



**Centro de Investigación en
Alimentación y Desarrollo, A.C.**

**PRESENCIA DEL SNP RS8050136 DE *FTO*
EN POBLACIÓN SONORENSE Y SU RELACIÓN CON
LA OBESIDAD, LA DIETA, LA CONDICIÓN
METABÓLICA Y LA ACTIVIDAD FÍSICA.**

Por:

PABLO ALEJANDRO RENDÓN DELCID

TESIS APROBADA POR LA

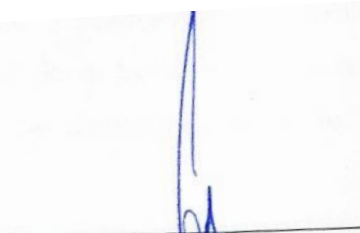
COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito para obtener el grado de


MAESTRÍA EN CIENCIAS

APROBACIÓN

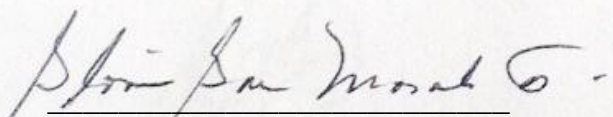
Los miembros de comité designado para la revisión de la tesis de Pablo Alejandro Rendón Delcid, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestra en Ciencias.



Dr. Humberto Astiazarán García
Director de Tesis



Dr. Iván Anduro Corona
Asesor



M.C. Gloria Guadalupe Morales Figueroa
Asesor




Dra. Carmen Arminda Contreras Vergara
Asesor

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director de tesis.



Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo otorgada durante el periodo que realicé mis estudios de postgrado.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. (CIAD) por abrirme las puertas y permitirme concluir mis estudios en el programa de Maestría en Ciencias.

A los participantes del estudio. Gracias por su tiempo y confianza.

A mi familia por haber estado siempre dispuestos a apoyarme en lo que necesite; por sus consejos y por su cariño.

Al Dr. Humberto Astiazarán por abrirme las puertas de su laboratorio y brindarme el gran honor de haber formado parte del equipo de patología experimental, por segunda vez. Así también, por sus palabras de aliento que me motivaron durante el proyecto y me siguen motivando a seguir en este camino. Gracias por la confianza y el apoyo.

Al Dr. Iván Anduro Corona por compartir sus conocimientos, tiempo y consejos; espero haberlos aprovechado al máximo. Muchísimas gracias por la gran disposición, amabilidad y sobre todo por la paciencia que se requiere para enseñarle a un nutriólogo a trabajar como químico y como biólogo molecular, entre otras profesiones. Gracias por haber sembrado en mí una nueva perspectiva sobre el abordaje de la biología molecular, la genética y la ética.

A los miembros del comité: Dra. Carmen Contreras y M.C. Gloria Guadalupe Morales. Gracias por sus aportaciones con este trabajo, lo enriquecieron muchísimo. También, gracias por la gran accesibilidad y amabilidad que mostraron conmigo.

A la QB. Bertha Isabel Pacheco Moreno por su apoyo en toma de muestra y determinación de una parte fundamental de este proyecto. Además, gracias por la disposición y facilidad en el apoyo y enseñanzas en el trabajo técnico del laboratorio.

A los M. C. Alma Contreras y José Ponce por su ayuda en la estandarización y apoyo en las técnicas de medición.

Dra. Marisela Rivera por su apoyo en técnicas de biología molecular.

Al Dr. Carlos Velázquez y miembros del laboratorio de investigación del cáncer de la Universidad de Sonora, Alejandra y Ana, por habernos facilitado sus instalaciones para recibir voluntarios que no fue posible trasladarlos al CIAD. Así mismo, al laboratorio de nutrición de la Unison.

En un principio, fue de gran apoyo la presencia de mis compañeros del laboratorio de Patología Experimental hasta que la mayoría terminó sus quehaceres científicos. Gracias por su compañía y asesoría durante el instante eterno de mi estancia en el CIAD a mis compañeros y amigos M. C. Esmeralda Urías, M. en C. Orlando Tortoledo Ortiz, cDra. Gemma Iñigo, cDra. Roció León, M. en C. Hiram Bracamonte y L.N.H. Julio Rivas Meza.

A mis amigos de maestría que fueron de la mano conmigo en nuestro período académico y compartimos grandes emociones: a los recién maestros en ciencias Agustín Cota, Mildren Porchas, Kazandra Zazueta, Amanda Ayala, Ámbar Fregoso y Q.B. Pablo Martínez. Así como a los causantes de las grandes emociones y de quien aprendí de sobremanera: Dra. Silvia Moya, Dra. Gloria Yépiz y Dra. Ana María Calderón.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a la M. C. Mariela Paz Cassini, por su apoyo logístico en el muestreo. También, fue una gran compañera asesorando, guiando, revisando y aguantando mis ánimos en esta montaña rusa de emociones. No existen palabras para agradecer su gran apoyo multidisciplinario; gracias por mantenerme lejos de la depresión.

DEDICATORIA

*A mi gran familia de sangre y de cariño,
los que siguen y a los que he dejado atrás;
por ustedes*

CONTENIDO

LISTADO DE FIGURAS	x
LISTADO DE TABLAS	xi
RESUMEN	xii
ABSTRACT	xiii
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	2
La Obesidad	2
Definición y Características	2
Prevalencia Mundial y Problema Económico	3
Prevalencia Nacional y Regional	4
Origen de la Obesidad	5
Bases Génicas de la Obesidad	5
Genes Candidatos	6
Gen Asociado a Masa Grasa y Obesidad <i>FTO</i>	9
Función	10
Regulación	10
<i>FTO</i> y Obesidad	12
Variantes de Riesgo	13
<i>FTO</i> y Alimentación	14
<i>FTO</i> y Actividad Física	14
HIPÓTESIS	16
OBJETIVO	17
Objetivos Específicos	17

CONTENIDO (CONTINUACIÓN)

SUJETOS Y MÉTODOS	18
Sujetos	18
Criterios de Inclusión.....	18
Criterios de Exclusión.....	18
Evaluación del Estado de Nutrición	19
Antropometría.....	19
IMC.....	20
Composición Corporal	20
Evaluación Dietaria	20
Evaluación de la Actividad Física	21
Determinación de Biomarcadores	21
Diseño de Iniciadores Para PCR	22
Aislamiento del ADN.....	22
Amplificación del Producto de Interés	22
Integridad.....	23
Purificación y Secuenciación	23
Análisis Estadístico.....	24
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
Antropometría y Composición Corporal.....	25
Dietarios	27
Química Sanguínea.....	30
Actividad Física	31
Obtención, Purificación e Integridad del ADN.....	40

CONTENIDO (CONTINUACIÓN)

Amplificación del Fragmento del Gen <i>FTO</i> con el SNP rs8050136	42
Análisis de Secuenciación	43
Asociación del SNP rs8050136 con las Variables Antropométricas, de Composición Corporal, Actividad física, Dieta y la Marcadores Bioquímicos	46
CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFÍA	55

LISTADO DE FIGURAS

Figura		Página
1	Actividad física realizada a la semana por sexo	33
2	Distribución de la actividad física por sexo	34
3	Integridad del ADN extraído por salting out	41
4	Amplificación de <i>FTO</i> con el SNP rs8050136	42
5	Cromatograma de la secuencia con la variante C homocigota del SNP rs8050136	45
6	Cromatograma de la secuencia con la variante homocigota CA del SNP rs8050136	45
7	Comparación de variables antropométricas, de composición corporal y de actividad física por genotipo del SNP rs8050136.	47
8	Proporción de casos en los niveles de actividad física por genotipo.	49
9	Ingesta energética promedio por genotipo	51
10	Componentes que componen la dieta en su distribución porcentual por variante genética	51
11	Valores de la química sanguínea por genotipo	53

LISTADO DE TABLAS

Tabla		Página
1	Descripción de nuestra muestra en cuanto la edad, antropometría y composición corporal	26
2	Consumo promedio de componentes dietarios de interés, así como distribución de macronutrientes con respecto a la energía total.	28
3	Química sanguínea de los participantes por sexo	30
4	Efecto de la actividad física en la composición corporal y antropometría	36
5	Efecto de la actividad física sobre la condición metabólica de hombres y mujeres.	37
6	Características de la dieta por sexo. Sedentarios vs activos	39
7	Concentración y pureza del ADN obtenido	40
8	Frecuencia y distribución genotípica del SNP rs8050136.	46

RESUMEN

La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública y se le han atribuido más de 3 millones de muertes en el año 2014 (WHO, 2015). El estudio genético de la obesidad ofrece una explicación sobre la interacción de los factores de riesgo asociados y su alta prevalencia. **Objetivo:** Buscar la presencia del SNP rs8050136 de *FTO* y explorar su posible relación con la obesidad, la dieta, la condición metabólica y la actividad física en población sonoreense. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio de tipo transversal y analítico. Se contó con la participación de 51 adultos jóvenes y se les realizó antropometría (IMC) y composición corporal (Bioimpedancia eléctrica); se estimó ingesta dietaria (recordatorios de 24 horas) y actividad física (IPAQ); se determinó la condición metabólica (glucosa en ayuno y perfil lipídico) y se realizó la amplificación y secuenciación de un fragmento de *FTO* incluyendo al SNP rs8050136. **Resultados:** La variante de riesgo A se encontró en el estado heterocigoto en 33.33 % de los sujetos y sus portadores tuvieron mayor peso corporal (71.97 ± 11.07 vs 60.66 ± 8.39 kg, $p=0.015$), mayor IMC (25.57 ± 3.09 vs. 22.65 ± 2.30 , kg/m², $p=0.021$), mayor consumo energético (2684.94 ± 689.01 vs 1828.72 ± 343.06 kcal, $p=0.004$) y menor actividad física (130.07 ± 153.03 vs 188.91 ± 108.72 minutos por semana de AFMV, $p=0.083$). Así mismo, los sujetos con el genotipo de riesgo mostraron mayores niveles de glucosa en ayuno (89.66 ± 4.48 vs 84.71 ± 5.45 mg/dL, $p=0.036$) y tendencia en mayores niveles de triglicéridos (82.85 ± 33.23 vs 63.91 ± 31.49 mg/dL, $p=0.093$) y colesterol LDL (123.42 ± 38.97 vs 114.54 ± 38.41 mg/dL, $p=0.084$) y menor colesterol HDL (43.39 ± 9.12 vs 49.89 ± 8.39 mg/dL, $p=0.082$). **Conclusión:** El SNP rs8050136 de *FTO* se encuentra en población sonoreense y es un factor de riesgo inherente a la obesidad a través de un mayor IMC e ingesta energética, menores niveles de actividad física y riesgo para el desarrollo de problemas metabólicos.

Palabras claves: Obesidad, IMC, *FTO*, *snp* rs8050136.

ABSTRACT

Obesity is one of the most important public health problems nowadays and it was attributed more than 3 million deaths in 2014 (WHO, 2015). Genetics explains the interaction between obesity and his risk factors. This is a transversal-analitic study and we aimed to explore the *FTO* SNP rs8050136 and its posible relation with obesity, diet, metabolic condition and physical activity in Sonora citizens. We included 51 young adults and was applied anthropometry (BMI), body composition (BIA); diet (24 h recall) and physical activity (IPAQ) were stimated and blood samples were taken (Fasting plasma glucose, triglycerides, cholesterol, LDL and HDL cholesterol), we amplified and sequenced one *FTO* fragment including the rs8050136 SNP. Risk variant A was found in heterocigote in 33.33 % of the subjects and the risk carriers had more risk to obesity through body weight (71.97 ± 11.07 vs 60.66 ± 8.39 kg, $p=0.015$), BMI (25.57 ± 3.09 vs. 22.65 ± 2.30 kg/m², $p=0.021$), energetic intake (2684.94 ± 689.01 vs 1828.72 ± 343.06 kcal, $p=0.004$) and less physical activity level (130.07 ± 153.03 vs 188.91 ± 108.72 min/week MVFA, $p=0.083$). Also, we found interaction whit metabolic condition: carriers of risk genotype shown greater fasting plasma glucose levels (89.66 ± 4.48 vs 84.71 ± 5.45 mg/dL, $p=0.036$) and trend toward greater triglycerides levels (82.85 ± 33.23 vs 63.91 ± 31.49 mg/dL, $p=0.093$), LDL cholesterol (123.42 ± 38.97 vs 114.54 ± 38.41 mg/dL, $p=0.084$) y lower HDL cholesterol levels (43.39 ± 9.12 vs 49.89 ± 8.39 mg/dL, $p=0.082$). Hence, we conclude *FTO* SNP rs8050136 is among Sonora citizens and is a risk factor to obesity through higher BMI and caloric intake, lower physical activity and higher risk to metabolic disorders.

Key words: obesity, BMI, *FTO*, SNP rs8050136.

INTRODUCCIÓN

Actualmente existe un gran problema de salud pública que en el 2014 causó más de 3 millones de muertes en el mundo: la obesidad. La obesidad es una enfermedad conocida como la epidemia del siglo XXI y es la quinta causa de mortalidad mundial, junto con el sobrepeso (WHO, 2015). Debido a ello, se le ha considerado como uno de los principales problemas de salud pública.

La obesidad se caracteriza por tener un origen complejo y multifactorial y es el principal factor de riesgo de múltiples enfermedades orgánicas y sistémicas. Su desarrollo se debe a la interacción de factores ambientales, sociales, psicológicos, metabólicos y genéticos (Casanueva *et al.*, 2008). En cuanto al factor genético, se ha estimado que puede contribuir hasta en un 90% de la variación del índice de masa corporal (IMC) (Fawcett y Barroso, 2010) y uno de los principales actores es el gen asociado a masa grasa y obesidad (*FTO*); se ha demostrado que cada alelo de riesgo puede ocasionar hasta un aumento en 2 unidades del IMC manifestándose en el aumento del tejido adiposo (Demerath *et al.*, 2011).

Tanto a nivel nacional como regional la prevalencia de sobrepeso y obesidad es elevada; los estudios nutricionales determinan que 7 de cada 10 sujetos presentan sobrepeso y obesidad (Gutierrez- *et al.*, 2013). Por ello, nos planteamos el objetivo de explorar la presencia del SNP rs8050136 de *FTO* y su posible relación con la obesidad, la dieta, la condición metabólica y la actividad física en población sonoreense.

A la fecha, los estudios en nuestra población que demuestren la presencia de factores genéticos de riesgo para la obesidad, así como su interacción con componentes del estilo de vida y metabolismo son escasos. Por lo tanto, el estudio de los factores genéticos que potencialmente se encuentran presentes en nuestra población, permitirá una explicación a la alta prevalencia de la enfermedad, aportando piezas faltantes sobre la etiología y comportamiento de la obesidad. Así, en un futuro, se podrían diseñar mejores estrategias de prevención y terapéuticas, mejorar la calidad de vida de las personas y reducir los altos costos económicos que produce el tratamiento de las enfermedades asociadas al sobrepeso y a la obesidad.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La Obesidad

Recientemente, una de las enfermedades que se ha convertido en el centro de investigación por su alta prevalencia y morbilidad es la obesidad. Debido al efecto deletéreo que la obesidad produce en la salud tanto a los países desarrollados, como aquellos en vías de desarrollo, se considera como una de las enfermedades más importantes; se dice que es la epidemia del siglo XXI (Zabena *et al.*, 2009).

Definición y Características

La obesidad es una enfermedad caracterizada por un aumento del peso y la grasa corporal generada por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético (Jung y Choi, 2014). Según la OMS, es una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (WHO, 2014). No obstante, esta enfermedad no es problema de salud grave *per se*, sino una bomba de tiempo que aumenta considerablemente el riesgo para el desarrollo de otras enfermedades orgánicas y sistémicas como diabetes tipo 2, dislipidemias, hipertensión, síndrome metabólico y algunos tipos de cáncer (Jung y Choi, *op. cit.*).

