

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs7903146* DEL GEN *TCF7L2* CON LA
INGESTA DIETÉTICA Y EL RIESGO DE OBESIDAD EN ESCOLARES DE
6 A 12 AÑOS**

POR

PAMELA PADILLA SOTO

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

FEBRERO, 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN



**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs7903146* DEL GEN *TCF7L2* CON LA
INGESTA DIETÉTICA Y EL RIESGO DE OBESIDAD EN ESCOLARES DE
6 A 12 AÑOS**

PRESENTA
PAMELA PADILLA SOTO

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

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

FEBRERO, 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN

**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs7903146* DEL GEN *TCF7L2* CON LA
INGESTA DIETÉTICA Y EL RIESGO DE OBESIDAD EN ESCOLARES DE
6 A 12 AÑOS**

PRESENTA
PAMELA PADILLA SOTO

DIRECTOR
Ph.D. ELIZABETH SOLÍS PÉREZ, NC.

CO-DIRECTOR
Sc.D. HUGO LEONID GALLARDO BLANCO

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

FEBRERO, 2021

APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA

**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs7903146* DEL GEN *TCF7L2* CON LA
INGESTA DIETÉTICA Y EL RIESGO DE OBESIDAD EN ESCOLARES DE 6
A 12 AÑOS**

Ph.D. ELIZABETH SOLÍS PÉREZ
Presidente

Dr. HUGO LEONID GALLARDO BLANCO
Secretario

DRA. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ
Vocal

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

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El comité de evaluación de tesis _____ la tesis titulada “**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *rs7903146* DEL GEN *TCF7L2* CON LA INGESTA DIETÉTICA Y EL RIESGO DE OBESIDAD EN ESCOLARES DE 6 A 12 AÑOS**” presentada por la L.N. Pamela Padilla Soto, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

DR. MANUEL LÓPEZ CABANILLAS LOMELÍ
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 *rs7903146* DEL GEN *TCF7L2* CON LA INGESTA DIETÉTICA Y EL RIESGO DE OBESIDAD EN ESCOLARES DE 6 A 12 AÑOS**”, presentada por el L.N. Pamela Padilla Soto, 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 ____ de _____ de 2021

Ph.D. Elizabeth Solís Pérez
Director

Dr. Hugo Leonid Gallardo Blanco
Co-dirección

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradezco a Dios por rodearme de personas maravillosas en la vida y darme tantas oportunidades para ser mejor cada día.

Gracias a mis más grandes amores, mis papás y mi hermana, porque todo lo que he logrado hasta hoy es gracias a ellos, sin importar la distancia nunca me faltó su apoyo y amor incondicional todos los días, las 24 horas del día.

Gracias a mi compañero de vida, Roberto, por ser mi apoyo siempre en lo que hago y enseñarme que siempre tenemos que abrirnos las puertas a nuevas cosas sin miedo a lo que vendrá.

Gracias a mi directora de tesis, Dra Elizabeth Solís, de quien aprendí tanto profesionalmente y por ser ese ejemplo de una gran mujer empoderada, ser humano y enseñarme a amar más mi carrera y que se puede aprender algo nuevo y mejorar todos los días. La admiro mucho.

Gracias a mi codirector, Dr. Hugo Gallardo, por enseñarme que todos los días se puede aprender algo incluso en temas que me resultaban complejos, por impulsarme a ser mejor cada día y a darle el valor que merecía mi trabajo con la reflexión de “cargar el venado”. Lo admiro mucho.

Gracias al Dr. Jesús Zacarías Villarreal Pérez, investigador del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, y a la Dra. Laura Elia Martínez Garza, jefa del Departamento de Genética de la Facultad de Medicina UANL por las facilidades y el apoyo para el trabajo de mi tesis. Excelentes personas a quienes admiro mucho

Por último, agradezco a la Universidad Autónoma de Nuevo León, al Cuerpo Académico de Nutrición, Obesidad y Enfermedades Relacionadas (CANOYER), a mis profesores de la Maestría en Ciencias en Nutrición de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de quienes aprendí mucho y me enseñaron el amor a la investigación, y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico que me brindaron durante estos dos años para poder concluir satisfactoriamente.

DEDICATORIA

A mis padres y mejores amigos, José Luis y Nora; todo lo que soy y he logrado hasta hoy es gracias a ustedes, sin importar si hay buenos o malos tiempos, siempre me han dado mucho más de lo que merezco, sobre todo amor y apoyo incondicional, también por inculcarme a siempre ser una buena persona y profesionalista, y que no hay imposibles en esta vida. Quiero que siempre estén orgullosos de mí, los amo infinitamente.

A mi hermana y mejor amiga, Andrea, por ser mi mejor ejemplo de ser humano y profesionalista, por tu apoyo incondicional en todo momento, sin importar si tuviste un día difícil, siempre tienes una sonrisa y un buen consejo para mí. Te amo flais.

A mi novio, Roberto, quien fue mi compañero durante todo el proceso de mi posgrado en Monterrey, por estar conmigo a pesar de días pesados y noches sin dormir, en todo momento e impulsarme a ser mejor y crecer juntos. Te amo.

A mis abuelitos Tere y Antonio. Los amo infinitamente.

Al Dr. Javier Ortiz González (Q.E.P.D), porque fue una parte fundamental para mi crecimiento y aprendizaje.

Finalmente, quiero dedicarle mi tesis a toda mi familia, porque con su amor y palabras de aliento me han acompañado en este proceso, sin importar la distancia y los tiempos difíciles. Los amo.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	1
ABSTRACT.....	2
I. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 Planteamiento del problema	3
II. ANTECEDENTES	5
III. JUSTIFICACIÓN	13
IV. HIPÓTESIS	15
V. OBJETIVOS	16
5.1 Objetivo general	16
5.2 Objetivos específicos	16
VI. METODOLOGÍA	17
6.1 Diseño del estudio.....	17
6.2 Obtención de la información	18
6.3 Generación de nueva base de datos con las variables de interés.....	20
6.4 Condiciones clínico-metabólicas y estado nutricional de la población de estudio.....	22
6.5 Categorización de los genotipos del SNP <i>rs7903146</i> del gen <i>TCF7L2</i>	23
6.6 Evaluación de la ingesta de calorías, macronutrientes y alimentos de los escolares.....	24
6.7 Análisis estadístico.....	27
6.8 Consideraciones éticas y de bioseguridad.....	28
VII. RESULTADOS	29

7.1	Condiciones clínico metabólicas y estado nutricional de la población de estudio	29
7.2	Categorización de los genotipos del SNP <i>rs7903146</i> del gen <i>TCF7L2</i>	31
7.3	Evaluación de la ingesta de calorías, macronutrientes y alimentos de los escolares	35
VIII.	DISCUSIÓN	47
IX.	CONCLUSIONES	51
X.	REFERENCIAS	52

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1.	VARIABLES DE INTERÉS, MÉTODO Y EQUIPO DE MEDICIÓN.....	19
2.	VARIABLES DE ESTUDIO, INDICADORES, Y VALORES DE REFERENCIA...	21
3.	PUNTOS DE CORTE DE LA OMS (2007) PARA LA CLASIFICACIÓN DEL ESTADO NUTRICIO EN NIÑOS POR PUNTAJE Z	22
4.	ALIMENTOS DE LA FRECUENCIA DE CONSUMO ALIMENTARIO SEMANAL DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	25
5.	FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE LA POBLACIÓN CON IMC NORMAL Y OBESIDAD/ SOBREPESO POR GÉNERO	29
6.	CONDICIONES CLÍNICO-METABÓLICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	30
7.	FRECUENCIAS DE GENOTIPOS DEL SNP <i>rs7903146</i> DEL GEN <i>TCF7L2</i> DE LOS ESCOLARES DE 6 A 12 AÑOS.....	31
8.	COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS GENOTÍPICAS Y ALÉLICAS CON DATOS EN POBLACIÓN MEXICANA-LATINA	32
9.	EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG DE LOS ESCOLARES DE 6 A 12 AÑOS CON Y SIN OBESIDAD	32
10.	CONDICIONES CLÍNICO-METABÓLICAS Y DEL ESTADO NUTRICIO DE LOS ESCOLARES CON IMC NORMAL SEGÚN GENOTIPO DEL SNP <i>rs7903146</i> DEL GEN <i>TCF7L2</i>	33
11.	CONDICIONES CLÍNICO-METABÓLICAS Y DEL ESTADO NUTRICIO DE LOS ESCOLARES CON OBESIDAD Y SOBREPESO SEGÚN GENOTIPO DEL SNP <i>rs7903146</i> DEL GEN <i>TCF7L2</i>	34
12.	REGRESIÓN LOGÍSTICA DE MODELOS DOMINANTE Y RECESIVO DEL SNP <i>rs7903146</i> DEL GEN <i>TCF7L2</i>	34
13.	CALORÍAS TOTALES CONSUMIDAS POR LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	35

14.	Frecuencia de la ingesta de calorías totales vs recomendación (Bourges <i>et al.</i> , 2008).....	35
15.	Ingesta de calorías totales según genotipo del SNP <i>rs7903146</i> del gen <i>TCF7L2</i>	36
16.	Porcentajes de la ingesta de macronutrientos del VCT consumidas por los escolares con y sin obesidad	37
17.	Porcentaje de la ingesta de macronutrientos del VCT consumidos por los escolares según genotipo	37
18.	Porcentaje de la ingesta de macronutrientos del VCT consumidos por los escolares con y sin obesidad según genotipo.....	38
19.	Frecuencia del porcentaje de la ingesta de grasas totales del VCT vs recomendación (Bourges <i>et al.</i> , 2008).....	39
20.	Frecuencia del porcentaje de la ingesta de grasas saturadas del VCT vs recomendación (Bourges <i>et al.</i> , 2008).....	39
21.	Frecuencia del porcentaje de ingesta de hidratos de carbono del VCT vs recomendación (Bourges <i>et al.</i> , 2008).....	40
22.	Frecuencia del porcentaje de ingesta de proteínas del VCT vs recomendación (Bourges <i>et al.</i> , 2008).....	40
23.	Frecuencia de consumo de alimentos por tipo de consumidor de escolares de 6 a 12 años con y sin obesidad	42
24.	Asociación entre el SNP <i>rs7903146</i> del gen <i>TCF7L2</i> y riesgo de obesidad en función de la ingesta de alimentos.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1.	Esquema descriptivo de la interacción gen - dieta	6
2.	Cromosoma 10	8
3.	Locus del gen <i>TCF7L2</i> en el cromosoma 10	8
4.	Gen <i>TCF7L2</i> en la vía de señalización Wnt	9
5.	Frecuencia de consumo de alimentos por tipo de consumidor de escolares de 6 a 12 años con IMC normal.....	43
6.	Frecuencia de consumo de alimentos por tipo de consumidor de escolares de 6 a 12 años con obesidad/sobrepeso.....	44

NOMENCLATURAS

ADA	American Dietetic Association
AOA	Alimentos de origen animal
CI	Intervalo de confianza
cm	Centímetros
DE	Desviación estándar
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
DNA	Deoxyribonucleic acid (ADN)
ENSANUT	Encuesta de Salud y Nutrición
FaSPyN	Facultad de Salud Pública y Nutrición
HDL	High density lipoprotein
H-W	Hardy-Weinberg
HCO	Hidratos de carbono
HOMA	Homeostatic model assessment
IDF	Federación Internacional de Diabetes
IMC	Índice de masa corporal
kg	Kilogramos
kcal	Kilocalorías
LDL	Low density lipoprotein
mg/dL	Miligramos por decilitro
mmHg	Milímetros de mercurio
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
SNP	Single nucleotide polymorphism (Polimorfismo de un solo nucleótido)
TCF7L2	Transcription factor 7 like 2
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
UI/L	Unidades internacionales por litro
VCT	Valor calórico total
VLDL	Very low density lipoproteins

RESUMEN

Introducción: El polimorfismo (SNP) *rs7903146* del gen *TCF7L2* se ha asociado significativamente con el IMC, síndrome metabólico y Diabetes tipo 2. A pesar de que se han realizado estudios de interacciones gen-dieta, no hay estudios de asociación del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* con la ingesta dietética, el riesgo de obesidad y sus complicaciones metabólicas en niños.

Objetivo: Asociar el SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* con la ingesta dietética y el riesgo de obesidad en escolares de Monterrey, Nuevo León.

Metodología: Se estudiaron 257 niños y niñas de 6-12 años de Monterrey, Nuevo León, México. Se clasificó la obesidad según criterios de la OMS (Onis, 2007). La genotipificación del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* se realizó por PCR de microarreglos OpenArray y SNP TaqMan SNP Genotyping Assays Software® para clasificar a los escolares (CC, CT, TT). Se midieron parámetros clínico-metabólicos con técnicas estandarizadas y valores de referencia internacionales aplicables: circunferencia de cintura, valores séricos de glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL colesterol; la insulina por el método de reacción inmunológica de electroquimioluminiscencia y la resistencia a la insulina por el HOMA-IR. La ingesta dietética (energía y macronutrientes) fue evaluada mediante recordatorio de 24 horas y el Food Processor Nutrition Analysis ESHA Research 10.12.0®; además se clasificó a los escolares de acuerdo al consumo semanal de 61 alimentos habituales, en nulo/bajo y moderado/alto (Ouhaibi-Djellouli *et al.*, 2014). El análisis estadístico multivariante se realizó con el software SPSS Statistics® versión 22.

Resultados: El 47,5% de los escolares presentó obesidad. Los escolares con obesidad y sobrepeso demostraron tener la circunferencia de cintura, triglicéridos séricos, cLDL, insulina y HOMA significativamente altos y el cHDL menor ($p=0.001$) en comparación con los escolares con un IMC normal. La frecuencia genotípica de CC, CT y TT del SNP *rs7903146* fue de 0.63, 0.32 y 0.05 respectivamente. 70 % de los portadores de TT (genotipo de riesgo) presentaron obesidad y un HOMA elevado, a pesar de tener una menor ingesta de calorías totales ($p=0.032$). Los portadores del genotipo de riesgo TT presentaron una media menor en la ingesta de calorías totales (1288.3 ± 395.1) en comparación a CC y CT ($p=0.032$). Se encontró una asociación estadísticamente significativa del alelo T con una baja ingesta de leche (TT) y crema (CT) ($p=0.012$, OR 0.21 (0.06-0.71) y $p=0.034$, OR 0.26 (0.08-0.90), respectivamente.

