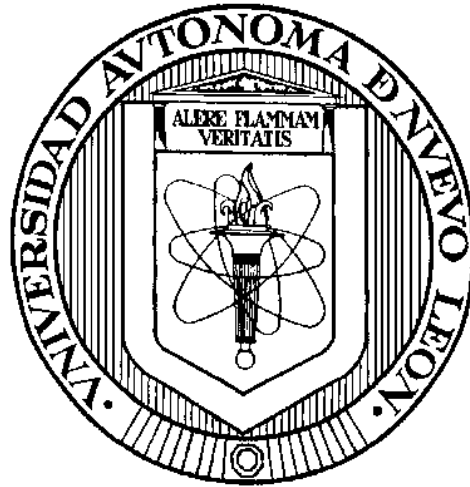


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs738409* DEL GEN *PNPLA3*
CON EL NIVEL SÉRICO DE ALANINA AMINOTRANSFERASA EN
ESCOLARES DE 6 A 12 AÑOS CON OBESIDAD Y SÍNDROME
METABÓLICO**

POR

ERICK GILBERTO BAÑUELOS ARREGUÍN

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO
DE MAestrÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

MARZO, 2020



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



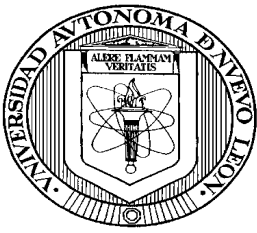
**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs738409* DEL GEN *PNPLA3*
CON EL NIVEL SÉRICO DE ALANINA AMINOTRANSFERASA EN
ESCOLARES DE 6 A 12 AÑOS CON OBESIDAD Y SÍNDROME
METABÓLICO**

POR
ERICK GILBERTO BAÑUELOS ARREGUÍN

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO
DE MAestrÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

MARZO, 2020



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO



**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs738409* DEL GEN *PNPLA3* CON
EL NIVEL SÉRICO DE ALANINA AMINOTRANSFERASA EN
ESCOLARES DE 6 A 12 AÑOS CON OBESIDAD Y SÍNDROME
METABÓLICO**

POR
ERICK GILBERTO BAÑUELOS ARREGUÍN

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO
DE MAestrÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

DIRECTOR DE TESIS
Ph.D. ELIZABETH SOLÍS PÉREZ

CO-DIRECTOR DE TESIS
Dr. HUGO LEONID GALLARDO BLANCO

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

MARZO, 2020

APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA

**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs738409* DEL GEN *PNPLA3* CON EL
NIVEL SÉRICO DE ALANINA AMINOTRANSFERASA EN ESCOLARES
DE 6 A 12 AÑOS CON OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO**

Ph.D. ELIZABETH SOLÍS PÉREZ
Presidente

ENC. MARIA ALEJANDRA SÁNCHEZ PEÑA
Secretario

Dr. HUGO LEONID GALLADRO BLANCO
Vocal

Dra. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ
Subdirección de Investigación, Innovación y Posgrado

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El comité de evaluación de tesis APROBÓ la tesis titulada “**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs738409* DEL GEN *PNPLA3* CON EL NIVEL SÉRICO DE ALANINA AMINOTRANSFERASA EN ESCOLARES DE 6 A 12 AÑOS CON OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO**” presentada por el L.N. Erick Gilberto Bañuelos Arreguín, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

ENC. MARÍA ALEJANDRA SÁNCHEZ PEÑA
Presidente

Ph.D. ELIZABETH SOLÍS PÉREZ
Secretario

Dr. HUGO LEONID GALLARDO BLANCO
Vocal

DRA. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN, UANL
P R E S E N T E :

Nos permitimos comunicarle que hemos concluido la Dirección y Codirección de la tesis titulada: “**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs738409* DEL GEN *PNPLA3* CON EL NIVEL SÉRICO DE ALANINA AMINOTRANSFERASA EN ESCOLARES DE 6 A 12 AÑOS CON OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO**”, presentada por el L.N. Erick Gilberto Bañuelos Arreguín, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro asunto en particular, le envío un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e

“Alere Flammam Veritatis”

Monterrey, Nuevo León a 27 de Marzo de 2020

Ph.D. Elizabeth Solís Pérez
Director

Dr. Hugo L. Gallardo Blanco
Co-dirección

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres, por ser los principales promotores de mis sueños y por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas. Gracias por siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida, por cada consejo y por cada una de sus palabras que me guiaron durante mi vida estudiantil. Muchos de mis logros se los debo a ustedes, entre los que se incluye este. Los amo.

A mi directora de tesis, la Dra. Elizabeth Solís Pérez, maestra e instructora dentro de mi vida académica y profesional, desde licenciatura hasta la culminación de este posgrado. Gracias por ser un gran ejemplo para seguir, por brindarme conocimientos invaluable y despertar mi amor por la investigación y la docencia; por la confianza y la enorme paciencia durante el proceso de aprendizaje en esta etapa.

Al Dr. Hugo Gallardo Blanco, codirector de mi tesis, por guiarme en mis primeros pasos dentro de genética, por orientarme y retroalimentar objetivamente mi trabajo, inspirándome para dar lo mejor a nivel profesional, así como por su tiempo y disposición, ofreciendo siempre las mejores alternativas y áreas de trabajo en el Departamento de Genética para cumplir mis objetivos.

Al Dr. Jesús Zacarías Villarreal Pérez, jefe del departamento de Endocrinología y a la Dra. Laura Elia Martínez Garza, jefa del departamento de Genética del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Gracias por permitir que se llevara a cabo este proyecto, trabajo que ha requerido años de actualizaciones e investigación, y por aportar siempre críticas constructivas que ayudaron a la culminación de este trabajo de tesis.

Asimismo, agradezco a la Maestra María Alejandra Sánchez Peña por sus aportaciones a este proyecto y a mi formación académica desde pregrado.

Gracias a las personas que de una manera u otra han sido claves en mi vida profesional, principalmente a mis mejores amigas Daniela Zúñiga, Daniela Lozano, por siempre ser ese impulso pequeño, pero a la vez significativo; y a Itzel Peña, por ser como una mano derecha, te agradezco por todos tus excelentes consejos, ayuda y aportes a mi proyecto de tesis, al igual que todos los buenos momentos vividos.

Por último, agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología el apoyo económico que me brindó durante estos dos años al otorgarme la beca para la realización de mi posgrado; a la Facultad de Salud Pública y Nutrición, y a la Universidad Autónoma de Nuevo León, mi alma mater.

Gracias a la vida por este nuevo triunfo.

DEDICATORIA

A mis padres Gilberto y Marta Laura quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y de no temer las adversidades.

A mis hermanos Laura y Uriel por su apoyo durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias.

A toda mi familia porque con sus consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañaron es este proceso.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a todos mis amigos, por apoyarme cuando más las necesito, por extender su mano en momentos difíciles y por el amor brindado cada día, de verdad mil gracias.

You make my life complete.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO	Página
RESUMEN	15
ABSTRACT	16
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
II. ANTECEDENTES	19
2.1 Obesidad Infantil	19
2.2 Medición del síndrome metabólico en escolares	21
2.3 Hipertransaminasemia y EHGNA	24
2.4 Polimorfismo <i>rs738409</i> del gen <i>PNPLA3</i>	27
III. JUSTIFICACIÓN	31
IV. HIPÓTESIS.....	32
VI. METODOLOGÍA	33
6.1 Diseño de estudio	33
6.2 Obtención de la muestra	34
6.3 Evaluación nutricia	35
6.4 Diagnóstico de Síndrome Metabólico.....	37
6.5 Extracción de DNA y genotipificación.....	37
VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD	42
IX. RECURSOS.....	43
X. RESULTADOS	44
XI. DISCUSIÓN	53
REFERENCIAS.....	61
RESUMEN CURRICULAR.....	73

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1. Clasificación de imc para la edad en escolares.....	19
Tabla 2. Métodos diagnósticos de síndrome metabólico en niños	22
Tabla 3. Prevalencia reportada del síndrome metabólico en el estado de nuevo león .	23
Tabla 4. Frecuencias alélicas y genotípicas del gen pnpla3 en latinoamérica.....	29
Tabla 5. Técnicas de medición de variables	36
Tabla 6. Secuencias utilizadas para cada alelo	38
Tabla 7. Distribución de géneros en la población de estudio	44
Tabla 8. Condición del peso corporal en la población de estudio.....	44
Tabla 9. Diagnóstico de síndrome metabólico	44
Tabla 10. Marcadores antropométricos, bioquímicos y clínicos en la población de estudio según su peso corporal	45
Tabla 11. Marcadores antropométricos, bioquímicos y clínicos en la población de estudio según ausencia o presencia del síndrome metabólico.....	46
Tabla 12. Estado del nivel sérico de alt en la población de estudio.....	47
Tabla 13. Estado del nivel sérico de alt en la muestra según su peso corporal.....	47
Tabla 14. Estado del nivel sérico de alt en la muestra según su diagnóstico de síndrome metabólico.....	47
Tabla 15. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs738409 del gen pnpla3	48
Tabla 16. Frecuencias del polimorfismo rs738409 del gen pnpla3 con modelo dominante y recesivo en la muestra.....	48
Tabla 17. Estado del nivel sérico de alt según genotipo del polimorfismo rs738409 del gen pnpla3.....	49
Tabla 18. Nivel sérico de alt según genotipo del polimorfismo rs738409 del gen pnpla3	49
Tabla 19. Frecuencias genotípicas del polimorfismo rs738409 del gen pnpla3 en la muestra según su peso corporal	50
Tabla 20. Frecuencias genotípicas del polimorfismo rs738409 del gen pnpla3 en la muestra según diagnóstico de síndrome metabólico.....	50

Tabla 21. Regresión lineal del polimorfismo rs738409 del gen pnpla3 con nivel sérico de alt.....	51
Tabla 22. Regresión lineal del polimorfismo rs738409 con el nivel sérico de alt en escolares agrupados según su peso corporal en los tres modelos de herencia genética.....	51
Tabla 23. Regresión lineal del polimorfismo rs738409 con el nivel sérico de alt en escolares agrupados según su diagnóstico de síndrome metabólico en los tres modelos de herencia genética	52

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Asociación de la obesidad, el síndrome metabólico, EHGNA y la elevación de ALT sérica.....	24
Figura 2. Reacción química de las transaminasas ALT y AST.....	25

NOMENCLATURAS

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	American Dietetic Association
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADPN	Adiponutrina
ALT	Alanina aminotransferasa
APOC3	Apolipoproteína C3
AST	Aspartato aminotransferasa
bp	Pares de bases
CANOYER	Cuerpo Académico de Nutrición, Obesidad y Enfermedades Relacionadas
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Intervalo de confianza
cm	Centímetros
DE	Desviación estándar
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
EHGNA	Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico
ENSANUT	Encuesta de Salud y Nutrición
FASPYN	Facultad de Salud Pública y Nutrición
FDFT1	Farnesyl-Diphosphate Farnesyltransferase 1
GC	GC vitamin D binding protein
GCKR	Proteína reguladora de glucoquinasa
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HOMA	Índice de resistencia a la insulina
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IMC	Índice de Masa Corporal
kg	Kilogramos
LCP1	Plastin-2
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LPPR4	Proteína relacionada con el fosfato lipídico fosfatasa tipo 4

LYPLA11	Acil-proteína tioesterasa 1
mg/dL	Miligramos por decilitro
mmHg	Milímetros de mercurio
NCAN	Proteína central de Neurocan
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PNPLA3	Proteína 3 fosfolipasa similar a la patatina
PPP1R3B	Proteína Fosfatasa 1 Subunidad Reguladora 3B
REGODCI	Grupo de Investigación sobre Diabetes y Enfermedades Crónicas
SAMM50	Sorting and assembly machinery component 50
SEGHNP	Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
SLC38A8	Solute Carrier Family 38 Member 8
SM	Síndrome Metabólico
SNP	Single nucleotide polymorphism
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
UI/L	Unidades internacionales por litro

RESUMEN

Introducción: El polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* se ha asociado significativamente con el nivel sérico de alanina aminotransferasa y esteatosis hepática. Existen pocas investigaciones en México que estudian esta asociación en presencia de obesidad y síndrome metabólico en la población pediátrica, a pesar de la alta prevalencia de esta problemática.

Objetivo: Evaluar la asociación del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* con el nivel de alanina aminotransferasa sérica y su frecuencia en escolares de 6 a 12 años con obesidad y síndrome metabólico.

Metodología: La muestra consistió en 327 escolares de 6 a 12 años del estado de Nuevo León. La clasificación del peso se realizó utilizando los puntos de corte de IMC Puntaje Z (OMS, 2007), considerando IMC normal a valores de entre -1 y +1 DE y con Obesidad a un valor $\geq +2$ DE. El diagnóstico de síndrome metabólico se estableció de acuerdo con los criterios propuestos por la Federación Internacional de Diabetes para niños y adolescentes (2007). El nivel sérico de ALT (método reacción cinética) se consideró anormal a valores ≥ 25 UI/L en niños y ≥ 22 UI/L en niñas (Styne, et al., 2017). La genotipificación del gen *PNPLA3* se realizó con la técnica de PCR en tiempo real, utilizando kits de la marca Integrated DNA Technologies® de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El análisis estadístico multivariado se realizó con el software IBM SPSS versión 22.

Resultados: Un 33.3% de los escolares presentó ALT elevada. Los escolares con sobrepeso y obesidad demostraron tener valores séricos de ALT significativamente altos (p-valor = 0.000) en comparación con los escolares con un IMC normal, con valores en su media de 35.10 UI/L y 16.47 UI/L, respectivamente; al igual que aquellos con diagnóstico de síndrome metabólico (p-valor = 0.000). La frecuencia genotípica para el polimorfismo *rs738409* fue de 33.0% para CC, 46.8% para CG y 20.2% para GG. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre genotipos para el valor de ALT sérica (p-valor = 0.516). No encontraron diferencias en la distribución de las frecuencias genotípicas según la clasificación del peso o diagnóstico de síndrome metabólico y el estado del nivel sérico de ALT (Chi cuadrado de Pearson: p-valor: 0.252). Los modelos de regresión lineal del polimorfismo *rs738409* con el nivel sérico de ALT según peso corporal y diagnóstico de síndrome metabólico no encontraron asociación estadísticamente significativa en ningún modelo de herencia genética.

Conclusiones: En esta población, el polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* no se asocia con el nivel sérico de ALT independientemente de su peso corporal o diagnóstico de síndrome metabólico. Sin embargo, se refuerza la importancia del valor sérico de ALT en la evaluación del estado nutricional en escolares.