Para la clasificación de la obesidad existen referencias ampliamente utilizadas (WHO, 2015 y Cole *et al.*, 2000). Si bien, una de las características de la obesidad es el aumento de la grasa corporal, la relación que tiene con la talla es estrecha. Es por ello que se utiliza el índice de masa corporal (IMC) para su clasificación.

El cociente del peso (kg) sobre la talla elevada al cuadrado (m^2) tiene los siguientes puntos de corte: un valor igual o mayor a 25 y 30 kg / m^2 corresponden para sobrepeso y obesidad, respectivamente.

Otra característica de la obesidad es su distribución somática, clasificándose en obesidad androide y ginecoide. En el primer caso, se muestra una acumulación de grasa en la región abdominal propia del sexo masculino y, en el segundo caso, la grasa se acumula principalmente en las caderas y parte superior de las piernas y es propio del sexo femenino. Esta acumulación adiposa aumenta el riesgo de problemas cardiovasculares y metabólicos, como mayor resistencia a la insulina o problemas circulatorios (Casanueva *et al.*, 2008).

Prevalencia Mundial y Problema Económico

En los últimos 30 años, la obesidad ha doblado su prevalencia mundial de manera importante: para el año 2014, las cifras fueron de 600 millones de adultos (WHO, 2015). Esta pandemia se distribuye por el mundo predominando en regiones de Europa, África, Asia, Medio Oriente y América, en donde por lo menos 1 de cada 10 personas tienen un IMC elevado; los países más afectados se encuentran en América y Europa, pues la obesidad se presenta en 1 de cada 3 sujetos (OECD, 2011).

Este problema de salud pública es también un problema de carácter económico. En el año 2014, el Instituto Global de McKinsey reportó que las atenciones directas e indirectas de la obesidad, como hipertensión arterial, infartos, diabetes mellitus y algunos tipos de cáncer, tienen un costo de 2 trillones de dólares al año, el 2.8 % del producto interno bruto mundial (Dobbs *et al.*, 2014). Esta es otra razón importante para la prevención y atención de la obesidad mundial así como nacional. En México, el impacto económico de la obesidad es importante; se estima que se destinan mil millones de dólares para tratamientos y cuidados (OECD, 2014). Además, debido a la tendencia creciente de la obesidad a través

de los años, se ha estimado que la obesidad costará 1.2 billones de dólares para el año 2030 (Rtveladze *et al.*, 2013).

Prevalencia Nacional y Regional

En México, la prevalencia de sobrepeso y obesidades es elevada. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) presentó en su último reporte que 7 de cada 10 adultos tenía un peso elevado para el año 2012 (Gutiérrez *et al.*, 2012). De acuerdo con la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OECD, por sus siglas en inglés), México se encuentra como el segundo país con mayor número de personas con obesidad, a nivel mundial, después de los Estados Unidos (OECD, 2014). Además, los casos de obesidad son cada vez mayores tanto en México como en el mundo; las proyecciones han estimado que uno de cada 2 habitantes tendrá obesidad para el año 2030 de no tomar medidas preventivas (Rtveladze *et al.*, 2013).

Existe diferencia en la prevalencia de obesidad en diferentes regiones de México y Sonora figura como uno de los estados más afectados. La última ENSANUT señala que el 36.1 % y 37.6 % de los adultos tienen un IMC mayor a 30 y 25 kg / m², respectivamente; es decir 7 de cada 10 personas tienen, al menos, sobrepeso. Además, se observa un riesgo mayor en las mujeres ya que presentan mayores cifras de obesidad en comparación con los hombres. El patrón es similar en cuanto a la zona rural y urbana. Una explicación sobre la elevada proporción en el estado se explica por la situación geográfica. Se ha reportado que en las regiones fronterizas con los Estados Unidos se adoptan costumbres pudiendo ser un factor importante para el desarrollo de la obesidad. Sonora y Baja California como ejemplos de estados fronterizos tienen más altas prevalencias de sobrepeso y obesidad que otros estados de nuestro país (Menchaca y Zanana., 2006).

Origen de la Obesidad

La causalidad de la obesidad cuenta con múltiples estudios, desde los factores ambientales, sociales, culturales, genéticos, entre otros (Casanueva *et al.*, 2008). Gracias a ello, se ha elucidado cómo algunos factores interactúan para su desarrollo.

Los factores de riesgo para la obesidad pueden categorizarse en modificables y no modificables. Dentro de los primeros, se encuentra el estilo de vida, como la alimentación y la actividad física; el sexo, la edad y la genética corresponden a los no modificables (Casanueva *et al.*, 2008). En estos últimos, los factores genéticos han sido un blanco novedoso para la explicación de la obesidad y se han encontrado componentes importantes para la explicación de su etiología génica (Rankinen *et al.*, 2010). Ahora, es importante identificar qué marcadores genéticos existen y cómo se comportan con los factores externos. Así, la integración de esta información podrá proveer una explicación acertada sobre el origen de la obesidad.

Bases Génicas de la Obesidad

La genética cumple un rol importante en la regulación energética. Algunos estudios han encontrado que la composición genética en gemelos monocigóticos puede aportar desde un 40 % hasta un 70 % de la variabilidad del IMC (Locke *et al.*, 2015); padres con un alto IMC, confieren un riesgo mayor a sus hijos de tener obesidad (Stunkard *et al.*, 1990). Se ha discutido que esta característica tiene un origen evolutivo y se dice que surgió debido a los cambios que nuestro organismo sufrió a través del tiempo, en donde tras largos períodos de hambruna, el genotipo que favoreció a un aumento en las reservas energéticas predominó y logró transmitir su composición genética (Neel, 1962).

Los estudios enfocados a esclarecer los patrones heredables asociados al desarrollo de enfermedades son cada vez mayores y más prometedores (Basile *et al.*, 2014). Algunos de los proyectos que intentan descifrar estos patrones, son los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS, por sus siglas en inglés) (Fall y Ingelsson, 2014), HERITAGE (Stütz *et al.*, 2009) y el proyecto HapMap. Estos surgieron hace poco más de una década y gracias a ellos se ha logrado identificar variantes genéticas, frecuencia y asociación con importantes enfermedades.

La variabilidad genética puede comprometer al individuo a desarrollar diversas condiciones patológicas en un ambiente determinado. Se ha demostrado que algunas mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN) tienen efecto en la ingestión calórica, en el gasto energético y en la regulación energética (Huang *et al.*, 2014; Cecil *et al.*, 2008; Bauer *et al.*, 2009; Bray, 1997) pudiendo ocasionar cambios metabólicos como resistencia a la insulina o leptina. Estos efectos pudieron ser benéficos en nuestros antepasados debido a los períodos de hambruna que coexistían, pero son de riesgo en la actualidad en donde existe abundancia de alimentos (Fan *et al.*, 2015; Luis *et al.*, 2015).

Cuando se realiza un acercamiento sobre marcadores genéticos de la obesidad se habla de candidatos y es importante su identificación y estudio para explicar el mecanismo fisiológico. Sin embargo, su estudio es un gran reto, ya que es necesaria la integración de información suficiente para poder realizar interpretaciones válidas.

Genes Candidatos

Tener variantes genéticas que predispongan a una ganancia de peso es una señal de alerta en un ambiente de abundancia. Belsky *et al.* (2012), monitorearon a 1037 miembros del Estudio Multidisciplinario de Salud y Desarrollo de Nueva Zelanda durante 4 décadas. Así, aquellos individuos con mayor predisposición

genética, presentaron obesidad crónica en mayor proporción en la adultez y un crecimiento acelerado en los primeros años de vida en comparación con los que no presentaban el riesgo genético. Conocer esta información en etapas tempranas, podría ayudar a los sujetos predispuestos genéticamente con estrategias eficaces de prevención en etapas tempranas.

Cuando la genética es un factor importante en el desarrollo de la obesidad se habla de dos casos: En el primero, existe la alteración de un solo gen (monogénica) y, en el segundo, se involucran múltiples componentes del ADN que ocasionan un efecto aditivo a la enfermedad (poligénica). El común denominador es un desequilibrio en la ingesta y en el gasto energético, siendo la composición corporal como primer nivel afectado y el más visible. Cuando el problema ha sido constante y se ha agravado, aparecen desordenes metabólicos (Farooqi y O'Rahilly, 2007).

Dentro de la obesidad monogénica, se ha encontrado la participación de diversos genes. Algunos de ellos son el gen que codifica para los receptores 4 de melanocortina (*MC4R*), el gen de la pro-opiomelanocortina (*POMC*), el gen para hormona estimulante de los melanocitos alfa (α -*MSH*) y el gen para leptina (*LEP*) y cualquier alteración en estos genes puede afectar el control de la ingesta energética y condicionará a un fenotipo obeso con una gran probabilidad (Hinney *et al.*, 2010). Sin embargo, este tipo de obesidad tiene poca prevalencia en humanos (5% de la obesidad mórbida se explica por este tipo) pero en su mayoría, la complejidad de la obesidad genética se debe a la interacción múltiple de componentes moleculares (Canizales-Quinteros, 2008).

En el otro escenario, se encuentra la obesidad poligénica. Esta, se presenta cuando hay un efecto aditivo de varios componentes moleculares que, finalmente, contribuyen de manera importante a la enfermedad. Cada variante genética puede predisponer a un aumento en la masa corporal, a un menor gasto energético o a una mayor ingestión energética (Hinney *et al.*, 2010). Dentro de esta forma de obesidad, se han encontrado alrededor de 600 genes, marcadores,

mutaciones y regiones cromosómicas participantes en el desarrollo de la enfermedad (Lama, 2006).

En un reciente estudio sobre la contribución genética del IMC se encontraron 97 genes, 57 considerados novedosos (Locke *et al.*, 2015). En la asociación realizada por Locke *et al.* (*Op. cit.*), se estimó que las variantes encontradas aportan cerca del 3 % de la variación del IMC, mientras que en otros estudios se ha encontrado más del 20 % de la variación. Algunos de los genes involucrados son *ELAVL4*, *GRID1*, *CADM2*, *NRXN3* y *SCG3*. Estos genes están inmersos en procesos del sistema nervioso central, comunicación celular y adhesión celular. Otros genes importantes para la regulación metabólica en cuanto a los lípidos e hidratos de carbonos son: *TCF7L2*, *GIPR*, *IRS1*, *FOXO3*, *ASB4*, *RPTOR*, *NPC1*, *CREB1*, *FAM57B*, *APOBR* y *HSD17B12*.

Los genes anteriormente mencionados aportan un pequeño pero importante efecto en el desarrollo de la obesidad. Sin embargo, el estudio de algunos genes es más extenso y conocemos un poco más sobre su función cómo el caso de la leptina. La leptina es la encargada de la regulación de la saciedad, una alteración genética puede generar una hiperfagia descontrolada y una ganancia de peso por consecuencia (González *et al.*, 2012). En otros casos, se ha estudiado el efecto de algunos componentes nutricionales (Luis *et al.*, 2015) y la actividad física (Vimalaswaran, 2009) sobre *FTO*, uno de los genes en los que se ha centrado la investigación sobre la obesidad poligénica. Sin embargo, a la fecha, no se ha encontrado un mecanismo claro por el que un genotipo de riesgo en este gen, provoque un riesgo mayor para presentar obesidad.

Gen Asociado a Masa Grasa y Obesidad *FTO*

En el año de 1999 se descubrió a *FTO* tras su eliminación en una secuencia del material genético en un modelo murino y, debido al fenotipo que presentó, a este modelo se le llamo “pies unidos”; además, presentó algunos trastornos de crecimiento y malformaciones en el sistema nervioso central (Yeo y O’Rahilly, 2012). En lo que respecta a su asociación con la obesidad, surgió en el año 2007, cuando se identificaron algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en humanos y múltiples estudios posteriores lo consideraron como un gen importante para la explicación de obesidad poligénica debido a su efecto en el aumento del IMC (Frayling *et al.*, 2007).

El gen *FTO* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 16 (q12.2), consta de 417,979 pares de bases (pb) y su transcrito consta de 9 exones (Stratigopoulos *et al.*, 2008). En su primer intrón se han identificado varios SNPs asociados fuertemente a la obesidad en distintas poblaciones, así como relación entre las variantes y particulares preferencias alimentarias, regulación del apetito y señales hormonales (Sitek *et al.*, 2014).

Los estudios preliminares identificaron a *FTO* como un determinante de riesgo a la obesidad a través de la búsqueda de genes asociados a la diabetes tipo 2 (Basile *et al.*, 2014). La investigación se ha centrado en este gen para comprender el mecanismo fisiológico en el que se involucra con el fin de diseñar mejores estrategias terapéuticas y de intervención. Los mejores acercamientos en esta premisa es la participación de *FTO* en la regulación de la ingesta a través del hambre-saciedad (Zermeño-Rivera *et al.*, 2014; Huang, *et al.*, 2014; Abbas *et al.* 2013).

Función

En el año 2007, Gerken *et al.* realizaron el primer acercamiento sobre la participación de *FTO* en la reparación del ADN. Éste, codifica para una demetilasa de ácidos nucleicos dependiente de 2-oxoglutarato (2OG) y hierro: es encargado de la maduración de ácido ribonucleico (ARN), reparación del ADN y participa en el metabolismo de ácidos grasos. Además, se han identificado a 1-metiladenina y 3-metilcitosina como sus principales sustratos cuando estos se encuentran en material genético de cadena sencilla.

La epigenética ha ampliado el estudio de *FTO* debido a su característica de demetilasa de ácidos nucleicos. Estudios recientes han mostrado que estas modificaciones, como metilación en la cola de poliadeninas y poliguaninas del ARNm, son procesos necesarios para la maduración de algunos transcritos (Liu *et al.*, 2015), además, estas marcas epigenéticas pueden ser en bases distintas, como metilación en citosinas, adeninas, etc. El procesamiento de los ARNm que son metilados en adenina, lo realizan solo dos proteínas conocidas: *FTO* y *ALKBH5* (Liu y Jia, 2014).

Regulación

Uno de los mecanismos por los que la expresión *FTO* es regulada a través de sus elementos de respuesta. Estas secuencias cortas del ADN son reconocidas por los factores de transcripción, moléculas de origen proteico que al unirse permiten la expresión o represión génica (Lewin, 2008). Algunos de los factores de transcripción con un potencial rol regulador de *FTO* son: PPAR- γ 1 y 2, C/EBP β , CREB, SREBP-1a, STAT1, CUTL1 entre otros. (Weizmann Institute of Science, 2013). Sin embargo, solo unos pocos han sido estudiados *in vivo*.

La leptina y la ingesta calórica son otros factores asociados a la expresión de *FTO*. Wang *et al.* (2011), reportaron que los valores elevados de leptina en

sangre así como una restricción en la ingesta calórica en modelos experimentales promueven una disminución en la expresión de *FTO* a nivel encefálico. Este mecanismo sucede a través del factor de transcripción STAT3, actuando este como represor de *FTO*. A diferencia de la masa encefálica, una restricción energética no modificó los niveles de expresión de *FTO* en tejido graso, muscular y hepático. Por su parte, Gan *et al.* (2013), encontraron que la leptina tiene asociación directa con *FTO* mediante mecanismos que involucran a los factores de transcripción JAK/STAT3 en tejido cardiovascular y participa en la hipertrofia de este tejido. Con estos estudios, se señala una relación estrecha entre leptina y *FTO*, pues estos componentes están muy ligados a la obesidad y han demostrado ser elementos claves de regulación.