Conclusión: Escolares con genotipo TT del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* se asociaron a un mayor riesgo de obesidad y complicaciones metabólicas, a pesar de tener una ingesta calórica menor; además, el estudio reveló solamente asociación significativa del alelo TT con bajo consumo de lácteos. Se requiere más investigación para determinar el riesgo dietético, genético y metabólico en esta población.

ABSTRACT

Introduction: The *rs7903146* polymorphism (SNP) of the gene *TCF7L2* has been significantly associated with BMI, metabolic syndrome and type 2 Diabetes. Although gen-diet interaction studies have been carried out, there are no studies associating the *rs7903146* SNP with dietary intake and obesity risk and its metabolic complications in children.

Objective: To associate the *TCF7L2 rs7903146* SNP with dietary intake and obesity risk in schoolchildren of Monterrey, Nuevo Leon.

Methods: 257 children from 6-12 years old from Monterrey, Nuevo León, were studied. Obesity was classified according to WHO criteria (Onis, 2007). The genotyping of *TCF7L2* gene, *rs7903146* SNP was performed by PCR of OpenArray microarray and SNP TaqMan SNP Genotyping Assays Software® to classify schoolchildren (CC, CT, TT). Clinical-metabolic parameters were measured with standardized techniques and international applicable reference ranges waist circumference, serum glucose values, triglycerides, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol; insulin by the electrochemoluminescence immunological reaction method and insulin resistance by HOMA-IR. Dietary intake (energy and macronutriments) was evaluated by 24-hour dietary recall and the Food Processor Nutrition Analysis ESHA Research 10.12.0®. Schoolchildren were also classified according to 61 habitual foods weekly consumption, in null/low and moderate/high (Ouhaibi-Djellouli *et al.*, 2014). Multivariate statistical analysis was performed with SPSS Statistics software® version 22.

Results: 47.5% of schoolchildren had obesity. Schoolchildren with obesity/overweight were shown to have significantly higher waist circumference, triglycerides, cLDL, insulin and HOMA and lower cHDL ($p=0.001$) compared to schoolchildren with normal BMI. The *rs7903146* SNP genotypic frequency of CC, CT and TT was 0.63, 0.32 and 0.05 respectively. 70% of TT carriers (risk genotype) had obesity and a higher HOMA, despite having lower total calorie intake ($p=0.032$). The TT risk genotype carriers. A statistically significant association of the T allele was found with a low intake of milk (TT) and cream (TC) ($p = 0.012$, OR 0.21 (0.06-0.71) and $p = 0.034$, OR 0.26 (0.08-0.90)).

Conclusion: Schoolchildren with *rs7903146* SNP TT genotype were associated with an increased risk of obesity and metabolic complications, despite having a lower caloric intake; in addition, the study revealed only a significant association of the T allele with low dairy consumption. More research is required to determine the dietary, genetic, and metabolic risk in this population.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

Las interacciones entre factores genéticos y ambientales como la dieta y el estilo de vida, particularmente el exceso en la ingesta y el comportamiento sedentario, promueven la progresión y la patogénesis de enfermedades relacionadas con la dieta como la obesidad (Phillips, 2013).

Existen estudios de la interacción de polimorfismos (SNPs) de genes como el *FTO* y *TCF7L2*, con la ingesta dietética o de nutrimentos asociados a enfermedades como la obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (Livingston *et al.*, 2015; Nasreddine *et al.*, 2019; Ouhaibi-Djellouli *et al.*, 2014).

El gen *TCF7L2* (Factor de Transcripción 7 Tipo 2, por sus siglas en inglés: *Transcription Factor 7 Like 2*) y sus polimorfismos (SNPs) se han asociado con el riesgo de DMT2 y una mayor adiposidad (Mattei *et al.*, 2012).

Específicamente hablando de una de las variantes del gen *TCF7L2*, el SNP *rs7903146*, se sabe que está implicado en procesos de las células β de los islotes de Langerhans, se expresa en el tejido adiposo y participa en el proceso de adipogénesis (Gallardo-Blanco *et al.*, 2017; Justesen *et al.*, 2019).

Hay estudios que asociaron el SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* con la ingesta dietética por tipo de alimentos y con el riesgo de DMT2 (Ouhaibi-Djellouli *et al.*, 2014); pero también lo han asociado con las grasas saturadas de la dieta y el riesgo de síndrome metabólico y cambios en la composición corporal (Phillips *et al.*, 2012; Mattei *et al.*, 2012).

La calidad de la alimentación en la etapa escolar es uno de los factores que más influencia tiene en el crecimiento y desarrollo, así como en su salud en la edad adulta, es por esto que la interacción de factores genéticos y ambientales como una mala calidad en la dieta de los niños explica el aumento en la prevalencia de las comorbilidades en la edad adulta (Barraco *et al.*, 2014).

Hasta la fecha no hay información sobre la asociación del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* con la ingesta dietética y el riesgo de obesidad en niños, por lo tanto, se requiere de aportar nueva información científica para el personal de salud (médicos y nutriólogos), para continuar con las investigaciones de los genes que se han asociado con la obesidad, en este caso, el abordaje con respecto al polimorfismo *rs7903146* del gen *TCF7L2* con la ingesta dietética, tanto cuantitativa y cualitativamente, con el riesgo que éstos puedan tener para el desarrollo de obesidad, para brindar un mejor tratamiento, previniendo la aparición y el desarrollo de sus complicaciones metabólicas como la resistencia a la insulina y su riesgo a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en un futuro.

II. ANTECEDENTES

Las interacciones genéticas con el ambiente se producen cuando un alelo se asocia con un factor de riesgo adverso y sólo cuando un factor ambiental sobrepasa un límite determinado, así, el fenotipo de un individuo estará influenciado por ambos entornos, por esta razón, la presencia de un alelo de riesgo puede ser de riesgo o no para algunas personas para el inicio o desarrollo de enfermedades (Lee *et al.*, 2011).

La asociación entre los factores genéticos y ambientales como la dieta, puede inducir alteraciones metabólicas debido a una acumulación de grasa central abdominal y en tejidos no adiposos, provocando la movilización de lípidos y producción de sustancias inflamatorias derivadas del tejido adiposo, descontrol en el metabolismo de la glucosa, y cambios en los lípidos séricos y tisulares que son característicos de la obesidad (Costa Gil y Spinedi, 2017, Martos-Moreno *et al.*, 2014).

La obesidad y otras enfermedades crónicas son el resultado de la combinación de los efectos genéticos, ambientales y sus interacciones relacionadas. Genes que tienen un efecto en la patología pueden interactuar entre ellos contribuyendo al desarrollo de la misma (Barragán, 2017). Algunos autores sugieren que la variación genética explica entre el 40-70% de la variabilidad genética en la adiposidad de los seres humanos (Razquin *et al.*, 2011).

De los factores ambientales, la dieta es el único factor al cual estamos expuestos de manera continua, principalmente por los malos hábitos alimentarios (mala calidad de alimentos y alta cantidad en la ingesta alimentaria) (OMS, 2016). Una alimentación adecuada es fundamental a lo largo de toda la vida, pero durante la infancia es particularmente crucial pues los desequilibrios nutricionales en esta etapa tienen consecuencias negativas como el desarrollo de obesidad y

comorbilidades asociadas, que pueden condicionar su salud durante la vida adulta.

Es necesario un largo período de exposición a las malas prácticas dietéticas para desarrollar el fenotipo de la enfermedad, y numerosos estudios han indicado que una dieta rica en energía es el mayor contribuyente al desarrollo de la obesidad (Qi y Liang, 2010), sin olvidar que cada individuo tiene características particulares, por lo tanto, tienen respuestas diferentes a los alimentos consumidos y esto es determinado en parte por factores genéticos, y a su vez, la dieta puede modular la predisposición genética (Barragán, 2017; Ordovás, 2013).

Desde un punto de vista de investigación genética, una interacción gen - dieta significativa puede alterar las asociaciones entre determinadas variantes genéticas y los factores de riesgo o incluso la expresión de la enfermedad para descubrir cómo las variantes en genes candidatos pueden modular el efecto de ciertas dietas en fenotipos de la enfermedad (Bouchard y Ordovás, 2012; Ordovás, 2013).

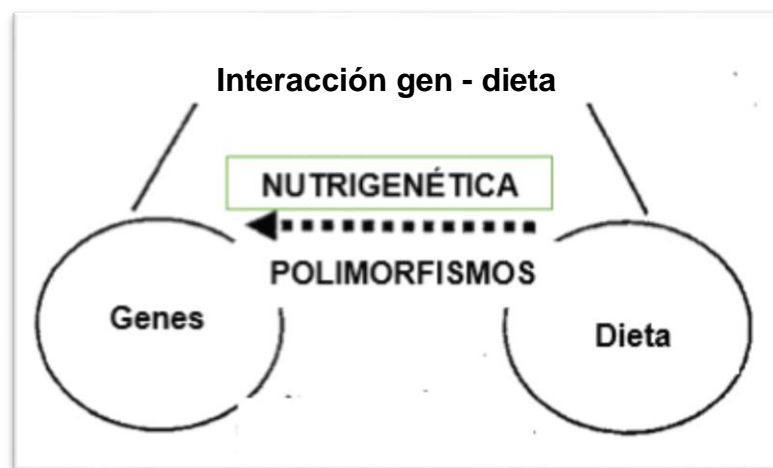


Figura 1. Esquema descriptivo de la interacción gen - dieta (Adaptado y modificado de Marti *et al.*, 2005)

En los últimos años se ha incrementado el interés por investigar las interacciones entre los genes y la dieta, así como sus asociaciones con enfermedades crónicas. Algunos genes son regulados por la dieta, y es probable que jueguen un papel en el inicio, progresión y/o severidad de las enfermedades como la obesidad. La perspectiva de esta investigación surgió con la finalidad de identificar la asociación del polimorfismo *rs7903146*, del gen *TCF7L2* con la ingesta dietética y el riesgo de obesidad infantil y sus complicaciones futuras como la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

La obesidad infantil es uno de los principales problemas de salud del siglo XXI, a nivel mundial, ya que aumenta en gran medida el riesgo de morbilidad por enfermedades crónicas como síndrome metabólico, DMT2, enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer, y mortalidad en la edad adulta; recientemente se consideró que en solo 40 años, el número de niños en edad escolar y adolescentes de 5 a 19 años ha aumentado más de 10 veces, y en el año 2016, más de 340 millones de niños presentaban sobrepeso u obesidad ((Hruby y Hu, 2014, OMS, 2016; World Obesity Organization, 2017).

En México hay 39.2 millones de niños y niñas; de los cuales tres de cada diez niños de 5 a 11 años de edad padecen sobrepeso u obesidad, con una prevalencia combinada de 33.2%, posicionándose así con primer lugar con obesidad infantil a nivel mundial (ENSANUT, 2016; UNICEF, 2017; World Obesity Organization, 2017). Asimismo, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del estado de Nuevo León del 2012, se vio una prevalencia combinada de 33.9% en niños de 5 a 11 años (EESN-NL 2012).

La disponibilidad del mapa del genoma humano se considera de gran ayuda para conocer desde la genética y evaluar genes específicos y así, ver asociaciones entre la obesidad y comorbilidades asociadas, y es importante poder analizarlo desde etapas tempranas.

Algunos de los genes asociados a la obesidad son *PPAR*, *KCNJ11*, *TCF7L2*, *CDKAL1*, *MC4R* *CDKN2A/B* y *FTO* (Orozco *et al.*, 2014; Saldaña, 2016; Barragán, 2017).

El gen *TCF7L2* codifica un factor de transcripción que contiene un cuadro de alta movilidad (HMG) se encuentra localizado en el cromosoma 10 como se muestra en las figuras 1 y 2 se expresa en la mayoría de los tejidos humanos, incluyendo el páncreas y el tejido adiposo (NCBI, 2019; Warodomwicht *et al.*, 2009).

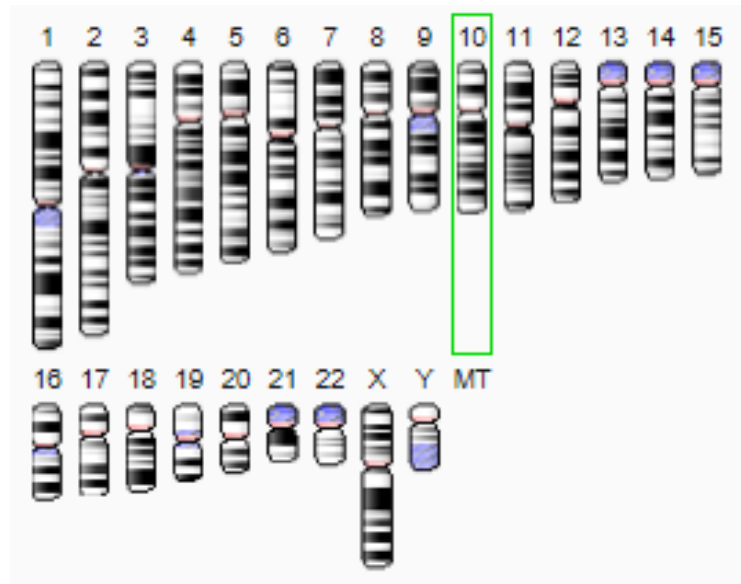


Figura 2. Cromosoma 10 (NCBI, 2018)

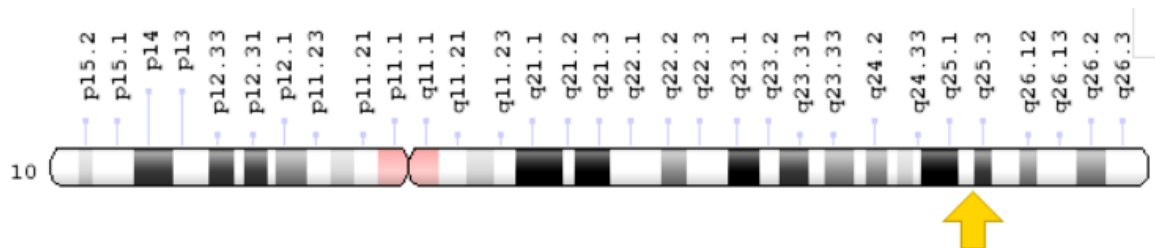


Figura 3. Locus del gen *TCF7L2* en el cromosoma 10 (NCBI, 2018)

Como se observa en la figura 3, el gen *TCF7L2* codifica un factor de transcripción que contiene un cuadro de alta movilidad (HMG) que desempeña un papel clave en la vía de señalización mediada por Wnt (conjunto de vías implicadas en la traducción de señales desde el exterior celular hacia el interior celular), se une a β -catenina y este complejo induce la expresión de genes diana (de Melo *et al.*, 2015). Los miembros de la vía de señalización de Wnt desempeñan un papel importante en la homeostasis del tejido adiposo inhibiendo la diferenciación de las células progenitoras del tejido adiposo (NIH, 2019).

