



DEPARTAMENT DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA, CIÈNCIES DE

L' ALIMENTACIÓ, TOXICOLOGIA Y MEDICINA LEGAL.

DOCTORADO EN CIENCIA DE LOS ALIMENTOS 265 D

**Estudio de la interrelación de factores ambientales,
dietéticos y genéticos que afectan a la obesidad
infantil**

TESIS DOCTORAL

María Navarro Solera

Directores:

Dr. Jose Miguel Soriano Del Castillo

Dra. Pilar Codoñer Franch

Valencia, 2015

D. José Miguel Soriano del Catillo Profesor Titular del Área de Nutrición y Bromatología del Departamento de Medicina preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal de la Universitat de València.

Y

Dña. Pilar Codoñer Franch Profesora Titular de Pediatría del Departamento de Pedatría, Obstetricia y Ginecología de la Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que la presente **memoria “Estudio de la interrelación de factores ambientales, dietéticos y genéticos que afectan a la obesidad infantil”** corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. **María Navarro Solera** y constituye su Tesis para optar al grado de Doctor.

Y para que conste y en cumplimiento de la legislación vigente, firman el presente certificado en Valencia, a 13 de octubre de dos mil quince.



Fdo. José Miguel Soriano del Castillo



Fdo. Pilar Codoñer Franch

“Prevenir para no castigar”...

Emilio Calatayud

María Navarro Solera V

Agradecimientos

Este trabajo recoge el esfuerzo y la participación de mucha gente a la que estoy enormemente agradecida, ya que sin ellos esta tesis no hubiera podido ser posible.

En primer lugar agradecer a mis directores José Miguel Soriano y Pilar Codoñer, haberme dado la oportunidad de llevar a cabo este proyecto.

A José Miguel Soriano, por aceptar dirigir esta tesis, ya que sin dirección no hay obra. Ha sido un apoyo y un referente a lo largo de los estudios de diplomatura, licenciatura y cursos de doctorado. Un guerrero donde los haya en la defensa de nuestra profesión, sobre todo en aquellas primeras promociones donde estaba todo por hacer. Siempre hacia adelante y dispuesto a embarcar. Llegados a este punto, pienso en el comienzo de todo y veo una joven inquieta sentada en un pupitre de facultad sorprendida por escuchar el funcionamiento de la “leptina” en el organismo. Y después de un largo camino, aún nos queda mucho aprender.

Para Pilar Codoñer no hay palabras que puedan definir mi agradecimiento. Ha sido un regalo poder trabajar con ella durante todos estos años. Me siento afortunada de poder haber conocido su impresionante capacidad de trabajo, dedicación y su donación hacia los demás. Es un ejemplo de esas personas que aman su trabajo y disfrutan de él. Mi agradecimiento más profundo por todo lo que me ha ayudado, apoyado y acompañado durante este tiempo. Siempre al pie de cañón, ha sabido dirigir a cada uno de los personajes de esta obra, en cada una de sus escenas. Ha sido un placer y un proceso de aprendizaje continuo. Solo me nace admiración. Y sobre todo, gracias por creer en mí. Por sacar la mejor versión de cada una de las cosas que hemos realizado, y sobre todo por conseguir una mejor versión de mí misma.

Agradecer también al personal del laboratorio de pediatría, obstetricia y ginecología de la Facultad de Medicina. En concreto, mi más sincero agradecimiento a Ximo. Por su trabajo diario, por su paciencia. Por enseñarme con esmero y sobre todo por acompañarme durante estos años con entera disposición. Por trabajar con entusiasmo, crear equipo y apostar por las personas. Otro personaje de la historia, Alan. Compañero

de trabajo y de intensos debates. Nos encontramos en el momento oportuno y has formado parte de este trabajo ayudándome siempre que lo he necesitado. Gracias por tu interés, por tu inquietud y por poner ese punto de alegría en cada momento. Agradecer también a las chicas del laboratorio el trato recibido y el haber compartido esos pequeños ratos. A Jesús, también gracias, porque nada sucede por casualidad y encontrarnos, era necesario.

Mi agradecimiento también a los profesionales del servicio de consultas externas del Hospital H.U Dr. Peset. A Belén, Fina y Geno por hacer fáciles las cosas. A Raquel por su paciencia, y su colaboración en el proyecto. A Manolo, por ser compañero. Y sobre todo a los niños del Hospital que han participado en el estudio, porque sin ellos no habría estudio. Por su colaboración y disposición, por enseñarme cada día tantas cosas. Por haberme dejado conocerlos y entrar un poquito en vuestras vidas, y en definitiva por darme la oportunidad de poder ayudarlos.

Además de este equipo tan completo de personas extraordinarias que han formado parte de forma directa en este trabajo, debo agradecer a mi familia, la ayuda indirecta que he recibido para poder haber llevado a término este proyecto.

A Ismael, mi marido, que ha estado a mi lado en todo momento. Ha sido un pilar fundamental, y sin su apoyo no hubiera llegado hasta el final. En estos años, han pasado muchas cosas. Hemos trabajado duro, pero también hemos disfrutado mucho. Es una alegría saber que estamos en el mismo equipo, y que haya encontrado la parte que me complementa. Decidimos hace 6 años que alguien escribiera nuestra historia en un libro con las hojas en blanco y puedo dar gracias a Dios por lo bien que hace las cosas. Probablemente yo no lo habría escrito así, pero no habría podido ser mejor. Gracias, sencillamente por todo.

A Daniel, Gracia y Marta porque sois la alegría de mi vida. Porque en este tiempo habéis revolucionado mi vida, pero también le habéis dado sentido. Me habéis ayudado a entender a la población de estudio de esta tesis como lo que son, niños. Gracias por vuestra inocencia, por vuestra alegría, por los tiempos de jugar, de reír, de cantar, de

llorar, de hacer actuaciones, inventar canciones y de parquear...porque ser mamá, es el grado más completo en el que me voy a poder especializar.

A mis padres por estar dispuestos siempre a todo. Por ayudarme siempre, dando la vida sin medida, sin explicaciones. Haciéndolo todo sencillo y al mismo tiempo posible. Viviendo al día y disfrutando de las pequeñas cosas. Me habéis apoyado en cada momento de este trabajo, y os quiero hacer partícipes en estas páginas porque este trabajo también es vuestro. Espero que podáis recibir el 100x1. A mis hermanos, Moisés, Esteban, Sara y Pedro por estar presente cuando lo necesitaba, por actualizarme las herramientas y los programas para poder escribir este trabajo.

Mi agradecimiento también a mis suegros, por hacerme partícipe de vuestra familia. Por ofrecerme total y entera disposición para todo lo que he necesitado y lo que no. Agradecer vuestro servicio y la entrega total que me habéis ofrecido en todo momento, hacia nosotros y a nuestros hijos. No me nace nada más que agradecimiento.

También, agradecer a mi comunidad la oración durante todo este tiempo. El Señor cumple los deseos del corazón, porque no hay nada imposible para Dios. Agradecida de formar parte de esta comunidad que le pone el norte a todo lo que hago.

Agradecer también a todas esas personas, que sin saberlo han sido ángeles que me han ayudado en este tiempo, con sus consejos, Jordi; con su conocimiento y su tiempo, Cati y Pascual; con esos ratos para hablar, a mis amigas; con un saludo, o simplemente con una sonrisa.

Por todo esto, y por muchas cosas más, expongo mi alegría y mi agradecimiento de poder haber hecho este trabajo.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1	DEFINICIÓN DE LA OBESIDAD Y SITUACIÓN ACTUAL.....	3
1.1	ORIGEN Y CAUSAS DE LA OBESIDAD	5
2	FACTORES GENÉTICOS	6
2.1	PRINCIPALES GENES RELACIONADOS CON LA OBESIDAD.....	8
3	DESCRIPCIÓN DEL GEN MC4R	9
3.1	INTERACCIÓN DE LA GENÉTICA CON EL CONTROL DEL APETITO	10
3.1.1	<i>Sistema de regulación a corto plazo.....</i>	11
3.1.2	<i>Sistema de regulación a largo plazo: Señales de adiposidad</i>	12
3.1.3	<i>Integración en el sistema nervioso central de las señales de saciedad y orexigénicas.</i>	13
3.2	VARIACIONES GENÉTICAS DEL MC4R	15
3.2.1	<i>Factores de riesgo metabólico.....</i>	17
3.2.2	<i>Factores de riesgo metabólico emergentes.....</i>	17
3.2.3	<i>Adipoquinas.....</i>	18
3.3	OTRAS VARIANTES GENÉTICAS DEL MC4R.....	19
4	INTERACCIÓN DIETA-GEN	19
4.1	FACTORES AMBIENTALES.....	21
4.1.1	<i>Ambiente obesogénico</i>	21
4.1.2	<i>Actividad Física</i>	21
4.1.3	<i>Horas de televisión e influencia de los medios de comunicación</i>	21
4.1.4	<i>Sueño.....</i>	22
4.2	FACTORES SOCIALES Y ECONÓMICOS	25
4.2.1	<i>Nivel socioeconómico</i>	25

4.2.2	<i>Antecedentes familiares</i>	25
4.2.3	<i>Nivel Educativo y Autoestima</i>	25
4.3	PROGRAMACIÓN PRE Y POSTNATAL.....	26
5	HIPOTESIS.....	26
<u>II. OBJETIVOS</u>		
1	OBJETIVO PRINCIPAL	31
5.1	OBJETIVOS CONCRETOS.....	31
<u>III. MATERIAL Y MÉTODOS</u>		
1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	35
2	TAMAÑO MUESTRAL	35
3	POBLACIÓN DE ESTUDIO	35
3.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS NIÑOS EN EL ESTUDIO.....	36
3.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO.....	36
4	VARIABLES DE ESTUDIO	36
5	METODOLOGÍA.....	37
5.1	ANTROPOMETRÍA	37
5.1.1	<i>Estado nutricional</i>	37
5.1.2	<i>Pliegues grasos cutáneos</i>	40
5.2	IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA O BIOIMPEDANCIA	49
5.3	DATOS CLÍNICOS	51
5.3.1	<i>TENSIÓN ARTERIAL</i>	51
5.4	DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS.....	51
5.5	VARIABLES EXPERIMENTALES.....	52
5.6	VARIABLES GENÉTICAS.....	53
5.6.1	<i>POLIMORFISMOS DEL GEN MC4R</i>	53

5.6.2	<i>EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG</i>	55
5.7	GENOTIPADO Y ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DE VARIANTES POLIMÓRFICAS DEL GEN MC4R.....	55
5.7.1	<i>EXTRACCIÓN DEL ADN</i>	55
5.7.2	<i>GENOTIPADO DEL GEN MC4R</i>	56
5.8	VARIABLES AMBIENTALES.....	57
5.8.1	<i>HÁBITOS ALIMENTARIOS</i>	57
5.8.2	<i>ACTIVIDAD FÍSICA Y TIEMPO DE PANTALLA</i>	58
5.8.3	<i>SUEÑO</i>	58
5.8.4	<i>AUTOESTIMA</i>	59
5.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	61
5.9.1	<i>ESTUDIO DESCRIPTIVO</i>	61
5.9.2	<i>ANÁLISIS DE GENOTIPADO Y ASOCIACIÓN DE HAPLOTIPOS</i>	61
5.10	DEFINICIONES.....	64
5.10.1	<i>OBESIDAD</i>	64
5.10.2	<i>FACTORES DE RIESGO METABÓLICO</i>	65
5.11	PLAN DE TRABAJO.....	65
5.12	COMITÉ ÉTICO.....	66
5.13	CONFIDENCIALIDAD, INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	67

IV. RESULTADOS

1	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....	71
2	EQUILIBRIO DE HARDY-WEINBERG.....	76
3	GENOTIPADO.....	77
4	DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO (LINKAGE DESEQUILIBRIUM).....	79
5	ESTUDIO DE LAS ASOCIACIONES DE CADA UNO DE LOS POLIMORFISMOS CON LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.....	80
5.1	VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....	80

5.1.1	TABLA RESUMEN.....	90
5.1.2	ESTUDIO HAPLOTIPOS.....	91
5.2	FACTORES DE RIESGO METABÓLICO	93
5.2.1	TABLA RESUMEN.....	104
5.2.2	ESTUDIO DE HAPLOTIPOS	105
5.3	FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTES	107
5.3.1	TABLA RESUMEN.....	113
5.3.2	ESTUDIO DE HAPLOTIPOS	114
5.4	ADIPOQUINAS.....	115
5.4.1	TABLA RESUMEN.....	121
5.4.2	ESTUDIO DE HAPLOTIPOS	122
5.5	FACTORES AMBIENTALES.....	123
5.5.1	TABLA RESUMEN.....	135

V. DISCUSIÓN

1	ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS CON LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....	141
2	ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS CON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO	144
2.1	METABOLISMO GLUCÍDICO	144
2.2	METABOLISMO LIPÍDICO.....	145
3	ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTES.	147
4	ESTUDIO DE LA RELACIÓN DE LAS VARIANTES POLIMÓRFICAS DE MC4R Y LAS ADIPOQUINAS.....	148
5	ESTUDIO DE LA RELACIÓN DE LAS VARIANTES POLIMÓRFICAS DE MC4R Y LOS FACTORES AMBIENTALES.	149

VI. CONCLUSIONES

1	CONCLUSIONES	155
---	--------------------	-----

BIBLIOGRAFÍA	159
<u>ANEXOS</u>	
ANEXO I: RECORDATORIO 24 HORAS.....	179
ANEXO II: TEST KIDMED	180
ANEXO III: TEST DE EJERCICIO FÍSICO.....	181
ANEXO IV: CUESTIONARIO BEARS.....	182
ANEXO V: ESCALA DE AUTOESTIMA ROSEMBERG	183
ANEXO VI: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET.	184
ANEXO VII: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	185

ÍNDICE DE FIGURAS

I. INTRODUCCIÓN

FIGURA 1: EJEMPLO DE SINGLE NUCLEOTIDE POLIMORPHISM (SNP)	8
FIGURA 2: MECANISMOS IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DEL APETITO.	14
FIGURA 3: FACTORES MODIFICABLES	20
FIGURA 4: INFLUENCIA DE LA CORTA DURACIÓN DEL SUEÑO Y LA OBESIDAD.	24

III. MATERIAL Y MÉTODOS

FIGURA A: BALANZA ELECTRÓNICA	38
FIGURA B: TALLÍMETRO HOLTAIN.....	38
FIGURA C1 A C4: MEDICIÓN DEL PESO Y DE LA ALTURA	39
FIGURA D1 Y D2: MEDICIÓN DE LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA.....	40
FIGURA E: PLICÓMETRO HOLTAIN	41
FIGURA F: LÁPIZ DERMOCRÁFICO	41
FIGURA G: UBICACIÓN DE SITIOS DE PLIEGUES ANATÓMICOS	41
FIGURA H: PUNTO ACROMIAL	42
FIGURA I: PUNTO RADIAL	42
FIGURA J: MEDICIÓN DE LA DISTANCIA ENTRE EL PUNTO ACROMIAL Y EL PUNTO RADIAL	43
FIGURA K: MARCACIÓN DEL PUNTO ACROMIAL- RADIAL.	43
FIGURA L: MARCACIÓN ACROMIAL-RADIAL MEDIO	43
FIGURA M: MARCACIÓN DEL SITIO DEL PLIEGUE DEL BÍCEPS.	44

FIGURA N: MARCACIÓN DEL SITIO DEL PLIEGUE DEL TRÍCEPS.....	44
FIGURA O: LOCALIZANDO EL PUNTO MÁS BAJO DEL ÁNGULO INFERIOR DE LA ESCÁPULA	44
FIGURA P: LOCALIZANDO EL SITIO DEL PLIEGUE SUBESCAPULAR A 2 CM DEL PUNTO SUBESCAPULAR_.....	44
FIGURA Q1 Y Q2: LOCALIZACIÓN DE LOS PUNTOS ILEOCRESTAL E ILEOESPINAL.....	45
FIGURA R1 Y R2: MARCACIÓN DEL SITIO DEL PLIEGUE SUPRAESPINAL	45
FIGURA S: MEDICIÓN DEL PLIEGUE TRICIPITAL.....	46
FIGURA T: MEDICIÓN DEL PLIEGUE BICIPITAL.....	47
FIGURA U: MEDICIÓN DEL PLIEGUE SUBESCAPULAR	47
FIGURA V: MEDICIÓN DEL PLIEGUE SUBESCAPULAR.....	48
FIGURA W1 A W3: IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA	50

ÍNDICE DE TABLAS**I. INTRODUCCIÓN:**

TABLA 1: VARIANTES MC4R CON PÉRDIDA DE FUNCIÓN.....	16
---	----

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

TABLA 1: DESCRIPCIÓN DE LOS SNPS SELECCIONADOS EN EL ESTUDIO	54
--	----

TABLA 2: HORAS DE SUEÑO RECOMENDADAS EN FUNCIÓN DE LA EDAD	59
--	----

TABLA 3: CLASIFICACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL.....	64
--	----

TABLA 4: FACTORES DE RIESGO METABÓLICO TRADICIONALES.....	65
---	----

III. RESULTADOS

TABLA 1: DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS DE LOS NIÑOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.....	71
---	----

TABLA 2: DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS DE LOS NIÑOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO	72
---	----

TABLA 3: FACTORES AMBIENTALES	74
-------------------------------------	----

TABLA 4: EQUILIBRIO DE HARDY-WEINBERG	76
---	----

TABLA 5: FRECUENCIAS ALÉLICAS	77
-------------------------------------	----

TABLA 6: FRECUENCIAS GENOTÍPICAS	78
--	----

TABLA 7: DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO.....	79
---	----

TABLA 8: ASOCIACIÓN VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS CON EL RS11872992 (G>A).....	80
--	----

TABLA 9: ASOCIACIÓN VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS CON EL RS17782313 (T>C).....	82
--	----

TABLA 10: ASOCIACIÓN VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS CON EL RS10871777 (A>G).....	84
---	----

TABLA 11: ASOCIACIÓN VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS CON EL RS17773430 (T>C).....	85
---	----

TABLA 12: ASOCIACIÓN DE VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS CON EL RS34114122 (A>C).....	87
--	----

TABLA 13: ASOCIACIÓN VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS CON RS17066842 (G>A).....	89
--	----

TABLA 14: ESTUDIO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....	90
TABLA 15: ESTUDIO DE HAPLOTIPOS DE VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....	91
TABLA 16: ESTUDIO DE HAPLOTIPOS DE VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....	92
TABLA 17: ASOCIACIÓN DEL RS11872992 (G>A) CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO	93
TABLA 18:ASOCIACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO METABÓLICO CON RS17782313 (T/C) ..	94
TABLA 19: ASOCIACIÓN DE RS10871777 (A/G) CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO.....	96
TABLA 20: ASOCIACIÓN DEL RS17773430 (T>C) CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO.....	98
TABLA 21: ASOCIACIÓN DEL RS34114122 (A>C) CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO	100
TABLA 22: ASOCIACIÓN DEL RS17066842 (G>A) CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO	102
TABLA 23: FACTORES DE RIESGO METABÓLICO.....	104
TABLA 24: ESTUDIO DE HAPLOTIPOS DE FACTORES DE RIESGO METABÓLICO	105
TABLA 25: ESTUDIO DE HAPLOTIPOS DE FACTORES DE RIESGO METABÓLICO	106
TABLA 26: ASOCIACIÓN DEL RS11872992 (G/A) CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTES	107
TABLA 27: ASOCIACIÓN ENTRE EL RS17782313 (T/C) Y FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTES	108
TABLA 28: ASOCIACIÓN DEL RS10871777 (A/G) CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTES	109
TABLA 29: ASOCIACIÓN DEL RS17773430 (T/C) CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTES	110
TABLA 30: ASOCIACIÓN DEL RS34114122 (A/C) CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTES	111
TABLA 31: ASOCIACIÓN DEL RS17066842 (G/A) CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTES	112

TABLA 32: RESUMEN ASOCIACIÓN FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTES.....	113
TABLA 33: ESTUDIO DE HAPLOTIPOS FACTOR DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTE.....	114
TABLA 34: ASOCIACIÓN DEL RS11872992 (G/A) CON ADIPOQUINAS.....	115
TABLA 35: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS17782313 (T/C) CON ADIPOQUINAS.....	116
TABLA 36: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS10871777 (A/G) CON ADIPOQUINAS	117
TABLA 37: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS17773430 (T/C) CON ADIPOQUINAS.....	118
TABLA 38: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS34114122 (A/C) Y ADIPOQUINAS	119
TABLA 39: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS17066842 (G/A) CON ADIPOQUINAS.	120
TABLA 40: RESUMEN ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS CON ADIPOQUINAS	121
TABLA 41: ESTUDIO DE HAPLOTIPOS.....	122
TABLA 42: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS11872992 (G>A) CON FACTORES AMBIENTALES .	123
TABLA 43: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS11872992 (G>A) CON FACTORES AMBIENTALES .	124
TABLA 44: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS17782313 (T/C) CON FACTORES AMBIENTALES ...	125
TABLA 45: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS17782313 (T/C) CON FACTORES AMBIENTALES ...	126
TABLA 46: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS10871777 (A/G) CON FACTORES AMBIENTALES ..	127
TABLA 47: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS10871777 (A/G) CON FACTORES AMBIENTALES ..	128
TABLA 48: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS17773430 (T/C) CON FACTORES AMBIENTALES ...	129
TABLA 49: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS17773430 (T/C) CON FACTORES AMBIENTALES ...	130
TABLA 50: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS34114122 (A/C) CON FACTORES AMBIENTALES...	131
TABLA 51: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS34114122 (A/C) CON FACTORES AMBIENTALES...	132
TABLA 52: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS17066842 (G/A) CON FACTORES AMBIENTALES ..	133
TABLA 53: ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL RS17066842 (G/A) CON FACTORES AMBIENTALES ..	134

TABLA 54: RESUMEN DEL ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE LOS RS ESTUDIADOS CON FACTORES AMBIENTALES	135
TABLA 55: RESUMEN DE LAS ASOCIACIONES ENCONTRADAS ENTRE VARIABLES -SNPS	136
TABLA 56: ESTUDIO DE HAPLOTIPOS DE VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....	137
TABLA 57: ESTUDIO DE HAPLOTIPOS DE VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....	137

ABREVIATURAS

A: adenina

AD: aditivo

ADN: ácido desoxirribonucleico

AgRP: péptido relacionado con Agouti

AIC: criterio de la Información Akaike

Apo A1: apoproteína A1

C: citosina

CART: transcrito regulado por cocaína y anfetaminas.

c-HDL: colesterol HDL

D: Desviación entre la frecuencia de haplotipo esperado y la frecuencia observada.