Los análisis *in silico* como análisis preliminar han sido una herramienta de ayuda para obtener información sobre la regulación de *FTO*. Por ejemplo, con la utilización de estas herramientas Guo *et al.* (2012) demostraron que Foxa2 regula negativamente a *FTO*. Por su parte, Ren *et al.* (2014), encontraron que el factor de transcripción C/EBP α , involucrado en la adipogénesis, favorece la expresión de *FTO* tras su unión en una región poco distante a su promotor. Estos descubrimientos se han realizado a través de estudios *in vitro*, donde la mutación de los elementos de respuesta de *FTO* evidencia la unión a los factores de transcripción a través de un gen reportero.

Los estudios mencionados anteriormente coinciden en que el primer intrón de *FTO* es importante en su regulación, ya que los cambios en esta región compromete de manera importante su expresión. Uno de los factores de transcripción que ha mostrado una regulación importante es CUTL1, pues ocasiona la expresión de *FTO* mediante su unión en el primer intrón y al silenciar esta molécula mediante siRNAs, hay una reducción de la expresión de *FTO* hasta en un 90% Stratigopoulos *et al.* (2008).

FTO y Obesidad

Tras el descubrimiento de *FTO* y su asociación con la obesidad en modelos murinos, diversos estudios han confirmado su estrecha relación en humanos y en diversas poblaciones. Zabena *et al.* (2009), encontraron mayor expresión de *FTO* en personas con obesidad mediante una comparación con personas en normo peso. Además, estos niveles de expresión presentaron correlación directa con visfatina e inversa con leptina, moléculas importantes para la homeostasis lipídica. Por otro lado, Olza *et al.* (2013), encontraron que este gen se correlaciona positivamente con biomarcadores cardiovasculares como presión arterial, insulina, lipoproteínas y adipocinas inflamatorias.

El estudio molecular de *FTO* en la obesidad ha sido a través de asociación con distintos mecanismos. Por ejemplo, se ha encontrado que su expresión disminuye tras la privación de alimentos y aumentan al restaurar la ingestión por lo que se cree que la relación entre *FTO* y obesidad es a través de la lipogénesis (Guo *et al.*, 2012). Por otra parte, estudios *in vitro* han demostrado que *FTO* es un sensor de aminoácidos; cuando hay deficiencia en aminoácidos esenciales, su función se reduce (Gulati *et al.*, 2013).

Otras respuestas sobre la conexión entre *FTO* y la obesidad es a través de los SNPs. Por ejemplo, las personas con variantes de mayor riesgo tienen una mayor ingesta energética en comparación con las personas con la variante de menor riesgo (Karra *et al.*, 2013). Debido a ello, se ha estudiado el efecto que tiene *FTO* sobre la hormona orexigénica grelina y se ha encontrado que los sujetos con la variante de riesgo para *FTO* tienen niveles mayores de la hormona activa, así como menores niveles en su estado inmaduro; es decir, *FTO* produce la maduración de grelina a través de las modificaciones epigenéticas y ocasiona su activación ocasionando una mayor ingesta energética (Karra *et al.*, *Op. Cit.*).

Variantes de Riesgo

El entendimiento sobre la función de *FTO* en la regulación de la masa corporal ha sido un gran reto debido al gran número de variantes que se han encontrado en su primer intrón y se han asociado a la obesidad. En esta región, los estudios de genomas han reportado más de 89 mutaciones en distintas poblaciones (Claussnitzer *et al.*, 2015).

Dentro de los primeros polimorfismos estudiados se encuentra el SNP *rs9939609*, en donde personas caucásicas con una variante de mayor riesgo tienen mayor acumulación de tejido adiposo y circunferencia de cintura en comparación con sujetos con las variantes de menor riesgo (Liu *et al.*, 2013). Otros estudios han encontrado asociación con riesgo cardiovascular en las personas con variantes de mayor riesgo a través de menores valores de HDL en sangre (Baik *et al.*, 2012). La *rs1421085* tiene un rol importante en la regulación del gasto energético, en donde la mutación cambia un interruptor hacia la adipogénesis o hacia la lipogénesis mediante vías mitocondriales (Rosen *et al.*, 2015). Esto es posible mediante la activación de genes cercanos y factores de transcripción inmersos en las rutas energéticas.

El SNP *rs8050136* tiene una importante función en la regulación de *FTO*. Este ha sido estudiado en población caucásica y su variante de riesgo consiste en la sustitución de adenina en lugar de citosina y, así como en otras variantes, presenta una asociación con un alto IMC, circunferencia de cintura e hipertensión arterial (Ahmad *et al.*, 2011); además, se ha encontrado asociación con alta ingesta proteica y de hidratos de carbono pero no con la actividad física (Hardy *et al.*, 2014; Ahmad *et al.*, 2010). Este polimorfismo se encuentra en el elemento de respuesta de *FTO* que reconoce CUTL1 determinando su afinidad y, como se mencionó anteriormente, CUTL1 puede ocasionar una disminución de *FTO* hasta en un 90 % (Satratisopoulus *et al.*, 2011). Por ello, el estudio de esta variante podría dar información sobre la regulación de *FTO* e identificar factores o

mecanismos que modifiquen a este factor de transcripción pudieran ser claves en el manejo de la obesidad.

FTO y Alimentación

La alimentación es un factor clave en el manejo de la masa corporal en las personas genéticamente predispuestas. En cuanto su asociación con *FTO*, los principales hallazgos son una ingesta elevada en proteínas y cereales en las personas con las variantes de riesgo (Ahmad *et al.*, 2011). También, se ha estudiado el efecto de la ingesta de grasa dietaria en la sensibilidad a la insulina. Zheng *et al.* (2015), encontraron que una dieta hipocalórica con alto consumo de grasa (40 % como parte de la energía), tenía un efecto benéfico en la sensibilidad a la insulina en aquellos portadores con el alelo de riesgo del SNP *rs1558902*. Por su parte, Huang *et al.* (2014), encontraron una reducción mayor en el peso corporal en aquellas personas con el alelo A y que tuvieron una ingesta hiperproteica e hipoenergética. Ahora, es importante identificar las variantes presentes en una población determinada y, posteriormente, identificar factores que pudieran disminuir el efecto deletéreo.

FTO y Actividad Física

En cuanto a la actividad física, se ha encontrado que puede atenuar el efecto de la predisposición genética. Vimalaswaran *et al.* (2009), encontraron que personas con la variante de riesgo del SNP *rs1121980* tienen un IMC mayor; sin embargo, esta diferencia desaparece cuando sujetos con la misma variante de riesgo son activos físicamente. Así mismo, se ha demostrado este efecto en diversas poblaciones y con distintos polimorfismos (Bryan *et al.*, 2013; Corella *et al.*, 2013). Por ejemplo, en norteamericanas con el alelo de riesgo A del *rs8050136* tienen un mayor IMC y se acentúa en las mujeres inactivas, en comparación con las que tienen el alelo protector C (Ahmad *et al.*, 2011).

En un estudio previo, nuestro grupo de trabajo demostró que la actividad física puede disminuir la expresión de *FTO* en escolares con obesidad (Urías-Cázares, 2015). Por ello, y con base en la información anterior creemos que parte de la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en Sonora puede ser explicada por la presencia de variaciones genéticas que condicionan su aparición.

HIPÓTESIS

El SNP rs8050136 de *FTO* se encuentra presente en población sonoreense y es posible relacionarlo con las variables obesidad, dieta, condición metabólica y actividad física.

OBJETIVO

Explorar la presencia del SNP rs8050136 de FTO y su posible relación con la obesidad, la dieta, la condición metabólica y la actividad física en población sonoreense.

Objetivos Específicos

- Caracterizar el estado de nutrición mediante técnicas antropométricas (IMC), de composición corporal (bioimpedancia eléctrica), dietarias (recordatorio de 24 horas) y bioquímicas (glucosa y perfil lipídico) en adultos jóvenes residentes de Hermosillo, Sonora.
- Calcular el nivel de actividad física con el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ).
- Determinar la presencia del SNP rs8050136.
- Explorar la relación entre el SNP rs8050136 y las variables antropométricas, de composición corporal, dietarias, bioquímicas y de actividad física

SUJETOS Y MÉTODOS

Sujetos

Un total de 51 adultos jóvenes, 26 mujeres y 25 hombres, participaron en el estudio de manera voluntaria. Se les realizó la invitación explicándoles con detalle el objetivo del estudio y en lo que consistía su participación. Una vez firmado el consentimiento informado, se les proporcionaron las indicaciones para las diferentes determinaciones. Las mediciones, se realizaron en el laboratorio de Patología Experimental en el CIAD, A.C. algunas en el laboratorio de Investigación del Cáncer de la Universidad de Sonora. Antes de la intervención, el protocolo fue sometido a revisión y aprobación por el comité de ética del CIAD, A.C.

Criterios de Inclusión

Nuestros criterios de inclusión fueron los siguientes: adultos jóvenes (entre 20 y 40 años de edad) que vivan en Hermosillo, Sonora y que hayan firmado el consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

Las personas previamente diagnosticadas con enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes, dislipidemias o enfermedades cardiovasculares, así como en estado de salud comprometido, no pudieron participar en el estudio. Tampoco, pudieron participar aquellas personas, con alguna situación fisiológica

especial, como embarazo, tratamiento médico en curso o problemas para realizar las encuestas o las mediciones. Las personas que no cuenten con al menos 2 recordatorios de 24 horas, el IPAQ o la determinación de los marcadores bioquímicos serán excluidas del análisis.

Evaluación del Estado de Nutrición

Para la realización de mediciones antropométricas y de composición corporal, se entrenó al personal y se realizó la estandarización de las técnicas realizando mediciones previas supervisadas y dirigidas por técnicos entrenados. Las mediciones se realizaron en un día por la mañana y de manera consecutiva; además, se realizaron por duplicado para obtener la media.

Antropometría

Peso. Para esta variable, se utilizó una báscula electrónica con capacidad de 250 kg \pm 0.2 kg (Seca gmbh y co. Alemania). Se solicitó a la persona mantener un ayuno de al menos dos horas y vaciamiento de líquidos a través de micción y vaciamiento gastrointestinal inmediatamente anterior a la medición. La medición se realizó con la menor cantidad de prendas posibles, por parte del sujeto, evitando, así, un peso agregado al sujeto.

Talla. Se utilizó un estadiómetro portátil Holtain capacidad 20-207 \pm 0.1 cm. Se solicitó a la persona retirarse zapatos y arreglos en el cabello que pudieran entorpecido la medición; se siguió la técnica descrita por Lohman, utilizada y recomendada por la OMS (Suverza y Haua, 2010).

Circunferencia de cintura. Se utilizó una cinta métrica flexible marca Januvia©. Esta medición se realizó en el punto medio de la cresta ilíaca y la última costilla. Una vez colocada la cinta sobre la región, se pidió a la persona que inhalara y exhalara y, posteriormente, se tomó la medición.

IMC

El IMC se obtuvo mediante el cociente del peso (kg) y talla (m²). Para la clasificación del normopeso, sobrepeso y obesidad, se utilizaron los puntos de corte recomendados por la OMS (2015).

Composición Corporal

Para determinar la composición corporal se utilizó el equipo portátil para bioimpedancia Impedimed Pty Ltd IMP5©. Se pidió a la persona seguir las indicaciones para la realización de la técnica: haber realizado un ayuno de al menos 2 horas; haber vaciado líquidos mediante micción y vaciamiento gastrointestinal inmediatamente previo a la prueba y vestir con ropa libre de metales o que entorpezcan la medición. Además, se solicitó al participante no haber ingerido alcohol o algún componente que haya alterado el estado hidroelectrolítico durante las 24 horas previas y, en caso de presentar período menstrual, se reprogramó la medición. Una vez realizada la medición, se capturaron los resultados de resistencia (R) y reactancia (X) arrojados por el equipo. Estas variables se introdujeron a la ecuación de Macías *et al.* (2006), validada para población sonoreense y de las mismas características; así, se obtuvo la masa libre de grasa e indirectamente la masa grasa en unidades porcentuales.

Evaluación Dietaria

Para estimar la dieta actual y conocer la ingesta en los participantes, se realizaron 2-3 recordatorios de 24 horas a cada uno de ellos. Éstos, se tomaron en días no consecutivos, dos entre semana y uno en fin de semana. El período entre cada uno de ellos fue de aproximadamente 3 semanas con el fin de evitar el entrenamiento del entrevistado. Para la estimación del consumo de micro y macronutrientes se siguió el procedimiento de Ortega *et al.* (1999).

Evaluación de la Actividad Física

A cada participante, se le aplicó el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) versión corta, en español. Este instrumento consiste en 7 preguntas correspondientes a las actividades ligeras, moderadas y vigorosas (Craig *et al.*, 2003). El instrumento registró la actividad física realizada durante 1 semana habitual al año. La codificación de los cuestionarios y clasificación de la actividad física fue mediante la conversión de unidades metabólicas (METs) por minuto a la semana. Así mismo, para disminuir el sesgo de los METs por semana realizados, se aplicó la ecuación de Medina *et al.* (2013), validada en población mexicana: $MVPA \text{ ajustada} = 10:8335 \sqrt{\text{IPAQ MVPA (minutos por semana)}} * (\text{moderada (incluyendo caminatas)} + (\text{vigorosa}) 2)$; donde MVPA: Actividad física moderada-vigorosa. Con esto, obtenemos una corrección de la actividad física sobreestimada.

Determinación de Biomarcadores

A cada participante se le extrajeron 8 ml de sangre venosa en dos tubos. Para la determinación de glucosa se utilizó un tubo con EDTA + fluoruro de sodio (inhibidor de glucólisis) y se cuantificó mediante la prueba de glucosa oxidasa (GOD-PAD, Randox cat. No. GL2623). Para la determinación de triglicéridos, colesterol total y colesterol HDL se utilizó un tubo con SST (inhibidor de coagulación) y se cuantificaron mediante pruebas enzimáticas colorimétricas (GPO-PAD para triglicéridos, Randox cat. No. TR210; CHOD-PAP para colesterol total Randox Cat. No. CH200 y colesterol HDL, cat. No. CH2013). Estas determinaciones se realizaron en equipo Randox Xmonza™. La cuantificación de colesterol LDL se determinó por diferencia. Las condiciones para la toma de muestra fueron las siguientes: se le solicitó al participante un ayuno de al menos 12 horas, haber cenado ligero la noche anterior, ausencia de ejercicio físico previo y haber evitado ingesta de alcohol durante las últimas 24 horas.

Diseño de Iniciadores Para PCR

Con ayuda de la base datos del Centro Internacional para Información biotecnológica (NCBI) y el algoritmo Primer-Blast se diseñaron iniciadores para la amplificación del sitio donde se encuentra el polimorfismo rs8050136; se diseñaron los iniciadores correspondientes al sentido (5'- ATG GAC AGG ATC CCT AAA GTC ATC -3') y antisentido (5'- TAC CTG TGC CTG GTA TAG TGC CT -3') para formar un amplicón de 1500 pb.

Aislamiento del ADN

Se extrajo el ADN genómico de células mononucleares. Para ello, se obtuvieron aproximadamente 8 ml de sangre venosa de los participantes utilizando tubos Vacutainer® con Ficoll (The BD Vacutainer CPT™). La función del ficoll contenido en los tubos, es separar en fases los componentes sanguíneos por densidad mediante centrifugación (300 g por 30 min). Una vez realizado este procedimiento, se utilizó una pipeta de plástico para separar la fase de células blancas. Posteriormente, se extrajo y purificó el ADN mediante la técnica de Salting Out por precipitación de proteínas descrita por Miller *et al.* (1988). Para determinar la concentración y pureza, se determinó la relación de absorbancia de 260/280 nm en el equipo Nano-Drop ND-1000 Spectrophotometer, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA.