La señalización de Wnt mantiene los adipocitos en un estado no diferenciado a través de la inhibición de los factores de transcripción adipogénicos CCAAT/potenciador de la proteína de Unión alfa (C/ebp alfa) y del receptor de PPAR γ . Se destaca la importancia de esta en la diferenciación adipocitos y en la determinación del destino celular mesodérmico (Justesen *et al.*, 2019).

El gen *TCF7L2* tiene funciones clave en el desarrollo y la función del tejido adiposo que pueden revelar, al menos en parte, cómo éste contribuye a la fisiopatología de la DMT2 (Chen *et al.*, 2018).

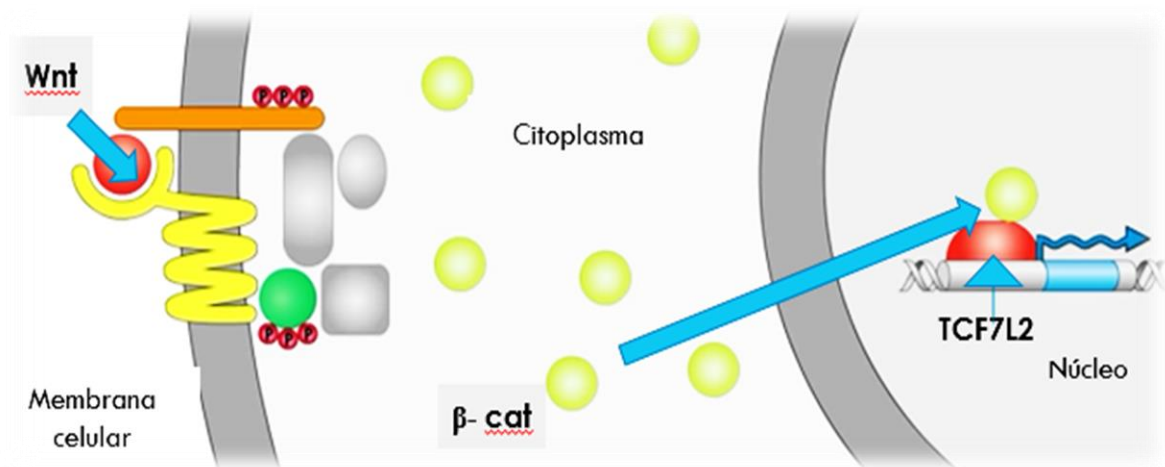


Figura 4. Gen *TCF7L2* en la vía de señalización Wnt

Existen variantes de transcripción que codifican múltiples isoformas diferentes para el gen *TCF7L2*, algunas de sus variantes son los SNPs *rs10885406*, *rs12255372*, *rs290487*, *rs11196175* y *rs7903146* (Reinehr *et al.*, 2008; Ding *et al.*, 2018; Then *et al.*, 2013).

El SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* se ha estudiado para ver las interacciones, prevalencia e incidencia de enfermedades; se ha encontrado asociado significativamente con ser un factor de riesgo en la prevalencia de DMT2, síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) (Corella *et al.*, 2016; Gallardo-Blanco *et al.*, 2017).

El SNP *rs7903146* interviene y altera procesos de las células β , encargadas de secretar y sintetizar insulina, y a su vez en la adipogénesis e incluso la miogénesis. Sus alelos son C/G/T. Estudios han demostrado que portadores del alelo T, tienen mayor riesgo de desarrollar de DMT2, que aquellos que tienen alelo C (Roth *et al.*, 2008; Ouhaibi-Djellouli *et al.*, 2014).

A pesar de la fuerte asociación encontrada principalmente con la DMT2, algunos autores sugieren que el efecto está modulado por la obesidad (Cauchi *et al.*, 2008).

En un estudio se evaluó la asociación entre el polimorfismo *rs7903146* del gen *TCF7L2*, ingesta dietética y el riesgo de DMT2 en una población argelina y ver si la ingesta modulaba el riesgo de DMT2 en presencia de la variante, la ingesta de alimentos se evaluó con un cuestionario semanal de frecuencia alimentaria (por día o por semana) donde se calculó una mediana para la ingesta de cada tipo de alimento y definieron dos grupos: nulo/bajo consumo (aquellos alimentos que tenían una ingesta por debajo de la media) y moderado/alto consumo (aquellos alimentos que tenían una ingesta mayor o igual al valor de la media) para asociar las interacciones gen-dieta.

Para cada tipo de alimento, los sujetos fueron dicotomizados en consumidores nulos/bajos o consumidores moderados/altos en función del valor medio de la ingesta dietética; la ingesta dietética fue evaluada con un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario: consumo de mantequilla, oleaginosas, postres (pastel, plan, pudín, etc.), frutas, frutos secos, aceite de oliva, otros aceites, leche, vegetales, vegetales secos, huevo, pan, papas, pasta, pescado, pollo, productos cárnicos consumidos por día y por semana; y el resultado observado consistió en la sensibilidad diferencialmente a los componentes de carbohidratos y grasas de la dieta (Ouhaibi-Djellouli et al., 2014).

En un estudio realizado por Livingston *et al.*, en el 2015, se demostró que el alto consumo de algunos, pero no todos, alimentos poco saludables y la presencia de patrones dietéticos deficientes en individuos con el genotipo de riesgo de *FTO* (*rs9939609*) se asocian con mayor IMC en comparación con individuos sin alelos de riesgo.

En el 2019, Nasreddine *et al.*, evaluaron las posibles interacciones entre tres SNPs, *rs1558902* y *rs9939609* en el gen *FTO* y el *rs7903146* del gen *TCF7L2*, y la ingesta de macronutrientes con respecto a la obesidad, grasa corporal, y la composición muscular en adultos libaneses, los individuos con alelo de riesgo T del polimorfismo *rs7903146*, tenían significativamente mayor índice de masa corporal (IMC) y grasa corporal a pesar de la ingesta más baja de grasas saturadas ().

En el 2016, Saldaña realizó un estudio de la asociación de marcadores genéticos, clínico-metabólicos y dietéticos en escolares con obesidad de Nuevo León y se observó que el polimorfismo *rs7903146* en el gen *TCF7L2* se asoció con las calorías de grasas saturadas, además se encontró que tiene un haplotipo de riesgo para obesidad.

En el 2017 Bodhini *ét al.*, evaluaron la interacción entre el SNP *rs12255372* del gen *TCF7L2* y la ingesta dietética de grasas en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y concluyeron que la asociación entre el SNP *rs12255372* del gen *TCF7L2* y el HDL-C puede ser modificada por la ingesta de grasas dietéticas en esta población india asiática.

III. JUSTIFICACIÓN

La severidad de la obesidad debido a factores genéticos y ambientales explica el aumento en la prevalencia de las comorbilidades en la edad adulta (Barraco *et al.*, 2014), es por eso, que se genera en los niños con obesidad una mayor predisposición de padecer alguna comorbilidad durante la edad adulta. Recientemente, se han realizado investigaciones que estudian las interacciones gen - dieta y sus asociaciones con enfermedades como la obesidad.

Algunos genes son regulados por la dieta, y es probable que jueguen un papel en el inicio, progresión y/o severidad de las enfermedades crónicas. Estas son también las razones por las que ciertos SNPs predisponen a una persona a una enfermedad común.

Se requiere profundizar en este tipo de investigaciones en la población infantil mexicana, ya que se ha visto que los niños tienen un alto consumo de alimentos hipercalóricos y de mala calidad.

Existen estudios de asociaciones de polimorfismos con la ingesta dietética y la obesidad (Livingston *et al.*, 2015; Nasreddine *et al.*, 2019), sin embargo; existe insuficiente investigación del polimorfismo *rs7903146* del gen *TCF7L2* que se ha asociado más significativamente con la DMT2, pero de acuerdo a estudios recientes que han encontrado que se asocia con la obesidad, ya que el polimorfismo se expresa en el tejido adiposo y se ve implicado en la adipogénesis (Gallardo-Blanco *et al.*, 2017; Justesen *et al.*, 2019).

Esta investigación representa el aporte de nueva información científica para el personal de salud (médicos y nutriólogos), para continuar con las investigaciones de los genes que se han asociado con la obesidad, en este caso, el abordaje con respecto al polimorfismo *rs7903146* del gen *TCF7L2* con la

ingesta dietética por calorías totales, macronutrientes y alimentos de menor o mayor consumo de los niños y el riesgo de obesidad y comorbilidades futuras como la Diabetes Mellitus tipo 2, para realizar un mejor tratamiento, actuando desde la etapa de prevención.

IV. HIPÓTESIS

El polimorfismo (SNP) *rs7903146* del gen *TCF7L2* se asocia significativamente con la ingesta dietética y aumenta el riesgo de obesidad en escolares de 6 a 12 años.

V. OBJETIVOS

5.1 General

Determinar la asociación del polimorfismo (SNP) rs7903146 del gen TCF7L2 con la ingesta dietética y el riesgo de obesidad en escolares de Monterrey, Nuevo León.

5.2 Específicos

- Determinar las condiciones clínico-metabólicas y estado nutricional de la población de estudio.
- Categorizar a los escolares de acuerdo a la genotipificación de alelos del polimorfismo *rs7903146* del gen *TCF7L2*.
- Evaluar la ingesta de calorías totales, macronutrientes y alimentos de alto y bajo consumo de los escolares.
- Analizar la asociación entre la ingesta dietética de la población con el riesgo de obesidad y los genotipos del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2*.

VI. METODOLOGÍA

6.1 Diseño del estudio

El presente estudio es transversal y correlacional. Para el abordaje del estudio, se utilizó la información de niños y niñas de 6 a 12 años de edad recopilada en una base de datos, que se elaboró durante los Campamentos de Verano Especializado del Programa de Obesidad infantil de la Facultad de Salud Pública y Nutrición (FaSPyN) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) y de escuelas de educación básica del estado de Nuevo León durante los años 2011 al 2015.

En cuanto a la población de estudio, se seleccionó de la base de datos aquellos niños y niñas que presentaran información completa de las variables de interés, incluyendo análisis antropométricos, bioquímicos, dietéticos y el SNP *rs7903146*, y no se incluyeron aquellos que tenían datos incompletos de las variables.

Para la técnica de muestra se auto seleccionaron 257 escolares de 6 a 12 años de edad (128 niñas y 119 niños) que cumplieron con los criterios de tener los datos completos de variables.

6.2 Obtención de la información

La recolección de la información de los escolares fue realizada por personal de salud en los años 2011 al 2015. Las técnicas de recolección y métodos empleados para la medición fueron iguales para los escolares, la cual constaba de una evaluación antropométrica, extracción de muestra sanguínea para un análisis bioquímico y determinación genética, así como la evaluación dietética: un recordatorio de 24 horas y un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario. En la tabla 1 se observa el resumen de cómo se obtuvieron las variables tomadas para el presente estudio, los indicadores, el método y equipo de medición.

Los datos recopilados fueron agrupados y registrados en una base de datos de la FaSPyN UANL nombrada “base de datos Madre 4.0” proveniente de los proyectos: “Modelo integral de intervención en salud, alimentación y activación física para escolares con sobrepeso y obesidad del estado de Nuevo León: “Mi Salud”, con número de registro SA-121-15, “Estrategias de salud, alimentación y activación física en escolares con sobrepeso u obesidad”. con número de registro 07-FaSPyN-SA-08 y “Estudio del metabolismo Intermedio en niños con obesidad”, con número de Registro: 16- FaSPyN-SA-18, y de la cual se extrajo información para la generación de una nueva base de datos para la investigación, la cual se nombró “Base del proyecto de asociación del SNP rs7903146, con la ingesta dietética y riesgo de obesidad”.

Tabla 1. Variables de interés, método y equipo de medición

Tipo de variable	Indicador	Método	Equipo
Antropométricas	IMC (kg/m ²)	Fórmula: Peso (kg) / Talla (m ²)	* Peso: Tanita BC-533® Inbody720 Body Composition Analyzer® *Talla: Estadiómetro SECA 217® *IMC: WHO AnthroPlus Software®
	Circunferencia de cintura (cm)	Punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca	*Cinta métrica SECA 203®
	Glucosa (mg/dL)	Fotométrico: Reacción heoxoquinasa	
Bioquímicas	Colesterol total (mg/dL)	Fotométrico: Reacción colesterol-oxidasa	
	Triglicéridos (mg/dL)	Fotométrico: Reacción glicorolfosfato oxidasa	*DxC 600 Reactivos Beckman Coulter®
	HDL (mg/dL)	Fotométrico: Precipitación con ácido fosfotungstico y cloruro de magnesio	
	LDL (mg/dL)		
	Insulina (μU/mL)	Reacción inmunológica: Electroquimioluminiscencia	*Elecsys®
	Índice HOMA	Fórmula: Insulina (μU/mL) * glucosa (mmol/L) / 22.5	*Computadora con Microsoft Excel 2015
Genética	SNP <i>rs7903146</i> del Gen <i>TCF7L2</i>	Determinación por PCR de microarreglos OpenArray	*Genotipificación: SNP TaqMan SNP Genotyping Assays Software® *SNP & Variation Suite (SVS) 8.4.1.®
Dietéticas	Calorías totales y macronutrientes	Recordatorio de 24 horas	*Food Processor Software®
	Consumo semanal de alimentos	Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario	Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario semanal.

Adaptada de Saldaña Falcón, L. B. (2016). Asociación de marcadores genéticos, clínico-metabólicos y dietéticos en escolares con obesidad en el estado de Nuevo León (Tesis de maestría). Facultad de Salud Pública y Nutrición. Universidad Autónoma de Nuevo León.

6.3 Generación de nueva base de datos con las variables de interés

Las variables provenientes de la base de datos inicial seleccionadas para generar una nueva fueron las siguientes: código de identificación del escolar del proyecto y código de identificación genético, género, edad en años, parámetros antropométricos (peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (kg/m²) y circunferencia de cintura (cm), puntaje Z, parámetros bioquímicos (glucosa sérica (mg/dL), colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), colesterol VLDL (mg/dL), insulina (μU/mL) y HOMA-IR), el SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* (alelos C y T), y la información dietética (calorías totales, macronutrientes incluyendo porcentajes (%) de grasas totales, grasas saturadas e hidratos de carbono y 61 alimentos del cuestionario de frecuencia de consumo alimentario por días de semana (0-7 días)).