ABSTRACT

Introduction: The *rs738409* polymorphism of the *PNPLA3* gene has been significantly associated with the serum level of alanine aminotransferase and hepatic steatosis. There is little research in Mexico that studies this association in the presence of obesity and metabolic syndrome in the pediatric population, a weight of the high prevalence of this problem.

Objective: To evaluate the association of *rs738409* polymorphism of the *PNPLA3* gene with the level of serum alanine aminotransferase and its frequency in schoolchildren aged 6 to 12 years with obesity and metabolic syndrome.

Methodology: The sample consists of 327 schoolchildren aged 6 to 12 from the state of Nuevo León. The weight classification was performed using the BMI Z score cut-off points (WHO, 2007), according to normal BMI at values between -1 and +1 SD and with Obesity at a value $\geq +2$ SD. The diagnosis of Metabolic Syndrome was established in accordance with the criteria proposed by the International Diabetes Federation for children and adolescents (2007). The serum level of ALT (kinetic reaction method) is considered abnormal at values ≥ 25 IU/L in boys and ≥ 22 IU/L in girls (Styne, et al., 2017). Genotyping of the *PNPLA3* gene was performed using the real-time PCR technique, using kits of the Integrated DNA Technologies® brand according to the manufacturer's instructions. The multivariate statistical analysis was performed with the IBM SPSS version 22 software.

Results: 33.3% of the students presented high ALT. Schoolchildren are overweight and obese have shown to have significantly high serum ALT values (p-value = 0.000) compared to schoolchildren with a normal BMI, with a mean value of 35.10 IU/L and 16.47 IU/L, respectively; as with those diagnosed with metabolic syndrome (p-value = 0.000). The genotypic frequency for the *rs738409* polymorphism was 33.0% for CC, 46.8% for CG and 20.2% for GG. No statistically found differences were found between genotypes for the serum ALT value (p-value = 0.516). We found no differences in the distribution of genotypic frequencies according to the classification of the weight or the diagnosis of the metabolic syndrome and the status of the serum level of ALT (Pearson's Chi square: p-value: 0.252). Linear regression models of *rs738409* polymorphism with serum ALT level according to body weight and metabolic syndrome diagnosis found no statistically significant association in any genetic inheritance model.

Conclusions: In this population, the *rs738409* polymorphism of the *PNPLA3* gene is not associated with the serum level of ALT affected by your body weight or diagnosis of metabolic syndrome. However, the importance of the serum ALT in the assessment of nutritional assessment in school children is emphasized.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad infantil y sus comorbilidades se han convertido en un problema de salud pública a nivel global, con un crecimiento exponencial de forma paralela en la prevalencia de la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólica (EHGNA), síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares (Hu et al., 2017).

En México, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en escolares de 5 a 11 años es de 33.2% (Instituto Nacional de Salud Pública, 2016); mientras que la prevalencia en el estado de Nuevo León fue de 28.3% en el año 2017 (Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León, 2017). La prevalencia de esteatosis hepática en la población pediátrica se estima que es del 10%, alcanzando hasta un 38% en niños con obesidad (Larrieta-Carrasco et al., 2013).

Se ha evidenciado que existen factores de riesgo genéticos que se asocian directamente con la EHGNA (principalmente con resultados de biopsia hepática y resonancia magnética en adultos). Asimismo, el polimorfismo *rs738409* ha sido asociado con alteraciones en el nivel sérico de Alanina aminotransferasa (ALT), biomarcador específico utilizado para el diagnóstico de hepatopatías (Zhang et al., 2015). Romeo y colaboradores, encontraron una elevación significativa en los niveles séricos de ALT y AST en asociación con el polimorfismo *rs738409* en adultos hispanos, siendo éste el grupo étnico con mayor prevalencia de esteatosis hepática y susceptibilidad a cirrosis (Romeo et al., 2008). De manera subsecuente, investigadores internacionales han encontrado asociación entre variables genéticas del gen *PNPLA3* con daño hepático, tanto en adultos como en población pediátrica (Hotta, et al., 2010; Zhang, et al., 2014, Mangee, et al., 2015 & Chinchilla-López, et al., 2018).

A nivel nacional, un estudio realizado en la Ciudad de México encontró que la variante I124M del gen *PNPLA3* está fuertemente asociada con niveles elevados de ALT tanto en niños con peso normal como con sobrepeso u obesidad (OR =

3.4, 95% CI 2.3 – 5.9; p-valor = 3.7×10^{-8}) (Larrieta-Carrasco, et al., 2013); siendo el único estudio de su clase en esta población.

En el noreste de México no se ha determinado la asociación del polimorfismo *rs738409* con ALT sérica en la población infantil ni en presencia de obesidad y el síndrome metabólico en escolares, por lo que hace falta realizar estudios para evaluar dicha asociación, ya que se han encontrado alteraciones en el nivel sérico de ALT (González Rangel, 2015) y alta prevalencia obesidad en el estado de Nuevo León.

II. ANTECEDENTES

2.1 Obesidad Infantil

La obesidad infantil es un problema de salud a nivel mundial y nacional que se desarrolla durante los primeros años de vida, y que representa un riesgo aumentado a una obesidad en etapas de la vida posteriores. Una vez establecida, la obesidad es difícil de revertir y se asocia con complicaciones de la salud a corto y largo plazo (Lanigan, Tee & Brandreth, 2019).

En escolares, la adiposidad es evaluada utilizando el Índice de Masa Corporal (IMC), definido como el peso en kilogramos sobre la talla en metros al cuadrado. Sin embargo, debido a que la distribución del IMC cambia con la edad, el IMC debe ser interpretado de acuerdo con la edad y al género. Para evaluarlo, frecuentemente se utilizan los percentiles establecidos por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (Onis & Onyango, 2007) y los puntos de corte del puntaje Z de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2007) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de IMC para la edad en escolares

Clasificación nutricional	OMS (2007)
	Unidad Z (DE)
Obesidad	$\geq +2$
Sobrepeso	Entre +1 y +2
Peso adecuado	Entre -1 y +1
Desnutrición	Entre <-2 y -1

Notas: OMS, Organización Mundial de la Salud; DE, desviación estándar.

De acuerdo con el patrón de referencia de la OMS, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en escolares de 5 a 11 años en México fue de un 33.2% en el 2016 (INSP, 2016); mientras que, en el estado de Nuevo León, datos estadísticos del año 2017 demuestran una prevalencia de un 28.3% (Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León, 2017). A pesar de que existe diferencia

entre estos valores, los números se traducen a que uno de cada tres escolares a nivel nacional y estatal presenta sobrepeso u obesidad.

La etiología de la obesidad se debe principalmente a un desequilibrio entre la ingesta y gasto calórico, y se ve afectada por diversos factores genéticos, conductuales y ambientales. Los factores conductuales incluyen hábitos alimenticios y patrones dietéticos poco saludables, estilo de vida sedentario y falta de actividad física. Por otra parte, los factores ambientales (padres, comunidad escolar) influyen en la ingesta dietética y la actividad física en los escolares, y, en consecuencia, su peso corporal (Karnik & Kanekar, 2012; Khairy, Eid, El Hadidy, Gebril & Megawer, 2016).

Se ha reportado que la obesidad está asociada con un riesgo incrementado de desarrollar hipertensión, arterioesclerosis coronaria, colesterol elevado, diabetes mellitus tipo 2, problemas en las articulaciones, accidente cerebrovascular, enfermedad de hígado graso, y ciertos tipos de cáncer. Además de esto, las consecuencias de la obesidad no solo están limitadas a la salud física, ya que los escolares pueden presentar insatisfacción corporal, baja autoestima, depresión, estigmatización y marginación social (Abitbol & Rodríguez, 2009; Apolloni, Marathe & Pan, 2011).

2.2 Medición del síndrome metabólico en escolares

La asociación de la obesidad con las diferentes comorbilidades se debe principalmente a la adiposidad central. En casos de síndrome metabólico (SM) en escolares, los factores subyacentes como la obesidad central (también denominada “visceral” o “abdominal”) y la resistencia a la insulina están acompañados por un clúster de trastornos metabólicos, que incluyen dislipidemia e hipertensión (Alberti et al., 2009). El exceso de grasa abdominal se considera más patogénico que la grasa subcutánea, utilizándose la circunferencia de cintura como medición antropométrica indirecta para medir la obesidad central y como predictor de síndrome metabólico (Blaha, Gebretsadik, Shintani & Elasy, 2008).

La velocidad del crecimiento en niños y adultos es diferente, por lo tanto, los puntos de corte utilizados para diagnosticar el síndrome metabólico en adultos no pueden ser utilizados en niños (Koochmanee et al., 2019). Debido a esto, diversas instituciones y autores a nivel mundial han establecido puntos de corte para el diagnóstico de síndrome metabólico en la población pediátrica, con la finalidad de identificar a los individuos que presentan un riesgo aumentado a desarrollar comorbilidades más severas (Tabla 2).

Tabla 2. Métodos diagnósticos de síndrome metabólico en niños

	(Cook et al., 2003)	(de Ferranti et al., 2004)	IDF (Zimmet et al., 2007)	NHANES III (Grundy, et al., 2004)	NCEP ATP III (Corona et al., 2007)	(Viner, 2005)
Criterios diagnósticos	3 o más criterios	3 o más criterios	Obesidad central + 2 de los otros criterios	3 o más criterios	Más de 3 criterios	3 o más criterios
Glucosa en ayuno	≥ 110 mg/dL	110 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 110 mg/dL	≥ 110 mg/dL	≥ 110 mg/dL
Circunferencia de cintura	≥ p 90	> p 75	≥ p 90	≥ p 75	≥ p 90	-
Triglicéridos séricos	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 100	≥ 110 mg/dL	> 150 mg/dL o HDL < 35 mg/dL o colesterol total ≥ p 95
HDL	≤ 40 mg/dL	< 50 mg/dL	< 40 mg/dL	< 45	< 40 mg/dL	
Presión arterial	≥ p 90	> P 90	Sistólica ≥ 130 mmHg Diastólica ≥ 85 mmHg	> p 90	> p 90	Sistólica ≥ p 95
IMC	-	-	-	-	-	≥ p 95

Notas: HDL, lipoproteínas de alta densidad; IMC, Índice de Masa Corporal; IDF, International Diabetes Federation; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; NCEP ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; mg/dL, miligramos por decilitro; mmHg, milímetros de mercurio.

El síndrome metabólico aumenta significativamente el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, sin embargo, su magnitud en la población pediátrica es variable y depende de los criterios diagnósticos, de la población de estudio y el estado nutricional (Cornejo Barrera & Llanas Rodríguez, 2013). Pierlot y colaboradores en el año 2017 analizaron la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes del continente americano (incluyendo a Argentina, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Ecuador, Estados Unidos, Guatemala, México, Paraguay, Perú y Venezuela), recopilando información de artículos publicados de los años 2008 al 2016. Los resultados del análisis de prevalencias en niños y adolescentes de América demostraron que existe una importante variabilidad entre los países, siendo las prevalencias

menores del 6.0% para países como Argentina, Colombia, Guatemala, México y Paraguay; mientras que las mayores prevalencias fueron para Brazil, Canadá y Venezuela, con valores mayores del 12.0% (Pierlot, Cuevas-Romero, Rodríguez-Antolín, Méndez-Hernández & Martínez-Gómez, 2017).

En el estado de Nuevo León, estudios publicados desde el año 2004 han evidenciado que la prevalencia del síndrome metabólico en niños y adolescentes ha ido en aumento. La Tabla 3 muestra las prevalencias reportadas por diferentes autores.

Tabla 3. Prevalencia reportada del síndrome metabólico en el estado de Nuevo León

Autor y año	Muestra	Edad de la muestra	Criterios utilizados	Prevalencia de SM
Rodriguez-Moran et al., 2004	965 niños y adolescentes	10 a 18 años	NCEP ATP III	6.5%
			AACE	7.7%
			OMS	4.5%
			EGIR	3.8%
			REGODCI	7.8%
Elizondo-Montemayor et al., 2011	261 escolares	6 a 12 años	NCEP ATP III	23.3%
Pérez et al., 2017	120 prepúberes	6 a 9 años	IDF	16.6%
Cárdenas-Villarreal et al., 2019	254 niños y adolescentes	10 a 19 años	NCEP ATP III	9.4%

Notas: SM, síndrome metabólico; NCEP ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; AACE, [American Association of Clinical Endocrinologist](#); OMS, [Organización Mundial de la Salud](#); EGIR, [European Group for the Study of Insulin Resistance](#); REGODCI, [Research Group on Diabetes and Chronic Illnesses](#); IDF, [International Diabetes Federation](#).

2.3 Hipertransaminasemia y EHGNA

Las comorbilidades del síndrome metabólico y la obesidad incluyen la Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólica (EHGNA). La EHGNA se define como un espectro de enfermedades hepáticas, desde una esteatosis simple hasta cirrosis. Se diagnostica cuando un individuo presenta grasa intrahepática en más de 5% de los hepatocitos (no causada por el consumo de alcohol) (Magge, Goodman & Armstrong, 2017). Tanto la obesidad, como el síndrome metabólico y la EHGNA están asociadas con un nivel anormal de transaminasas hepáticas (Figura 1), (Robinson & Whitehead, 1989; Burns, Boswell & Olsen, 1996; Park, Han, Choi & Kim, 2005; Thapa & Walia, 2007; Ahn et al., 2015; Chen et al., 2016) ya que, en estos casos, debido a las alteraciones metabólicas, es posible que se presente esteatosis macrovesicular, necrosis hepatocelular, infiltrado inflamatorio mixto y grados diversos de fibrosis, generando lesiones hepatocelulares o citólisis de células hepáticas, resultando en una elevación del nivel sérico de estos biomarcadores. La hipertransaminasemia se observa principalmente en mujeres, en sujetos con diversos grados de sobrepeso, diabéticos e hiperlipidémicos, sin embargo, también puede presentarse en varones, pacientes no obesos y no diabéticos. (Bacon, Farahvash, Janney & Neuschwander-Tetri, 1994; Sheth, Gordon & Chopra, 1997; Brunt, 2001; Agarwal, Malhotra, Sakhuja & Sarin, 2001;).