Amplificación del Producto de Interés

Se realizó una amplificación de la región de interés por medio de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de punto final, utilizando como templado el ADN genómico aislado de las células mononucleares. Para lo anterior, se utilizaron 1.25 µL de cada iniciador (10 µM), 2 µL de ADN templado (aproximadamente 100 ng totales), 0.5 µL de la enzima ADN polimerasa New England Applied Biosystem® y 45 µL la mezcla Platinum Super Mix PCR

Invitrogen®. El volumen final de cada mezcla de reacción fue de 50 µL. Las reacciones se montaron en un termociclador T100™ Bio-Rad. Las condiciones de amplificación fueron las siguientes: una desnaturalización inicial a 95° C / 1 min, seguida de 30 ciclos de amplificación, cada uno con un paso de: desnaturalización 94° C / 45 s, un alineamiento 66 ° C / 1 min y extensión 68 ° C / 1 min 30 s y posteriormente una extensión final de 74° C / 5 min.

Integridad

Para determinar la integridad del ADN y comprobar que obtuvimos el fragmento de interés, se realizó una corrida de electroforesis en gel de agarosa al 1% con buffer TAE. Las condiciones de corrida fueron a 75 V y se utilizó el marcador de peso molecular GeneRuler™ DNA Ladder (Thermo Scientific) para comparar el material genético obtenido mediante el discernimiento de bandas. La técnica se realizó en una cámara de electroforesis Mini-Sub Cell GT (BIO-RAD, Richmond CA, USA) y se observó en un Benchtop 2UV Transilluminator.

Purificación y Secuenciación

Posterior a la amplificación por PCR, se realizó la purificación del producto utilizando el sistema comercial Macherey-Nagel (GmbH & Co. KG), diluyéndose el producto purificado en 30 µL de agua libre de nucleasas. Se evaluó la pureza de las muestras purificadas, por medio de relación de absorbancias 260 / 280 y se enviaron a la Universidad de Arizona (University of Arizona Genetics Core) para su secuenciación. Los cromatogramas obtenidos de la secuenciación se analizaron mediante la información existente en la base de datos Gen Bank del NCBI. Para obtener la información de *FTO* se puede acceder con el número de acceso NG_012969.1. El programa para análisis de secuencia se puede obtener en la siguiente liga: <http://www.technelysium.com.au>.

Análisis Estadístico

El presente consistió en un estudio de tipo transversal analítico. Para el análisis de los datos se utilizó el software estadístico NCSS 2007. Se realizaron análisis descriptivos (media y desviación estándar); análisis de t pareada para muestras independientes y prueba de Ji cuadrada para datos categóricos. Se determinó un nivel de confiabilidad del 95%. Los datos que presentaban una distribución atípica se excluyeron del análisis

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

71 personas fueron invitadas a participaren esta investigación. 51 de ellos, 25 hombres y 26 mujeres, cumplieron los criterios de inclusión.

Antropometría y Composición Corporal

En la tabla 1 se observan las características generales de la población en lo correspondiente a la edad, antropometría y composición corporal. Para una mejor comparación y discernimiento de los valores, se realizó la descripción por sexo. Así mismo, se muestran los valores de p correspondientes a una prueba de t.

En primer lugar, se realizó la comparación por sexo ya que muestra la diferencia somática que existe de manera natural: los hombres tienen una mayor talla y mayor masa corporal, densidad mineral ósea y tejido muscular, así como menor grasa corporal en comparación con el sexo femenino (Gallager *et al.*, 2000).

Es difícil realizar recomendaciones universales en cuanto a la composición corporal ideal; sin embargo, Gallaguer *et al.* (2000), han propuesto valores de referencia para población africana, blancos y asiáticos, y basándose en estos valores, los participantes de este estudio del sexo masculino presentaron 6.41 unidades porcentuales por arriba de la recomendación (8 – 21 % de grasa corporal). Esta característica se vio reflejada en un alto índice de masa corporal: según la OMS (2015) los hombres de este estudio se encontraron en la categoría de sobrepeso al tener un IMC promedio mayor a 25 kg / m². Por otro lado, la masa grasa en el sexo masculino de esta muestra se encontró dentro de los valores recomendados (21 – 33 %). Es por ello, que los valores adecuados de

composición corporal en este grupo se vieron reflejados en un IMC correspondiente a normopeso.

Tabla 1. Descripción de la muestra en cuanto a la edad, la antropometría y la composición corporal.

	Femenino n= 26	Masculino n = 25	p
Edad (años)	24.84 ± 2.85	25.32 ± 3.03	0.482
Peso (kg)	61.33 ± 10.12	84.09 ± 17.69	0.000
Talla (cm)	161.85 ± 3.64	172.70 ± 7.46	0.000
IMC ^a (kg / m ²)	22.57 ± 2.64	26.29 ± 4.06	0.001
Cintura ^b (cm)	74.01 ± 9.00	88.39 ± 10.48	0.000
Grasa ^c (%)	28.56 ± 5.13	27.41 ± 9.57	0.604

a Índice de masa corporal; b Circunferencia de cintura (punto medio de la última costilla y la cresta ilíaca); c Porcentaje de grasa corporal medido por BIA; significancia cuando $p < 0.05$.

Dietarios

La codificación de los recordatorios de 24 horas se realizó con la integración de las siguientes bases de datos: diccionario de alimentos del CIAD, A.C., el Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes y la base de datos del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA). Estas bases ofrecen una amplia variedad de nutrimentos que pueden aprovecharse para cumplir distintos objetivos. En nuestro caso, recuperamos los macronutrientes y la energía total para obtener las características de la dieta de nuestros sujetos. Además, por su relevancia en la obesidad, presentamos la ingesta de fibra total, grasa saturada, grasa monoinsaturada y poliinsaturada y colesterol (tabla 2).

Los valores mostrados son el promedio de 2 a 3 recordatorios no consecutivos recolectados para cada sujeto. En un principio, se buscó la recolección de 3 recordatorios. Sin embargo, en algunos casos solo fue posible obtener 2 recordatorios. Estudios previos han reportado valores dietarios con dos recordatorios y han encontrado valores confiables (Román, 2015).

La técnica del recordatorio de 24 horas permitió obtener información sobre la dieta de los sujetos obteniendo resultados enriquecedores. En primer lugar, se encontró que la dieta de esta población tiene un ligero desequilibrio en cuanto a la recomendación para mexicanos. Las guías de alimentación del Instituto Nacional de Salud Pública, así como la FAO recomiendan que la energía proveniente de los hidratos de carbono represente del 55 a 63 % de la energía total (Bonvecchio *et al.*, 2015; WHO, 2003). Nuestra muestra tiene un déficit de 12 unidades porcentuales en el consumo de este macronutriente. El problema en el bajo consumo de los hidratos de carbono reside en un mayor consumo en la grasas total: 39 % de la ingesta de este macronutriente en este estudio contra un 30 % como máximo según la recomendación. En cuanto a la ingesta de proteínas se encontró con 3 unidades porcentuales sobre la recomendación.

Tabla 2. Consumo promedio de componentes dietarios de interés, así como distribución de macronutrientes con respecto a la energía total.

Nutriente	Promedio \pm DS ^a n=40	Porcentaje de la energía	Recomendación ^b
Energía total (kcal)	2148.41 \pm 625.60	100 %	2000 kcal ⁺
Proteína (g)	94.39 \pm 46.80	18 %	12 – 15 %
Grasa total (g)	93.31 \pm 35.81	39 %	25 – 30 %
Hidratos de carbono (g)	226.88 \pm 71.92	43 %	55 – 63 %
Fibra total (g)	20.16 \pm 7.83	3.75 %	30 g / d
Ácidos grasos saturadas (g)	29.85 \pm 12.63	12.51 %	7 %
Ácidos grasos monoinsaturadas (g)	30.74 \pm 13.19	12.87 %	--
Ácidos grasos Poliinsaturadas (g)	20.39 \pm 10.04	8.54 %	6 - 10 %
Colesterol (mg)	389.36 \pm 223.26		120 – 130 mg / 1000 kcal

a: Desviación estándar b: Recomendación basada en las guías para mexicanos (Bonvecchio *et al.*, 2015).

La ingesta elevada de grasa total, así como el bajo consumo de hidratos de carbono van contra la salud de nuestros participantes; por ejemplo, se encontró que componentes dietarios considerados como la grasa saturada y colesterol superaron la recomendación, además se encontró una pobre ingesta de fibra. Las dietas con elevado consumo de grasas totales y saturadas y poca fibra tienen efectos adversos a la salud a través de un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de colon (Tirado-Gómez y Mohar, 2008) y enfermedades cardiovasculares como hipertensión y aterosclerosis, razón por la que organizaciones como la asociación americana del corazón (AHA, por sus siglas en inglés) recomiendan que la ingesta de grasa saturada sea menor al 7 % de la ingesta energética (AHA, 2015).

La dieta en Sonora caracterizada por alta ingesta de proteínas de origen animal y bajos consumos de frutas y verduras (González-Siqueiros, 2008) es un factor importante en el desarrollo de la obesidad. Además de la gran proporción de sedentarismo que impera en el estado, 1 de cada 3 sujetos según la última versión de la ENSANUT (2013), la dieta desequilibrada continúa siendo un elemento inherente a los 7 de cada 10 sujetos con sobrepeso y obesidad en Sonora. En el año de 1998, Valencia *et al.* realizaron estudios sobre la alimentación en Sonora y reportaron que el patrón dietético de esta población corresponde al siguiente consumo: 50 % para hidratos de carbono, 36 % para grasas y 14 % para proteínas. Por lo que encontramos en nuestra muestra, existe una tendencia hacia una dieta con más alimentos densos energéticamente, por el alto consumo de grasas y pobre en hidratos de carbono.

Química Sanguínea

Los valores correspondientes a la glucosa en ayuno y perfil lipídico se observan en la tabla 3. Se decidió colocar los valores por sexo ya que los puntos de corte en algunos valores son distintos y, como se vio anteriormente, existen diferencias somáticas que pueden ser los causantes de las diferencias encontradas.

Tabla 3. Química sanguínea de los participantes por sexo.

Variable (mg / dL)	Mujeres n=25	Hombres n=23	p	Valores de referencia ^a (mg/dL)
Glucemia en ayuno	85.88 ± 7.05	84.31 ± 4.88	0.379	< 100
Colesterol total	117.15 ± 30.52	200.26 ± 53.11	0.034	< 200
Triglicéridos	63.44 ± 22.55	83.22 ± 28.91	0.008	< 150
Colesterol HDL ^b	49.93 ± 11.45	38.75 ± 7.11	0.000	>55 M y > 45 H
Colesterol LDL ^c	113.89 ± 29.04	128.86 ± 35.25	0.060	<100
Colesterol VLDL ^d	13.31 ± 5.43	21.94 ± 11.78	0.001	<30

a: Valores recomendados por la ADA (2015); Valores recomendados por la AHA (2015); b: colesterol de alta densidad; c: colesterol de baja densidad; d: colesterol de muy baja densidad Significancia considerada cuando $p < 0.05$.

En general, se observó una tendencia hacia una salud metabólica comprometida en los hombres, pues mostraron valores por arriba de lo recomendado para colesterol, colesterol LDL y valores bajos de colesterol HDL. Por otro lado, las mujeres mantuvieron valores adecuados en todas las variables de la química sanguínea excepto en el colesterol LDL y HDL, en donde se observaron valores por encima y por debajo de la recomendación, respectivamente. Estas recomendaciones surgen para disminuir el riesgo de desarrollar problemas

cardiovasculares. En México, estas características son comunes; la primera causa de mortalidad está asociadas a valores alterados en estos componentes (INEGI, 2015).

Los valores alterados que se acentuaron en los hombres pueden ser explicados a las características antropométricas y de composición corporal. Como se mostró anteriormente (tabla 1), los hombres se encontraron con un mayor IMC y mayor cantidad relativa de masa grasa. Por ello, es reconocido ampliamente que estas variables son un factor de riesgo importante para la aparición de dislipidemias. Por su parte, el control glicémico se muestra sin problemas en ambos sexos. No obstante, los valores de lípidos y glucosa en sangre pueden modificarse por efecto de la actividad física y la alimentación, factores que discutiremos a continuación.

Actividad Física

La actividad física se determinó con la integración del IPAQ y un ajuste en los niveles de actividad física debido a la sobreestimación que este instrumento tiene por sí solo (Medina *et al.*, 2013). Una vez ajustados los niveles de actividad física, los valores se reportaron como minutos por semana de actividades con un nivel moderado-vigoroso (AFMV). Así, valores mayores a 150 y 300 minutos por semana de AFMV corresponden a un nivel de actividad física moderado y vigoroso, respectivamente.

En la figura 1 se muestran los niveles de actividad física promedio reportados por los sujetos de acuerdo al sexo. Los resultados indicaron que los hombres tuvieron un nivel más alto de actividad física promedio que las mujeres ($p=0.041$). Sin embargo, al separar por los distintos niveles de actividad física y sexo, se encontró que el 52 % de las mujeres reportaron un nivel de actividad física moderado mientras que el 36 % de los hombres reportaron actividades de mayor intensidad (figura 2). Además, mediante una prueba de ji cuadrada se observó

que hay un efecto entre los niveles de actividad física y el sexo; es decir, la mayor proporción de las personas con un nivel de actividad física vigorosa es representada por los hombres y la mayor proporción de personas con un nivel moderado de actividad física se encuentra en las mujeres ($p=0.029$).

Las recomendaciones de actividad física surgieron debido a la problemática de sedentarismo en el que se encuentra el mundo. De acuerdo a la OMS (2015), el 60 % de la población mundial tiene un nivel inadecuado de actividad física. Con ello, los beneficios a la salud por su práctica son nulos. En México, se estima que el 19.4 % de la población es inactiva físicamente (Medina *et al.*, 2013) y el sedentarismo aumenta a 27.2 % en Sonora. En nuestra investigación, el 40 % de hombres y mujeres tuvieron un bajo nivel de actividad física. A pesar de que nuestra muestra es pequeña, existe una proporción muy grande en cuanto al sedentarismo; es necesario monitorear los niveles de actividad física de una mayor proporción para estimar los valores en nuestra población.

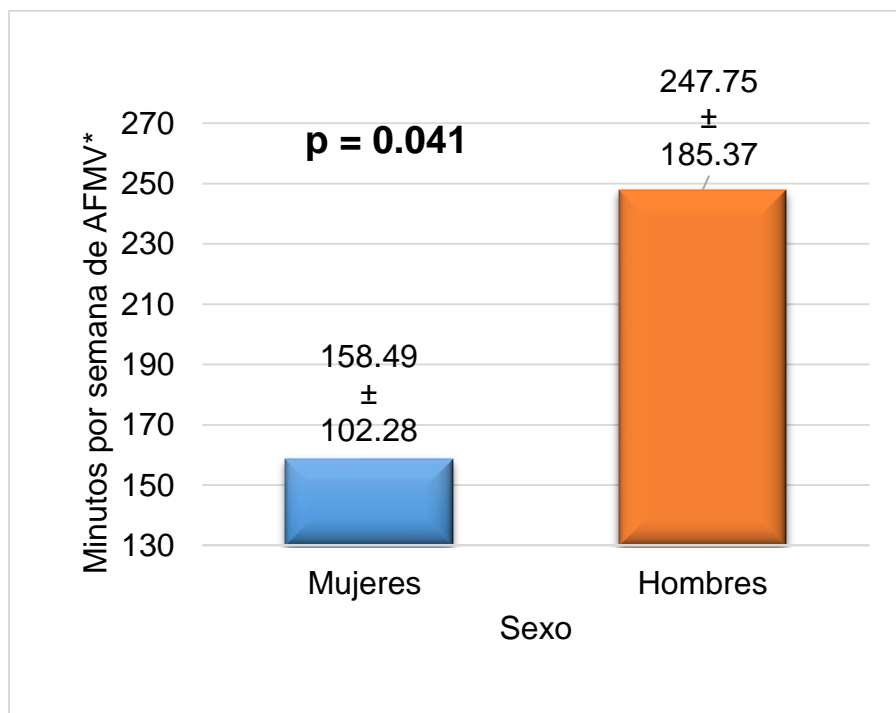


Figura 1. Niveles de actividad física reportada a la semana por sexo. *Actividad física moderada vigorosa. Significancia cuando $p > 0.05$.