La información extraída se ordenó y clasificó en el programa Microsoft Excel 2016, y se interpretó los valores de las variables iniciales para crear nuevas variables categóricas. También se eliminaron aquellos datos que estaban incompletos.

Finalmente, una vez que se tuvo los datos correctos y ordenados se pasó la información de cada una al software estadístico SPSS versión 22.

En la tabla 2 se indican las variables del proyecto de investigación, indicadores y valores de referencia.

Tabla 2. Variables de estudio, indicadores, y valores de referencia

Variable	Indicador	Valores de referencia
Riesgo de obesidad	IMC (kg/m ²)	Puntaje Z: -1 a 1: IMC normal 1 a 2: Sobrepeso >2: Obesidad ^a
	Circunferencia de cintura (cm)	Percentiles: < 90° percentil: Normal ≥ 90° percentil: Elevada ^b
Condiciones clínico-metabólicas	Glucosa (mg/dL)	70–99 ^c
	Colesterol total (mg/dL)	< 170 mg/dL ^d
	Triglicéridos (mg/dL)	< 150 mg/dL ^c
	Colesterol HDL (mg/dL)	> 45 mg/dL ^d
	Colesterol LDL (mg/dL)	< 110 mg/dL ^d
	Colesterol VLDL (mg/dL)	2-30 mg/dL ^h
	Insulina (μU/mL)	< 12 μU/mL ^f
	HOMA-IR	< 3.16 ^g
SNP <i>rs7903146</i> del Gen <i>TCF7L2</i>	Genotipos	CC CT TT ⁱ
	Modelo dominante	CC vs CT + TT
	Modelo recesivo	TT vs CC + CT
Ingesta dietética	Calorías totales (kcal)	Ingesta vs Recomendación: *Ingesta menor a la recomendada *Ingesta mayor a la recomendada ^j
	Grasas totales (%)	Ingesta vs Recomendación: *Ingesta menor a la recomendada *Ingesta mayor a la recomendada ^j
	Grasas saturadas (%)	
	Hidratos de carbono (%)	
	Alimentos consumidos (consumo días de la semana)	Tipo de consumidor ^k *Consumidor nulo/ bajo (consumo 0-3 días) *Consumidor moderado/ alto (consumo 4-7 días)

a. Onis, M. D., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 85, 660–667. doi:10.2471/BLT.07.043497

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. American Academy of Pediatrics. (2008). *Pediatric obesity clinical decision support chart*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 732-7.

d. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. (2011) Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. *Pediatrics*. 128(Suppl 5), S213–S256.

e. Cooperman, N., 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

f. Tietz, N. (1995) *Clinical Guide to Laboratory Test*, Editado por W.B. Saunders Company, Tercera edición, EUA.

g. Lopez-Alarcon, M., Perichart-Perera, O., Flores-Huerta, S., Inda-Icaza, P., Rodríguez-Cruz, M., Armenta-Alvarez, A., ... & Mayorga-Ochoa, M. (2014). Excessive refined carbohydrates and scarce micronutrients intakes increase inflammatory mediators and insulin resistance in prepubertal and pubertal obese children independently of obesity. *Mediators of inflammation*. 2014, 849031. doi: 10.1155/2014/849031.

h. UCSF: University of California San Francisco (2012), Medical tests: VLDL. Benioff Children's Hospital, San Francisco. Recuperado de: <https://www.ucsfbenioffchildrens.org/tests/003494.html>

i. Zerbino, D., Achuthan, P., Akanni, W., Ridwan, M., Barrell, D., Bhai, J., ... Flicek, P. (2019). Ensembl 2019. *Nucleic Acids Research*. 46(1), 754-761. doi: 10.1093/nar/gkx1098.

j. Bourges, H., Casanueva, E., Rosado, J. (2008). Recomendaciones de ingestión de nutrientes para la población mexicana. Bases fisiológicas. Tomo 2. Energía, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y fibra. Editorial Médica Panamericana.

k. Ouhaibi-Djellouli, H., Mediène-Benchechor, S., Lardjam-Hetraf, S. A., Hamani-Medjaoui, I., Meroufel, D. N., Boulouar, H., Meirhaeghe, A. (2014). The TCF7L2 rs7903146 polymorphism, dietary intakes and type 2 diabetes risk in an algerian population. *BMC Genetics*, 15(1). doi:10.1186/s12863-014-0134-3

6.4 Condiciones clínico-metabólicas y estado nutricional de la población.

6.4.1 Clasificación por Puntaje Z

Con la variable de puntaje Z, se verificó el valor de los datos, se organizó y clasificó la información, para posteriormente crear las variables categóricas de puntaje Z utilizando código binario (0= IMC normal, 1= obesidad/ sobrepeso) para identificar y clasificar a los escolares con y sin obesidad utilizando los puntos de corte de la OMS (2007) (Tabla 3).

Tabla 3. Puntos de corte de la OMS (2007) para la clasificación del estado nutricional en niños por puntaje Z.

IMC	Puntaje Z
Normal	-1 a +1 desviación estándar
Sobrepeso	> +1 y <+2 desviaciones estándar
Obesidad	> +2 desviaciones estándar

6.4.2 Comparación de las condiciones clínico-metabólicas entre escolares con y sin obesidad

Una vez clasificados los escolares con IMC normal, sobrepeso y obesidad se compararon los grupos IMC normal vs obesidad/sobrepeso (se realizó una categoría juntando obesidad y sobrepeso, debido a que, del total de 257 niños, únicamente había 3 niños con sobrepeso: > +1 y <+2 DE del puntaje Z); los valores numéricos para el análisis fueron 0=IMC normal y 1=Obesidad/sobrepeso.

Los parámetros para evaluar las condiciones clínico-metabólicas fueron la glucosa sérica (mg/dL), colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), colesterol VLDL (mg/dL), insulina (μ U/mL)

y HOMA-IR, de acuerdo a los valores de referencia para la población infantil (Tabla 2).

6.5 Categorización de los genotipos del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2*

Con los datos de la variable del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* de cada niño se ordenó y clasificó de acuerdo al genotipo (CC, CT y TT). Se le dio una numeración a cada genotipo para poder realizar los análisis estadísticos correspondientes (0=CC, 1=CT, 2=TT).

6.5.1 Equilibrio Hardy-Weinberg (H-W)

Una vez clasificados los niños según el genotipo, se determinó las frecuencias alélicas y de genotipos, para ver si la población se encontraba en equilibrio H-W. Además, se comparó las frecuencias genotípicas de los escolares con IMC normal y obesidad/sobrepeso.

6.5.2 Comparación de las condiciones clínico-metabólicas entre escolares con y sin obesidad según genotipo

Se analizaron también las condiciones clínico-metabólicas de los escolares con IMC normal y con obesidad/sobrepeso, para ver las diferencias entre los genotipos (CC, CT y TT).

6.5.3 Modelos genéticos dominante y recesivo

Se crearon dos variables para la correlación de los modelos genéticos dominante y recesivo y ambas fueron dicotomizadas y además se dio un valor

numérico para el análisis. Los valores del modelo dominante (CC vs CT+TT) fueron CC=0 y CT+TT=1; y los valores del modelo recesivo (CC+CT vs TT) fueron CC+CT=0 y TT=1.

6.6 Evaluación de la ingesta de calorías, macronutrientos y alimentos de los escolares

6.6.1 Ingesta de calorías totales

Se obtuvo la media y desviación estándar (D.E.) de la ingesta de calorías totales en la población de estudio y según genotipo.

De acuerdo a las recomendaciones de energía total (calorías totales) para la población mexicana, los escolares requieren un promedio de 1579 calorías totales (Bourges *et al.*, 2008). Basándose en la recomendación se crearon dos variables categóricas para comparar la ingesta vs recomendación de los niños; las variables se denominaron “ingesta menor a la recomendación” (ingesta menor de las 1579 kcal) e “ingesta mayor a la recomendación” (ingesta mayor de 1579 kcal). Se dio una numeración a cada categoría (1=ingesta menor a la recomendación y 2=ingesta mayor a la recomendación).

6.6.2 Porcentaje de ingesta de los macronutrientos con respecto al VCT (valor calórico total).

Se obtuvo la media y desviación estándar (D.E.) de los porcentajes de ingesta de los macronutrientos en la población de estudio y según genotipo.

También se crearon dos variables categóricas para cada macronutriente para comparar los porcentajes de hidratos de carbono (HCO), proteínas, grasas

totales y grasas saturadas de los escolares vs la recomendación para población mexicana: HCO: 55-60%, proteínas 10-15%, grasas totales 25-30% y grasas saturadas <10% (Bourges *et al.*, 2008). Las categorías de cada macronutriente se denominaron como “porcentaje igual/menor a la recomendación” (si el porcentaje era igual o menor a la recomendación) y “porcentaje mayor al recomendado” (si el porcentaje era mayor a la recomendación). Se dio una numeración a cada categoría (1=porcentaje igual/menor a la recomendación y 2=porcentaje mayor a la recomendación) respectivamente.

6.6.3 Frecuencia de consumo de alimentos semanal

Se contó con la información completa de 61 alimentos (Tabla 4) en base al consumo por días de la semana. Los alimentos se clasificaron por grupo de alimentos (cereales, frutas, verduras, alimentos de origen animal, leguminosas, aceites y grasas, azúcares y otros alimentos) (Pérez-Lizáur *et al.*, 2014).

Tabla 4. Alimentos de la frecuencia de consumo alimentario semanal de la población de estudio

Grupo de alimento	Tipo de alimento
Cereales	tortilla de maíz, tortilla de harina, pan de barra, pasta, arroz, papa, cereal sin azúcar, cereal endulzado, avena, galletas saladas, galletas dulces
Frutas	plátano, naranja, manzana, mango, papaya, melón, sandía
Verduras	jícama, jitomate, cebolla, zanahoria, calabacita, lechuga, chile
Alimentos de origen animal (AOA)	queso fresco, huevo, res, pollo, puerco, chicharrón, pescados, mariscos, vísceras, carnes frías, leche entera, yogurt
Leguminosas	frijoles, lentejas, garbanzos, habas
Aceites y grasas	aceite, margarina, mantequilla, crema, mayonesa, chorizo, manteca, aguacate, aderezo
Azúcares	azúcar refinada, miel, mermelada, dulces, chocolate, pasteles, refresco
Otros	enlatados, sal, botanas, hamburguesa, pizza

Se creó una variable categórica clasificando a los escolares por tipo de consumidor de cada alimento por días de la semana: consumidor nulo/ bajo (consumo de 0-3 días de la semana) y consumidor moderado/alto (4-7 días de la semana). Se dio una numeración a cada categoría (1= consumidor nulo/ bajo y 2= consumidor moderado/alto).

Se analizó la frecuencia del tipo de consumidor de alimentos y se clasificaron de acuerdo a IMC normal y obesidad/sobrepeso.

6.7 Análisis estadístico

El análisis descriptivo y exploratorio se realizó en el software estadístico IBM SPSS versión 22, a través de técnicas de estadística multivariada. El umbral de significancia estadística establecido fue de p valor menor a 0.05 ($p < 0.05$).

Inicialmente, se determinó la normalidad de las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la técnica estadística que se emplearía; sin embargo no presentaban una distribución normal, por lo tanto, se utilizaron pruebas no paramétricas: U de Mann-Whitney para demostrar que existen diferencias entre grupos independientes (IMC normal y obesidad/ sobrepeso) con variables cuantitativas que tienen libre distribución (Rivas-Ruiz *et al.*, 2013), y la prueba de Kruskal-Wallis para probar si varias muestras independientes (más de dos muestras o k muestras independientes) provienen o no de la misma población (genotipos CC, CT y TT) (López, 2013).

Se utilizó la prueba de Chi-cuadrada de Pearson para determinar las frecuencias alélicas y la distribución de los genotipos (Ouhaibi-Djellouli *et al.*, 2014, Phillips *et al.*, 2012). Para validar los genotipos se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) utilizando la prueba de Fisher. El principio de equilibrio de H-W determina qué frecuencias deben observarse en la población para cada genotipo en función de las frecuencias alélicas (Iniasta *et al.*, 2005). Se realizó un análisis de regresión logística binario para evaluar la correlación de los modelos dominante y recesivo del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2*.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariable, para calcular la asociación (Odds Ratio, OR) del SNP *rs7903146* con las variables de los consumidores nulo/bajo y moderado/alto de los alimentos, ajustado para género edad e IMC. Por medio de un análisis de regresión lineal múltiple se evaluó el efecto independiente del genotipo con los parámetros clínicos, bioquímicos y antropométricos, considerando los efectos de otras variables de estudio (edad,

género, IMC). La corrección de Bonferroni se utilizó para ajustar los análisis de la interacción entre la genética y la dieta (Ouhaibi-Djellouli *et al.*, 2014).

6.8 Consideraciones éticas y de bioseguridad

Este proyecto forma parte de la línea de investigación de Nutrición y Endocrinología en conjunto con los Departamentos de Endocrinología, Inmunología y Genética de la Facultad de Salud Pública y Nutrición y del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Tanto la información de los escolares obtenida durante evaluaciones realizadas en los años 2011 al 2015, como la nueva la información que se recopiló y generó para fines de la investigación cumple con los criterios técnicos, éticos y de confidencialidad.

VII. RESULTADOS

7.1 Condiciones clínico-metabólicas y del estado nutricional de la población de estudio

La población de estudio fue de 257 niños y niñas de 6 a 12 años de edad. En la tabla 5 se observa la frecuencia y porcentaje de los escolares con y sin obesidad por género; en el caso de los hombres (n=119), siendo más los hombres con sobrepeso u obesidad (56.3%) que con IMC normal (43.7%), a diferencia que en las mujeres (n=138), predomina el IMC normal (60.1%) que obesidad/sobrepeso (39.9%).

Tabla 5. Frecuencia y porcentaje de la población con IMC normal y obesidad/sobrepeso por género.

	Género		Total
	Hombre (n=119) n (%)	Mujer (n=138) n (%)	
IMC normal (n=135)	52 (43.7)	83 (60.1)	135 (52.5)
Obesidad/ sobrepeso (n=122)*	67 (56.3)	55 (39.9)	122 (47.5)

n = 257. *De los 122 niños, 3 escolares presentaron sobrepeso.

Se observó diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en el peso, circunferencia de cintura, glucosa sérica, triglicéridos séricos, colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol VLDL, insulina sérica y HOMA. Se observan niveles mayores en el grupo de obesidad/sobrepeso en la edad, peso, circunferencia de cintura, glucosa sérica, triglicéridos séricos, colesterol LDL, colesterol VLDL, insulina sérica y HOMA-IR, y niveles menores de colesterol HDL (Tabla 6).