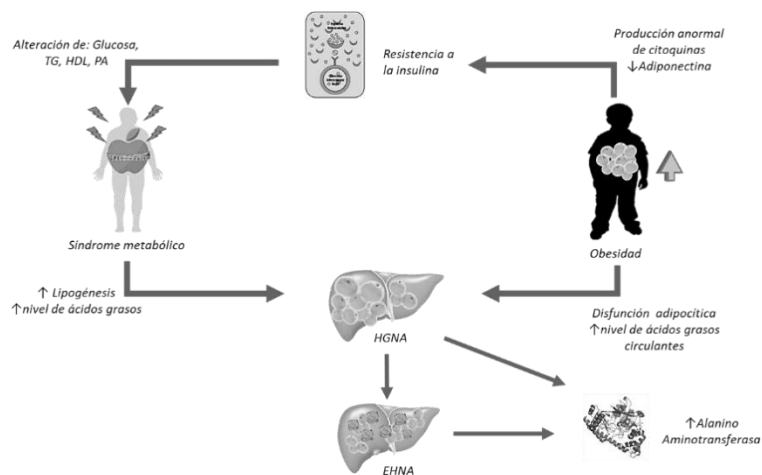


Figura 1. Asociación de la obesidad, el síndrome metabólico, EHGNA y la elevación de ALT sérica

Las transaminasas representan enzimas del metabolismo intermedio, que catalizan la transferencia de grupos amino del ácido aspártico o alanina al ácido acetoglutarico, formando ácido oxalacético y ácido pirúvico (Figura 2).

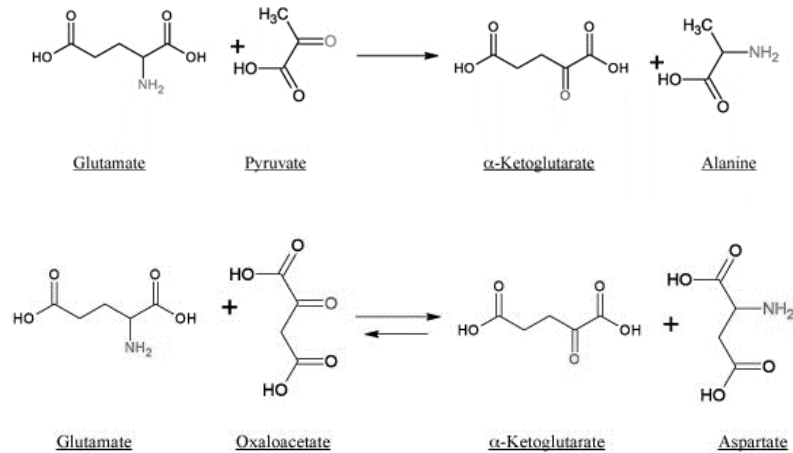


Figura 2. Reacción química de las transaminasas ALT y AST

En el hígado se producen múltiples reacciones de transaminación, pero las únicas transaminasas con valor clínico son la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT). La ALT es más específica de daño hepático que la AST, debido a que la primera se localiza casi exclusivamente en el citosol del hepatocito, mientras que la AST, además del citosol y mitocondria, se encuentran en el corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos (SEGHNP-AE, 2010).

La evaluación de las alteraciones séricas de ALT debe ser de importancia para la evaluación del estado clínico y nutricio de escolares, ya que recientemente se ha encontrado que estudios de biopsia hepática en pacientes pediátricos con ALT normal o ligeramente elevada (≥ 26 a 50 UI/L en niños y ≥ 23 a 44 UI/L en niñas) tuvieron anomalías histológicas significativas, incluida fibrosis avanzada (Molleston et al., 2014). Es por esto, que la Guía de Práctica Clínica para la evaluación, tratamiento y prevención de la Obesidad Pediátrica de la Sociedad de Endocrinología propone nuevos estándares normativos para

las concentraciones de ALT: ≤ 25 UI/L para niños y ≤ 22 UI/L para niñas (Schwimmer et al., 2010; Endocrine Society, 2017).

En el año 2015 en el estado de Nuevo León, González-Rangel realizó una evaluación del nivel sérico de ALT y su asociación con indicadores clínicos, metabólicos y dietéticos en 530 escolares de 6 a 12 años. En dicho estudio, encontró una frecuencia de la alteración de ALT sérica en un 18.1% del total de la muestra (González Rangel, 2015); demostrando que las alteraciones de esta enzima presentan una alta prevalencia en el estado.

2.4 Polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3*

Se ha estudiado que la probabilidad de presentar alteraciones en el nivel sérico de ALT y EHGNA están modulados por una interacción entre genes y factores ambientales (Zhang et al., 2014). Existen genes en distintos cromosomas que se han asociado con el contenido de grasa hepática en humanos con diferentes mecanismos de acción a nivel hepático. Varios investigadores han estudiado diversos genes, dentro de los que destacan GCKR, NCAN, LYPLAL1, PPP1R3B (Speliotes et al., 2011); APOC3 (Petersen et al., 2010); GC, LCP1, SLC38A8, LPPR4 (Adams et al., 2013); SAMM50, PARVB (Kitamoto et al., 2013) y FDFT1 (Chalasanani et al., 2010).

En un amplio estudio del genoma (Romeo et al., 2008) se identificó que el gen *PNPLA3* está mayormente asociado con EHGNA en población adulta de diferentes grupos étnicos, y a su vez asociado con niveles elevados de ALT y AST (Larrieta-Carrasco et al., 2013). De igual manera, Krawczyk y colaboradores, proporcionaron información relevante acerca de la asociación del polimorfismo de un solo nucleótido *rs738409* del gen *PNPLA3* en una muestra de escolares alemanes con obesidad y de cómo la presencia de este en los sujetos influye en la alteración de la enzima ALT (Krawczyk et al., 2015; Romeo et al., 2010).

El gen *PNPLA3*, es un gen codificante que se localiza en el brazo largo del cromosoma 22, con un tamaño de 40,750 bases; tiene su inicio en 43,923,739 bp y su final en la 43,964,488 bp, se localiza en la citobanda q13.31. Codifica una proteína denominada Patatin-like phospholipase domain-containing 3 protein, también conocida como Adiponutrina (ADPN), que se expresa principalmente en hígado (Lui et al., 2017). La ADPN es una proteína transmembrana de 481 aminoácidos con una masa molecular de 52,865 Daltons. Su expresión disminuye drásticamente en el tejido adiposo después del ayuno y está fuertemente regulada por la alimentación a través de la mediación de la insulina

y la liberación de glucosa (Oliver, Caimari, Díaz-Rúa & Palou, 2012). Esta molécula tiene tanto actividad de triacilglicerol hidrolasa como acilglicerol transferasa. En humanos y animales, se ha observado que los niveles de ADPN aumentan con la presencia de obesidad; además, se ha demostrado que también puede tener un papel en la adipogénesis, siendo un regulador en la diferenciación de tejido adiposo blanco. La ADPN se regula positivamente durante la diferenciación adipocítica y en respuesta al ayuno y alimentación, lo que indica un papel en el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo y el hígado (Posadas-Sánchez, et al., 2017; Kollerits et al., 2009).

Se ha establecido que el polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3*, tiene un impacto trascendental en la susceptibilidad de padecer EHGNA. Hasta la fecha, se ha propuesto que la ADPN pierde su actividad de triacilglicerol hidrolasa y de acilglicerol transferasa en la presencia de este polimorfismo (He et al., 2009). Este polimorfismo causa una variación en el gen *PNPLA3*, generando un cambio del nucleótido de citocina a guanina, lo que provoca la sustitución de un aminoácido de Isoleucina (AUC) a Metionina (AUG) en la posición 148 de la proteína (Zhang et al., 2015; Dongiovanni et al., 2013). Existe un modelo hipotético que sugiere que, al presentarse el cambio de Isoleucina a Metionina, se modifica el sitio catalítico de la proteína, provocando que haya un acceso disminuido de sustratos, lo que trae como consecuencia una reducción de la actividad enzimática lipolítica contra los acilgliceroles, provocando así el desarrollo de esteatosis macrovesicular (Dongiovanni et al., 2013). El *rs738409* se asocia con la presencia de inflamación hepática, y a su vez con la liberación de las enzimas hepáticas ALT y AST en la circulación como resultado del daño en hepatocitos. Romeo y colaboradores, encontraron una elevación significativa en los niveles séricos de ALT y AST en asociación con el *rs738409* en adultos hispanos, siendo éste el grupo étnico con mayor prevalencia de esteatosis hepática y susceptibilidad a cirrosis (Romeo et al., 2008). En la Tabla 4 se muestran las frecuencias alélicas y fenotípicas del gen *PNPLA3* en latinoamericanos.

Tabla 4. Frecuencias alélicas y genotípicas del gen *PNPLA3* en Latinoamérica

País	Frecuencia alélica		Frecuencia genotípica		
	C	G	C C	C T	G G
Colombia	0.590	0.410	0.309	0.564	0.128
México*	0.445	0.555	0.234	0.422	0.344
Perú	0.282	0.718	0.094	0.376	0.529
Puerto Rico	0.683	0.317	0.423	0.519	0.058

Fuente: (Ensembl, 2019) *Mexicoamericanos residentes en Los Ángeles, California.

Debido al aumento de la obesidad infantil y la prevalencia de síndrome metabólico, la hipertransaminemia (principalmente ALT) y la Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólica (EHGNA) se han convertido en una de las más importantes alteraciones en el paciente pediátrico (Marzuillo, del Giudice, Santoro, 2014; Mitchel & Lavine, 2014). Sin embargo, no todos los niños, adolescentes necesariamente desarrollan EHGNA, lo que sugiere que el mecanismo patológico de las enfermedades hepáticas depende de una interacción entre el ambiente y predisposición genética (Vernon, Baranova & Younossi, 2011). El alelo G del polimorfismo *rs738409* está asociado con una serie de cambios patológicos en el hígado. Esta variante (*rs738409*) se sobregula por una dieta lipogénica y se suprime por un consumo favorable de ácidos grasos poliinsaturados Ω -6 y Ω -3 (Stojkovic et al., 2014). Además, los portadores del polimorfismo *rs738409* fracasan parcialmente en la hidrólisis de triglicéridos intrahepáticos (He et al., 2009; Huang, Cohen & Hobbs, 2011), lo cual incrementa el riesgo de esteatosis hepática en casos de sobrepeso y obesidad. Sin embargo, si los portadores también desarrollan síndrome metabólico, se observa una tendencia más fuerte hacia la esteatosis hepática, independientemente de los patrones dietéticos (Shen et al., 2014). Asimismo, los pacientes con la variante *rs738409* presentan un nivel bajo de adiponectina (Valenti et al., 2012), una adipocina que aumenta la sensibilidad a la insulina y protege contra la obesidad, síndrome metabólico y la EHGNA.

Estos hallazgos establecen que el polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* afecta adversamente la función hepática en presencia de obesidad; sin embargo,

existen escasos reportes en escolares y que además de estudiarlo en presencia de obesidad sea también en presencia de Síndrome Metabólico, uno de los principales factores de riesgo para desarrollar EHGNA.

III. JUSTIFICACIÓN

La elevación de la ALT sérica como consecuencia de la obesidad infantil ha ido en aumento los últimos años. Este biomarcador es utilizado de manera específica para el diagnóstico de EHGNA, enfermedad que representa un alto riesgo para la población pediátrica ya que es una enfermedad que no presenta signos y síntomas (hasta etapas más avanzadas) y su diagnóstico diferencial es costoso e invasivo. Además, en Nuevo León 1 de cada 3 niños presenta sobrepeso u obesidad y de un 9.4% a 16.6% Síndrome Metabólico, principales factores de riesgo de padecer ALT elevada.

El polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* genera un cambio de citocina a guanina en la posición 148 de la Adiponutrina, proteína involucrada en el metabolismo de grasas en el hígado. Estudios en varias poblaciones a nivel mundial han demostrado que este polimorfismo tiene una fuerte asociación con EHGNA, el contenido de grasa en el hígado en general y niveles de ALT sérica.

Las condiciones ambientales como la presencia de obesidad o síndrome metabólico tienen influencia en el nivel sérico de ALT, ya que son factores que están estrechamente asociados con la actividad enzimática hepática, contenido de grasa en los hepatocitos e insulinoresistencia; y, es debido a esto que se consideran en el presente estudio. Además, hasta la fecha no se ha realizado un estudio que utilice dichas variables en esta población.

Frente a la problemática presentada, es primordial identificar a los individuos que desarrollan alteraciones en el nivel sérico de ALT con la presencia del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3*, así como su frecuencia en escolares con Obesidad y Síndrome Metabólico, con el objetivo de poder intervenir sobre esos factores de manera oportuna, estableciendo estrategias de prevención antes del desarrollo de complicaciones más severas de esteatosis hepática.

IV. HIPÓTESIS

El polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* se asocia con el nivel sérico de alanina aminotransferasa y su frecuencia es mayor en escolares de 6 a 12 años con sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico

V. OBJETIVOS

General

Evaluar la asociación del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* con el nivel sérico de alanina aminotransferasa y su frecuencia en escolares de 6 a 12 años con IMC normal, sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico.

Específicos

- Identificar la frecuencia de IMC normal, sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico en escolares de 6 a 12 años.
- Identificar la frecuencia del nivel sérico de alanina aminotransferasa elevada en escolares de 6 a 12 años.
- Determinar la frecuencia del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* en escolares de 6 a 12 años.
- Analizar la asociación del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* con el nivel sérico de alanina aminotransferasa en escolares de 6 a 12 años.

VI. METODOLOGÍA

6.1 Diseño de estudio

Estudio de carácter descriptivo, experimental, transversal, correlacional, el cual se desarrolla como parte de las investigaciones generadas por el Cuerpo Académico de Nutrición, Obesidad y Enfermedades Relacionadas (CANOYER) de la Facultad de Salud Pública y Nutrición (FaSPyN) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), y a su vez formando parte del proyecto general “Abordaje holístico de las determinantes genéticas, bioquímicas y dietéticas del sobrepeso y la obesidad infantil” con número de registro 16-FaSPyN-SA-07, aprobado por los comités de Bioética, Investigación, y Bioseguridad de la institución. Este proyecto se desarrolla en colaboración con investigadores del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” así como el Departamento de Genética de la Facultad de Medicina de la UANL.

El proyecto general de donde se deriva el presente estudio cuenta con una base de datos de información obtenida a partir de los programas “Campamento de Verano Especializado Salud Para Aprender: Vacaciones Saludables” (2011-2014) y “Modelo Integral de Intervención en Salud, Alimentación y Activación Física” (2015); de la cual, se utilizaron las siguientes variables: género, edad en años, peso, talla, IMC, IMC Puntaje Z, circunferencia de cintura, aspartato aminotransferasa sérica, alanina aminotransferasa sérica, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, glucosa sérica, colesterol total sérico, triglicéridos séricos, LDL sérico, HDL sérico, insulina sérica, índice HOMA y ácido úrico.