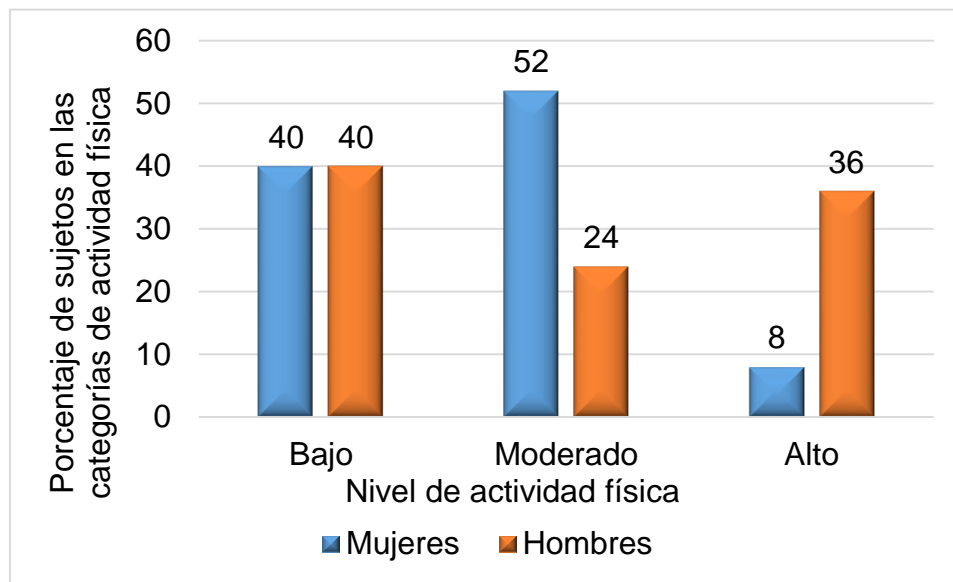


Figura 2. Distribución de la actividad física por sexo. El nivel de actividad física bajo se considera cuando se realizan menos de 150 minutos por semana de AFMV, moderado cuando se realizan 150 – 300 minutos por semana de AFMV y alto cuando se realizan >300 minutos por semana de AFMV. Prueba de independencia para el nivel de actividad física y sexo $X^2= 7.033$ $P= 0.029$.

La actividad física provee ventajas a la salud a través de la composición corporal y a la salud metabólica (Bonvecchio *et al.*, 2015). Por ello, nosotros realizamos un análisis para evaluar las características antropométricas, de composición corporal, bioquímica y dietaria de los sujetos sedentarios y activos (tabla 4). La diferencia en la actividad física realizada entre los sujetos sedentarios y activos es clara en ambos sexos ($p < 0.000$). Sin embargo, en este trabajo no se observaron beneficios por la actividad física a través de la composición corporal ni antropometría.

Si bien la actividad física no presentó cambios somáticos en los participantes, se realizó un análisis para observar el comportamiento metabólico (tabla 5). En estas variables se encontró que hay un modesto efecto protector de la actividad física en el control lipídico en el sexo masculino. En los hombres, el cambio más importante se encontró en los triglicéridos y en el colesterol de muy baja densidad (VLDL) ($p < 0.05$). En otros marcadores como glucemia en ayuno y colesterol total se observó una clara tendencia sobre el efecto protector de la actividad física contra el desarrollo de dislipidemias y glicemia alterada. En cuanto al sexo femenino, la diferencia es mínima y sin relevancia estadística.

El efecto acentuado de la actividad física en los hombres se acentuó debido a los valores alterados en los sedentarios; la actividad física en las mujeres no mostró diferencia porque los valores en las inactivas no se encontraron alterados. Además, se ha reportado que los hombres son más propensos a desarrollar problemas cardiovasculares (Bautista *et al.* (1997). Por lo que debe de existir un componente genético que les otorgue un mayor riesgo.

Tabla 4. Efecto de la actividad física en la composición corporal y antropometría en hombres y mujeres.

	Mujeres n= 25		P	Hombres n= 23		p
	Sedentarios n=(10)	Activos n=(15)		Sedentarios n=(9)	Activos n=(14)	
Peso (kg)	62.25 ± 9.93	58.70 ± 6.77	0.1486	81.93 ± 18.33	85.47 ± 17.82	0.3254
Talla (cm)	161.66 ± 3.94	161.97 ± 3.57	0.8382	172.75 ± 5.85	172.66 ± 8.65	0.9752
IMC (kg/m ²)	23.10 ± 3.38	22.26 ± 2.15	0.2313	25.75 ± 4.75	26.65 ± 3.72	0.3188
Cintura ^a (cm)	76.27 ± 7.62	72.74 ± 9.68	0.1791	85.18 ± 9.06	88.26 ± 9.35	0.2432
Grasa ^b (%)	29.91 ± 4.85	27.74 ± 5.09	0.1570	29.14 ± 11.73	26.17 ± 7.92	0.2330
AF ^c	55.19 ± 47.82	227.35 ± 61.34	0.0000	55.27 ± 65.89	353.27 ± 125.92	0.0000

a: Circunferencia de cintura; b: Masa grasa por BIA; c: Actividad física, expresada en minutos por semana de actividad moderada-vigorosa. Significancia considerada cuando $p < 0.05$.

Tabla 5. Efecto de la actividad física sobre la condición metabólica de hombres y mujeres.

Variable (mg / dL)	Mujeres n = 25		p	Hombres n = 23		p
	Sedentarios n=(9)	Activos n=(16)		Sedentarios n=(8)	Activos n=(15)	
Colesterol total	183.81 ± 21.31	173.44 ± 34.72	0.2130	219.24 ± 74.14	190.17 ± 37.00	0.1095
Triglicéridos	62.94 ± 26.17	63.69 ± 21.44	0.4703	115.88 ± 44.10	76.6 ± 27.97	0.0123
Colesterol HDL	46.64 ± 10.97	51.80 ± 11.64	0.1447	37.34 ± 7.15	39.50 ± 7.21	0.2500
Colesterol LDL	122.80 ± 22.24	108.88 ± 31.79	0.1292	111.96 ± 32.71	129.36 ± 30.72	0.1470
Colesterol VLDL	12.59 ± 5.23	12.73 ± 4.29	0.4710	21.03 ± 6.93	15.31 ± 5.59	0.0326
Glicemia en ayuno	87.51 ± 6.64	84.96 ± 7.32	0.1991	86.29 ± 4.20	83.25 ± 5.02	0.0797

Significancia cuando $p < 0.05$.

Otra característica de la actividad física es el efecto que tiene en la elevación del gasto energético y, como consecuencia, los requerimientos nutricionales en la población activa físicamente son mayores (Kathleen, 2008). En este trabajo, se seleccionaron a los principales nutrientes que componen la dieta y se encontró un consumo energético similar en activos y sedentarios. Sin embargo, existe una marcada diferencia en el consumo de colesterol (ambos sexos) e hidratos de carbono (mujeres) ($p < 0.05$). El aspecto más importante se encontró en el consumo inadecuado de colesterol dietario, pues pasa muy por encima de la recomendación, así como el de grasa saturada. Esta razón puede ser la causante de los altos niveles de colesterol total y LDL sanguíneo en los hombres activos, es decir, el efecto protector que la actividad física puede ejercer en estos biomarcadores se desvanece por la dieta inadecuada.

Tabla 6. Características de la dieta por sexo. Sedentarios vs activos.

	Mujeres		p	Hombres		p
	n = 21			n = 25		
	Sedentarios	Activos		Sedentarios	Activos	
	n=(8)	n=(13)		n=(10)	n=(15)	
Energía (kcal)	1924.93±408.64	1789.72±308.92	0.2257	2054.45±255.91	2104.66±306.35	0.3554
Proteínas (g)	80.11 ± 23.65	76.88± 25.86	0.3885	88.7 ± 36.77	84.57 ± 25.31	0.3874
Grasa total (g)	79.05 ± 24.50	79.35 ± 28.63	0.4902	83.81 ± 15.16	91.56 ± 23.39	0.2124
Grasa saturada (g)	30.08 ± 13.71	25.63 ± 9.77	0.1979	27.25 ± 5.61	28.15 ± 9.52	0.4069
Hidratos de carbono (g)	222.44 ± 50.35	184.98 ± 36.39	0.0311	231.43 ± 63.73	225.10 ±62.95	0.4161
Colesterol dietario(mg)	216.78 ±120.07	360.65 ±170.71	0.0234	262.07±185.20	500.57±195.27	0.0072

Significancia considerada cuando $p < 0.05$

Obtención, Purificación e Integridad del ADN

En la obtención del ADN genómico, la técnica de salting out descrita por Miller *et al.* (1998), mostró resultados muy satisfactorios en cuanto a la concentración y calidad del ADN para 36 muestras que fue posible recuperar. En la tabla 7 se muestran los resultados obtenidos. La relación de absorbancia de 1.8 – 2 nos indica que hay una pureza adecuada en cuanto a la concentración de ADN y proteínas; un valor fuera de este rango compromete los experimentos pues existe la posibilidad de una contaminación en la muestra. Posterior a la extracción, el ADN se almacenó a 4 ° C con buffer TE (Tris-EDTA, pH 8.0). Además, una vez extraído el ADN, se realizó una electroforesis en gel de agarosa (1 %) para probar integridad. En la figura 3 se muestran las bandas correspondientes a distintas muestras, donde se observa un producto mayor a 12 kb, así como ausencia de fragmentación del material genético. Esto significa que el material genético se encuentra íntegro y es adecuado para los experimentos de amplificación

Tabla 7. Concentración y pureza del ADN obtenido.

n=36	Concentración [ng / μ L]	Relación (260 nm ^b / 280 nm)	Pureza óptima
Media \pm DS ^a	472.72 \pm 407.13	1.83 \pm 0.1	1.8-2

a: Desviación estándar; b: nanómetros.

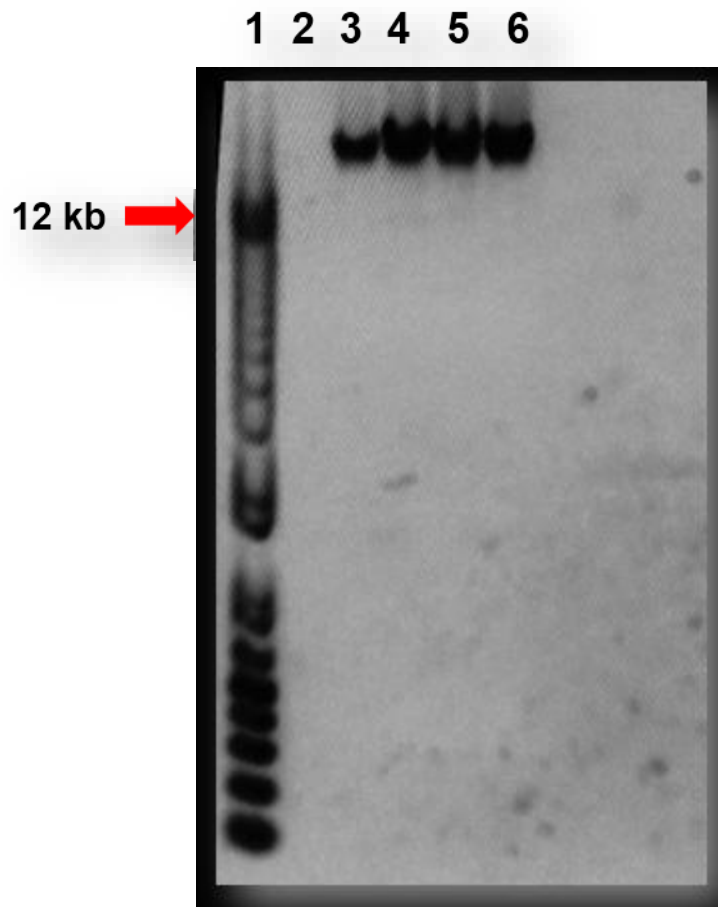


Figura 3. Integridad del ADN extraído por salting out. Carril 1: marcador de masa molecular GeneRuler™ DNA Ladder (Thermo Scientific); Carril 2: vacío, carriles 3-6 muestras de ADN.

Amplificación del Fragmento del Gen *FTO* con el SNP rs8050136

Se diseñaron varios juegos de iniciadores que amplificaran la región de interés en distintos tamaños de fragmentos. Los descritos en la sección de materiales y métodos, fueron los utilizados en este trabajo, ya que con ellos se obtuvieron los mejores resultados. En la figura 4 se muestran las bandas producto de la amplificación.

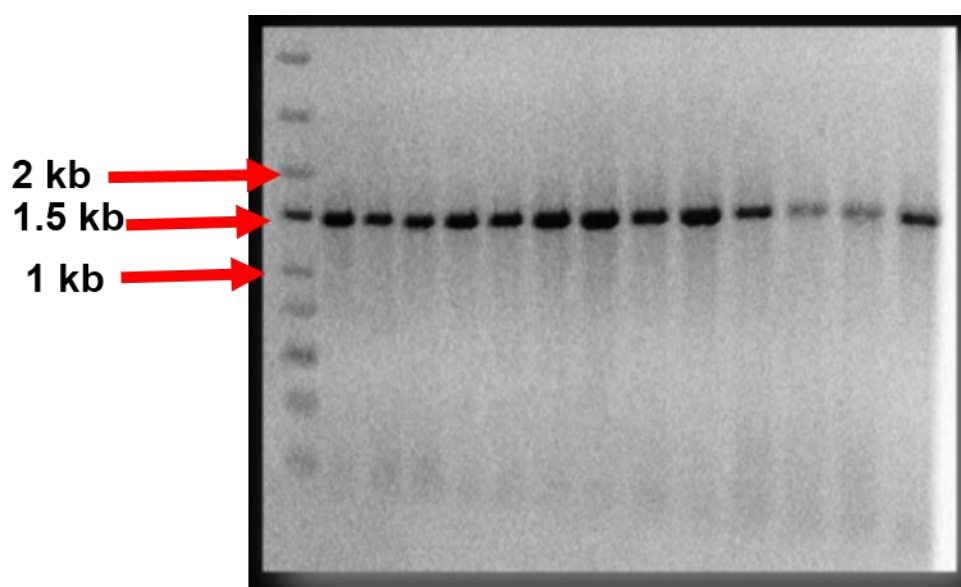


Figura 4. Amplificación de *FTO* con el SNP rs8050136. En el primer carril se observa el marcador de peso molecular GeneRuler™ DNA Ladder (Thermo Scientific). Carril 1: marcador de peso molecular; carriles 2 - 14 producto de PCR a la altura de la banda correspondiente a 1.5 kb del marcador de peso molecular.

Análisis de Secuenciación

Tras la amplificación y análisis de integridad de los productos de PCR, se almacenaron a 4 ° C para su posterior uso. Se seleccionaron 20 muestras de las que fue posible la secuenciación de 18. Las secuencias obtenidas se analizaron por comparación con la secuencia de *FTO* reportada en la base de datos GenBank (NCBI) para obtener así su identidad y localizar la región correspondiente al polimorfismo.

