOLESCENTES CON
OBESIDAD EN BASE AL GENOTIPO Y SU RELACIÓN CON
MARCADORES METABÓLICO-INFLAMATORIOS**

Comité de Tesis

Dr. José Alberto Valadez Lira

Presidente

Dra. Itza Eloisa Luna Cruz

Secretario

Dra. Cristina Rodríguez Padilla

Vocal

Dra. Diana Elia Caballero Hernández

Vocal

Dr. Juan Manuel Alcocer González

Vocal

**RESPUESTA A UN PROGRAMA DE SALUD EN ADOLESCENTES CON
OBESIDAD EN BASE AL GENOTIPO Y SU RELACIÓN CON
MARCADORES METABÓLICO-INFLAMATORIOS**

Dirección de Tesis

Dr. José Alberto Valadez Lira

Director

Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola

Director externo

Dra. Lorena Sofía Orozco Orozco

Asesor externo

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi tutor el Dr. José Alberto Valadez Lira por confiar en mí el proyecto de tesis, por impulsarme a salir adelante incluso durante los obstáculos que se presentaron en el camino y por sus enseñanzas. Agradezco a mi comité de tesis por su pronta revisión y comentarios, Al Dr. Oswaldo Ceballos por su importante aporte y participación activa. Quiero agradecer al laboratorio L-2 por los años de apoyo, diversión y aprendizaje, a mis compañeros que siempre estuvieron dispuestos a aconsejarme y ayudarme.

Agradezco a CONACYT por brindarme los medios sin los cuales se hubiera dificultado el concluir con mis estudios de maestría y dedicar el tiempo necesario a mi pasión, la investigación. Al INMEGEN, A la Dra. Lorena Orozco por aceptarme en mi estancia académica, por su hospitalidad, consejos y enseñanzas, por darme la oportunidad de conocer su trabajo. Agradezco al Dr. Humberto García por su tiempo, disponibilidad y paciencia, por compartir sus conocimientos conmigo y sobre todo por su amistad. a mis compañeros del laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades metabólicas.

Gracias a PROINNOVA-CONACYT por el financiamiento del proyecto y a la empresa TOOLS & SERVICES DE MEXICO, S.A. DE C.V. por la oportunidad de participar en el equipo. Agradezco al Dr. Fernando Ochoa y a Gabriela Garza por su guía, consejos y enseñanzas. A mis compañeros Raúl y Marco por su apoyo en la obtención de las muestras y aplicación del programa de salud. Debo agradecer a la Secundaria número 24 Guillermo prieto por brindarnos la oportunidad de trabajar con sus alumnos, por querer mejorar la salud de los adolescentes y preocuparse por buscar nuevas alternativas hacia la obesidad y sobrepeso, a la población de estudio por su participación.

Quiero expresar a mis amigos un inmenso agradecimiento, por siempre apoyarme, ayudarme a liberar mi estrés y escucharme hablar sobre mi tesis por largos periodos de tiempo. En especial quiero agradecer a Brenda Peña quien ha sido mi compañera por varios años, por su disposición a ayudarme, escucharme y aconsejarme. Por su amistad la cual fue invaluable para lograr desarrollar este trabajo. A mi mejor amiga Estefanía, gracias por tanto. GRACIAS Dios.

DEDICATORIA

Mi tesis la dedico de manera especial a mis padres Daniel Díaz y Liliana Hirashi con todo mi amor y cariño, por sus sacrificios y esfuerzos, por darme una carrera y un futuro, por siempre creer en mi capacidad y todas sus enseñanzas que me hacen ser la persona que soy ahora. Por tanto amor, por siempre tener las palabras correctas para mí, por ser mis defensores y asesores en la vida, por guiarme hacia la solución de mis problemas y hacia mi realización personal. Gracias a sus miradas de orgullo que son las que me impulsan a creer que puedo alcanzar todos mis sueños. Ser mi inspiración y mi mayor ejemplo.

A mis hermanos Daniel y Ligia quienes son una inspiración personal y que han estado a mi lado en todo momento, por el apoyo y cariño. Los amo.

A mi familia, este logro es también de ustedes que estuvieron conmigo en el camino al tanto de mis avances, siempre apoyándome y dándome palabras de aliento.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	III
ÍNDICE FIGURAS	IV
RESUMEN	VII
SUMMARY	VIII
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES.....	3
1. Obesidad como enfermedad crónica	3
2. Indicadores de Obesidad	3
2.1. Metabólicos.....	4
2.2. Inflamatorios	4
2.3. Hormonales.....	6
Leptina	7
Grelina.....	8
Insulina.....	8
3. Genética en la obesidad	9
4. Actividad Física y Obesidad.....	14
4.1. Programas de salud e intervención en actividad física.....	15
5. Genética en la actividad física.....	19
JUSTIFICACIÓN	21
HIPÓTESIS.....	22
OBJETIVO DEL TRABAJO	23
Objetivos particulares	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
Reactivos químicos y material biológico	24
Equipo Técnico	25
Diagrama experimental.....	27
Metodología	28
1. Población muestra	28
2. Programa de salud: intervención actividad física y orientación nutricional	29
3. Toma de muestra de la población	29
4. Extracción de ADN genómico de muestras de mucosa bucal	30
4.1 Validación de la extracción ADN genómico	31

5. Genotipado de las muestras	32
6. Análisis metabólicos, hormonales e inflamatorios	33
7. Análisis estadístico y de asociación.....	35
RESULTADOS	36
Obtención de muestras: genotipado	36
Determinaciones genotípicas.....	37
1. Polimorfismo <i>FTO T/A</i>	37
2. Polimorfismo <i>IL6 G/C</i>	37
3. Polimorfismo <i>LEPR G/A</i>	38
Frecuencias genotípicas de la población	39
Indicadores metabólicos e inflamatorios	42
1. Medidas antropométricas	43
2. Perfil lipídico	44
3. Marcadores metabólico-inflamatorios	46
Marcadores metabólico-inflamatorios de acuerdo al genotipo	48
1. Agrupación por genotipo <i>FTO T/A</i>	50
2. Agrupación por genotipo <i>IL6 G/C</i>	52
3. Agrupación por genotipo <i>LEPR G/A</i>	54
Para consultar los genotipos e indicadores de cada individuo de manera particular, se incluye una tabla en el Anexo 3.....	56
Análisis de asociación estadística.....	57
DISCUSIÓN	63
CONCLUSIONES	72
PERSPECTIVAS	73
BIBLIOGRAFÍA	74
RESUMEN BIBLIOGRÁFICO	80
ANEXOS.....	81
ANEXO 1 : Carta de consentimiento informado.....	81
ANEXO 2: Dictamen del Comité de Ética en Investigación, COBICS.....	83
ANEXO 3: Tabla general del genotipado, indicadores antropométricos, metabólicos e inflamatorios de la población.....	84
ANEXO 4. Ficha integrativa.....	86

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Obesidad Monogénica	13
Tabla 2. Resumen de características de estudios realizados en México para reducir la obesidad infantil.....	19
Tabla 3. Resumen de las variantes genéticas más estudiadas en relación con el rendimiento atlético	20
Tabla 4. Oligonucleótidos utilizados para la amplificación específica del gen <i>IL6</i> , <i>FTO</i> y <i>LEPR</i>	32
Tabla 5. Muestras totales utilizadas en este estudio y su agrupación de acuerdo al IMC y actividad física	36
Tabla 6. Distribución genotípica de la población estudiada para los polimorfismos <i>IL6</i> - 174 G/C, <i>FTO</i> T/A, <i>LEPR</i> G/C	40
Tabla 7. Características antropométricas y bioquímicas de la población de estudio, toma basal y toma final	43
Tabla 8. Respuesta al programa de salud del grupo experimental	49
Tabla 9. Resumen de la respuesta al programa de salud del grupo experimental	56
Tabla 10. Prueba de Epistasis entre los genes <i>LEPR</i> , <i>IL6</i> Y <i>FTO</i> de la población con obesidad y población control sin obesidad	57
Tabla 11. Prueba de equilibrio Hardy-Weinberg sobre las frecuencias de los genes <i>LEPR</i> , <i>IL6</i> Y <i>FTO</i> de la población con obesidad y población control sin obesidad	58
Tabla 12. Análisis de covarianza (ANCOVA)	61
Tabla 13. Análisis de asociación efectuado mediante la prueba de χ^2 y el coeficiente de asociación de Pearson	62

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Efecto de la dieta y la actividad física en la inflamación del tejido adiposo.....	5
Figura 2. Relaciones potenciales entre los factores endocrinos y las vías de señalización bioquímica, efectos en el consumo de alimentos	7
Figura 3. Obesidad monogénica y poligénica	10
Figura 4. Genes asociados con la obesidad poligénica, medidas antropométricas	11
Figura 5. El musculo esquelético como órgano secretor	14
Figura 6. Tipo de actividad física y frecuencia por grupo de edad	16
Figura 7. Esquema general de la metodología y esquema general del programa de salud aplicado al grupo experimental	27
Figura 8. Agrupación de la población muestra de acuerdo al IMC y actividad física	28
Figura 9. Principios del Inmunoensayo Luminex	34
Figura 10 . Gel muestra de los patrones de bandeo correspondientes a los diferentes genotipos del polimorfismo <i>FTO T/A</i> obtenidos por PCR-RFLP con <i>ScaI</i>	37
Figura 11. Gel muestra de los patrones de bandeo correspondientes a los diferentes genotipos del polimorfismo <i>IL6 -174 G/C</i> obtenidos con la técnica ARMS-PCR	38
Figura 12 . Gel muestra de los patrones de bandeo correspondientes a los diferentes genotipos del polimorfismo <i>LEPR G/A</i> obtenidos por PCR-RFLP con <i>MspI</i>	39
Figura 13. Frecuencias genotípicas de los polimorfismos <i>IL6 -174 G/C</i> , <i>FTO T/A</i> , <i>LEPR G/A</i>	41
Figura 14. Composición Corporal	44
Figura 15. Perfil Lipídico	45
Figura 16. Marcadores Metabólico-Inflamatorios	47

Figura 17. Respuesta al programa de salud del grupo experimental agrupado según genotipo <i>FTO T/A</i>	50
Figura 18. IMC, % de grasa, cuantificación de glucosa y colesterol de la toma de muestra basal y final del grupo experimental (con programa de salud) agrupados según su genotipo <i>FTO T/A</i>	51
Figura 19. Respuesta al programa de salud del grupo experimental agrupado según genotipo <i>IL6 G/C</i>	52
Figura 20. Niveles de TNF-, insulina y % de grasa de toma basal y toma final del grupo experimental (con programa de salud) agrupados según su genotipo <i>IL6 G/C</i>	53
Figura 21. Respuesta al programa de salud del grupo experimental agrupado según genotipo <i>LEPR A/G</i>	54
Figura 22. Niveles de Leptina, insulina, glucosa e IMC de toma basal y toma final del grupo experimental (con programa de salud) agrupados según su genotipo <i>LEPR G/A</i> ...	55
Figura 23. Niveles de triglicéridos (toma basal) del grupo de adolescentes con obesidad y grupo control sin obesidad agrupados según su genotipo <i>FTO T/A</i>	59
Figura 24. Niveles de triglicéridos (toma basal) del grupo de adolescentes con obesidad y grupo control sin obesidad agrupados según su genotipo <i>FTO T/A</i>	60

LISTA DE ABREVIATURAS

FTO	Gen asociado a obesidad y masa corporal
LEPR	Receptor de leptina
IL6	Interleucina 6
OCDE	Organización para la cooperación y desarrollo económicos
IMC	Índice de masa corporal
HDL	Lipoproteína de alta densidad
LDL	Lipoproteína de baja densidad
TNF	Factor de necrosis tumoral
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RFLP	Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción
ARMS	Sistema de mutación refractario a la amplificación
CDC	Centro de control y prevención de enfermedades
CHR	Cromosoma

RESUMEN

Introducción. La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más importante, es una enfermedad crónica caracterizada por el almacenamiento excesivo de lípidos en el tejido adiposo lo que conduce a un estatus de inflamación persistente y alteraciones metabólicas que predispone a la generación de otras enfermedades crónicas degenerativas. Estudios recientes han propuesto a la actividad física como una terapia anti-inflamatoria que puede ser utilizada en el caso de enfermedades en donde se presenta una inflamación crónica de bajo grado. Este estudio pretende determinar el efecto de los genes *FTO*, *LEPR* e *IL6*, sobre los niveles de marcadores antropométricos, metabólicos e inflamatorios en respuesta a un programa de salud en una población con obesidad.

Material y métodos. Este estudio constó de un grupo experimental: adolescentes con obesidad el cual fue sometido a un programa de salud y tres grupos control sin programa de salud para un total de 79 individuos. El programa de salud consistió en una intervención de actividad física y orientación nutricional con duración de 14 semanas. Se obtuvieron muestras de suero y epitelio bucal.

Resultados. El grupo de obesidad presentó una frecuencia del genotipo *IL6 CC* de 2.94%, a su vez, los individuos con este genotipo incrementaron sus niveles de TNF- α e insulina en respuesta al programa de salud. La frecuencia del genotipo de riesgo *FTO TA* fue de 40.9% en el grupo de obesidad comparado con 23.81% en el grupo control sano. Las personas con el genotipo *FTO TA* mantuvieron o aumentaron su IMC en respuesta al programa de salud comparado con el grupo con el genotipo *FTO TT* en el cual se observó una disminución en IMC. El genotipo favorable *LEPR AA* mostró una mejora en respuesta al programa de salud, disminuyendo su IMC, insulina y glucosa. Los adolescentes con obesidad portadores del alelo de riesgo *FTO A* mostraron una asociación significativa con mayores niveles de triglicéridos en plasma, comparado con los adolescentes sin obesidad. Se encontraron diferencias significativas en la respuesta al programa de salud de acuerdo a los distintos genotipos. Mediante el uso de validaciones metabólicas, inflamatorias y genéticas es posible identificar la asociación relativa genotipo-fenotipo en respuesta a un programa de salud.

Palabras clave. Obesidad, actividad física, genotipo *FTO*, *LEPR* e *IL6*, indicadores metabólicos inflamatorios y hormonales.

SUMMARY

Introduction. Childhood obesity is one of the most important public health issues worldwide. It is considered as a chronic disease characterized by excessive lipid storage in the adipose tissue leading to a status of persistent inflammation, accompanied by metabolic alterations that predispose to other major chronic degenerative diseases. Recent studies have proposed physical activity as an anti-inflammatory therapy that can be used for diseases which present low grade inflammation, such as obesity. The aim of this study was determine the effect of the *FTO*, *LEPR* and *IL6* genes on anthropometric, metabolic and inflammatory markers in response to a health intervention program. **Methodology.** This study consisted of an experimental group: obese teenagers who underwent a health program and three control groups without health program, leading for a total of 79 individuals. The health program consisted of an intervention of physical activity and nutritional counseling with a duration of 14 weeks. Serum samples and buccal swabs of were obtained. **Results.** The obese group presented a frequency of *IL6 CC* 2.94% genotype which has been previously identified as a risk marker of obesity, in turn, subjects with this genotype increased TNF and insulin levels in response to the health program. The frequency of the risk genotype *FTO TA* was 40.9% in the obese group in contrast with 23.81% in the lean control group. Subjects with the *FTO TA* genotype maintained or increased their BMI in response to the health program compared with the group *FTO TT* in which a decrease in BMI was observed. Individuals with the favorable genotype *LEPR AA* showed an improvement in response to the program by reducing their BMI, insulin and glucose levels. Obese teenagers carriers of *FTO* risk allele *A* showed a significant association with increased levels of plasma triglycerides compared with lean teenagers. Significant differences were found in response to the health program according to the genotypes. By using metabolic, inflammatory and genetic validations it is possible to identify the genotype-phenotype association in response to a health program.

Keywords. Obesity, physical activity, *FTO*, *LEPR*, *IL6* genotype, inflammatory and metabolic markers.

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública mundial más importantes. Es considerada como una enfermedad crónica, caracterizada por el almacenamiento en exceso de lípidos en el tejido adiposo del organismo, acompañada de alteraciones metabólicas, que a su vez predispone a la generación de otras enfermedades crónicas degenerativas como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias y enfermedades cardiovasculares, que son las principales causas de internamiento, ingreso y egreso hospitalarios y muerte (Secretaría de salud (CAUSES) 2012).

Si bien el sobrepeso y la obesidad eran considerados un problema propio de los países con ingresos altos, actualmente la incidencia de ambos trastornos está aumentando en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos. En los países en desarrollo con economías emergentes, como es el caso de Latinoamérica, el incremento porcentual del sobrepeso y la obesidad en los niños ha sido un 30% superior al de los países desarrollados. En 2013, más de 42 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso, en 2014 el 39% de la población adulta mundial tenía un problema de sobrepeso de los cuales, más de 600 millones eran obesos (OMS, 2014).

En México dos de cada tres mexicanos tienen sobrepeso, lo más preocupante es que México es el país número 1 del mundo en obesidad infantil con 4.5 millones de niños presentando esta enfermedad (OCDE). La Secretaría de Salud informó que de enero a noviembre del 2013 se registraron 35 mil 157 nuevos casos de obesidad entre niños de 1 a 14 años y 15 mil 626 nuevos casos entre jóvenes de 15 a 19 años. Se estima que para el año 2018 los niños de México tendrán los índices más altos de obesidad a nivel mundial y aproximadamente entre el 30 y 35 % de la población infantil menor de dos años padecerá problemas de sobrepeso (Santos-Preciado 2008).

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas. En el mundo, se ha producido un aumento en la ingesta de alimentos hipercalóricos que son ricos en grasa, sal y azúcares pero pobres en vitaminas, minerales y otros micronutrientes, y un descenso en la actividad física como

resultado de la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de trabajo, de los nuevos modos de desplazamiento y de una creciente urbanización (OMS, 2014).

Sin embargo esta enfermedad es en gran parte prevenible. En el plano individual, las personas pueden: limitar la ingesta energética, aumentar el consumo de frutas y verduras, y realizar una actividad física periódica. La responsabilidad individual solamente puede tener efecto cuando las personas tienen acceso a un modo de vida saludable. Por consiguiente, el plano social es importante para ayudar en el cumplimiento de las recomendaciones mencionadas y lograr que la actividad física periódica sea económicamente asequible y accesible para todos.

En estudios recientes se han identificado genes claves del metabolismo, inflamación y rendimiento deportivo que pudieran influir en la predisposición al desarrollo de obesidad o una mayor capacidad individual mejorada para responder de manera más eficiente a los beneficios de la actividad física.

Por lo tanto en nuestra investigación se pretende determinar la asociación de polimorfismos en los indicadores metabólicos, hormonales e inflamatorios en respuesta a un programa de salud con intervención de actividad física y orientación nutricional implementado en una población de riesgo la cual presenta niveles altos de IMC, esto con la finalidad de evaluar si estas posibles asociaciones genotipo-fenotipo pudieran ser utilizadas para el desarrollo de terapias personalizadas dirigidas de acuerdo a las características de respuesta individuales, considerando múltiples factores biológico-sociales para así disminuir la incidencia y mejorar el perfil de aquellas personas que padecen enfermedades crónicas inflamatorias.

ANTECEDENTES

1. Obesidad como enfermedad crónica

La obesidad es el sello principal del síndrome metabólico el cual representa un conjunto de desórdenes que predisponen al desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas. El aumento de lípidos en tejido adiposo es una consecuencia del estilo de vida sedentario y el incremento en el consumo energético, este aumento es asociado con una respuesta inflamatoria generalizada en los compartimientos viscerales lo que lleva a una disfunción del tejido adiposo. La infiltración de células del sistema inmune induce un incremento local y sistémico de citocinas pro-inflamatorias y adipocinas lo que promueve un vínculo a la patogénesis de la resistencia a insulina (Gleeson *et al.*, 2011).

2. Indicadores de Obesidad

El tejido adiposo secreta alrededor de 75 proteínas inflamatorias que con el incremento en obesidad afectan el perfil metabólico del tejido adiposo. Estos cambios conllevan a un ambiente pro-inflamatorio y metabólico insano lo que en altos niveles podría significar el aumento de estas proteínas en circulación teniendo como consecuencia una inflamación sistémica. La localización del tejido adiposo tiene un papel relevante en el metabolismo, evidencia creciente demuestra que la fuente principal de citocinas pro-inflamatorias es el sitio visceral lo que refuerza el vínculo que existe entre la obesidad central y las enfermedades cardio-metabólicas. La consecuencia adversa de esta localización puede deberse a la localización anatómica del tejido adiposo visceral el cual directamente expone al hígado a una continua abundancia de ácidos grasos y adipocinas pro-inflamatorias (Nimmo *et al.*, 2013).

2.1. Metabólicos

La principal dislipidemia que se observa en la obesidad está caracterizada por el incremento de triglicéridos, una disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y una composición anormal de las lipoproteínas de baja densidad LDL-C (McCrimdley, 2006). Los niveles elevados de LDL-C y los niveles bajos de HDL-C han sido reconocidos como un factor importante de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. El incremento de HDL se ha propuesto como un cardioprotector independientemente de los niveles de LDL y triglicéridos.

La dislipidemia es un predictor valioso del desarrollo de enfermedades cardiovasculares comparadas con otras manifestaciones en obesidad. Durante el estado de obesidad las partículas de las HDL-C pueden modificarse para generar HDL-C disfuncional. La disminución de HDL que se caracteriza en la obesidad es de gran importancia, sin embargo los mecanismos exactos de esta alteración no han sido completamente elucidados.

Las HDL juegan un rol crítico en la homeostasis del colesterol, media la transferencia de colesterol de los tejidos hepáticos al hígado. Este proceso de transporte de colesterol en reversa es el efecto central de las HDL. Estas moléculas están asociadas con el grado y la distribución de la obesidad, mostrando una relación directa entre la masa corporal y HDL (Wang y Peng, 2011).

2.2. Inflamatorios

La obesidad es una enfermedad inflamatoria, la investigación del inmuno-metabolismo de la obesidad es un campo relativamente nuevo, mostrando resultados revolucionarios que rompen con la idea de que esta enfermedad se trata solo de la acumulación de grasa dentro de las células adiposas debido a la sobre nutrición y falta de actividad física. Ciertamente, la transición de un estado de salud delgado a un tejido adiposo de obesidad parece

provocar una pérdida de regulación inmunológica la cual es acompañada de la liberación de citocinas afectando la homeostasis corporal.

La acumulación de grasa corporal particularmente en el abdomen, hígado y músculos esta asociada con el incremento a la predisposición de enfermedades crónico degenerativas. El tejido adiposo de pacientes con obesidad es caracterizado por la creciente infiltración de células inmunocompetentes que en conjunto con adipocitos hipertróficos contribuyen al perfil pro-inflamatorio del tejido graso. Los factores secretados incluyen citocinas pro-inflamatorias y pro-trombogénicas las cuales promueven la aterogénesis y contribuyen al desarrollo de la resistencia a insulina, hipertensión arterial y aterosclerosis (Trachta *et al.*, 2014) (Figura 1).

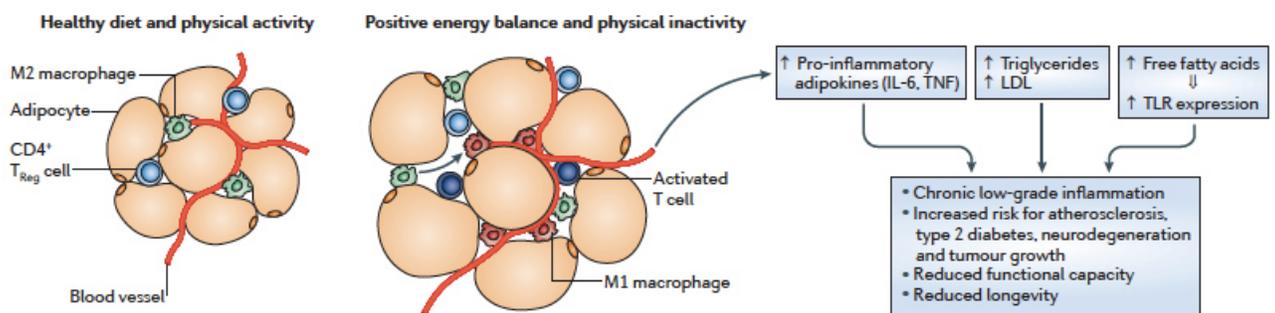


Figura 1. Efecto de la dieta y la actividad física en la inflamación del tejido adiposo. Tomado de Gleeson *et al.*, 2011.

En particular, las primeras observaciones de Hotamisligil *et al.*, en 1993 demostraron que la principal citocina inflamatoria presente en el tejido adiposo de ratones obesos era el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). La importancia de este hallazgo fue corroborada después por el mismo grupo quienes demostraron que los ratones deficientes de TNF- α estaban protegidos de la resistencia a insulina asociada con obesidad. La expresión de esta citocina esta positivamente correlacionada con el grado de obesidad y nivel de hiperinsulinemia y negativamente correlacionado con la actividad de la lipoproteína lipasa del tejido adiposo humano. El TNF- α es un mediador predominante de la inflamación y la resistencia a insulina, por lo tanto, un controlador del trastorno metabólico en la

obesidad. Se ha propuesto que esta citocina causa resistencia a insulina mediante el incremento de liberación de ácidos grasos libres en el tejido adiposo, además del incremento en la incorporación de ácidos grasos al diacilglicerol. El TNF- α puede a su vez afectar negativamente el perfil lipídico mediante el incremento de la producción de ácidos grasos y triglicéridos hepáticos, disminuyendo la actividad de lipoproteína lipasa en el endotelio lo que potencia el aumento de triglicéridos, la reducción de lipoproteína de alta densidad HDL y el aumento de la lipoproteína de baja densidad LDL (Fabiana *et al.*, 2014).

Por otra parte, entre otras citocinas pro-inflamatorias esta la IL-6, desde su observación en el tejido adiposo, la IL-6 ha sido asociada como la protagonista de las alteraciones de la regulación inmune en el tejido adiposo de las personas con obesidad. Los sujetos con esta enfermedad presentan niveles elevados de esta citocina en plasma cuando se comparan con sujetos delgados. Adicionalmente, cuando hay una pérdida de peso corporal, los niveles de IL-6 disminuyen. Los niveles plasmáticos de IL-6 pudieran reflejar el grado de adiposidad en lugar de una sensibilidad a insulina (Martin Pal *et al.*, 2014).

Dado el rol prominente de IL-6 en la diferenciación de células inmunes, se ha encontrado que esta citocina tiene una participación muy importante en el proceso de polarización pro-inflamatoria del tejido adiposo lo que conlleva en última instancia a la resistencia a insulina. Sin embargo, la información disponible en este tema es contradictoria.

2.3. Hormonales

El aumento en la prevalencia de obesidad en el mundo ha intensificado la investigación para entender mejor este fenómeno. Uno de los enfoques principales de estas investigaciones es la contribución de la ingesta excesiva de alimentos el cual puede producir un balance energético positivo y resultar en una ganancia de peso. Los mecanismos homeostáticos involucrados en promover e inhibir la saciedad han sido estudiados, incluidos aquellos relacionados con las hormonas intestinales por ejemplo; grelina, colecistocinina, insulina y leptina y a su vez la actividad neuronal que provoca

dicha actividad. Adicionalmente, de acuerdo a las investigaciones relacionadas con la alimentación basada en el gusto en vez de necesidad energética, ésta afecta los mecanismos neuronales relacionados con la satisfacción y quizá esto ocasiona que este comportamiento continúe (Murray *et al.*, 2014).