Asimismo, el presente trabajo se realizó bajo el número de registro 18-FaSPyN-SA-15.TP, proyecto aprobado por los comités de Bioética, de Investigación y de Bioseguridad de la FaSPyN.

6.2 Obtención de la muestra

A partir de la base de datos del proyecto general y la disponibilidad de ADN en conservación, se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, del cual, se obtuvo una muestra total de 327 escolares de 6 a 12 años (159 con peso normal y 168 con obesidad). Se consideraron los datos de aquellos participantes que cumplieran con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

- Originarios del estado de Nuevo León, México
- Edad mínima de 6 años
- Edad máxima de 12 años con 11 meses
- Índice de Masa Corporal (mayor o igual a -1 desviación estándar)
- Sin diagnóstico de enfermedades ajenas al estudio

Criterios de Exclusión:

- Que no fueran originarios del estado de Nuevo León, México
- Edad menor a 6 años
- Edad mayor a 13 años
- Índice de Masa Corporal de bajo peso: <-2 desviaciones estándar (Puntaje z)
- Presencia de cualquier tipo de patología y/o incapacidad

Criterios de Eliminación:

- Participantes que no contaban con muestra de ADN
- Participantes de los cuales su muestra de ácidos nucleicos presentó contaminación visible, almacenamiento incorrecto o muestra insuficiente
- Sujetos que no contaran con toda la información que se incluyó en el estudio

6.3 Evaluación nutricia

La evaluación nutricia fue realizada por personal profesional capacitado en cada una de las ediciones de los programas mencionados desde el año 2011 al 2015, la cual consistía en valoración antropométrica y dietética basadas en el Proceso del Cuidado Nutricio (PCN) establecido por la Academia Americana de Dietética (ADA) (Lövestam, Boström & Orrevall, 2017). Dentro de los datos recolectados se incluyeron el peso, talla, circunferencia de cintura, frecuencia alimentaria y recordatorio de 24 horas (evaluado con el programa ESHA's The Food Processor® Nutrition Analysis Software versión 10.15). Un médico pediatra y médicos pasantes del servicio social realizaron la evaluación médica que incluía exploración física y toma de presión arterial. Así mismo, la extracción de muestras sanguíneas fue realizada por químicos y laboratoristas clínicos especialistas en pacientes pediátricos, realizando punción de vena antecubital en ayuno de 12 horas y realizando su análisis bioquímico en el Laboratorio del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". En la Tabla 5 se muestra un resumen de las técnicas y equipos utilizados.

Todas las mediciones mencionadas anteriormente se agregaron al expediente médico-nutricional de cada uno de los participantes y posteriormente fue vaciada en la base de datos del proyecto general.

Tabla 5. Técnicas de medición de variables

Variable/unidad	Método/técnica	Equipo	Valores de referencia
Peso (kg)	Medición con ropa ligera, posición erguida con la vista hacia el frente, inmóvil y con los brazos naturalmente relajados	Báscula Tanita BC-533 e Inbody 720	-
Talla (cm)	Medición sin calzado, con pies centrados en la base del estadímetro y mirada al frente, colocando el plano horizontal de Frankfurt paralelo a la parte móvil	Estadímetro SECA 217	-
IMC (Puntaje Z)	Peso corporal en kg/Talla en metros al cuadrado	Báscula Tanita BC-533 Estadímetro SECA 217	-1 a 1: normal 1 a 2: sobrepeso ≥ 2: obesidad ^a
Circunferencia de cintura (cm)	Punto medio entre la última costilla y cresta ilíaca	Cintra médica de acero flexible SECA 203	<90° percentil: Normal >90° percentil: Elevada ^{b,e}
Presión arterial sistólica (mmHg)	Medición por auscultación	Esfingomanómetro pediátrico	Sistólica < 130 mmHg Diastólica < 85 mmHg ^e
Alanina aminotransferasa sérica (UI/L)	Reacción cinética		Niños: ≤25 UI/L Niñas: ≤22 UI/L ^c
Aspartato aminotransferasa sérica (UI/L)	Reacción cinética		< 40 UI/L ^d
Glucosa sérica (mg/dL)	Método enzimático hexoquinasa		< 100 mg/dL ^e
Colesterol total sérico (mg/dL)	Reacción colesterol-oxidasa	UniCel Dx C 600 Beckman Coulter	< 170 mg/dL ^f
Colesterol LDL sérico (mg/dL)	Precipitación con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio		< 110 mg/dL ^f
Colesterol HDL sérico (mg/dL)	Precipitación con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio		> 40 mg/dL ^e
Triglicéridos séricos (mg/dL)	Reacción glicerolfosfato oxidasa		< 150 mg/dL ^e
Ácido úrico (mg/dL)	Reacción uricasa		< 5.5 mg/dL ^g
Insulina sérica	Reacción inmunológica: electroquimioluminiscencia	Elecsys	< 90° percentil ^h
HOMA	Fórmula: insulina en ayunas (μU/ml) * glucemia ayunas (mg/dL)/405.	-	< 2.7 ⁱ

kg, kilogramos; cm, centímetros; IMC, índice de masa corporal; mmHg, milímetros de mercurio; UI/L, unidades internacionales por litro; mg/dL, miligramos por decilitro; μU/ml, microunidades por mililitro.

a Organización Mundial de la Salud, 2007

b Fernández, J. R., Redden, D. T., Pietrobelli, A., & Allison, D. B. (2004). Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *The Journal of pediatrics*, 145(4), 439-444.

c Schwimmer, J., Dunn, W., Norman, G., Pardee, P., Middleton, M., Kerkar, N., & Sirlin, C. (2010). SAFETY Study: Alanine Aminotransferase Cutoff Values Are Set Too High for Reliable Detection of Pediatric Chronic Liver Disease. *Gastroenterology*, 138(4), 1357-1364.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.052

d SEGHNPAE. (2010). *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica* (1st ed.). Madrid: ERGON.

e Zimmet, P., Alberti, K., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., & Arslanian, S. et al. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents? an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, 8(5), 299-306. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x

f Cooperman, N. y Holden, H. (2010). Pediatric Weight Management Toolkit. The Gold Standard Companion to ADA's Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. Chicago, Illinois, Estados Unidos de América: American Dietetic Association.

g Feig DJ, Kang DH, Nakagawa T, Mazzali M, Johnson RJ. (2003) Uric acid and hypertension. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(9):1225-32.

h García Cuartero, B., García Lacalle, C., Jiménez Lobo, C., González Vergaz, A., Calvo Rey, C., Alcázar Villar, M., & Díaz Martínez, E. (2007). Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *Anales De Pediatría*, 66(5), 481-490. doi: 10.1157/13102513

i Turner, R., Holman, R., Matthews, D., Hockaday, T., & Peto, J. (1979). Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: Estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*, 28(11), 1086-1096. doi: 10.1016/0026-0495(79)90146-x

6.4 Diagnóstico de síndrome metabólico

Con base a los datos de cada expediente médico-nutricional, el diagnóstico de síndrome metabólico se realizó utilizando los criterios para niños y adolescentes establecidos por la Federación Internacional de Diabetes: adiposidad central (con una circunferencia de cintura \geq 90 percentil), más dos o más de los siguientes cuatro elementos: a) presión sistólica \geq 130 mmHg o presión diastólica \geq 85 mmHg; b) triglicéridos séricos en ayunas \geq 150 mg/dL; c) colesterol HDL $<$ 40 mg/dL; y d) glucosa sérica en ayunas \geq 100 mg/dL (International Diabetes Federation, 2007).

6.5 Extracción de DNA y genotipificación

En cada edición de los programas ya mencionados, el ADN fue extraído de 200 μ L de sangre completa tratada con el anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) utilizando el equipo QIAamp® DNA Blood Mini Kit y el sistema automatizado QIAcube Qiagen GmbH, Hilden, Germany. El ADN purificado se recolectó en un volumen final de 150 μ L y se almacenó en el banco de DNA a una temperatura de -20°C .

Previo a la genotipificación del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3*, se realizó una evaluación cuantitativa y cualitativa exhaustiva de cada una de las muestras, en donde se midió y se registró la concentración de DNA con el equipo NanoDrop™ de Thermo Scientific. Una vez evaluada la concentración de las muestras almacenadas, se realizaron los cálculos correspondientes con el software Microsoft Excel 2016 para alcanzar una concentración de 2 ng/ μ L para cada una de las muestras. Posteriormente, se realizaron las diluciones en tubos de 0.5 μ L y fueron almacenadas a una temperatura constante de -20°C para su conservación hasta que se llevó a cabo la genotipificación.

Para la genotipificación del polimorfismo *rs738403* del gen *PNPLA3* se utilizaron las muestras preseleccionadas y almacenadas. Se utilizaron los kits de genotipificación de la marca IDT – Integrated DNA Technologies®: rhAmp® Genotyping Master Mix, rhAmp® Reporter Mix w/Reference, *rs738409* rhAmp® ADME SNP Assay, S, 750. En la Tabla 6 se muestran las secuencias utilizadas para la genotipificación.

Tabla 6. Secuencias utilizadas para cada alelo

Alelo	Secuencia	Fluoróforo de referencia
Alelo primer 1 (C)	CTTGGTATGTTCTGCTTCATGrCCCTT	FAM®
Alelo primer 2 (G)	CTTGGTATGTTCTGCTTCATGrCCCTT	VIC®
Locus primer reverso	GCAGAGAAAGCCGACTTACCACrGCCTC	-

La determinación de las variantes alélicas se realizó por medio de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (PCR en tiempo real) en el equipo StepOnePlus™ Real-Time PCR System, siguiendo las indicaciones del proveedor que se presentan a continuación:

Combinación de Máster Mix y Reporter Mix:

1. Se calculó el volumen total combinado de Master Mix y Reporter Mix necesario, basado en el volumen de reacción deseado y el total reacciones para el protocolo, incluyendo controles y de 2 a 5 reacciones adicionales para compensar el volumen de pérdida durante el pipeteo (volumen final de la reacción: 10 µL; Volumen combinado de Máster Mix y Reporter Mix: 5.3 µL).
2. En un nuevo vial se combinó rhAmp Genotyping Master Mix y rhAmp Reporter Mix a un radio de volumen 20:1.

Preparación del ensayo rhAmp SNP:

1. En un nuevo vial, se añadió 5.3 µL de la mezcla de rhAmp Genotyping Master Mix y rhAmp Reporter Mix preparada en el paso anterior.
2. Se agregó un volumen de 0.5 µL de rhAmp SNP Assay.

3. Se agregó un volumen de 2.2 μL de agua libre de nucleasas.
4. Se colocó en vórtex y se centrifugó brevemente.
5. Se colocaron 8 μL de la mezcla (la cual incluía: rhAmp Genotyping Master Mix, rhAmp Reporter Mix, rhAmp SNP Assay y agua libre de nucleasas) a cada uno de los pocillos de la microplaca.
6. Se añadió 2 μL de las diluciones de DNA preparadas a cada uno de los pocillos de la microplaca.
7. Se colocaron los controles positivos y negativos (agua libre de nucleasas).
8. Se sellaron las microplacas y se centrifugó brevemente.

Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR en tiempo real) en StepOnePlus™:

1. Se estableció la siguiente configuración:

Paso	Temperatura	Tiempo	Ciclos
Activación de la enzima	95	10:00	1
Desnaturalización	95	00:10	40
Hibridación	60	00:30	40
Extensión	68	00:20	40

2. Se cargó la microplaca en el termociclador y se comenzó el proceso.

Al obtener los resultados, el equipo determinó los genotipos en relación de las intensidades de fluorescencia de VIC ® y FAM ® con relación a ROX® y criterios de asignación de genotipo. Los genotipos se determinan en base a tres posibilidades, homocigotos para alelo normal (alelo de referencia), homocigotos para la variante (alelo alterno), y heterocigotos.

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con toda la información ya existente de la base de datos del proyecto general “Abordaje holístico de las determinantes genéticas, bioquímicas y dietéticas del sobrepeso y la obesidad infantil” y la nueva información obtenida de la genotipificación, se realizó una verificación de los datos, categorización y codificación de variables que lo requirieran, utilizando el programa de Microsoft Office Excel 2016. El análisis estadístico se realizó con el software de IBM SPSS versión 22.

Para la caracterización de la población de estudio, el análisis estadístico consistió en la determinación de frecuencias de: género, condición clínica de los participantes y alteraciones del nivel sérico de ALT.

Se realizó un análisis descriptivo (media y desviación estándar) de las variables incluidas en el estudio (edad en años, peso, talla, IMC, IMC Puntaje Z, circunferencia de cintura, aspartato aminotransferasa sérica, alanina aminotransferasa sérica, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, glucosa sérica, colesterol total sérico, triglicéridos séricos, LDL sérico, HDL sérico, insulina sérica y ácido úrico). De manera complementaria, en el análisis descriptivo se incluyó una comparación por grupos: IMC normal vs Sobrepeso u obesidad; y ausencia vs presencia de síndrome metabólico por medio pruebas paramétricas y no paramétricas según fuera la distribución de las variables.

Para determinar las diferencias en la distribución de frecuencias en las variables principales, se realizaron tablas cruzadas en donde se insertaron las siguientes variables: condición del nivel sérico de ALT, clasificación del peso, diagnóstico de síndrome metabólico y genotipos *rs738409*. De manera complementaria se realizó el análisis de Chi cuadrada de Pearson.

Por último, se realizó un análisis de asociación con el método de regresión lineal generalizada entre el polimorfismo *rs738409* y el nivel sérico de ALT de forma general y por grupos mencionados, en los diferentes modelos de herencia genética.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente estudio es derivado del proyecto de investigación titulado “Abordaje holístico de las determinantes genéticas, bioquímicas y dietéticas del sobrepeso y la obesidad infantil” con número de registro 16-FaSPyN–SA-07, en donde se llevó a cabo un proceso exhaustivo en el cual se tomaron en cuenta todas las consideraciones éticas y de bioseguridad.

Previo consentimiento informado por parte de los padres y cartas de asentimiento los participantes fueron realizadas de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Secretaría de Salud, 1998).

Para asegurar la bioseguridad de los protocolos del proyecto, se utilizó como referencia el “Manual de bioseguridad en el laboratorio” tercera edición, publicado por La Organización Mundial de la Salud (Malkmus, 2005); el cual contiene la evaluación de riesgos en el laboratorio, condiciones de seguridad para el uso de tecnologías con DNA, transporte y desecho del material biológico.