En las figuras 5 y 6 se muestran los ejemplos del cromatograma resultado de la secuenciación con la región correspondiente al SNP rs8050136. El círculo mayor encierra la secuencia conservada, considerada como el elemento de respuesta del factor de transcripción CUTL1. El círculo menor encierra la base variable (C o A). En la figura 5 se observa la variante homocigota del alelo C, mientras que en la figura 6 se observa una N. Esta N en la secuencia significa que no se puede determinar la base que se encuentra en esa posición durante la secuenciación, indicando que en una muestra existen las dos variantes, es decir, es un heterocigoto para las variantes C y A. Esta ambigüedad aparece debido a que la PCR genera copias del templado y, como se encuentran los dos moldes, la variante C y la variante A (por los dos alelos del gen), en la secuenciación aparecen las dos bases. Así lo muestran los dos picos superpuestos: azul, correspondiente para citosina y verde, correspondiente a adenina.

En la tabla 8 se presenta frecuencia del SNP en la muestra por sexo. En ella, se observa que el genotipo CC fue el de mayor frecuencia en ambos sexos. Probablemente, no observamos el genotipo A en su estado homocigoto debido al tamaño reducido de la muestra en el estudio. En un estudio realizado con sujetos mexicanos, la variante de riesgo A se encontró en 6 sujetos de una muestra de 136 (Díaz-Anzaldúa *et al.*, 2015). Otros estudios han encontrado el genotipo de riesgo homocigoto en distintas poblaciones con muestras mayores a 300 participantes (Wing *et al.*, 2011; Xiao *et al.*, 2015). Por lo anterior, para poder

inferir sobre el comportamiento poblacional, es importante trabajar en un estudio epidemiológico o que considere una muestra de tal magnitud. Con ello se obtendrían resultados concluyentes.

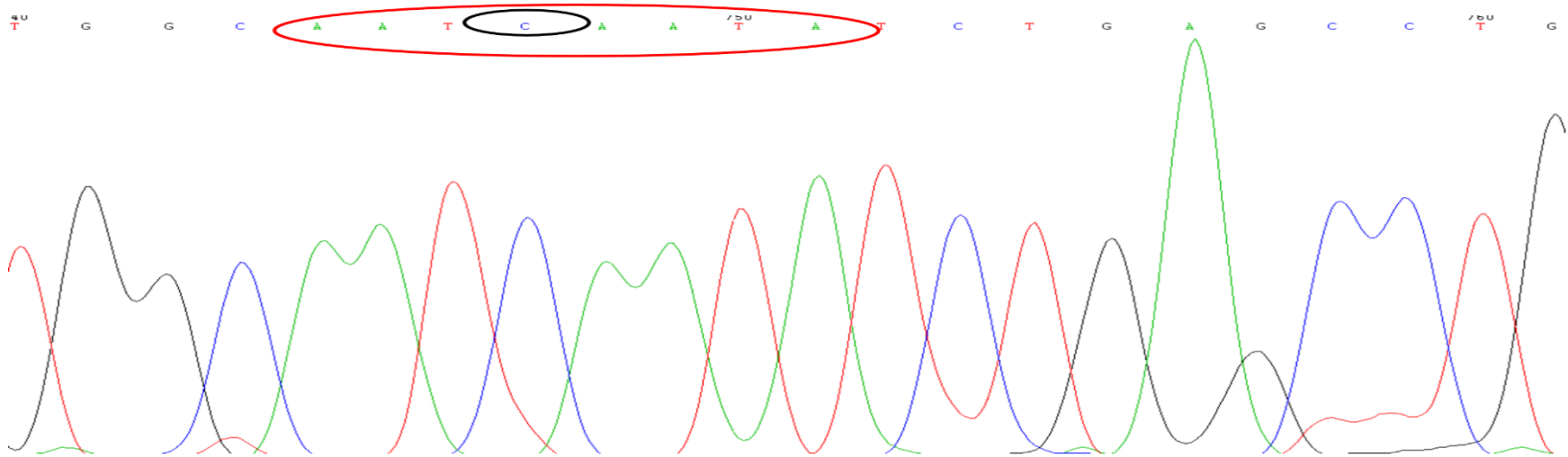


Figura 5. Cromatograma de la secuencia con el genotipo C homocigoto del SNP rs8050136. El círculo mayor (rojo) corresponde al elemento de respuesta de CUTL1 y el círculo menor (negro) corresponde al SNP.

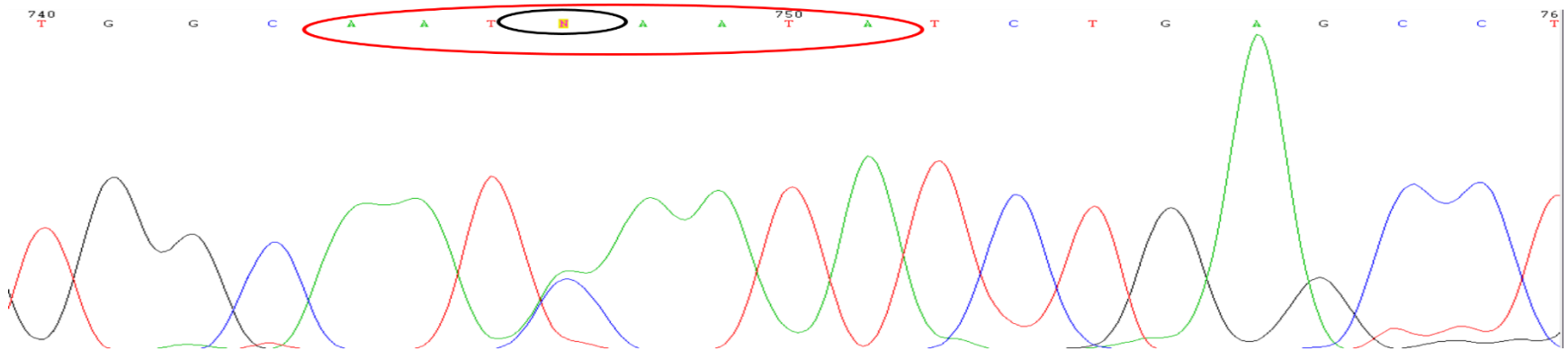


Figura 6. Cromatograma de la secuencia el genotipo heterocigoto (CA) del SNP rs8050136. El círculo mayor (rojo) corresponde al elemento de respuesta de CUTL1 y el círculo menor (negro) corresponde al SNP

Tabla 8. Frecuencia y distribución genotípica del SNP rs8050136.

Genotipo	Mujeres (n = 7)	Hombres (n = 11)	Total (n = 18)
CC	57.14 % (n = 4)	72.73 % (n = 8)	66.67 % (n = 12)
CA	42.86 % (n = 3)	27.27 % (n = 7)	33.33 % (n = 6)

Asociación del SNP rs8050136 con las Variables Antropométricas, de Composición Corporal, Actividad física, Dieta y la Marcadores Bioquímicos

El estudio del SNP rs8050136 sobre la obesidad ha abordado componentes de la salud en donde las personas con las variantes de riesgo presentan mayor peso corporal y adiposidad (Wing *et al.*, 2011). Además, en el presente estudio fue posible la integración de componentes de la actividad física, alimentación y condición metabólica. Los sujetos con el genotipo de riesgo mostraron valores mayores en las variables de antropometría y composición corporal, (figura 7 a, b y c). A pesar de contar con la secuenciación de solo 18 voluntarios, fue posible encontrar la variante de riesgo A en el 33.33 % de la población, así como diferencias estadísticas. Además, se pudo observar una gran diferencia en los indicadores para la obesidad. Otros estudios han encontrado un aumento de hasta 7.81 unidades del IMC en las personas con la variante de riesgo A (Días-Anzaldúa *et al.*, 2015). En este estudio, la diferencia del IMC promedio fue de 2.92 unidades por lo que, aumentando el número de participantes podría encontrarse el genotipo A en su estado homocigoto y podría mostrarse un aumento adicional en las variables consideradas para el riesgo de obesidad.

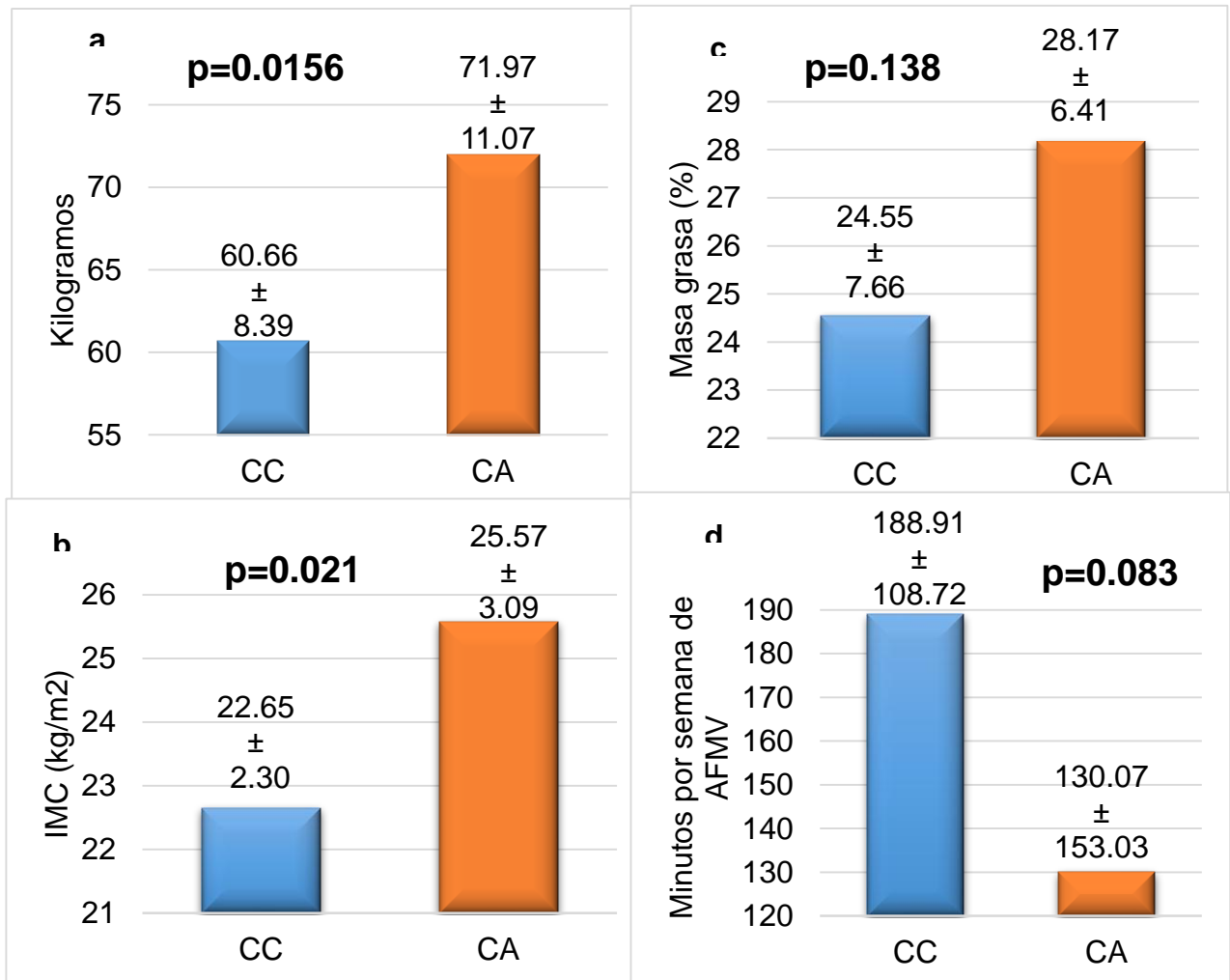


Figura 7. Comparación de variables antropométricas, de composición corporal y de actividad física por genotipo del SNP rs8050136. a) valor del peso (kg); b) valores del IMC; c) valores de porcentaje de masa grasa; d) valores de actividad física expresados en minutos por semana de actividad física moderada-vigorosa.

En cuanto a la actividad física, se encontró que los sujetos con la variante de riesgo menores niveles menores (figura 7 d). A pesar de que el promedio de actividad física para la variable de riesgo se encuentra en un nivel sedentario, existen casos con un nivel moderado y alto de actividad física; no obstante, en menor proporción en comparación con el genotipo CC (figura 8). A diferencia con otros estudios, no se había encontrado asociación con esta variable (Ahmad *et al.*, 2010), probablemente por las distintas características de los sujetos. Estos resultados nos dan un acercamiento sobre la influencia que pudieran tener variantes (rs8050136) sobre las personas bajo estudio y su nivel de actividad física.

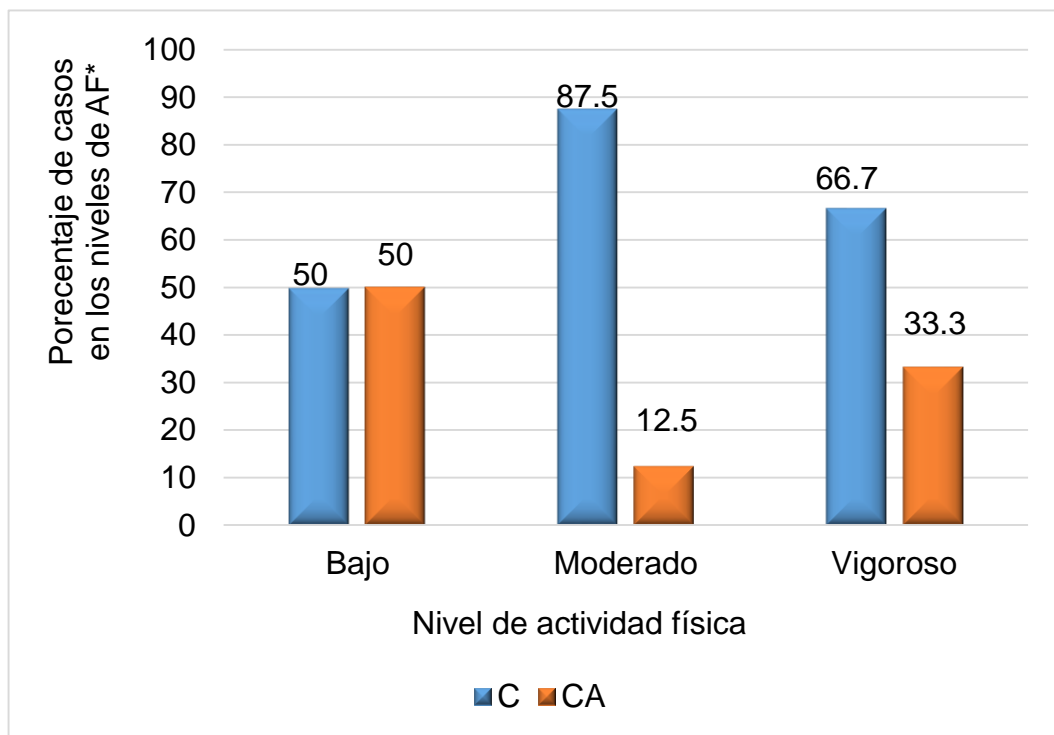


Figura 8. Porcentaje de casos en los niveles de actividad física por genotipo. Prueba de ji cuadrada, donde $X^2=2.6084$ $p=0.271384$.

Después de haber encontrado diferencia en los patrones de composición corporal en este estudio, se analizó el comportamiento de la dieta entre genotipo. En esta comparación, se encontró una diferencia en la ingesta energética total, siendo mayor en las personas con el genotipo de riesgo (figura 9). A pesar de la poca muestra, se encontró la diferencia estadística ($p=0.004$). En la figura 10 se muestra la distribución de la dieta en cuanto al consumo de macronutrientes por genotipo. Otros estudios, han reportado anteriormente un consumo proteico mayor en los sujetos con la variante de riesgo (Ahmad *et al.*, 2011); en este estudio, se encontró un mayor consumo proteico promedio en los sujetos la variante CC.