DO: dominante,

D': Valor de D normalizado en un rango (-1,1)

DE: desviación estándar

DM: dieta mediterránea

F: Frecuencia

FRM: factores de riesgo metabólico.

GGT: gamma glutamil transpeptidasa

GT: genotipo

G: guanina

GWAS: *genome-wide association study* (estudios de asociación del genoma completo)

HDL: lipoproteína de alta densidad (high density lipoprotein)

HOMA: modelo homeostático (Homeostatic Model Assessment)

HWE: equilibrio de Hardy-Weiberg

IC: intervalo de confianza

IL-6: interleuquina 6

IMC: índice de masa corporal

IMG: índice de masa grasa

KIDMED: test de adherencia de la Dieta Mediterránea

MC4R: receptor de la melanocortina 4

MSH: hormona melanocito estimulante

NPY: neuropéptido Y

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratios

PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible

POMC: proopiomelanocortina

RE: recesivo;

SD: sobredominante,

SNP: single nucleotide polymorphism (polimorfismo de nucleótido simple)

T: timina

TAD: tensión arterial diastólica

TAS: tensión arterial sistólica

TG: triglicéridos

TNF- α : factor de necrosis tumoral alpha

TSH: hormona tiroestimulante

TV: televisión

z: puntuación z,

ΣP : sumatorio pliegues

χ^2 : chi cuadrado

INTRODUCCIÓN

1 DEFINICIÓN DE LA OBESIDAD Y SITUACIÓN ACTUAL.

La obesidad constituye uno de los trastornos más prevalentes en la actualidad, tanto en la población adulta, como entre los niños y adolescentes (1,2). Este trastorno favorece la aparición de comorbilidades como son la resistencia insulínica, diabetes tipo 2, hipertensión o hiperlipidemia (3,4), aumentando con ello el riesgo de enfermedad cardiovascular (5,6) y la mortalidad global en la edad adulta (7). Además, la obesidad se ha relacionado con enfermedades hepáticas, renales, trastornos psiquiátricos (7,8), alteración de la capacidad cognitiva (9), e incluso con ciertos tipos de cáncer (10).

Es tal la progresión que presenta la obesidad, que se ha estimado que hacia 2030, existirán 2,16 mil millones de personas con sobrepeso y 1,12 mil millones de personas con obesidad a nivel mundial (11). Según datos de la OMS en el año 2014, el 39% de los adultos mayores de 18 años tenían sobrepeso y el 13% eran obesos.

Además, la obesidad infantil es un trastorno muy complejo que presenta características especiales. Su prevalencia ha ido aumentando de manera preocupante en todas las edades pediátricas, sexos y grupos étnicos, estimándose que se está produciendo un aumento en el índice de masa corporal (IMC) de 0,4 kg/m² por década desde 1980 (12). En el año 2013, 42 millones de niños menores de 5 años eran obesos.

A diferencia de la edad adulta, la definición de obesidad en la infancia y adolescencia no ha sido consensuada en su totalidad, pero, a pesar de sus deficiencias, la clasificación basada en el IMC es la más extendida. Este índice refiere, aunque en un modo imperfecto, la cantidad de grasa corporal calculada mediante el cociente entre el peso (kg) y la altura (metros) elevada al cuadrado. En base a este índice, que en los adultos considera sobrepeso con IMC 25-30 kg/m² y obesidad con un IMC >30 kg/m², en la población pediátrica, los valores de IMC deben extrapolarse en cuanto a edad y sexo ajustándose a las tablas de referencia correspondientes (13).

Actualmente existen diversas tablas de referencia y criterios diferentes para la definición de sobrepeso y obesidad. Se considera que un IMC \geq al percentil 85 según edad y sexo,

es sobrepeso y un IMC \geq al percentil 95 es obesidad, de acuerdo con los criterios IOTF (14). Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran sobrepeso cuando el valor del IMC es mayor a +1 desviación estándar del valor medio para su misma edad y sexo, y obesidad cuando el valor del IMC es igual o superior a +2 desviaciones estándar (15). Cole et al. (16) propusieron unas tablas de referencia de IMC para comparaciones internacionales definiendo la obesidad a partir del valor que determina el IMC ≥ 30 kg/m² a los 18 años e IMC ≥ 25 para la misma edad.

Debido a la inexistencia de uniformidad, la OMS hizo un llamamiento a la estandarización en lo que respecta a los puntos de corte para definir el sobrepeso y la obesidad infantil (17). Esto, que parece una necesidad no responde a la realidad, ya que en función de las tablas que se utilicen como referencia en el estudio del estado nutricional de los niños, los resultados son diferentes. De modo que en realidad, sería necesario tomar como referencia patrones nacionales para cada uno de los países, ya que además de la situación geográfica, cambian también las costumbres, los hábitos alimentarios, la actividad física e incluso se pueden observar diferentes somatotipos en función de la zona geográfica.

En el marco de la iniciativa COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative) de la OMS, en España se llevó a cabo el estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España (ALADINO) realizado en los años 2011, 2013 y 2015. En el estudio realizado en 2013, en el que participaron 3.426 niños de 7 y 8 años, se obtuvo una prevalencia de sobrepeso de 24,6% y prevalencia de obesidad de 18,4% utilizando los estándares de crecimiento de la OMS. Utilizando las tablas de referencia de la Fundación Faustino Orbegozo obtuvieron una prevalencia de sobrepeso el 14% y del 16, 8% para la obesidad, comprobando que la prevalencia de sobrepeso y obesidad varía en función de lo puntos de corte empleados (18) ya que el exceso de peso oscilaba entre 30,8 y 44,5 % en función de los criterios que se utilizaban para este mismo estudio.

En la Comunitat Valenciana, la situación de la obesidad infantil no es diferente, en un estudio realizado por la Asociación de Dietistas Diplomados de la Comunitat Valenciana (Addecova) en 777 escolares de la provincia de Valencia se obtuvo una prevalencia de sobrepeso del 14,5% para el sobrepeso y 10% para la obesidad utilizando las tablas de Carrascosa basadas en el Estudio Español de Crecimiento realizado en la población caucásica autóctona, siendo estos porcentajes del 18,8 % y de 29,3 %, respectivamente, utilizando los puntos de corte de la OMS (19).

A pesar de la diferencia de criterio para definir la obesidad, no podemos quedarnos en el mero problema de la definición, ya que los datos de su prevalencia son elevados. Para esto es importante en primer lugar, conocer su origen.

1.1 ORIGEN Y CAUSAS DE LA OBESIDAD

El aumento constante y generalizado en el aumento de las tasas de sobrepeso y obesidad dieron lugar a la creación del término “ambiente obesogénico”. El término obesogénico fue utilizado por primera vez en la década de los noventa como una hipótesis que pudiera explicar la pandemia de obesidad actual (20) y pretende ser “la suma de todas las influencias que el entorno, oportunidades y condiciones de la vida tienen en promover la obesidad en individuos y poblaciones” (21).

Aunque el aumento en la prevalencia de la obesidad en los últimos 30 años es probablemente debido a cambios en el entorno, existe igualmente una fuerte evidencia de la existencia de un componente genético en el riesgo de obesidad (22). Esta evidencia se basa en estudios familiares en los que la concordancia de la grasa corporal entre gemelos se ha comunicado mayor que en mellizos, incluso en entornos diferentes (23,24). Así, se ha estimado una heredabilidad de aproximadamente 0,77 para el IMC en niños (25), al igual que con otras medidas de la obesidad como la circunferencia de la muñeca o la distribución local y global de la grasa (26-29). Esto significa que la variación en adiposidad entre personas podría tener una base genética, consecuencia de lo cual, los individuos con alto riesgo de obesidad, en base a su perfil genético, podrían ser más sensibles a los efectos de un ambiente poco saludable (*ambiente obesogénico*) (22).

2 FACTORES GENÉTICOS

Aunque existen algunos síndromes de herencia monogénica con un fenotipo de obesidad como el síndrome de Prader Willi Labhart, la búsqueda de variantes genéticas relacionadas con la obesidad común está siendo muy complicada, lo cual no es sorprendente debido a la probable naturaleza poligénica de este trastorno (30).

En la actualidad, una de las herramientas de mayor potencia para detectar asociaciones de variantes genéticas con enfermedades son los estudios de asociación del genoma completo (*genome-wide association study*; GWAS). En este tipo de estudios, se analiza la asociación entre las variaciones genéticas de todo el genoma de los individuos del estudio, con el parámetro estudiado. Este tipo de estudios tienen el inconveniente de presentar muchos falsos positivos, por lo que necesita tamaños poblacionales muy elevados.

En un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) con la obesidad, se obtuvo una lista de 95 genes que estaban asociados a niveles elevados de lípidos en sangre. La mayoría de estos genes estaban relacionados con el transporte, metabolismo y recepción de ácidos grasos, así como el control del apetito (31). Otro estudio del genoma completo (GWAS) encontró asociación entre 36 genes y el IMC (32). Sin embargo, los estudios de asociaciones con todo el genoma completo (GWAS) realizados hasta el momento con la obesidad no abarcan el cien por cien de los genes que controlan la obesidad y las patologías asociadas a ella.

Para definir mejor los genes que intervienen en la aparición y desarrollo de una enfermedad se utilizan los estudios de asociación con genes candidatos. En ellos se analiza el efecto de diferentes polimorfismos de un mismo gen sobre un rasgo fenotípico, siendo ya conocido, o teniendo muchos indicios, del efecto de este gen sobre el parámetro que queremos estudiar.

Existen tres tipos de polimorfismos a nivel genético que son los más utilizados en los estudios de asociación: Polimorfismos de nucleótido simple (Single Nucleotide

Polimorphism; SNP), número variable de repeticiones en tándem (Variable Number Tandem Repeats; VNTR) y variaciones en el número de copias (Copy Number Variations; CNV). Los SNPs son los polimorfismos más frecuentes y son los más analizados en la actualidad.

Los SNPs son polimorfismos de un cambio en un nucleótido en una posición concreta del genoma que afecta a una sola base (adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G)). El cambio de un único nucleótido, si ocurre en una zona codificante puede provocar un cambio de aminoácido en la proteína resultante, y ello puede resultar en una modificación de su actividad o función. El cambio también puede ocurrir en zonas promotoras y modificar su expresión. Estas zonas promotoras modulan el proceso de transcripción del ADN (ácido desoxirribonucleico) en ARN (ácido ribonucleico), la transcripción es el primer paso de la decodificación de un gen a una proteína. Lo mismo puede ocurrir si el cambio se produce en un intrón. Aunque los intrones no se traducen a proteína, cambios en su estructura pueden modular la expresión del gen.

Para identificar los genes que intervienen en la aparición o el progreso de la obesidad en humanos se realizan estudios de asociación entre variantes polimórficas del ADN, generalmente los polimorfismos de nucleótido simple (Single Nucleotide Polymorphisms; SNPs) y los rasgos fenotípicos que definen la enfermedad (33). Se estima que en el genoma humano existen aproximadamente 10 millones de SNPs a lo largo de todo el genoma, sin embargo, no todos son de interés clínico. Los SNPs pueden presentarse en cualquier posición del genoma. En la Figura 1 se muestra un ejemplo de SNP (34).

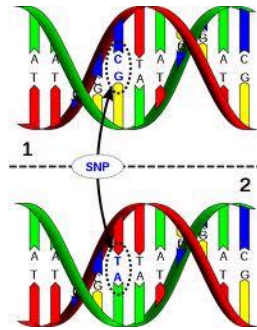


Figura 1: Ejemplo de single nucleotide polymorphism (SNP)

2.1 PRINCIPALES GENES RELACIONADOS CON LA OBESIDAD

Las investigaciones realizadas durante las últimas décadas proporcionan evidencia de la existencia de genes fuertemente relacionados con la obesidad (FTO y MC4R).

El gen **FTO** (*fat mass and obesity associated*) codifica una proteína nuclear cuya función no ha sido dilucidada en su totalidad, aunque ha sido relacionada con el sistema nervioso y cardiovascular. También se ha visto fuertemente asociada con el IMC, el riesgo de obesidad y la diabetes tipo 2 (35,36). El gen FTO se ha asociado a la ingesta energética (37) y también con la sensación de saciedad después de la comida (38). Por tanto hay variaciones genéticas en personas que son más propensas a sentirse hambrientas poco después de haber comido, porque tienen niveles más altos en sangre de la hormona ghrelina. Este gen es considerado como uno de los más importantes por su relación con la obesidad (39).

El gen **MC4R** (*melanocortin 4 receptor*) se trata de un receptor transmembrana perteneciente a la familia de los receptores de melanocortina. Este receptor está implicado en el control del apetito y es un importante regulador de las rutas de saciedad. Se ha demostrado que mutaciones de este gen pueden producir hiperfagia, hiperinsulinemia, hiperglucemia, mayor IMC y también se ha asociado a determinados patrones de comportamiento, como comer en exceso (40-42).

Debido a la relación directa de este gen con la predisposición a la obesidad, se ha estudiado este gen en profundidad, el cual se detalla a continuación.

3 DESCRIPCIÓN DEL GEN MC4R

Es un gen localizado en el cromosoma 18 q que codifica una proteína, el MC4R, de 322 aminoácidos, por un único exón en la región 18q22. Se expresa fundamentalmente en el núcleo hipotalámico paraventricular y en el área hipotalámica lateral que son regiones del cerebro implicadas en el control del apetito. Debido a su papel en la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético interfiere en la variación de la ingesta alimentaria y la actividad física. También se ha comprobado su papel en la oxidación de las grasas y el metabolismo de nutrientes (43).

El control del apetito y la saciedad se produce a nivel del sistema nervioso y está integrado en el **núcleo arcuato** del hipotálamo, en el cual hay dos grupos de neuronas con efectos opuestos:

- **Las neuronas NPY/AgRP:** Estas neuronas producen el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con Agouti (AgRP). El AgRP reduce la señalización a través de la hormona melanocito estimulante (MSH), ya que es un antagonista competitivo de los receptores MC4R, con lo que se promueve el consumo de alimentos que aumentan el apetito y disminuye el gasto energético.
- **Grupo neuronal** que produce a) proopiomelanocortina (**POMC**), precursor de las hormonas melanocito estimulantes (α -MSH, β -MSH, γ -MSH) que actúan sobre los receptores de melanocortina (MC3R y MC4R) cuya activación genera una disminución de la ingesta, y b) el transcrito regulado por cocaína y anfetaminas (CART), que disminuyen el apetito y aumentan la termogénesis.

Los efectos opuestos de ambas neuronas tienen lugar en parte a través de las mismas neuronas efectoras, mediante la producción de acciones contrarias sobre el mismo mecanismo de señalización, conocido como la **vía central de las melanocortinas**.

Las señales de las neuronas del núcleo arcuato se proyectan a su vez a neuronas “de segundo orden” que expresan los receptores de melanocortina (MC4R y MC3R), y a otras partes del hipotálamo como el núcleo paraventricular (el centro de la saciedad), que se puede considerar como un núcleo efector del hipotálamo puesto que regula la secreción de hormonas pituitarias liberando neuropéptidos desde sus proyecciones hacia la eminencia media y también participa en la regulación de la función autonómica. Un segundo lugar hipotalámico de proyección de las neuronas del núcleo arcuato es hacia neuronas en el hipotálamo lateral (el centro de la alimentación), que expresan los neuropéptidos orexigénicos: la hormona concentradora de melanocitos y orexina/hipocretina.

De modo, que nos encontramos con un gen del tipo denominado “Jano”, ya que posee dos caras:

- Por una parte, la activación de la proteína-MC4R por la unión α -MSH, disminuye la ingesta, aumenta el gasto energético mediante la termogénesis (44).
- Por otra parte, la desactivación de la MC4R por la unión AgRP, inhibe este proceso, de modo que disminuye la saciedad y el gasto de energía.

De esta forma, se ha confirmado que existen variaciones del MC4R que contribuyen a aumentar la obesidad, sobre todo en edades tempranas, y por otro lado existen variaciones del mismo gen que favorecen su prevención.

3.1 INTERACCIÓN DE LA GENÉTICA CON EL CONTROL DEL APETITO

La ingesta energética básicamente se produce como respuesta a señales de hambre. En el ser humano existe otro factor que es el apetito, siendo éste una respuesta consciente a la sensación placentera que se produce en la ingesta de determinados alimentos, y que depende de los hábitos alimenticios y de las características organolépticas de los alimentos. Tanto el hambre como el apetito tienen distintas vías de integración en el sistema nervioso central, ya que el hambre responde a reflejos inconscientes y el apetito a reflejos condicionados. En el control de la ingesta hay dos sistemas de regulación: el sistema de regulación a corto plazo y el sistema de regulación a largo plazo.

El sistema a corto plazo se encarga de regular el apetito y por tanto del inicio y finalización de comidas individuales. Responde fundamentalmente a señales gastrointestinales o “factores de saciedad” que se acumulan durante la alimentación y que contribuyen a terminar la ingesta. Aunque las señales de saciedad pueden afectar el tamaño de las comidas individuales, no están directamente involucradas en la regulación del peso corporal.

La regulación a largo plazo se produce mediante señales o “factores de adiposidad” que se liberan en proporción a los depósitos energéticos del organismo, como la leptina e insulina. Se encargan del balance energético por periodos prolongados, es decir, de la regulación del peso corporal.

3.1.1 Sistema de regulación a corto plazo

El sistema de regulación de la ingesta a corto plazo actúa modulando las señales de saciedad que se generan procedentes de la comida que se está ingiriendo. Tras la entrada de alimento en el tracto digestivo, dichas señales regulan la cantidad de comida y la duración de la ingesta en un corto período de tiempo, y se transmiten principalmente a través del nervio vago. Estas señales pueden ser de diferentes tipos:

-Señales de tipo metabólico: los niveles sanguíneos de glucosa, de aminoácidos y de ácidos grasos estimulan directamente o a través de neurotransmisores las neuronas del sistema nervioso central.

-Señales de tipo digestivo: A su vez, pueden ser de dos tipos:

1. De tipo nervioso: Por activación de receptores que se activan por distensión gástrica), quimiorreceptores y mecanorreceptores intestinales, se produce una respuesta de saciedad.