Los factores endocrinos tienen un rol importante en la señalización relacionada con el apetito. En la Figura 2 se puede observar como algunos factores endocrinos interactúan con el sistema de recompensa en el cerebro y la relación potencial con la alteración del peso corporal y la satisfacción derivada del consumo alimenticio.

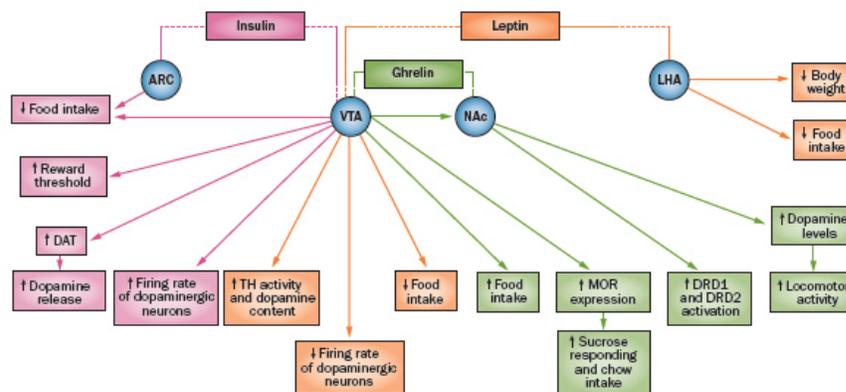


Figura 2. Relaciones potenciales entre los factores endocrinos y las vías de señalización bioquímica, efectos en el consumo de alimentos. Tomado de Murray *et al.*, 2014

Leptina

El mecanismo homeostático de la leptina está bien documentado pero poco se conoce acerca de su conexión con el sistema de recompensa. Los receptores de leptina son encontrados en neuronas dopaminérgicas. La administración de leptina se asocia con una reducción en el consumo de alimento vía mecanismos homeostáticos y de satisfacción. La evidencia indica que la leptina actúa primeramente en el área tegmental ventral (VTA) y el área hipotalámica lateral (LHA) para disminuir la ingesta de alimentos. En el VTA, la leptina modula la actividad dopaminérgica reduciendo el número de este tipo de neuronas y alterando las actividades metabólicas asociadas a la dopamina. En la LHA la leptina actúa en las neuronas que expresan los receptores de leptina. Los cuales alteran la

actividad de varios metabolitos dopaminérgicos (Fig. 2). El rol preciso de esta hormona no es claro y muchas de las investigaciones son contradictorias, sin embargo la resistencia a leptina parece alterar la función normal del proceso homeostático y de satisfacción en regiones cerebrales involucradas en el consumo de alimentos, en personas con obesidad los valores de leptina son altos, sin embargo los mecanismo de señalización de esta hormona están alterados, lo que genera resistencia (Morton *et al.*, 2009).

La leptina ha sido identificada como un regulador del balance energético y a su vez como un mediador de la función inmune. La leptina tiene una potente acción pro-inflamatoria influenciando tanto el sistema inmune innato como el adaptativo, los altos niveles observados en obesidad contribuyen a una persistencia de inflamación sistémica (Iikuni *et al.*, 2008).

Grelina

Es la única hormona intestinal orexigénica que aumenta o estimula el apetito, es secretada por el estómago y activa neuronas que secretan moléculas relacionadas a incrementar la ingesta de alimentos y el fomento de ganancia de peso. Esta hormona parece potenciar el valor de satisfacción en la comida actuando vía el VTA para liberar acetilcolina, afectando los receptores opioides involucrados en la señal de recompensa de los alimentos. Hay una comunicación constante entre la grelina y la leptina, ya que una se asocia con el consumo de alimento y la otra con la saciedad, respectivamente. Sin embargo en personas con obesidad se han encontrado valores de grelina bajos probablemente a debido a los niveles de insulina (Murray *et al.*, 2014).

Insulina

La insulina exhibe una gama amplia de efectos en funciones cerebrales, al igual que las hormonas descritas anteriormente, participando en mecanismos homeostáticos y de satisfacción. Como en la leptina, los receptores de insulina se han encontrado en neuronas dopaminérgicas en el VTA, lo cual indica un rol potencial en el sistema de recompensa, sin embargo el mecanismo exacto no se conoce. El aumento en las concentraciones de insulina se ha asociado con una reducción en la activación de varias áreas cerebrales

bilaterales, en respuesta a imágenes de comida (Kroemer *et al.*, 2013). Esta evidencia indica una disminución hacia las señales de comida lo cual puede ayudar a contrarrestar la ingesta de alimento o la sensación de urgencia del consumo. La insulina parece actuar suprimiendo la ingesta de alimentos.

En estudios realizados por Pinhas-Hamiel *et al.*, en el 2007 mostraron que los niveles de insulina en niños con obesidad fueron mayores con la edad y la maduración en la pubertad, aunque el grado de obesidad no cambió, reflejando el incremento de la resistencia a insulina con la edad. La hiperinsulinemia es uno de los factores claves para el síndrome metabólico y puede estar asociado con los niveles de triglicéridos y bajo HDL en las personas con esta enfermedad.

3. Genética en la obesidad

El creciente incremento de obesidad se ha asociado a múltiples factores causales, principalmente al incremento en la ingesta de alimentos hipercalóricos combinado con una disminución de actividad física, sin embargo, se ha observado una amplia variación en el nivel de susceptibilidad entre los individuos o comunidades expuestos a los mismos factores de riesgo ambientales. Esta observación sugiere que las diferencias genéticas tienen un rol considerable en la variación individual del peso corporal y la susceptibilidad a la obesidad. Estas asociaciones genéticas fueron después apoyadas por estudios en gemelos y familias en donde se estimó que la corpulencia y adiposidad tenía una heredabilidad de 40% y 70%. Esta heredabilidad es también modulada por los factores ambientales (El-Sayed Moustafa & Froguel, 2013). En la Figura 3 se muestra la interacción genes-ambiente, mutación monogénica (1 gen, 1 enfermedad) y poligénica (combinación individual e interacción con factores ambientales).

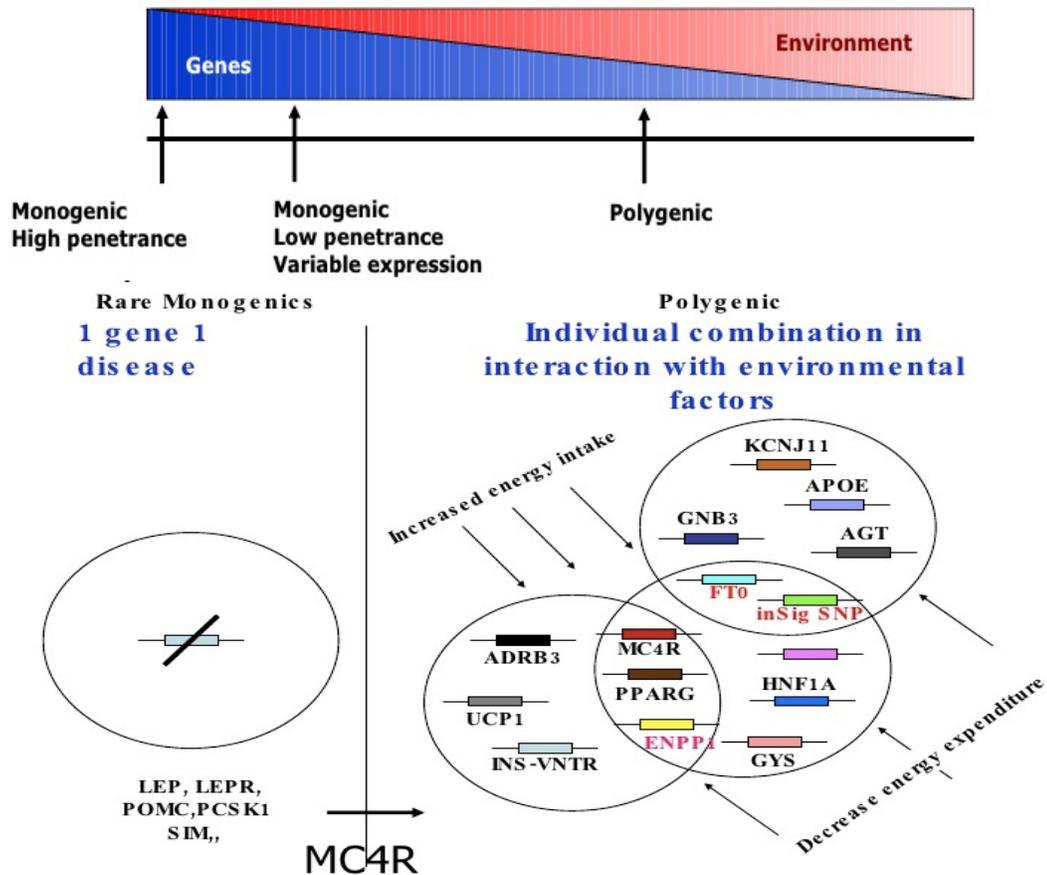


Figura 3. Obesidad monogénica y poligénica. Tomada de Genetics of Obesity, Karine Clément 2010.

Los avances analíticos y tecnológicos han hecho posible la detección de más de 20 locis relacionados con la susceptibilidad a obesidad poligénica (Figura 4). Estos sitios contienen genes que se ha sugerido participan en la regulación de la ingesta de alimentos a través de la acción del sistema nervioso central y la función de los adipocitos. Aunque la proporción de heredabilidad de estos genes sea baja, la detección abre la pauta para entender mejor la etiología de la obesidad. La siguiente Figura 4 muestra los genes que han sido asociados a la obesidad con influencia poligénica, ya que el fenotipo es debido a la integración de múltiples mutaciones.

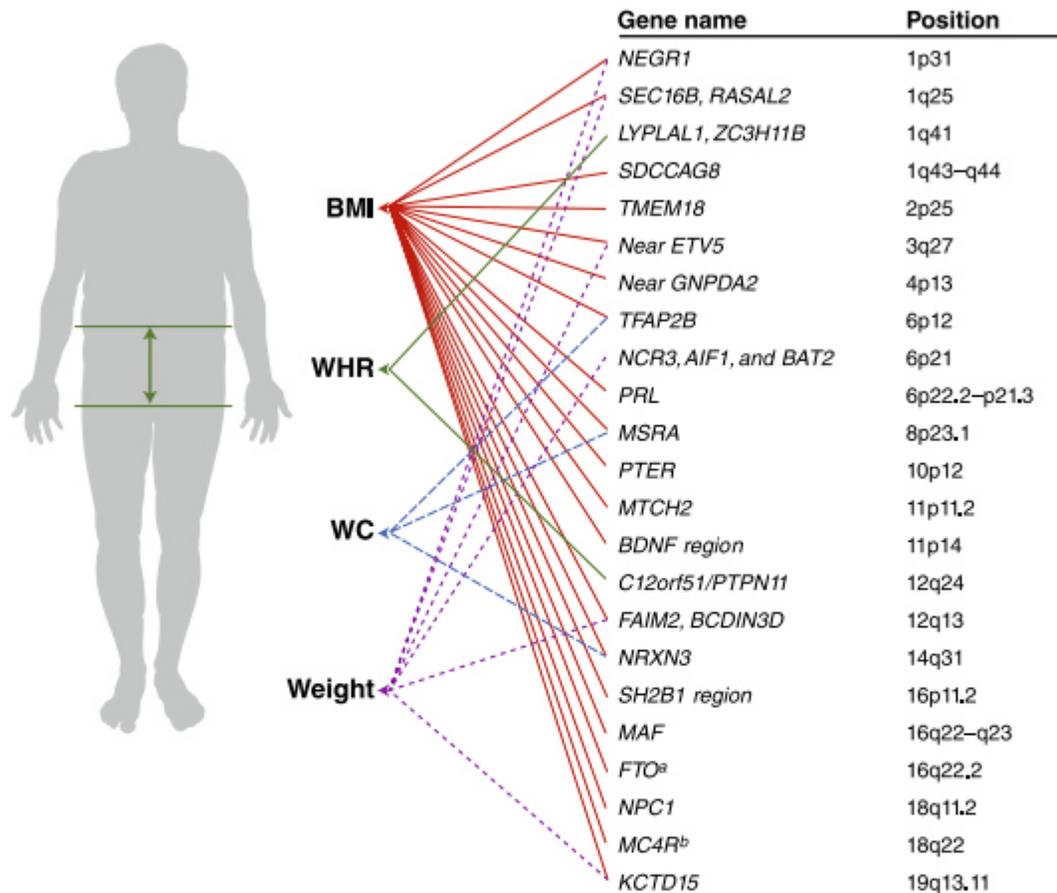


Figura 4. Genes asociados con la obesidad poligénica, medidas antropométricas. BMI: índice de peso corporal, WHR: Relación circunferencia cintura cadera WC: Circunferencia de la cintura. Tomado de Herrera y Lindgren 2010.

El primer descubrimiento importante en el tema de adiposidad se dio en un estudio de asociación de genoma completo (GWAS), donde se identificó la fuerte asociación del gen *FTO* con el índice de masa corporal (IMC) y obesidad. El gen *FTO* tiene un rol potencial en la desmetilación de los ácidos nucleicos y es altamente expresado en partes del cerebro que gobiernan el balance energético y la ingesta de alimentos (Frayling *et al.*, 2007). El mayor signo de asociación con el IMC fue un clúster de SNPs en el primer intrón de *FTO*, siendo el SNP rs9939609 el que presentaba la tasa más alta. En el estudio de Frayling *et al.*, en el 2007 se detectó que el 16% de los adultos que eran homocigotos para el alelo de riesgo *A* pesaban cerca de 3kg más y tenían 1.67 veces más probabilidad de desarrollar obesidad comparado con los que no presentaban este alelo de riesgo. Dina *et al.*, en el

mismo año detectaron otro SNP dentro del primer intrón de *FTO*, SNP rs1121980, el cual se asociaba significativamente con obesidad severa en adultos. Estudios posteriores en distintas poblaciones identificaron variantes comunes del gen *FTO* las cuales se asocian fuertemente no solo con obesidad severa en adultos sino también con niños, con el IMC, la circunferencia de las caderas y el peso total (Lorraine Tung *et al.*, 2014).

En un estudio de meta análisis realizado en el año 2011 se determinó la influencia de la actividad física sobre la presencia de alguno de los alelos de riesgo del gen *FTO*, en el estudio se consideraron 218,166 muestras de adultos y 19,268 niños, los resultados mostraron que la asociación del alelo de riesgo de *FTO* se atenuaba en un 27% con actividad física en adultos, lo que destaca la importancia de la actividad física en aquellos individuos genéticamente predispuestos a obesidad (Kilpelainen *et al.*, 2011).

En México el gen *FTO* se ha asociado con el IMC y la circunferencia de cintura tanto en adultos como en adolescentes. En un estudio conformado por 788 mexicanos se comparó la expresión del gen *FTO* en tejido adiposo de adultos sanos y con obesidad, se encontró una asociación significativa de los polimorfismos rs9939609, rs1421085, y rs17817449 con obesidad, en particular obesidad de tipo 3, así como, una mayor expresión de este gen en los individuos acarreadores de los alelos de riesgo (Villalobos *et al.*, 2008). Otro estudio realizado por Margarita Terán *et al.*, en el 2013 fue el primer estudio de asociación de este gen en adultos jóvenes de México. Se encontró que los individuos homocigotos para el alelo de riesgo *A* tenían más peso y mayor circunferencia de cintura que aquellos que presentaban el alelo *G*.

Los genes de leptina (*LEP*) y del receptor de leptina (*LEPR*) han sido estudiados para encontrar variantes genéticas potencialmente relacionadas a la patología de obesidad. Sahin *et al.*, en el 2013 identificaron un SNP, consistiendo de un cambio de *G* por *A* en el nucleótido -2548A río arriba del codón de inicio *ATG*, este polimorfismo ha sido asociado a un incremento en la secreción de leptina por los adipocitos. Por otra parte, el grupo de Dallal *et al.*, en el mismo año asociaron un cambio de *A* por *G* en el exón 6 del gen *LEPR* con una disminución en el IMC, niveles mayores de leptina y algunos tipos de cáncer. Hay pocos estudios que asocian el estatus de obesidad con los polimorfismos *LEP* G-2548A y

LEPR Gln223Arg, además de que estos han mostrado una alta variación de acuerdo al grupo étnico.

La obesidad de influencia monogénica se desarrolla debido a la presencia de una mutación en genes involucrados principalmente en el metabolismo energético, generando un desequilibrio hormonal lo que resulta en un incremento en la ingesta y disminución de la saciedad. Estas mutaciones se caracterizan por ser una mutación con sentido, afectando el producto del gen, su estructura o función. Los individuos con obesidad de influencia monogénica por lo regular tienen obesidad mayor al tipo III desde muy temprana edad, además de que no responden a las terapias convencionales y la heredabilidad es muy alta. En la siguiente tabla se muestran los principales genes involucrados.

Tabla 1. Obesidad Monogénica

Locus	Proteína	Función Fisiológica
<i>LEP</i>	Leptina (LEP)	Producida por los adipocitos y regula la ingesta
<i>LEPR</i>	Receptor de Leptina en el hipotálamo (LEPR)	Se une a leptina y activa la síntesis de pro-opiomelancortina (POMC)
<i>POMC</i>	Pro-opiomelancortina (POMC)	Proteína precursora estimulante α -melanocito (α -MSH)
<i>PC1</i>	Prohormona convertasa 1 (PC 1)	Cataliza el corte post traduccional de POMC a α -MSH
<i>MC4R</i>	Receptor de melancortina 4 (MC4R)	Une a MC4R al receptor α -MSH, expresado en el hipotálamo para la activación de señales anorexigénicas.

La obesidad menor al tipo II es la más común y la que afecta mayormente a nuestro país, este tipo de obesidad es de carácter poligénico por lo que en este estudio los análisis se enfocarán a determinar asociaciones entre estos polimorfismos.

4. Actividad Física y Obesidad

La inactividad está relacionada con una acumulación de tejido adiposo, infiltración de células inmunológicas, liberación de adipocinas y por lo tanto una inflamación sistémica de bajo grado. La práctica regular de ejercicio impide la acumulación de tejido adiposo por lo cual incrementa el consumo de energía, mejora el perfil lipídico de la sangre y por lo tanto disminuye la probabilidad de desarrollar enfermedades crónicas y mejora la calidad de vida de las personas.

Además de esto, el músculo esquelético produce y secreta moléculas en respuesta a la contracción, que se denominan miocinas, las cuales tienen efectos locales y sistémicos. En la Figura 5 se puede apreciar la actividad de estas miocinas, principalmente el rol de la IL-6 en la coordinación de estos efectos benéficos adjudicados a la práctica de actividad física. La contracción muscular aumenta la lipólisis en el tejido adiposo, disminuye la grasa visceral, aumenta la sensibilidad a la insulina, en general disminuye el fenotipo inflamatorio, lo cual significaría una mejora en el estado de salud de personas con enfermedades crónico degenerativas como la obesidad (Benatti & Pedersen, 2014).

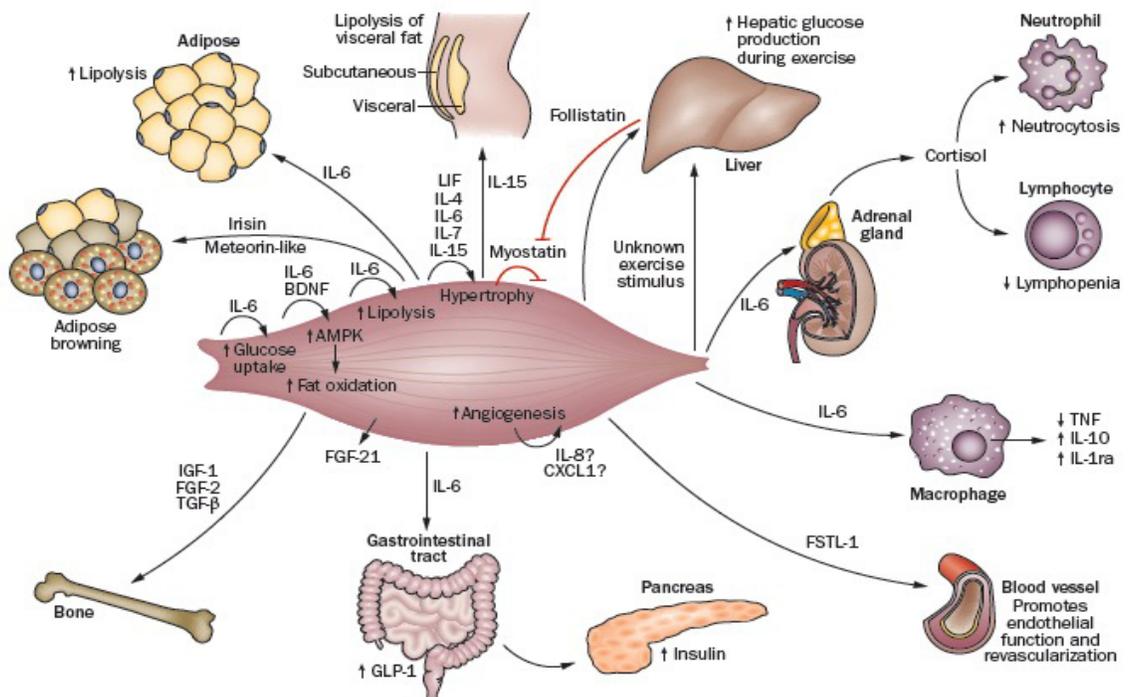


Figura 5. El músculo esquelético como órgano secretor. Tomada de Benatti & Pedersen, 2014.

Los estudios recientes de los efectos anti-inflamatorios del ejercicio se han enfocado en 3 posibles mecanismos, la reducción de grasa visceral, el incremento en la producción y liberación de miocinas anti-inflamatorias por parte del músculo esquelético y la reducción de la expresión de receptores TLRs en los monocitos y macrófagos. A su vez, se ha visto que hay un aumento en la secreción de las hormonas adrenales como cortisol, que es un potente anti-inflamatorio. La hormona irisina es liberada a la circulación después del ejercicio y provoca la conversión de los adipocitos blancos a pardos, lo cual muestra la interacción entre el músculo esquelético y el tejido adiposo (Gleeson *et al.*, 2011).

La IL-6 derivada del músculo esquelético es la más estudiada, responde de manera proporcional a la duración e intensidad de la actividad física, esta miocina coordina los efectos anti-inflamatorios del ejercicio (Figura 5). En reposo, los niveles de IL-6 son mínimos en el músculo esquelético, en una actividad física aguda los niveles en circulación aumentan hasta 100 veces (Nimmo *et al.*, 2013).

4.1. Programas de salud e intervención en actividad física

La estrategia nacional por parte de la Secretaría de Salud se basa en mejorar los niveles de bienestar de la población y contribuir a la sustentabilidad del desarrollo nacional al desacelerar el incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los mexicanos, a fin de revertir la epidemia de las enfermedades no transmisibles, particularmente la diabetes mellitus tipo 2, a través de intervenciones de salud pública, un modelo integral de atención médica y políticas públicas intersectoriales. Algunas de las acciones tomadas son (Secretaría de Salud, 2013):

- Campaña de comunicación social “ Chécate, mídete, muévete”
- Campañas para responsabilizar a los padres sobre la alimentación de sus hijos
- Programa “Alimentación y actividad física”
- Actualización de criterios nutrimentales para expendio y distribución de alimentos y bebidas en escuelas del Sistema Educativo Nacional.
- Elaboración de material educativo sobre alimentación correcta, activación física y consumo de agua
- Unidades móviles de promoción de la Salud

- Alianzas con sectores privados y asociaciones civiles

A nivel del estado de Nuevo León la Encuesta Estatal de Salud y Nutrición 2011-2012, evidenció que un gran porcentaje de los ciudadanos no realiza actividad física vigorosa y moderada durante la semana (de 39.7% a 74.1%) en los diferentes grupos de edad lo que se puede apreciar a continuación en la Figura 6.

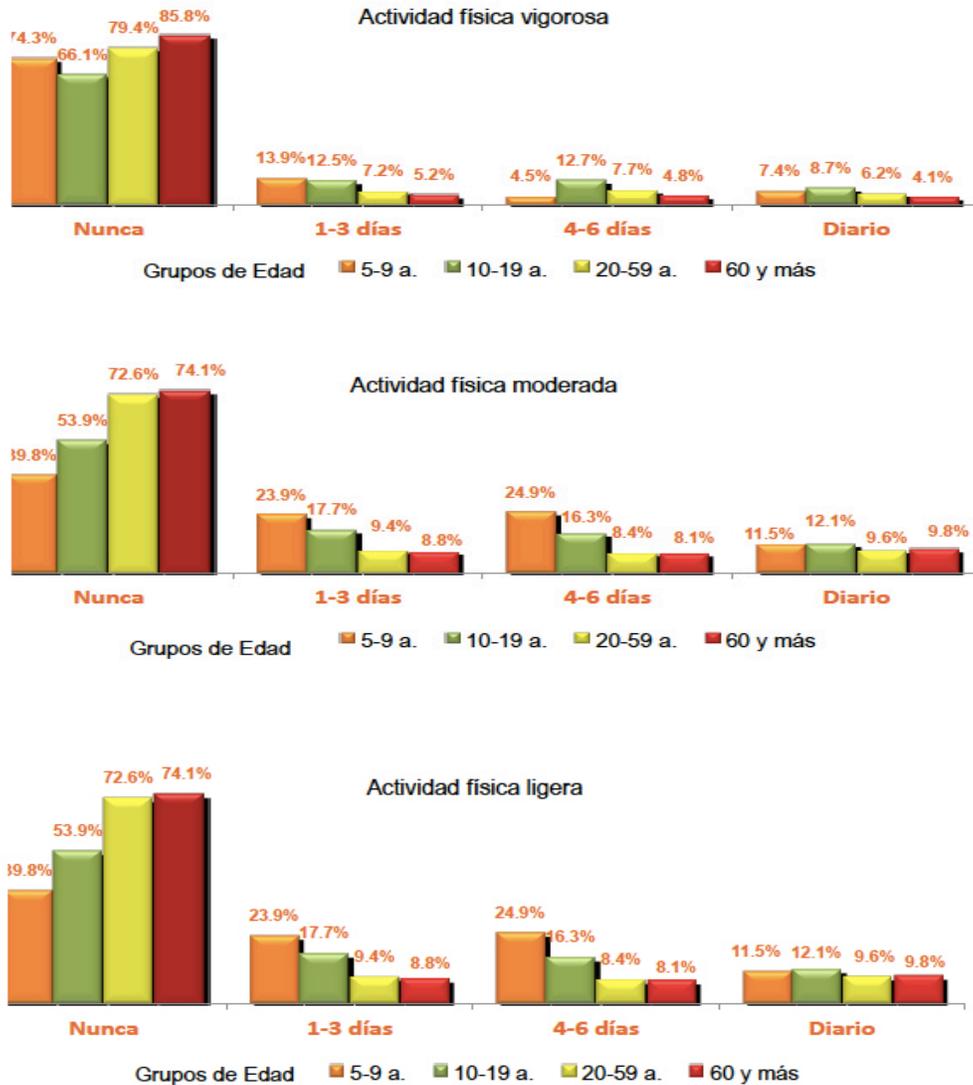


Figura 6. Tipo de actividad física y frecuencia por grupo de edad. Fuente: EESN-NL 2011/2012

Ocupados en atender las necesidades y problemas que aquejan a los nuevoleonenses, las autoridades se han dado a la tarea, de integrar diversos programas estatales para detener este grave problema de salud pública, descritos en la estrategia estatal para la prevención y el control del sobrepeso, la obesidad y la diabetes (Secretaría de salud N.L. 2014), entre los que destacan:

- Programa de Alimentación Saludable y Activación Física para la prevención del Sobrepeso y la Obesidad (PASOS) cuyos objetivos son:
 - Impulsar el compromiso colaborativo y de participación entre el sector gubernamental, salud, educativo, social, empresarial y legislativo.
 - Mejorar la oferta y el acceso de alimentos saludables, así como los hábitos de selección, preparación y consumo alimentario, para incidir en un estado de nutrición óptima de la población.
 - Lograr que en todo Nuevo León se cuente con espacios y entornos saludables que favorezcan la alimentación adecuada y la actividad física de la población.
 - Contar con un marco jurídico que dé sustentabilidad y permanencia a los elementos del Acuerdo Estatal para la Alimentación Saludable y la Actividad Física.
 - Evaluar el impacto de las acciones estratégicas a partir de un diagnóstico situacional realizado en la Encuesta Estatal de Salud y Nutrición cada cinco años.
- Programa Salud para Aprender (SPA) el cual es un programa coordinado por la Secretaría de Salud y de Educación del Estado de Nuevo León y en el que participan otras dependencias como DIF, la Secretaría de Desarrollo Social de Nuevo León y la Universidad Autónoma de Nuevo León. El programa tiene un énfasis importante en lo relativo a la promoción de la alimentación saludable y la actividad física en niños y jóvenes de educación básica, como un medio fundamental para prevenir el sobrepeso, la obesidad y la diabetes. SPA se apoya en una estrategia de coordinación interinstitucional y una alta participación social, generando alianzas estratégicas con la industria de alimentos y bebidas y alta coordinación con las sociedades de padres de familia

- Programa Vibra Nuevo León el cual es una iniciativa interinstitucional e intersectorial, apoyada por el gobierno y sociedad, con la finalidad de contar con comunidades activas y estilos de vida más saludables en la población de Nuevo León. La meta a largo plazo de este programa es aumentar la actividad física en cerca del 20% en un periodo de 10 años, contando con estrategias como:
 - Colaboración con medios de comunicación
 - Actividades y eventos masivos
 - Mensajes claros y fáciles de entender y recordar

Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado que la práctica regular del ejercicio es uno de los principales factores que previenen la obesidad, la diabetes tipo 2 y las complicaciones cardiovasculares. Un solo estímulo de ejercicio agudo es acompañado de una respuesta corta pro-inflamatoria, la práctica del ejercicio regular evoca un efecto anti-inflamatorio a largo plazo.