También, se encontró un consumo mayor de grasa total en el genotipo de riesgo (38 % de la energía); este elevado consumo de grasas se encuentra similar a lo reportado anteriormente por Valencia *et al.* (1998) para esta población. Este problema podría tener una estrecha relación entre el acceso facilitado a los alimentos con alta densidad calórica, ya que cada vez es mayor el consumo de comidas rápidas y la disposición para preparar los alimentos en casa es menor (Molini, 2007), así como con una regulación de la saciedad alterada.

La razón por la que las personas con la variante de riesgo A del SNP rs8050136 tienen un aumento en el IMC y adiposidad puede explicarse de la siguiente manera. Basándonos en el estudio de Stratigopoulos *et al.* (2011), esta variante se encuentra en el elemento de respuesta regulado por el factor de transcripción CUTL1. Esta proteína se une y promueve la expresión de *FTO* y se ha propuesto que *FTO* tiene un efecto directo en la expresión de los receptores b de leptina a nivel del sistema nervioso central. Entonces, la variante de riesgo A dificulta la unión de CUTL1 a *FTO*, y en consecuencia muestra una expresión reducida tanto de *FTO* como de los receptores b de leptina (Stratigopoulos *et al.*, *Op. Cit.*). Por esto, se ha hipotetizado que se crea un problema de leptinorresistencia al no producir los receptores b de leptina. Esta hipótesis concuerda con el estudio de

Heni *et al.* (2013), en el que encontraron diferencias en la actividad de la corteza prefrontal, zona encargada de la regulación de la saciedad; aquellos sujetos con

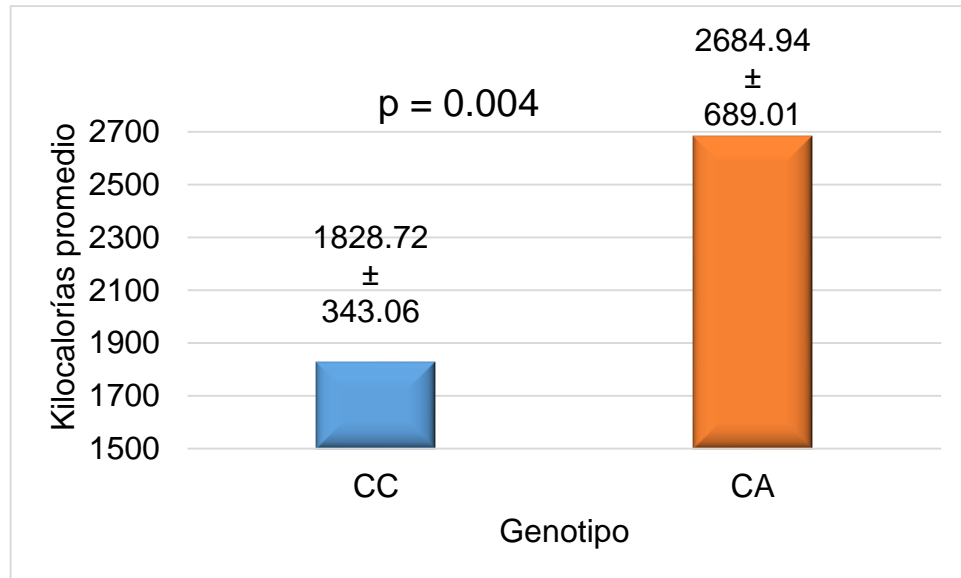


Figura 9. Ingesta energética promedio por genotipo.

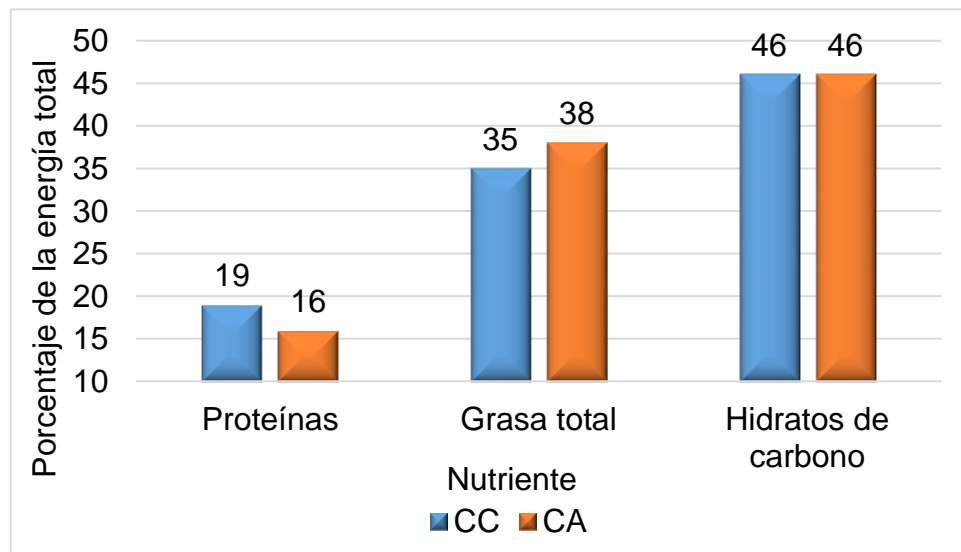


Figura 10. Componentes que componen la dieta en su distribución porcentual por variante genética.

el genotipo de riesgo tenían menor actividad y, por consiguiente menor saciedad. Por su parte, Zabena *et al.*, (2009), encontraron correlación directa entre la expresión de *FTO* y de leptina en tejido adiposo. Esto puede deberse a una compensación de reducir los altos niveles de leptina circulantes a través de la producción de los receptores de leptina y su introducción a las células.

Por último, se realizaron los análisis de la química sanguínea por genotipo (figura 11) y se observó que los sujetos con la variante de riesgo A, tienden a un perfil metabólico de mayor riesgo. En otros estudios se ha discutido sobre el efecto de las variantes sobre el desarrollo de diabetes siendo un punto controversial (Song *et al.*, 2008). En nuestro estudio, la glucemia en ayuno fue mayor en la variante de riesgo; esta fue la única variable con diferencia estadística ($p= 0.0369$), siendo este un probable marcador para el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Además, encontramos un mayor riesgo para el desarrollo de dislipidemias en el genotipo de riesgo.

Estos valores pueden ser el efecto indirecto ocasionado por la variante de riesgo. Como se vio anteriormente, los sujetos con el polimorfismo de riesgo, tienden a una dieta hiper-energética, con un mayor consumo de hidratos de carbono y de grasas.

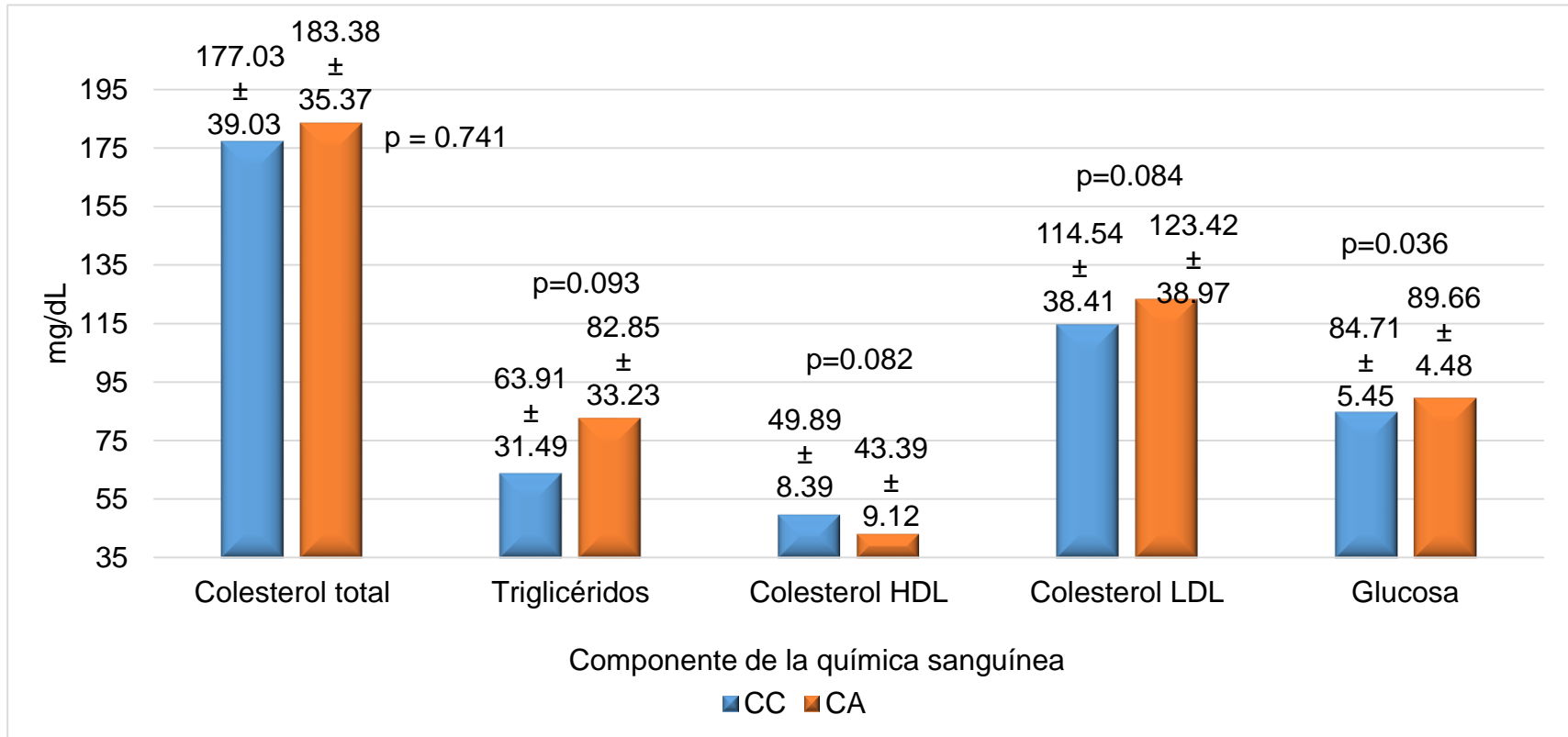


Figura 11. Valores de la química sanguínea por genotipo. El valor de p fue mayor a 0.05 en todas las variables, excepto en la glucosa en ayuno en donde fue menor en la variante CC (p=0.036).

CONCLUSIONES

El sexo masculino presentó mayor riesgo de sobrepeso y obesidad con base en un mayor IMC, grasa corporal y un perfil lipídico alterado.

En general, se observó una dieta inadecuada manteniendo un patrón dietario similar para nuestra población: un consumo bajo en hidratos de carbono y fibra, así como un consumo elevado de grasas totales y grasa saturada.

Los voluntarios que componen la muestra tienen un nivel promedio de actividad física adecuado y es mayor en los hombres.

Se identificó el polimorfismo rs8050136 en población sonoreense y la variante de riesgo fue observada en el 33.33 % de la muestra.

El genotipo de riesgo CA mostró una relación consistente con un mayor IMC, mayor ingesta energética, menores niveles de actividad física y una condición metabólica de mayor riesgo en comparación con el genotipo de menor riesgo CC.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad, T., Chasman, D. I., Mora, S., Paré, G., Cook, N. R., Buring, J. E., & Lee, I.-M. (2010). The fat-mass and obesity-associated (FTO) gene, physical activity, and risk of incident cardiovascular events in white women. *American Heart Journal*; 160(6), 1163–9. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.08.002>.
- Ahmad, T., Lee, I.-M., Paré, G., Chasman, D. I., Rose, L., Ridker, P. M., & Mora, S. (2011). Lifestyle interaction with fat mass and obesity-associated (FTO) genotype and risk of obesity in apparently healthy U.S. women. *Diabetes Care*; 34(3), 675–80. <http://doi.org/10.2337/dc10-0948>.
- American Heart Association. (2014). What Your Cholesterol Levels Mean. Retrieved December 16, 2015, from http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/What-Your-Cholesterol-Levels-Mean_UCM_305562_Article.jsp#
- Baik, I., & Shin, C. (2012). Rs9939609 Polymorphism, Body Mass Index, and Lifestyle-Related Factors on Metabolic Syndrome Risk. *Nutrition Research and Practice*; 6(1), 78. <http://doi.org/10.4162/nrp.2012.6.1.78>.
- Basile, K. J., Johnson, M. E., Xia, Q., & Grant, S. F. A. (2014). Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: follow-up of findings from genome-wide association studies. *International Journal of Endocrinology*, 2014, 769671. <http://doi.org/10.1155/2014/769671>.
- Bautista, L., Vera-Cala, L., Villamil, L., Silva, S., Peña, I., & Luna, L. (2002). Factores de riesgo asociados con la prevalencia de hipertensión arterial en adultos de Bucaramanga, Colombia. *Salud Pública de México*; 44(5): 399-405.

- Bauer, F., Elbers, C. C., Adan, R. A. H., Loos, R. J. F., Onland-moret, N. C., Grobbee, D. E., Schouw, Y. T., & Van Der. (2009). Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference 1 – 3; (3). *American Journal of Clinical Nutrition*. <http://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27781>. INTRODUCTION
- Belsky, D. W., Moffitt, T. E., Houts, R., Bennett, G. G., Biddle, A. K., Blumenthal, J. a, & Caspi, A. (2012). Polygenic risk, rapid childhood growth, and the development of obesity: evidence from a 4-decade longitudinal study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*; 166(6), 515–21. <http://doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.131>
- Bonveccio, A., Fernández-gaxiola, A. C., Belausteguigoitia, M. P., Kaufer-Horwitz, Ma., Pérez Lizaur, A. B., & Rivera Dommarco, J. Á. (2015). Guías alimentarias y de actividad física en contexto de sobrepeso y obesidad en la población mexicana. *México, D.F.: Intersistemas, S. A. de C.V.*
- Bray, G. A. (1997). Symposium: Recent Discoveries in Genetic Influences on Obesity Genetic Influences on the Response of Body Fat and Fat Distribution to Positive and Negative Energy Balances in Human Identical Twins 1, 2. *Experimental Biology*; 943–947.
- Bryan, A. D., Magnan, R. E., Hooper, A. E. C., Ciccolo, J. T., Marcus, B., & Hutchison, K. E. (2013). Colorado stride (COSTRIDE): testing genetic and physiological moderators of response to an intervention to increase physical activity. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*; 10, 139. <http://doi.org/10.1186/1479-5868-10-139>
- Canizales-quinteros, S. (2008). Aspectos genéticos de la obesidad humana. *Revista de Endocrinología Y Nutrición*; 16(1), 9–15.
- Casanueva E, & Kaufer-Horwitz M. (2008). Nutriología Médica. 3ª ed. Ed. *Panamericana. México D.F.* 349-419.
- Cecil, J. E., Tavendale, R., Watt, P., Hetherington, M. M., & Palmer, C. N. (2008). An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in

- children. *The New England Journal of Medicine*; 359(24), 2558–66.
<http://doi.org/10.1056/NEJMoa0803839>
- Claussnitzer, M., Dankel, S. N., Kim, K.-H., Quon, G., Meuleman, W., Haugen, C., Kellis, M. (2015). FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *The New England Journal of Medicine*; 373(10), 895–907. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1502214>
- Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., & Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *British Medical Journal*; 320(1), 1–6.
<http://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>
- Corella, D., Ortega-Azorín, C., Sorlí, J. V, Covas, M. I., Carrasco, P., Salas-Salvadó, J., & Estruch, R. (2012). Statistical and biological gene-lifestyle interactions of MC4R and FTO with diet and physical activity on obesity: new effects on alcohol consumption. *PloS One*; 7(12), e52344.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0052344>
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjo, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., & Oja, P. (2003). International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*; 35(8), 1381–1395. <http://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>.
- Demerath EW., Lutsey PL., & Monda KL. (2011). Interaction of FTO and physical activity level on adiposity in African-American and European American adults: The ARIC Study. *Obesity*; 19(9): 1866–1872.
- Díaz-Anzaldúa, A., Ocampo-Mendoza, Y., Hernández-Lagunas, J., & O. (2015). Differences in body mass index according to fat mass- and obesity-associated (FTO) genotype in Mexican patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17, 662–669. <http://doi.org/10.1111/bdi.12328>.
- Dobbs, R., Sawers, C., Thompson, F., Manyika, J., Woetzel, J., Child, P., & Spatharou, A. (2014). Overcoming obesity: An initial economic analysis. *McKinsey Global Institute*; (November), 120.
- Fan, H.-Q., He, W., Xu, K.-F., Wang, Z.-X., Xu, X.-Y., & Chen, H. (2015). FTO Inhibits Insulin Secretion and Promotes NF-κB Activation through Positively