2. De tipo hormonal: En respuesta al alimento el tracto gastrointestinal secreta una gran variedad de péptidos que pueden tener efecto anorexígeno u orexígeno. Estos péptidos actuarán en su mayoría de forma doble, de forma endocrina a nivel del hipotálamo y por vía nerviosa, fundamentalmente en los receptores colinérgicos del nervio vago.

Efecto anorexígeno:

- Las proteínas son los macronutrientes que presentan mayor poder saciante, debido a la inducción en la secreción de colecistoquinina (CCK), hormona que induce saciedad.

- Los hidratos de carbono tienen una capacidad saciante similar a las proteínas. Su acción se debe a la secreción de péptidos saciantes (GLP-1 y amilina) al contactar con los receptores de la mucosa del intestino delgado, y al retraso del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal.

- Las grasas son el nutriente con menor capacidad saciante. Por ejemplo, tras un desayuno rico en grasas suele haber una comida posterior más abundante. El contacto de la grasa con el intestino estimula la secreción de la apoproteína A IV en el propio intestino y en el hipotálamo, que tendría un efecto inhibitorio de la ingesta en el sistema nervioso central. Pero en los pacientes con una dieta habitual rica en grasas, se reduce esta respuesta, por lo que se predispone a la hiperfagia y a la obesidad.

Efecto orexígeno:

La ghrelina: Es una hormona liberada al torrente sanguíneo por la pared gástrica ante la falta de alimento (efecto orexígeno), y es inhibida por las calorías consumidas en forma de proteínas y glúcidos más que en forma de lípidos. A lo largo del día, los niveles de ghrelina en plasma se elevan en ausencia de ingesta y disminuyen rápidamente en forma postprandial. Esto sugiere que el péptido juega un papel en la regulación de la ingesta a corto plazo.

3.1.2 Sistema de regulación a largo plazo: Señales de adiposidad

A largo plazo, las reservas de energía del cuerpo informan al cerebro de su exceso o de su déficit, mediante las llamadas señales de adiposidad: leptina, producida en los adipocitos e insulina, en los islotes pancreáticos.

La hormona derivada del adipocito, **leptina** (de leptos-delgado) se secreta de forma proporcional a los depósitos de grasa corporal, por lo que un aumento en la adiposidad y en el peso corporal provoca un incremento en sus concentraciones circulantes,

inhibiendo la alimentación, mientras que el ayuno y la pérdida de peso inhiben su secreción, lo que provoca una activación de los estimulantes del apetito a nivel hipotalámico (45). Sin embargo, la mayoría de pacientes obesos presenta resistencia a la acción de la leptina. No se conoce bien los mecanismos por los cuales esto se produce. Dentro de los posibles procesos se incluye el defecto en el transporte de la leptina a través de la barrera hematoencefálica para alcanzar los receptores hipotalámicos y dar lugar a su activación.

La insulina funciona de modo similar a la leptina.

3.1.3 Integración en el sistema nervioso central de las señales de saciedad y orexigénicas.

El modelo homeostático del control del balance energético y del peso corporal fue establecido a mediados del s. XX por Gordon Kennedy. El planteamiento de este modelo incluye la existencia de señales circulantes, generadas en proporción a los depósitos de grasa, que son la que influyen de forma coordinada tanto el consumo de alimentos como el gasto energético para mantener el peso corporal. Tras experimentación animal, lesionando selectivamente ciertas regiones hipotalámicas, se demostró el papel central del hipotálamo en esta regulación (46).

El núcleo arcuato del hipotálamo es un centro clave en el control del balance de la energía corporal y por tanto de la ingesta a corto y largo plazo y del gasto energético. Tiene receptores para la leptina y la insulina y contiene dos zonas bien diferenciadas como se ha comentado previamente en las que hay dos tipos de neuronas implicadas en la homeostasis energética, una orexígena y otra anorexígena.

Estos dos grupos de neuronas responden a señales endocrinas producidas principalmente por la ghrelina, la leptina y la insulina.

- **La ghrelina** aparte de su acción a corto plazo en respuesta al descenso de los niveles de glucemia estimula el apetito (señal orexígena) aumentando la actividad de las neuronas que liberan los péptidos NPY y AgRP.

- **La leptina** produce la sensación de saciedad (señal anorexígena) por dos mecanismos:

- Inhibiendo las neuronas que liberan NPY y AgRP.
 - Activando las neuronas que liberan que liberan POMC.
- **La insulina**, activa las células que liberan POMC, conduciendo a señales anorexigénicas, por un mecanismo de señalización semejante al que se da en respuesta a la leptina (43).
- Tanto la secreción de insulina como de leptina está relacionada con la cantidad de tejido adiposo y tiene relación indirecta con el mantenimiento del equilibrio de energía a través de la estimulación del MC4R (44).

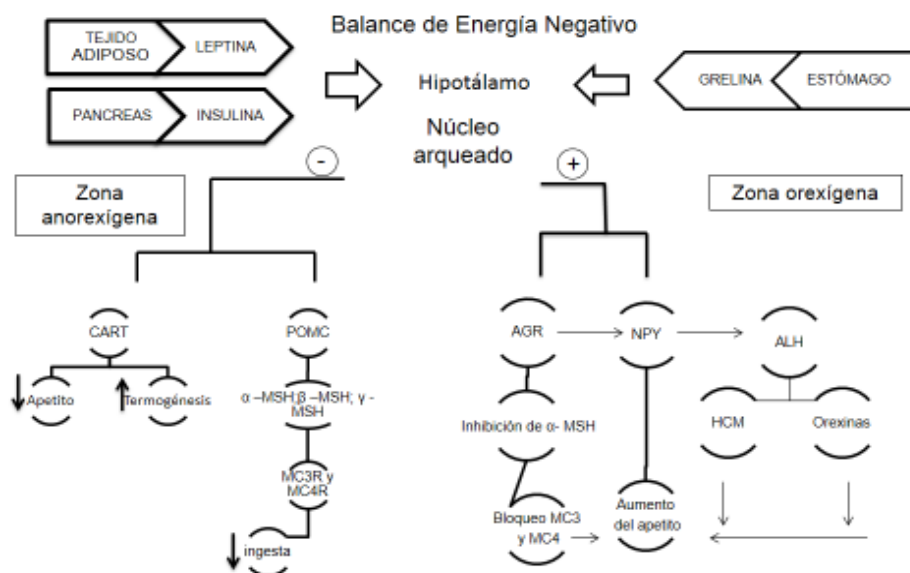


Figura 2: Mecanismos implicados en la regulación del apetito. Balance de energía negativo. ALH: Área Lateral del Hipotálamo; AGRP: Péptido relacionado con Agouti; CART: Transcrito regulado por cocaína y anfetaminas; HCM: Hormona concentradora de melanocitos; MC: receptores de MSH; MC3R: Receptor de la Melanocortina 3; MC4R: Receptor de la Melanocortina 4. MSH: Hormona Melanocito Estimulante; NPY: Neuropeptido Y; POMC Proopiomelanocortina; α -MSH, β -MSH, γ -MSH: Hormonas melanocito estimulantes.

La obesidad infantil vinculada con mutaciones del MC4R se relaciona con las formas comunes de la obesidad de inicio temprano, encontrándose en las formas excepcionales de la obesidad monogénica recesiva, con penetrancia completa así como en las formas poligénicas de la obesidad común.

El gen MC4R es un buen candidato de análisis para estudiar la asociación genética con la obesidad, debido a su papel en la regulación de la ingesta de alimentos (47) y el gasto energético (48-54), por su localización en el cromosoma 18 q, interfiere en la variación de la ingesta alimentaria y la actividad física (55-57). Por tanto, variaciones en la secuencia de este gen o en sus regiones promotoras podrían llegar a producir una mejora o un empeoramiento en la función o la expresión de este gen. Esto conllevaría variaciones en señalización de este receptor a nivel neuronal, lo que acabaría por producir también variaciones en las cantidades de hormonas controladas por este receptor.

3.2 VARIACIONES GENÉTICAS DEL MC4R

Existen variantes genéticas de MC4R que se han relacionado con aumento de peso y posterior obesidad. Esta relación se ha visto confirmada en estudios realizados en poblaciones de niños y adultos, donde las mutaciones en MC4R se encuentran entre el 0,5-6% de los pacientes con aparición temprana de obesidad severa (31, 34, 45-47).

Las mutaciones de este tipo, en el MCR4 dan lugar a menor saciedad, hiperfagia (se inicia desde el primer año de vida), acumulación de grasa, y masa libre de grasa, elevada densidad mineral ósea y talla elevada. La pérdida de la funcionalidad del receptor está en relación con la severidad de la obesidad). Además en los niños con deficiencia de MC4R se asocia hiperinsulinemia, que persiste durante toda la infancia (57).

Se han descubierto más de 150 variantes de la MC4R que pueden tener relación con un efecto negativo en los sujetos obesos. Las principales variantes estudiadas en nuestra revisión bibliográfica y su asociación con el efecto estudiado se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Variantes polimórficas del MC4R y su efecto		
RS o SNP	Efecto estudiado	Estudio
17782313	IMC, Resistencia a la insulina, adiposidad general, obesidad infantil.	(47-50,52,53,58)
17700633	IMC	(48,50)
-1385	Coefficiente respiratorio (RQ) y oxidación de las grasas, GET (Gasto de Energía Total), peso corporal, Índice HOMA, resistencia a la leptina.	(56)
11872992	IMC, Porcentaje de grasa, ingesta de alimentos, TMB (tasa metabólica basal), y leptina	(56,59)
17066842	IMC z-score, circunferencia de la cintura, masa libre de grasa e ingesta de comida	(56)
34114122	IMC Z-score, porcentaje de masa grasa, ghrelina, ingesta de energía y porcentaje de la ingesta de HC.	(56)
-1704	Actividad física (actividad total, actividad sedentaria y actividad moderada)	(56)
- 2132	Gasto de energía, glucosa, GET (Gasto de energía total) y TMR (Tasa Metabólica en Reposo)	(56)
S127L	Aparición temprana de la obesidad	(54,60,61)
17773430	IMC, Mayor porcentaje de masa grasa	(62)
10871777	Obesidad	(58)

Una de las variantes de Mc4R que mayor relación con la obesidad se ha encontrado es el polimorfismo **rs 17782313**, el cual se ha relacionado con un aumento de IMC en una población de 796 jóvenes. En este estudio observaron que los niños que poseían esta variante tenían un IMC significativamente superior a los que no poseían esta variante genética (1,9% superior) (47). También se ha comprobado esta relación en población adulta (48).

Como podemos observar en la tabla 1 el MC4R también se ha relacionado con factores de riesgo cardiometabólico, factores de riesgo metabólico emergentes y adipocinas.

3.2.1 Factores de riesgo metabólico

Los factores de riesgo metabólico tradicionales de acuerdo a los criterios del Consenso de la International Diabetes Federation (IDF) son la obesidad (z -IMC ≥ 2), el colesterol HDL (c-HDL) (≤ 40 mg/dL), triglicéridos (>150 mg/dL), hipertensión (TAS o TAD $>$ percentil 95) y glucosa (>100 mg/dL). Recientemente se está estudiando la influencia genética que existe sobre cada uno de estos factores. Uno de los genes candidatos por su relación con la obesidad es el MC4R. Un estudio realizado en 8050 individuos de origen francés estudió 24 SNPs relacionados con el riesgo de obesidad, entre los cuales se incluyó MC4R. Concluyeron que la predisposición genética a la obesidad contribuye a aumentar la resistencia a la insulina ($p = 7,6 \times 10^{-9}$) aumentando el riesgo de síndrome metabólico (63). Otro estudio otorgaba a la MC4R la implicación en la señalización de la actividad nerviosa simpática y la tolerancia a la glucosa independientes del balance de energía (64). También se han relacionado polimorfismos del MC4R con un aumento en los triglicéridos, e índice aterogénico afectando el metabolismo lipídico (65,66). La alteración de cada uno de estos factores desde la edad pediátrica puede tener graves repercusiones en la edad adulta (67). De modo que estos estudios ponen de manifiesto la necesidad de estudiar la relación de las variantes polimórficas del MC4R con el riesgo de síndrome metabólico.

3.2.2 Factores de riesgo metabólico emergentes.

Son considerados factores de riesgo metabólico emergentes la gamma glutamil transpeptidasa (GGT), apoproteína A1 (Apo A1), la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), cistatina C, ácido úrico, homocisteína, hormona tiroestimulante (TSH), proteína fijadora de retinol (retinol binding protein; RBP4) ó proteína transportadora del retinol y la apoproteína B (ApoB) entre otros. Estas variables han sido relacionados con enfermedades de riesgo cardiovascular y se han sugerido como nuevos marcadores indicadores de inflamación, estrés oxidativo y riesgo cardiovascular (68-70). En un

estudio realizado en una cohorte de niños y adolescentes alemanes observaron que niveles de TSH elevados se asociaron con peor perfil lipídico (71). El ácido úrico se ha considerado como un componente adicional de los factores clásicos de síndrome metabólico ya que la saturación de ácido úrico en la sangre se ha visto relacionado con el síndrome metabólico (72). La disminución de La Apo A1 en la infancia se ha relacionado con mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular en la edad adulta (73). La relación directa de estos factores con la enfermedad hace que el estudio de los mismos sea del mayor interés.

3.2.3 Adipoquinas

Dada la relación que tiene el MC4R descrita anteriormente en el control de la ingesta a corto y a largo plazo el análisis de las adipoquinas es de vital importancia ya que mutaciones del gen MC4R se han asociado con alteración en los niveles de adipoquinas como leptina, ghrelina, adiponectina entre otras, contribuyendo al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y complicaciones posteriores en la edad adulta (74,75). También se ha estudiado la relación que tiene el MC4R con los factores de inflamación interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alpha (TNF-alfa), entre otros. La IL-6 se encuentra implicada en la fisiopatología de diferentes enfermedades autoinmunes y en enfermedades como la aterosclerosis y la osteoporosis. A su vez, está siendo objeto de estudio por sus características antiinflamatorias y ver su relación en las enfermedades metabólicas (76). La TNF- α , en se ha relacionado con la resistencia a la insulina y el desarrollo de enfermedades ateroscleróticas inhibiendo la actividad promotora de la adiponectina. La adiponectina es un péptido hormonal que aumenta la oxidación de los ácidos grasos, disminuyendo los triglicéridos en el hígado y en el músculo esquelético, mejorando la sensibilidad a la insulina. Se sugiere utilizar la disminución de la adiponectina como marcador de riesgo cardiovascular (77,78).

De este modo, el estudio de las adipoquinas cobra especial interés en la relación de determinadas mutaciones del MC4R como marcadores de enfermedad cardiovascular e inflamación (79).

3.3 OTRAS VARIANTES GENÉTICAS DEL MC4R

Por el contrario, existen variaciones de MC4R que se han visto asociadas a la protección de la obesidad (54). De hecho, pueden ser la responsables de una reducción del 2% de la prevalencia de la obesidad (80). Entre las variantes más estudiadas se encuentran la V103I y la variante I251L.

La variante V103I se ha relacionado con la reducción de la obesidad en un 21% (81). Sin embargo, otros autores no encuentran una diferencia estadísticamente significativa de esta variable entre sujetos obesos y no obesos (60).

La variación I251L, en un estudio realizado en una población europea, tanto en niños como en adultos se ha visto relacionada con una disminución del 50% en el IMC con respecto a sujetos que no la presentaban (80).

Miraglia et al. (82) en un estudio realizado en una población infantil mediterránea ponen de manifiesto una baja prevalencia de inicio temprano de la obesidad (< 0,5%) relacionada con las variantes del MC4R, postulando que puede existir un **patrón genético mediterráneo** con una cantidad menor de mutaciones de MC4R que favorezcan la prevalencia obesidad (82).

De modo, que debido a las diferentes facetas de este gen, son necesarios nuevos estudios que corroboren estas funciones e incluso que nos aporten más información sobre la relación de variantes polimórficas del mismo y su relación con la obesidad y sus comorbilidades.

4 INTERACCIÓN DIETA-GEN

La predisposición genética puede dar lugar a una mayor prevalencia de obesidad. Esta predisposición va a tener un papel mucho más decisivo si además se acompaña de otros factores. Es decir que es la combinación de la predisposición con un ambiente propicio lo que favorece la aparición de la obesidad (22). Es por ello que conviene analizar a fondo otros factores ambientales que son modificables y nos permiten minimizar los efectos de la genética sobre el individuo. Entre estos factores modificables podemos citar como

más importantes los hábitos alimentarios y de estilos de vida (entre los que hay que incluir el sueño), prácticas de actividad física, ambiente familiar en el que se desarrollan los niños, factores psicológicos como la autoestima, factores sociales y económicos y recientemente los factores de programación como son el ambiente intrauterino y la alimentación en las primeras etapas de la vida (83-85) (Figura 3).

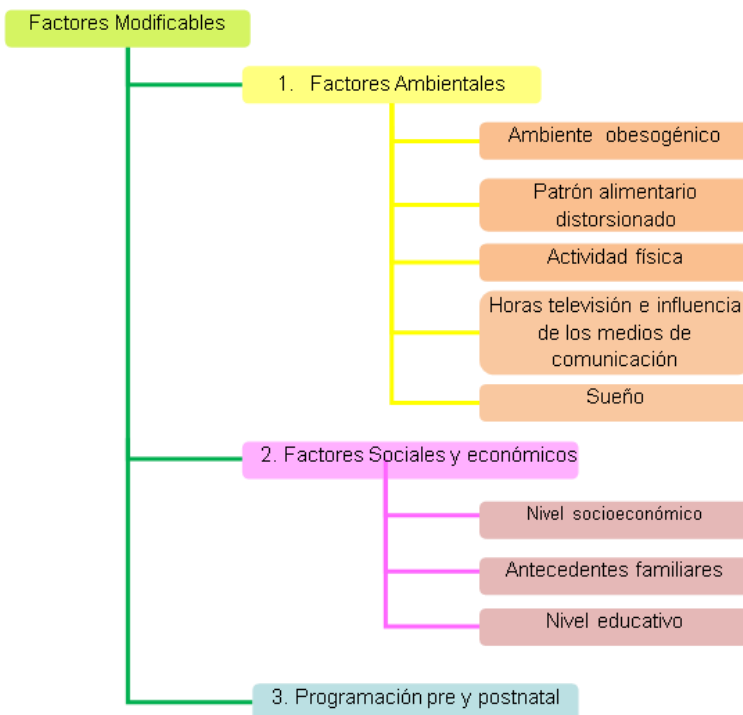


Figura 3: Factores modificables

Factores Modificables

4.1 FACTORES AMBIENTALES

4.1.1 Ambiente obesogénico

Un ambiente que favorece la obesidad incita a aumentar la ingesta energética y disminuir la actividad física, dando lugar a un balance energético positivo, en el que el exceso de energía se acumula en forma de grasa (13).

Un patrón alimentario distorsionado de las necesidades nutricionales en función del sexo y la edad de los niños, puede tener graves repercusiones en la edad adulta. Las recomendaciones destinadas al grupo infantil están marcadas por el consumo de alimentos que sean bajos en grasas saturadas, ácidos grasos trans, azúcares libres y sal, favoreciendo el consumo de dietas ricas en hidratos de carbono complejos, vegetales y frutas frescas (83), enmarcadas en la realización de cinco comidas diarias que actúa de modo protector (86).

4.1.2 Actividad Física

La mayoría de los niños no cumple con las recomendaciones de practicar actividad física al menos 60 minutos al día (84), ya que en los últimos años se ha producido un cambio en sus conductas de ejercicio físico, y los niños son cada vez más sedentarios (83).

4.1.3 Tiempo de pantalla e influencia de los medios de comunicación

El excesivo tiempo de pantalla, influye negativamente en la práctica de actividad física y aumenta el picoteo (20-25% de las calorías diarias) (13,84). Además, a través de los medios de comunicación, los niños están expuestos a multitud de estrategias de marketing, donde la publicidad televisiva es un factor muy importante, ya que puede llegar a influir en las preferencias alimentarias de los niños, en la solicitud y elección de los productos de la compra, y en definitiva en los patrones de consumo.

4.1.4 Sueño

Recientemente, ha cobrado especial importancia este factor en la génesis de la obesidad. El sueño es un estado especial del organismo que se caracteriza por la sucesión regular de cuadros poligráficos precisos (fases y ciclos). Es un ritmo biológico, entendiéndolo éste como un cambio regular en la conducta o en un proceso fisiológico. En concreto es un ritmo circadiano: que tiene lugar en 24 horas. Se ha comprobado que el reloj biológico del organismo está localizado en el hipotálamo (87) puesto que la lesión del núcleo supraquiasmático del hipotálamo desorganiza los ritmos circadianos de la actividad, ingesta de comida y bebida, secreción hormonal y también el ciclo del sueño (88).