IX. RECURSOS

La genotipificación se llevó a cabo en el Laboratorio de Genética Molecular del Departamento de Genética de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL bajo la dirección y supervisión del Dr. Hugo Leonid Gallardo Blanco, además de personal profesional capacitado en el área de genómica.

Este proyecto fue financiado como parte del proyecto de investigación general “Abordaje holístico de las determinantes genéticas, bioquímicas y dietéticas del sobrepeso y la obesidad infantil” con número de registro 16-FaSPyN –SA-07 de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

X. RESULTADOS

La población de estudio fue de 327 escolares. El total de la población de género masculino fue de 149, y 178 de género femenino, lo cual representa un porcentaje de 45.6% y 54.4% de la población de estudio, respectivamente.

Tabla 7. Distribución de géneros en la población de estudio

Género	Frecuencia	(%)
Masculino	149	45.6
Femenino	178	54.4

n = 327 escolares de 6 a 12 años

La evaluación y clasificación del peso corporal de cada individuo según los rangos de Puntaje Z establecido por la OMS (2007), arrojó que 159 (48.6%) escolares presentaban un IMC normal y 168 (51.4%) un IMC de sobrepeso y obesidad.

Tabla 8. Condición del peso corporal en la población de estudio

Condición clínica	Frecuencia	(%)
IMC normal (-1 y +1)	159	48.6
Con sobrepeso y obesidad (> +1)	168	51.4

n = 327 escolares de 6 a 12 años

Al evaluar la condición clínica y la prevalencia de síndrome metabólico en la población de estudio, se encontró que 23 (7.0%) escolares cumplían con los criterios diagnósticos para niños y adolescentes establecidos por la Federación internacional de Diabetes.

Tabla 9. Diagnóstico de síndrome metabólico

Condición clínica	Frecuencia	(%)
Sin síndrome metabólico	304	93.0
Con síndrome metabólico	23	7.0

n = 327 escolares de 6 a 12 años

Al estratificar los marcadores clínicos, metabólicos y antropométricos de la población de estudio según el peso corporal de los participantes, se encontró que hubo diferencias significativas entre ambos grupos, siendo mayores en escolares con sobrepeso y obesidad que los escolares con un IMC normal, a excepción de la glucosa.

Los escolares con sobrepeso y obesidad demostraron tener valores séricos de ALT significativamente altos (p valor = 0.000) en comparación con los escolares con un IMC normal, con valores en su media de 35.10 UI/L y 16.47 UI/L, respectivamente.

Tabla 10. Marcadores antropométricos, bioquímicos y clínicos en la población de estudio según su peso corporal

Parámetro	Total (n=327)	IMC normal Media ± DE (n=159)	Sobrepeso y obesidad Media ± DE (n=168)	p-valor
Edad (años)	9.07 ± 1.94	8.72 ± 2.03	9.39 ± 1.80	0.003*
Peso (kg)	41.16 ± 16.91	29.63 ± 7.57	52.06 ± 16.07	0.000*
Talla (m)	136.66 ± 13.38	131.69 ± 13.15	141.36 ± 11.83	0.000*
IMC (kg/m ²)	21.23 ± 5.73	16.77 ± 1.31	25.45 ± 5.07	0.000*
Puntaje Z	1.47 ± 1.53	0.18 ± 0.49	2.68 ± 1.13	0.000*
CC (cm)	70.65 ± 16.05	54.49 ± 5.69	82.16 ± 14.08	0.000*
PAS (mmHg)	92.51 ± 13.13	87.60 ± 11.77	97.15 ± 12.70	0.000*
PAD (mmHg)	62.55 ± 7.86	60.96 ± 7.15	64.05 ± 8.23	0.005*
Glucosa (mg/dL)	83.31 ± 7.10	82.73 ± 7.05	83.86 ± 7.12	0.149 ^a
Colesterol (mg/dL)	159.88 ± 28.75	156.43 ± 25.20	163.14 ± 31.47	0.023*
Triglicéridos (mg/dL)	126.07 ± 54.06	108.37 ± 28.52	142.82 ± 65.99	0.000*
LDL (mg/dL)	86.76 ± 24.94	81.67 ± 21.88	91.58 ± 26.72	0.000*
HDL (mg/dL)	48.02 ± 12.08	53.23 ± 11.74	43.08 ± 10.20	0.000*
Insulina	18.21 ± 14.91	9.86 ± 4.75	26.10 ± 16.85	0.000*
Índice HOMA	3.80 ± 3.19	2.04 ± 1.05	5.46 ± 3.62	0.000*
Ácido úrico (mg/dL)	4.02 ± 1.01	3.56 ± 0.78	4.46 ± 1.00	0.000*
AST (UI/L)	30.89 ± 10.42	27.43 ± 6.00	34.17 ± 12.48	0.000*
ALT (UI/L)	26.04 ± 19.92	16.47 ± 5.96	35.10 ± 23.91	0.000*

Prueba U Mann-Whitney. ^aPrueba t-student. * Valor estadísticamente significativo (p-valor <0.05) kg, kilogramos; CC, circunferencia de cintura; cm, centímetros; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; mmHg, milímetros de mercurio; mg/dL, miligramos por decilitro; UI/L, unidades internacionales por litro; IMC, índice de masa corporal.

Los parámetros clínicos, metabólicos y antropométricos se evaluaron de igual forma según la presencia o ausencia de síndrome metabólico, encontrándose que hubo diferencias significativas entre ambos grupos, siendo mayores en escolares con síndrome metabólico que los escolares que no cumplían con los criterios diagnósticos, con excepción de la edad y glucosa sérica.

Los escolares con síndrome metabólico demostraron tener valores séricos de ALT significativamente altos (p valor = 0.000) en comparación con los escolares que no presentaban la enfermedad, con valores en su media de 36.83 UI/L y 25.23 UI/L, respectivamente.

Tabla 11. Marcadores antropométricos, bioquímicos y clínicos en la población de estudio según ausencia o presencia del síndrome metabólico

Parámetro	Total (n=327)	Ausencia de SM Media \pm DE (n=304)	Presencia de SM Media \pm DE (n=23)	p-valor
Edad (años)	9.07 \pm 1.94	9.05 \pm 1.96	9.26 \pm 1.76	0.655
Peso (kg)	41.16 \pm 16.91	39.66 \pm 16.11	60.92 \pm 15.03	0.000*
Talla (m)	136.66 \pm 13.38	136.03 \pm 13.32	145.04 \pm 11.43	0.002*
IMC (kg/m ²)	21.23 \pm 5.73	20.68 \pm 5.45	28.54 \pm 4.24	0.000*
Puntaje Z	1.47 \pm 1.53	1.32 \pm 1.46	3.43 \pm 1.00	0.000*
CC (cm)	70.65 \pm 16.05	69.07 \pm 15.19	91.59 \pm 12.16	0.000*
PAS (mmHg)	92.51 \pm 13.13	91.64 \pm 12.57	103.91 \pm 15.29	0.000*
PAD (mmHg)	62.55 \pm 7.86	62.04 \pm 7.39	69.30 \pm 10.62	0.001*
Glucosa (mg/dL)	83.31 \pm 7.10	83.28 \pm 6.88	83.78 \pm 9.71	0.742 ^a
Colesterol (mg/dL)	159.88 \pm 28.75	158.34 \pm 27.64	180.17 \pm 35.54	0.004*
Triglicéridos (mg/dL)	126.07 \pm 54.06	120.08 \pm 49.55	205.26 \pm 49.37	0.000*
LDL (mg/dL)	86.76 \pm 24.94	85.65 \pm 23.99	101.39 \pm 32.48	0.026*
HDL (mg/dL)	48.02 \pm 12.08	48.78 \pm 12.05	37.87 \pm 6.83	0.000*
Insulina	18.21 \pm 14.91	16.58 \pm 12.63	39.74 \pm 24.01	0.000*
Índice HOMA	3.80 \pm 3.19	3.46 \pm 2.75	8.26 \pm 4.88	0.000*
Ácido úrico (mg/dL)	4.02 \pm 1.01	3.97 \pm 0.99	4.74 \pm 0.95	0.000*
AST (UI/L)	30.89 \pm 10.42	30.63 \pm 10.60	34.39 \pm 6.74	0.002*
ALT (UI/L)	26.04 \pm 19.92	25.23 \pm 20.20	36.83 \pm 11.42	0.000*

Prueba U Mann-Whitney. ^aPrueba t-student. * Valor estadísticamente significativo (p -valor $<$ 0.05) kg, kilogramos; CC, circunferencia de cintura; cm, centímetros; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; mmHg, milímetros de mercurio; mg/dL, miligramos por decilitro; UI/L, unidades internacionales por litro; IMC, índice de masa corporal.

De manera general, la evaluación del estado del nivel sérico de ALT demostró que un 33.3% de los participantes presentaban este marcador por encima del rango normal establecido, como se observa en la Tabla 12.

Tabla 12. Estado del nivel sérico de ALT en la población de estudio

Interpretación de ALT sérica	Frecuencia	(%)
Normal	218	66.7
Elevada*	109	33.3
Total	327	100.0

* ≥ 25 UI/L niños, ≥ 22 UI/L niñas.

La frecuencia en la elevación de ALT sérica fue mayor en escolares que presentaban un Puntaje Z para IMC mayor a 1 (Sobrepeso u obesidad), siendo el 86.2% del total de la muestra estudiada, con un p-valor de 0.000 (Tabla 13).

Tabla 13. Estado del nivel sérico de ALT en la muestra según su peso corporal

Interpretación de ALT sérica	IMC normal (n=159)		Sobrepeso u obesidad (n=168)		Total
	Frecuencia	(%)	Frecuencia	(%)	
Normal	144	66.1	74	33.9	218
Elevada*	15	13.8	94	86.2	109

Chi cuadrado de Pearson: 79.546; g.l.: 1; p-valor: 0.000

* ≥ 25 UI/L niños, ≥ 22 UI/L niñas.

Porcentajes en relación con el total de cada categoría de ALT

Por otra parte, en presencia del síndrome metabólico, la ALT se encontró elevada en un 16.5% de la población de estudio con un p-valor de 0.000 (Tabla 14).

Tabla 14. Estado del nivel sérico de ALT en la muestra según su diagnóstico de síndrome metabólico

Interpretación de ALT sérica	Síndrome metabólico				Total
	Ausencia (n=304)		Presencia (n=23)		
	Frecuencia	(%)	Frecuencia	(%)	
Normal	213	97.7	5	2.3	218
Elevada*	91	83.5	18	16.5	109

Chi cuadrado de Pearson: 22.472; g.l.: 1; p-valor: 0.000

* ≥ 25 UI/L niños, ≥ 22 UI/L niñas.

Porcentajes en relación con el total de cada categoría de ALT

En la Tabla 15, se muestra la frecuencia de los genotipos del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* en los participantes de este estudio. Se encontró que 66 (20.2%) escolares presentaron el genotipo GG, considerado de riesgo para presentar ALT sérica elevada. Además, se encontró que la mayor proporción de escolares presentaron el genotipo heterocigoto CG, con una frecuencia de 153 (46.8%) escolares.

Tabla 15. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3*

	<i>rs738409</i>	Frecuencia	(%)
Genotipo	CC	108	33.0
	CG	153	46.8
	GG	66	20.2
Alelo	C	369	56.42
	G	285	43.57

De igual manera, se evaluó la frecuencia de genotipos según el modelo dominante y recesivo. Para el primero, se encontró que un 67% eran portadores de los genotipos CG y GG; y para el segundo se encontró una frecuencia de 79.8% de portadores de los genotipos CC y CG.

Tabla 16. Frecuencias del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* con modelo dominante y recesivo en la muestra

	Modelo	Frecuencia	(%)
Modelo dominante	CC	108	33.0
	CG y GG	219	67.0
	Total	327	100.0
Modelo recesivo	CC y CG	261	79.8
	GG	66	20.2
	Total	327	100.0

Como se muestra en la Tabla 17, en los escolares con ALT sérica elevada se encontró que solamente el 22% de estos eran portadores del genotipo GG, sin demostrar una correlación estadísticamente significativa para la prueba de Chi cuadrado de Pearson (p -valor = 0.252) entre el estado del nivel sérico de ALT y el genotipo para el polimorfismo *rs738409*.

Tabla 17. Estado del nivel sérico de ALT según genotipo del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3*

Interpretación de ALT sérica	Genotipo <i>rs738409</i>			Total
	CC	CG	GG	
Normal	67 (30.7)	109 (50.0)	42 (19.3)	218
Elevada	41 (37.6)	22 (40.4)	24 (22.0)	109
Total	108	153	66	327

Chi cuadrado de Pearson: 2.756; g.l.: 2; p -valor: 0.252
 En las celdas se presenta frecuencia y porcentaje (%).
 Porcentajes en relación el total de cada categoría de ALT

Al comparar la media y desviación estándar del valor sérico de las transaminasas AST y ALT, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre genotipos del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* (p -valor = 0.750 y 0.516, respectivamente).

Tabla 18. Nivel sérico de ALT según genotipo del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3*

Variable	Genotipo <i>rs738409</i>			p-valor
	CC Media \pm DE (n=108)	CG Media \pm DE (n=153)	GG Media \pm DE (n=66)	
ALT (UI/L)	27.81 \pm 20.56	24.73 \pm 18.98	26.20 \pm 21.06	0.516

Prueba Kruskal Wallis
 p -valor <0.05 = Valor estadísticamente significativo

De igual forma, se realizó un subanálisis de correlación entre el estado del nivel sérico de ALT con el genotipo del polimorfismo *rs738409* según la clasificación de su peso corporal y otro análisis según la presencia o ausencia de síndrome metabólico (Tabla 19 y Tabla 20). Sin embargo, no se encontraron resultados estadísticamente significativos (p-valor = 0.252).

Tabla 19. Frecuencias genotípicas del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* en la muestra según su peso corporal

Peso corporal	Interpretación de ALT sérica	Genotipo <i>rs738409</i>			Total	p-valor
		CC (n=108)	CG (n=153)	GG (n=66)		
IMC normal	Normal	45 (31.25)	71 (49.30)	28 (19.44)	144	0.933
	Elevada*	4 (26.66)	8 (53.33)	3 (20.00)	15	
Sobrepeso u obesidad	Normal	22 (29.72)	38 (51.35)	14 (18.91)	74	0.231
	Elevada*	37 (39.96)	36 (38.29)	21 (22.34)	94	

Chi cuadrado de Pearson: 2.756; g.l.: 2; p-valor: 0.252

* ≥ 25 UI/L niños, ≥ 22 UI/L niñas.