Muchas intervenciones fallan en impactar de manera positiva la composición corporal debido posiblemente a una dosis insuficiente de ejercicio, Wanderley *et al.*, en el 2013 analizaron a 50 participantes adultos mayores, los cuales fueron sometidos a programas de ejercicio aeróbico y de resistencia, el cual arrojó evidencia de los beneficios de ambos tipos de actividad en la reducción de grasa corporal. Por otra parte Trachta *et al.*, (2014) realizó una intervención de 3 meses de duración en mujeres con obesidad e hipertensión, que consistía en ejercicio aeróbico de 30 minutos 3 veces a la semana. Después de este tiempo se observó un decremento en la inflamación sistémica con una menor influencia en la presión arterial y la función endocrina de la grasa subcutánea. El hallazgo más importante del estudio fue que 3 meses de ejercicio aeróbico regular disminuyen el peso y grasa corporal, sin tener un efecto mayor en los niveles lipídicos en circulación.

Wood *et al.*, (1991) en su estudio de 1 año en 84 hombres sedentarios con sobrepeso observaron que el ejercicio moderado incrementa HDL total por kilogramo de peso en comparación con la aplicación de una dieta hipocalórica. Similarmente, Sopko *et al.*, en 1985 reportó que el ejercicio moderado y la pérdida de peso influye de manera independiente en los efectos de HDL y que sus efectos son aditivos. Estos estudios

combinados con la evidencia creciente en este tema dictan que el decremento en la grasa corporal se alcanza y mantiene más fácilmente cuando se es parte de un programa de ejercicio.

Los estudios científicos realizados en México han involucrado tanto actividad física como orientación nutricional y psicológica, algunos con la participación de los padres para ayudar en el ambiente del hogar en cuanto a nutrición y motivación, los resultados muestran una mejoría en la disminución de IMC sin embargo, las variaciones en el tiempo de sesiones de ejercicio y la duración de la intervención parece ser la diferencia principal en cuanto a la ganancia o aumento de IMC, los protocolos en los cuales se aplicaba una sesión de entrenamiento a la semana mostraron un aumento en el IMC comparado con la aplicación más frecuente de la actividad física (Tabla 2) (Eisenberg *et al.*, 2013).

Tabla 2. Resumen de características de estudios realizados en México para reducir la obesidad infantil. Tomada de Eisenberg *et al.*, 2013

<i>First author (Year)</i>	<i>Focus</i>	<i>Duration (Frequency)</i>	<i>Effect size - Cohen's d (Outcome)</i>	<i>Effect size - % relative (Outcome)</i>	<i>Study design</i>
Díaz (2010)	Healthy eating	12 mo. (1x/ week)	0.215 (BMI)	8.28 (BMI)	RCT
Luna-Ruiz (2007)	Healthy eating	6 mo. (n/a)	0.85 (BMI)	11.68 (BMI)	Time series
Rosado (2008)	Healthy eating	3 mo. (1x/week)	0.128 (BMI, 1 dose) 0.048 (BMI, 2 dose) 0.315 (BMI, 1 dose + edu)	-0.422 (BMI, 1 dose) 0.823 (BMI, 2 dose) 3.734 (BMI, 1 dose + edu)	RCT
Sáenz-Soto (2004)	PA and healthy eating	2.25 mo. (>1x/week)	0.102 (Nutritional index)	1.963 (Nutritional index)	Time series
Solis de Sánchez (2004)	PA and healthy eating	0.25 mo. (n/a)	-0.629 (BMI, obese)	1.245 (BMI, obese)	Non-RCT
Velázquez López (2009)	PA and healthy eating	4 mo. (<1x/ week)	0.41 (BMI)	5.28 (BMI)	Pre-Post

5. Genética en la actividad física

Las principales variantes genéticas identificadas hasta la fecha en estudios con atletas elites en genes con importancia en rendimiento deportivo pueden observarse en la tabla 3.

Tabla 3. Resumen de las variantes genéticas más estudiadas en relación con el rendimiento atlético.
Swan, 2012.

Categoría	Genes
Resistencia, Poder y Energía	<i>ACE, ACTN3, ADRB2/ADRB3, AGT, BDKRB2, COL5A1, GNB3</i>
Energía	<i>HIF1A, PPARGC1A</i>
Musculatura	<i>HFE, HIF1A, IGF1, IL1B, NAT2</i>
Capacidad cardíaca	<i>CREB1, KIF5B, NOS3, NPY</i>
Capacidad pulmonar	<i>ADRB1, APOE, NRF1</i>
Metabolismo	<i>AMPD1, APOA1, PPARA</i>
Recuperación	<i>CKMM/CKM, IL6</i>

El polimorfismo de IL-6 se ha asociado con la respuesta fisiológica al ejercicio. Este gen se encuentra en el cromosoma 7p.21-24 con un promotor que consta de 303 pares de bases, el polimorfismo funcional *-174 G/C* (rs13447445) de la IL-6 ha sido reportado en la región promotora del gen para esta citocina, en el cual el alelo *G* se relaciona con un incremento en la actividad transcripcional (Fishman, *et al.*, 1998).

En el 2013 Silvana Schwerz investigó la influencia del polimorfismo *IL6-174 G/C* en la respuesta de IL-6 y creatina cinasa (CK) en un ejercicio agudo, con la participación de 90 mujeres adultas con obesidad. Los niveles altos de la enzima CK se asocian con daño muscular. En el estudio se observó que el genotipo afecta los niveles de CK e IL-6 en respuesta al ejercicio, las personas con la presencia del alelo desfavorable *IL6 C* presentando mayores niveles.

Se han realizado estudios para entender el papel de este polimorfismo en el desempeño deportivo. En el 2003 Roth y colaboradores investigaron la asociación entre este polimorfismo y la masa muscular en 242 individuos y encontraron una asociación significativa, siendo *IL6 G* el alelo que favorecía esta característica. Más adelante se asoció el alelo *G* de este polimorfismo con el incremento de la respuesta transcripcional tanto *in vivo* como *in vitro* del gen *IL6* y el alelo *C* con una reducción en la concentración sérica de IL-6 (Bennermo *et al.*, 2004).

JUSTIFICACIÓN

Con base en la situación actual en México y el incremento de esta enfermedad en los últimos años surge la necesidad de aplicar medidas preventivas y de tratamiento, principalmente entre aquellos que pertenecen a sectores de riesgo o predisposición. Por otra parte, la actividad física como modulador inmunológico es un concepto relativamente nuevo, es una opción con grandes alcances para contrarrestar el estado de inflamación crónica en la que se encuentran las personas que padecen obesidad. A su vez, la variabilidad genética en conjunto con los polimorfismos en genes clave del metabolismo y de la inflamación pueden influenciar la respuesta natural a la actividad física, hábitos nutricionales y ecológico-ambientales. Este conocimiento podría ayudar en la generación de programas de salud, basados en orientación nutricional y actividad física, dirigidos de manera personalizada u orientada a poblaciones específicas regionalizadas a fin de optimizar los beneficios de esta práctica en la población con índices de masa corporal asociados a sobrepeso.

Existen pocos estudios en el país que se han dado a la tarea de estudiar la asociación genética con la práctica de actividad física y a su vez en el uso de este conocimiento en el desarrollo de programas de salud con un enfoque multifactorial para ayudar a disminuir la tasa de incidencia de esta enfermedad, así como aportar un posible tratamiento para contrarrestar sus efectos y seguimiento multidisciplinario.

HIPÓTESIS

Los polimorfismos en los genes *FTO* (rs9939609), *IL6* (rs13447445) y *LEPR* (rs1137101) influyen sobre los indicadores antropométricos, metabólicos e inflamatorios en una población juvenil con obesidad en respuesta a un programa de salud con intervención de actividad física y orientación nutricional.

OBJETIVO DEL TRABAJO

Determinar la influencia de los polimorfismos *FTO* (rs9939609), *IL6* (rs13447445) y *LEPR* (rs1137101) en la respuesta a un programa de salud con intervención de actividad física y orientación nutricional en una población con obesidad mediante la evaluación de marcadores antropométricos, metabólicos e inflamatorios.

Objetivos particulares

- 1) Establecer el genotipo de todas las muestras para los polimorfismos *FTO* (rs9939609) *IL6* (rs13447445), *LEPR* (rs1137101), y efectuar el análisis de frecuencias genotípicas.
- 2) Analizar los cambios sobre indicadores antropométricos metabólicos e inflamatorios en respuesta al programa de salud en la población de adolescentes con obesidad y las diferencias con la población control.
- 3) Agrupar a los individuos según sus polimorfismos genéticos de los genes *FTO*, *IL6*, *LEPR*, y determinar las diferencias de éstos sobre la respuesta de los indicadores metabólicos, hormonales e inflamatorios después de la intervención en adolescentes con obesidad.
- 4) Efectuar análisis estadístico para validar la asociación del fenotipo y genotipo en cada uno de los genes, así como las diferencias de las frecuencias genotípicas entre las distintas poblaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Reactivos químicos y material biológico

- Muestras de epitelio bucal
- Muestras suero
- Microtainers marca BD con EDTA y suero
- Lancetas marca BD
- Mezcla de PCR PROMEGA GoTaq® GREEN MASTER MIX :
 - 2X Green Gotaq® Reaction Buffer pH 8.5
 - 400 µL dATP
 - 400 µL dGTP
 - 400 µL dCTP
 - 400 µL dTTP
 - 3mM MgCl₂
 - Oligonucleótidos cebadores (PRIMERS):
 - *FTO*: Eurofins MWG Operon
 - *IL6*: Eurofins MWG Operon
 - *G3PDH* : Eurofins MWG Operon
- Agarosa SIGMA®
- Marcador Molecular AXYGEN 50pb
- Marcador Molecular PROMEGA ® 25pb ADN Ladder, 100pb ADN Ladder y 1kb ADN Ladder
- Paquete de extracción de ADN genómico AxyPrep™ Multisource Genomic ADN Miniprep Kit, conteniendo:
 - Columnas Miniprep
 - Microtubos de 1.5 mL

- Microtubos de 2 mL
- RNasa A Buffer C-L
- Proteinasa K
- PK Buffer
- Buffer P-D
- Buffer W1
- Buffer W2 (concentrado)
- Eluente
- Kit Grupo Mexlab : Colesterol HDL (Método directo)
- Milliplex Map Kit: Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel Cat. # HMHMAG-34K
 - Microesferas magnéticas
 - Estándar
 - Controles de calidad
 - Estreptavidina- ficoeritrina
 - Anticuerpos de detección
 - Buffer lavado
 - Buffer de ensayo
 - Diluyente para perlas magnéticas
 - Matriz celular
 - Placa de 96 pozos

Equipo Técnico

- Micropipetas Eppendorf Research Family
- Termociclador Eppendorf Mastercycler Gradient
- Lector de placa Biotek: Synergy 2

- Lector Luminex 200: Millipore Corporation
- Termociclador Axygen Maxygene™
- Fuente de Poder LifeTechnologies™ Model 250EX Cámara de electroforesis LifeTechnologies™ Horizon® 58
- Transiluminador UVP 3UV Transiluminator
- Fotodocumentador BioRad™ GelDoc XR
- Microcentrífuga Eppendorf Centrifuge 5415C
- Vórtex Thermolyne MaxiMix II Type 37600 Mixer
- Balanza Analítica Mettler Toledo PL303
- Termomixer Eppendorf Thermomixer
- Campana UV COY™ PCR/UV Work Station
- Microondas LG MS-1144DP
- Congelador TORREY

Diagrama experimental

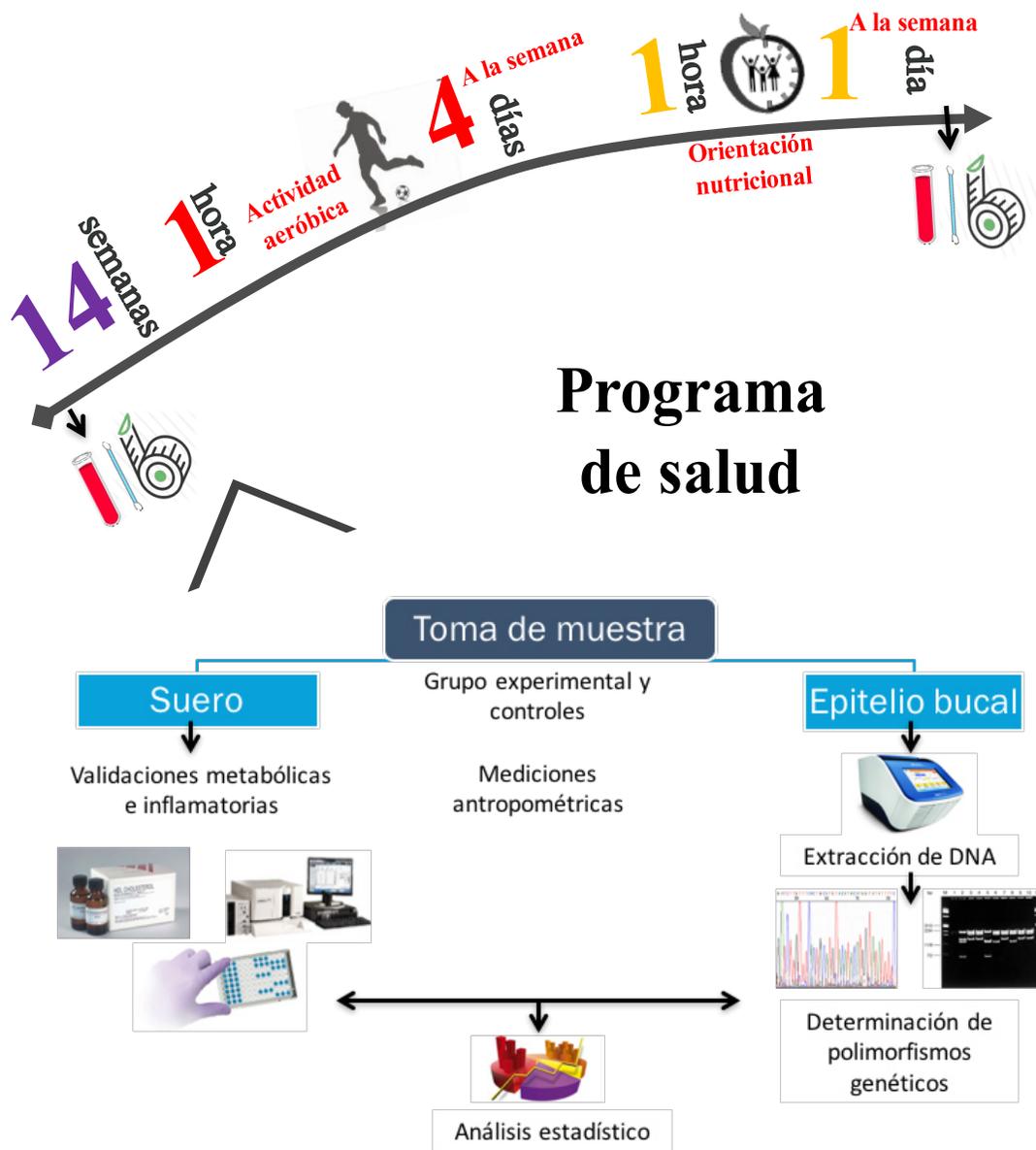


Figura 7. Esquema general de la metodología y esquema general del programa de salud aplicado al grupo experimental.

Metodología

1. Población muestra

La población muestra constó de 4 grupos de adolescentes de 12-15 años de edad pertenecientes a la secundaria No.24 “Guillermo Prieto” del municipio de San Nicolás de los Garza, cada grupo se conformó por 17 a 21 personas, tres grupos control; deportistas, adolescentes sanos y con obesidad, y el grupo experimental que consistió en adolescentes con obesidad al que se le aplicó el programa de salud, para un total de 79 individuos (Figura 8). El tamaño de muestra representa el 10% del total de la población de la secundaria, por consiguiente, es una muestra representativa para este proyecto piloto.



Figura 8. Agrupación de la población muestra de acuerdo al IMC y actividad física. %: evaluado por medio de las tablas del centro de control y prevención de enfermedades CDC.

Se informó a los tutores o padres de familia de la naturaleza del proyecto y se solicitó su participación voluntaria para lo cual firmaron una carta de consentimiento informado, dicho documento fue preparado bajo los criterios de Helsinki (Anexo 1).

Criterios de inclusión:

- Adolescentes de la secundaria con un IMC superior al percentil 85 con base en las tablas del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

Criterios de exclusión:

- Sujetos que por prescripción médica no pueden participar
- Asistencia menor al 70% de las sesiones del programa de actividad física.

2. Programa de salud: intervención actividad física y orientación nutricional

El programa de salud se aplicó al grupo experimental en las instalaciones de la secundaria No. 24 Guillermo Prieto durante 14 semanas con la colaboración de la Facultad de Organización Deportiva y la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

A continuación se explica brevemente el protocolo a seguir:

- Actividad física: Intervención de 14 semanas de duración, 4 sesiones de 1 hora por semana, actividades físicas basadas en taller balón (ejercicio aerobio).
- Orientación nutricional: Intervención de 14 semanas, 1 sesión de 1 hora por semana, plática con los padres de familia sobre hábitos en la elaboración de alimentos.

El grupo control realizó una sesión de actividad física 1 vez a la semana, lo que corresponde a las sesiones normales de actividad física de la secundaria.

3. Toma de muestra de la población

Para el grupo experimental se tomaron muestras antes y después del programa de salud y en el caso de los grupos controles solo se realizó una toma de muestra basal.

- Toma de muestras de plasma/suero
 - Los sujetos debieron presentar un ayuno de por lo menos 8 horas previas a la toma de muestra.
 - Se realizó una incisión con lanceta BD 2mm en el dedo índice y la sangre se recolectó en tubos microtainer amarillos (SST marca BD), 200-500µl de sangre aproximadamente en cada tubo.

Las muestras fueron analizadas en la unidad de Inmunología Molecular del Laboratorio de Inmunología y Virología de la Facultad de Ciencias Biológicas y el trabajo fue aprobado por el Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud (COBICIS) el cual puede consultarse en el Anexo 2.

4. Extracción de ADN genómico de muestras de mucosa bucal

Las muestras de epitelio bucal se obtuvieron utilizando hisopos de algodón estériles. Posteriormente se almacenaron las muestras en microtubos de 1.5 mL conteniendo 300µL de PBS (solución amortiguadora salina y fosfato) estéril a -20°C.

La extracción de ADN genómico se efectuó por filtración en columna según el protocolo IV (método de centrifuga) del AxyPrep™ Multisource Genomic ADN Miniprep Kit, el cual se describe brevemente a continuación.

Lisis y homogenización de la muestra

1. Transferir 150 µL de muestra a un microtubo de 2 mL nuevo.
2. Añadir 1 µL de RNasa A y mezclar brevemente.
3. Añadir 8 µL de Proteinasa K, seguido de 150 µL de Buffer C-L a la muestra. Mezclar inmediatamente por vórtex durante 30 segundos.
4. Añadir 350 µL de Buffer P-D a la muestra. Mezclar en vórtex durante 30 segundos y centrifugar por 10 minutos a 12,000xg.

5. Unión, lavado y elución en la columna Miniprep
 6. Colocar una columna Miniprep en un microtubo de 2 mL, pipetear el sobrenadante clarificado obtenido del paso 4 en la columna Miniprep. Centrifugar por 1 minuto a 12,000xg.
 7. Desechar el filtrado del microtubo 2 mL, colocar la columna Miniprep de vuelta al microtubo 2 mL. Añadir 500 µL del Buffer W1 a la columna Miniprep y centrifugar por 1 minuto a 12,000xg.
 8. Descartar el filtrado y colocar la columna de vuelta al microtubo de 2 mL, añadir 700 µL de Buffer W2 y centrifugar por 1 minuto a 12,000xg. Desechar el filtrado del microtubo de 2 mL y repetir este lavado con una segunda alícuota de 700 µL de Buffer W2.
 9. Desechar el filtrado del microtubo de 2 mL, colocar la columna Miniprep de vuelta al microtubo de 2 mL, centrifugar por 1 minuto a 12,000xg para remover el W2 residual.
 10. Transferir la columna Miniprep en un microtubo de 1.5 mL limpio. Para eluir el ADN genómico, añadir 150 µL de eluyente al centro de la membrana. Dejar reposar por 1 minuto a temperatura ambiente. Centrifugar por 1 minuto a 12,000xg.
- Las muestras se almacenaron a -20°C hasta su posterior uso.

4.1 Validación de la extracción ADN genómico

Para verificar la calidad de la extracción de ADN genómico y para descartar contaminación se amplificó el gen constitutivo humano de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa para todas las muestras usando la técnica de PCR (Reacción en cadena de la polimerasa). La integridad del ADN se determinó en un gel de agarosa 1% teñido en bromuro de etidio. El tamaño del amplicon obtenido debió corresponder con un tamaño de 556 pb y fue amplificado por 35 ciclos a una temperatura de 60 grados.

5. Genotipado de las muestras

Para determinar el genotipo del gen *IL6* se utilizó la técnica tetra-primer ARMS-PCR, (Sistema de amplificación de mutación refractaria) descrito por Shu Ye et al., 2001, en la cual se emplean dos pares de oligonucleótidos para amplificar los diferentes alelos del SNP localizados en la región promotora del gen *IL6*. Esta técnica permite realizar el genotipado en una sola reacción de PCR por lo tanto ahorra tiempo y recursos, además, tiene una eficiencia igual o similar a la de técnicas previamente descritas para la detección de polimorfismos como la PCR-RFLP. Para el gen *FTO* y *LEPR* se utilizaron oligonucleótidos descritos por Melina *et al.*, 2015 y Chavarria-Avila *et al.*, 2015, respectivamente, los cuales fueron utilizados para la técnica PCR-RFLP. La determinación del genotipo de *FTO* se realizó mediante el uso de la enzima *ScaI* y en el caso del genotipo *LEPR* la enzima *MspI*.

Tabla 4. Oligonucleótidos utilizados para la amplificación específica del gen *IL6*, *FTO* y *LEPR*.

Oligonucleótidos	Gen	Secuencia	Referencia
IL6 Interno (alelo G)	<i>IL6</i>	GCACTTTTCCCCCTAGTTGTGTCTTCCG	
IL6 Interno (alelo C)	<i>IL6</i>	ATTGTGCAATGTGACGTCCTTTAGCTTG	Shu Ye et al., 2001
IL6 externo 1	<i>IL6</i>	GACTTCAGCTTTACTCTTTGTCAAGACA	
IL6 externo 2	<i>IL6</i>	GAATGAGCCTCAGACATCTCCAGTCCTA	
FW, rs9939609	<i>FTO</i>	GGCAACACACACTCTGTATCT	Melina <i>et al.</i> , 2015
RV, rs9939609	<i>FTO</i>	GCTTCAGGGTACCAGCTATTT	
FW, rs1137101	<i>LEPR</i>	ACCTCTGGTTCCCCAAAAG	Chavarria-Avila <i>et al.</i> , 2015
RV, rs1137101	<i>LEPR</i>	TCATCATTTTAGTGCATAACTTACCC	

6. Análisis metabólicos, hormonales e inflamatorios

Determinación de colesterol, triglicéridos, glucosa y HDL, método directo

Para obtener la concentración de colesterol HDL, glucosa, colesterol y triglicéridos en plasma o suero se utilizó el método directo del grupo MEXLAB basado en espectrofotometría, se siguió la metodología del fabricante.