El sueño de un bebé al nacer es policíclico, con varios periodos de sueño y vigilia al día. Hasta los dos meses, los lactantes duermen 15 horas con cortos periodos de vigilia. Poco a poco el sueño se va estabilizando y se convierte en nocturno mientras que la vigilia se da durante el día, lo que ocurre durante el primer año de vida. El sueño adecuado durante la infancia y la niñez cumple un papel importante para el crecimiento físico y el desarrollo psicosocial, pero además existe una relación entre los problemas del sueño y los problemas de alimentación, ya que se ha comprobado que la corta duración del sueño está relacionada con la obesidad (89). Un aumento del 3,6% en el IMC corresponde a una reducción del sueño de 8 a 5 horas. La relación existente entre una menor duración del sueño y el aumento del IMC se ha comprobado, de forma que la disminución de una hora menos de sueño a los 10 años produce mayor riesgo de tener sobrepeso u obesidad (alrededor de dos veces más que el riesgo esperado) a los 13 años. Del mismo modo, en un metaanálisis se confirma la evidencia entre una corta duración del sueño y obesidad en la población infantil y en adolescentes. Los niños que dormían menos de 8 horas tenían un 58% más de posibilidades de padecer sobrepeso u obesidad. En los niños que dormían entre 5 y 7 horas aumentaba su riesgo hasta un 92% de posibilidades de padecer la enfermedad al compararlos con los niños que dormían más de 8 horas. A su vez, el riesgo de padecer sobrepeso u obesidad se redujo en un 9% por cada hora más que se aumentaba la duración del sueño (20).

En consecuencia, parece que hay un rango ideal de duración del sueño (7-8 horas) fuera del cual se puede perturbar el equilibrio energético (90). En la adolescencia esta situación cobra un especial interés, ya que estamos asistiendo a un cambio en los adolescentes en cuanto a la hora de irse a dormir, acostándose más tarde sin modificar el estado de vigilia, de modo que en esta época suele haber una disminución de las horas de sueño (91) a consecuencia de la televisión o de la adicción al ordenador.

Parece sorprendente que una de las actividades más sedentarias, como es el sueño, esté relacionada con menor índice de obesidad. Por otra parte, las personas con obesidad, normalmente, duermen menos ya que al ser menos activas necesitan menos tiempo para recuperarse. A su vez, se ha visto que esta corta duración del sueño puede favorecer el aumento de los factores que contribuyen a la obesidad (90-93), habiéndose relacionado también la corta duración del sueño con mayor riesgo metabólico (94).

La disminución en las horas de sueño puede influir en la obesidad a través de efectos sobre la actividad física, el apetito y la termorregulación (92,95). (Figura 3).

- Actividad Física: La privación del sueño provoca sensación de fatiga que puede dar lugar a una disminución de la actividad física diurna. Esta disminución ocasiona un menor gasto calórico y por tanto una mayor ganancia de peso.
- Apetito: El sueño es un importante modulador de la función neuroendocrina y del metabolismo de la glucosa tanto en niños como en adultos. Se ha comprobado que una disminución en las horas de sueño produce alteraciones metabólicas y endocrinas, con un aumento en las concentraciones nocturnas de cortisol, aumento de los niveles de ghrelina y disminución de los niveles de leptina, así como disminución de la sensibilidad a la insulina (96) y de la tolerancia a la glucosa. Este aumento de la ghrelina y disminución de los niveles de leptina da lugar a un aumento del hambre y del apetito, y por lo tanto aumento de la ingesta calórica (90,95,97). Además, se ha comprobado que los periodos de restricción del sueño, aumentan la apetencia por los alimentos ricos en hidratos de carbono. Por otra parte, la privación del sueño aumenta la

oportunidad de comer. Las personas que se despiertan a mitad noche, tienden a comer y esto implica un aumento del consumo de energía (90,95).

- Termorregulación: La disminución del sueño también altera la termorregulación favoreciendo la reducción del gasto calórico y por lo tanto la obesidad. Los niños que tienen una corta duración del sueño tienen menor gasto energético en reposo que los niños que tienen una duración del sueño normal (7-8 horas) (95).



Figura 4: Influencia de la corta duración del sueño y la obesidad.

De todas formas, el papel del sueño en la obesidad infantil sigue siendo controvertido ya que otros estudios, sin embargo **no han podido comprobar** la relación existente entre la corta duración del sueño y el aumento de la obesidad, factores metabólicos o resistencia a la insulina en los niños y adolescentes. Incluso, han concluido que la prolongación de la duración del sueño no mejora el riesgo metabólico (98,99). Tampoco se encontró la relación entre los niveles de leptina y la duración del sueño (100). Cabe destacar asimismo la relación positiva en los adolescentes que realizaban siesta durante

el día con un aumento de la ingesta alimentaria, lo que repercute directamente sobre la obesidad (101). De modo que esta discrepancia indica la necesidad de comprobar si la duración del sueño afecta o no a la obesidad infantil.

4.2 FACTORES SOCIALES Y ECONÓMICOS

4.2.1 Nivel socioeconómico

El nivel socioeconómico afecta en distinto grado en la prevalencia de obesidad infantil en función de la clase social, resultando que en los países desarrollados existe mayor prevalencia en la clase social baja, sin embargo en los países en vías de desarrollo esta consecuencia se da en la clase social alta (102).

4.2.2 Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares influyen en gran medida en el desarrollo de la obesidad infantil, existiendo una relación significativa entre el IMC de los padres e hijos con sobrepeso. Esta relación se ve marcada en la figura de la madre, de modo que la obesidad materna es un potente factor vinculante a la obesidad infantil (84).

4.2.3 Nivel Educativo y Autoestima

Una menor calidad en la dieta también se ha relacionado con menor nivel educativo, y una expresión de emociones negativas. En un estudio realizado en mujeres del Reino Unido, se vio que las mujeres que abandonaban la escuela con calificaciones bajas, tenían patrones alimentarios más pobres, que aquellas mujeres que tienen estudios superiores y mayores calificaciones. En estas afirmaciones vemos la importancia que tiene la autoestima de los sujetos en los hábitos alimentarios, de hecho las intervenciones que se hicieron para mejorar el estado de ánimo de las mujeres interferían de modo positivo en una mejor calidad de la alimentación (103). Estudios recientes muestran que la elección de los alimentos está influida y determinada por los procesos automáticos emocionales (104).

También se ha relacionado patrones sedentarios caracterizados por mayor cantidad de horas de televisión y baja actividad física, con bajos niveles educativos de los padres (105).

4.3 PROGRAMACIÓN PRE Y POSTNATAL

Es importante también, que el ambiente propicio a la obesidad puede estar marcado desde su gestación. Patrick Tounian et al (22) exponen que existe una programación fetal y una programación posnatal, marcada por diversos factores ambientales que favorecen la obesidad. En la programación fetal hace referencia a la nutrición insuficiente o excesiva de la madre, diabetes gestacional y el tabaquismo materno durante el embarazo. En cuanto a la programación post-fetal los factores que intervienen a favor de la prevalencia de obesidad infantil son la alimentación con fórmula en lugar de lactancia materna, ingesta excesiva de ácidos grasos insaturados n-6, o la ingesta excesiva de proteína (22).

5 HIPOTESIS

La obesidad es consecuencia de un desbalance a largo plazo entre el consumo alimentario (principalmente el consumo energético) y el gasto calórico, lo que lleva a un acúmulo de la energía en forma de grasa de depósito.

La obesidad tiene un origen multifactorial en el que existe una base genética, pero que requiere una serie de influencias ambientales para que se ponga de manifiesto. En ella influyen los factores dietéticos y de estilo de vida como el ejercicio físico, el estrés y los acontecimientos vitales. La susceptibilidad genética depende de genes que controlan la ingestión de alimentos, la eficacia para almacenar energía y la adipogénesis.

La obesidad aumenta el riesgo de padecer el síndrome metabólico y nuevos factores emergentes de riesgo cardiovascular. Estos factores también pueden tener una influencia genética. Para definir mejor los genes que intervienen en la aparición y desarrollo de una enfermedad se utilizan los estudios de asociación con genes candidatos.

El gen MC4R es un buen candidato de análisis debido a su relación con la obesidad, su papel en la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético. También se ha comprobado su papel en la oxidación de las grasas y el metabolismo de nutrientes. Por lo tanto, nuestra hipótesis es que existen determinadas variantes genéticas del gen MC4R que se asocian con factores antropométricos, factores de riesgo metabólico y factores ambientales, todos ellos contribuyentes a la aparición de obesidad y de sus comorbilidades.

II OBJETIVOS

1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal es estudiar si existe relación entre factores genéticos, antropométricos, de riesgo metabólico y cardiovascular y factores ambientales en una población infantil.

1.1 OBJETIVOS CONCRETOS

1. Determinar si las variantes genéticas del gen MC4R rs11872992, rs17782313 rs10871777, rs17773430, rs34114122 y rs17066842 se asocian con la obesidad y con los parámetros asociados a riesgo metabólico y cardiovascular y con factores ambientales.
2. Estudiar la asociación entre las variantes genéticas del gen MC4R y las variables antropométricas indicativas de obesidad.
3. Determinar la asociación entre las variantes genéticas del gen MC4R y los factores de riesgo cardiometabólico.
4. Determinar la asociación entre las variantes genéticas del gen MC4R y los factores de riesgo cardiometabólico emergentes.
5. Analizar si existe asociación entre los polimorfismos del MC4R y las adipoquinas leptina, adiponectina y ghrelina.
6. Realizar la asociación entre las variantes genéticas seleccionadas y parámetros de inflamación interleuquina-6 y TNF- α .
7. Conocer si determinados factores ambientales (hábitos alimentarios, actividad física, tiempo de pantalla, horas de sueño y autoestima) se asocian a las variantes genéticas seleccionadas.

III MATERIAL Y MÉTODOS

1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal, prospectivo y analítico en una muestra consecutiva de niños que acuden a las Consultas Externas de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

2 TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño de la muestra se ha realizado teniendo en cuenta un nivel de confianza del 90%, precisión del 3%, y que existe un 5% de niños con prevalencia de factores genéticos y obesidad infantil (106). Además estimamos en un 10% la proporción esperada de pérdidas.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

Donde:

- $Z_{\alpha}^2 = 1,85^2$ (ya que la seguridad es del 90%)
- $p =$ proporción esperada (en este caso $5\% = 0,05$)
- $q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0,05 = 0,95$)
- $d =$ precisión (en este caso deseamos un 3%)

$$n = \frac{1,85^2 \times 0,05 \times 0,95}{0,03^2} = 180,55$$

3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La muestra inicial la constituyeron 203 niños, de los cuales fueron excluidos del estudio 12 niños por no haber completado todas las encuestas y datos solicitados. Nueve niños abandonaron el estudio y 4 niños no cumplieron los requisitos de inclusión. De modo que finalmente participaron en el estudio 178 niños, de los cuales 98 niños presentaron obesidad y 79 presentaron peso normal. Se definió la obesidad en base a los criterios de Cole et al. (16) que están especificados en el apartado de definiciones.

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS NIÑOS EN EL ESTUDIO

- a. Niño/as entre 7-16 años, ambos inclusive.
- b. Seguimiento clínico y analítico en Consultas Externas de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.
- c. No seguir un régimen dietético especial.
- d. No presentar ningún trastorno genético o endocrinológico.
- e. Obtención del consentimiento firmado para su inclusión por los padres y/o tutores.

3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

- a. Obesidad sindrómica o secundaria a trastornos génicos.
- b. Obesidad secundaria a tratamiento con fármacos.
- c. Hipotiroidismo.
- d. No ser de etnia caucásica.

4 VARIABLES DE ESTUDIO

1. **Antropométricas:** Se realizaron en el momento de la visita clínica e incluyen: peso, talla, IMC, perímetro cintura, pliegues grasos cutáneos (bicipital, tricipital, subescapular y supraespinal)
2. **Impedanciometría bioeléctrica:** Masa grasa, masa magra e índice de masa grasa.
3. **Datos clínicos:** Tensión arterial sistólica y diastólica, presión del pulso y presión media arterial.
4. **Determinaciones bioquímicas:** Glucosa, c-HDL, triglicéridos, ácido úrico, apolipoproteína A1, insulina, HOMA, homocisteína, proteína C reactiva ultrasensible, GGT y hormona tiroestimulante (TSH).
5. **Variables experimentales:** Adipoquinas (leptina, adiponeptina y ghrelina) y marcadores de inflamación (interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa)

6. **Variables genéticas:** Frecuencia alélica de las variantes genéticas del gen MC4R: rs11872992, rs17782313, rs10871777, rs17773430, rs34114122 y rs17066842.
7. **Variables ambientales:** cuestionarios de actividad física, trastornos del sueño, autoestima y hábitos alimentarios y encuesta de recordatorio 24 horas.

5 METODOLOGÍA

5.1 ANTROPOMETRÍA

5.1.1 Estado nutricional

Todos los niños fueron medidos por la misma persona y en las mismas condiciones siguiendo los protocolos estandarizados de la *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK). La persona responsable de esta medida es ISAK nivel 1. Las medidas antropométricas fueron medidas por triplicado tomándose como resultado el valor medio.

Para el **peso**, se utilizó una balanza electrónica BC-418 MA Tanita Segmental Body Composition analyzer (Tanita Europe BV, Hoofddorp, The Netherlands) (Figura A). Las mediciones se realizaron con los niños en ropa interior y sin zapatos.

Para medir la **talla** se utilizó el tallímetro Holtain (Holtain Ltd., Dyfed, UK) con precisión de fracciones de 0,1 cm (Figura B). Los niños se midieron de pie con los pies unidos, descalzos, con los talones, glúteos, espalda y región occipital en contacto con el plano vertical del tallímetro. En el momento de la lectura se pidió al niño que inspirara y mantuviera la cabeza en el plano de Frankfort (línea imaginaria que une el borde inferior de la órbita y el conducto auditivo externo en posición horizontal). Se utilizó la escala de lectura en centímetros. En las Figuras C1 a C4 se muestra el procedimiento de medida.

Se calculó el **IMC** como el cociente entre el peso (kg) y la altura al cuadrado (m²). Se calcularon los valores de la puntuación z del IMC (z-IMC) y los percentiles correspondientes mediante el programa de Aplicación Nutricional de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP)

utilizándose como referencia las curvas y tablas para niños españoles de Carrascosa et al. (107).



Figura A: Balanza electrónica



Figura B: Tallímetro Holtain



Figura C1 a C4: Medición del peso y de la altura

El perímetro de la cintura se mide a la altura del punto medio entre el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca (Figuras D1 y D2). El niño debe respirar normalmente y la medición se toma al final de una espiración. La medición se realiza mediante una cinta de acero no extensible, flexible y calibrada en centímetros con graduación milimétrica. Con el dato del perímetro de la cintura se calculó la puntuación z en base a las tablas de referencia de Fernández et al. (108) en función de la edad y del sexo.

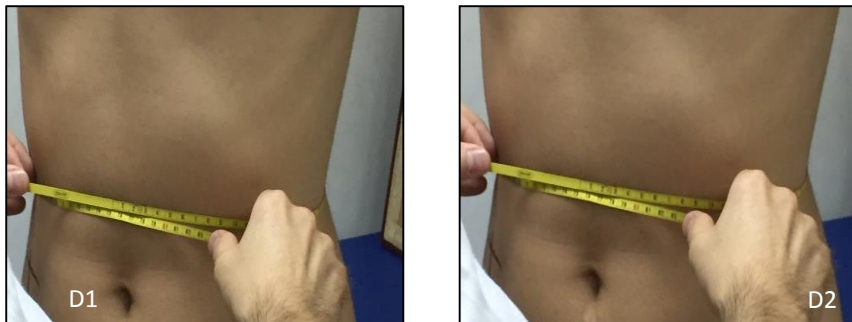


Figura D1 y D2: medición de la circunferencia de la cintura

5.1.2 Pliegues grasos cutáneos

La medición se realizó mediante el plicómetro Holtain con una presión de cierre constante de 10 g/mm², una amplitud de 0 a 48 mm y una graduación de 0,2 mm (Figura E). La medición de los pliegues se realiza teniendo en cuenta los siguientes puntos:

- El material se calibra y comprueba su exactitud antes de iniciar la toma de medidas.
- La exploración se inicia marcando los puntos anatómicos y las referencias antropométricas necesarias para el estudio. La señalización de los puntos anatómicos se realizó con un lápiz dermatográfico (Figura F).

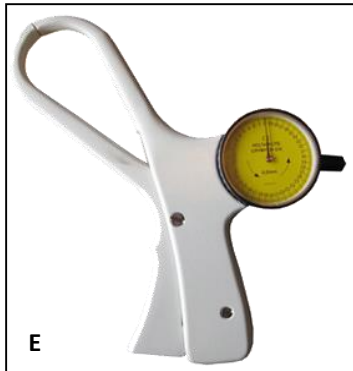


Figura E: Plicómetro Holtain

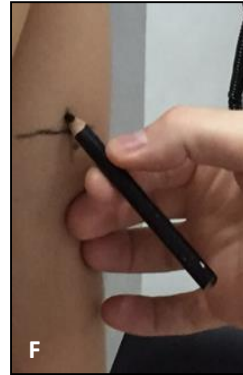


Figura F: Lápiz dermatográfico

5.1.2.1 Marcación de sitios anatómicos:

Los sitios anatómicos son los puntos identificables que están situados en la superficie del cuerpo y son las “marcaciones” que identifican la ubicación exacta del punto anatómico para la medición. En la Figura G se muestra la ubicación de los pliegues anatómicos.



Figura G: Ubicación de sitios de pliegues anatómicos

Sitio de los pliegues del bíceps y del tríceps: Para situarlos es necesario localizar los puntos acromial, radial y acromial-radial medio.

- **Acromial:** Se marca el punto en el borde superior del acromion en línea con su aspecto más lateral (Figura H).
- **Radial:** Se marca el punto en el borde más próximo y lateral de la cabeza del radio. Se confirma la ubicación correcta mediante una leve rotación del antebrazo, propiciando así el giro de la cabeza del radio (Figura I).



Figura H: Punto Acromial



Figura I: punto Radial

- **Acromial-radial medio:** Es el punto equidistante entre los sitios acromial y radial (Figuras J, K y L).

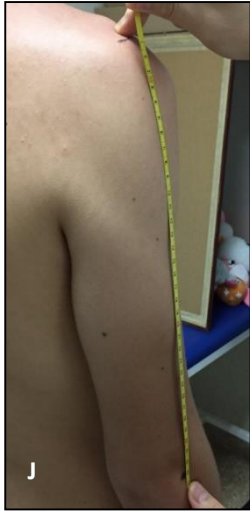


Figura J: medición de la distancia entre el punto acromial y el punto radial



Figura K: marcación del punto acromial- radial.

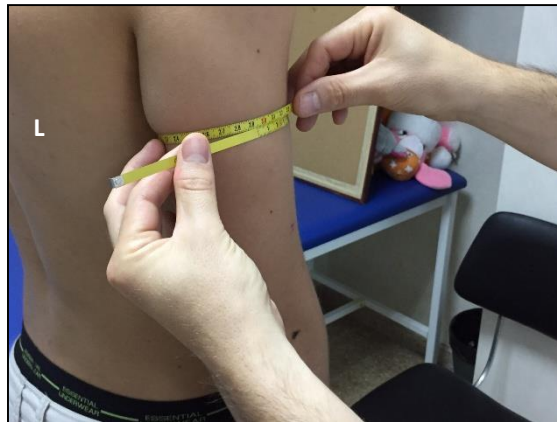


Figura L: marcación acromial-radial medio

El sitio del pliegue bíceps se marca encima de la parte anterior del bíceps visto de costado a nivel de la marcación correspondiente al acromial-radial medio (Figura M).

El sitio del pliegue del tríceps se marca en la línea media del tríceps a nivel de la marcación correspondiente al acromial-radial medio (Figura N).



Figura M: Marcación del sitio del pliegue del bíceps.