Porcentajes en relación con el total de cada categoría de ALT

Tabla 20. Frecuencias genotípicas del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* en la muestra según diagnóstico de síndrome metabólico

Síndrome metabólico	Interpretación de ALT sérica	Genotipo <i>rs738409</i>			Total	p-valor
		CC (n=108)	CG (n=153)	GG (n=66)		
Ausencia	Normal	66 (31.0)	105 (49.3)	42 (19.7)	213	0.374
	Elevada*	34 (37.4)	37 (40.7)	20 (22.0)	91	
Presencia	Normal	1 (20.0)	4 (80.0)	0 (0.0)	5	0.235
	Elevada*	7 (38.9)	7 (38.9)	4 (22.2)	18	

Chi cuadrado de Pearson: 2.756; g.l.: 2; p-valor: 0.252

* ≥ 25 UI/L niños, ≥ 22 UI/L niñas.

Porcentajes en relación con el total de cada categoría de ALT

El análisis de asociación del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* con el nivel sérico de ALT se realizó con la prueba estadística de modelos lineales generalizados, en base a los tres modelos de herencia: aditivo, dominante y recesivo; y, asimismo, se realizaron subanálisis en la población de estudio segmentada por categoría de peso y por ausencia o presencia de síndrome metabólico (Tabla 21, 22 y 23). Los resultados obtenidos en los tres casos no demostraron asociaciones significativas en ningún modelo de herencia; sin embargo, fue posible observar que existe una tendencia de un p-valor menor en el modelo de herencia dominante.

Tabla 21. Regresión lineal del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* con nivel sérico de ALT

Variable	Genotipo <i>rs738409</i>			β (95% IC)	p-valor	Modelo
	CC Media \pm DE	CG Media \pm DE	GG Media \pm DE			
AST (U/L)	32.36 \pm 11.17	29.95 \pm 9.60	30.67 \pm 10.85	- 0.039 (-4.09 – 1.95)	0.487	Aditivo
				-0.073 (-8.00 – 1.85)	0.221	Dominante
				0.030 (-4.31 – 7.24)	0.618	Recesivo

Tabla 22. Regresión lineal del polimorfismo *rs738409* con el nivel sérico de ALT en escolares agrupados según su peso corporal en los tres modelos de herencia genética

Modelo	IMC normal (n=158)		Sobrepeso u obesidad (n=168)	
	β (95% IC)	p-valor	β (95% IC)	p-valor
Aditivo	0.365 (-1.962 – 0.726)	0.072	-0.071 (-3.79 – 1.38)	0.360
Dominante	-0.022 (-2.33 – 1.75)	0.782	-0.125 (-7.23 – 0.69)	0.105
Recesivo	-0.102 (-3.91 – 0.829)	0.201	0.019 (-4.11 – 5.27)	0.806

Prueba de regresión lineal

Tabla 23. Regresión lineal del polimorfismo rs738409 con el nivel sérico de ALT en escolares agrupados según su diagnóstico de síndrome metabólico en los tres modelos de herencia genética

Modelo	Ausencia de SM (n=304)		Presencia de SM (n=23)	
	β (95% IC)	p-valor	β (95% IC)	p-valor
Aditivo	-0.066 (-2.63 – 0.69)	0.254	-0.164 (-5.75 – 2.67)	0.455
Dominante	-0.091 (-4.60 – 0.48)	0.112	-0.261 (-9.68 – 2.45)	0.229
Recesivo	-0.011 (-3.25 – 2.69)	0.852	0.025 (-7.46 – 8.33)	0.910

Prueba de regresión lineal

XI. DISCUSIÓN

La obesidad infantil se ha convertido en uno de los mayores problemas de salud pública en los últimos años, tanto en países desarrollados y en desarrollo. Es sabido que el sobrepeso y la obesidad infantil tienen un efecto negativo significativo en la salud, aumentando las posibilidades de desarrollar enfermedades no transmisibles como enfermedades cardiovasculares, diabetes o EHGNA. (Bhadoria, et al., 2015). Esta última enfermedad representa un factor de riesgo metabólico inminente, ya que es una enfermedad silenciosa que puede progresar hasta desarrollar cirrosis o carcinoma hepatocelular (Dam-Larsen, et al., 2004).

Además del sobrepeso y obesidad como factor de riesgo a padecer EHNGA, se han identificado marcadores genéticos que predisponen y aumentan el riesgo de presentar grasa intrahepática, tal como es el caso del gen *PNPLA3*. Se ha demostrado que individuos con la variante *rs738409* presentan anomalías en el metabolismo de triglicéridos intrahepáticos y aumento de ALT sérica. (He, et al., 2010; Huang, et al., 2011)

Diversos estudios a nivel mundial han respaldado que existe una asociación significativa entre la presencia del alelo de riesgo G del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* y el valor sérico de ALT en la población. Sin embargo, a nivel nacional existe poca información que describa dicha asociación en escolares de 6 a 12 años.

En el presente estudio se investigó la influencia del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* sobre el nivel sérico de ALT, biomarcador específico de daño hepático, en una muestra de escolares de 6 a 12 años del estado de Nuevo León en ausencia y presencia de sobrepeso u obesidad, y síndrome metabólico, enfermedades que predisponen a EHGNA; planteándose la hipótesis de que dicho polimorfismo se asocia con el nivel sérico de alanina aminotransferasa y

su frecuencia es mayor en escolares de 6 a 12 años con sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico.

Luego de la evaluación de los marcadores antropométricos, bioquímicos y clínicos de la población total de estudio, se encontró que la mayoría de la media de los marcadores se encontraban dentro de los rangos normales establecidos para población infantil (presión arterial, glucosa, triglicéridos, LDL, HDL, ácido úrico, AST); a excepción del valor del índice de resistencia a la insulina HOMA (3.80) y el valor sérico de ALT (26.04 UI/L); además, se encontró que la media del valor sérico de colesterol total se encuentra solo 0.12 puntos por debajo del valor normal establecido por la Federación Internacional de Diabetes, con una media de 169.88 mg/dL (Schwimmer, et al., 2010; SEGHNPAE, 2010; Zimmet, et al., 2007; Feig, et al., 2003; García Cuartero, et al., 2007; Turner, et al., 1979).

Asimismo, se realizó un análisis comparativo de los marcadores antropométricos, bioquímicos y clínicos entre los escolares con IMC normal y escolares con sobrepeso u obesidad; y entre escolares con ausencia y presencia de síndrome metabólico, encontrándose diferencias significativas en todos los marcadores a excepción de la glucosa; siendo mayores en el grupo de escolares con sobrepeso u obesidad. Las diferencias que se encontraron en los marcadores metabólicos entre grupos se deben a que los escolares con sobrepeso u obesidad o síndrome metabólico presentan una mayor acumulación de grasa abdominal, la cual se ha demostrado que secreta adipocinas, sustancias que se encuentran implicadas en la sensibilidad insulínica y alteraciones metabólicas reflejadas por estos biomarcadores (García Torres, Castellanos González, Cedeño Morales, Benet Rodríguez & Ramírez Arteaga, 2011).

Previas publicaciones han demostrado que el nivel sérico de ALT es afectado por factores como el IMC. Los resultados de la media de ALT sérica en escolares según su peso corporal resultaron semejantes en comparación con otros

estudios. En escolares con IMC normal, la media fue de 16.47 ± 5.96 UI/L, mientras que en los escolares con sobrepeso u obesidad 35.10 ± 23.91 UI/L. En una muestra de caucásicos se reportó una media de 31 UI/L en 110 sujetos menores de 20 años, valor cuatro puntos más arriba a lo encontrado en nuestra muestra (Mangge, et al., 2015). De igual manera, en México un estudio reportó que los escolares que tenían un IMC normal presentaban una media de 17.3 ± 6.0 UI/L y los escolares con Obesidad 31.8 ± 23.1 UI/L (Larrieta-Carrasco, et al. 2013). La comparación de los resultados obtenidos con otras publicaciones demuestra que el grado de sobrepeso y obesidad contribuye a la alteración del nivel sérico de ALT.

Del mismo modo, se evaluó la elevación de ALT estratificando a los escolares por su condición de peso corporal (puntaje Z) y por ausencia o presencia de síndrome metabólico. Se encontró que un 86.2% (94 escolares) de un total de 109 escolares con ALT elevada presentaban sobrepeso u obesidad. Estudios previos en poblaciones con características similares a la nuestra, han reportado frecuencias de ALT elevada que difieren de nuestros resultados. Engelmann y colaboradores reportaron una frecuencia de 29% en 224 menores de 12 años, de los cuales, el 56% (36 escolares) presentaba sobrepeso u obesidad (Engelmann, et al., 2014), utilizando puntos de corte específicos para su muestra. Larrieta Carrasco y colaboradores reportaron una frecuencia de ALT elevada (> 37 UI/L) de 10.1% en escolares mexicanos de 6 a 12 años, de los cuales 2.2% tenían IMC normal y 26.9% Obesidad (Larrieta-Carrasco, et al., 2013). Debido a que los puntos de corte establecidos para el nivel de ALT difieren de cada población resulta complicado comparar por frecuencias, sin embargo, existe una tendencia de observar una mayor frecuencia de alteraciones en escolares con sobrepeso u obesidad.

Para evaluar las frecuencias genotípicas del polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* se compararon los valores obtenidos con los resultados de otros

estudios, así como de valores obtenidos de la base de datos ENSEMBL GENOME BROWSER 98.

En este estudio, al analizar las frecuencias en el total de la población, se identificó que el 33.0% corresponden al genotipo CC, 46.8% al genotipo CG y 20.2% al genotipo GG. Estas frecuencias genotípicas difieren de las reportadas a nivel global para población mexicoamericana, en donde se reportaron frecuencias de 23.4%, 42.2% y 34.4% para los genotipos CC, CG y GG, respectivamente (ENSEMBL, 2019). Por otra parte, el único estudio realizado en escolares Mexicanos de 6 a 12 años por Larrieta-Carrasco y colaboradores, reportaron una frecuencia genotípica de 15.8% para CC, 46.2% para CG y 38.0% para GG (Larrieta-Carrasco, 2013). Con estos resultados es posible mencionar que solamente existe similitud en los valores reportados para el genotipo CG en población mexicana con porcentajes que van desde un 42.2% hasta un 46.8%; sin embargo, en los genotipos CC y GG, se observó que, a comparación con los dos principales estudios relacionados, existe una gran variabilidad, la cual puede verse afectada a la distribución geográfica y al tamaño muestral de cada estudio.

Al realizarse la prueba de chi cuadrada para evaluar la dependencia entre el genotipo y el estatus del nivel sérico de ALT, no se encontraron resultados significativos. El estudio de Larrieta-Carrasco realizado en población mexicana reportó una frecuencia de ALT elevada (>37 UI/L) en escolares de peso normal de 0.0% para genotipo CC, 8.3% para CG y 91.7% para genotipo GG; mientras que para escolares con obesidad 12.3%, 35.5% y 56.2% para genotipos CC, CG y GG respectivamente. Estas frecuencias difieren a nuestros resultados

Otro estudio realizado en Austria, en donde se evaluó la asociación del polimorfismo *rs738409* con el nivel sérico de ALT en niños y adolescentes menores de 20 años con sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico demostró lo siguiente: encontraron que entre los participantes con síndrome metabólico (98), el 52% eran genotipo CC, 38.8% genotipo CG y el 9.2% eran portadores

del genotipo GG. Este resultado, al igual que las frecuencias genotípicas de la muestra en general, solamente es similar con nuestra población en la frecuencia del genotipo CG (38.9%) (Mangge, et al., 2015).

Por último, se planteó determinar la asociación el polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* con el nivel sérico de ALT. En el total de la población de escolares de 6 a 12 años no se encontró asociación de ambas variables de estudio en ningún modelo de herencia genética.

Al estratificar la población de acuerdo con su IMC como normal y con sobrepeso u obesidad, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas, sin embargo, fue posible observar que en el modelo de herencia dominante (CC vs CG + GG), el valor de p era menor (p-valor = 0.105) en escolares que presentaban sobrepeso u obesidad.

De igual manera, al dividir la población de acuerdo con su diagnóstico de síndrome metabólico, no se encontraron resultados estadísticamente significativos de la asociación del polimorfismo *rs738409* con el nivel sérico de ALT en ningún modelo de herencia genética. Sin embargo, al igual que lo mencionado, se encontró que los escolares, independientemente de si presentaban o no síndrome metabólico, el valor de p era menor en el modelo de herencia dominante, comparado con los otros dos (aditivo y recesivo), por lo que la asociación del polimorfismo con el nivel sérico de ALT es independientemente de su diagnóstico de síndrome metabólico.

Al considerar todos los resultados de los análisis de asociación por medio de regresión lineal del polimorfismo *rs738409* con el nivel sérico de ALT, ya sea en población general o estratificados por peso corporal o diagnóstico de síndrome metabólico, a pesar de que no hubo resultados estadísticamente significativos, se encontró que en los tres casos existe una tendencia en los resultados, en

donde en el modelo de herencia genética dominante, el valor de p obtenido era más cercano a ser estadísticamente significativo (<0.05).

En estudios realizados en otras poblaciones, han reportado resultados en modelos de asociación que difieren de los encontrados en el presente estudio. Las diferencias étnicas influyen en la prevalencia de EHGNA y ALT elevada y esto ha sido demostrado en diversos estudios (Browning et al., 2004). Dichas diferencias pueden estar relacionadas a las diferencias en la muestra de estudio y a factores ambientales, como la alimentación, la actividad física y a la interacción de factores genéticos predisponentes.

Los resultados en relación con la asociación del polimorfismo *rs738409* con el nivel sérico de ALT varían dependiendo de la ubicación geográfica y el tipo de población que se haya estudiado. El primer estudio realizado en relación con esta variante genética en el año 2008 encontró que existía una mayor asociación entre ambas variables en hispanos, individuos con una mayor probabilidad de presentar esteatosis hepática, pero no en europeos americanos o afroamericanos (Romeo et al., 2008). Un estudio GWAS realizado en Lausana, Suiza, que tenía como objetivo identificar variantes que influyeran en el nivel sérico de ALT, reveló que la variación *rs2281135* estaba asociada con el nivel de ALT, pero el polimorfismo *rs738409* no (Yuan et al., 2008). Otro estudio poblacional encontró una asociación entre alelos homocigotos GG y un estadísticamente significativo, aunque pequeño, aumento en el nivel de ALT (Kollerits et al., 2009). A pesar de esto, nuestro estudio coincide con una de las conclusiones parciales del estudio de Lin y colaboradores, en donde encontraron que puede percibirse un efecto mayor del polimorfismo sobre el nivel sérico de ALT según el modelo de herencia dominante, por lo que esto podría indicar que la presencia de por lo menos un alelo de riesgo (G) se asocia con el riesgo de presentar ALT sérica elevada en escolares (Lin et al., 2011).