Tabla 6. Condiciones clínico-metabólicas de la población de estudio

Parámetro	Valor de referencia	IMC Normal (n=135)	Obesidad/ sobrepeso (n=122)**	P valor
		Media ± D.E.	Media ± D.E.	
Peso (kg)		29.5 ± 7.8	58.3 ± 14.2	0.000*
Circunferencia de cintura (cm)		58.4 ± 5.7	89.1 ± 11.3	0.000*
Glucosa (mg/dL)	70.0–99.0	82.5 ± 6.9	84.4 ± 6.9	0.013*
Colesterol total (mg/dL)	< 170.0	156.8 ± 25.9	161.0 ± 30.2	0.128
Triglicéridos (mg/dL)	< 150.0	110.8 ± 33.9	153.1 ± 73.8	0.000*
Colesterol LDL (mg/dL)	< 110.0	81.6 ± 22.2	91.0 ± 26.7	0.001*
Colesterol HDL (mg/dL)	> 45.0	53.1 ± 12.2	40.2 ± 10.2	0.000*
Colesterol VLDL	2-30.0	22.4 ± 7.9	30.8 ± 14.7	0.000*
Insulina (μU/ml)	< 12.0	9.5 ± 4.8	31.1 ± 15.7	0.000*
Índice HOMA	< 3.16	1.9 ± 1.1	7.1 ± 7.7	0.000*

n=257. Abreviaturas: LDL: Low density lipoproteins. HDL: High density lipoproteins Los datos son expresados como media ± desviación estándar (D.E.). Se utilizó la prueba de U de Mann Whitney. *Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos (p < 0.05). **De los 122 niños, 3 escolares presentaron sobrepeso.

7.2 Categorización de los genotipos del SNP rs7903146 del gen TCF7L2

Se obtuvo la frecuencia de genotipos y alélica del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* en escolares con IMC normal y con obesidad/sobrepeso. Del total de portadores del genotipo de riesgo TT (n=13), 70% presentó obesidad/sobrepeso. No se encontró diferencia significativa entre los grupos (Tabla 7).

Tabla 7. Frecuencias de genotipos del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* de los escolares de 6 a 12 años

	Total	IMC normal (n=135)	Obesidad/sobrepeso (n=122)	P valor
	n (%)	n (%)	n (%)	
CC	163 (0.63)	85 (0.63)	78 (0.64)	0.216
CT	81 (0.32)	46 (0.34)	35 (0.29)	
TT	13 (0.05)	4 (0.03)	9 (0.07)	
C	407 (0.79)	216 (0.80)	191 (0.78)	
T	107 (0.21)	54 (0.20)	53 (0.22)	

n= 257. Se utilizó la prueba Chi cuadrada de Pearson. *Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos (p < 0.05).

Recordando que el alelo de riesgo del SNP *rs7903146* es T, aunque es un porcentaje bajo, al comparar con la distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas obtenidas, con los datos de la base de datos Ensembl (Servino *et al.*, 2019) de frecuencias de población mexicana-latina, donde se observan que los porcentajes de frecuencia de genotipos (CC-0.609, CT-0.344, TT-0.047) y alelos (C-0.78, T-0.22) son similares a los datos de nuestro estudio: genotipos (CC-0.63, CT-0.32, TT-0.05) y alelos (C-0.79, T-0.21) respectivamente (Tabla 8).

Tabla 8. Comparación de frecuencias genotípicas y alélicas con datos en población mexicana-latina

		Ensembl*	
		Frecuencia	Frecuencia
Genotipo	CC	0.63	0.609
	CT	0.32	0.344
	TT	0.05	0.047
Alelo	C	0.79	0.78
	T	0.21	0.22

*Datos de población mexicana-latina, obtenidos de: Zerbino, D., Achuthan, P., Akanni, W., Ridwan, M., Barrell, D., Bhai, J., Flicek, P. (2019). Ensembl 2019. *Nucleic Acids Research*. 46(1), 754-761. doi:10.1093/nar/gkx1098

En la tabla 9 se observa el equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) de las frecuencias de los genotipos del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* de los niños IMC normal y obesidad/sobrepeso, se encuentran en equilibrio de H-W ($p > 0.05$).

Tabla 9. Equilibrio Hardy-Weinberg de los escolares de 6 a 12 años IMC normal y obesidad/sobrepeso

	Equilibrio H-W
IMC normal	0.451*
Obesidad/sobrepeso	0.084*

Se utilizó la prueba de Fisher. *Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos ($p > 0.05$), aplica únicamente en el Equilibrio H-W.

Al comparar las condiciones clínico-metabólicas y del estado nutricional de los escolares con IMC normal según los genotipos del SNP *rs7903146*, se observó diferencia estadísticamente significativa en el peso (kg), y el genotipo de riesgo TT presentó una media mayor (41.0 ± 6.2 kg) (Tabla 10).

Tabla 10. Condiciones clínico-metabólicas y del estado nutricional de los escolares con IMC normal según genotipo del SNP *rs7903146*

<i>rs7903146</i>					
		CC (n=85)	CT (n=46)	TT (n=4)	P valor
	Valor de referencia	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Peso (kg)		29.1 ± 7.4	29.3 ± 8.1	41.0 ± 6.2	0.032*
Circunferencia cintura (cm)		58.1 ± 5.3	58.6 ± 6.1	64.9 ± 6.3	0.100
Glucosa (mg/dL)	70.0–99.0	82.4 ± 6.7	82.2 ± 7.3	86.3 ± 4.1	0.358
Colesterol (mg/dL)	< 170.0	158.3 ± 26.7	152.0 ± 23.0	180.3 ± 33.0	0.145
Triglicéridos (mg/dL)	< 150.0	110.7 ± 30.6	109.0 ± 34.4	140.0 ± 78.3	0.687
Colesterol LDL (mg/dL)	< 110.0	82.4 ± 23.6	79.2 ± 19.0	93.3 ± 30.3	0.645
Colesterol HDL (mg/dL)	> 45.0	53.8 ± 12.3	52.0 ± 11.3	57.0 ± 19.1	0.765
Colesterol VLDL (mg/dL)	2-30.0	22.7 ± 8.1	21.4 ± 6.6	28.0 ± 15.4	0.538
Insulina (μU/mL)	< 12.0	9.2 ± 4.6	9.6 ± 4.7	14.3 ± 8.0	0.175
Índice HOMA	< 3.16	1.9 ± 1.0	2.0 ± 1.1	3.0 ± 1.5	0.213

n= 135. Abreviaturas. LDL: Low density lipoproteins. HDL: High density lipoproteins. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.
* Resultado indica una diferencia significativa entre grupos (p < 0.05).

También se compararon las condiciones clínico-metabólicas de los escolares con obesidad/sobrepeso según los genotipos del SNP *rs7903146*, no se encontró diferencia estadísticamente significativa (Tabla 11).

Tabla 11. Condiciones clínico-metabólicas y del estado nutricional de los escolares con obesidad/sobrepeso según genotipo del SNP *rs7903146*

<i>rs7903146</i>					
	Valor de referencia	CC (n=78) Media ± DE	CT (n=35) Media ± DE	TT (n=9) Media ± DE	P valor
Peso (kg)		57.4 ± 13.0	62.0 ± 18.0	54.0 ± 11.1	0.465
Circunferencia cintura (cm)		91.0 ± 10.9	86.3 ± 10.4	83.2 ± 14.4	0.965
Glucosa (mg/dL)	70.0–99.0	85.0 ± 7.0	84.0 ± 7.1	83.0 ± 6.3	0.448
Colesterol (mg/dL)	< 170.0	160.0 ± 30.1	164.0 ± 31.2	159.3 ± 30.4	0.848
Triglicéridos (mg/dL)	< 150.0	159.0 ± 71.0	147.4 ± 82.0	124.3 ± 69.0	0.187
Colesterol LDL (mg/dL)	< 110.0	89.0 ± 26.5	94.0 ± 26.3	100.4 ± 30.1	0.351
Colesterol HDL (mg/dL)	> 45.0	40.0 ± 9.0	40.3 ± 9.0	45.0 ± 22.0	0.928
Colesterol VLDL (mg/dL)	2-30.0	32.1 ± 14.0	30.0 ± 16.3	25.0 ± 14.0	0.148
Insulina (µU/mL)	< 12.0	32.0 ± 17.0	30.0 ± 14.0	29.0 ± 15.0	0.752
Índice HOMA	< 3.16	7.0 ± 4.0	6.2 ± 3.0	6.0 ± 3.0	0.739

n=122. Abreviaturas. LDL: Low density lipoproteins. HDL: High density lipoproteins. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.
* Resultado indica una diferencia significativa entre grupos ($p < 0.05$).

Se realizó la prueba de regresión logística binaria y no se encontró asociación de los modelos dominante y recesivo del polimorfismo *rs7903146* del gen *TCF7L2* (Tabla 12).

Tabla 12. Regresión logística de modelos dominante y recesivo del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2*

	Modelo dominante (CT + TT vs CC)	P valor	Modelo recesivo (TT vs CC + CT)	P valor
	OR (IC 95%)		OR (IC 95%)	
CC (n=163)				
CT (n=81)	1.392 (0.443-4.371)	0.571	0.674 (0.076-5.998)	0.724
TT (n=13)	1.796 (0.543-5.940)	0.337	0.436 (0.040-4.729)	0.495

n=257. Los odds ratios (OR), intervalo de confianza del 95% (IC) y los P valores se obtuvieron a partir de análisis de regresión logística binaria utilizando modelos dominantes o recesivos, ajustados para género, *Resultado indica diferencia significativa ($p < 0.05$)

7.3 Evaluación de la ingesta de calorías, macronutrientes y alimentos de los escolares

7.3.1 Ingesta de calorías totales

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las calorías totales ($p=0.039$). La ingesta media de calorías de los niños sin obesidad es mayor (1940 ± 696 kcal) que la de los niños con obesidad/sobrepeso (Tabla 13).

Tabla 13. Calorías totales consumidas por la población de estudio

	IMC Normal	Obesidad/sobrepeso	P valor
	Media \pm D.E.	Media \pm D.E.	
Calorías totales	1940 \pm 696	1784 \pm 726	0.039*

n=257. Los datos son expresados como media \pm desviación estándar (D.E.), además del rango mínimo y máximo. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. *Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos ($p < 0.05$)

Al comparar la ingesta de calorías totales con las recomendaciones (Bourges *et al.*, 2008), se observó que el 35.6% de los escolares con IMC normal ($n=135$), así como el 43.3% de los niños con obesidad/sobrepeso ($n=122$) presentaron una ingesta mayor a las 1579 kcal recomendadas (Tabla 14).

Tabla 14. Frecuencia de la ingesta de calorías totales vs recomendación (Bourges *et al.*, 2008)

	Ingesta menor/igual a la recomendación	Ingesta mayor a la recomendación
	n (%)	n (%)
IMC normal (n=135)	87 (64.4)	48 (35.6)
Obesidad/sobrepeso (n=122)	69 (56.6)	53 (43.4)

n=257.

Comparando la ingesta de calorías totales (kcal) según genotipo del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2*, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los escolares con IMC normal, sin embargo, si se observó diferencia estadísticamente significativa entre los genotipos (CC, CT, TT) de los escolares con obesidad/sobrepeso ($p=0,032$). Además, se observó que los portadores del genotipo de riesgo TT presentaron una media menor en la ingesta de calorías totales (1288.3 ± 395.1) en comparación a CC y CT (Tabla 15).

Tabla 15. Ingesta de calorías totales según genotipo del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2*

	IMC Normal			<i>P</i> valor	Obesidad/sobrepeso			<i>P</i> valor
	CC Media \pm DE	CT Media \pm DE	TT Media \pm DE		CC Media \pm DE	CT Media \pm DE	TT Media \pm DE	
Calorías totales	1941.0 \pm 706.0	1965.0 \pm 706.4	1636.0 \pm 321.0	0.700	1874.4 \pm 775.0	1712.0 \pm 627.1	1288.3 \pm 395.1	0.032*

n=135 niños con IMC normal, n=122 con obesidad/sobrepeso. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. * Resultado indica una diferencia significativa entre grupos ($p < 0.05$).

7.3.2 Ingesta de los porcentajes de macronutrientes del VCT (valor calórico total)

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes de la ingesta de hidratos de carbono y grasas totales del VCT, sin embargo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de la ingesta de grasas saturadas ($p=0.003$) y proteínas (0.009) del VCT de los escolares con IMC normal y obesidad/sobrepeso (Tabla 16).

Tabla 16. Porcentajes de la ingesta de macronutrientes del VCT consumidas por los escolares con IMC normal y obesidad/sobrepeso

	IMC Normal	Obesidad/sobrepeso	P valor
	Media ± D.E.	Media ± D.E.	
Hidratos de carbono (%)	53.6 ± 8.3	52.9 ± 10.0	0.307
Proteínas (%)	14.4 ± 3.7	15.5 ± 4.1	0.009*
Grasas totales (%)	32.8 ± 7.4	32.9 ± 8.3	0.949
Grasas saturadas (%)	9.6 ± 4.0	10.9 ± 3.8	0.003*

n=257. Los datos son expresados como media ± desviación estándar (D.E.), además del rango mínimo y máximo. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. *Resultado que indica una diferencia significativa entre grupos ($p < 0.05$).

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes de la ingesta de los macronutrientes del VCT de los escolares según su genotipo (Tabla 17).

Tabla 17. Porcentaje de la ingesta de macronutrientes del VCT consumidos por los escolares según genotipo

	<i>rs7903146</i>			P valor
	CC	CT	TT	
	(n=78) Media ± DE	(n=35) Media ± DE	(n=9) Media ± DE	
HCO (%)	53.6 ± 8.9	52.6 ± 9.6	52.8 ± 10.5	0.832
Proteínas (%)	14.9 ± 3.7	15.0 ± 4.2	15.5 ± 4.4	0.814
Grasas totales (%)	32.6 ± 7.9	33.3 ± 7.5	33.1 ± 9.5	0.812
Grasas saturadas (%)	10.3 ± 3.9	10.3 ± 4.0	10.0 ± 3.4	0.978

n=135 niños con IMC normal, n=122 con obesidad/sobrepeso. Abreviaturas: HCO: hidratos de carbono, Pts: proteínas, G totales: grasas totales, G sat: grasas saturadas. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. * Resultado indica una diferencia significativa ($p < 0.05$).