- Regulating ROS Production in Pancreatic β cells. *Plos One*; 10(5), e0127705. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0127705>
- Fall, T., & Ingelsson, E. (2014). Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*; 382(1), 740–57. <http://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.018>
- Farooqi, I. S., & O’Rahilly, S. (2007). Genetic factors for human obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*; 65(7-8), 1086–1098. <http://doi.org/10.1007/s00018-007-7453-8>
- Fawcett, K. A., & Barroso, I. (2010). The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends in Genetics*; 26(6), 266–274. <http://doi.org/10.1016/j.tig.2010.02.006>
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., & McCarthy, M. I. (2007). A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*; 316(5826), 889–894. <http://doi.org/10.1126/science.1141634>
- Gan, X. T., Zhao, G., Huang, C. X., Rowe, A. C., Purdham, D. M., & Karmazyn, M. (2013). Identification of fat mass and obesity associated (FTO) protein expression in cardiomyocytes: regulation by leptin and its contribution to leptin-induced hypertrophy. *PloS One*; 8(9), e74235. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0074235>
- Gerken, T., Girard, C. A., Tung, Y. L., Webby, C. J., Saudek, V., Hewitson, K. S., & Schofield, C. J. (2007). The Obesity-Associated FTO Gene Encodes a 2-Oxoglutarate – Dependent Nucleic Acid Demethylase. *Science*; 318(11), 1469–1472. <http://doi.org/10.1126/science.1151710>.The
- González, E., Aguilar, C., Padilla, C., & Garcia, I., (2012). Obesidad monogénica humana: Papel del sistema leptina-melanocortina en la regulación de la ingesta de alimentos y peso corporal en humanos. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*; 35(2), 285-293.
- González-Siqueiros. (2008) Cambios en el patrón de consumo de alimentos y su relación con riesgo de enfermedades crónicas en la población sonorense.

Tesis de maestría del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo
A. C.

- Gulati, P., & Yeo, G. S. H. (2013). The biology of FTO: from nucleic acid demethylase to amino acid sensor. *Diabetologia*; 56(10), 2113–2121. <http://doi.org/10.1007/s00125-013-2999-5>
- Guo, J., Ren, W., Ding, Y., Li, A., Jia, L., Su, D., & Yang, T. (2012). Fat Mass and Obesity Associated Gene (FTO) Expression Is Regulated Negatively by the Transcription Factor Foxa2. *PLoS One*; 7(12), e51082. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0051082>
- Gutiérrez, J., Rivera-Donmarco, J., Shamah-Levy, T., Villalpando-Hernández, S., Franco, A., Cuevas-Nasu, L., & Hernández-Ávila, M. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. *Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, México.*
- Hardy, D. S., Racette, S. B., & Hoelscher, D. M. (2014). Macronutrient Intake as a Mediator with FTO to Increase Body Mass Index. *Journal of the American College of Nutrition*; 33(4), 256–66. <http://doi.org/10.1080/07315724.2013.879458>
- Heni, M., Kullmann, S., Veit, R., Ketterer, C., Frank, S., Preissl, H., & Fritsche, A. (2013). Variation in the obesity risk gene FTO determines the postprandial cerebral processing of food stimuli in the prefrontal cortex. *Molecular Metabolism*; 1–5. <http://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.11.009>
- Hinney, A., Vogel, C. I. G., & Hebebrand, J. (2010). From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *European Child & Adolescent Psychiatry*; 19(3), 297–310. <http://doi.org/10.1007/s00787-010-0096-6>
- Huang, T., Qi, Q., Li, Y., Hu, F. B., Bray, G. a., Sacks, F. M., & Qi, L. (2014). FTO genotype, dietary protein, and change in appetite: The Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *American Journal of Clinical Nutrition*; 99(5), 1126–1130. <http://doi.org/10.3945/ajcn.113.082164>
- INEGI. (2015). Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. Retrieved December 16, 2015, from

<http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>

- Jung, U., & Choi, M.-S. (2014). Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*; 15(4), 6184–6223. <http://doi.org/10.3390/ijms15046184>
- Karra, E., O'Daly, O. G., Choudhury, A. I., Yousseif, A., Millership, S., Neary, M. T., & Batterham, R. L. (2013). A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *Journal of Clinical Investigation*; 123(8), 3539–3551. <http://doi.org/10.1172/JCI44403>
- Kathleen, L., & Escott-Stum, S. (2008). Krause's Food & Nutrition Therapy. *Krause's, Food and Nutrition Therapy (12th ed)*. St. Louis, Missouri.
- Lama More, R. a., Alonso Franch, a., Gil-Campos, M., Leis Trabazo, R., Martínez Suárez, V., Moráis López, a., & Pedrón Giner, M. C. (2006). Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría Parte I. Prevención. Detección precoz. Papel del pediatra. *Anales de Pediatría*; 65(6), 607–615. <http://doi.org/10.1157/13095854>
- Lewin, B. (2008). Genes IX. 9ª ed. Ed. McGraw-Hill. Álvaro Obregón, México. D. F.
- Liu, C., Mou, S., & Cai, Y. (2013). FTO Gene Variant and Risk of Overweight and Obesity among Children and Adolescents: a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*; 8(11), e82133. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0082133>
- Liu, J., & Jia, G. (2014). Methylation Modifications in Eukaryotic Messenger RNA. *Journal of Genetics and Genomics*; 41(1), 21–33. <http://doi.org/10.1016/j.jgg.2013.10.002>
- Liu, N., Dai, Q., Zheng, G., He, C., Parisien, M., & Pan, T. (2015). N6-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-

- protein interactions. *Nature*; 518(7540), 560–564.
<http://doi.org/10.1038/nature14234>
- Locke, A., Kahali, B., Berndt, S., Justice, A., & Pers, T. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*; 518(7538), 197–206. <http://doi.org/10.1038/nature14177>.Genetic
- Luis, D. A. De, Aller, R., Izaola, O., & Pacheco, D. (2015). Role of rs9939609 FTO gene variant in weight loss, insulin resistance and metabolic parameters after a high monounsaturated vs a high polyunsaturated fat hypocaloric diets. *Nutricion Hospitalaria*; 32(1), 175–181.
<http://doi.org/10.3305/nh.2015.32.1.9169>
- Macías, N., Alemán-mateo, H., Esparza-romero, J., & Valencia, M. E. (2007). Body fat measurement by bioelectrical impedance and air displacement plethysmography: a cross-validation study to design bioelectrical impedance equations in Mexican adults, *Nutrition Journal*; 7, 1–7.
<http://doi.org/10.1186/1475-2891-6-18>
- Medina, C., Barquera, S., & Janssen, I. (2013). Validity and reliability of the International Physical Activity Questionnaire among adults in Mexico, *Revista Panamericana de Salud Publica*; 34(16), 21–28.
- Medina, C., Janssen, I., Campos, I., & Barquera, S. (2013). Physical inactivity prevalence and trends among Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey (ENSANUT) 2006 and 2012. *BMC Public Health*; 13, 1063.
- Menchaca, P., & Zanana. (2006). Obesidad en niños mexicanos. *Salud Pública de México*; 48(1), 321-322.
- Miller, S., Dykes, D., & Poleskym G. (1998). A simple salting out procedur for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 16(3)1215.
- Molini, D. (2007). Repercusiones De La Comida Rápida En La Sociedad. *Trastornos de La Conducta Alimentaria*; 6, 635–659.
- Neel, J. V. (1999). Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress” (1962). *Bulletin of the World Health Organization*; 77(1949), 353–362.

- OECD. (2011), Health at a Glance 2011: OECD Indicators, *OECD Publishing*.http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-en
- Olza, J., Ruperez, A. I., Gil-Campos, M., Leis, R., Fernandez-Orth, D., Tojo, R., & Aguilera, C. M. (2013). Influence of FTO variants on obesity, inflammation and cardiovascular disease risk biomarkers in Spanish children: a case-control multicentre study. *BMC Medical Genetics*; 14, 123. <http://doi.org/10.1186/1471-2350-14-123>
- Organization for Economic Co-operation and Development. (2014). OECD: Obesity Update 2014. OECD Health Statistics, (June), 8. Retrieved from <http://www.oecd.org/els/health-systems/obesity-update.htm>
- Ortega, V. M. I., Quizán, P. T. y F. G. G. Morales (1999) Cálculo de ingestión dietaria y coeficientes de adecuación a partir de: registro de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos. Hermosillo, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo.
- Rankinen, T., Rice, T., Terán-García, M., Rao, D. C., & Bouchard, C. (2010). FTO genotype is associated with exercise training-induced changes in body composition. *Obesity*, 18(2), 322–326. <http://doi.org/10.1038/oby.2009.205.FTO>
- Ren, W., Guo, J., Jiang, F., Lu, J., Ding, Y., Li, A., & Jia, W. (2014). CCAAT/Enhancer-Binding Protein α Is a Crucial Regulator of Human Fat Mass and Obesity Associated Gene Transcription and Expression. *BioMed Research International*; 2014, 406909. <http://doi.org/10.1155/2014/406909>
- Román, D. (2015). Polimorfismos de un solo nucleótido en el gen *ABCA1* relacionados con colesterol-HDL en población sonoreense. *Tesis de maestría del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.*
- Rosen, C. J., & Ingelfinger, J. R. (2015). Unraveling the Function of FTO Variants. *New England Journal of Medicine*; 964–965. <http://doi.org/10.1056/NEJMe1508683>
- Rtveladze, K., Marsh, T., Barquera, S., Sanchez Romero, L. M., Levy, D., Melendez, G., & Brown, M. (2014). Obesity prevalence in Mexico: impact

- on health and economic burden. *Public Health Nutrition*; 17(01), 233–239.
<http://doi.org/10.1017/S1368980013000086>
- Sitek, A., Rosset, I., Strapagiel, D., Majewska, M., Ostrowska-Nawarycz, L., & Żądzińska, E. (2014). Association of FTO gene with obesity in Polish schoolchildren. *Anthropological Review*; 77(1), 33–44.
<http://doi.org/10.2478/anre-2014-0003>
- Song, Y., You, N., Hsu, Y., Howard, B. V, Langer, R. D., Manson, J. E., & Liu, S. (2008). FTO Polymorphisms Are Associated With Obesity but Not Diabetes Risk in Postmenopausal Women. *Obesity*, 16(11), 2472–2480.
<http://doi.org/10.1038/oby.2008.408.FTO>
- Stratigopoulos, G., Padilla, S., LeDuc, C. a, Watson, E., Hattersley, A. T., McCarthy, M. I., & Leibel, R. L. (2008). Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans. *American Journal of Physiology*; 294(4), R1185–R1196. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00839.2007.Regulation>
- Stunkard, A. J., Harris, J. R., Pedersen, N. L., & McClearn, G. E. (1990). The body-mass index of twins who have been reared apart. *The New England Journal of Medicine*; 322(21), 1483–1487.
- Stütz, A. M., Teran-Garcia, M., Rao, D. C., Rice, T., Bouchard, C., & Rankinen, T. (2009). Functional identification of the promoter of SLC4A5, a gene associated with cardiovascular and metabolic phenotypes in the HERITAGE Family Study. *European Journal of Human Genetics: EJHG*; 17(11), 1481–9. <http://doi.org/10.1038/ejhg.2009.64>
- Tirado-Gómez, L., & Mohar, A. (2008). Epidemiología del cáncer de colon y recto. *Gaceta Mexicana de Oncología*; 7(4).
- Urías-Cázar, E. (2015). Evaluación del efecto del programa PASOS en la expresión del gen *FTO*, en niños con obesidad. *Tesis de maestría Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C.*
- Valencia, M., Hoyos, L., Ballesteros, M., Ortega, M., Palacios, M., & Atondo, J. (2015). Canasta de Consumo de Alimentos en el Estado de Sonora. *Salud Pública de México*; 40(3), 241–247.

- Vimaleswaran, K. S., Li, S., Zhao, J. H., Luan, J., Bingham, S. A., Khaw, K.-T., & Loos, R. J. F. (2009). Physical activity attenuates the body mass index-increasing influence of genetic variation in the FTO gene. *The American Journal of Clinical Nutrition*; 90(2), 425–8. <http://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27652>
- WHO. (2006). WHO : Global Database on Body Mass Index. Retrieved December 15, 2015, from http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
- WHO. (2015). WHO | Obesity and overweight. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Wang, J., Wang, C., Long, Y., Hopkins, C., Kurup, S., Liu, K., & King, G. J. (2011). Universal endogenous gene controls for bisulphite conversion in analysis of plant DNA methylation. *Plant Methods*; 7(1), 39. <http://doi.org/10.1186/1746-4811-7-39>
- Weizmann Institute of Science. (2015). fto related genes - GeneCards Search Results. Retrieved December 15, 2015, from <http://www.genecards.org/Search/Keyword?queryString=fto>
- Wing, M. R., Ziegler, J. M., Langefeld, C. D., Roh, B. H., Palmer, N. D., Mayer-Davis, E. J., & Bowden, D. W. (2011). Analysis of FTO gene variants with obesity and glucose homeostasis measures in the multiethnic Insulin Resistance Atherosclerosis Study cohort. *International Journal of Obesity*; 35(9), 1173–82. <http://doi.org/10.1038/ijo.2010.244>
- Xiao, S., Zeng, X., Quan, L., & Zhu, J. (2015). Correlation between polymorphism of FTO gene and type 2 diabetes mellitus in Uygur people from northwest China. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*; 8(6), 9744–50. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4537960&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Yeo, G. S. H., & O’Rahilly, S. (2012). Uncovering the biology of FTO. *Molecular Metabolism*; 1(1-2), 32–36. <http://doi.org/10.1016/j.molmet.2012.06.001>
- Zabena, C., González-Sánchez, J. L., Martínez-Larrad, M. T., Torres-García, A., Alvarez-Fernández-Represa, J., Corbatón-Anchuelo, A., & Serrano-Ríos,

- M. (2009). The FTO Obesity Gene. Genotyping and Gene Expression Analysis in Morbidly Obese Patients. *Obesity Surgery*, 19(1), 87–95. <http://doi.org/10.1007/s11695-008-9727-0>
- Zermeño-Rivera, J. J., Astocondor-Pérez, J. P., Valle, Y., Padilla-Gutiérrez, J. R., Orozco-Castellanos, R., Figuera, L. E., & Gutiérrez-Amavizca, B. E. (2014). Association of the FTO gene SNP rs17817449 with body fat distribution in Mexican women. *Genetics and Molecular Research : GMR*; 13(4), 8561–7. <http://doi.org/10.4238/2014.February.13.7>
- Zheng, Y., Huang, T., Zhang, X., Rood, J., Bray, G. A., Sacks, F. M., & Qi, L. (2015). Dietary Fat Modifies the Effects of FTO Genotype on Changes in Insulin Sensitivity. *The Journal of Nutrition*; 145(C), 977–982. <http://doi.org/10.3945/jn.115.210005.977>