En resumen, nuestros resultados difieren en parte con la hipótesis de trabajo planteada, ya que el polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* no se asocia con el nivel sérico de ALT en escolares de 6 a 12 años independientemente de su peso corporal o diagnóstico de síndrome metabólico; sin embargo, se encontró que la frecuencia del genotipo de riesgo GG si es mayor en escolares con sobrepeso u obesidad que presentaban ALT elevada, tal como lo han demostrado los principales estudios reportados en población infantil o adolescente (Larrieta- Carrasco, et al., 2013; Mangge, et al., 2015).

Es importante destacar algunas de las limitantes por las cuales no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. Una limitación de este trabajo es el tamaño muestral, ya que para una validación de los resultados sería recomendable incrementar el número de participantes en un estudio similar. Además de esto, el muestreo fue hecho por conveniencia y disponibilidad de las muestras de ADN, por lo que no representan en totalidad a la población general. Asimismo, cabe destacar que la variación de los resultados se debe en parte a la distribución geográfica en donde se realizó este estudio en comparación con otros, ya que ésta puede influir en la variabilidad y diversidad genética de la población, no solamente entre países, sino dentro de nuestro mismo territorio; y, por ende, a la susceptibilidad al desarrollo de ciertas enfermedades (Moreno-Estrada, et al., 2014). Por último, cabe señalar que la variabilidad puede deberse a la influencia e interacción de otras variables de estudio (genéticas o de estilo de vida) que no fueron consideradas.

XII. CONCLUSIONES

Los resultados encontrados en el presente estudio concluyen que el polimorfismo *rs738409* del gen *PNPLA3* no se asocia con el nivel sérico de ALT en escolares de 6 a 12 años del estado de Nuevo León, independientemente de su peso corporal o diagnóstico de síndrome metabólico; sin embargo, se encontró que la presencia del genotipo de riesgo GG es mayor en escolares con sobrepeso u obesidad que presentaban ALT elevada, por lo que la combinación de ambos factores de riesgo, exceso de peso y presencia del polimorfismo *rs738409*, podrían influir en el nivel sérico de ALT.

A pesar de los resultados, se refuerza la importancia de la valoración de la ALT sérica en escolares con sobrepeso y obesidad; por lo tanto, se sugiere realizar futuros análisis que resalten la importancia de ambos indicadores en la evaluación del estado nutricional en esta población con el objetivo de poder intervenir con estrategias de prevención adecuadas antes del desarrollo de complicaciones más severas.

REFERENCIAS

- Abitbol, C., & Rodríguez, M. (2009). Obesity-related nephropathy in children. *Pediatric Health*, 3(2), 141-153. doi: 10.2217/phe.09.11
- Adams, L., White, S., Marsh, J., Lye, S., Connor, K., & Maganga, R. et al. (2013). Association between liver-specific gene polymorphisms and their expression levels with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 57(2), 590-600. doi: [10.1002/hep.26184](https://doi.org/10.1002/hep.26184)
- Agarwal, S., Malhotra, V., Sakhuja, P., & Sarin, S. (2001). Clinical, biochemical and histological profile of nonalcoholic steatohepatitis. *Indian J Gastroenterol*, 20, 185 - 186.
- Ahn, M., Bae, W., Han, K., Cho, W., Cho, K., & Park, S. et al. (2015). Association between serum alanine aminotransferase level and obesity indices in Korean adolescents. *Korean Journal Of Pediatrics*, 58(5), 165. doi: 10.3345/kjp.2015.58.5.165
- Alberti, K., Eckel, R., Grundy, S., Zimmet, P., Cleeman, J., & Donato, K. et al. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*, 120(16), 1640-1645. doi: 10.1161/circulationaha.109.192644
- Alisi, A., Cianfarani, S., Manco, M., Agostoni, C., & Nobili, V. (2011). Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: Pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment. *Annals of Medicine*, 44(1), 29-40. doi: 10.3109/07853890.2010.547869
- Álvarez-Martínez, H., & Perez-Campos, E. (2002). Esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex*, 67, 118 - 173.
- Apolloni, A., Marathe, A., & Pan, Z. (2011). A Longitudinal View of the Relationship Between Social Marginalization and Obesity. *Social*

Computing, Behavioral-Cultural Modeling And Prediction, 61-68. doi: 10.1007/978-3-642-19656-0_10

- Ávila-Curiel, A., Galindo-Gómez, C., Juárez-Martínez, L., & Osorio-Victoria, M. (2018). Metabolic syndrome in children aged 6 to 12 years with obesity in public schools of seven municipalities in the State of Mexico. *Salud Pública De México*, 60(4, jul-ago), 395. doi: 10.21149/8470
- Bacon, B., Farahvash, M., Janney, C., & Neuschwander-Tetri, B. (1994). Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology*, 107(4), 1103 - 1109. doi: 10.1016/0016-5085(94)90235-6
- Bhadoria, A., Sahoo, K., Sahoo, B., Choudhury, A., Sufi, N., & Kumar, R. (2015). Childhood obesity: Causes and consequences. *Journal Of Family Medicine And Primary Care*, 4(2), 187. doi: 10.4103/2249-4863.154628
- Blaha, M., Gebretsadik, T., Shintani, A., & Elasy, T. (2008). Waist Circumference, Not the Metabolic Syndrome, Predicts Glucose Deterioration in Type 2 Diabetes. *Obesity*, 16(4), 869–874. doi: 10.1038/oby.2008.12
- Browning, J., Szczepaniak, L., Dobbins, R., Nuremberg, P., Horton, J., & Cohen, J. et al. (2004). Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology*, 40(6), 1387-1395. doi: 10.1002/hep.20466
- Brunt, E. (2001). Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Seminars In Liver Disease*, 21(1), 3 - 16.
- Burns, C., Boswell, J., & Olsen, G. (1996). Liver Enzyme Activity and Body Mass Index. *Journal Of Occupational & Environmental Medicine*, 38(12), 1248 - 1252.
- Cárdenas-Villarreal, V., López-Alvarenga, J., Bastarrachea, R., Rizo- Baeza, M., & Cortés-Castell, E. (2010). Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en adolescentes de la ciudad de Monterrey, Nuevo León. *Arch Cardiol Mex*, 80(1), 19 - 26.

- Chalasanani, N., Guo, X., Loomba, R., Goodarzi, M., Haritunians, T., & Kwon, S. et al. (2010). Genome-wide association study identifies variants associated with histologic features of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 139(5),1567-1576. [doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.057](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.057)
- Chen, S., Guo, X., Yu, S., Zhou, Y., Li, Z., & Sun, Y. (2016). Metabolic Syndrome and Serum Liver Enzymes in the General Chinese Population. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 13(2), 223. doi: 10.3390/ijerph13020223
- Chinchilla-López, P., Ramírez-Pérez, O., Cruz-Ramón, V., Canizales-Quinteros, S., Domínguez-López, A., Sánchez-Muñoz, F., & Méndez-Sánchez, N. (2018). More evidence for the genetic susceptibility of mexicans population to nonalcoholic fatty liver disease through *PNPLA3*. *Annals of Hepatology*, 17(2), 250-255. doi: 10.5604/01.3001.0010.8644
- Cook, S., Weitzman, M., Auinger, P., Nguyen, M., & Dietz, W. (2003). Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents. *Archives Of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(8), 821. doi: 10.1001/archpedi.157.8.821
- Cornejo Barrera, J., & Llanas Rodríguez, J. (2013). Epidemiología del síndrome metabólico en pediatría. *Evidencia Médica E Investigación En Salud*, 6(3), 89 - 94.
- Corona, G., Mannucci, E., Petrone, L., Schulman, C., Balercia, G., & Fisher, A. et al. (2007). A Comparison of NCEP-ATPIII and IDF Metabolic Syndrome Definitions with Relation to Metabolic Syndrome-Associated Sexual Dysfunction. *The Journal Of Sexual Medicine*, 4(3), 789-796. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00498.x
- Dam-Larsen, S. (2004). Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*, 53(5), 750-755. doi: 10.1136/gut.2003.019984
- de Ferranti, S., Gauvreau, K., Ludwig, D., Neufeld, E., Newburger, J., & Rifai, N. (2004). Prevalence of the Metabolic Syndrome in American

Adolescents. *Circulation*, 110(16), 2494-2497. doi:
10.1161/01.cir.0000145117.40114.c7

de Onis, M. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin Of The World Health Organization*, 85(09), 660-667. doi: 10.2471/blt.07.043497

Dongiovanni, P., Donati, B., Fares, R., Lombardi, R., Mancina, R., Romeo, S., & Valenti, L. (2013). *PNPLA3* I148M polymorphism and progressive liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 19(41), 6969. doi: [10.3748/wjg.v19.i41.6969](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i41.6969)

Elizondo-Montemayor, L., Serrano-González, M., Ugalde-Casas, P., Bustamante-Careaga, H., & Cuello-García, C. (2011). Waist-to-Height: Cutoff Matters in Predicting Metabolic Syndrome in Mexican Children. *Metabolic Syndrome And Related Disorders*, 9(3), 183-190. doi: 10.1089/met.2010.0116

Instituto Nacional de Salud Pública, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino (ENSANUT MC) 2016. (2016) <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>

Engelmann, G., Hoffmann, G., Grulich-Henn, J., & Teufel, U. (2014). Alanine Aminotransferase Elevation in Obese Infants and Children: A Marker of Early Onset Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatitis Monthly*, 14(3). doi: 10.5812/hepatmon.14112

Ensembl. (2019). *rs738409* (SNP) - Population genetics - Homo sapiens - Ensembl genome browser 96. Retrieved from https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=2:43928347-43929347;v=rs738409;vdb=variation;vf=64400301#

García Cuartero, B., García Lacalle, C., Jiménez Lobo, C., González Vergaz, A., Calvo Rey, C., Alcázar Villar, M., & Díaz Martínez, E. (2007). Índice HOMA

- y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *Anales De Pediatría*, 66(5), 481-490. doi: 10.1157/13102513
- García Torres, D., Castellanos González, M., Cedeño Morales, R., Benet Rodríguez, M., & Ramírez Arteaga, I. (2011). Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Finlay*, 1(2), 131-151.
- González Rangel, R. (2015). *Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) medida según el nivel sérico de Alanina aminotransferasa (ALTs > 60 U/L) y su asociación con indicadores clínicos, metabólicos y dietéticos en escolares con obesidad en el estado de Nuevo León, México*. (Undergraduate). Universidad Autónoma de Nuevo León.
- Grundy, S., Brewer, H., Cleeman, J., Smith, S., & Lenfant, C. (2004). Definition of Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, 24(2). doi: 10.1161/01.atv.0000111245.75752.c6
- Hadizadeh, F., Faghihimani, E., & Adibi, P. (2017). Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. *World Journal Of Gastrointestinal Pathophysiology*, 8(2), 11. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.11
- He, S., Mc Phaul, C., Li, J., Garuti, R., Kinch, L., & Grishin, N. et al. (2009). A sequence variation (I148M) in *PNPLA3* associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *Journal of Biological Chemistry*, 285(9), 6706-6715. doi: 10.1074/jbc.m109.064501
- He, S., McPhaul, C., Li, J., Garuti, R., Kinch, L., & Grishin, N. et al. (2009). A Sequence Variation (I148M) in *PNPLA3* Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Disrupts Triglyceride Hydrolysis. *Journal Of Biological Chemistry*, 285(9), 6706-6715. doi: 10.1074/jbc.m109.064501
- Hernández-Herrera, R., Mathiew-Quirós, A., Díaz-Sánchez, O., Reyes-Treviño, N., Álvarez-Álvarez, C., & Villanueva-Montemayor, D. et al. (2014). Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de Monterrey, Nuevo León. *Rev Med Inst Mex Seguro*, 52, 52-47.

- Hotta, K., Yoneda, M., Hyogo, H., Ochi, H., Mizusawa, S., & Ueno, T. et al. (2010). Association of the *rs738409* polymorphism in *PNPLA3* with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Medical Genetics*, 11(1). doi: 10.1186/1471-2350-11-172
- Hu, L., Huang, X., You, C., Li, J., Hong, K., & Li, P. et al. (2017). Prevalence of overweight, obesity, abdominal obesity and obesity-related risk factors in southern China. *PLOS ONE*, 12(9). doi: 10.1371/journal.pone.0183934
- Huang, Y., Cohen, J., & Hobbs, H. (2011). Expression and Characterization of a *PNPLA3* Protein Isoform (I148M) Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal Of Biological Chemistry*, 286(43), 37085-37093. doi: 10.1074/jbc.m111.290114
- Huang, Y., Cohen, J., & Hobbs, H. (2011). Expression and Characterization of a *PNPLA3* Protein Isoform (I148M) Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal Of Biological Chemistry*, 286(43), 37085-37093. doi: 10.1074/jbc.m111.290114
- Karnik, S., & Kanekar, A. (2012). Childhood Obesity: A Global Public Health Crisis. *International Journal Of Preventive Medicine*, 3(1), 1 - 7.
- Khairy, S., Eid, S., El Hadidy, L., Gebril, O., & Megawer, A. (2016). The health-related quality of life in normal and obese children. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 64(2), 53-60. doi: 10.1016/j.epag.2016.05.001
- Kitamoto, T., Kitamoto, A., Yoneda, M., Hyogo, H., Ochi, H., & Nakamura, T. et al. (2013). Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the *PNPLA3*, *SAMM50*, and *PARVB* genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan. *Human Genetics*, 132(7), 783-792. doi: 10.1007/s00439-013-1294-3
- Kollerits, B., Coassin, S., Kiechl, S., Hunt, S., Paulweber, B., & Willeit, J. et al. (2009). A common variant in the adiponutrin gene influences liver enzyme

values. *Journal of Medical Genetics*, 47(2), 116-119. doi: [10.1136/jmg.2009.066597](https://doi.org/10.1136/jmg.2009.066597)

Koohmanaee, S., Hassanzadeh Rad, A., Forough Jafar, S., Zarkesh, M., Kazemnejad Leili, E., Nazari, E., & Dalili, S. (2019). Diagnostic Methods of Metabolic Syndrome in Children. *Acta Medica Iranica*, 57(2), 127 - 133.