Protocolo:

1. Las muestras deben obtenerse en ayunas
2. Realizar una curva de calibración como control de calidad
3. Agregar 10 μ l de suero en 1mL del reactivo
4. Mezclar e incubar 1 minutos a 37°C
5. Medir la diferencia de absorbancia entre 700nm y 600nm
6. Calcular la concentración en mg/dl

Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel

La concentración de los indicadores hormonales e inflamatorios se cuantificó por medio de la plataforma LUMINEX de MILLIPORE Corporation utilizando el kit Milliplex Map: Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel Cat. # HMHMAG-34k mediante el uso de las siguientes perlas:

- Anti-grelina
- Anti-IL6
- Anti-insulina
- Anti-leptina
- Anti-TNF α

El protocolo especificado en el kit es el siguiente:

1. Preparación de los estándares y controles de calidad
2. Agregar 200 μ l del buffer de ensayo a cada poso de la placa, sellar y mezclar en un agitador por 10 minutos a temperatura ambiente

3. Decantar el buffer de ensayo y remover el residuo de los pozos invirtiendo la placa
4. Agregar 25 μ l del buffer de ensayo a los pozos blanco y agregar 25 μ l de cada control o estándar en el los pozos apropiados
5. Agregar 25 μ l de buffer de ensayo en los pozos de las muestras
6. Agregar 25 μ l de la muestra a los pozos correspondientes
7. Agregar 25 μ l de solución de matriz en el blanco, estándares y controles de calidad
8. Agitar con vortex las perlas y agregar 25 μ l de esta preparación a cada pozo
9. Sellar la placa y envolver para proseguir a la incubación en agitación toda la noche a 4°C.
10. Remover el contenido de los pozos y lavar 3 veces la placa (Los lavados se realizan uniendo un magneto a la placa para evitar la pérdida de las perlas)
11. Agregar 50 μ l de anticuerpos de detección a cada pozo
12. Sellar y cubrir la placa, incubar en agitación por 30 minutos a temperatura ambiente
13. Agregar 50 μ l de estreptavidina-ficoeritrina a cada pozo
14. Sellar y cubrir la placa, incubar en agitación por 30 minutos a temperatura ambiente
15. Remover lentamente el contenido de la placa y lavar 3 veces (Magneto)
16. Agregar 100 μ l de líquido de cubierta o Sheath a todos los pozos. Re-suspender las perlas en un agitador por 5 minutos
17. Colocar la placa en un equipo LUMINEX 200, establecer los parámetros en el software del equipo
18. Guardar y analizar la intensidad de fluorescencia media utilizando una logística de 5 parámetros.

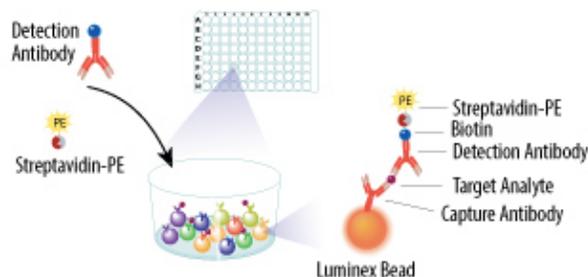


Figura 9. Principios del Inmunoensayo Luminex.

7. Análisis estadístico y de asociación

Los resultados del genotipado fueron analizados por la prueba X^2 de Pearson para medir la discrepancia entre la frecuencia de genotipos observada y la teórica calculada según el principio de Hardy-Weinberg.

Se determinó la asociación genotipo-fenotipo de adolescentes con y sin obesidad mediante el test de Wald, basado en distribución T de asociación. La epistasis y el equilibrio Hardy-Weinberg fue determinado mediante regresión logística y lineal utilizando la herramienta de análisis de datos del genoma completo PLINK v1.07. Para la valoración de la influencia de los genotipos y la intervención de actividad física sobre los niveles de los indicadores se realizó un análisis de covarianza ANCOVA mediante software estadístico R v3.3.1

Las diferencias entre las proporciones genotípicas y las asociaciones se realizó mediante la prueba de asociación de Pearson y Cramer. Posteriormente, se realizaron las comparaciones entre la toma basal y la toma final para el cálculo del Valor-p con la prueba t pareada para medias o la prueba Wilcoxon. Las diferencias entre las poblaciones se determinaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) de una vía. El nivel de significancia seleccionada fue de 0.05 para todas las pruebas. Para los análisis de estadística se utilizó el software estadístico SPSS disponible para Windows versión 22.0

RESULTADOS

Obtención de muestras: genotipado

La población total de este estudio proviene del mismo sector educativo y social para dar homogeneidad al estudio, la cual constó de 79 individuos, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. El grupo experimental es el grupo con menos individuos ya que algunos de estos no cumplieron con algunas tomas de muestras o sesiones de actividad física por lo que tuvieron que ser descartados.

Las muestras obtenidas mediante una toma de epitelio bucal seguido de un protocolo de extracción de ADN genómico basado en filtración en columna, fueron clasificadas de acuerdo al IMC y a la actividad física en diferentes grupos, los cuales se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Muestras totales utilizadas en este estudio y su agrupación de acuerdo al IMC y actividad física.

	Numero de muestras
Grupo control sin obesidad	21
Grupo control actividad física	21
Grupo control obesidad	20
Grupo experimental Obesidad	17
Total	79

En negritas se indica el grupo que se sometió al programa de salud (actividad física y orientación nutricional).

Determinaciones genotípicas

1. Polimorfismo *FTO* T/A

Para la determinación del polimorfismo del gen *FTO* se utilizó la técnica PCR-RFLP. Los oligonucleótidos se utilizaron para amplificar la región del intrón 1 en el que se encuentra el polimorfismo rs9939609, posteriormente se usó la enzima de restricción *ScaI* fue usada para diferenciar entre el alelo *T* (182pb) y el alelo *A* (154pb), ya que el alelo *A* contiene el sitio de corte de la enzima por lo que es posible hacer el genotipado de acuerdo a los tamaños de banda. En la Figura 10 se puede apreciar un gel muestra con los 3 genotipos para el gen *FTO* (*TT*, *TA* y *AA*).

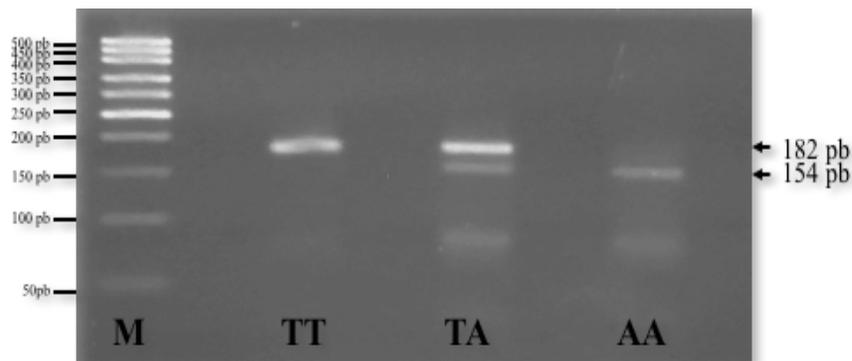


Figura 10 . Gel muestra de los patrones de bandeo correspondientes a los diferentes genotipos del polimorfismo *FTO* T/A obtenidos por PCR-RFLP con *ScaI*. Carril 1 (M) se utilizó el marcador de 50pb, la banda de 182pb representa el alelo *T* y la banda de 154pb al alelo *A*. Agarosa 2.5%.

2. Polimorfismo *IL6* G/C

Para la determinación de este genotipo se utilizó la técnica ARMS-PCR, la cual hace uso de 4 oligonucleótidos, lo que facilitó la identificación y agilizó los tiempos requeridos

para el genotipado. Las condiciones que se utilizaron se describieron previamente en la metodología.

Después de la amplificación por PCR, las muestras fueron visualizadas en gel de agarosa al 2.5%, para determinar el genotipo de los individuos, *IL6 GG* (2 bandas), *IL6 GC* (3 bandas) e *IL6 CC* (2 bandas) con diferentes tamaños de amplicón para el alelo *G* y el alelo *C* (Figura 11).

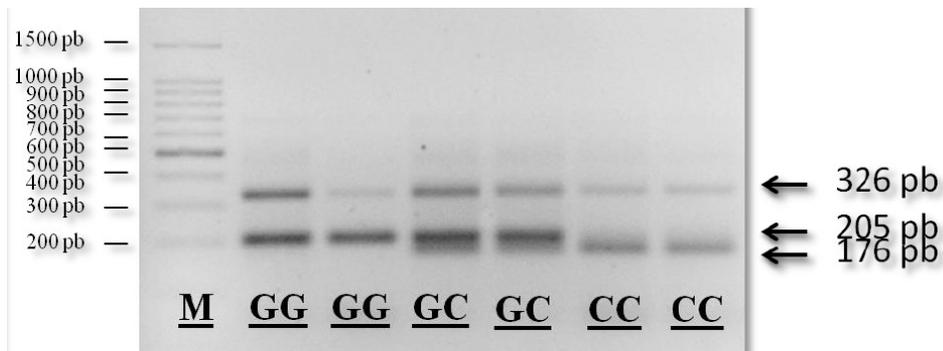


Figura 11. Gel muestra de los patrones de bandeo correspondientes a los diferentes genotipos del polimorfismo *IL6* -174 *G/C* obtenidos con la técnica ARMS-PCR. Carril 1 (M) se utilizó el marcador de 50pb, la banda de 326pb representa la banda control de la amplificación con los oligos externos, la banda de 205pb representa el alelo *G* y la banda de 176pb el alelo *C*.

3. Polimorfismo *LEPR G/A*

El genotipo del gen *LEPR* se determinó por la técnica PCR-RFLP. En la Figura 12 se aprecian los 3 genotipos: GG, AG y AA. Los oligonucleótidos amplifican la región del exón 6 que contiene el polimorfismo Gln223Arg. El alelo *G* no contiene el sitio de corte de la enzima *MspI* por lo que el tamaño de banda es de 212pb, para el alelo *A* que si presenta el sitio de corte los tamaños son de 151 y 61pb.

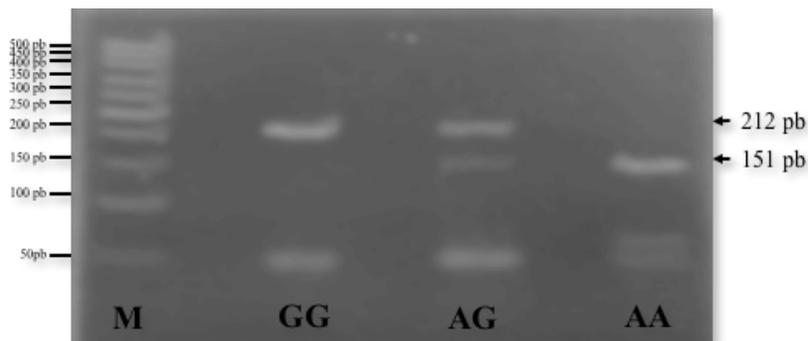


Figura 12 . Gel muestra de los patrones de bandeo correspondientes a los diferentes genotipos del polimorfismo *LEPR* G/A obtenidos por PCR-RFLP con *MspI*. Carril 1 (M) se utilizó el marcador de 50pb, la banda de 212 pb representa el alelo *G* y la banda de 151 pb el alelo *A*. Agarosa 2.5%.

Se realizaron repeticiones del genotipado en muestras al azar para cada polimorfismo con la finalidad de asegurar la correcta genotipificación.

Frecuencias genotípicas de la población

A continuación se muestran los resultados generales de las frecuencias genotípicas de la población, se separaron en 3 categorías: controles sin obesidad, controles deportistas y una población con obesidad. Para la determinación de frecuencias se agregaron 25 individuos al grupo con obesidad, estas muestras pertenecientes a los adolescentes con obesidad que no completaron todas las sesiones de actividad física, esto para poder tener un tamaño de muestra representativo de la genética de esta población. Para los siguientes análisis solo se tomó la población previamente descrita en la tabla 5 con base en los criterios de inclusión antes mencionados.

Tabla 6. Distribución genotípica de la población estudiada para los polimorfismos *IL6* -174 G/C, *FTO* T/A, *LEPR* G/C.

<i>Distribuciones Genotípicas</i>		<i>Sin Obesidad</i>	<i>Actividad Física</i>	<i>Obesidad</i>
<i>Gen IL6</i>	<i>GG</i>	13 (61.9%)	15 (71.43%)	38 (61.29%)
	<i>GC</i>	8 (38.1%)	6 (28.57%)	20 (32-26%)
	<i>CC</i>	0	0	4 (6.45%)
<i>Gen FTO</i>	<i>TT</i>	15 (71.43%)	16 (76.19%)	33 (54.10%) *
	<i>TA</i>	5 (23.81%)	5 (23.81%)	25 (40.98%)
	<i>AA</i>	1 (4.76%)	0	3 (4.92%)
<i>Gen LEPR</i>	<i>GG</i>	9 (42.86%)	3 (16.67%)	19 (46.34%)
	<i>AG</i>	8 (38.10%)	13 (72.22%)	13 (31.71%)
	<i>AA</i>	4 (19.05%)	2 (11.11%)	9 (21.95%)

* Diferencia significativa $p < 0.05$.

En la tabla 6 se puede apreciar que el genotipo *IL6 GG* se encuentra en mayor proporción en la población estudiada, seguido del genotipo *IL6 GC* y *CC* respectivamente. En el caso del gen *FTO* el genotipo *TT* predomina en la población muestra y el genotipo *AA* se presenta en menor cantidad. Para el gen *LEPR* los genotipos más comunes son *GG* y *AG*, las proporciones difieren entre los grupos y el genotipo *AA* es el que se presenta en menor proporción.

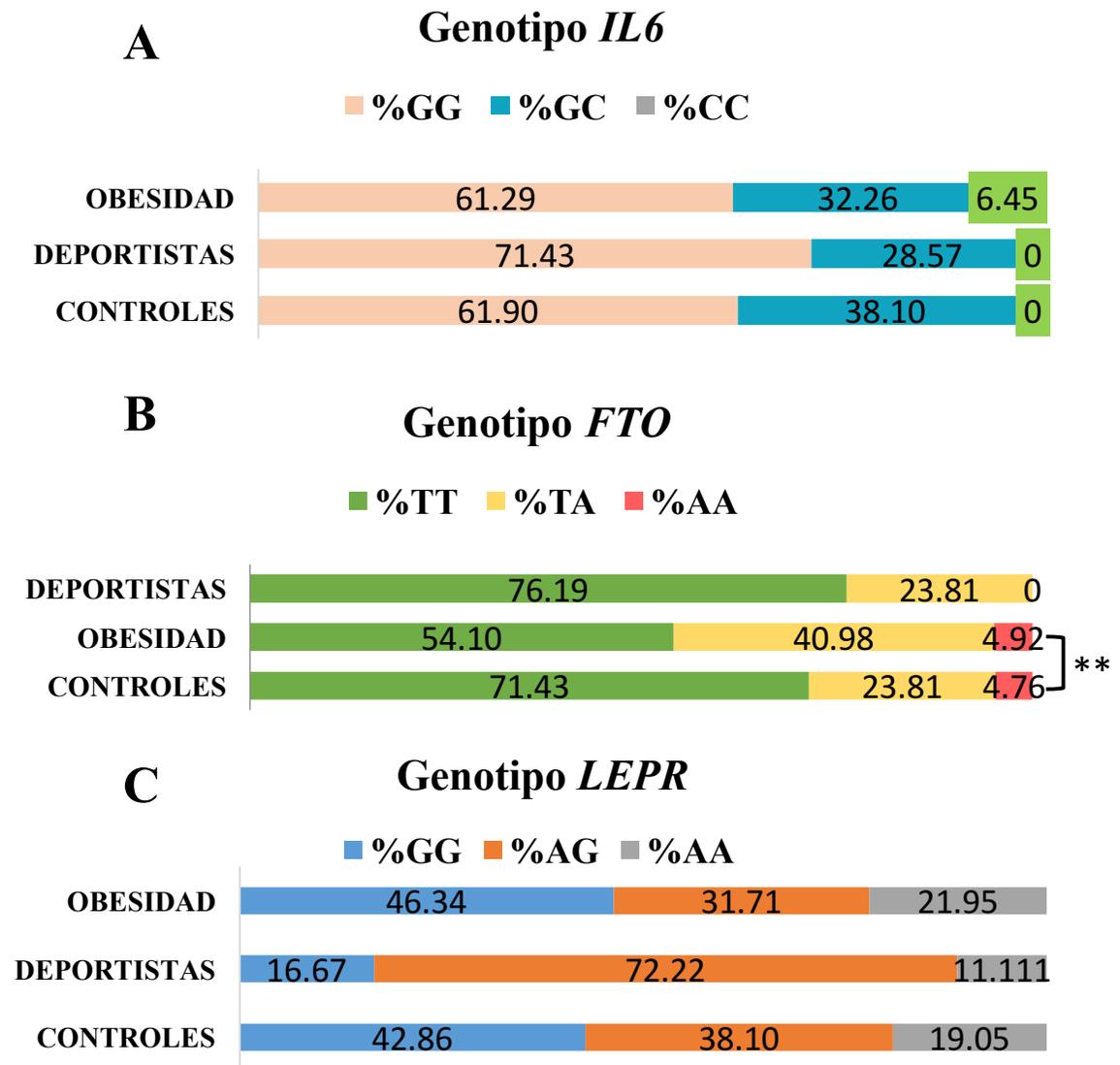


Figura 13. Frecuencias genotípicas de los polimorfismos *IL6*-174 G/C, *FTO* T/A, *LEPR* G/A. * Diferencia significativa $p < 0.01$. A) Genotipo *IL6*, B) Genotipo *FTO*, C) Genotipo *LEPR*.

En la Figura 13 se puede apreciar de manera gráfica las distribuciones genotípicas de los genes *LEPR*, *IL6* y *FTO* en la población. El genotipo *IL6* CC, previamente identificado como genotipo de riesgo, se encuentra en el grupo de obesidad en un 6.45% y no así en los individuos sin obesidad (Figura 13 A).

El genotipo *FTO* AA (genotipo de riesgo) no está presente en el grupo de deportistas mientras que en los otros grupos se presenta en una proporción de 4%, para el caso del

genotipo *FTO TT* (genotipo favorable) está presente en mayor proporción en los sujetos sin obesidad (71.43%) que en los sujetos con obesidad (54.10%), la proporción entre las frecuencias genotípicas para este polimorfismo difiere significativamente ($p < 0.01$) entre los grupos con y sin obesidad (Figura 13 B). La distribución de las frecuencias del gen *LEPR* no mostró diferencias entre los 3 grupos, sin embargo el genotipo *LEPR AG* se encuentra en mayor proporción en los deportistas a comparación de los demás grupos, con un 72.22% comparado con 31 y 38 % (Figura 13 C).

Indicadores metabólicos e inflamatorios

Para cuantificar los niveles de indicadores metabólicos e inflamatorios se utilizaron diferentes técnicas para las tomas del grupo control y experimental con obesidad. Se realizaron pruebas estadísticas para determinar los cambios en respuesta al programa de salud de la población experimental y las diferencias con la población control.

Los niveles de los indicadores tanto en la toma basal como final tuvieron una alta variación entre individuos y estos cambios no siempre se reflejaron en los promedios.

A continuación se presenta una tabla general con las características de la población así como los promedios de los marcadores analizados en la toma basal y toma final (Tabla 7).

Tabla 7. Características antropométricas y bioquímicas de la población de estudio, toma basal y toma final.

	Sin Obesidad	Actividad Física	Obesidad Controles		Obesidad Grupo experimental	
	n= 21	n= 21	n= 20		n= 17	
Composición Corporal			Basal	Final	Basal	Final
IMC	22.2 ± 4.3	20 ± 5.4	28 ± 2.5	27.6 ± 1.8	28.5 ± 2.8	28.5 ± 2.7
Peso	55.3 ± 15.1	48.8 ± 15.5	70.7 ± 9.4	72.6 ± 9.8	69.7 ± 8.2	69.9 ± 9.4
% Grasa			36.9 ± 4.4	37.1 ± 4.3	37.7 ± 4.8	36.6 ± 6.4
Perfil lipídico						
HDL	48.3 ± 11.9	55.5 ± 12.3	44.3 ± 13.6	38.7 ± 8 *	49.5 ± 11.3	40.1 ± 12.5 *
Triglicéridos	80.8 ± 33.1	98.4 ± 39.7	138.8 ± 37	155 ± 51	120 ± 29	118 ± 34
Colesterol	197.6 ± 42.8	215.3 ± 37.1	159.6 ± 38.4	177 ± 29	149 ± 42	147 ± 36
Metabólico- Inflamatorio						
Grelina	12.5 ± 5.5	11.1 ± 4	12.9 ± 6.7	9.7 ± 7.6 *	8.7 ± 9.2	9.3 ± 8.3
Leptina	6027 ± 5045	4288 ± 6532	14317 ± 9232	15735 ± 9503	13257 ± 8019	14443 ± 9336
Insulina	531 ± 421	439.2 ± 270	1011 ± 891	1153 ± 1069	773 ± 330	1044 ± 589 *
Glucosa	92.9 ± 9.2	95.8 ± 9.6	66.7 ± 8.8	75.7 ± 11 *	67.4 ± 7.6	64.4 ± 9.8
TNF-α	9.9 ± 4.3	11.3 ± 5	12.2 ± 6.5	10.8 ± 4.8	11.2 ± 6.2	9 ± 4.1 *

Variables: media ± desviación estándar, en negritas diferencias estadísticamente significativas, prueba t-student * p<0.05.

1. Medidas antropométricas

Se analizaron los cambios en respuesta al programa de salud de 14 semanas de duración en el IMC y % de grasa del grupo experimental y el grupo control que no fue sometido al programa de salud. En la Figura 14 se muestran los cambios encontrados.

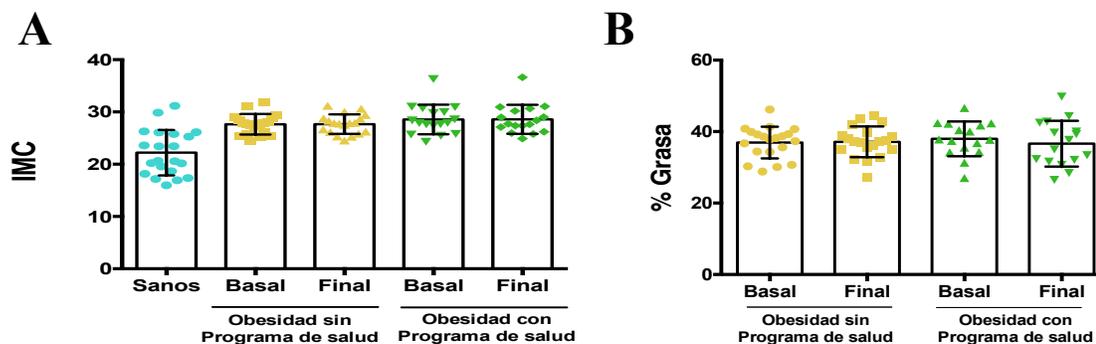


Figura 14. Composición Corporal. Índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de grasa de los grupos control y grupo experimental (toma basal y toma final). A) Índice de masa corporal (IMC), B) % Grasa.

No se encontró diferencia entre la toma basal y toma final para el IMC de la población (Figura 14 A). El IMC es mayor en la población con obesidad en comparación con los sujetos sin obesidad (sanos). El programa de salud no influyó en el índice de masa corporal después de 14 semanas de aplicación, tanto en el grupo control como experimental se mantuvo el estado inicial.

En la Figura 14 B se puede apreciar que en el grupo control el porcentaje de grasa se mantuvo igual después de un periodo de 14 semanas, en cuanto al grupo experimental se puede observar en la gráfica que después del programa de salud hubo una disminución en el porcentaje de grasa, 37% a 36% en promedio, lo cual no fue estadísticamente significativo.

La intervención de actividad física con orientación nutricional no influyó significativamente en el IMC y % de grasa de la población.

2. Perfil lipídico

Se analizaron los cambios en marcadores del perfil lipídico, usualmente afectados en la obesidad, entre la toma basal y toma final del grupo experimental. En la Figura 15 se muestran los cambios observados en los marcadores lipídicos.

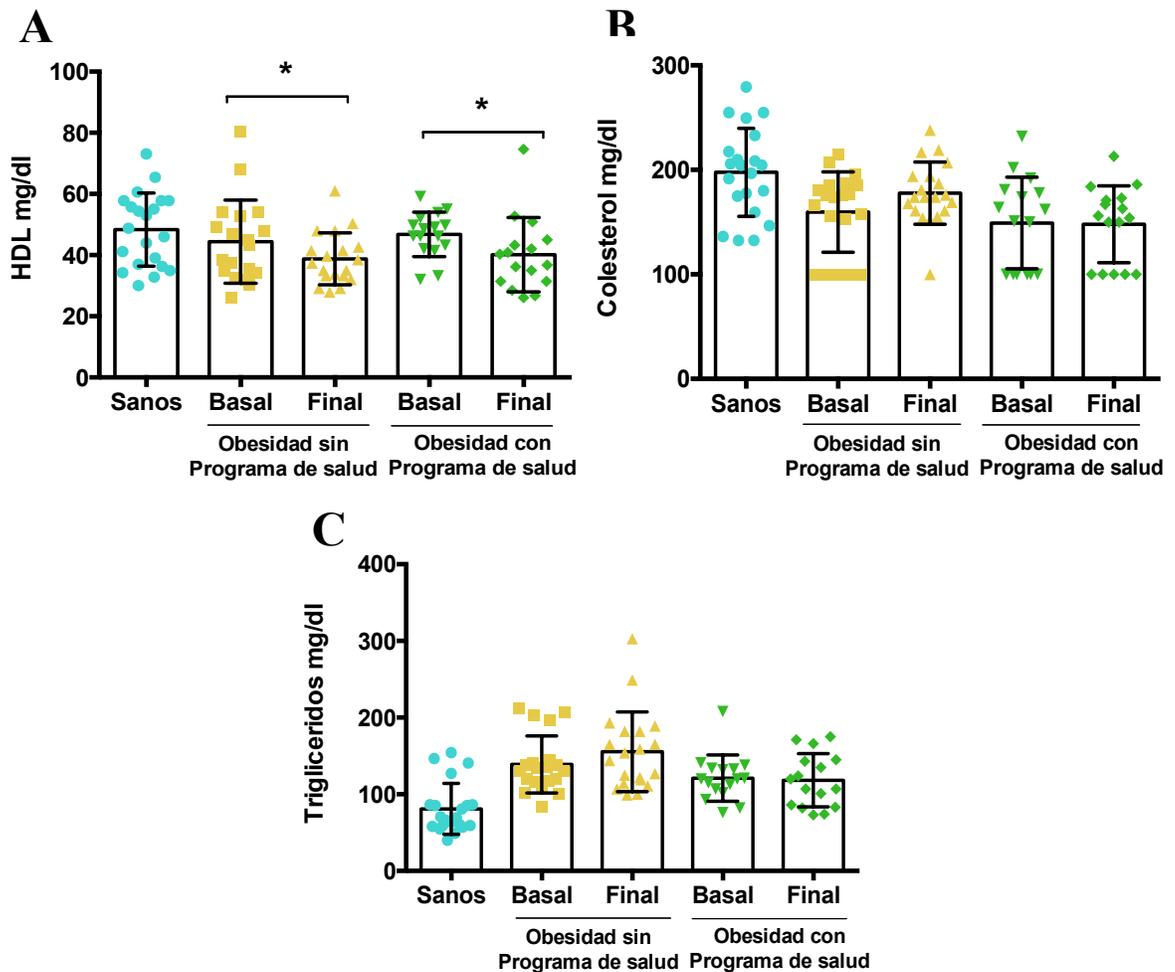


Figura 15. Perfil Lipídico. Niveles de A) HDL, B) Colesterol y C) Triglicéridos en los grupos control y grupo experimental (toma basal y toma final). Los asteriscos indican los grupos que difieren significativamente $p < 0.05$. Unidades: miligramo/decilitro (mg/dl).