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes de la ingesta de los macronutrientes del VCT de los escolares con IMC normal y con obesidad/sobrepeso según su genotipo (Tabla 18).

Tabla 18. Porcentaje de la ingesta de macronutrientes del VCT consumidos por los escolares con IMC normal y obesidad/sobrepeso según genotipo

%	IMC Normal			P valor	Obesidad/sobrepeso			P valor
	CC Media ± DE	CT Media ± DE	TT Media ± DE		CC Media ± DE	CT Media ± DE	TT Media ± DE	
HCO	53.8 ± 8.2	52.7 ± 8.1	58.7 ± 15.3	0.556	53.8 ± 10.3	50.4 ± 9.6	54.4 ± 8.3	0.248
Proteínas	14.3 ± 3.7	14.4 ± 3.6	16.0 ± 6.1	0.658	15.2 ± 4.4	16.1 ± 3.4	16.1 ± 3.5	0.502
Grasas tot	32.7 ± 7.1	33.5 ± 7.8	26.3 ± 9.1	0.345	32.4 ± 8.6	34.7 ± 7.6	29.8 ± 7.4	0.203
Grasas sat	9.5 ± 3.8	10.0 ± 4.3	8.6 ± 3.2	0.877	10.9 ± 4.1	11.5 ± 2.9	8.9 ± 2.9	0.139

n=135 niños con IMC normal, n=122 con obesidad/sobrepeso. Grasas tot= grasas totales, Grasas sat= grasas saturadas. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. * Resultado indica una diferencia significativa (p < 0.05).

8.3.2.1 Porcentajes de la ingesta de macronutrientes vs recomendación para población mexicana (Bourges *et al.*, 2008)

b) Grasas totales

Se observó que más de la mitad de los niños tienen un porcentaje mayor al recomendado de grasas (25-30% VCT), 60.7% de los niños con IMC normal y 57.4% de los niños con obesidad/sobrepeso (Tabla 19).

Tabla 19. Frecuencia del porcentaje de la ingesta de grasas totales del VCT vs recomendación (Bourges *et al.*, 2008)

	IMC Normal n (%)	Obesidad/sobrepeso n (%)
Porcentaje menor/igual a la recomendación	53 (39.3)	52 (42.6)
Porcentaje mayor a la recomendación	82 (60.7)	70 (57.4)
Total	135	122

n=257.

b) Grasas saturadas

El 36.1% de los niños con IMC normal tienen un porcentaje mayor al recomendado de grasas saturadas (<10% VCT), y los niños con obesidad/sobrepeso tienen el mismo porcentaje menor/igual y mayor a la recomendación (50.0%) (Tabla 20).

Tabla 20. Frecuencia del porcentaje de la ingesta de grasas saturadas del VCT vs recomendación (Bourges *et al.*, 2008)

	IMC Normal n (%)	Obesidad/sobrepeso n (%)
Porcentaje menor/igual a la recomendación	85 (63.9)	61 (50.0)
Porcentaje mayor a la recomendación	50 (36.1)	61 (50.0)
Total	135	122

n=257.

c) Hidratos de carbono

El 21.5% de los niños con IMC normal y el 20.5% de los niños con obesidad/sobrepeso tienen un porcentaje mayor al recomendado de hidratos de carbono (55-60% VCT) (Tabla 21).

Tabla 21. Frecuencia del porcentaje de ingesta de hidratos de carbono del VCT vs recomendación (Bourges *et al.*, 2008)

	IMC Normal	Obesidad/sobrepeso
	n (%)	n (%)
Porcentaje menor/igual a la recomendación	106 (78.5)	97 (79.5)
Porcentaje mayor a la recomendación	29 (21.5)	25 (20.5)
Total	135	122

n=257.

d) Proteínas

El 31.9 % de los niños con IMC normal tienen un porcentaje mayor al recomendado de proteínas (10-15% VCT), sin embargo, los niños con obesidad/sobrepeso tienen el mismo porcentaje menor/igual y mayor a la recomendación (50.0%) (Tabla 22).

Tabla 22. Frecuencia del porcentaje de ingesta de proteínas del VCT vs recomendación (Bourges *et al.*, 2008)

	IMC Normal	Obesidad/sobrepeso
	n (%)	n (%)
Porcentaje menor/igual a la recomendación	92 (68.1)	61 (50.0)
Porcentaje mayor a la recomendación	43 (31.9)	61 (50.0)
Total	135	122

n=257.

7.3.3 Ingesta de tipo de alimentos por días de la semana

Se presentan resultados de 24 alimentos. En la tabla 23 se observa la frecuencia de los consumidores de acuerdo a la categorización realizada de los escolares en función del consumo a la semana.

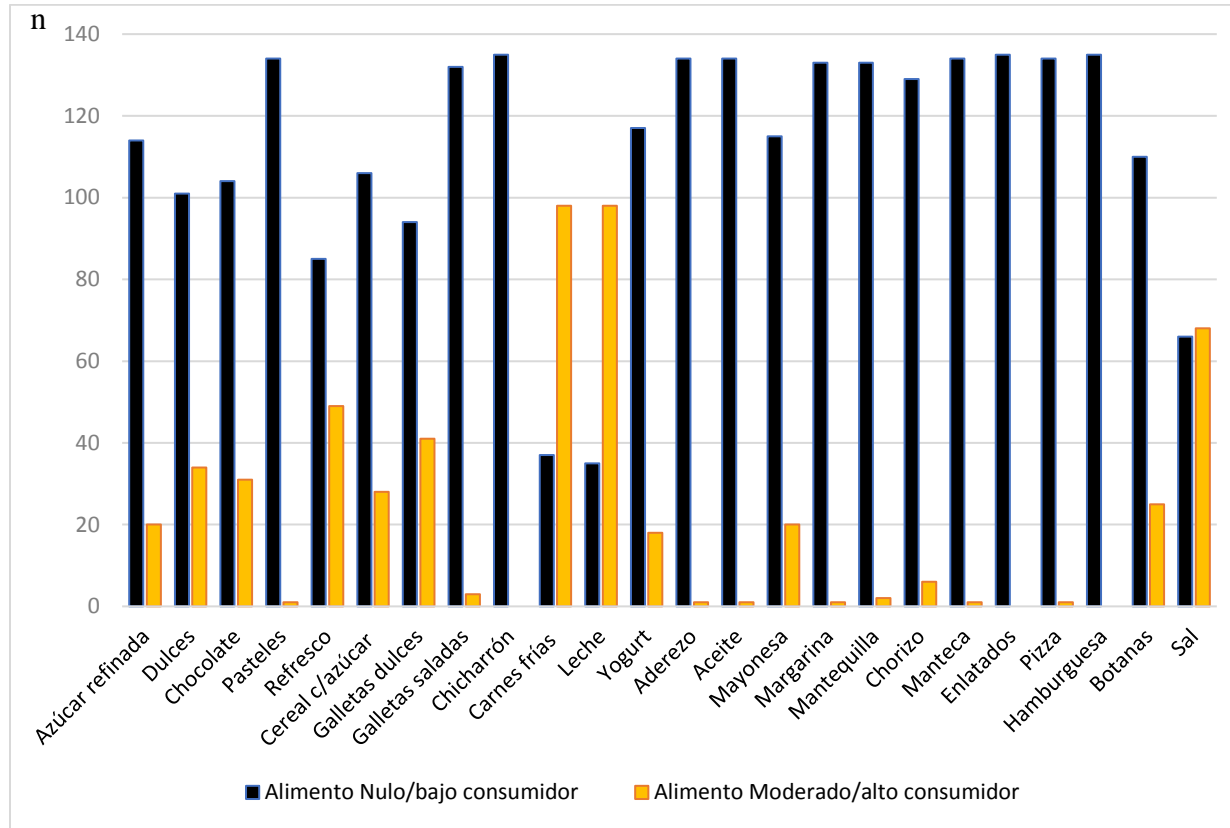
Como se aprecia en las figuras 5 y 6, hay un mayor consumo nulo/bajo en ambos grupos, sin embargo, los escolares con IMC normal consumen más moderado/alto carnes frías y la leche, dulces, chocolate y galletas dulces que los escolares con obesidad, mientras que los escolares con obesidad/sobrepeso consumen más moderado/alto alimentos como manteca, chorizo y azúcares como azúcar refinada, refresco y pasteles, pero se observa mayor diferencia especialmente en el consumo de aceite, botanas y mayonesa.

Tabla 23. Frecuencia de consumo de alimentos por tipo de consumidor de escolares de 6 a 12 años con y sin obesidad

Alimento	Nulo/bajo consumidor		Moderado/ alto consumidor	
	IMC normal	Obesidad/ sobrepeso	IMC normal	Obesidad/ sobrepeso
	(n)	(n)	(n)	(n)
Azúcar refinada	114	98	20	24
Dulces	101	91	34	31
Chocolate	104	105	31	17
Pasteles	134	114	1	8
Refresco	85	51	49	72
Cereal c/azúcar	106	94	28	28
Galletas dulces	94	86	41	36
Galletas saladas	132	114	3	8
Chicharrón	135	119	0	3
Carnes frías	37	59	98	63
Leche	35	45	98	77
Yogurt	117	101	18	21
Aderezo	134	118	1	4
Aceite	134	7	1	115
Mayonesa	115	88	20	34
Margarina	133	118	1	4
Mantequilla	133	116	2	6
Chorizo	129	114	6	8
Manteca	134	118	1	4
Enlatados	135	118	0	4
Pizza	134	120	1	2
Hamburguesa	135	120	0	2
Botanas	110	79	25	43
Sal	66	67	68	55

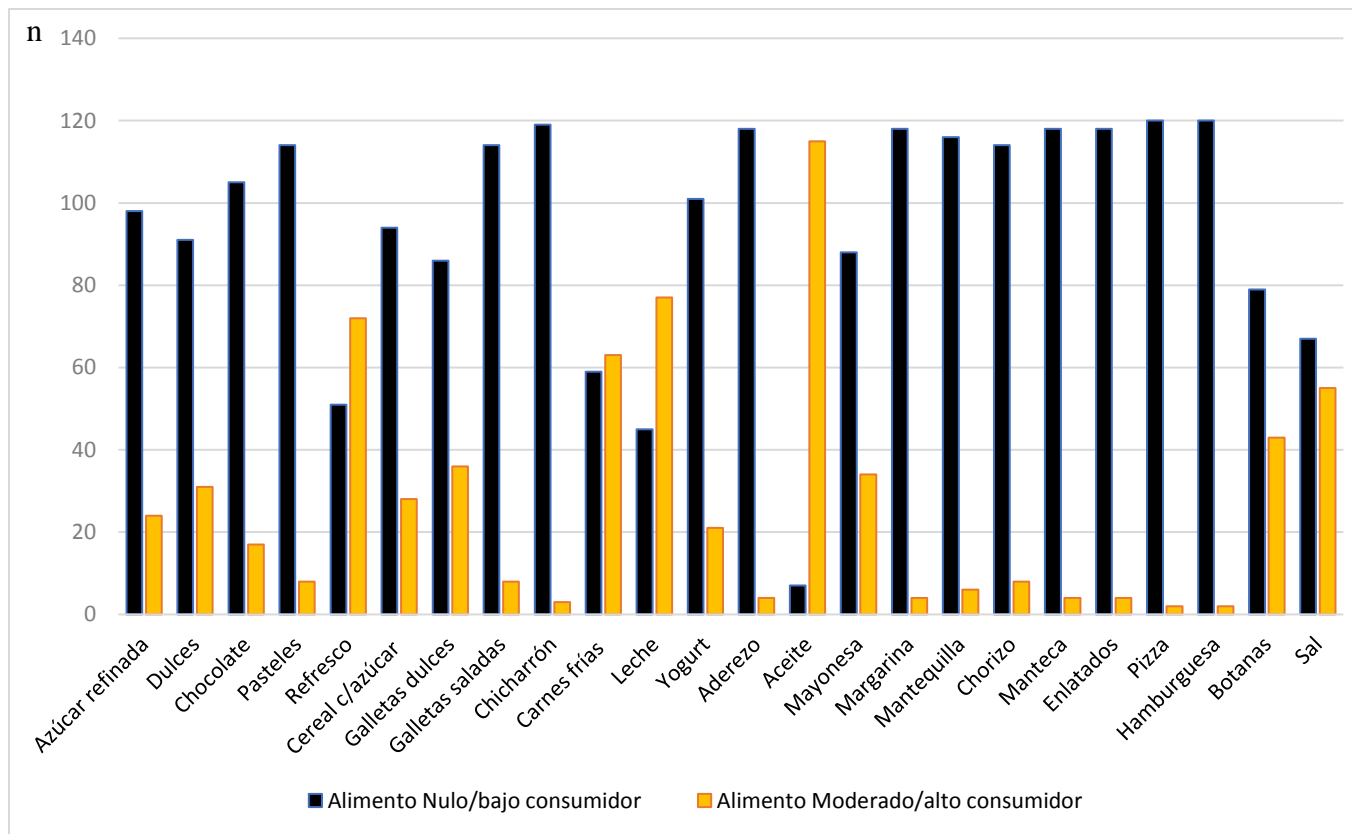
n=257. Los casos de IMC normal son n=135 y de obesidad/ sobrepeso son n=122.

Figura 5. Frecuencia de consumo de alimentos por tipo de consumidor de escolares de 6 a 12 años con IMC normal



n=135

Figura 6. Frecuencia de consumo de alimentos por tipo de consumidor de escolares de 6 a 12 años con obesidad/sobrepeso



n=122

Se encontró asociación estadísticamente significativa en los consumidores Nulo/Bajo de crema con el genotipo CT ($p=0.034$, OR 3.84 (IC 1.109-13.347)) y de leche con el genotipo TT ($p=0.012$ OR 4.855 (IC 1.412-16.691)) (Tabla 24).