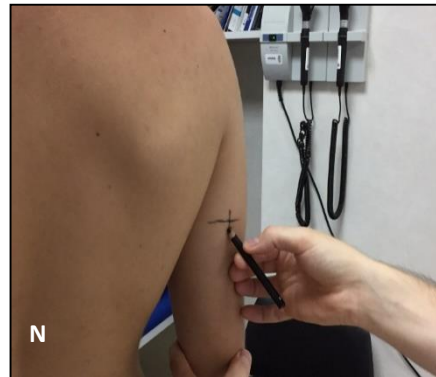


Figura N: Marcación del sitio del pliegue del tríceps.

Sitio del pliegue subescapular: Es necesario marcar el punto subescapular; Es el punto más bajo del ángulo inferior de la escápula (Figura O).

El sitio del pliegue subescapular se marca justo a 2 cm desde la marcación subescapular en una línea dirigida hacia abajo en forma lateral y oblicua (Figura P).



Figura O: Localizando el punto más bajo del ángulo inferior de la escápula

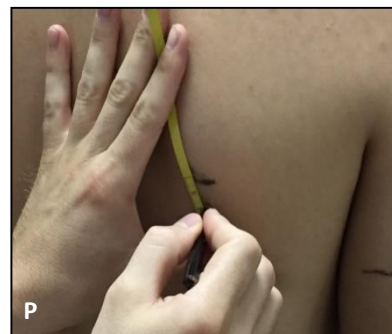


Figura P: Localizando el sitio del pliegue subescapular a 2 cm del punto subescapular.

Sitio del pliegue supraespinal: Es necesario marcar los puntos ileocrestal e ileoespinal.



- **Ileocrestal:** Es el punto en el aspecto más lateral del tubérculo ilíaco, situado en la cresta ilíaca (Figura Q1).

Figura Q1 y Q2: Localización de los puntos ileocrestal e ileoespinal

- **Ileoespinal:** Es el extremo inferior del borde de la espina ilíaca antero-superior (Figura Q2).

Sitio del pliegue supraespinal: El punto se marca en la intersección de dos líneas, la línea desde la marca ileoespinal marcada hasta el borde axilar anterior y la línea horizontal a nivel de la marca ileocrestal (Figuras R1 y R2).

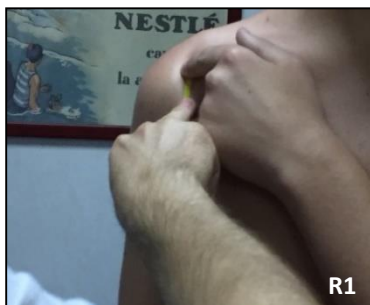


Figura R1 y R2: marcación del sitio del pliegue supraespinal

5.1.2.2 Medición de los pliegues grasos cutáneos:

El pliegue cutáneo se toma en la línea marcada. Se debe tomar una doble capa de piel con tejido subcutáneo entre los dedos índice y pulgar de la mano izquierda. La orilla próxima del pulgar y del dedo índice debe estar alineada con la marca anatómica. Las ramas proximales de las caras del plicómetro se ubican a 1cm del borde del pulgar y el dedo índice. El calibrador se sostiene siempre a 90° de la superficie del lugar anatómico a medir. La lectura de la medición se realiza dos segundos después de aplicar la presión total del calibrador.

Pliegue tricipital: El niño se encuentra de pie en una posición relajada con el brazo izquierdo al lado del cuerpo. El brazo derecho debe estar relajado, con una leve rotación externa de la articulación del hombro y el codo extendido, al lado del cuerpo. El pliegue está paralelo al eje longitudinal del brazo (Figura S)



Figura S: medición del pliegue tricipital

Pliegue bicipital: El niño asume una posición relajada de pie con el brazo izquierdo colgando al lado del cuerpo. El brazo derecho debe estar relajado con una leve rotación externa de la articulación del hombro y el codo extendido, al lado del cuerpo. El panículo está paralelo al eje longitudinal del brazo (Figura T).



Figura T: medición del pliegue bicipital

Pliegue subescapular: El niño adopta una posición relajada de pie con los brazos relajados a los lados. La línea del panículo se determina por la línea de doblez natural de la piel (Figuras U).



Figura U: medición del pliegue subescapular

Pliegue supraespinal: El niño adopta una posición relajada de pie con los brazos al lado del cuerpo. El panículo se sitúa hacia abajo aproximadamente en un ángulo de 45° , siguiendo la dirección natural de la piel (Figura V).

Se ha calculado la puntuación z de cada uno de los pliegues según las tablas de Carrascosa (107) y se obtuvo la suma de la puntuación z de los cuatro pliegues estudiados.



Figura V: medición del pliegue supraespinal

5.2 IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA O BIOIMPEDANCIA

La bioimpedancia es un método no invasivo para la evaluación de la composición corporal que mide la oposición al flujo de una corriente por el cuerpo entero. Los individuos con grandes cantidades de tejido adiposo tendrán mayor resistencia o impedancia al flujo de corriente debido a que el tejido adiposo es un mal conductor de la electricidad a consecuencia de su bajo contenido de agua. La bioimpedancia es capaz de estimar el agua corporal total y por ello la masa libre de grasa, y por diferencia con la masa corporal se obtiene la masa grasa. Para asegurar la exactitud de la predicción de las ecuaciones de bioimpedancia se siguieron las siguientes normas de acuerdo al el Consenso del Grupo Español de Cineantropometría (GREC, 2010):

- No comer ni beber en las 4 horas previas al test de bioimpedancia.
- No realizar ejercicio extenuante 12 horas antes.
- Orinar 30 minutos antes del test.
- No tomar diuréticos 7 días antes.
- No realizar la bioimpedancia en fase lútea (retención de líquidos).
- Retirar todo elemento metálico del cuerpo.

El aparato utilizado para la bioimpedancia es el Tanita Segmental Body Composition analyzer BC-418 MA (Figuras X1 a X3).

De los datos obtenidos seleccionamos como variable la masa grasa y se calculó el índice de masa grasa (IMG) según la siguiente ecuación (109): $IMG (kg/m^2) = masa\ grasa/altura^2$.



Figura W1 a W3: Impedancia bioeléctrica

5.3 DATOS CLÍNICOS

5.3.1 TENSION ARTERIAL

La tensión arterial se midió en el brazo dominante. Se utilizó el tensiómetro digital Omron M3 HEM-7200-E8/ (V) (Omron Healthcare, Kyoto, Japón). Se realizó la medición por triplicado y se calculó la media de las tres mediciones. Se determinó la puntuación z de la tensión arterial sistólica (z -TAS) y de la tensión arterial diastólica (z -TAD) en función de la edad, el sexo y la altura (110). La presión media arterial (PMA) se calculó según la siguiente fórmula: $PMA = TAD + \text{presión del pulso}/3$, siendo la presión del pulso = $TAS - TAD$.

5.4 DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

El c-HDL, triglicéridos, glucosa, insulina, GGT, Apolipoproteína A1, proteína C reactiva ultrasensible, cistatina C, ácido úrico, hormona tiroestimulante y homocisteína se obtuvieron de un análisis de sangre que se realizó de forma rutinaria en el Servicio de Análisis Clínicos del HU Dr. Peset de Valencia siguiendo el siguiente protocolo: Se recogieron las muestras de sangre después de un ayuno de 12 horas. La sangre se procesó inmediatamente después de su recogida y se centrifugó a 3000 g , a 4°C, durante 5 minutos. **La glucosa, c-HDL, triglicéridos, ácido úrico y apolipoproteína A1** se midieron utilizando métodos directos automatizados (Aeroset System® Abbott Clínica Química, Wiesbaden, Alemania). La **insulina** y la **homocisteína** se determinaron utilizando inmunoensayo de electroquimioluminiscencia automatizado (Arquitecto c8000®, Abbott Clínica -Química). **La proteína C reactiva** ultra sensible se analizó mediante inmunonefelometría con un nefelómetro Behring2 (Dade Behring, Marburg, Alemania). **La GGT** se midió mediante colorimetría enzimática a 37 °C en un analizador automatizado Roche/Hitachi (Mannheim, Germany). Para determinar la **TSH** se utilizó un ensayo inmunorradiométrico directo (Beckman Coulter UniceDxl 800, Beckman Coulter, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona).

El **índice HOMA** se calculó según la siguiente fórmula: $HOMA = \text{insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa en ayunas (mg/dL)}/405$. El índice aterogénico se calculó mediante la siguiente fórmula: $\text{triglicéridos (mg/dL)}/\text{c-HDL (mg/dL)}$.

5.5 VARIABLES EXPERIMENTALES

Las determinaciones se realizaron en el laboratorio del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universitat de Valencia.

Adipoquinas y marcadores de inflamación

La determinación de citoquinas, leptina, adiponectina, IL-6 y TNF- α , se llevó a cabo mediante un método multiplexado con el sistema LabScan 100 de Luminex xMap Technology y el kit de microesferas para citoquinas Fluorokine MAP Human Obesity de R&D Systems (INCR&D Systems 614 McKinley Place NE Minneapolis, MN 55413 USA). Esta es una técnica multiparamétrica que posibilita el análisis simultáneo de hasta 100 analitos distintos de una misma muestra en un solo pocillo. Ello supone una elevada productividad, reduciendo drásticamente el tiempo requerido, el volumen de muestra necesario y los costes.

Los resultados se analizaron utilizando Luminex 100 IS y exponent 3.1 software (Luminex Corporation. Austin, TX, USA.).

Las determinaciones de Ghrelina se realizaron mediante la técnica de inmunoensayo ELISA, Ghrelin EIA kit, Human Unacylated de SPI Bio (Cayman Chemicals, Ann Arbor, Michigan 48108 EEUU). La lectura de la placa se realizó en lector de placas VICTOR X3 Multilabel 2030 Reader de Perkin Elmer.

5.6 VARIABLES GENÉTICAS

5.6.1 POLIMORFISMOS DEL GEN MC4R

Las variantes polimórficas han sido elegidas en función de su relación directa con la predisposición a la obesidad o con factores de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular recogida en una amplia bibliografía actual. Se resumen en la tabla 1.

TABLA 1: DESCRIPCIÓN DE LOS SNPs SELECCIONADOS EN EL ESTUDIO

rs (SNPdb)	Secuencia	Alelo	Alelo	Lectura	FRECUENCIAS ALÉLICAS		FRECUENCIAS GENOTÍPICAS		
		Mayoritario	minoritario		POBLACIÓN EUROPEA				
rs11872992	ATTATGAATGGGTTCAAAGGGGTT[A/G] ATTTAATGCACTAATATCCCATAT	G	A	Fwd Rev	G	A	A/A	A/G	G/G
		C	T		0,867	0,133	0,009	0,248	0,743
rs17782313	AGTTTAAAGCAGGAGAGATTGTATCC[C/T] GATGGAAATGACAAGAAAAGCTTCA	T	C	Fwd	T	C	C/C	C/T	T/T
					0,735	0,265	0,035	0,460	0,504
rs10871777	ATTGATATCTTGATGTGTTTTACACA[A/G] TGTCATGTGTGACTGTGCTGTTT	A	G	fwd	A	G	A/A	A/G	G/G
					0,730	0,270	0,496	0,469	0,035
rs17773430	CTATCAGATGTTCTCACCAGTGTTAA[C/T] TCTCACCTGGAACAAAGTCCTTCTC	T	C	Fwd	T	C	C/C	C/T	T/T
					0,686	0,314	0,106	0,416	0,478
rs34114122	TTGACATGGAGTTTTAGTCTCTTT[G/T] AGGTACGACTCTAATCATCATCACT	T	G	Rev	No hay datos en la población europea				
	A	C	Fwd						
rs17066842	CTAATATCCCATATTTCTCTATTGA[A/G] GAGTTTGTGTTATAGCTGAAAAAAG	G	A	Fwd Rev	G	A	A/A	A/G	G/G
		C	T		0,967	0,033	-	0,067	0,933

G: Guanina, C: Citosina, A: Adenina, T: Timina. Fwd: Foward; Rev: Reverse.

5.6.2 EQUILIBRIO HARDY-WEINBERG

Antes de realizar el estudio de asociación, es necesario comprobar que para un SNP determinado y obtenida su frecuencia alélica para la población general de la que obtiene la muestra de estudio se cumple el equilibrio de Hardy-Weiberg (HWE)(111). Este principio determina qué frecuencias genotípicas deberíamos observar asumiendo que los alelos se transmiten de forma independiente entre generaciones y siempre que no haya selección sobre ellos.

Así, si tenemos un SNP con dos alelos, A y B, con una frecuencia en la población p y q= 1-p respectivamente, las probabilidades esperadas, f, para cada genotipo vienen dadas por:

$$f_{AA} = p^2$$

$$f_{AB} = 2.p.q$$

$$f_{BB} = q^2$$

Para comprobar que los SNPs seleccionados cumplen el equilibrio se realizó una prueba de bondad de ajuste de χ^2 . La hipótesis nula es que los SNPs cumplen con el equilibrio, por lo que los valores de p tienen que ser mayores a 0,05.

5.7 GENOTIPADO Y ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DE VARIANTES POLIMÓRFICAS DEL GEN MC4R

5.7.1 EXTRACCIÓN DEL ADN

La extracción del ADN para el genotipado de SNPs del gen MC4R se realizó a partir de sangre periférica de cada paciente, después de un ayuno de 12 horas. La sangre se procesó inmediatamente después de su recogida y se centrifugó 3000 g, a 4°C, durante 5 minutos, sin necesidad de separar los leucocitos previamente, utilizando el kit de Qiagen QIAamp DNA blood ref. 51106. Se realizó lisado celular con proteasa y tampones

de lavado y elución en columna de adsorción con membrana de silicagel sin fenoles ni cloroformo ni precipitados en alcohol. El rendimiento a partir de 200 μl de sangre tratada con anticoagulantes como citrato o EDTA es de 20-35 μg de ADN de gran pureza. El ADN así obtenido está preparado para su amplificación por PCR y libre de proteínas, y nucleasas. La concentración y pureza del ADN aislado se determinó mediante espectrofotometría, midiendo respectivamente la absorbancia a 260 y 280 nm, utilizando para ello el equipo Biocell plusLambdaBio XLSD Perkin Elmer (Houston Texas, EEUU).

La concentración media de ADN por muestra fue: $30,45 \pm 12,2 \text{ ng} / \mu\text{l}$

La pureza media de las muestras fue: $1,78 \pm 0,17 \text{ ng} / \mu\text{l}$

5.7.2 GENOTIPADO DEL GEN MC4R

Se realiza la amplificación mediante la técnica de la reacción en cadena de la Polimerasa a tiempo real (PCR), discriminación alélica y genotipado a partir de alícuotas de ADN purificado con una concentración mínima de 15 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$. Ensayos prediseñados por la empresa Applied Biosystems con la TaqMan SNP Genotyping Assays (Life Technologies, Carlsbad, CA, EEUU). La amplificación de los fragmentos de ADN que contienen los SNPs de interés se realiza con el reactivo "TaqMan Genotyping Master Mix" (Applied Biosystems P/N 4371357) en placas de 96 pocillos en una proporción mínima de 10 % de muestra de ADN.

El termociclador está programado para realizar la PCR mediante el siguiente procedimiento:

- 10 min 95° C (Desnaturalización previa)
 - 15 s 95° C
 - 1 min 60° C
- } 40 ciclos

La lectura de la placa se realiza con el equipo 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystem) y el "TaqMan Genotyper Software" (Applied Biosystem versión 2.4)

y se determina tanto las curvas de amplificación para cada alelo como la discriminación alélica (homocigóticos/heterocigóticos) para cada una de las muestras.

5.8 VARIABLES AMBIENTALES

5.8.1 HÁBITOS ALIMENTARIOS

Los hábitos alimentarios han sido analizados mediante la realización de recordatorios de 24 horas y el índice KIDMED (anexo I). Se recogieron tres recordatorios de 24 horas (anexo II), dos recordatorios correspondientes a dos días de entre semana, y un recordatorio de un día de fin de semana. El paciente trae a la consulta previo aviso los recordatorios y son revisados por el dietista-nutricionista para comprobar que recogen toda la información solicitada. La dieta fue valorada mediante el programa informático denominado DIAL (Alce Ingeniería SA, Madrid, España), obtenible en <http://www.alceingenieria.net/nutricion.htm>. De la valoración dietética consideramos estudiar las siguientes variables: energía consumida (kcal), distribución de energía en los principales macronutrientes (%): hidratos de carbono, proteínas y lípidos, la cantidad de ácidos grasos saturados (g), y la fibra dietética (g) para conocer las características más relevantes de la dieta de los pacientes.

El Índice KIDMED, también llamado test de adherencia de la Dieta Mediterránea, evalúa la adherencia a la Dieta Mediterránea (112). Dicho índice puede oscilar de 0 a 12, y se basa en un test de 16 preguntas. Aquellas preguntas que incluyen una respuesta negativa en relación con la Dieta Mediterránea valen -1 punto, y las que conllevan un aspecto positivo +1 punto. La suma de los valores de dicho test se clasifica en tres niveles:

- De 8 a 12: El patrón dietético se ajusta a la Dieta Mediterránea.
- De 4 a 7: Necesidad de mejoras en el patrón alimentario para adecuarlo al modelo mediterráneo.
- Inferior a 4: No se ajusta al modelo mediterráneo.

Para estudiar la asociación de la influencia de los SNPs sobre la adherencia a la dieta mediterránea, dividimos a los niños en 2 grupos según su adherencia a la DM. Los que tiene un índice KIDMED superior a 7 y otro grupo formado por los que tienen un índice de KIDMED ≤ 7 .

5.8.2 ACTIVIDAD FÍSICA Y TIEMPO DE PANTALLA

Las horas de actividad física y tiempo de pantalla han sido evaluadas a través del test KRECE plus (113) (anexo III), que permite determinar de manera rápida el nivel de actividad/inactividad del niño. Este test puntúa positivamente la actividad física realizada en tiempo libre y de manera negativa las horas dedicadas a ver la TV, videojuegos u ordenador. A partir de la puntuación obtenida con la suma de las dos actividades y dependiendo de que sea niño o niña clasifica a los en tres categorías:

1. Mala puntuación: <6 en niños y <4 en niñas. Indica que el niño tendría que cambiar su estilo de vida.
2. Puntuación regular: de 6 a 8 en niños y de 5 a 7 en niñas. El niño/a tendría que dedicar menos horas a la pantalla y hacer más deporte.
3. Buena puntuación: de 9 a 10 en niños y de 8 a 10 en niñas. No hace falta modificar el nivel de actividad.

5.8.3 SUEÑO

Las horas de sueño y otros aspectos del sueño fueron evaluados a través de la escala BEARS (114)(anexo IV). La escala "BEARS", está dividida en cinco áreas que contemplan diversos aspectos del sueño, facilitando el cribado de los trastornos del sueño en niños de 2 a 18 años.

B= Problemas para acostarse (*bedtime problems*).

E= Excesiva somnolencia diurna (*excessive day time sleepiness*).

A*= Despertares durante la noche (*awakenings during the night*).

R= Regularidad y duración del sueño (*regularity and duration of sleep*).

S= Ronquidos (*snoring*).

- * Para la realización del estudio sólo hemos utilizado el apartado “R” que hace referencia a la duración del sueño, ya que en ese apartado se pregunta cuantas horas duermen los niños. La duración del sueño de los pacientes ha sido categorizada en función de las recomendaciones de la National Sleep Foundation (EEUU) (115) disponible en <http://www.sleepfoundation.org>. En la siguiente tabla podemos ver las horas recomendadas para los rangos de edad de los niños incluidos en el estudio:

TABLA 2: HORAS DE SUEÑO RECOMENDADAS EN FUNCIÓN DE LA EDAD	
EDAD (años)	HORAS RECOMENDADAS
5-10	10-11
10-17	8,5-9,25

Para estudiar la asociación de la influencia de los polimorfismos en función de la duración del sueño los niños fueron clasificados en dos grupos: Uno constituido por los niños que duermen las horas recomendadas en función de su edad, y el otro por los niños que duermen menos o más horas de las recomendadas en función de su edad.

5.8.4 AUTOESTIMA

La autoestima fue valorada a través de un cuestionario validado desarrollado por Rosemberg (116) (anexo V). Se trata de un cuestionario para explorar la autoestima personal entendida como los sentimientos de valía personal y de respeto a sí mismo. La escala consta de 10 ítems, frases de las que cinco están enunciadas de forma positiva y cinco de forma negativa. De la escala de Rosemberg se obtiene una puntuación entre 10 y 40 puntos. Se considera:

- De 30 a 40 puntos: Autoestima elevada, considerada como autoestima normal.