Los niveles de HDL fueron ligeramente más altos en el grupo sin obesidad o sanos que los grupos de adolescentes con obesidad. Se encontró una diferencia significativa entre la toma basal y toma final tanto del grupo experimental como control mostrando una disminución en los niveles de HDL (Figura 15 A) de un promedio de 44 a 38 mg/dl (Grupo control) y 49 a 40 mg/dl (Grupo experimental) siendo mayor en el grupo experimental (Figura 15 A y Tabla 7). La práctica de actividad física sin importar la frecuencia (1

sesión/semana en el grupo control y 4 sesiones/semana en el grupo experimental) impacta de manera significativa en los niveles de HDL.

Por otra parte los niveles de colesterol del grupo de individuos sanos fueron mayores que el de obesidad (Figura 15), el grupo control mostró un aumento en los niveles de colesterol de 159 a 177 md/dl (Figura 15 B y tabla 7) y en el grupo experimental después de la intervención se mantuvieron los niveles promedio sin cambio. Ninguna de las comparaciones entre niveles de la toma basal y toma final mostró diferencias significativas. La aplicación del programa de salud permitió que los niveles de colesterol se mantuvieran en el grupo experimental a comparación del grupo control en el que hay una tendencia a aumentar.

En cuanto a los triglicéridos se observó un comportamiento similar al de colesterol (Figura 15 C) en el que la actividad física no modificó los niveles entre la toma basal y toma final, y en el grupo control los niveles aumentaron de 138 a 155 mg/dl (Tabla 7). El grupo de individuos sanos presentó niveles más bajos de triglicéridos en comparación de los grupos de obesidad (Figura 15 C). Ninguna diferencia de medias fue significativa estadísticamente.

3. Marcadores metabólico-inflamatorios

Los niveles hormonales y de citocinas pro-inflamatorias se determinaron mediante un ELISA de perlas magnéticas (Milliplex). Los niveles de IL-6 no se pudieron determinar debido a que los niveles de esta citocina eran muy bajos y salían del rango mínimo detectado por medio de este ensayo. Los resultados se presentan a continuación en la Figura 16.

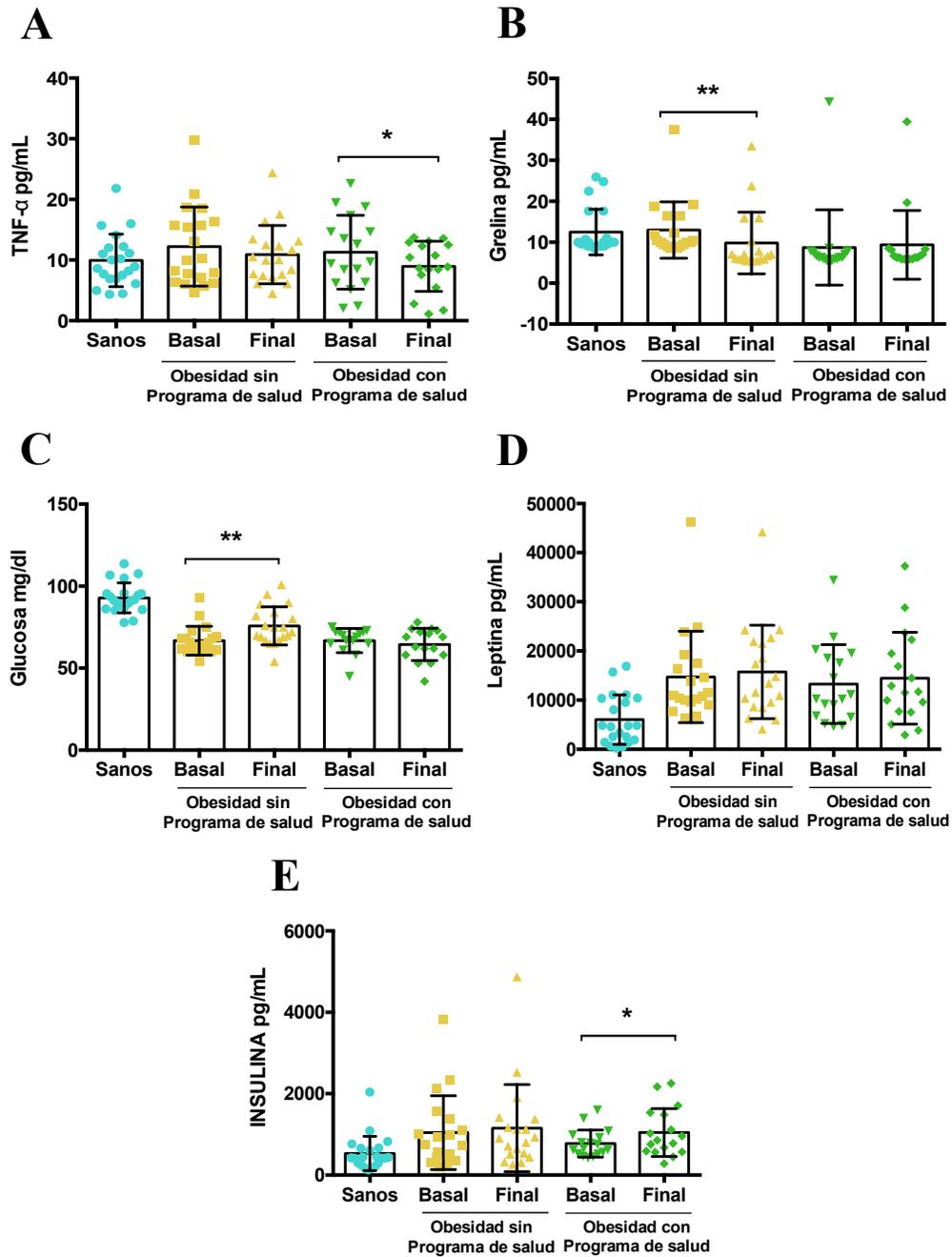


Figura 16. Marcadores Metabólico-Inflamatorios. Niveles de A) Grelina, B) TNF- α , C) Glucosa, D) Leptina y E) Insulina en el grupo control y grupo experimental (toma basal y toma final). Los asteriscos indican los grupos que difieren significativamente $p < 0.05$. Unidades: pg/mL (A,B y D) y mg/dl (C).

En la Figura 16 A se observa que en la toma basal los niveles de TNF- α eran mayores en los grupos de obesidad a comparación del grupo sin obesidad o sanos. Con la aplicación del programa de salud el grupo experimental pudo mejorar su perfil pro-inflamatorio ya que los niveles de esta citocina disminuyeron significativamente de 11 a 9 pg/ml, llegando

casi al mismo nivel que el grupo sin obesidad (Tabla 7 y Figura 16 A). En el grupo control también se observa una disminución, sin embargo esta no es significativa. El aumento de sesiones de actividad física en el grupo control tuvo un efecto significativo en perfil pro-inflamatorio.

La grelina, hormona del “apetito” en los individuos sanos se encuentra con niveles más altos en comparación con los grupos de obesidad. En la Figura 16 B se puede observar que la grelina tuvo una disminución significativa en el grupo control después de un periodo de 14 semanas de 12 a 9 pg/ml, a comparación del grupo experimental con la aplicación de programa de salud en el que los niveles se mantuvieron sin cambios (Figura 16 B y Tabla 7).

Los niveles de glucosa en los individuos fueron mayores en comparación con los grupos de obesidad. Cuando no se practicó actividad física en una alta frecuencia los niveles de glucosa aumentaron significativamente, lo cual se pudo observar en la Figura 16 C y tabla 7 entre la toma basal y toma final del grupo control (66 a 75mg/dl). En la Figura 16 se puede observar el grupo experimental, los niveles tuvieron una tendencia a disminuir, sin embargo este fue un cambio mínimo sin significancia estadística. Por otra parte, los niveles de leptina, “hormona de la saciedad”, aumentaron tanto en el grupo control como experimental sin ninguna diferencia significativa entre la toma basal y toma final (Figura 16 D). Los niveles de esta hormona en el grupo sin obesidad o sanos fue mucho menor: 6027 pg/ml comparado con los grupos de obesidad en el que el rango fue de 14mil a 15mil pg/ml (Figura 16 D y tabla 7).

En cuanto a la insulina (Figura 16 E) el grupo de sujetos sanos tiene los niveles más bajos, tanto en el grupo control como experimental los niveles de insulina aumentaron entre la toma basal y toma final, siendo un cambio significativo únicamente en el grupo experimental (773 a 1044 pg/ml) (Tabla 7).

Marcadores metabólico-inflamatorios de acuerdo al genotipo

Se agruparon a los individuos del grupo experimental de acuerdo a su genotipo para los polimorfismos *FTO*, *IL6* y *LEPR* para así determinar la posible influencia de éstos sobre

los cambios observados. A continuación en la tabla 8 se muestran los niveles de los marcadores agrupados de acuerdo a los genotipos *FTO*, *IL6* y *LEPR*. Cada genotipo se agrupo con los indicadores que se han asociado previamente en la literatura. Para el genotipo *FTO*: IMC, glucosa, % de grasa y colesterol; genotipo *IL6*: TNF- α , insulina y % de grasa; genotipo *LEPR*: leptina, glucosa, insulina e IMC.

Tabla 8. Respuesta al programa de salud del grupo experimental. Indicadores agrupados según su genotipo *FTO* T/A, *IL6* G/C y *LEPR* G/A.

Genotipos						
Genotipo <i>FTO</i> T/A	TT		TA			
	basal	final	basal	final	basal	final
IMC	28.9 \pm 2.9	28.8 \pm 3.0	27.2 \pm 2	27.6 \pm 1.8		
Colesterol (mg/dl)	150 \pm 41	151 \pm 35	145 \pm 53	138 \pm 44		
%Grasa	38.2 \pm 4.4	37 \pm 6.3	35.8 \pm 6.2	35.5 \pm 7.3		
Glucosa (mg/dl)	67.2 \pm 8.6	62.6 \pm 10.4	68.2 \pm 2.9	69.7 \pm 5.3		
Genotipo <i>IL6</i> G/C	GG		GC		CC	
	basal	final	basal	final	basal	final
TNF- α	11.2 \pm 5.7	8 \pm 3.7 *	13.2 \pm 6.6	11.2 \pm 5.1	2	8
% Grasa	39.1 \pm 4.3	38.5 \pm 5.7	35.2 \pm 5.4	33.3 \pm 6.6	34.2	28.4
Insulina	784 \pm 383	1025 \pm 601*	687 \pm 185	1072 \pm 693	1082	1113
Genotipo <i>LEPR</i> G/A	GG		AG		AA	
	basal	final	basal	final	basal	final
Leptina	14600 \pm 4902	14875 \pm 6655	13541 \pm 10607	15734 \pm 11917	7423 \pm 3981	7763 \pm 5555
Glucosa	69.8 \pm 5.2	69.8 \pm .7	64.5 \pm 9.2	64 \pm 6.9	71 \pm 5.6	50 \pm 11.3
Insulina	908 \pm 333	1304 \pm 733	730 \pm 326	973 \pm 375*	469 \pm 64	417 \pm 204
IMC	29.1 \pm 2.1	29.1 \pm 2	28 \pm 3.6	28.3 \pm 3.5	28.8 \pm 8.6	27.4 \pm 2.1

Genotipos de riesgo: AA, CC, GG y favorables: TT, GG, AA para los genes *FTO*, *IL6* Y *LEPR* respectivamente. Los resultados se expresan como la media \pm desviación estándar, en negritas diferencias estadísticamente significativas, prueba t-student * p<0.05.

1. Agrupación por genotipo *FTO T/A*

Se agruparon a los individuos de acuerdo a su genotipo *FTO T/A* para determinar las diferencias entre éstos y en la respuesta al programa de salud. En el grupo experimental los genotipos presentes fueron *FTO TT* (favorable) y *FTO TA*. No se encontró algún individuo con el genotipo desfavorable *FTO AA* (Figura 17).

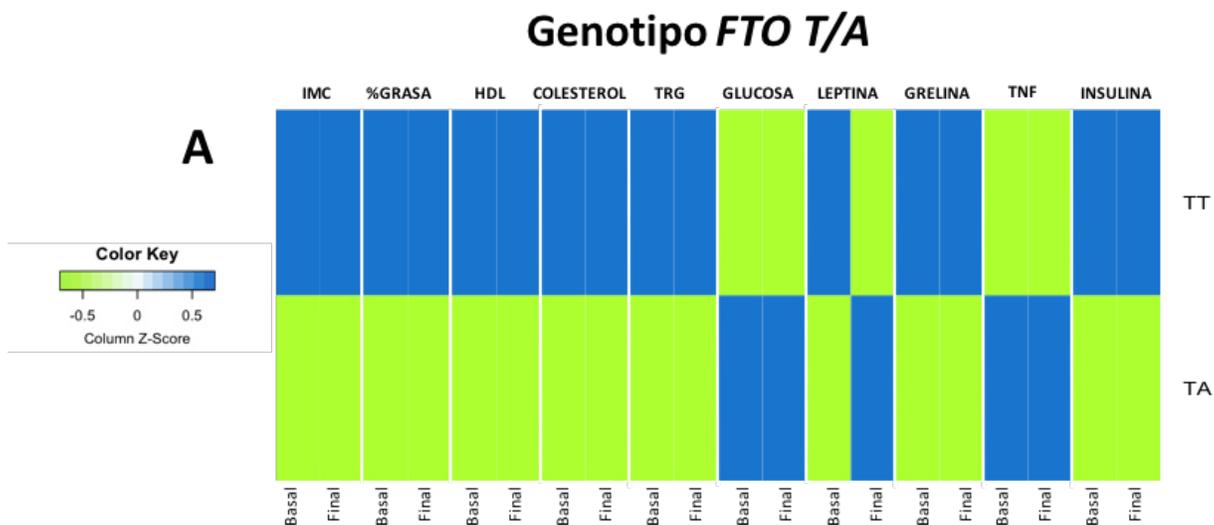


Figura 17. Respuesta al programa de salud del grupo experimental agrupado según genotipo *FTO T/A*. Indicadores agrupados según su genotipo *FTO T/A*. Modelo heatmap ajustado por z-score. R v3.3.1.

En la Figura 17 se pueden apreciar los cambios sobre los indicadores en respuesta al programa de salud en los distintos genotipos del gen *FTO*, no hubieron cambios significativos en el perfil lipídico, inflamatorio y hormonal. Los individuos con el genotipo favorable *FTO TT* disminuyeron los niveles de leptina, lo contrario se observa en los individuos con el genotipo *FTO TA*. Los individuos con el genotipo *FTO TT* tienen niveles más altos de IMC, grasa, colesterol, triglicéridos, HDL, grelina e insulina en comparación con los individuos con el genotipo *FTO TA*, los cuales a su vez presentan niveles más altos de glucosa y TNF- α (Figura 17).

En la siguiente Figura 18 se muestran algunos de los cambios observados.

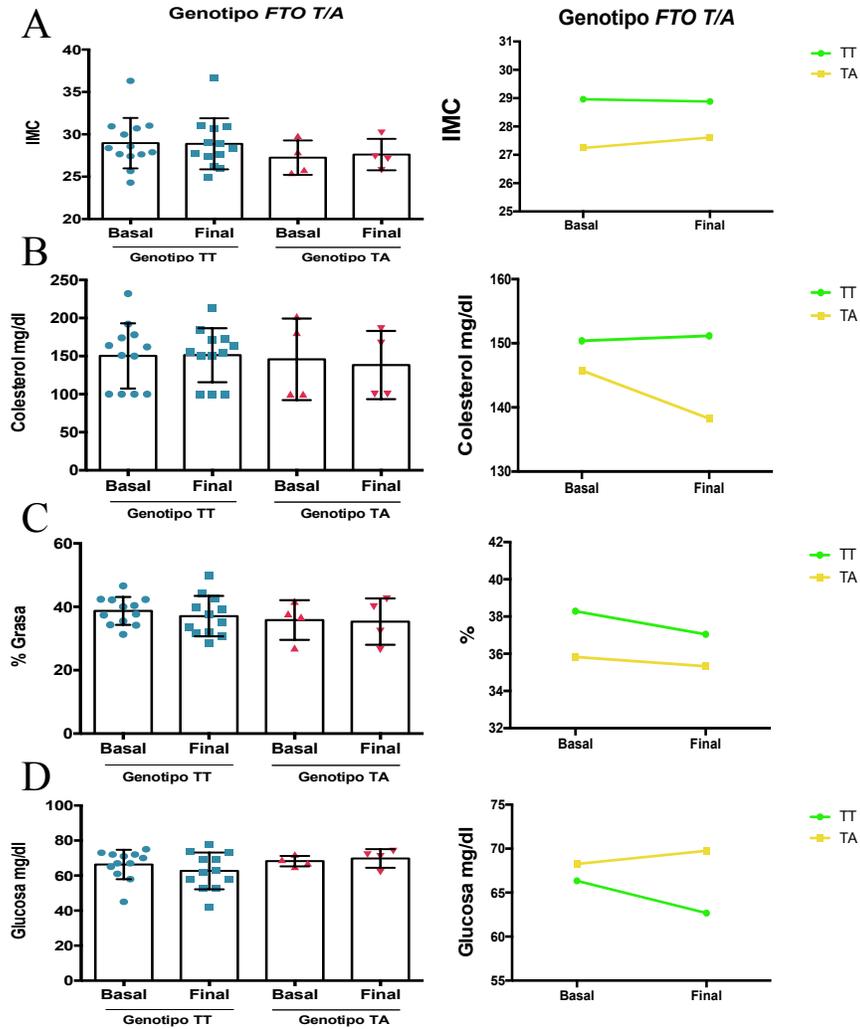


Figura 18. IMC, % de grasa, cuantificación de glucosa y colesterol de la toma de muestra basal y final del grupo experimental (con programa de salud) agrupados según su genotipo *FTO T/A*. El genotipo de riesgo y favorable; *AA* y *TT* respectivamente. A) IMC, B) Colesterol, C) % Grasa y D) Glucosa.

En los individuos con el genotipo favorable *FTO TT* después del programa de salud el IMC y los niveles de colesterol no cambiaron de la toma basal a la toma final (Figura 18 A y B). En cuanto al % de grasa y glucosa hubo una tendencia a la baja en los niveles (Figura 18 C y D) de 38 a 37% y 67 a 62 mg/dl respectivamente (Tabla 8). Por otra parte los individuos que portan con el alelo de riesgo *A* presentaron una ligera disminución en el colesterol (Figura 18 B) de 145 a 138 mg/dl (Tabla 8) y un aumento en la glucosa, sin embargo estos cambios no fueron significativos, por lo que no hay diferencias en la respuesta de acuerdo a la agrupación de este genotipo.

2. Agrupación por genotipo *IL6 G/C*

En el grupo experimental se encontraron los 3 genotipos del polimorfismo *IL6 G/C*, en mayor frecuencia el genotipo *IL6 CC* y solamente un individuo con el genotipo de riesgo *IL6 GG*. Los cambios sobre los indicadores se muestran en la Figura 19.

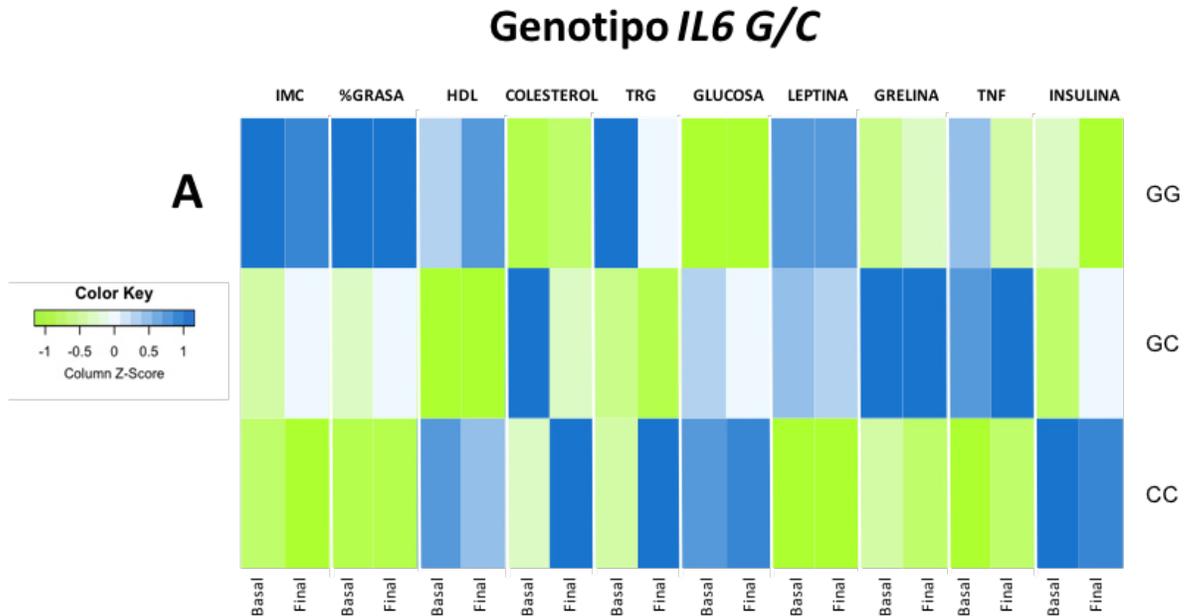


Figura 19. Respuesta al programa de salud del grupo experimental agrupado según genotipo *IL6 G/C*. Indicadores agrupados según su genotipo *IL6 G/C*. Modelo heatmap ajustado por z-score. R v3.3.1.

En la Figura 19 se observa que los individuos con el genotipo *IL6 GG* tienen los niveles más altos de grasa, IMC y leptina. En individuos con el genotipo de riesgo *IL6 CC* los niveles de HDL disminuyeron después del programa de salud, lo contrario se observa en los adolescentes con el genotipo favorable *IL6 GG* en el que los niveles de HDL aumentan. En cuanto a triglicéridos y TNF- α , en los individuos con el genotipo favorable *IL6 GG* los niveles disminuyen después del programa de salud y de manera opuesta en los adolescentes con el genotipo de riesgo, los niveles aumentan (Figura 19).

Después del programa de salud, los individuos con el genotipo favorable *IL6 GG* presentaron una disminución significativa en los niveles de la citocina pro-inflamatoria

TNF- α de 11 a 8 pg/ml, de forma opuesta, el individuo con el genotipo desfavorable *CC* aumentó los niveles de TNF- α de 2 a 8pg/ml en respuesta a la actividad física (Figura 20 A y tabla 8). El grupo con el genotipo *GC* mostró al igual que aquellos con el genotipo favorable una disminución en los niveles de TNF- α .

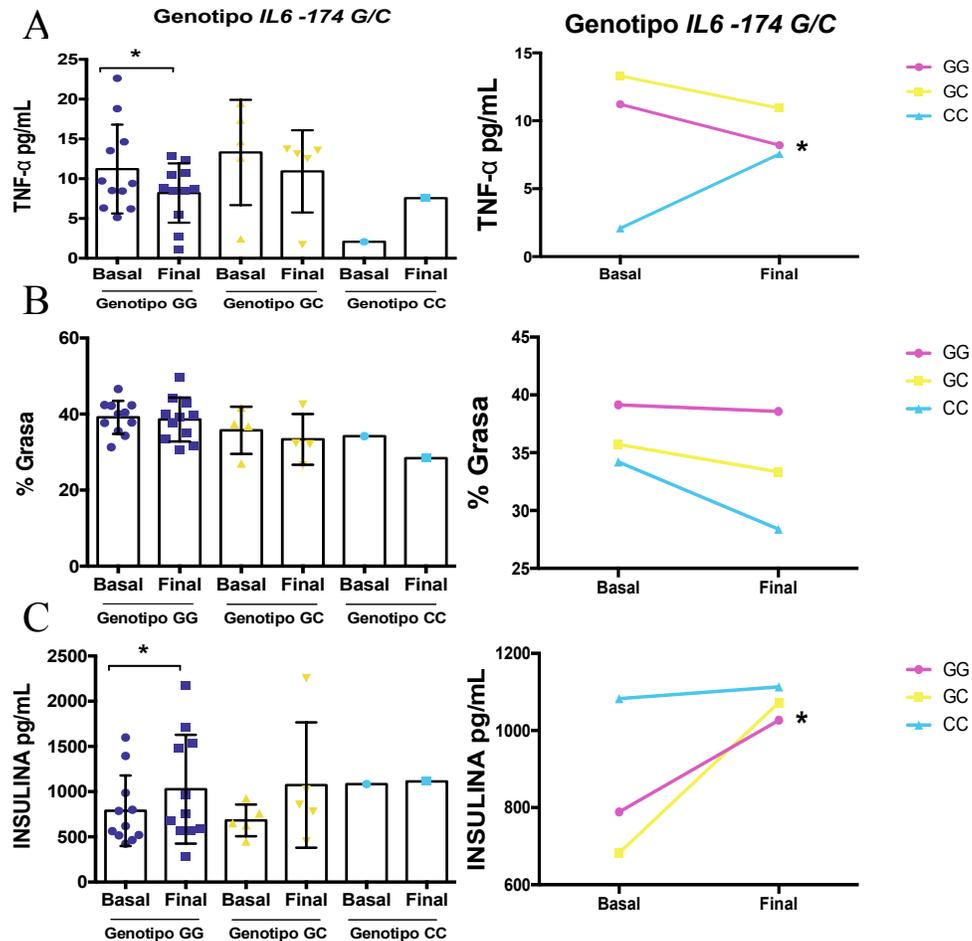


Figura 20. Niveles de TNF- α , insulina y % de grasa de toma basal y toma final del grupo experimental (con programa de salud) agrupados según su genotipo *IL6 G/C*. El genotipo de riesgo y favorable; *CC* y *GG* respectivamente. (*)Diferencias significativas $p < 0.05$. A) TNF- α , B) % Grasa y C) Insulina.

En cuanto al porcentaje de grasa, en los 3 genotipos se puede apreciar una disminución en respuesta al programa de salud la cual de acuerdo a el análisis estadístico no es estadísticamente significativa (Figura 20 B). Finalmente en el grupo con la intervención

de actividad física, con el genotipo favorable *GG* se observó un aumento significativo en los niveles de insulina (784 a 1025 pg/dl) lo cual también se observó en el grupo con el genotipo *GC*. Por otra parte, en el individuo con el genotipo *CC* los niveles de insulina no cambiaron con la intervención de salud (Figura 20 C y tabla 8).

3. Agrupación por genotipo *LEPR G/A*

A continuación se presentan los resultados de la respuesta al programa de salud del grupo experimental de acuerdo a la agrupación de los genotipos del polimorfismo *LEPR G/A*. El genotipo en mayor proporción fue el genotipo *GG*, seguido de *AG* y *AA* (Figura 21).