Tabla 24. Asociación entre el SNP *rs7903146* y riesgo de obesidad en función de la ingesta de alimentos

Alimento	Nulo/bajo consumidor				Moderado/ alto consumidor			
	CT		TT		CT		TT	
	OR (95% IC)	P valor	OR (95% IC)	P valor	OR (95% IC)	P valor	OR (95% IC)	P valor
Azúcar refinada	0.823 (0.445-1.524)	0.536	1.092 (0.280-4.254)	0.899	1.477 (0.732-2.980)	0.276	2.653 (0.746-9.433)	0.132
Dulces	0.444 (0.822-1.521)	0.532	1.118 (0.285-4.390)	0.873	1.215 (0.656-2.249)	0.536	0.916 (0.235-3.567)	0.899
Chocolate	0.809 (0.410-1.597)	0.541	1.071 (0.219-5.242)	0.933	1.236 (0.626-2.440)	0.541	0.934 (0.191-4.573)	0.933
Pasteles	1.015 (0.176-5.870)	0.986	0.553 (0.053-5.747)	0.620	0.985 (0.170-5.695)	0.986	1.808 (0.174-18.779)	0.620
Refresco	1.130 (0.647-1.976)	0.667	1.902 (0.563-6.421)	0.300	0.885 (0.506-1.546)	0.667	0.526 (0.156-1.546)	0.300
Cereal c/azúcar	1.308 (0.155-11.072)	0.453	1.339 (0.278-6.444)	0.716	1.277 (0.574-2.418)	0.453	0.747 (0.155-3.595)	0.716
Galletas dulces	0.810 (0.455-1.441)	0.473	1.293 (0.338-4.953)	0.707	1.235 (0.694-2.200)	0.473	0.773 (0.202-2.961)	0.707
Galletas saladas	0.705 (0.186-2.668)	0.606	0.612 (0.065-5.802)	0.669	1.419 (0.375-5.375)	0.606	1.633 (0.172-15.477)	0.669
Chicharrón	1.148 (0.089-14.777)	0.916	---	---	0.871 (0.068-11.215)	0.916	---	---
Carnes frías	1.135 (0.645-1.998)	0.660	1.907 (0.599-6.073)	0.275	0.881 (0.501-1.550)	0.660	0.524 (0.165-1.670)	0.275
Leche	1.054 (0.586-1.896)	0.844	4.855 (1.412-16.691)	0.012*	0.949 (0.527-1.706)	0.844	0.206 (0.060-0.708)	0.012*
Yogurt	1.330 (0.600-2.944)	0.482	2.835 (0.342-23.487)	0.334	0.752 (0.340-1.665)	0.482	0.353 (0.043-2.922)	0.334
Aderezo	0.954 (0.142-6.405)	0.961	---	---	1.049 (0.156-7.044)	0.961	---	---
Aceite	0.812 (0.232-2.837)	0.744	0.361 (0.024-5.524)	0.464	1.232 (0.352-4.308)	0.744	2.769 (0.181-42.362)	0.464
Mayonesa	1.154 (0.583-2.286)	0.681	4.608 (0.562-37.811)	0.155	0.866 (0.437-1.716)	0.681	0.217 (0.026-1.781)	0.155
Margarina	1.828 (0.191-17.505)	0.601	---	---	0.547 (0.057-5.239)	0.601	---	---
Chorizo	0.819 (0.258-2.602)	0.736	---	---	1.220 (0.384-3.875)	0.736	---	---
Manteca	1.794 (0.170-18.884)	0.627	0.259 (0.023-2.927)	0.275	0.557 (0.053-5.869)	0.627	3.856 (0.342-43.521)	0.275
Crema	3.847 (1.109-13.347)	0.034*	1.711 (0.209-14.022)	0.617	0.260 (0.075-0.902)	0.034*	0.584 (0.071-4.790)	0.617
Enlatados	1.255 (0.100-15.812)	0.861	0.191 (0.014-2.593)	0.213	0.797 (0.063-10.044)	0.861	5.243 (0.386-71.271)	0.213
Pizza	0.956 (0.074-12.368)	0.972	---	---	1.046 (0.081-13.541)	0.972	---	---
Botanas	1.287 (0.683-2.445)	0.435	2.834 (0.584-13.753)	0.196	0.777 (0.412-1.464)	0.435	0.353 (0.73-1.712)	0.196
Sal	0.667 (0.386-1.154)	0.667	0.953 (0.304-2.986)	0.935	1.498 (0.866-2.592)	0.148	1.049 (0.335-3.285)	0.935

Se realizó un análisis de regresión logística multinomial ajustada para género, edad e IMC (OR Odds Ratio, iC95%). La categoría de referencia es CC.

VIII. DISCUSIÓN

Los estudios de interacción entre gen - dieta que analizan las interacciones entre genes y dieta; SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* en la Diabetes mellitus tipo 2 han mostrado resultados controvertidos. Estudios han sugerido que una razón que contribuye a esto puede ser la modulación adicional por la obesidad (Corella *et al.*, 2016).

Hasta donde se tiene conocimiento, este es el primer estudio en el país y en Nuevo León, México acerca de la asociación de la ingesta dietética en escolares de 6 a 12 años de edad con y sin obesidad.

Al comparar las condiciones clínico-metabólicas de los escolares de 6 a 12 años con obesidad y sobrepeso con otras poblaciones, se encontraron resultados similares de circunferencia de cintura, glucosa sérica, insulina sérica, triglicéridos colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, insulina sérica y HOMA (Tabla 6), en los estudios de Saldaña (2016), Lo *et al.* (2018), Luciano *et al.* (2017) y Ortega-Cortés *et al.* (2014) en población infantil. Al igual que nuestros resultados, estudios observaron que niños y adolescentes con obesidad tienen niveles medios de parámetros clínico-metabólicos mayores que aquellos con IMC normal (de Onis *et al.*, 2012, Romero-Velarde *et al.*, 2013).

En cuanto al polimorfismo *rs7903146*, nuestros resultados fueron congruentes con la literatura, encontrando resultados similares al estudio de Nasreddine *et al.* (2019) quienes evaluaron la interacción del gen *FTO* y *TCF7L2* en adultos y observaron que, a pesar de una menor ingesta de grasas saturadas, aquellos que presentaban genotipo TT, tenían un porcentaje de grasa corporal e IMC mayor.

En lo referente a las frecuencias genotípicas del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* de la población, en el presente estudio fueron para CC, CT y TT : 0.63, 0.32 y 0.05 respectivamente), se observaron valores similares a las frecuencias de la base de datos Ensembl (Zerbino *et al.*, 2019) de frecuencias de población mexicana-latina (0.609, 0.344 y 0.047) (Tabla 8).

Para comprender mejor el impacto del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* en la obesidad y comorbilidades como la DMT2, también se buscaron asociaciones con factores de riesgo metabólicos cuantitativos. Las referencias muestran que el SNP *rs7903146* está asociado con el IMC, circunferencia de cintura, glucosa en ayunas, la insulina y el índice HOMA-B (Scott *et al.*, 2012; Gupta *et al.*, 2012; Corella *et al.*, 2016). También en un estudio realizado en niños con obesidad compararon varios parámetros del metabolismo de la glucosa entre los genotipos de 283 escolares alemanes con obesidad, y encontraron mayor asociación de riesgo de DMT2 en portadores de alelo T con obesidad (Roth *et al.*, 2008).

En esta investigación se observó una diferencia estadísticamente significativa en el peso en niños con IMC normal ($p=0.032$), teniendo una media de peso mayor con genotipo TT (41.0 ± 6.2 kg), y una media de circunferencia de cintura más elevada y HOMA más elevado, estos resultados son contradictorios a lo observado en un estudio en adultos sanos que tenían el alelo T se asoció significativamente con un peso corporal menor, y presentaron circunferencia de cintura menor y sin diferencia observada en el HOMA (Ouhaibi-Djellouli *et al.*, 2014). Estos resultados podrían variar debido a la edad y la raza de poblaciones.

Los resultados observados de la ingesta media total de calorías y porcentajes de macronutrientes del VCT coinciden con los resultados de un estudio de escolares de España, sin embargo, son datos de la población en general sin comparar a los niños con y sin obesidad (Díez-Gañán *et al.*, 2007).

En general, los escolares tienen una ingesta dietética variable, consumen por encima de la recomendación para población mexicana (1579 kcal), siendo mayor el consumo a la recomendación en niños con IMC normal. En nuestra población, el 35.6% de escolares con IMC normal y un 43.4% de escolares con obesidad/sobrepeso presentaron una ingesta mayor a la recomendada para población mexicana (Bourges *et al.*, 2008), lo cual podría representar una ingesta excesiva, aunque para determinarlo se requiere de una evaluación individualizada más detallada y podría variar de acuerdo a diferentes recomendaciones; un estudio de Díez-Gañán (2007) de escolares de España encontró que el 30.7% de su población presentó una ingesta de energía superior al nivel recomendado.

En un estudio de escolares con y sin obesidad (Saldaña, 2016), no se observaron diferencias significativas en la ingesta de calorías totales y porcentajes de macronutrientes del VCT de los alimentos entre ambos grupos; sin embargo en nuestros resultados, se encontraron resultados contrarios y llama la atención pues se observó diferencia estadísticamente significativa en la ingesta de calorías totales (kcal) (Tabla 13) , y una ingesta media de calorías mayor en los niños sin obesidad, que los niños con obesidad, también se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de la ingesta de grasas saturadas y proteínas del VCT, siendo medias mayores en los escolares con obesidad.

La frecuencia de consumo de alimentos puede variar de acuerdo con los hábitos alimentarios, y se relaciona principalmente con las características sociales, económicas y culturales de una población o región determinada; en este caso eran niños de escuelas públicas del área metropolitana de Nuevo León. Una limitación de evaluar de forma exhaustiva la ingesta de alimentos fue la inexistencia de referencias sobre las cantidades físicas consumidas en gramos de los diferentes alimentos, no obstante, esto no impidió realizar la evaluación

cualitativa de los alimentos más consumidos en los escolares de 6 a 12 años de Monterrey, Nuevo León.

Al considerar la asociación del SNP *rs7903146* del gen *TCF7L2* con el tipo de consumidor de alimentos y el riesgo de DMT2 en adultos de Argelia; un estudio encontró interacciones nominales entre el SNP *rs7903146* y la ingesta moderada/alta de postres y de leche ($p=0.05$ y $p=0.01$ respectivamente) (Ouhaibi-Djellouli *et al.*, 2014). En el presente estudio se encontró también interacción estadísticamente significativa, pero contrariamente con la ingesta nula/baja de leche ($p=0.012$) para los escolares con genotipo TT (Tabla 24), sin embargo, una limitante de nuestro estudio es que del total de la población ($n=257$) y el porcentaje de portadores de genotipo de riesgo TT (5%) representó únicamente un total de 13 escolares, por lo que el tamaño de la n en la población de riesgo era pequeño para evaluar la asociación de cada alimento; por lo tanto, el estudio podría replicarse en una población mayor a 257 escolares, para tener mayor número de población con genotipo de riesgo y que haya mayor validez en los resultados.

IX. CONCLUSIONES

Los escolares con genotipo TT del SNP *rs7903146* se asociaron a un mayor riesgo de obesidad y complicaciones metabólicas como resistencia a la insulina. Con respecto a la ingesta dietética, no se encontraron asociaciones suficientes de acuerdo al consumo semanal de cada alimento, solamente se asoció el bajo consumo de lácteos (portadores del alelo T: TT y CT).

El estudio observó que los escolares con IMC normal consumen igual o más calorías que los escolares con obesidad/sobrepeso, y aquellos que eran portadores del genotipo de riesgo TT, tenían una tendencia de un consumo menor de calorías, pero con un mayor riesgo metabólico.

La presencia de genotipo de riesgo TT del polimorfismo *rs7903146* aumenta considerablemente el valor medio de los parámetros clínico-metabólicos asociados a complicaciones metabólicas y se concentra en su mayoría en escolares con obesidad/sobrepeso.

Se requiere de más investigación para determinar si los portadores del genotipo TT deben tener un tratamiento nutricional específico por tipos de alimentos, ya que la modificación ambiental de los efectos de las variantes genéticas plantea la posibilidad de que las medidas preventivas, como una alimentación adecuada y las intervenciones tempranas para atenuar parte de la predisposición genética a la obesidad infantil y la Diabetes tipo 2 en etapas posteriores.

X. REFERENCIAS

- Abadi, A., Alyass, A., Robiou du Pont, S., Bolker, B., Singh, P., Mohan, V., Meyre, D. (2017). Penetrance of polygenic obesity susceptibility loci across the body mass index distribution. *The American Journal of Human Genetics*, 101(6), 925–938. doi:10.1016/j.ajhg.2017.10.007
- American Academy of Pediatrics. (2008). *Pediatric obesity clinical decision support chart*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 732-7.
- Barragán, R. (2017). Estudio de los factores del estilo de vida, genéticos y epigenéticos, que influyen en la obesidad y enfermedades relacionadas en población mediterránea (Tesis doctoral). Universitat de Valencia. Valencia, España.
- Bjørnland, T., Langaas, M., Grill, V., Mostad, I. L. (2017). Assessing gene-environment interaction effects of FTO, MC4R and lifestyle factors on obesity using an extreme phenotype sampling design: Results from the HUNT study. *PLoS One*. 6;12(4):e0175071
- Bodhini, D., Gaal, S., Shatwan, I., Ramya, K., Ellahi, B., Surendran, S. (2017) Interaction between TCF7L2 polymorphism and dietary fat intake on high density lipoprotein cholesterol. *PLoS ONE* 12(11): e0188382. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188382>
- Bouchard, C., Ordovas, J. M. (2012). Fundamentals of nutrigenetics and nutrigenomics. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 108:1-15
- Bourges, H., Casanueva, E., Rosado, J. (2008) Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases fisiológicas. Tomo 2. Energía, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y fibra. Editorial Médica Panamericana. México.
- Cauchi, S., Nead, K. T., Choquet, H., Horber, F., Potoczna, N., Balkau, B., Marre, M., Charpentier, G., Froguel, P., Meyre, D. (2008). The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet*. 9:45.