Krawczyk, M., Liebe, R., Maier, I., Engstler, A., Lammert, F., & Bergheim, I. (2015). The frequent adiponutrin (*PNPLA3*) variant p.Ile148Met is associated with early liver injury: analysis of a German pediatric cohort. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, 1-6. doi: [10.1155/2015/205079](https://doi.org/10.1155/2015/205079)

Lanigan, J., Tee, L., & Brandreth, R. (2019). Childhood obesity. *Medicine*, 47(3), 190-194. doi: [10.1016/j.mpmed.2018.12.007](https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.12.007)

Larrieta-Carrasco, E., León-Mimila, P., Villarreal-Molina, T., Villamil-Ramírez, H., Romero-Hidalgo, S., & Jacobo-Albavera, L. et al. (2013). Association of the I148M/*PNPLA3* variant with elevated alanine transaminase levels in normal-weight and overweight/obese Mexican children. *Gene*, 520(2), 185-188. doi: [10.1016/j.gene.2013.03.038](https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.038)

Lin, Y., Chang, P., Hu, F., Yang, W., Chang, M., & Ni, Y. (2011). A Common Variant in the *PNPLA3* Gene is a Risk Factor for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Taiwanese Children. *The Journal Of Pediatrics*, 158(5), 740-744. doi: [10.1016/j.jpeds.2010.11.016](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.016)

Lui, W., Anstee, Q., Wang, X., Gawrieh, S., Gamazon, E., & Athinarayanan, S. et al. (2017). Transcriptional regulation of *PNPLA3* and its impact on susceptibility to nonalcoholic fatty liver Disease (NAFLD) in humans. *AGING*, 9(1), 26 - 40.

Magge, S., Goodman, E., & Armstrong, S. (2017). The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics*, 140(2), e1 - e12. doi: [10.1542/peds.2017-1603](https://doi.org/10.1542/peds.2017-1603)

- Mangge, H., Baumgartner, B., Zelzer, S., Prüller, F., Schnedl, W., & Reininghaus, E. et al. (2015). Patatin-like phospholipase 3 (*rs738409*) gene polymorphism is associated with increased liver enzymes in obese adolescents and metabolic syndrome in all ages. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 42(1), 99-105. doi: 10.1111/apt.13232
- Marzuillo, P., Del Giudice, E.M., Santoro, N. (2014). Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: New insights and future directions. *World Journal Of Hepatology*, 6(4), 217 - 225. doi: 10.4254/wjh.v6.i4.217
- Meffert, P. (2018). Effects of the *PNPLA3*-SNP *rs738409* on Serum Transaminase levels are modified by body mass index and alcohol consumption. *Biometrics & Biostatistics International Journal*, 7(4). doi: 10.15406/bbij.2018.07.00227
- Mitchel, E., & Lavine, J. (2014). Review article: the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 40(10), 1155-1170. doi: 10.1111/apt.12972
- Molleston, J., Schwimmer, J., Yates, K., Murray, K., Cummings, O., & Lavine, J. et al. (2014). Histological Abnormalities in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Normal or Mildly Elevated Alanine Aminotransferase Levels. *The Journal Of Pediatrics*, 164(4), 707-713. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.071
- Oliver, P., Caimari, A., Díaz-Rúa, R., & Palou, A. (2012). Diet-induced obesity affects expression of adiponutrin/*PNPLA3* and adipose triglyceride lipase, two members of the same family. *International Journal of Obesity*, (36), 225 - 232. doi: [10.1038/ijo.2011.92](https://doi.org/10.1038/ijo.2011.92)
- Onis, M., & Onyango, A. (2007). The Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts and the growth of breastfed infants. *Acta Paediatrica*, 92(4), 413-419. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00570.x
- Organización Mundial de la Salud. (2007)

- Perez, E., Medina, M., Lomeli, M., González, V., Pérez, J., & Lavallo González, F. et al. (2017). Association between serum uric acid and metabolic syndrome components in prepubertal obese children (Tanner Stage I) from Nuevo León, Mexico - a preliminary study. *BMC Obesity*, 4(1). doi: 10.1186/s40608-017-0160-6
- Petersen, K., Dufour, S., Hariri, A., Nelson-Williams, C., Foo, J., & Zhang, X. et al. (2010). Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*, 362(12), 1082-1089. doi: [10.1056/nejmoa0907295](https://doi.org/10.1056/nejmoa0907295)
- Pierlot, R., Cuevas-Romero, E., Rodríguez-Antolín, J., Méndez-Hernández, P., & Martínez-Gómez, M. (2017). PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DE AMÉRICA. *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 20(1), 40-49. doi: 10.1016/j.recqb.2016.11.004
- Posadas-Sánchez, R., López-Uribe, Á., Posadas-Romero, C., Pérez-Hernández, N., Rodríguez-Pérez, J., & Ocampo-Arcos, W. et al. (2017). Association of the I148M/PNPLA3 (rs738409) polymorphism with premature coronary artery disease, fatty liver, and insulin resistance in type 2 diabetic patients and healthy controls. The GEA study. *Immunobiology*, 222(10), 960-966. doi: [10.1016/j.imbio.2016.08.008](https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.08.008)
- Robinson, D., & Whitehead, T. (1989). Effect of Body Mass and other Factors on Serum Liver Enzyme Levels in Men Attending for Well Population Screening. *Annals Of Clinical Biochemistry: An International Journal Of Biochemistry And Laboratory Medicine*, 26(5), 393 - 400. doi: 10.1177/000456328902600503
- Rodríguez-Moran, M., Salazar-Vazquez, B., Violante, R., & Guerrero-Romero, F. (2004). Metabolic Syndrome Among Children and Adolescents Aged 10-18 Years. *Diabetes Care*, 27(10), 2516-2517. doi: 10.2337/diacare.27.10.2516

- Romeo, S., Kozlitina, J., Xing, C., Pertsemlidis, A., Cox, D., & Pennacchio, L. et al. (2008). Genetic variation in *PNPLA3* confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*, 40(12), 1461-1465. doi: [10.1038/ng.257](https://doi.org/10.1038/ng.257)
- Romeo, S., Kozlitina, J., Xing, C., Pertsemlidis, A., Cox, D., & Pennacchio, L. et al. (2008). Genetic variation in *PNPLA3* confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*, 40(12), 1461-1465. doi: [10.1038/ng.257](https://doi.org/10.1038/ng.257)
- Romeo, S., Sentinelli, F., Cambuli, V., Incani, M., Congiu, T., & Matta, V. et al. (2010). The 148M allele of the *PNPLA3* gene is associated with indices of liver damage early in life. *Journal Of Hepatology*, 53(2), 335-338. doi: [10.1016/j.jhep.2010.02.034](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.034)
- Saab, S., Manne, V., Nieto, J., Schwimmer, J., & Chalasani, N. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Latinos. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, 14(1), 5-12. doi: [10.1016/j.cgh.2015.05.001](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.05.001)
- Schwimmer, J., Deutsch, R., Kahen, T., Lavine, J., Stanley, C., & Behling, C. (2006). Prevalence of Fatty Liver in Children and Adolescents. *PEDIATRICS*, 118(4), 1388-1393. doi: [10.1542/peds.2006-1212](https://doi.org/10.1542/peds.2006-1212)
- Schwimmer, J., Dunn, W., Norman, G., Pardee, P., Middleton, M., Kerkar, N., & Sirlin, C. (2010). SAFETY Study: Alanine Aminotransferase Cutoff Values Are Set Too High for Reliable Detection of Pediatric Chronic Liver Disease. *Gastroenterology*, 138(4), 1357-1364.e2. doi: [10.1053/j.gastro.2009.12.052](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.052)
- Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León. (2017). Gobierno del Estado de Nuevo León. Retrieved from <http://www.nl.gob.mx/noticias/logra-nuevo-leon-disminuir-sobrepeso-y-obesidad-en-escolares>
- SEGHNP-AE. (2010). *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica* (1st ed.). Majadahonda, Madrid: ERGON.
- Shen, J., Wong, G., Chan, H., Chan, H., Yeung, D., & Chan, R. et al. (2014). *PNPLA3* gene polymorphism accounts for fatty liver in community subjects

- without metabolic syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(5), 532-539. doi: 10.1111/apt.12609
- Sheth, S., Gordon, F., & Chopra, S. (1997). Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med*, 126, 137 - 182.
- Speliotes, E., Yerges-Armstrong, L., Wu, J., Hernaez, R., Kim, L., & Palmer, C. et al. (2011). Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *Plos Genetics*, 7(3), e1001324. doi: [10.1371/journal.pgen.1001324](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001324)
- Stojkovic, I., Ericson, U., Rukh, G., Riddestråle, M., Romeo, S., & Orho-Melander, M. (2014). The *PNPLA3* Ile148Met interacts with overweight and dietary intakes on fasting triglyceride levels. *Genes & Nutrition*, 9(2). doi: 10.1007/s12263-014-0388-4
- Styne, D., Arslanian, S., Connor, E., Farooqi, I., Murad, M., Silverstein, J., & Yanovski, J. (2017). Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(3), 709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573sa
- Thapa, B., & Walia, A. (2007). Liver function tests and their interpretation. *The Indian Journal Of Pediatrics*, 74(7), 663-671. doi: 10.1007/s12098-007-0118-7
- Turner, R., Holman, R., Matthews, D., Hockaday, T., & Peto, J. (1979). Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: Estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*, 28(11), 1086-1096. doi: 10.1016/0026-0495(79)90146-x
- Vernon, G., Baranova, A., & Younossi, Z. (2011). Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-

- alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(3), 274-285. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
- Viner, R. (2005). Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Archives Of Disease In Childhood*, 90(1), 10-14. doi: 10.1136/adc.2003.036467
- Yoshida, H., Watanabe, W., Oomagari, H., Tsuruta, E., Shida, M., y Kurokawa, M. (2013). Citrus flavonoid naringenin inhibits TLR2 expression in adipocytes. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(7), 1276-1284. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.10.003
- Yuan, X., Waterworth, D., Perry, J., Lim, N., Song, K., & Chambers, J. et al. (2008). Population-Based Genome-wide Association Studies Reveal Six Loci Influencing Plasma Levels of Liver Enzymes. *The American Journal Of Human Genetics*, 83(4), 520-528. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.09.012
- Zelber-Sagi, S., Lotan, R., Shibolet, O., Webb, M., Buch, A., & Nitzan-Kaluski, D. et al. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease independently predicts prediabetes during a 7-year prospective follow-up. *Liver International*, 33(9), 1406-1412. doi: [10.1111/liv.12200](https://doi.org/10.1111/liv.12200)
- Zhang, L., Ma, X., Jiang, Z., Zhang, K., Zhang, M., & Li, Y. et al. (2015). Liver enzymes and metabolic syndrome: a large-scale case-control study. *Oncotarget*, 6(29). doi: [10.18632/oncotarget.5792](https://doi.org/10.18632/oncotarget.5792)
- Zhang, Y., Cai, W., Song, J., Miao, L., Zhang, B., & Xu, Q. et al. (2014). Association between the *PNPLA3* I148M polymorphism and non-alcoholic fatty liver disease in the Uygur and Han ethnic groups of northwestern China. *Plos ONE*, 9(10), e108381. doi: [10.1371/journal.pone.0108381](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108381)
- Zimmet, P., Alberti, K., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., & Arslanian, S. et al. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents? an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, 8(5), 299-306. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x

RESUMEN CURRICULAR

Erick Gilberto Bañuelos Arreguín

Candidato para el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición

Tesis

ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs738409* DEL GEN *PNPLA3* CON EL NIVEL SÉRICO DE ALANINA AMINOTRANSFERASA EN ESCOLARES DE 6 A 12 AÑOS CON OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

Campo de estudio: Nutrición y endocrinología

Datos Personales: Nacido en Monclova, Coahuila el 28 de Marzo de 1994, hijo de Gilberto Bañuelos Valerio y Marta Laura Arreguín Leija.

Educación: Egresado en 2017 de la Licenciatura en Nutrición por la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la UANL (Cédula Profesional:11211537).

Asistencia a congresos

- XXXIV Congreso Nacional de Nutrición; AMMFEN (2019)
- Congreso Internacional en Obesidad y Metabolismo del Tejido Adiposo; FaSPyN UANL (2018)
- XVII Congress of Food and Nutrition / I International Congress of Food and Nutrition; Associação Portuguesa de Nutrição (2018)
- XXXIII Congreso Nacional de Nutrición; AMMFEN (2018)
- 5to Festival del Emprendimiento INCmty; Tecnológico de Monterrey (2017)
- XXXI Congreso Nacional de Nutrición; AMMFEN (2016)
- XXX Congreso Nacional de Nutrición; AMMFEN (2015)

- 2do Congreso Nacional Manejo Seguro de Riesgos Químicos; Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León (2014)
- VII Congreso de Nutriología FaSPyN; FaSPyN UANL (2014)
- VI Congreso de Nutriología FaSPyN; FaSPyN UANL (2014)

Cursos y talleres

- Taller: Interacción fármaco-alimento XXXIII Congreso Nacional de Nutrición; AMMFEN (2018)
- Curso Estatal de Salud: Prevención, tratamiento y control del paciente cardiometabólico; Facultad de Medicina UANL Secretaría de Salud (2017)
- Curso Integral de Protección Civil; Gobierno del Estado de Nuevo León (2017)
- Estancia de Investigación: Programa para la Alimentación Saludable y Activación Física para la prevención de la Obesidad y el Sobrepeso; FaSPyN UANL (2016)

Experiencia profesional

- Auxiliar de Investigación Estudio de los Patrones de consumo de Edulcorantes No Calóricos (ENC) en población de 3 a 59 años en México; FaSPyN (2019)
- Profesor Auxiliar de Unidad de aprendizaje Obesidad Infantil en Línea Programa de Licenciatura en Nutrición; FaSPyN UANL (2019)
- Coordinador operativo y Asesor de Trabajos de Investigación Verano de Investigación Científica; UANL (2019)
- Clase “Evaluación del estado Nutricio en pacientes ambulatorios y hospitalizados” Unidad de aprendizaje EPROCLAM; FaSPyN UANL (2018)
- Capacitación Recordatorio de 24 hrs. y Frecuencia alimentaria Verano de Investigación científica; UANL (2018)
- Expositor del Curso MOOC: Obesidad Infantil Verano de Investigación científica; UANL (2018)

- Consulta Nutricional; Cruz Rosa de Monterrey A.B.P. (2017)