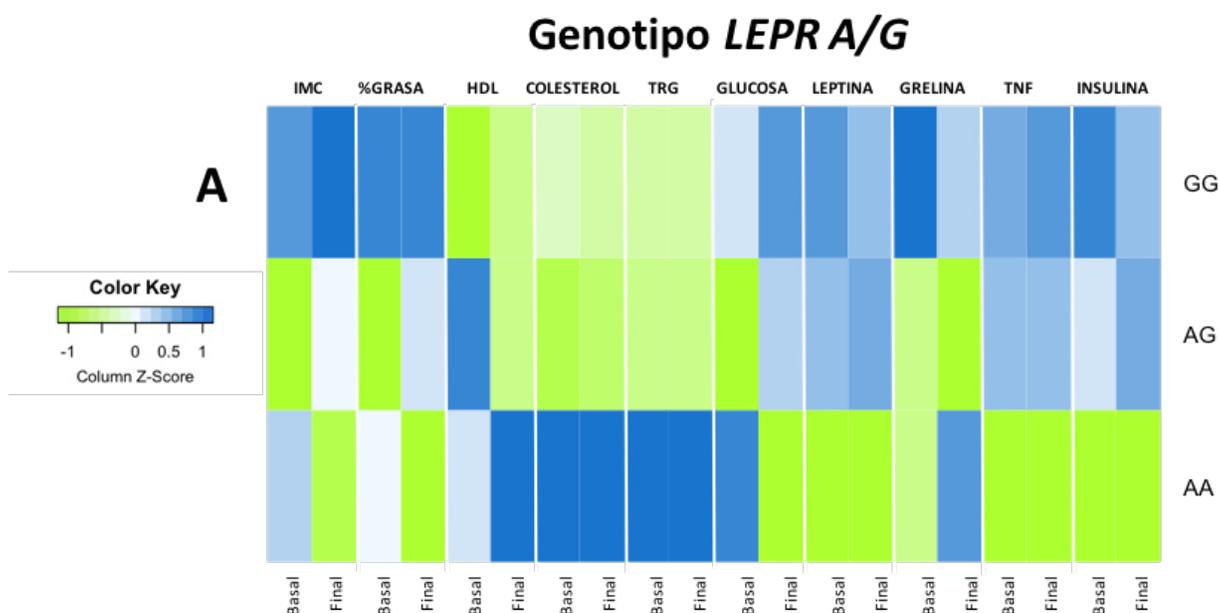


Figura 21. Respuesta al programa de salud del grupo experimental agrupado según genotipo *LEPR A/G*. Indicadores agrupados según su genotipo *LEPR G/A*. Modelo heatmap ajustado por z-score. R v3.3.1.

Los individuos con el genotipo favorable presentan los niveles mas bajos de leptina, TNF- α e insulina. En los adolescentes con el genotipo de riesgo *LEPR GG* no se observan cambios en respuesta al programa de salud a excepción de los niveles de insulina (Figura 21). Los individuos con el genotipo favorable *LEPR AA* muestran la mejor respuesta al

programa de salud, con una disminución del IMC, % grasa y glucosa y un aumento en HDL y grelina (Figura 21).

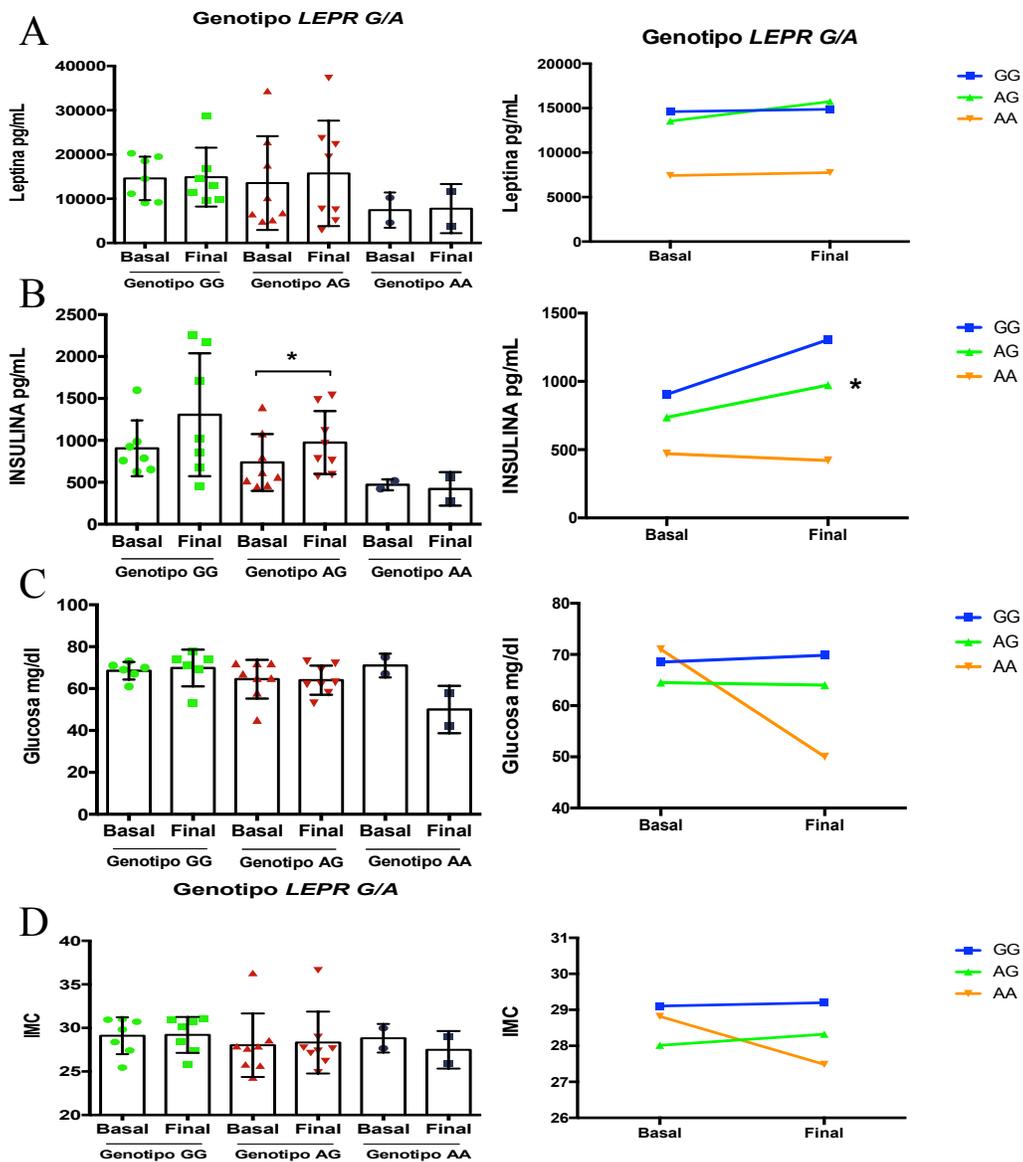


Figura 22. Niveles de Leptina, insulina, glucosa e IMC de toma basal y toma final del grupo experimental (con programa de salud) agrupados según su genotipo *LEPR* G/A. El genotipo de riesgo y favorable; GG y AA respectivamente. (*) Medias que difieren significativamente $p < 0.05$. A) Leptina, B) Insulina, C) Glucosa y D) IMC.

Los niveles de la hormona leptina fueron menores en los individuos con el genotipo favorable *LEPR* AA y mayores en aquellos con el genotipo de riesgo GG, los niveles de leptina no cambiaron significativamente en respuesta al programa de salud de acuerdo a los grupos formados (Figura 22 A). En cuanto a los niveles de insulina, estos mostraron

una tendencia a aumentar en respuesta al programa de salud, siendo este aumento significativo para aquellos individuos con el genotipo *LEPR AG* (730 a 913 pg/ml) (Tabla 8). Por otra parte en los individuos con el genotipo favorable los niveles de insulina no cambiaron de la toma basal a la toma final (Figura 22 B).

En los individuos con el genotipo favorable *LEPR AA* el IMC y los niveles de glucosa disminuyeron (Figura 22 C y D) de 28 a 27 y de 71 a 50 mg/dl respectivamente (Tabla 8). Los homocigotos o heterocigotos para el alelo de riesgo *G* no presentaron estos cambios en los niveles de glucosa o IMC, al contrario los niveles se mantuvieron iguales con la aplicación del programa de salud (Figura 22 C y D). A continuación en la tabla 9 se presenta un resumen de la respuesta al programa de salud de la población experimental de acuerdo a la agrupación por genotipos.

Tabla 9. Resumen de la respuesta al programa de salud del grupo experimental. Indicadores agrupados según su genotipo *FTO T/A*, *IL6 G/C* y *LEPR G/A*.

Genotipo		Respuesta al programa de salud
<i>FTO TT</i>	Favorable	▼ Glucosa ▼ TNF- α
<i>FTO TA</i>	Riesgo	▲ Glucosa
<i>IL6 GG</i>	Favorable	▼ TNF- α * ▲ Insulina *
<i>IL6 GC</i>		▼ TNF- α ▲ Insulina
<i>IL6 CC</i>	Riesgo	▲ TNF- α ▼ Grasa
<i>LEPR AA</i>	Favorable	▼ IMC ▼ Glucosa
<i>LEPR AG</i>		▲ Insulina *
<i>LEPR GG</i>	Riesgo	▲ Insulina ▲ Glucosa

▲: aumento ▼: disminución. * Diferencias estadísticamente significativas.

Para consultar los genotipos e indicadores de cada individuo de manera particular, se incluye una tabla en el Anexo 3.

Análisis de asociación estadística

Mediante la herramienta bioinformática de análisis de datos PLINK se realizaron pruebas de epistasis, equilibrio Hardy-Weinberg y análisis de asociación. A continuación se presentan los resultados:

Tabla 10. Prueba de Epistasis entre los genes *LEPR*, *IL6* Y *FTO* de la población con obesidad y población control sin obesidad.

Chr1	SNP1	Chr2	SNP2	OR	STAT	P
1	LEPR rs1137101	7	IL6 rs13447445	0.85	0.04	0.82
1	LEPR rs1137101	16	FTO rs9939609	0.61	0.54	0.45
7	IL6 rs13447445	16	FTO rs9939609	3.89	1.37	0.24

OR: Odds ratio de la interacción, STAT: estadístico de prueba chi-cuadrado. PLINK V1.07

Los resultados de la prueba de epistasis no arrojaron valores estadísticamente significativos (Tabla 10), por lo que de acuerdo a la prueba no hay una interacción entre los genes *LEPR*, *IL6* y *FTO* para la condición de obesidad en la población de adolescentes incluida en el estudio.

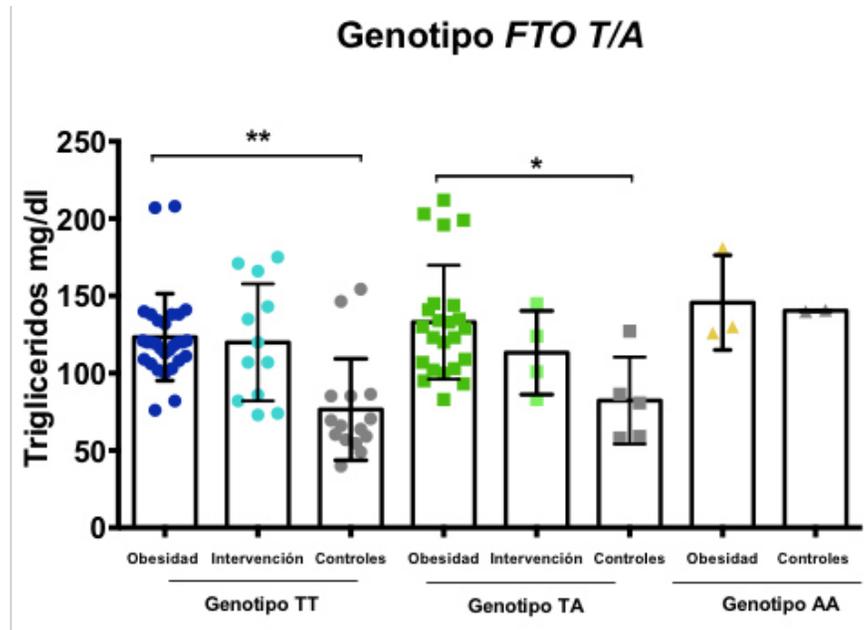
Tabla 11. Prueba de equilibrio Hardy-Weinberg sobre las frecuencias de los genes *LEPR*, *IL6* Y *FTO* de la población con obesidad y población control sin obesidad.

Chr	Gen	Casos	Alelo 1	Alelo 2	Heterogeneidad O	Heterogeneidad E	P
1	LEPR	Total	A	G	0.32	0.47	0.01 **
1	LEPR	Obesidad	A	G	0.30	0.47	0.01 **
1	LEPR	Controles	A	G	0.38	0.47	0.38
7	IL6	Total	C	G	0.31	0.33	0.72
7	IL6	Obesidad	C	G	0.29	0.34	0.25
7	IL6	Controles	C	G	0.38	0.30	1
16	FTO	Total	A	T	0.36	0.36	1
16	FTO	Obesidad	A	T	0.41	0.38	0.73
16	FTO	Controles	A	T	0.23	0.27	0.44

Heterogeneidad O: Heterogeneidad observada, Heterogeneidad E: Heterogeneidad esperada. ** Diferencias significativas. PLINK V1.07

La población de estudio se encuentra en equilibrio Hardy-Weinberg para el caso de las frecuencias de los genotipos de los genes *FTO* e *IL6*. Las frecuencias del genotipo del gen *LEPR* en el grupo control sin obesidad se encuentran en equilibrio con una p de 0.38, de manera opuesta, en el grupo de adolescentes con obesidad el equilibrio no se cumple con una p de 0.01 (Tabla 11).

Se realizó el análisis de asociación de los distintos genotipos de los genes *LEPR*, *IL6* y *FTO* sobre los niveles de los indicadores entre la población de adolescentes con obesidad y sin obesidad. Se identificó una asociación estadísticamente significativa entre el alelo *A* del polimorfismo del gen *FTO* y los niveles de triglicéridos en la población de adolescentes con obesidad, estos resultados se muestran en la Figura 23.



Chr	SNP	Beta	SE	R2	T	P
16	rs9939609	17.51	7.23	0.07	2.41	0.018 *

Figura 23. Niveles de triglicéridos (toma basal) del grupo de adolescentes con obesidad y grupo control sin obesidad agrupados según su genotipo *FTO* T/A. El genotipo de riesgo y favorable; AA y TT respectivamente. (*) Medias que difieren significativamente $p < 0.05$. Análisis de asociación mediante el test de Wald. Beta: Coeficiente de regresión, SE: Error estándar, R2: r cuadrado. PLINK V1.07.

En la Figura 23 se observa que los individuos portadores del alelo A del genotipo *FTO* tienen 17.51 mg/dl más de triglicéridos en comparación con los portadores del alelo T (Figura 23) en el grupo de adolescentes con obesidad. La intervención de actividad física provoca una tendencia a la disminución de triglicéridos en el grupo de obesidad. Los niveles de triglicéridos se encuentran aumentados significativamente en el grupo con obesidad en comparación con el grupo control para los individuos con el genotipo TT y TA (Figura 23 y 24). Los portadores homocigotos para el alelo de riesgo A presentan niveles altos de triglicéridos independientemente de la condición de obesidad (Figura 23 y 24).

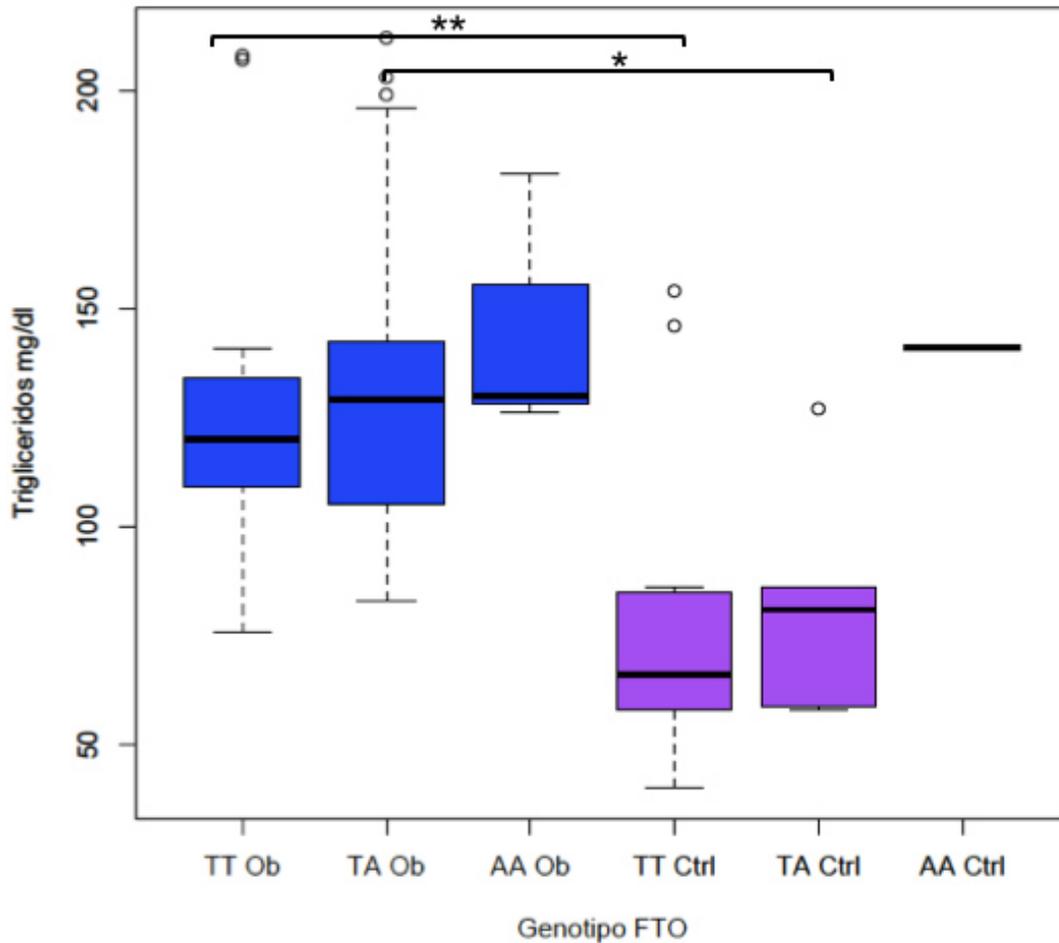


Figura 24. Niveles de triglicéridos (toma basal) del grupo de adolescentes con obesidad y grupo control sin obesidad agrupados según su genotipo *FTO* T/A. El genotipo de riesgo y favorable; *AA* y *TT* respectivamente. (*) Medias que difieren significativamente $p < 0.05$. Ob: Grupo adolescentes con obesidad, Ctrl: Grupo control sin obesidad. R v3.3.1.

No se encontraron asociaciones significativas entre los genotipos de los genes *LEPR* e *IL6* sobre los niveles de los indicadores entre la población de adolescentes con obesidad y el grupo de adolescentes sin obesidad.

Para la valoración de la influencia de los genotipos y la intervención de actividad física sobre los niveles de los indicadores se realizó un análisis de covarianza ANCOVA, los resultados significativos se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Análisis de covarianza (ANCOVA).

Gen	SNP	Genotipo relacionado	Variable influenciada	Estimado	SE	R-square	T value	P
<i>FTO</i>	rs9939609	TT	TNF	-4.76	2.08	0.43	2.28	0.03*
<i>IL6</i>	rs13447445	CC	Grasa	-6.21	2.46	0.42	-2.52	0.02*
<i>LEPR</i>	rs1137101	GG	Insulina	459.7	200	0.35	2.29	0.03*
<i>LEPR</i>	rs1137101	GG	Glucosa	8.04	3.31	0.41	2.42	0.03*

SE: error estándar, R-square: r cuadrada. * Diferencias significativas. R v3.3.1. fórmula: variable (toma final) ~ (rs1137101 + rs13447445 + rs9939609) * intervención. R v3.3.1.

El polimorfismo del gen *FTO*, genotipo favorable *TT* influye significativamente sobre TNF- α , con un estimado negativo por lo que los niveles de esta citocina pro-inflamatoria disminuyen en respuesta a la intervención de actividad física en aquellos individuos portadores de este genotipo. Por otra parte, el polimorfismo del gen *IL6* tiene una influencia significativa en el porcentaje de grasa, el porcentaje de grasa en los individuos con el genotipo *IL6 CC* disminuye en respuesta a la intervención. Los portadores del genotipo de riesgo *LEPR GG* muestran un aumento en los niveles de insulina y glucosa en respuesta al programa de salud con una influencia significativa del polimorfismo p 0.03 (Tabla 12).

Se efectuó un análisis estadístico para determinar la asociación entre las variables incluidas en este estudio; genotipos, género, marcadores metabólico-inflamatorios y medidas antropométricas, mediante la prueba de X² y el coeficiente de asociación de Pearson mediante el paquete estadístico SPSS v22.

A continuación en la Tabla 13 se presentan únicamente las asociaciones significativas de acuerdo al resultado estadístico.

Tabla 13. Análisis de asociación efectuado mediante la prueba de X² y el coeficiente de asociación de Pearson.

Variables	P value (X ² Test)
Género vs Niveles HDL (Hombres, niveles bajos)	0.021 (5,297)*
Género vs Niveles Altos TNF- α (Hombres)	0.034 (4,506)*
Gen FTO vs Niveles Altos Colesterol (Genotipo AA)	0.018 (8,046)*
Gen LEPR vs Niveles Altos Insulina (Genotipo GG+AG)	0.029 (7,060)*

Al finalizar las tomas de muestra y análisis genéticos se procedió a elaborar fichas técnicas individualizadas con la información de respuesta al programa de salud las cuales fueron entregadas a los padres de familia de los adolescentes participantes en este trabajo, esto con la finalidad de dar a conocer los resultados que servirán para futuras orientaciones con especialistas correspondientes. En dichas fichas se detallan los niveles de los indicadores antropométricos, metabólicos e inflamatorios en la toma basal y toma final, así como los polimorfismos genéticos de los genes estudiados. Así mismo, con la colaboración de la Facultad de Nutrición, Psicología, Biología y Organización Deportiva de la UANL se hicieron recomendaciones a cada adolescente de acuerdo a su respuesta al programa de salud y perfiles metabólicos-moleculares. La ficha integrativa se puede encontrar en el Anexo 4.

DISCUSIÓN

México ocupa el primer lugar de obesidad a nivel mundial, lo que ocasiona una alta incidencia de enfermedades crónico degenerativas, diabetes tipo II, y otras morbilidades las cuales son consecuencia del síndrome metabólico temprano progresivo. Por tal motivo las estrategias aplicadas para dichos procesos multifactoriales involucrados y asociados a este trastorno de obesidad se han basado en intervenciones de actividad física, control nutricional y psicológico. A nivel nacional y estatal existen diferentes campañas como: PASOS, Ponte al 100, SPA, chécate mídete muévete, vibra Nuevo León entre otras, las cuales difieren por sus características y su enfoque a sectores de la población vulnerable (niños y adolescentes), y población adulta. Estas campañas de prevención se aplican de manera general a la población sin hacer distinción de las características individuales que posee cada persona al inicio del programa, algo que tiene una gran influencia en el resultado de la intervención. Se ha atribuido a la actividad física un sin número de bondades y en los últimos años se ha propuesto su uso como agente inmunomodulador, por su capacidad de inducir un estado anti-inflamatorio lo cual puede ser usado para combatir enfermedades en las que se presente una inflamación crónica.

La capacidad de la actividad física de producir este efecto está relacionada con la intensidad y duración de ésta, y la capacidad individual es un factor clave para poder aprovechar al máximo estos beneficios.

En México existen datos asociados a la respuesta de la población hacia los programas de salud, basados en pruebas físicas, antropométricas, metabólicas y psicológicas, sin embargo, no existen estudios que relacionen fenotipo y genotipo con esta respuesta. En otras partes del mundo el interés por descifrar el papel genético en respuesta a la actividad física ha arrojado información valiosa que remarca la importancia de conocer la capacidad individual para la mejora del perfil de enfermedades crónicas como la obesidad. Estas investigaciones han identificado polimorfismos genéticos en genes claves que se relacionan con el metabolismo energético, perfil inflamatorio y hormonal como son los polimorfismos en los genes *FTO T/A*, *IL6 G/C* y *LEPR G/A*, *PPARA*, *TNF*, *MC4R*, *LEP*, *ADIPOQ*, *IL1*, *BDNF* (León-Mimila *et al.*, 2013) los cuales pudieran tener un efecto

positivo o negativo en la respuesta a la actividad física. Es de gran importancia poder determinar el efecto de éstos para crear campañas que puedan adaptarse a poblaciones específicas para fortalecer plataformas dirigidas individualmente y lograr así un resultado favorable y del cual todos puedan beneficiarse.

Por tal motivo nuestro estudio se enfocó en determinar las posibles diferencias en la respuesta de una población de adolescentes con obesidad a un programa de salud basado en los polimorfismos de los genes *FTO*, *IL6* y *LEPR*, así como también identificar la posible asociación entre estos polimorfismos y marcadores característicos de la obesidad.

En este trabajo se analizó una población del estado de Nuevo León que comprendió 79 adolescentes, provenientes del mismo sector socioeconómico, de los cuales 62 presentaban un problema de sobrepeso u obesidad, 21 adolescentes sedentarios sin obesidad, y 21 sin obesidad que practicaban actividad física regularmente. Todos los individuos firmaron un consentimiento informado en el que se detallaban los objetivos y características del estudio, cabe mencionar que al finalizar la investigación se entregó a cada familia un formato en el que se detallaban los resultados de la respuesta sobre los indicadores analizados antes y después de la intervención de salud, así como las recomendaciones nutricionales y de actividad física adaptadas de manera individual dependiendo del genotipo y la respuesta observada ante el programa.

Se evaluaron las frecuencias genotípicas para los genes *IL6*, *FTO* y *LEPR*. La población se encontró en equilibrio Hardy Weinberg. Entre los genes estudiados se analizó el polimorfismo del gen *FTO* (rs9939609), el cual ha sido identificado con la asociación más alta a la obesidad, consiste en un cambio de *T* por *A* en el intrón 1, lo cual se ha relacionado a un desequilibrio en el metabolismo energético en el que los individuos con el alelo de riesgo *A* tienen una tendencia al incremento en el IMC, peso, mayor acumulación de grasa y circunferencia de cintura. Se encontró que el genotipo más frecuente en los 3 grupos (obesidad, sanos y deportistas) fue el genotipo *FTO TT*, seguido del genotipo *TA* y *AA*. La proporción de la distribución genotípica de individuos sanos y con obesidad mostró una diferencia altamente significativa, el grupo de sanos con un 71.43% del genotipo favorable *TT* comparado con 54.10% en el grupo de obesidad.

Estos resultados concuerdan con los estudios realizados por Cézane *et al.*, en el 2015, en el que se analizó la frecuencia de este polimorfismo en jóvenes de edad escolar (7-17 años) de Brasil y se determinó una diferencia altamente significativa en la distribución de este genotipo en los jóvenes con y sin obesidad con un porcentaje del genotipo de riesgo de 33.1% y 66.9% respectivamente. Otras investigaciones como la del grupo de Prakash *et al.*, (2016) y Villalobos *et al.*, (2008) han identificado al genotipo de riesgo *AA* con mayor frecuencia en los individuos con obesidad comparados con aquellos sin esta enfermedad. En el presente estudio no se encontró una diferencia en esta proporción posiblemente por el tamaño de la muestra lo cual puede no reflejar las frecuencias reales de la población; además, las frecuencias de los alelos de riesgo para el gen *FTO* difiere entre distintas etnias y dado el alto grado de mestizaje de los mexicanos era de esperarse que inclusive dentro del país encontremos sectores en los cuales las frecuencias difieran (Villalobos-Comparán *et al.*, 2008).