- Chen, X., Ayala, I., Shannon, C., Fourcaudot, M., Acharya, N. K., Jenkinson, C. P., Norton, L. (2018). The Diabetes Gene and Wnt Pathway Effector TCF7L2 Regulates Adipocyte Development and Function. *Diabetes*. 67(March 2017), 554–568. <https://doi.org/10.2337/db17-0318>
- Cooperman, N., 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.
- Corella, D., Ordovás, J. M. (2009). Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circ Cardiovasc Genet*. 2(6): 637–651.
- Corella, D., Coltell, O., Ordovás, J. M. (2016). Genetics and epigenetics of obesity. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. Vol. 82, Special Issue, pp. 129-136.
- Costa Gil, J. E., Spinedi, E. (2017). La tormentosa relación entre las grasas y el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2: actualizado. Parte 2. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 4(4), 184–195. <http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2017.06.002>
- Cropano, C., Santoro, N., Groop, L., Mann, C. D., Cobelli, C., Galderisi, A., Caprio, S. (2017). The rs7903146 variant in the TCF7L2 gene increases the risk of prediabetes / type 2 diabetes in obese adolescents by impairing β -cell function and hepatic insulin sensitivity, *Diabetes Care*, 1–8. <https://doi.org/10.2337/dc17-0290>
- de Melo, S. F., Frigeri, H. R., dos Santos-Weiss, I. C., Réa, R. R., de Souza, E. M., Alberton, D., Gomes de Moraes Rego, F., Picheth, G. (2015). Polymorphisms in FTO and TCF7L2 genes of Euro-Brazilian women with gestational diabetes. *Clinical Biochemistry*, 48(16-17):1064-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.013.
- de Onis, M., Martinez-Costa, C., Nunez, F., Nguéfack-Tsague, G., Montal, A., & Brines, J. (2012). Association between WHO cut-offs for childhood overweight and obesity and cardiometabolic risk. *Public Health Nutrition*, 16(4), 625-630. doi:10.1017/S1368980012004776

- Díez-Gañán, L., Galán Labaca, I., León Domínguez, C.M., Gandarillas Grande, A., Zorrilla Torras, B., Alcaraz Cebrián, F. (2007). Ingesta de alimentos, energía y nutrientes en la población de 5 a 12 años de la Comunidad de Madrid: resultados de la encuesta de nutrición infantil 2001-2002. *Revista Española de Salud Pública*, 81(5), 543-558.
- Ding, W., Xu, L., Zhang, L., Han, Z., Jiang, Q., Wang, Z., Jin, S. (2018). Meta-analysis of association between TCF7L2 polymorphism rs7903146 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Medical Genetics*, 19(38), 1–13. doi: 10.1186/s12881-018-0553-5.
- Doo, M., Kim, Y. (2015). Obesity: interactions of genome and nutrients intake. *Preventive Nutrition Food Science*, 20(1):1-7. doi: 10.3746/pnf.2015.20.1.1
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (2016). Cifras de sobrepeso y obesidad en México- ENSANUT MC 2016. Recuperado de: <https://ensanut.insp.mx/ensanut2016/index.php>
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. (2011) Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. *Pediatrics*. 128(Suppl 5), S213–S256.
- 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
- Gallardo-Blanco, H. L., Villarreal-Perez, J. Z., Cerda-Flores, R. M., Figueroa, A., Sanchez-Domínguez, C. N., Gutierrez-Valverde, J. M., Martínez-Garza, L. E. (2017). Genetic variants in KCNJ11 , TCF7L2 and HNF4A are associated with type 2 diabetes , BMI and dyslipidemia in families of Northeastern Mexico : A pilot study. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13, 523–529. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3990>

- Gupta, V., Vinay, D. G., Rafiq, S., Kranthikumar, M.V., Janipalli, C. S., Giambartolomei, C., Evans, D. M., Mani, K. R., Sandeep, M. N., Taylor, A. E., Kinra, S., Sullivan, R. M., Bowen, L., Timpson, N. J., Smith, G. D., Dudbridge, F., Prabhakaran, D., Ben-Shlomo, Y., Reddy, K. S., Ebrahim, S., Chandak, G. R. (2012) Association analysis of 31 common polymorphisms with type 2 diabetes and its related traits in Indian sib pairs. *Diabetologia*, 55:349–357 doi: 10.1007/s00125-011-2355-6
- Gutiérrez Valverde, J.M., Guevara Valtier, M.C., Enríquez Reyna, M.C., Paz Morales, M.A., Hernández, M. A., Landeros Olvera, E.A. (2017) Estudio en familias: factores ambientales y culturales asociados al sobrepeso y obesidad. *Enfermería Global*, 16(45), 1-19.. <http://dx.doi.org/10.6018/eglobal.16.1.253811>
- Justesen, L., Ribel-Madsen, R., Gillberg, L., Hansen, N., Wulff, A., Grunnet, L., Brøns, C. (2019). TCF7L2 Expression Is Regulated by Cell Differentiation and Overfeeding in Human Adipose Tissue. *Endocrine Research*, 1–7. doi:10.1080/07435800.2019.1573827
- Hoelscher, D. M., Kirk, S., Ritchie, L., Cunningham-Sabo, L. (2013). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Prevention and Treatment of Pediatric Overweight and Obesity. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(10), 1375–1394. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.08.004>
- Iniesta, R., Guinó, E., Moreno, V. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*, 19(4), 333-341. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112005000400011&lng=es&tlng=es.
- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados por entidad federativa, Nuevo León. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2013. Disponible en: encuestas.insp.mx (EESN-NL 2011/2012) http://saludnl.gob.mx/drupal/sites/default/files/encuesta_salud_y_nutricion

.pdf

- Lee, Y. C., Lai, C. Q., Ordovas, J. M., Parnell, L. D. (2011). A database of gene-environment interactions pertaining to blood lipid traits, cardiovascular disease and type 2 diabetes. *J Data Mining Genomics Proteomics*, 1;2(1). doi: 10.4172/2153-0602.1000106
- Livingstone, K. M., Celis-Morales, C., Navas-Carretero, S., San-Cristobal, R., Forster, H., O'Donovan, C. B., Mathers, J. C. (2015). Fat mass- and obesity-associated genotype, dietary intakes and anthropometric measures in european adults: the Food4Me study. *British Journal of Nutrition*, 115(03), 440–448. doi:10.1017/s0007114515004675
- Lo, M. H., Lin, I. C., Lu, P. C., Huang, C. F., Chien, S. J., Hsieh, K. S., & Tain, Y. L. (2018) Evaluation of endothelial dysfunction, endothelial plasma markers, and traditional metabolic parameters in children with adiposity. *Journal of the Formosan Medical Association*. doi: 10.1016/j.jfma.2018.01.007
- López-Alarcón, M., Perichart-Perera, O., Flores-Huerta, S., Inda-Icaza, P., Rodriguez-Cruz, M., Armenta-Alvarez, A., Mayorga-Ochoa, M. (2014). Excessive refined carbohydrates and scarce micronutrients intakes increase inflammatory mediators and insulin resistance in prepubertal and pubertal obese children independently of obesity. *Mediators of inflammation*. 2014, 849031. doi: 10.1155/2014/849031.
- López, P. J. (2013). Contraste de hipótesis. Comparación de más de dos medias independientes mediante pruebas no paramétricas: Prueba de Kruskal-Wallis. *Enfermería del trabajo*, III: 166-171
- Luciano, R., Shashaj, B., Spreghini, M., Del Fattore, A., Rustico, C., Wietrykowska, R., Manco, M. (2017). Percentiles of serum uric acid and cardiometabolic abnormalities in obese Italian children and adolescents. *Italian Journal of Pediatrics*, 43, 3. doi:10.1186/s13052-016-0321-0
- Mattei, J., Qi, Q., Hu, F. B., Sacks, F. M., Qi, L. (2012). TCF7L2 genetic variants modulate the effect of dietary fat intake on changes in body composition during a weight-loss intervention. *The American Journal of*

Clinical Nutrition, 96(5), 1129–1136.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.112.038125>.Am

- Marti, A., Moreno-Aliaga, M. J., Zulet, M. A., Martínez, J. A. (2005). Avances en nutrición molecular: nutrigenómica y/o nutrigenética. *Nutrición Hospitalaria*, 20(3), 157-164. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112005000400001&lng=en&tlng=es.
- Martos-Moreno, G. Á., Gil-Campos, M., Bueno, G., Bahillo, P., Bernal, S., Feliu, A., Grupo, V. (2014). Las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad están ya presentes en los primeros años de vida: estudio colaborativo español. *Nutrición Hospitalaria*, 30(4), 787–793. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.30.4.7661>
- Nasreddine, L., Akika, R., Mailhac, A., Tamim, H., Zgheib, N. (2019). The interaction between genetic polymorphisms in FTO and TCF7L2 genes and dietary intake with regard to body mass and composition: an exploratory study. *Journal of Personalized Medicine*, 9(1), 11. doi:10.3390/jpm9010011
- NCBI: National Center of Biotechnology Information. (2019). TCF7L2 transcription factor 7 like 2 [Homo sapiens (human)]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6934>
- NIH U.S. National Library of Medicine. (2019) TCF7L2 gene. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TCF7L2>
- Norma Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012, "Servicios básicos de salud., promoción y educación para la salud en materia alimentaria".
- Organización Mundial de la Salud (OMS), World Obesity Organization. (2017). Taking Action on Childhood Obesity, 1–8. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274792/WHO-NMH-PND-ECHO-18.1-eng.pdf?ua=1>
- Onis, M. D., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 85, 660–667.

doi:10.2471/BLT.07.043497

- Ordovás Muñoz, J. M. (2013). Predictors of obesity: the "power" of the omics. *Nutrición Hospitalaria*, 28(Supl. 5), 63-72. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013001100007&lng=es&tlng=en
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2016). Datos y cifras. Obesidad y sobrepeso. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Orozco, L., Martínez Hernández, A. G., Barajas Olmos, F. M. (2014). Genómica de las enfermedades metabólicas. *Revista Digital Universitaria UNAM*, 15 (6), 1–15 Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.15/num6/art44/index.html> ISSN: 1607-6079
- Ortega-Cortés, R., Hurtado-López, E. F., López-Beltrán, A. L., Trujillo-Trujillo, X. A. R., Tlacuilo-Parra, J. A., Colunga-Rodríguez, C. (2014). Caracterización de niños obesos con y sin diagnóstico de síndrome metabólico en un hospital pediátrico. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 52(Supl1), S48-S56.
- Ouhaibi-Djellouli, H., Mediene-Benchekor, S., Lardjam-Hetraf, S. A., Hamani-Medjaoui, I., Meroufel, D. N., Boulenouar, H., Meirhaeghe, A. (2014). The TCF7L2 rs7903146 polymorphism, dietary intakes and type 2 diabetes risk in an algerian population. *BMC Genetics*, 15(1). doi:10.1186/s12863-014-0134-3
- Peralta-Romero, J. J., Gómez-Zamudio, J. H., Estrada-Velasco, B., Karam-Araujo, R., Cruz-López, M. (2014). Genética de la obesidad infantil. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 52 (1), 578–587.
- Phillips, C. M. (2013). Nutrigenetics and metabolic disease: Current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients*, 5(1), 32–57. <https://doi.org/10.3390/nu5010032>
- Porca Fernández, C., Tejera Pérez, C., Bellido Castañeda, V., García Almeida, J. M., Bellido Guerrero, D. (2016). Nuevo enfoque en la

valoración de la ingesta dietética. *Nutrición Clínica En Medicina*, X(2), 95–107. <https://doi.org/10.7400/NCM.2016.10.2.5040>

- Qi, L., Liang, J. (2010). Interactions between genetic factors that predict diabetes and dietary factors that ultimately impact on risk of diabetes. *Current opinion in lipidology*, 21(1):31-37. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283346cb6
- Razquin, C., Marti, A., Martinez, J. A. (2011). Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPAR γ . Approaches for personalized nutrition. *Molecular Nutrition Food Research*, 55(1):136-149. doi: 10.1002/mnfr.201000445
- Reinehr, T., Friedel, S., Mueller, T. D., Toschke, A. M., Hebebrand, J., & Hinney, A. (2008). Evidence for an influence of TCF7L2 polymorphism rs7903146 on insulin resistance and sensitivity indices in overweight children and adolescents during a lifestyle intervention. *International Journal of Obesity*, 32, 1521–1524. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.146>
- Rivas-Ruiz, R., Moreno-Palacios, J., Talavera, J. O. (2013). Diferencia de medianas con la U de Mann-Whitney. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*; 51(4): 414-9
- Romero-Velarde, E., Vásquez-Garibay, E. M., Álvarez-Román, Y. A., Fonseca-Reyes, S., Casillas Toral, E., Troyo Sanromán, R. (2013). Circunferencia de cintura y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con obesidad. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 20(5), 358-363.
- Roth, C. L., Hinney, A., Reinehr, T., Schreiner, F., Nguyen, T. T., Müller, T., Hebebrand, J. (2008). TCF7L2 polymorphism rs7903146 and predisposition for type 2 diabetes mellitus in obese children. *Hormone and Metabolic Research*, 40(10), 713–717. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1078720>
- Saldaña Falcón, L. B. (2016). Asociación de marcadores genéticos, clínico-metabólicos y dietéticos en escolares con obesidad en el estado de Nuevo León (Tesis de maestría). Facultad de Salud Pública y Nutrición.

Universidad Autónoma de Nuevo León.

- Scott, R. A., Lagou, V., Welch, R. P., Wheeler, E., Montasser, M. E., Luan, J., Mägi, R., Strawbridge, R. J., Rehnberg, E., Gustafsson, S., Kanoni, S., Rasmussen-Torvik, L. J., Yengo, L., Lecoeur, C., Shungin, D., Sanna, S., Sidore, C., Johnson, P. C., Jukema, J. W., Johnson, T., Mahajan, A., Verweij, N., Thorleifsson, G., Hottenga, J. J., Shah, S., Smith, A. V., Sennblad, B., Gieger, C., Salo, P., Perola, M. (2012) Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. *Nature Genetics*, 44:991–1005. <https://doi.org/10.1038/ng.2385>
- Tietz, N.(1995) *Clinical Guide to Laboratory Test*, edited by W.B. Saunders Company, third edition, USA.
- Then, C., Wahl, S., Kirchhofer, A., Grallert, H., Krug, S., Römisch-Margl, W., Prehn, C. (2013). Plasma Metabolomics Reveal Alterations of Sphingo- and Glycerophospholipid Levels in Non-Diabetic Carriers of the Transcription Factor 7-Like 2 Polymorphism, 8(10), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078430>
- UCSF: University of California San Francisco (2012). Medical tests: VLDL. Benioff Children's Hospital, San Francisco. Recuperado de: <https://www.ucsfbenioffchildrens.org/tests/003494.html>
- UNICEF (2017). Informe Anual México 2017, 1–61. Disponible en: <https://www.unicef.org.mx/Informe2017/Informe-Anual-2017.pdf>
- Warodomwicht, D., Arnett, D. K., Kabagambe, E. K., Tsai, M.Y., Hixson, J. E., Straka, R. J., Province, M., An, P., Lai, C. Q., Borecki, I., Ordovas, J. M. (2009). Polyunsaturated fatty acids modulate the effect of TCF7L2 gene variants on postprandial lipemia. *The Journal of Nutrition*, 139(3): 439-446. doi: 10.3945/jn.108.096461
- Zerbino, D., Achuthan, P., Akanni, W., Ridwan, M., Barrell, D., Bhai, J., ... Flicek, P. (2019). Ensembl 2019. *Nucleic Acids Research*. 46(1), 754-761. doi:10.1093/nar/gkx1098.