- De 26 a 29 puntos: Autoestima media, no presenta problemas de autoestima graves, pero es conveniente mejorarla.
- Menor o igual a 25 puntos: Autoestima baja, existen problemas significativos de autoestima.

Para estudiar la asociación de la influencia de los SNPs sobre la autoestima, dividimos a los niños en 2 grupos: el grupo que tiene una autoestima normal y otro grupo que posee una autoestima baja o media.

5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.9.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

El análisis descriptivo de las variables y la comparación entre los grupos de niños obesos y de peso normal se realizó con el programa SPSS (versión 17) para Windows. Se comprobó la distribución normal de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors. El tratamiento estadístico de las variables no normales se realizó mediante transformación logarítmica. La comparación entre grupos se realiza mediante el test t de Student o, en su caso, mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA) ajustando por edad, estadio de Tanner, sexo e IMC. Para las variables categóricas se utilizó la prueba Chi cuadrado. Los datos cuantitativos se expresan con la media y la desviación estándar, los datos categóricos mediante el número absoluto o con el porcentaje. La significación estadística se establece a partir de una $p < 0,05$.

5.9.2 ANÁLISIS DE GENOTIPADO Y ASOCIACIÓN DE HAPLOTIPOS

Para el estudio estadístico del análisis del genotipado y asociación de los haplotipos de las variantes polimórficas SNPs tales como (Equilibrio Hardy-Weinberg, *linkage disequilibrium*, análisis de asociación genotipos/haplotipos) hemos utilizado el software SNPstats (Catalan Institute of Oncology Barcelona Spain.) disponible en <http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats/> (117).

5.9.2.1 Equilibrio Hardy-Weinberg

El equilibrio de Hardy-Weinberg compara la frecuencia de los alelos observada con la esperada bajo el supuesto de la independencia, y tiene una distribución chi-cuadrado con un grado de libertad.

5.9.2.2 Desequilibrio de ligamiento (LINKAGE DESEQUILIBRIUM)

La correlación estadística observable entre los diferentes polimorfismos situados muy próximos en el mismo cromosoma, se denomina *linkage disequilibrium*. Esta asociación tiene su origen en la meiosis, el proceso de la división celular que se produce en la maduración de las células sexuales. La probabilidad de tener recombinación entre locus próximos es muy baja, y por lo general estos locus se transmiten en el bloque, es decir segregan juntos. Así que, estos polimorfismos estarán en conjunto asociados con la enfermedad. Analizar conjuntos de locus podría ser muy útil para localizar el polimorfismo causal cierto. El conjunto de polimorfismos transmitidos juntos en cada cromosoma resultante se denomina haplotipo.

Para determinar el *linkage disequilibrium* se calcula el estadístico D, que representa la desviación entre la frecuencia del haplotipo esperado (bajo el supuesto de no asociación) y la frecuencia observada. También se calcula D' como el valor D normalizado en un rango (-1,1), cuanto más próximo a la unidad, mayor probabilidad de segregación conjunta.

5.9.2.3 Estudio de asociación

Este programa SNP Stats divide el análisis de asociación en cinco modelos de herencia, que se diferencian entre ellos en el número de copias del alelo recesivo necesarias para producir un efecto beneficioso (factor protector) o perjudicial (factor de riesgo):

- El modelo que tiene en cuenta la tabla completa de los tres genotipos se conoce como **codominante** o de 2 grados de libertad. Este modelo asume que puede haber un riesgo distinto de los individuos heterocigotos y homocigotos variantes respecto a los homocigotos normales.
- En el **modelo aditivo** se puede asumir que el efecto para los individuos heterocigotos (AB) es la mitad que para los homocigotos variantes (BB). Este modelo también se conoce como multiplicativo ya que modela los efectos en la escala de odds. Una ventaja importante de este modelo es que no necesita que se cumpla HWE.

- Otro modelo de herencia es el **dominante**. En este modelo se asume que basta con tener un alelo variante para conferir riesgo.
- En el modelo de herencia **recesivo** es necesario tener las dos copias del alelo variante para presentar el riesgo o la enfermedad.
- Existe otro modelo de herencia en el que se comparan los dos genotipos homocigotos contra el heterocigoto. Este modelo se conoce con el nombre de **sobredominancia** o de heterocigosidad.

Para determinar qué modelo de herencia se ajusta mejor a cada SNP utilizamos el criterio de la Información Akaike (AIC). Este dato lo obtenemos para cada modelo, de manera que el menor AIC correspondería al mejor modelo de herencia. Este suele corresponderse, en la mayoría de los casos, con un valor de p menor.

Para las pruebas de asociación de las variables cuantitativas el programa SNP Stats utiliza modelos de regresión lineal. Los resultados se presentan como medias, el error estándar de la media, las diferencias medias de la variable con respecto a una categoría de referencia (el genotipo más frecuente o haplotipo) y el intervalo de confianza” (IC) del 95% de las diferencias. Para las pruebas de asociación de las variables binarias, el programa SNP Stats utiliza modelos de regresión logística. La descripción se hace para cada grupo y los resultados se presentan como frecuencias genotípicas, proporciones, odds ratios (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95%. Todos los análisis fueron ajustados por edad y por sexo.

5.9.2.4 Análisis haplotipos

Con los SNPs que mejores resultados de asociación mostraron o tenían un mayor efecto sobre el fenotipo estudiado se realizó un estudio de haplotipos. Este permite valorar el efecto de los diferentes SNPs de nuestro trabajo cuando se analizan formando combinaciones.

El análisis del SNP Stats pone de manifiesto el efecto sobre el fenotipo que tienen las diferentes combinaciones de SNPs en comparación con el haplotipo más frecuente en nuestra población de estudio.

Hemos seleccionado, para los estudios de haplotipos, los polimorfismos con mayores efectos sobre los fenotipos estudiados. En la descripción de los resultados del análisis de haplotipos en el caso de regresiones lineales los resultados se muestran como diferencias de las medias y el 95 % de IC, y en las regresiones logísticas se muestra el OR y el 95 % de IC.

5.10 DEFINICIONES

5.10.1 OBESIDAD

Para definir obesidad se han tenido en cuenta los criterios propuestos por Cole et al. (16). Se ha considerado como puntos de corte los valores correspondientes al percentil 97 en niñas y a los percentiles 95-97 (según edad) para los varones, o de más dos desviaciones estándar con respecto a la media (z-score) siguiendo las recomendaciones de la OMS (15). Para definir normopeso fueron considerados los puntos de corte correspondientes al rango de percentil 15 al percentil 85 en mujeres y al percentil 80 en varones o al rango de entre menos una desviación estándar a menor de una desviación estándar. Podemos ver esta clasificación en la tabla 3.

TABLA 3: CLASIFICACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL		
Estado de Nutrición	Percentil	Z-score (DE con respecto a la media)
OBESIDAD	>97 en niñas >95-97 en niños	>2
NORMOPESO	≥ 15 y ≤ 85 en niñas ≥15 y ≤ 80 en niños	≥ -1 y ≤ 1

5.10.2 FACTORES DE RIESGO METABÓLICO

Los factores de riesgo metabólico tradicionales y sus puntos de corte se recogen en la siguiente tabla de acuerdo a los criterios del Consenso de la International Diabetes Federation (IDF), como se indica en la tabla 4 (118,119).

TABLA 4: FACTORES DE RIESGO METABÓLICO TRADICIONALES	
FACTORES	Puntos de corte
Obesidad	$z\text{-IMC} \geq 2$
c-HDL	≤ 40 mg/dL
Triglicéridos	> 150 mg/dL
Hipertensión	TAS o TAD $>$ percentil 95
Glucosa	> 100 mg/dL

Adicionalmente hemos utilizado el nivel de insulinemia basal y el índice de resistencia insulínica HOMA como indicativos de alteración del metabolismo hidrocarbonado como criterio de riesgo metabólico junto al nivel de la glucemia (120).

5.11 PLAN DE TRABAJO

La puesta en marcha del trabajo se realizó desde el 1 de febrero de 2013 hasta el 30 de diciembre de 2013. El procedimiento a seguir era el siguiente: Los pacientes que acudían a las consultas externas del Hospital Universitario Dr. Peset, si cumplían los requisitos de inclusión especificados anteriormente, se informaba a los padres y a los niños del estudio y se les invitaba a participar en el mismo. Aquellos que estaban de acuerdo en participar en el estudio firmaban el consentimiento informado (adjunto en los anexos) y se procedía a organizar las sesiones. Como los pacientes que acuden a las consultas llevan un control y seguimiento organizábamos la primera sesión justo el día que tenían prevista los exámenes complementarios. Para esa sesión debían acudir en ayunas y debían traer tres recordatorios de 24 horas, dos correspondientes a dos días de entre

semana y uno correspondiente a un día festivo o de fin de semana. Dadas las condiciones de ayuno y de primera hora de la mañana se realizaba en dicho momento el estudio antropométrico y se efectuaban los cuestionarios incluidos en el trabajo.

Los datos bioquímicos rutinarios eran analizados en el laboratorio del HU Dr. Peset. Dos tubos de sangre con EDTA eran destinados al laboratorio del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universitat de València, para poder realizar la extracción, amplificación y genotipado del ADN y posteriormente el estudio de asociación.

Sesión 2: Los niños acudían a recibir los resultados de la analítica y a recibir una serie de recomendaciones, en función de los resultados, alimentarios y de estilo de vida. Las recomendaciones iban dirigidas para los niños y para sus familias.

Sesión 3: Tras realizar el estudio de asociación de los polimorfismos seleccionados se contacta con las familias para ofrecerles un informe con la información obtenida de cada uno de los niños y algunas recomendaciones en función de las mutaciones genéticas encontradas y que pueden afectar al desarrollo de la obesidad o enfermedad cardiovascular.

5.12 COMITÉ ÉTICO

Para poder realizar el estudio se presentó previamente una memoria del mismo al Comité Ético del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, el cual aprobó la realización del mismo (anexo VI).

5.13 CONFIDENCIALIDAD, INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Toda la información recogida de los pacientes incluidos en el estudio ha sido tratada con estricta confidencialidad siguiendo la normativa legal vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y a la Ley 41/2002 de Información al Paciente).

Todos los pacientes y sus familiares fueron informados del estudio: descripción del mismo, beneficios y posibles riesgos, pasos a seguir en la toma de muestra y el tratamiento que se le iba a dar a los resultados obtenidos. Tras la información a los pacientes y aceptación de los padres de los menores, se procedió a la firma del consentimiento informado por los padres y por los menores de más de 16 años (anexo VII).

RESULTADOS

1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.

Las características demográficas y antropométricas de los niños participantes en el estudio se presentan en la Tabla 1 y las características clínicas y analíticas se presentan en la Tabla 2. En ambas se incluyen además de los datos de todos los participantes, los datos comparativos entre los niños con peso normal y los niños obesos (z -IMC ≥ 2).

Tabla 1: Datos demográficos y antropométricos de los niños participantes en el estudio.				
	Todos los niños (n = 178)	Normopesos (n = 80)	Obesos (n = 98)	P
Género (niño/niña)	98/80	44/36	54/44	0,989 ^b
Edad (años)	11,4 ± 2,8	11,2 ± 2,8	11,5 ± 2,8	0,381 ^c
Estadio de Tanner	2,61 ± 1,19	2,54 ± 1,20	2,67 ± 1,18	0,450 ^c
Índice de masa corporal (kg/m ²)	23,2 ± 7,1	17,6 ± 2,6	27,5 ± 6,5	<0,0001 ^c
z-índice de masa corporal	1,9 ± 2,3	0,04 ± 1,1	3,7 ± 1,6	<0,0001 ^d
Masa grasa (%)	28,6 ± 9,6	20,4 ± 5,1	35,1 ± 7,0	<0,0001 ^d
Índice de masa grasa (kg/m ²)	6,8 ± 4,4	3,3 ± 1,3	9,6 ± 3,9	<0,0001 ^d
Pliegue tricípital (mm)	19,2 ± 10,8	9,9 ± 6,9	26,5 ± 7,1	<0,0001 ^d
z-pliegue tricípital	0,84 ± 2,22	-0,91 ± 1,83	2,22 ± 1,38	<0,0001 ^d
Pliegue subescapular (mm)	18,6 ± 11,3	7,8 ± 5,3	27,0 ± 6,8	<0,0001 ^d
z-pliegue subescapular	1,93 ± 3,17	-1,21 ± 2,40	2,69 ± 1,85	<0,0001 ^d
Pliegue bicipital (mm)	17,5 ± 11,1	8,1 ± 5,8	24,8 ± 8,3	<0,0001 ^d
z-pliegue bicipital	1,93 ± 3,17	-0,68 ± 1,90	3,97 ± 2,36	<0,0001 ^d
Pliegue suprailíaco (mm)	22,1 ± 12,9	9,8 ± 7,5	31,6 ± 6,7	<0,0001 ^d
z-pliegue suprailíaco	0,98 ± 2,86	-0,43 ± 1,76	3,73 ± 1,60	<0,0001 ^d
Σ puntuación z de los 4 pliegues*	6,59 ± 11,0	-3,05 ± 8,3	14,1 ± 5,8	<0,0001 ^d
Perímetro del brazo (cm)	25,0 ± 5,5	20,6 ± 3,0	28,4 ± 4,6	<0,0001 ^d
z-perímetro del brazo	0,92 ± 1,60	-0,50 ± 0,68	2,00 ± 1,21	<0,0001 ^d
Perímetro de la cintura (cm)	71,8 ± 14,6	60,3 ± 7,4	95,8 ± 16,6	<0,0001 ^d
z-perímetro de la cintura	1,73 ± 2,32	-0,11 ± 0,55	3,13 ± 2,18	<0,0001 ^d

Los valores se expresan con la media ± desviación estándar.
 *Σ puntuación z de los 4 pliegues: z-tricípital + z-bicipital + z-subescapular + z-suprailíaco
^b mediante el test χ^2 , ^c mediante el test t de Student, ^d mediante el modelo lineal general ajustado por género, edad y estadio de Tanner.

Se puede observar diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de población en todas las variables excepto en el género, edad y estadio de Tanner.

Tabla 2: Datos clínicos y analíticos de los niños participantes en el estudio				
	Todos los niños (n = 178)	Normopesos (n = 80)	Obesos (n = 98)	p*
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	114 ± 14	111 ± 14	117 ± 13	0,001
z-tensión arterial sistólica	0,48 ± 0,50	0,29 ± 0,46	0,62 ± 0,49	<0,0001
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	67 ± 10	65 ± 9	68 ± 10	0,139
z-tensión arterial diastólica	0,23 ± 0,42	0,19 ± 0,40	0,25 ± 0,44	0,451
Tensión media arterial (mm Hg)	82 ± 11	80 ± 10	84 ± 10	0,014
Glucosa (mg/dL)	92 ± 7	91 ± 6	93 ± 7	0,022
Insulina (μIU/mL)	11,9 ± 7,8	7,2 ± 3,8	14,8 ± 8,5	<0,0001
Índice HOMA	2,3 ± 1,9	1,7 ± 0,9	3,6 ± 2,1	<0,0001
Ácido úrico (mg/dL)	4,4 ± 1,4	4,3 ± 0,9	5,2 ± 1,4	<0,0001
C- HDL (mg/dL)	49 ± 10	54 ± 9	45 ± 9	<0,0001
Triglicéridos (mg/dL)	78 ± 38	62 ± 20	91 ± 44	<0,0001
Triglicéridos/c-HDL	1,29 ± 1,32	0,70 ± 0,60	1,75 ± 1,5	<0,0001
Apolipoproteína A1 (mg/dL)	138 ± 24	147 ± 18	131 ± 27	<0,0001
GGT (U/L)	15,4 ± 6,3	13,3 ± 3,6	16,8 ± 7,5	<0,0001
Cistatina C (mg/dL)	0,77 ± 0,35	0,75 ± 0,10	0,79 ± 0,46	0,653
TSH (mIU/L)	2,40 ± 1,46	2,1 ± 0,8	2,6 ± 1,7	0,028
Homocisteína (μmol/L)	7,2 ± 3,7	6,8 ± 2,2	7,6 ± 4,5	0,164
Ghrelina (μg/mL)	0,79 ± 0,36	0,92 ± 0,38	0,69 ± 0,32	<0,0001
Adiponectina (μg/mL)	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,4	0,335
Leptina (ng/mL)	32,3 ± 27,5	11,2 ± 15,9	49,3 ± 23,2	<0,0001
Interleuquina 6 (pg/mL)	1,7 ± 1,3	1,6 ± 0,6	1,9 ± 1,8	0,141
Factor de necrosis tumoral alfa (mg/mL)	3,4 ± 1,4	3,4 ± 1,2	3,5 ± 1,5	0,578
Proteína C reactiva ultrasensible (mg/L)	2,2 ± 5,7	1,2 ± 4,3	3,7 ± 6,3	0,001
Valores se expresan con la media ± desviación estándar. HOMA: insulina en ayunas (UI/L) × glucosa en ayunas (mmol/L)/22.5; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; TSH: Hormona tiroestimulante. *Modelo lineal general ajustado por género, edad y estadio de Tanner.				

En la tabla 2 se puede apreciar que existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de población en la tensión arterial sistólica, z-tensión arterial sistólica, insulina, índice HOMA, ácido úrico, c-HDL, triglicéridos, triglicéridos/c-HDL, Apolipoproteína A1, GGT, ghrelina, leptina y la proteína C reactiva ultrasensible. Las variables que contribuyen a favorecer riesgo cardiovascular como tensión arterial diastólica, z-tensión arterial diastólica, insulina, índice HOMA, ácido úrico, triglicéridos, triglicéridos /c-HDL, GGT, leptina y proteína C reactiva ultrasensible tienen valores superiores en el grupo de los obesos frente al grupo de normopeso, mientras que aquellas variables protectoras frente al riesgo cardiovascular (c-HDL, apoproteína A1, ghrelina) tienen valores más bajos en el grupo de niños obesos que en el grupo de los niños con normopeso. En el resto de variables no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de obesos y el de normopeso.

Tabla 3: Factores ambientales					
		Total (n = 178)	Normopesos (n = 80)	Obesos (n = 98)	p*
SUEÑO	Despertarse por la noche (%)	17,8	8,7	20,4	0,039
	Horas de sueño (h/día)	8,7 ± 1,1	8,7 ± 1,1	8,6 ± 1,1	0,652
	Problemas para acostarse (%)	23,0	23,7	22,4	0,638
	Somnolencia diurna (%)	42,6	43,7	41,8	0,644
	Ronquidos (%)	13,5	5,0	20,4	0,004
	Duración corta del sueño (%)	36,5	31,3	40,8	0,217
ACTIVIDAD FÍSICA	Horas deporte (h/día)	2,8 ± 2,6	3,9 ± 2,9	1,9 ± 1,9	<0,0001
	Horas TV (h/día)	2,3 ± 1,4	2,1 ± 1,2	2,5 ± 1,5	0,014
ALIMENTACIÓN	Puntuación KIDMED	5,1 ± 4,8	5,6 ± 4,6	4,7 ± 4,9	0,184
	Kilocalorías totales	2194 ± 722	1922 ± 555	2517 ± 767	<0,0001
	Proteínas (%)	17,8 ± 3,3	18,2 ± 3,1	17,2 ± 3,5	0,067
	Lípidos (%)	40,7 ± 5,4	40,7 ± 6,0	40,7 ± 4,7	0,984
	AGS (%)	14,2 ± 6,4	14,3 ± 8,4	14,1 ± 2,6	0,788
	Hidratos de carbono (%)	41,5 ± 5,9	41,0 ± 6,2	42,0 ± 5,5	0,295
	Lípidos totales (g)	99,5 ± 36,4	86,7 ± 28,9	114,7 ± 38,6	<0,0001
	AGS (g)	34,4 ± 16,9	30,5 ± 19,1	39,0 ± 12,4	<0,001
	Fibra (g)	17,9 ± 7,7	15,0 ± 5,2	21,3 ± 8,7	<0,0001
AUTOESTIMA	Autoestima (%)	51,7	50,0	53,1	0,759
<p>Los valores se expresan con la media ± desviación estándar o con el porcentaje. *La diferencia significativa, entre obesos y normopesos, se establece mediante el modelo lineal general ajustado por género, edad y estadio de Tanner o mediante el test χ^2 en las variables categóricas.</p>					

En la tabla 3 podemos observar que en referencia al sueño, existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de obesos y el grupo de normopeso en despertarse por la noche y en los ronquidos, viendo que los obesos se despiertan por la noche con mayor frecuencia que el grupo de los normopeso. En cuanto a la actividad física existe diferencia estadísticamente significativa en las horas de deporte y en las horas de tv, viendo que los obesos practican menos horas de actividad física y ven más la televisión que el grupo de los niños con peso normal. En cuanto a la alimentación se puede observar que existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en referencia a las kcal totales, lípidos totales, AGS y Fibra. Los obesos consumen más calorías que los niños con normopeso, viendo además en la distribución de los nutrientes que estas calorías están reflejadas en el grupo de los lípidos totales y ácidos grasos saturados. El consumo de fibra también es mayor en el grupo de obesos.