En el caso de las frecuencias del genotipo *IL6* rs13447445, el genotipo más común fue *IL6 GG*, seguido de *GC* y *CC*. Las frecuencias entre los grupos no mostraron diferencias significativas, sin embargo el grupo de obesidad fue el único en presentar el genotipo de riesgo *IL6 CC* (6.45%), el cual ha sido asociado con niveles menores de IL-6 en plasma lo que sugiere pudiera predisponer un riesgo al perfil pro-inflamatorio característico del sobrepeso y obesidad. Resultados similares en los cuales las frecuencias del genotipo *CC* es mayor en las personas con obesidad en comparación con los controles (Klipstein-Grobusch *et al.*, 2006; Wernstedt *et al.*, 2004). Los estudios de las frecuencias de este genotipo asociado con obesidad han sido contradictorios, ya que en el caso de algunas etnias el genotipo de riesgo es *GG* y para otras *CC*. Por otra parte, en cuanto al genotipo *LEPR* rs1137101, asociado con niveles de la hormona leptina, no se identificaron diferencias en la distribución entre los grupos, el genotipo más común *GG*, seguido de *AG* y *AA*, estos resultados comparados con los encontrados en Guadalajara México por el grupo de Chavarria *et al.*, en el 2015 difieren ya que en este último estudio el genotipo con mayor frecuencia en la población fue el genotipo *LEPR AG* en un 72% en la población con obesidad y en los controles 78% mientras que en este estudio fue de 31% y 38% respectivamente. De acuerdo a estos resultados es evidente la importancia de caracterizar cada grupo de la población, sobre todo en un país tan diverso como México para

determinar en cada sector cual es la herencia genética que influye en el fenotipo específico estudiado.

Por otra parte, el programa de salud no tuvo un impacto en el IMC, % de grasa y el perfil lipídico estos indicadores son los que toman más tiempo en manifestar un cambio, y los trabajos previos no han llegado a un consenso del tiempo de duración óptimo de estos programas (Beavers *et al.*, 2014). Las intervenciones aplicadas están enfocadas principalmente a mejorar el perfil inflamatorio y hormonal, el cual mejora rápidamente con la práctica de actividad física (Bennati *et al.*, 2014). Los cambios en composición corporal van de la mano con la intensidad de la actividad física, sin embargo cuando se aplica un programa con una alta intensidad en jóvenes escolares, éstos no tienen una buena respuesta hacia estas actividades y la recurrencia es baja, por lo que se busca incorporar una actividad física moderada que mejore el perfil de la enfermedad a largo plazo y genere apego por parte de los jóvenes. Nuestros resultados concuerdan con los encontrados por Goldfield *et al.*, 2016, J Reilly *et al.*, 2006 en el que concuerdan que una de las limitantes de los programas es que no incluyen una intervención nutricional, lo cual es un factor clave para la mejora de la composición corporal. Al realizar una actividad física el consumo de alimento puede aumentar y debido a que no se tiene un control en la alimentación esto pudo haber afectado los resultados.

Los niveles de HDL se vieron reducidos significativamente en el grupo control de 44 a 38 mg/dl y en el grupo experimental de 49 a 40 mg/dl. La actividad física impacta en los niveles de HDL provocando un aumento, sin embargo este efecto es dependiente de la intensidad, los resultados obtenidos reflejaron que la intensidad de las sesiones no fue suficiente para mejorar el perfil lipídico, los estudios de Hao Wang y Dao-Quan Peng en el 2011 determinaron que esta lipoproteína está asociada con el grado y la distribución de la obesidad, mostrando una relación directa entre la masa corporal y HDL, ya que en este trabajo la composición corporal y el perfil lipídico no se modificó, tampoco niveles de HDL.

En relación a los indicadores metabólicos-inflamatorios analizados en este trabajo, estos mostraron variaciones en respuesta al programa de salud, se observó una alta variación entre los individuos tanto en los niveles de la toma basal como en la respuesta al programa

de salud, por lo que la desviación estándar de los grupos fue alta. En el caso de los niveles de TNF- α , hubo una disminución tanto en el grupo control como el experimental, estos cambios fueron significativos en el grupo experimental (de 11 a 9 pg/ml). La práctica de ejercicio regular resulta en un aumento en circulación de adiponectina y una baja en los niveles de citocinas pro-inflamatorias como IL-6 y TNF- α (Gleeson *et al.*, 2011), las cuales en la obesidad se encuentran elevadas, lo que genera el estado de inflamación crónica de bajo grado característico de esta enfermedad. Por tal motivo, el programa de salud mejoró el perfil inflamatorio del grupo experimental.

Los niveles de grelina disminuyeron significativamente en el grupo control mientras que en el grupo experimental los niveles se mantuvieron sin cambios, en las personas con obesidad los niveles de grelina se encuentran disminuidos, por lo que las intervenciones están dirigidas a reestablecer esta hormona a los niveles normales. Con la aplicación del programa de salud se logró mantener los niveles estables en el grupo experimental y así evitar que estos siguieran disminuyendo. Los niveles de leptina aumentaron en ambos grupos, lo que concuerda con las investigaciones de Rambhojan *et al.*, 2015.

Por otra parte la glucosa aumentó de manera significativa en el grupo control, no así en el grupo experimental en el que los niveles se mantuvieron sin cambios. Los niveles de glucosa tanto en el grupo control como experimental estuvieron en el rango normal. El programa de salud pudo influir en el grupo experimental evitando el aumento de glucosa pese a no haber un control en la alimentación. En cuanto a los niveles de insulina, estos aumentaron significativamente en el grupo experimental de 773 a 1044 pg/ml esto debido a la actividad física, previos reportes indican que el desgaste energético debido a la fatiga muscular genera un aumento en la insulina, lo que conlleva a la utilización de la glucosa en el músculo esquelético lo que le permite administrar la energía (Nimmo *et al.*, 2013). La respuesta en los niveles de insulina varía de acuerdo al tipo de ejercicio, edad, género y condición individual (Powers-Howley 2007).

Los resultados anteriores mostraron ciertos cambios significativos en los promedios de los marcadores analizados, sin embargo debido a la alta variabilidad inter-personal fue necesario analizar de forma individual a aquellos sujetos que respondieron de manera favorable o desfavorable a este programa de salud y encontrar una posible asociación entre

genotipos y la respuesta a la actividad física, es por esto que se agruparon a los individuos del grupo experimental de acuerdo a sus polimorfismos genéticos para así determinar la posible influencia de éstos sobre los cambios.

En cuanto el genotipo *FTO T/A*, en el grupo experimental no hubieron individuos con el genotipo de riesgo *AA*, por lo que los análisis de diferencias entre los otros dos genotipos y la respuesta al programa de salud no arrojaron resultados significativos, sin embargo en cuanto a los niveles de glucosa, se observó que en los individuos con el alelo de riesgo *A* la glucosa tendió a aumentar después de la intervención a comparación de aquellos con el genotipo favorable *TT* en el que la glucosa tuvo una disminución de 67 a 62 mg/dl. Mediante la prueba de ANCOVA se encontró que el polimorfismo *FTO* tiene una influencia significativa en los niveles de TNF- α , siendo en los portadores para el genotipo favorable *TT* en los que los niveles de la citocina disminuyen después del programa de salud, lo cual fortalece el papel del gen *FTO* sobre el IMC y por consiguiente la inflamación crónica de bajo grado dada por la acumulación de lípidos en tejido adiposo. El limitado número de muestras en el grupo experimental pudo haber afectado la identificación de los genotipos no comunes.

El polimorfismo *IL6 G/C* está asociado a los niveles de IL-6 en plasma, el alelo *G* asociado con niveles altos y el alelo *C* a una menor producción. En este trabajo la cuantificación de IL-6 no fue posible debido a que los niveles fueron muy bajos, sin embargo se encontraron diferencias significativas en la respuesta sobre TNF- α en relación al genotipo *IL6 G/C*. En los individuos con el genotipo favorable *GG* los niveles de esta citocina disminuyeron significativamente de 11 a 8 pg/ml, mejorando así el perfil pro-inflamatorio, en cambio los niveles para el individuo con el genotipo de riesgo *CC* aumentaron de 2 a 8 pg/ml. Estos resultados concuerdan con Bennermo *et al.*, (2004), en su estudio determinó que con cada contracción muscular durante la práctica de actividad física la miocina principal que se libera es IL-6 la cual aumenta sus niveles hasta 100 veces y actúa tanto a nivel local como sistémico ayudando a la lipólisis, sensibilidad a insulina etc, y entre sus funciones está el disminuir la producción de citocinas pro-inflamatorias como TNF- α e IL-1. Por lo anterior, aquellos individuos con el genotipo relacionado a mayores niveles de IL-6 (*GG*) tuvieron una mejor respuesta en la disminución de TNF-a con la práctica de actividad

física. Otro dato interesante es que las personas con el genotipo favorable aumentaron de manera significativa sus niveles de insulina y en el grupo con el genotipo *CC* no hubo cambios. El aumento de esta hormona va relacionado con los niveles de IL-6 después del ejercicio, lo que permite que haya una mejor recuperación y crecimiento muscular (Benatti & Pedersen, 2014).

Finalmente, el genotipo para el polimorfismo *LEPR G/A* previamente asociado a los niveles de la hormona leptina y a la transducción de la señal de la misma, en este estudio se observó que no hubieron cambios en los niveles de esta hormona después del programa de salud, sin embargo aquellos individuos con el genotipo favorable *AA* presentaron niveles menores de leptina de 7 000 pg/ml comparado con el genotipo de riesgo *GG* los cuales tuvieron hasta el doble de niveles de leptina. Las personas con obesidad o sobrepeso presentan una sensibilidad a la hormona y tienen niveles más altos comparados con los controles, en relación, aquellos individuos con el genotipo favorable para el receptor tienen una mejor sensibilidad a la leptina y se ha encontrado tienen menores niveles de marcadores inflamatorios. Los resultados concuerdan con los encontrados en Guadalajara por Chavarria-Avila *et al.*, (2015), los resultados de estas asociaciones han sido dependientes del grupo étnico, por lo que encontrar los mismos resultados de otro grupo del país arroja más información sobre la composición genética de la población mexicana. A pesar de no observarse cambios significativos en las demás variables analizadas, si se encontró por medio del ANCOVA, una influencia significativa de este polimorfismo sobre los niveles de glucosa e insulina después de la intervención de actividad física.

El grupo de adolescentes con el genotipo favorable *AA* disminuyeron su IMC y sus niveles de glucosa 70 a 50 mg/dl, comparado con los otros dos grupos portadores del alelo de riesgo *G* los cuales aumentaron los niveles de glucosa e insulina, esto concuerda con los resultados de Chavarria-Avila *et al.*, 2015 en el que los niveles de leptina se correlacionan positivamente con el IMC, disrupción de las vías de sensibilidad a insulina y captación de glucosa.

En el análisis de asociación de los genotipos *LEPR*, *IL6* y *FTO*, se encontró una asociación significativa entre el alelo de riesgo *A* del polimorfismo del gen *FTO* y niveles altos de triglicéridos, esto en la población de adolescentes con obesidad en comparación con el

grupo control sin obesidad. En la población de adolescentes con obesidad, portadores del alelo *FTO A* tienen 17.51 mg/dl más de triglicéridos que los portadores del alelo *FTO T*, estos resultados concuerdan con lo encontrado por Freathy *et al.*, (2008), en el que se analizó la asociación de polimorfismos comunes del gen *FTO* en población europea y se observó que cada copia del alelo *A* del polimorfismo rs9939609 estaba asociada con un aumento de insulina, glucosa y triglicéridos en ayunas, y disminución de HDL. La identificación de esta asociación es de gran interés ya que en los adolescentes con obesidad el ser portador de un alelo de riesgo *FTO A*, predispone a tener altos niveles de triglicéridos lo que puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Los niveles altos de triglicéridos también se observaron en los adolescentes sin obesidad con el genotipo de riesgo *FTO AA* cuyos niveles son similares a los del grupo con obesidad. Por lo anterior, es necesario identificar el mecanismo molecular responsable de este fenotipo, a fin de disminuir los niveles de triglicéridos en los portadores del alelo de riesgo *A* tanto en población con obesidad como sin obesidad.

Actualmente, los estudios de asociación y distribución genética que se han realizado sobre este tema se dirigen principalmente a asociaciones con la obesidad, sin enfocarse en la posible influencia que pudieran tener las variables genéticas en la respuesta a los programas de salud. Además, los estudios a la fecha presentan contradicciones o falta de asociaciones, esto puede deberse principalmente a las diferencias étnicas, diferencias en criterios de inclusión, las características de las intervenciones y a la limitada población cautiva que se puede tener para este tipo de estudios de investigación. Además, son necesarias investigaciones que asocien una mayor cantidad de genes y variables inmuno-metabólicas ya que la obesidad es una enfermedad muy compleja influenciada por muchos factores que pueden a su vez tener una red de interacciones aún desconocidas y no validadas como los factores psicológicos y socio-culturales.

En nuestra investigación uno de los principales intereses radicó en asociar la respuesta dirigida mediante marcadores moleculares específicos con el fenotipo ante la intervención de un programa de salud con la carga genética individual. Cabe destacar que la finalidad a largo plazo como estrategia integrativa busca conformar bases para individualizar o regionalizar programas de salud y fortalecer en aquellos individuos que carezcan de dicha

respuesta al ejercicio o con variables de riesgo para la obesidad validadas con fisiología y perfiles integrales multidisciplinarios. Por otra parte, dicha investigación busca la generación de conocimiento mediante la transferencia de ciencia básica a ciencia aplicada en plataformas estratégicas dirigidas hacia los problemas emergentes y fortalecer las características ya existentes. Estos tipos de estudios e investigaciones van encaminados principalmente para utilizar a corto plazo como programas piloto y prototipos para la generación de fichas técnicas integrativas para enfocarse y dirigirse a mediano plazo a la orientación del paciente con el especialista determinado y a largo plazo extrapolar a la población en general en procesos de prevención de síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y calidad de vida.

CONCLUSIONES

- Mediante las validaciones metabólicas y genéticas se encontró una asociación relativa genotipo-fenotipo en la respuesta a un programa de salud de una población de adolescentes con obesidad.
- La aplicación del programa de salud: se asocia con una disminución significativa en los niveles de HDL tanto en el grupo control como experimental; un aumento significativo en los niveles de insulina y disminución de TNF- α en el grupo experimental.
- La distribución de las frecuencias genotípicas del polimorfismo *FTO T/A* difiere significativamente entre el grupo de obesidad y el grupo control. El genotipo de riesgo *IL6 CC* se presentó únicamente en el grupo de obesidad con una proporción de 6.45 %.
- No se encontraron diferencias en la respuesta al programa de salud entre las personas con los diferentes genotipos de *FTO T/A*.
- Los individuos con el genotipo favorable *IL6 GG + GC* tuvieron una disminución significativa en los niveles de TNF-a después del programa de salud y un aumento en los niveles Insulina.
- Los individuos con genotipo favorable *LEPR AA* mostraron cambios favorables en respuesta al programa de salud, presentaron una disminución IMC, insulina y glucosa
- Los adolescentes con obesidad portadores del alelo de riesgo *FTO A* mostraron una asociación significativa con mayores niveles de triglicéridos en plasma, comparado con los adolescentes sin obesidad.
- Se encontró una asociación significativa entre el género y los niveles de HDL y TNF-a así como entre el genotipo *FTO AA* y niveles altos de colesterol; el alelo *G* del gen *LEPR* con niveles altos de insulina.

Los resultados sugieren una posible contribución genética hacia la práctica de actividad física con el fin de mejorar el perfil de adolescentes con obesidad, sirviendo de base para futuras investigaciones en la aplicación de programas personalizados para tratar la inflamación crónica presente en esta enfermedad.

PERSPECTIVAS

La alta variabilidad inter-personal y dispersión de los datos hicieron difícil identificar los cambios estadísticamente significativos en relación a los promedios. Por lo cual las investigaciones subsecuentes deben contemplar con atención el número adecuado de participantes a fin de poder tener más representantes de los genotipos de menor frecuencia y poder fortalecer el análisis estadístico.

Sería interesante profundizar en las diferentes intensidades de la actividad física para poder hacer una relación de los cambios en los marcadores de obesidad en base al tiempo y la intensidad. En este estudio no se llevo a cabo un control de la alimentación de los adolescentes, se sabe que la alimentación, así como el estrés y el estado emocional tienen una gran participación en la condición de obesidad y afecta los indicadores considerados en este estudio. Por lo anterior, una opción recomendable sería llevar un diario tanto de la alimentación, el sueño, y estado anímico de los adolescentes para lograr identificar los cambios en dichos perfiles.

A su vez se considera incluir mediciones intermedias lo cual generaría un panorama más amplio de los cambios sobre los indicadores a mediano plazo. Para determinar las diferencias entre las condiciones de obesidad en respuesta a la actividad física se plantea incluir un grupo control de adolescentes sanos que sean sometidos al programa de salud para realizar comparaciones contra el grupo experimental con obesidad.

Finalmente para optimizar las herramientas metabólico-hormonales, genéticas y antropométricas en la identificación de las asociaciones genotipo-fenotipo de la obesidad se pretende incluir más polimorfismos y marcadores moleculares. Esto con la ayuda de técnicas como matrices de identificación de polimorfismos y secuenciación masiva para describir los patrones de expresión de dichos genes y la posible identificación de nuevos biomarcadores. Los resultados servirían para generar plataformas de identificación de riesgo y predisposición para la obesidad, así como de ventajas sobre la actividad física para la generación de terapias personalizadas que sean de ayuda para la población con enfermedades crónicas inflamatorias.

BIBLIOGRAFÍA

- Beavers, K. M., Beavers, D. P., *et al.*, (2014). Effect of an 18-month physical activity and weight loss intervention on body composition in overweight and obese older adults. *Obesity (Silver Spring)*. 22(2): 325–331. doi:10.1002/oby.20607
- Benatti, F. B. and Pedersen, B. K. (2014). Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol*, 11(2) 86-97. doi:10.1038/nrrheum.2014.193.
- Bennermo, M., Held, C., Stemme, S., Ericsson, C. G., Silveira, A., Green, F. & Tornvall, P. (2004). Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? *Clin Chem* 50, 2136–2140.
- Blanca M. Herrera & Cecilia M. Lindgren. 2010. The Genetics of Obesity. *Curr Diab Rep.* 10, 98–505.
- Chavarria-Avila, E., Vázquez-Del Mercado, M., Navarro-Hernández, R., *et al.*, (2015). The Impact of LEP G-2548A and LEPR Gln223Arg Polymorphisms on Adiposity, Leptin, and Leptin-Receptor Serum Levels in a Mexican Mestizo Population. *BioMed Research International*. Article ID 539408
- Dallal, S. Garte, C. Ragin *et al.*, (2013). Plasma leptin levels, LEPRq223R polymorphism and mammographic breast density: across-sectional study. *International Journal of Biological Markers*, 28(2), 161-167.
- Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Körner, A., Jacobson, P., Carlsson, L.M., Kiess, W., Vatin, V., Lecoeur, C., *et al.*, 2007. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat. Genet.* 39(6), 724-726.
- Eisenberg, C. M., Sánchez-Romero, L. M., Rivera-Dommarco, J. A., Holub, C. K., Arredondo, E. M., Elder, J. P., Barquera, S. (2013). Interventions to increase physical activity and healthy eating among overweight and obese children in Mexico. *Salud Publica Mex*, 55(3) S441-S446.

- El-Sayed Moustafa, J. S. & Froguel, P. (2013). From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 9(7) 402-413. doi:10.1038/nrendo.2013.57.
- Fishman, D., Faulds, G., Jeffery, R., Mohamed-Ali, V., Yudkin, J.S., Humphries, S., Woo, P., (1998). The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*, 102(7) 1369–1376.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., *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(5826) 889-894.
- Freathy, R., Timpson, N., Lawlor, D., *et al.*, (2008). Common Variation in the FTO Gene Alters Diabetes-Related Metabolic Traits to the Extent Expected Given Its Effect on BMI. *Diabetes*, 57(5): 1419–1426.
- Funghetto, S. S., Prestes, J., Silva-Ade, O., Farias, D. L., (2013). Interleukin-6 –174G/C gene polymorphism affects muscle damage response to acute eccentric resistance exercise in elderly obese women. *Experimental Gerontology* 48(11): 1255–1259.
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., and Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews, Immunology*, 11 (9):, 607-615.
- Goldfield, G. S., Harvey, A. L., Grattan, K. P., Temple, V., Naylor, P. J., Alberga, A. S., Ferraro, Z. M., *et al.*, (2016). Effects of Child Care Intervention on Physical Activity and Body Composition. *Am J Prev Med*.
- Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. and Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*; 259 87–91.
- Iikuni, N., Lam, Q. L. K., Lu, L., Matarese, G. & La Cava, A. (2008). Leptin and inflammation. *Curr Immunol Rev*; 95: 70–79.

- Kilpelainen, T. O., Qi, L., Brage, S., Sharp, S. J., Sonestedt, 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. *PLoS Med* 8(11): e1001116. doi:10.1371/journal.pmed.1001116.
- Klipstein-Grobusch, K., Möhlig, M., Spranger, J., *et al.*, (2006) Interleukin-6. G-174G>C Promoter polymorphism is associated with obesity in the EPIC-Potsdam Study. *Obesity (Silver Spring)*;14 (1):14–18.
- Kroemer, N. B., Krebs, L., Kobiella, A., *et al.*, (2013). (Still) longing for food: insulin reactivity modulates response to food pictures. *Hum. Brain Mapp.* 34 (10); 2367–2380. Doi: 10.1002/hbm.22071.
- León-Mimila, P., Villamil-Ramírez, H., Villalobos-Comparán, M., Villarreal-Molina, T., Romero-Hidalgo, S., *et al.* (2013). Contribution of Common Genetic Variants to Obesity and Obesity-Related Traits in Mexican Children and Adults. *PLoS One* 8(8): e70640. doi:10.1371/journal.pone.0070640.
- McCordle, B. W. (2006). Hyperlipidemia in children. *Thromb Res.* 118 (1):49–58.
- Morton, G. J., Blevins, J. E., Kim, F., Matsen, M. & Figlewicz, D. P. (2009). The action of leptin in the ventral tegmental area to decrease food intake is dependent on Jak-2 signaling. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297 (1), E202–E210.
- Murray, S., Tulloch, A., Gold, M. S. and Avena, N. M. (2014). Hormonal and neural mechanisms of food reward, eating behaviour and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* advance online publication; doi:10.1038/nrendo.2014.91.
- Nimmo, M. A., Leggate, M., Viana, J. L. & King, J. A. (2013). The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15 (Suppl. 3: 51–60).
- Pal, M., Febbraio, M. A. and Whitham, M. (2014). From cytokine to myokine: the emerging role of interleukin-6 in metabolic regulation. *Immunology and Cell Biology* 92 (4), 331–339.

- Pinhas-Hamiel, O., Lerner-Geva, L., Copperman, N. M. and Jacobson, M. S. (2007). Lipid and Insulin Levels in Obese Children: Changes with Age and Puberty. *Obesity* 15 (11): 2825-2031.
- Powers, S. K. & Howley, E. T. (2011). Exercise Physiology. Theory and Application to Fitness and Performance, 6th edition *McGraw Hill*.
- Prakash, J., Mittal, B., Srivastava, A., Awasthi, S. and Srivastava, N. (2016). Association of FTO rs9939609 SNP with Obesity and Obesity- Associated Phenotypes in a North Indian Population. *Oman Medical Journal*, 31(2) 99-106.
- Reilly, J. J., Kelly, L., Montgomery, C., Williamson, A., Fisher, A., McColl, J. H., Lo Conte, R., Paton, J. Y. and Grant, S. (2006). Physical activity to prevent obesity in young children: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 18,333(7577): 1041.
- Reuter, C. P., Burgos, M. S., Bernhard, J. C., Tornquist, D., Klinger, E. I., Borges, T. S., *et al.*, (2016). Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity. *J Pediatr (Rio J)*. Doi: 10.1016/j.jpmed.2015.11.005.
- Roth, S. M., Schrage, M. A., Lee, M. R., Metter, E. J., Hurley, B. F., Ferrell, R. E. (2003). Interleukin-6 (IL6) genotype is associated with fat-free mass in men but not women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 58(12): B1085-B1088.
- Sahin, D. S., Tumer, C., Demir, C., Celik, M. M., Ucar, E. and Gunesacar, R. (2013). Association with leptin gene c.-2548 G>A polymorphism, serum leptin levels, and body mass index in Turkish obese patients. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 65(2) 243–247.
- Santos-Preciado, J. I. (2008). La convocatoria del Hospital Infantil de México Federico Gómez para discutir el problema de sobrepeso y obesidad y plantear alternativas de solución. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 65(6): 419-20.
- Sopko, G., Leon, A. S., Jacobs, D. R. Jr., *et al.*, (1985). The effects of exercise and weight loss on plasma lipids in young obese men. *Metabolism*. 34(3):227–236.

- Swan, M. (2012). Applied genomics: personalized interpretation of athletic performance genetic association data for sports performance capability and injury reduction. *The Journal of Bioscience and Medicine* 2 (1), | Review
- Teran-Garcia, M., Vazquez-Vidal, I., *et al.*, (2013). FTO genotype is associated with body mass index and waist circumference in Mexican young adults. *Open Journal of Genetics*, 3(1), 44-48.
- Trachta, P., Drápalová, J., Kaválková, P., Tousekova, V. (2014). Three Months of Regular Aerobic Exercise in Patients With Obesity Improve Systemic Subclinical Inflammation Without Major Influence on Blood Pressure and Endocrine Production of Subcutaneous Fat. *Physiol. Res.* 63 (Suppl. 2): S299-S308.
- Tung, Y. C., Yeo, G. S., O’Rahilly, S., and Coll, A. P. (2014). Obesity and FTO: Changing Focus at a Complex Locus. *Cell Metabolism* 4;20(5) 710-8. Elsevier Inc.
- Villalobos-Comparán, M., Flores-Dorantes, M. T., *et al.*, (2008). The FTO Gene Is Associated With Adulthood Obesity in the Mexican Population. *Obesity* 16, 2296–2301. doi:10.1038/oby.2008.367.
- Wanderley, F. A., Moreira, A., Sokhatska, O., Palmares, C., Moreira, P. Sandercock, G., Oliveira, J., & Carvalho, J. (2013). Differential responses of adiposity, inflammation and autonomic function to aerobic versus resistance training in older adults. *Exp Gerontol* 48(3) 326–333.
- Wang, H. and Peng, D. Q. (2011). New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids in Health Dis.* 10:176.
- Wernstedt, I., Eriksson, A. L., Berndtsson, A., *et al.*,(2004). A common polymorphism in the interleukin-6 gene promoter is associated with overweight. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 28 (10):1272–1279.
- Wood, P. D., Stefanick, M. L., Williams, P. T., Haskell, W. L. (1991). The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med.* 15;325:461– 466.

Ye, S., Dhillon, S., Ke, X., Collins, A. R. and Day, I. N. (2001). An efficient procedure for genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nucleic Acids Research* 29, (17)E88.

RESUMEN BIBLIOGRÁFICO

Zyanya Karina Díaz Hirashi

Candidato para el Grado de

Maestro en Ciencias con Especialidad en Inmunobiología

Tesis: RESPUESTA A UN PROGRAMA DE SALUD EN ADOLESCENTES CON OBESIDAD EN BASE AL GENOTIPO Y SU RELACIÓN CON MARCADORES METABÓLICO-INFLAMATORIOS

Campo de Estudio : Ciencias de la Salud

Datos personales: Nacido en Cancún, Qroo. El 20 de Febrero de 1990, hija de Daniel Díaz González y Liliana Concepción Hirashi Flores.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Biológicas, grado obtenido Licenciado en Biotecnología Genómica en 2014, premio a la mejor tesis 2014.