En el resto de factores ambientales no existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de normopeso y el grupo de obesos.

2 EQUILIBRIO DE HARDY-WEINBERG

En la tabla 4 se muestra el estudio del equilibrio de Hardy-Weinberg para cada uno de los SNPs seleccionados en la población de estudio, y en la población con normopeso.

Tabla 4: Equilibrio de Hardy-Weinberg		
SNPs	TODOS LOS SUJETOS	NORMOPESO
rs11872992	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
rs17782313	$p = 0,076$	$P = 0,16$
rs10871777	$p = 0,22$	$P = 1$
rs17773430	$p = 0,85$	$P = 0,55$
rs34114122	$p = 0,2$	$P = 1$
rs17066842	$P = 0,37$	$P = 1$

La tabla nos muestra que todos los polimorfismos cumplen el equilibrio de Hardy-Weinberg excepto el rs11872992. Las razón por la que no cumple el equilibrio puede ser debido a un fallo en el genotipado, o que el tamaño de nuestra muestra sea pequeño. También puede ser debido a que el SNP esté mapeando varias regiones genómicas o haya habido una selección positiva de ciertos alelos (es decir que un alelo se asocie a mayor longevidad). En nuestro caso la razón más probable es que esté mapeando varias regiones genómicas.

Este SNP había sido seleccionado por la relación encontrada en otros estudios con la obesidad y otros factores de riesgo metabólico (56,121). Teniendo en cuenta que no estaba en equilibrio se han descartado las asociaciones encontradas en referencia a este SNP ya que sería necesario revisar el genotipado y ampliar la muestra para ver si de este modo cumple con el equilibrio y poder considerar los resultados encontrados.

3 GENOTIPADO

En las tablas 5 y tabla 6 se muestran las frecuencias alélicas y las frecuencias genotípicas de los SNPs en la población total estudiada y en la población dividida en obesos y en normopeso. Al realizar el genotipado, hubieron algunos fallos de manera que la n cambia para los siguientes SNPs: rs10871777 (N=176); rs17773430 (N=175) y rs 17066842 (N=176).

Tabla 5: Frecuencias alélicas								
SNPs	N	Alelos	TODOS LOS SUJETOS		OBESOS		NORMOPESO	
			n	F	n	F	n	F
11872992	178	G	181	0,51	104	0,53	77	0,48
		A	175	0,49	92	0,47	83	0,52
17782313	178	T	248	0,7	132	0,67	116	0,72
		C	108	0,3	64	0,33	44	0,28
10871777	176	A	267	0,76	144	0,73	123	0,79
		G	85	0,24	52	0,27	33	0,21
17773430	175	T	253	0,72	138	0,7	115	0,75
		C	97	0,28	58	0,3	39	0,25
34114122	178	A	331	0,93	178	0,91	153	0,96
		C	25	0,07	18	0,09	7	0,04
17066842	176	G	320	0,91	175	0,89	145	0,93
		A	32	0,09	21	0,11	11	0,07

N: Número de participantes genotipados para cada polimorfismo.
n: Número de alelos que poseen los pacientes de cada grupo para cada polimorfismo.
F: Porcentaje en tanto por uno del alelo que aparece en la población indicada en cada caso.

Tabla 6: Frecuencias genotípicas							
SNPs	Genotipos	TODOS LOS SUJETOS (N=178)		OBESOS (N=90)		NORMOPESO (N= 78)	
		n	F	n	F	n	F
11872992	G/G	11	0,06	8	0,08	3	0,04
	G/A	159	0,89	88	0,9	71	0,89
	A/A	8	0,04	2	0,02	6	0,08
17782313	T/T	81	0,46	42	0,43	39	0,49
	T/C	86	0,48	48	0,49	38	0,48
	C/C	11	0,06	8	0,08	3	0,04
10871777	A/A	98	0,56	50	0,51	48	0,62
	A/G	71	0,4	44	0,45	27	0,35
	G/G	7	0,04	4	0,04	3	0,04
	NA	2	---	0	---	2	---
17773430	T/T	92	0,53	48	0,49	44	0,57
	T/C	69	0,39	42	0,43	27	0,35
	C/C	14	0,08	8	0,08	6	0,08
	NA	3	---	0	---	3	---
34114122	A/A	155	0,87	82	0,84	73	0,91
	A/C	21	0,12	14	0,14	7	0,09
	C/C	2	0,01	2	0,02	0	0
17066842	G/G	144	0,82	77	0,79	67	0,86
	G/A	32	0,18	21	0,21	11	0,14
	NA	2	---	0	---	2	---

n: Número de pacientes que poseen el genotipo para cada polimorfismo.
 NA: Número de muestras no genotipadas.
 F: Porcentaje en tanto por uno del genotipo que aparece en la población indicada en cada caso.

4 DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO (LINKAGE DESEQUILIBRIUM)

En la tabla 7 se muestra el estudio de linkage de los polimorfismos seleccionados. Se observó que los polimorfismos rs17066842 y rs11872992 tienen una alta probabilidad de segregarse juntos (se heredan en un mismo bloque) con un valor de d' muy próximo a la unidad (0,9985). Los rs17782313 y rs10871777 también segregan juntos en la mayor parte de los casos con un valor de D' de 0,982.

Tabla 7: Desequilibrio de ligamiento			
rs	rs	D	D'
11872992	11782313	-0,079	0,2736
11872992	10871777	-0,0708	0,1079
11872992	17773430	-0,0395	0,1014
11872992	34114122	0,013	0,5299
11872992	17066842	-0,0446	0,9985
11782313	10871777	0,1651	0,9817
11782313	17773430	0,0528	0,5963
11782313	34114122	0,0335	0,2689
11782313	17066842	0,0396	0,3653
10871777	17773430	0,0442	0,2533
10871777	34114122	0,0057	0,2896
10871777	17066842	0,007	0,685
34114122	17773430	0,005	0,0989
17066842	17773430	-0,0068	0,6249
17066842	34114122	0,0404	0,6327
D: Desviación entre la frecuencia de haplotipo esperado y la frecuencia observada.			
D': Valor de D normalizado en un rango (-1,1).			

5 ESTUDIO DE LAS ASOCIACIONES DE CADA UNO DE LOS POLIMORFISMOS CON LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

5.1 VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Tabla 8: Asociación variables antropométricas con el rs11872992 (G>A)						
VARIABLE	M. H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95% IC)*	p
z-IMC	AD	G/G	11	2,05 (0,57)	- 0,78 (-1,7;0,15)	0,1
		G/A	159	1,37 (0,17)		
		A/A	8	0,46 (0,42)		
z-PCINTURA	RE	G/G-G/A	168	2,02 (0,21)	-1,42 (-3,29; 0,45)	0,14
		A/A	8	0,6 (0,55)		
z-PBC	RE	G/G-G/A	170	2,3 (0,26)	-2.16 (-4,60; 0,28)	0,084
		A/A	8	0,14 (1,29)		
z-PTC	RE	G/G-G/A	170	1,21 (0,18)	-1,85 (-3,57; -0,13)	0,037
		A/A	8	-0,64 (1,2)		
z-PSUB	RE	G/G-G/A	170	1,33 (0,24)	-1,60 (-3,80; 0,60)	0,16
		A/A	8	-0,26 (1,24)		
z-PSUP	AD	G/G	11	2,99 (0,73)	-1,19 (-2,51; 0,13)	0,078
		G/A	159	2,25 (0,23)		
		A/A	8	0,45 (1,21)		
z-SUMATORI O PLEGUES	RE	G/G-G/A	170	7,14 (0,85)	-7,45 (-15,40;0,50)	0,068
		A/A	8	-0,31 (4,77)		
IMG (kg/m ²)	AD	G/G	11	8,44 (1,07)	-1,35 (-3,31;0,60)	0,18
		G/A	159	7,37 (0,35)		
		A/A	8	5,64 (0,86)		

M.H: Modelo de herencia; AD: aditivo, RE: recesivo; GT: genotipo; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, z: puntuación z, IMC: índice masa corporal, PCINTURA: perímetro de la cintura, PBC: Pliegue bicipital, PTC: pliegue tricpital, PSUB: pliegue subescapular; PSUP: pliegue suprailiaco; IMG: índice masa grasa.

*IC del 95% de las diferencias con respecto a la media de la población estudiada.

En la tabla 8 se muestra la asociación del rs11872992 y las variables antropométricas. De las variables analizadas se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas con el pliegue tricípital. En los resultados mostrados podemos observar que poseer el doble alelo minoritario homocigoto (A/A) disminuye el valor medio de la puntuación z del pliegue tricípital en 1,85 unidades. En el resto de asociaciones no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9: Asociación variables antropométricas con el rs17782313 (T>C)						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
z-IMC	AD	T/T	81	1,01 (0,21)	0,58 (0,08 ; 1,07)	0,025
		T/C	86	1,61 (0,24)		
		C/C	11	2,12 (0,57)		
z-PCINTURA	AD	T/T	79	1,72 (0,28)	0,38 (-0,27 ; 1,02)	0,26
		T/C	86	2,1 (0,3)		
		C/C	11	2,47 (0,79)		
z-PBC	RE	T/T-T/C	167	2,12 (0,27)	1,29 (-0,82 ; 3,40)	0,23
		C/C	11	3,41 (1,03)		
z-PTC	RE	T/T-T/C	167	1,05 (0,19)	1,23 (-0,26 ; 2,72)	0,11
		C/C	11	2,28 (0,69)		
z-PSUB	RE	T/T-T/C	167	1,2 (0,24)	0,88 (-1,01 ; 2,78)	0,36
		C/C	11	2,09 (0,7)		
z-PSUP	RE	T/T-T/C	167	2,16 (0,23)	1,00 (-0,79 ; 2,80)	0,28
		C/C	11	3,16 (0,79)		
z-SUMATORIO PLIEGUES	RE	T/T-T/C	167	6,53 (0,88)	4,40 (-2,47 ; 11,28)	0,21
		C/C	11	10,94 (3)		
IMG (kg/m²)	AD	T/T	81	6,67 (0,38)	1,11 (0,05 ; 2,16)	0,041
		T/C	86	7,83 (0,55)		
		C/C	11	8,76 (1,11)		

M.H: Modelo de herencia; AD: aditivo; RE: recesivo; GT: genotipo; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, z: puntuación z, IMC: índice masa corporal, PCINTURA: perímetro de la cintura, PBC: Pliegue bicipital, PTC: pliegue tricípital, PSUB: pliegue subescapular; PSUP: pliegue suprailiaco; IMG: índice masa grasa.
*IC del 95% de las diferencias con respecto a la media de la población estudiada.

En la tabla 9 se describe la asociación del rs17782313 y las variables antropométricas. Se puede observar que existen diferencias estadísticamente significativas entre el rs citado y el z-IMC y el Índice de masa grasa (IMG). En el caso del z-IMC poseer el alelo minoritario C es un factor de riesgo que da lugar a un aumento de 0,58 unidades de promedio, por cada alelo C, la media del z-IMC. Además, en este modelo, y a diferencia del Codominante, el efecto es doble significativo en el homocigótico minoritario que en el heterocigótico. Debido al ajuste matemático que realiza el SNP Stats para el modelo

aditivo, la diferencia que se observa en el análisis (0,58) no corresponde exactamente con lo que sería la media entre las diferencias grupales (0,505). La asociación encontrada con el IMG se rige por el mismo modelo de herencia, de modo que posee una diferencia de 1,11 kg/m² entre las medias de IMG, de promedio por cada alelo, siendo como ya se ha comentado, del doble en el homocigótico que en heterocigótico. En el resto de asociaciones no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 10: Asociación variables antropométricas con el rs10871777 (A>G)						
VARIABLE	M. H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
z-IMC	SD	A/A-G/G	105	1,11 (0,18)	0,69 (0,07 ; 1,30)	0,03
		A/G	71	1,8 (0,27)		
z-PCINTURA	SD	A/A-G/G	103	1,77 (0,24)	0,53 (-0,26 ; 1,33)	0,19
		A/G	71	2,3 (0,34)		
z-PBC	SD	A/A-G/G	105	2,01 (0,35)	0,52 (-0,53 ; 1,56)	0,34
		A/G	71	2,53 (0,4)		
z-PTC	DO	A/A	98	0,93 (0,26)	0,50 (-0,23 ; 1,23)	0,18
		A/G-G/G	78	1,42 (0,27)		
z-PSUB	AD	A/A	98	1,09 (0,33)	0,34 (-0,47; 1,14)	0,41
		A/G	71	1,48 (0,36)		
		G/G	7	1,6 (1,07)		
z-PSUP	SD	A/A-G/G	105	1,99 (0,29)	0,60 (-0,28 ; 1,49)	0,18
		A/G	71	2,59 (0,35)		
z-SUMATORIO PLIEGUES	DO	A/A	98	6,01 (1,17)	1,93 (-1,43 ; 5,30)	0,26
		A/G-G/G	78	7,95 (1,24)		
IMG (kg/m²)	DO	A/A	98	6,79 (0,38)	1,40 (0,12 ; 2,68)	0,034
		A/G-G/G	78	8,19 (0,55)		

M.H: Modelo de herencia; SD: sobredominante, DO: dominante, AD: aditivo; GT: genotipo; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, z: puntuación z, IMC: índice masa corporal, PCINTURA: perímetro de la cintura, PBC: Pliegue bicipital, PTC: pliegue tricpital, PSUB: pliegue subescapular; PSUP: pliegue supriliaco; IMG: índice masa grasa.
*IC del 95% de las diferencias con respecto a la media de la población estudiada.

En la tabla 10 podemos observar la relación del rs10871777 con las variables antropométricas estudiadas. Cabe destacar la asociación estadísticamente significativa entre mutaciones de este polimorfismo con el z-IMC ($p=0,03$) y el IMG ($p=0,034$). En el caso del z-IMC, la presencia de heterocigosis (A/G) es un factor de riesgo ya que da lugar al aumento de la media del z-IMC en 0,69 unidades. En el caso del IMG, se puede observar que poseer el alelo dominante G heterocigótico (A/G) u homocigótico (G/G) es un factor de riesgo ya que da lugar a tener elevada la media del IMG 1,40 kg/m². En el resto de asociaciones no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 11: Asociación variables antropométricas con el rs17773430 (T>C)						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
z-IMC	AD	T/T	92	1,07 (0,19)	0,56 (0,08 ; 1,03)	0,023
		T/C	69	1,71 (0,27)		
		C/C	14	2,06 (0,6)		
z-PCINTURA	DO	T/T	92	1,5 (0,24)	1,06 (0,29 ; 1,84)	0,0079
		T/C-C/C	81	2,56 (0,32)		
z-PBC	AD	T/T	92	2,07 (0,36)	0,32 (-0,49 ; 1,13)	0,44
		T/C	69	2,36 (0,44)		
		C/C	14	2,76 (0,83)		
z-PTC	DO	T/T	92	0,9 (0,26)	0,49 (-0,24 ; 1,22)	0,19
		T/C-C/C	83	1,4 (0,27)		
z-PSUB	SD	T/T-C/C	106	1,13(0,3)	0,38 (-0,57 ; 1,33)	0,43
		T/C	69	1,51 (0,38)		
z-PSUP	AD	T/T	92	2,13 (0,32)	0,20 (-0,49 ; 0,89)	0,57
		T/C	69	2,35 (0,36)		
		C/C	14	2,5 (0,69)		
z-SUMATORIO PLIEGUES	DO	T/T	92	6,26 (1,18)	1,37 (-2,01; 4,74)	0,43
		T/C-C/C	83	7,62 (1,25)		
IMG (kg/m²)	DO	T/T	92	6,69 (0,36)	1,53 (0,25; 2,81)	0,02
		T/C-C/C	83	8,22 (0,56)		

M.H: Modelo de herencia; AD: aditivo, DO: dominante, SD: sobredominante; GT: genotipo; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, z: puntuación z, IMC: índice masa corporal, PCINTURA: perímetro de la cintura, PBC: Pliegue bicipital, PTC: pliegue tricpital, PSUB: pliegue subescapular; PSUP: pliegue suprailiaco. IMG: índice masa grasa.
 *IC del 95% de las diferencias con respecto a la media de la población estudiada.

En la tabla 11 se plasma la relación del rs17773430 con las variables antropométricas. Se observa una relación estadísticamente significativa con la puntuación z del índice de masa corporal (p=0,023), el z-perímetro de la cintura (p=0,0079) y el índice de masa grasa (p=0,02). En el caso del z-IMC los resultados nos muestran que poseer el alelo minoritario es un factor riesgo que da lugar a tener la media del z-IMC elevado en 0,56 unidades por alelo. En el caso del z-p cintura y del índice de masa grasa los resultados

nos muestran que poseer el alelo dominante C (T/C- C/C) es un factor de riesgo que da lugar a tener elevada 1,06 unidades la media del z- perímetro de cintura y 1,56 kg/m² la media del IMG. En el resto de asociaciones no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 12: Asociación de variables antropométricas con el rs34114122 (A>C)						
VARIABLE	M. H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
z-IMC	AD	A/A	155	1,22 (0,16)	1,00 (0,21 ; 1,79)	0,014
		A/C	21	2,28 (0,53)		
		C/C	2	2,96 (1,38)		
z-PCINTURA	DO	A/A	153	1,83 (0,2)	0,98 (-0,17 ; 2,13)	0,097
		A/C-C/C	23	2,81 (0,68)		
z-PBC	AD	A/A	155	1,95 (0,26)	2,00 (0,69 ; 3,32)	0,0032
		A/C	21	3,55 (0,96)		
		C/C	2	7,89 (1,34)		
z-PTC	RE	A/A-A/C	176	19,08 (0,81)	12,92 (-2,09 ; 27,94)	0,094
		C/C	2	32 (1)		
z-PSUB	RE	A/A-A/C	176	18,45 (0,85)	15,05 (-0,64 ; 30,75)	0,062
		C/C	2	33,5 (4,5)		
z-PSUP	AD	A/A	155	21,58 (1,03)	3,80 (-1,21 ; 8,80)	0,14
		A/C	21	24,79 (3,13)		
		C/C	2	32 (3)		
z-SUMATORIO PLIEGUES	RE	A/A-A/C	176	6,64 (0,85)	14,40 (-1,23 ; 30,03)	0,073
		C/C	2	21,05 (3,03)		
IMG (kg/m²)	DO	A/A	155	7,11 (0,33)	1,95 (0,06 ; 3,84)	0,044
		A/C-C/C	23	9,06 (1,13)		

M.H: Modelo de herencia; AD: aditivo, DO: dominante; RE: recesivo; GT: genotipo; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, z: puntuación z, IMC: índice masa corporal, PCINTURA: perímetro de la cintura, PBC: Pliegue bicipital, PTC: pliegue tricpital, PSUB: pliegue subescapular; PSUP: pliegue suprailiaco. IMG: índice masa grasa.*IC del 95% de las diferencias con respecto a la media de la población estudiada.