ANEXOS

ANEXO 1 : Carta de consentimiento informado.

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

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

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

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

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

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

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

Participante Sr(a): _____

Fecha de nacimiento: Día / Mes / Año / , (Señalar: Padre / Madre / Tutor)

del menor: _____

Con fecha de nacimiento de Día / Mes / Año / - Masculino - / - Femenino - /

**Universidad Autónoma de Nuevo León**
Facultad de Organización Deportiva, UANL / Campus Ciudad Universitaria, C.P. 66451,
San Nicolás de los Garza, N.L. México
Investigador Principal: Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola
Teléfono: +52(81)8352-2356 oscegu@hotmail.com

Fecha Día / Mes / Año / Iniciales / / 1/8

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**
CIDICS UANL
CONVOCATORIA
19-CT-01808131218

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

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

1.1.3 **Medición del agua total corporal.** Esta medición se realizará con el método de dilución con deuterio, administrando 30g de agua deuterada y tomando 2 muestras de saliva, basal y postdosis.
El análisis de composición corporal incluirá los cambios en la masa grasa abdominal y apendicular, y como medida de control, las estimaciones de composición corporal serán evaluadas.

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

1.3 **Presión arterial**
Se tomará la presión en la muñeca (carpo) del brazo izquierdo, para lo cual la persona estará sentada con la espalda apoyada, con las plantas de los pies sobre el piso. Se utiliza un esfigmomanómetro (tensiómetro o baumanómetro) digital marca OMRON HEM-6111.

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

**Universidad Autónoma de Nuevo León**
Facultad de Organización Deportiva, UANL / Campus Ciudad Universitaria, C.P. 66451,
San Nicolás de los Garza, N.L. México
Investigador Principal: Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola
Teléfono: +52(81)8352-2356 oscegu@hotmail.com

Fecha Día / Mes / Año / Iniciales / / 3/8

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**
CIDICS UANL
CONVOCATORIA
19-CT-01808131218

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

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

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

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

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

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

1. Descripción de Variables a medir:

1.1. Composición corporal (Mediciones antropométricas)

1.1.1 **Bod Pod.** Para el análisis de la composición corporal se utilizará el Bod Pod que es una cápsula con un sistema de pletismografía por desplazamiento de aire. La prueba dura aproximadamente 10 minutos y los participantes tendrán que entrar con ropa adecuada para el estudio (traje de baño y gorro).

**Universidad Autónoma de Nuevo León**
Facultad de Organización Deportiva, UANL / Campus Ciudad Universitaria, C.P. 66451,
San Nicolás de los Garza, N.L. México
Investigador Principal: Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola
Teléfono: +52(81)8352-2356 oscegu@hotmail.com

Fecha Día / Mes / Año / Iniciales / / 2/8

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**
CIDICS UANL
CONVOCATORIA
19-CT-01808131218

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

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

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

1.6 **Factor Psicológico**

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

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

2. Participación

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

Al finalizar la investigación usted será informado de los resultados.

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

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

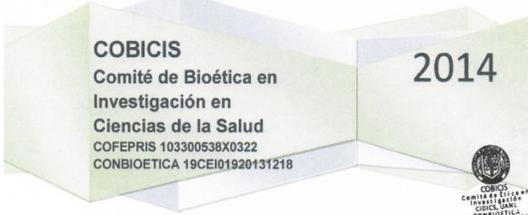
Esta es una investigación financiada con recursos de CONACYT. El presupuesto será ejercido por el Investigador Principal, Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola a fin de cubrir todos los gastos originados en el presente Estudio.

**Universidad Autónoma de Nuevo León**
Facultad de Organización Deportiva, UANL / Campus Ciudad Universitaria, C.P. 66451,
San Nicolás de los Garza, N.L. México
Investigador Principal: Dr. Oswaldo Ceballos Gurrola
Teléfono: +52(81)8352-2356 oscegu@hotmail.com

Fecha Día / Mes / Año / Iniciales / / 4/8

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**
CIDICS UANL
CONVOCATORIA
19-CT-01808131218

ANEXO 2: Dictamen del Comité de Ética en Investigación, COBICS.

 UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN CIENCIAS DE LA SALUD - CIDCS	 UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN CIENCIAS DE LA SALUD - CIDCS	
Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, UANL	Monterrey, N.L. a 17 de agosto 2014	
Dictamen del Comité de Ética en Investigación, COBICIS	Oficio E-38-9-001-2014 Asunto: Resolución COBICIS Hoja 1 / 2	
Resolución del Comité de Ética / Bioética	RESOLUCIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA / BIOÉTICA	
Dr. Sc Oswaldo Ceballos Gurrola Investigador Principal	Dr. Sc Oswaldo Ceballos Gurrola Investigador Principal Presente.-	
Protocolo: FOD: "INDICADORES BIOPICOSOCIALES COMO PREDICTORES DE LA OBESIDAD EN LA ADOLESCENCIA"	REFERENCIA: "Indicadores Biopsicosociales como Predictores de la Obesidad en la Adolescencia". Protocolo FOD 38/9/2014.03CGO. Versión 2.0. Fecha: 10-ago-2014. Modalidad y Grupo de la Investigación: "D-b-I-E". Sitio: Facultad de Organización Deportiva, UANL. Folio de Protocolo de Investigación FOD A001. Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud, COBICIS. Folio: CONBIOÉTICA. 19-CEI01920131218. Dictamen Favorable COBICIS: 38/9/2014.03CGO. Investigador Principal: Dr. Sc Oswaldo Ceballos Gurrola: ocesegu@hotmail.com. Patrocinador: CONACYT, UANL.	
COBICIS-A-3.0-2013 Versión 03 (18-Dic-2013) Vigencia a partir de 01-Ene-2014	En cumplimiento a las Buenas Prácticas Clínicas, le informamos:	
 COBICIS Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud COFEPRIS 103300538X0322 CONBIOÉTICA 19CEI01920131218	El Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud de la UANL, ha evaluado los documentos por Usted sometidos:	
	<ol style="list-style-type: none">1) PROTOCOLO de Estudio Clínico, (Versión 2.0, en español, 10 de agosto de 2014),2) FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO del protocolo (Versión 2.0, en español, 10 de agosto de 2014)3) FORMA DE ASENTIMIENTO INFORMADO del protocolo (Versión 2.0, en español, 10 de agosto de 2014)4) FOLLETO DEL INVESTIGADOR (Versión 2.0, en español, 10 de agosto de 2014)	
	Resolución: Aprobado. Dictamen Favorable. Folio: COBICIS-38.9/2014.03CGO	
	 Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud - COBICIS Registro COFEPRIS: 103300538X0322 11-Oct-2013 CONBIOÉTICA 19CEI01920131218 18-Dic-2013 ICRG000962. F7660017377. 0608096354	 Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud - COBICIS Registro COFEPRIS: 103300538X0322 11-Oct-2013 CONBIOÉTICA 19CEI01920131218 18-Dic-2013 ICRG000962. F7660017377. 0608096354

 UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN CIENCIAS DE LA SALUD - CIDCS	Monterrey, N.L. a 17 de agosto 2014
	Oficio E-38-9-001-2014 Asunto: Resolución COBICIS Hoja 2 / 2

Esta resolución cumple con el apartado 3.1.2 de la Conferencia Internacional de Armonización (CIARM) sobre requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso en humanos. Guía Tipo armonizada de la Conferencia Internacional de Armonización. Lineamientos para la Buena Práctica Clínica (E6(R1)). Artículos 99, 100 y 105 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, México.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado sufran modificaciones, estas deberán someterse para su re-aprobación.

Atentamente



COBICIS
Comité de Ética en Investigación
CIDCS, UANL
CONBIOÉTICA
19-CEI01920131218

Dr. med Eloy Cárdenas Estrada
Presidente del Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud

Esta Resolución queda registrada ante el Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud con el Folio: **COBICIS-38.9/2014.03CGO**

C.c.p. Archivo COBICIS
ECE/ggg

 Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud - COBICIS Registro COFEPRIS: 103300538X0322 11-Oct-2013 CONBIOÉTICA 19CEI01920131218 18-Dic-2013 ICRG000962. F7660017377. 0608096354	 Comité de Bioética en Ciencias de la Salud Registro y A. de. Carlos Cisneros (Biofarmacia) S. de CV 906, Centro Monterrey, Nuevo León, México C.P. 64460 Teléfono: +52 (81) 346 4028 ext. 7769 y 7744
--	--

ANEXO 3: Tabla general del genotipado, indicadores antropométricos, metabólicos e inflamatorios de la población

Controles Sin Obesidad	Hombre 1 Mujer 0	IMC	Peso	Estatura	Insulina pg/ml	Grelina pg/ml	Leptina pg/ml	TNF pg/ml	GEN IL6	GEN FTO-09	GEN LEPR	Glucosa mg/dl	HDL mg/dl	Colesterol mg/dl	Triglicéridos mg/dl			
		Basal	Basal		Basal	Basal	Basal	Basal				Basal	Basal	Basal	Basal			
1A	1		17.19	30.40	1.33		213.97	9.03	487.88	10.22	GG	TT	AA		91.82	65.47	204.55	1
2A	1		18.65	37.60	1.42		416.52	10.01	4844.06	15.70	GC	TT	GG		113.71	73.11	205.84	
3A	1		20.56	55.30	1.64		299.58	9.03	2551.28	15.99	GG	AA	AG		86.13	52.97	177.49	1
4A	1		20.22	43.70	1.47		660.24	9.03	15711.31	21.81	GG	TT	AA		88.76	57.83	232.89	
5A	1		15.97	36.9	1.52		432.89	10.96	1397.14	12.02	GG	TA	GG		95.32	54.36	204.55	
6A	1		25.77	66.8	1.61		454.07	9.52	16906.83	6.90	GC	TT	AG		106.70	41.16	249.63	
7A	1		16.94	43.9	1.61		131.25	10.73	199.34	7.71	GG	TT	AG		85.26	43.94	159.46	
8A	0		18.15	43.6	1.55		422.03	10.01	3323.90	4.97	GC	TT	GG		94.45	60.61	279.26	
9A	1		25.27	56.10	1.49		666.27	8.54	10420.90	4.36	GG	TT	GG		87.01	36.99	254.79	1
10A	1		20.64	44	1.46		292.55	10.01	2540.95	10.02	GG	TA	AG		95.32	55.05	208.41	1
11A	1		26.27	69.80	1.63		765.63	25.95	4793.07	12.22	GC	TT	GG		91.39	30.05	136.27	
12A	1		19.57	52	1.63		2040.77	17.59	1410.35	6.90	GG	TA	GG		95.76	32.83	146.58	
13A	1		17.36	45.0	1.61		165.74	9.52	632.14	14.11	GG	TT	AG		77.82	57.83	180.07	
14A	0		20.17	51.0	1.59		176.13	9.03	4579.19	7.51	GG	TT	GG		78.69	46.02	209.70	
15A	1		23.6	67.4	1.69		247.53	9.52	8045.07	8.21	GG	TT	GG		89.20	39.08	196.82	
16A	0		26.08	65.1	1.58		826.20	22.46	11076.91	4.46	GG	TA	AA		89.63	55.75	191.66	
17A	1		26.12	67.7	1.61		416.52	9.03	1891.86	11.02	GG	TT	AA		107.58	34.91	132.41	
18A	1		31.16	89.3	1.69		608.45	10.01	9516.42	8.61	GC	TT	AG		93.57	48.80	174.92	
19A	0		29.87	83.3	1.67		1089.04	17.59	10353.39	8.92	GC	TT	AG		104.95	57.83	254.79	
20A	1		23.45	54.9	1.53		443.57	24.80	11084.65	11.12	GC	TT	GG		85.69	34.22	132.41	
21A	1		23.42	60.7	1.61		419.28	10.01	4829.88	6.09	GC	TA	AG		90.95	36.30	217.43	

Controles Deportistas	Hombre 1 Mujer 0	IMC	Peso	Estatura	Insulina pg/ml	Grelina pg/ml	Leptina pg/ml	TNF pg/ml	GEN IL6	GEN FTO-09	GEN LEPR	Glucosa mg/dl	HDL mg/dl	Colesterol mg/dl	Triglicéridos mg/dl			
		Basal	Basal		Basal	Basal	Basal	Basal				Basal	Basal	Basal	Basal			
1B	1		15.89	33.4	1.45		424.76	9.52	2644.36	15.20	GG	TT		101.45	81.45	230.31	82.98	
2B	1		13.16	25.8	1.4		333.13	9.03	2579.70	26.13	GG	TT	AG		103.64	64.78	217.43	93.17
3B	1		df	df	df		633.67	8.54	650.94	8.11	GG	TA	GG		107.14	53.66	253.50	45.59
4B	1		df	df	df		326.61	9.52	681.91	12.22	GG	TT	AG		104.95	73.11	227.73	212.12
5B	1		22.53	50.7	1.5		523.38	9.03	3715.68	13.02	GC	TT	AG		108.89	50.19	186.51	120.36
6B	1		31.68	77.10	1.56		422.03	10.49	16447.22	18.27	GC	TT	GG		88.76	57.14	276.69	138.48
7B	1		18.98	46.2	1.56		270.71	9.03	681.91	9.87	GC	TA	AG		98.83	55.75	196.82	50.12
8B	1		18.9	43.1	1.51		176.13	24.80	1439.35	15.10	GG	TA	AG		108.02	61.30	151.73	81.84
9B	1		14.67	33.0	1.50		405.35	10.96	445.94	7.10	GG	TT	AA		97.95	68.94	212.28	46.72
10B	1		22.57	62.2	1.66		364.44	9.52	1118.12	3.95	GG	TT	AG		96.64	57.14	196.82	94.30
11B	1		16.73	40.2	1.55		165.74	9.03	561.58	8.11	GC	TT	AG		87.88	59.91	198.11	96.57
12B	1		30.86	75.4	1.56		591.25	12.35	5349.78	8.97	GG	TT	AG		89.63	43.94	261.23	135.09
13B	0		18.2	46.6	1.60		405.35	16.75	2308.92	13.02	GC	TT	GG		83.94	57.14	285.70	115.83
14B	0		16.02	37.5	1.53						GG	TT	AA		92.70	50.89	192.95	101.10
15B	1		29.34	77	1.62		1335.59	9.52	24770.00	11.12	GG	TT	AG		100.58	36.99	223.87	127.16
16B	1		14.04	36.4	1.61						GG	TT	AG		75.63	61.30	173.63	98.83
17B	1		22.62	57.9	1.60		320.01	8.54	1586.07	7.20	GC	TT	AG		103.20	71.03	178.78	68.25
18B	1		17.6	37.7	1.46		165.74	10.01	1156.27	6.59	GG	TT	AG		100.14	40.47	214.85	99.97
19B	1		16.52	48.3	1.71						GG	TT	AG			37.69	216.14	
20B	1		df	df	df		697.84	9.03	10048.52	12.42	GG	TA	GG		83.94	37.69	266.38	118.09
21B	1		19.74	49.9	1.59		352.15	15.46	1013.33	9.02	GG	TA	AG		80.88	46.02	160.75	43.33

Obesidad Programa de Salud		IMC	Peso		Estatura		%Grasa		%Grasa libre		#pasos x 1000		Insulina		Grelina		Leptina		TNF		GEN IL6	GEN FTO-09	GEN LEPR	Glucosa		HDL		Colesterol		Triglicéridos
de Salud			Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final				Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal
22	0	27.89	27.74	71.3	71	1.59	40.4	39.3	59.6	60.7	2	3	463.81	758.21	6.27	6.27	17568.70	23682.48	13.53	8.67	GC	TT	AG	67	63	52.11	42.07	151	100	121
23	0	30.95	30.95	65.7	65.2	1.45	33.4	35	66.4	66.4	2	2	637.82	1023.06	5.87	6.66	11130.91	9941.08	12.61	13.73	GC	TT	GG	78	78	49.75	26.71	152	108	108
25	0	29.98	29.01	61.9	57.7	1.43	42.2	35	57.8	65	3	3	515.82	562.54	6.66	19.69	4608.23	3835.94	8.46	5.46	GC	TT	AA	75	42	46.21	74.56	232	213	208
26	0	30.71	30.66	70.2	70.95	1.51	42.4	42.8	57.6	57.2	2	2	986.03	1707.76	5.46	6.66	19522.37	16872.02	18.81	12.91	GC	TT	GG	71	78	46.21	34.98	100	100	120
27	1	25.45	25.77	61.3	63.35	1.55	41.7	42.5	58.3	57.5	3	3	651.71	448.82	6.27	6.27	9183.16	14476.89	19.46	12.50	GC	TA	GG	69	71	41.48	36.75	202	186	141
28	1	27.90	27.39	61.6	62.2	1.48	37.8	40	62.2	60	2	2	562.54	959.60	5.87	5.87	10211.77	19460.88	14.64	12.30	GC	TA	AG	65	62	59.20	28.48	100	100	107
29	1	28.38	28.38	73.1	70.55	1.6	46.6	44.3	53.4	55.7	3	3	1598.16	2170.17	7.05	6.27	14534.77	9608.82	6.32	8.88	GC	TT	GG	61	74	32.03	36.16	100	100	120
30	0	36.31	36.62	87.9	91.25	1.55	42.3	49.8	57.6	50.2	1	3	1394.96	1482.72	7.80	8.16	22808.33	37269.73	22.62	8.46	GC	TT	AG	45	58	46.21	31.44	162	150	134
31	0	25.67	26.20	56.6	57	1.48	35.5	33.4	64.5	66.6	2	4	521.43	589.10	5.04	5.87	6526.73	7694.93	5.13	2.78	GC	TT	AG	58	53	55.07	45.02	192	173	115
32	1	24.31	24.91	64.6	65.8	1.63	31.3	31.6	68.7	68.4	4	4	620.18	570.58	8.53	8.53	6778.53	5068.08	8.51	10.75	GC	TT	AG	72	73	53.89	50.93	100	150	102
34	0	29.82	30.19	86.6	87	1.7	36.8	32.3	63.2	67.7	2	2	924.47	856.47	6.27	7.05	20273.76	28816.70	14.64	13.58	GC	TA	GG	67	74	43.25	52.70	181	167	93
35	0	28.58	28.97	69.2	70	1.55	40	39.7	60	60.3	3	3	799.14	1536.41	5.46	5.87	34384.26	22281.89	9.40	10.44	GC	TT	AG	65	62	40.21	34.98	100	156	76
36	1	27.64	27.64	69.7	69.4	1.58	34.2	28.4	65.8	71.6	2	2	1082.70	1113.36	7.42	5.87	5183.71	7520.76	2.08	7.55	CC	TT	AG	72	69	49.75	40.89	150	184	113
37	0	27.66	25.96	75.4	75	1.65	34.3	30.7	65.7	69.3	4	4	424.27	279.74	6.27	5.87	10238.32	11692.21	6.22	1.11	GC	TT	AA	67	58	48.57	43.25	174	163	132
40	0	27.41	27.38	66.7	61.1	1.56	37.4	32.1	62.4	67.9	4	4	758.21	2255.45	44.26	39.44	18529.25	11527.63	2.43	1.72	GC	TT	GG	73	53	49.16	40.30	178	154	82
41	1	25.81	27.11	73.2	76.3	1.68	27	26.5	73	73.5	3	3	448.82	779.95	5.87	6.27	4871.75	2901.41	17.36	13.12	GC	TA	AG	72	72	33.21	26.12	100	100	133
42	0	31.02	31.06	71.2	71	1.51	37.7	37.7	62.3	62.3	3	3	787.88	675.16	7.80	8.35	9034.30	12889.34	9.71	8.46	GC	TT	GG	70	69	42.07	31.44	164	171	138

Obesidad Controles		IMC	Peso		Estatura		%Grasa		%Grasa libre		#pasos x 1000		Insulina		Grelina		Leptina		TNF		GEN IL6	GEN FTO-09	GEN LEPR	Glucosa		HDL		Colesterol		Triglicéridos
de Salud			Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final				Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal
43	0	35.01		95.9	97.6	1.65	40.8	41.9	59.2	58.1	1	1	2326.62	1376.94	19.25	15.96	46213.54	22720.11	8.21	7.61	GC	TT	GG	60	70	38.53	33.21	100	161	118
44	1	27.68	28.76	77.1	82.5	1.66	40.7	38.7	59.3	61.3	3	3	1559.53	4873.11	37.57	33.50	23857.46	18523.37	7.96	13.12	GC	TA	AG	68	80	53.89	33.80	185	174	130
45	1	28.86	29.40	79.9	82.75	1.66	30.3	35.5	69.7	64.5	4	4	989.86	650.47	10.49	5.46	10364.62	14787.64	7.10	13.48	GC	TT	AG	64	95	34.39	32.03	187	194	141
46	1	27.90	27.90	69.3	65.7	1.57	39.9	38	60.1	62	3	3	2121.40	711.36	12.35	5.46	11507.04	4087.96	10.02	6.11	GC	TA	AG	63	82	32.62	27.89	100	100	135
47	1	28.01	27.75	73.5	69	1.62	30.1	27.1	69.9	72.9	3	3	528.09	309.91	8.54	5.46	6267.96	6305.62	15.70	17.56	GC	TA	GG	69	84	35.57	38.53	100	161	145
48	0	29.45	30.60	84	87.95	1.68	41.3	44.5	58.7	55.5	2	2	186.10	540.82	9.03	5.46	17565.93	24338.24	4.66	4.47	CC	TT	GG	63	67	52.70	41.48	181	169	116
49	1	24.45	24.53	62.2	64.4	1.59	28.8	32.1	44.4	67.9	4	4	313.30	441.23	8.54	5.87	9967.48	8493.15	18.47	11.68	CC	TA	GG	68	76	46.80	39.71	177	176	102
50	0	28.47	27.85	63.2	63.35	1.49	36.7	37.2	63.3	62.8	2	2	345.89	1126.64	9.03	23.76	19308.12	44226.35	16.29	9.97	GC	TT	AG	61	75	30.25	37.34	100	194	138
51	1	31.93	30.00	78.8	79.95	1.57	46.2	42.9	53.8	57.1	1	4	1091.95	935.91	10.01	6.07	14569.19	21909.91	20.83	16.36	GC	AA	GG	66	70	43.25	34.98	100	155	130
52	1	29.03	28.69	71	73.15	1.56	37.8	38.9	62	61.1	2	2	3833.90	1419.68	11.89	10.27	7614.79	8626.73	13.12	12.50	GC	TA	AG	62	90	32.03	29.07	185	187	196
53	1	27.30	26.66	61.6	63.15	1.5	37.3	37.3	62.7	62.7	2	2	750.92	1902.35	10.01	7.05	8990.63	5962.30	15.40	10.55	GC	TT	GG	68	69	34.98	42.66	153	168	109
54	1	27.85	27.85	73.8	78.5	1.62	38.2	39.8	61.2	60.2	3	2	422.03		11.89		6656.62		18.66		CC	TA		73	101		176	238	212	
55	1	27.53	27.53	75.6	77.3	1.62	38.6	37.4	61.4	62.6	3	3	1388.05	1126.64	10.49	5.87	16282.94	24262.85	10.32	8.40	GC	TA		54	72	45.02	41.48	156	152	100
56	0	26.23	26.23	69	71.15	1.62	38.7	35.1	61.7	64.9	4	4	720.91	2528.13	16.32	15.96	9597.86	10931.98	6.39	6.11	GC	TT		60	69	26.12	29.07	207	219	207
57	1	25.76	26.14	61.1	65.4	1.54	30.7	32.7	69.2	67.3	2	2	432.89	803.63	8.54	5.87	13868.12	13405.06	29.74	12.30	GC	TT	AA	82	89	68.06	47.98	174	174	138
58	0	25.47	25.83	67	67.8	1.62	39.2	36.2	60.8	63.8	3	3	270.71	324.42	18.84	7.05	6731.55	17378.39	5.78	7.18	GC	TT	AA	60	54	49.16	60.98	166	217	120
59	1	25.29	25.29	59.9	62.2	1.53	34.3	31.7	65.7	68.3	2	2	560.28	1169.77	9.52	7.05	10945.64	11576.84	6.09	7.40	GC	TA		60	65	37.34	33.21	196	154	83
60	1	25.25	25.25	67.5	72	1.63	35.6	35.1	64.4	64.9	2	4	937.88	905.61	9.52	6.66	10301.03	9565.03	15.65	24.39	GC	TA		66	65	80.47	50.34	176	174	134
61	0	31.16	31.16	69	70.2	1.48	34.4	37	65.6	63	2	4	1009.87	518.63	16.32	5.87	24931.04	10371.72	6.19	10.03	GC	TA	GG	93	75	47.98	34.98	215	207	203
62	0	27.60	28.29	55.8	58.65	1.42	39.3	43.7	69.7	56.3	2	2	454.07	259.98	10.01	7.80	10815.17	21523.52	7.71	7.71	GC	TA		75	67	53.89	47.98	158	181	120

ANEXO 4. Ficha integrativa



Escuela Secundaria No.24 “Guillermo Prieto”
Proyecto de Investigación UANL - CONACYT
“INDICADORES BIOPSICOSOCIALES COMO PREDICTORES DE LA OBESIDAD EN LA ADOLESCENCIA”



26.INDIVIDUO: **Intervención: AF+ON**

PERFIL ANTROPOMÉTRICO Y ACTIVIDAD FÍSICA	RESULTADO		UNIDADES	VALOR DE REFERENCIA
	INICIAL	FINAL		
TALLA	1.51	1.52	m	
PESO	70.2	70.95	Kg	30.8 - 49.0 Kg
IMC	30.71	30.47		18.5-24.9
#PASOS	2000	2000		9000-12000 pasos
HRS. DE SUEÑO	6.5	6.5		7-8 horas
IRRUPCIONES DE SUEÑO	34	30		

EXÁMENMETABOLICO	RESULTADO		UNIDADES	VALOR DE REFERENCIA
	INICIAL	FINAL		
GLUCOSA	71	78	mg/dl	70-100
HDL COLESTEROL	-	31.43	mg/dl	45 – 65
COLESTEROL	100	100	mg/dl	0 – 200
TRIGLICERIDOS	120	74	mg/dl	0 – 200
INSULINA	986.03	1707.8	pg/ml	176.34 – 591.37
CORTISOL	3.321	4.292	ng/ml	0.72-13.6

PERFIL INFLAMATORIO				
IL6	<13.7	<13.7	pg/ml	< 3 pg/ml
TNF α	18.811	12.914	pg/ml	< 7.9 pg/ml

PERFIL DE SUEÑO				
MELATONINA	0.778	4.912	pg/ml	< 5 pg/ml

PERFIL GENÉTICO y la predisposición genética se relaciona al riesgo de padecer sobrepeso o trastornos del sueño. Esta asociación descrita está basada en investigaciones previas.

	GENOTIPO	Predisposición (+) (-) Intermedio	
		Predisposición a Obesidad	Predisposición a trastornos del sueño.
Gen - IL6	GG	+	
Gen - BDNF	Val/Met		+

RECOMENDACIONES





Fac. Organización Deportiva Fac. Ciencias Biológicas Fac. Salud Pública y Nutrición

* AF (Actividad física), ON (Orientación Nutricional)