En la tabla 12 se describe la relación existente entre el rs34114122 y las variables antropométricas. Se observa relación significativa con el z- IMC ($p=0,014$), el z-Pliegue bicipital ($p=0,0032$) y el índice de masa grasa ($0,044$). En el caso del z-IMC y el z-pliegue Bicipital los resultados nos muestran que poseer el alelo minoritario C es un factor de riesgo, ya que puede dar lugar a tener aumentadas la media de dichas variables en 1 unidad y 2 unidades respectivamente. Poseer los dos alelos (C/C) es un riesgo mayor, ya

que produce un aumento mayor de la media de las variables citadas con respecto al heterocigótico. La asociación encontrada con el IMG nos muestra que poseer el alelo dominante C (A/C- C/C) es un factor de riesgo que da lugar a un aumento de 1,95 kg/m² la media del IMG. En el resto de asociaciones no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 13: Asociación variables antropométricas con rs17066842 (G>A)					
VARIABLE	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
z-IMC	G/G	144	1,24 (0,16)	0,75 (-0,04 ; 1,53)	0,066
	G/A	32	1,99 (0,46)		
z- PCINTURA	G/G	142	1,93 (0,22)	0,23 (-0,79 ; 1,25)	0,66
	G/A	32	2,16 (0,52)		
z-PBC	G/G	144	2,02 (0,27)	1,12 (-0,21 ; 2,44)	0,1
	G/A	32	3,13 (0,76)		
z-PTC	G/G	144	1,08 (0,2)	0,23 (-0,72 ; 1,18)	0,64
	G/A	32	1,31 (0,52)		
z-PSUB	G/G	144	1,23 (0,24)	0,20 (-1,00 ; 1,40)	0,74
	G/A	32	1,43 (0,75)		
z-PSUP	G/G	144	2,18 (0,24)	0,30 (-0,84 ; 1,43)	0,61
	G/A	32	2,48 (0,62)		
z-SUMATORIO PLIEGUES	G/G	144	6,51 (0,88)	1,84 (-2,50 ; 6,19)	0,41
	G/A	32	8,36 (2,52)		
IMG (kg/m²)	G/G	144	7,23 (0,35)	0,85 (-0,82 ; 2,53)	0,32
	G/A	32	8,08 (0,92)		



GT: genotipo; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, z: puntuación z, IMC: índice masa corporal, PCINTURA: perímetro de la cintura, PBC: Pliegue bicipital, PTC: pliegue tricpital, PSUB: pliegue subescapular; PSUP: pliegue suprailiaco. IMG: índice masa grasa.*IC del 95% de las diferencias con respecto a la media de la población estudiada.

En la tabla 13 se muestra la relación existente entre el rs17066842 y las variables antropométricas. En este caso podemos ver que no existe relación estadísticamente significativa entre el polimorfismo y ninguna de las variables estudiadas.

5.1.1 TABLA RESUMEN

Tabla 14: Estudio de las variables antropométricas								
RS	z-IMC	z-PC	z-PBC	z-PTC	P.SUB	P.SUP	Σ P	IMG (kg/m ²)
11872992				RE				
17782313	AD							AD
10871777	SD							DO
17773430	AD	DO						DO
34114122	AD		AD					DO
17066842								

z: puntuación z, IMC: índice masa corporal, PCI: perímetro de la cintura, PBC: Pliegue bicipital, PTC: pliegue tricípital, PSUB: pliegue subescapular; PSUP: pliegue suprailiaco; Σ P: sumatorio pliegues; IMG: índice masa grasa (kg/m²). RE: Recesivo; AD: Aditivo; SD: Sobredominante; DO: Dominante.

Leyenda:  Riesgo  Beneficio

En la tabla 14 se muestra un resumen de las asociaciones estadísticamente significativas encontradas entre los polimorfismos y las variables antropométricas indicando el mejor modelo de herencia. Los resultados nos muestran que el rs17773430 y el rs34114122 son los que más información nos aportan ya que afectan a mayor número de variables antropométricas.

5.1.2 ESTUDIO HAPLOTIPOS

Tabla 15: Estudio de haplotipos de variables antropométricas						
VARIABLES	17782313 (T>C)	17773430 (T>C)	34224122 (A>C)	F	DIFERENCIA (95% IC)	P
z-IMC	T	T	A	0,5433	0	---
	T	C	A	0,1375	0,04 (-0,65 ; 0,73)	0,91
	C	T	A	0,1359	-0,02 (-0,74 ; 0,7)	0,96
	C	C	A	0,113	0,84 (0,11 ; 1,57)	0,024
	C	T	C	0,0283	0,67 (-0,94 ; 2,28)	0,42
	C	C	C	0,0261	2,55 (0,96 ; 4,14)	0,0019
	T	T	C	0,0158	-0,35 (-2,53 ; 1,83)	0,75
IMG (kg/m ²)	T	T	A	0,5421	0	---
	T	C	A	0,1386	-0,03 (-1,49 ; 1,43)	0,97
	C	T	A	0,1358	-0,21 (-1,73 ; 1,3)	0,78
	C	C	A	0,1133	1,81 (0,28 ; 3,34)	0,021
	C	T	C	0,0293	0,86 (-2,27 ; 4)	0,59
	C	C	C	0,0249	5,21 (1,55 ; 8,86)	0,0057
	T	T	C	0,016	-1,22 (-5,59 ; 3,14)	0,58

F: Frecuencia, IC: Intervalo de confianza del 95% con respecto a la media de la población estudiada. Z: puntuación z; IMC: índice masa corporal; IMG: índice masa grasa.

En la tabla 15 podemos observar el estudio de los haplotipos en las variables antropométricas que se ha encontrado relación estadísticamente significativa en varios de los polimorfismos estudiados. La presencia del alelo minoritario (C) del rs17782313 y el alelo minoritario (C) del rs17773430 junto con el alelo mayoritario (A) del rs34224122 confiere un factor de riesgo ya que aumenta la media del z-IMC en 0,84 unidades. Además, poseer el alelo minoritario (C) para cada uno de los polimorfismos es otra combinación que confiere el riesgo de tener elevada la media del z-IMC en 2,55 unidades. Para el IMG son las mismas combinaciones genotípicas las que confieren el riesgo de poseer la media del IMG más elevado (1,81 kg/m² en la primera combinación y 5,21 kg/m² en la segunda combinación). En el resto de combinaciones no se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 16: Estudio de haplotipos de variables antropométricas						
VARIABLES	10871777 (A>G)	17773430 (T>C)	34224122 (A>C)	F	DIFERENCIA (95% IC)	P
z-IMC	A	T	A	0,5579	0	---
	G	T	A	0,1543	0,07 (-0,58 ; 0,73)	0,83
	A	C	A	0,1211	-0,17 (-0,94 ; 0,61)	0,68
	G	C	A	0,0964	0,87 (0,13 ; 1,61)	0,023
	A	T	C	0,0387	0,12 (-1,29 ; 1,53)	0,87
	G	C	C	0,0178	3,22 (1,44 ; 4,99)	0,00046
	*	*	*	0,0137	0,76 (-1,88 ; 3,41)	0,57
IMG (kg/m ²)	A	T	A	0,5608	0	---
	G	T	A	0,1521	0,11 (-1,25 ; 1,47)	0,88
	A	C	A	0,1178	-0,47 (-2,07 ; 1,13)	0,57
	G	C	A	0,0991	1,75 (0,22 ; 3,29)	0,026
	A	T	C	0,035	-0,99 (-3,83 ; 1,85)	0,49
	G	C	C	0,0144	7,52 (1,72 ; 13,32)	0,012
	*	*	*	0,0208	2,15 (-1,74 ; 6,03)	0,28
F: Frecuencia; IC: Intervalo de confianza del 95% de la media de la población estudiada.						
Z: puntuación z; IMC: índice masa corporal; IMG: índice masa grasa.						

En la tabla 16 se muestra el estudio de los haplotipos en las variables antropométricas que se ha encontrado relación estadísticamente significativa en varios de los polimorfismos estudiados. Podemos observar que existen dos combinaciones que dan lugar a un factor de riesgo tanto del z-IMC como del IMG. La primera combinación resulta de poseer el alelo mayoritario (A) para el rs34224122, el alelo minoritario (G) para el rs10871777 y el alelo minoritario (C) para el rs17773430. Esta combinación aumenta la media del z-IMC en 0,87 unidades y la media del IMG en 1,75 kg/m². La segunda combinación viene dada por poseer el alelo minoritario en cada uno de los rs estudiados en esta tabla (C G C) dando lugar a un aumento de la media del z-IMC en 3,22 unidades y un aumento de la media del IMG en 7,52 kg/m². En el resto de combinaciones no se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa.

5.2 FACTORES DE RIESGO METABÓLICO

Tabla 17: Asociación del rs11872992 (G>A) con factores de riesgo metabólico						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
z- TAS	SD	G/G-A/A	19	0,53 (0,22)	0,25 (-0,12 ; 0,63)	0,19
		G/A	157	0,78 (0,06)		
z-TAD	SD	G/G-A/A	19	0,45 (0,17)	0,06 (-0,24 ; 0,35)	0,71
		G/A	156	0,51 (0,05)		
PMA (mm Hg)	DO	G/G	11	79,67 (3,08)	2,96 (-3,07 ; 8,99)	0,34
		G/A-A/A	165	82,63 (0,77)		
c-HDL (mg/dL)	AD	G/G	11	50,36 (3,34)	-1,44 (-6,09 ; 3,22)	0,55
		G/A	159	48,53 (0,83)		
		A/A	8	47,62 (2,32)		
TG (mg/dL)	AD	G/G	11	86,18 (16,84)	-12,13 (-29,31 ; 5,05)	0,17
		G/A	159	78,36 (2,96)		
		A/A	8	60,5 (8,55)		
I.A	RE	G/G-G/A	170	1,8 (0,1)	-0,51 (-1,40 ; 0,38)	0,27
		A/A	8	1,29 (0,19)		
Glucemia Basal (mg/dL)	SD	G/G-A/A	19	90,32 (1,41)	2,33 (-0,96 ; 5,63)	0,17
		G/A	159	92,65 (0,56)		
Insulinemia basal (µIU/mL)	SD	G/G-A/A	19	10,26 (1,28)	1,87 (-1,84 ; 5,59)	0,32
		G/A	159	12,13 (0,64)		
HOMA	SD	G/G-A/A	19	2,33 (0,3)	0,49 (-0,41 ; 1,40)	0,29
		G/A	159	2,82 (0,16)		
Número de FRM<3/>3	RE	G/G-G/A	170	2,06 (0,08)	-0,44 (-1,18 ; 0,30)	0,25
		A/A	8	1,62 (0,37)		

M.H: Modelo de herencia; SD: sobredominante, DO: dominante; AD: aditivo RE: recesivo; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; z: puntuación z; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; PMA: Presión media arterial; c-HDL: colesterol-(high density lipoprotein: lipoproteína de alta densidad); TG: triglicéridos; I.A (índice aterogénico): triglicéridos/ c-HDL; HOMA:insulina en ayunas (UI/L) × glucosa en ayunas (mg/dL)/405); FRM: factores de riesgo metabólico.

En la tabla 17 se describe la asociación entre el rs11872992 y los factores de riesgo metabólico, entre los que no se ha encontrado ninguna asociación.

Tabla 18:Asociación de los factores de riesgo metabólico con rs17782313 (T /C)						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA(DE)	Diferencia (95%IC)	p
z-TAS	RE	T/T-T/C	165	0,72 (0,06)	0,49 (0,02 ; 0,97)	0,044
		C/C	11	1,21 (0,19)		
Z-TAD	SD	T/T-C/C	91	0,58 (0,06)	-0,16 (-0,34 ; 0,03)	0,1
		T/C	84	0,42 (0,07)		
PMA	RE	T/T-T/C	165	82,09 (0,76)	5,64 (-0,35 ; 11,63)	0,067
		C/C	11	87,73 (3,48)		
c-HDL (mg/dL)	AD	T/T	81	49,48 (1,19)	-1,67 (-4,19 ; 0,84)	0,19
		T/C	86	48,2 (1,08)		
		C/C	11	45,27 (2,87)		
TG (mg/dL)	RE	T/T-T/C	167	77,17 (2,91)	14,10 (-9,21 ; 37,41)	0,24
		C/C	11	91,27 (14,41)		
I.A	RE	T/T-T/C	167	1,74 (0,09)	0,56 (-0,21 ; 1,32)	0,15
		C/C	11	2,3 (0,56)		
Glucemia basal (mg/dL)	RE	T/T-T/C	167	92,01 (0,5)	6,36 (2,22 ; 10,50)	0,003
		C/C	11	98,36 (3,46)		
Insulinemia (μ U/mL)	AD	T/T	81	10,32 (0,59)	2,53 (0,66 ; 4,41)	0,0089
		T/C	86	13,06 (1)		
		C/C	11	14,92 (2,76)		
HOMA	AD	T/T	81	2,35 (0,14)	0,68 (0,23 ; 1,14)	0,0037
		T/C	86	3,04 (0,24)		
		C/C	11	3,72 (0,74)		
Número FRM <3/>3	RE	T/T-T/C	167	2,01 (0,08)	0,63 (-0,00 ; 1,26)	0,053
		C/C	11	2,64 (0,34)		

M.H: Modelo de herencia; SD: sobredominante, RE: recesivo; AD: aditivo; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; z: puntuación z; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; PMA: Presión media arterial; c-HDL: colesterol-(high density lipoprotein: lipoproteína de alta densidad); TG: triglicéridos; IA (índice aterogénico): triglicéridos/c-HDL; HOMA:insulina en ayunas (UI/L) \times glucosa en ayunas (mg/dL)/405; FRM: factores de riesgo metabólico.

En la tabla 18 se muestra la asociación entre el rs17782313 y los factores de riesgo metabólico. Se puede observar una relación estadísticamente significativa con los factores z-TAS ($p=0,044$), glucemia basal ($p=0,003$), insulinemia ($p=0,0089$) y HOMA

($p=0,0037$). En el caso de la TAS y de la glucemia basal los resultados nos muestran que poseer el doble alelo minoritario recesivo es un factor de riesgo que contribuye a tener aumentadas la media de dichas variables en 0,49 y 6,36 unidades respectivamente. En el caso de la insulinemia y el HOMA los resultados nos muestran que el factor de riesgo viene determinado con la presencia del alelo minoritario C que produce un aumento de la media de dichas variables en 2,53 y 0,68 unidades por alelo respectivamente. En el resto de asociaciones no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 19: Asociación de rs10871777 (A/G) con factores de riesgo metabólico						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
z-TAS	RE	A/A-A/G	167	0,74 (0,06)	0,33 (-0,27 ; 0,92)	0,28
		G/G	7	1,07 (0,28)		
Z-TAD	RE	A/A-A/G	166	0,49 (0,05)	0,30 (-0,17 ; 0,77)	0,21
		G/G	7	0,8 (0,24)		
PMA	RE	A/A-A/G	167	82,28 (0,75)	4,53 (-2,95 ; 12,00)	0,24
		G/G	7	86,81 (5,48)		
c-HDL (mg/dL)	SD	A/A-G/G	105	49,09 (1,04)	-1,25 (-4,36 ; 1,85)	0,43
		A/G	71	47,83 (1,16)		
TG (mg/dL)	RE	A/A-A/G	169	78,3 (2,99)	-5,87 (-35,01 ; 23,27)	0,69
		G/G	7	72,43 (9,69)		
I.A	RE	A/A-A/G	169	1,79 (0,1)	-0,25 (-1,20 ; 0,71)	0,61
		G/G	7	1,54 (0,26)		
Glucemia basal (mg/dL)	AD	A/A	98	91,51 (0,64)	1,93 (0,17 ; 3,69)	0,033
		A/G	71	93,46 (0,87)		
		G/G	7	95,29 (3,26)		
Insulinemia (µIU/mL)	DO	A/A	98	10,68 (0,6)	2,97 (0,68 ; 5,26)	0,012
		A/G-G/G	78	13,66 (1,07)		
HOMA	DO	A/A	98	2,45 (0,14)	0,77 (0,21 ; 1,33)	0,0075
		A/G-G/G	78	3,22 (0,27)		
Número FRM<3/>3	AD	A/A	98	2 (0,11)	0,15 (-0,12 ; 0,42)	0,27
		A/G	71	2,11 (0,12)		
		G/G	7	2,43 (0,37)		

M.H: Modelo de herencia; RE: recesivo; SD: sobredominante; AD: aditivo, DO: dominante; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; z: puntuación z; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; PMA: Presión media arterial; c-HDL: colesterol - (high density lipoprotein: lipoproteína de alta densidad); I.A (índice aterogénico): triglicéridos/colesterol-HDL; HOMA:insulina en ayunas (UI/L) × glucosa en ayuna (mg/dL)/405) ; FRM: factores de riesgo metabólico.

En la tabla 19 se puede observar la asociación entre el rs10871777 y los factores de riesgo metabólico. Se observa relación estadísticamente significativa con la glucemia basal ($p=0,033$), insulinemia basal ($p=0,012$) y HOMA ($p= 0,0075$). Esta relación nos indica en el caso de la glucemia basal que poseer el alelo minoritario C es un factor de riesgo que da lugar a aumentar la media de la glucemia basal en 1,93 unidades. Además, en este modelo tener los dos alelos (C/C) produce un aumento del doble de la media de la glucemia basal con respecto al heterocigótico. Los resultados mostrados nos indican que en el caso de la insulinemia y el HOMA la presencia del alelo G (A/G- G/G) es un factor de riesgo que da lugar a tener elevada la media de la insulinemia en 2,97 unidades y la media del HOMA en 0,77 unidades). En el resto de asociaciones no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 20: Asociación del rs17773430 (T>C) con factores de riesgo metabólico						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA(DE)	Diferencia (95%IC)	p
z-TAS	DO	T/T	91	0,65 (0,09)	0,21 (-0,02 ; 0,45)	0,073
		T/C-C/C	82	0,87 (0,08)		
Z-TAD	RE	T/T-T/C	158	0,5 (0,05)	0,11 (-0,23 ; 0,45)	0,54
		C/C	14	0,6 (0,17)		
PMA	AD	T/T	91	82,09 (1,04)	0,58 (-1,73 ; 2,90)	0,62
		T/C	68	82,59 (1,22)		
		C/C	14	83,38 (2,62)		
c-HDL (mg/dL)	AD	T/T	92	48,51 (1,02)	0,09 (-2,32 ; 2,51)	0,94
		T/C	69	48,64 (1,3)		
		C/C	14	48,64 (3,38)		
TG (mg/dL)	DO	T/T	92	74,79 (3,43)	7,56 (-3,83 ; 18,94)	0,2
		T/C-C/C	83	82,35 (4,79)		
I.A	DO	T/T	92	1,68 (0,11)	0,22 (-0,15 ; 0,59)	0,25
		T/C-C/C	83	1,9 (0,16)		
Glucemia basal (mg/dL)	SD	T/T-C/C	106	92,26 (0,65)	0,46 (-1,64 ; 2,56)	0,67
		T/C	69	92,72 (0,87)		
Insulinemia (µIU/mL)	DO	T/T	92	10,73 (0,59)	2,64 (0,33 ; 4,94)	0,026
		T/C-C/C	83	13,37 (1,05)		
HOMA	DO	T/T	92	2,49 (0,15)	0,61 (0,05 ; 1,17)	0,035
		T/C-C/C	83	3,1 (0,25)		
Número FRM<3/>3	SD	T/T-C/C	106	1,95 (0,1)	0,28 (-0,03 ; 0,59)	0,083
		T/C	69	2,23 (0,13)		

M.H: Modelo de herencia; DO: dominante, RE: recesivo, AD: aditivo, SD: sobredominante; GT: genotipo n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; z: puntuación z; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; PMA: Presión media arterial; HDL: high density lipoprotein (lipoproteína de alta densidad); I.A (índice aterogénico):triglicéridos/colesterol-HDL; HOMA:insulina en ayunas (UI/L) x glucosa en ayuna (mg/dL)/405 ; FRM: factores de riesgo metabólico.

En la tabla 20 se muestra la asociación entre el rs17773430 y los factores de riesgo metabólico. Se observa relación estadísticamente significativa con la insulinemia basal (p= 0,026) y HOMA (p=0,035). Esta relación nos indica que poseer el alelo minoritario C

(T/C- C/C) es un factor de riesgo que da lugar a tener la media de dichos factores más elevados (2,64 y 0,61 unidades respectivamente). En el resto de asociaciones no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 21: Asociación del rs34114122 (A>C) con factores de riesgo metabólico						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
z-TAS	SD	A/A - C/C	156	0,73 (0,06)	0,15 (-0,22 ; 0,52)	0,42
		A/C	20	0,89 (0,18)		
Z-TAD	RE	A/A-A/C	173	0,5 (0,05)	0,67 (-0,20 ; 1,53)	0,13
		C/C	2	1,16 (0,48)		
PMA	SD	A/A-C/C	156	82,58 (0,8)	-1,19 (-5,81 ; 3,42)	0,61
		A/C	20	81,38 (2,16)		
c- HDL (mg/dL)	SD	A/A-C/C	157	49,2 (0,84)	-5,11 (-9,76 ; -0,46)	0.033
		A/C	21	44,1 (1,75)		
TG (mg/dL)	SD	A/A-C/C	157	75,89 (2,92)	18,25 (0,99 ; 35,51)	0.04
		A/C	21	94,14 (10,26)		
I.A	SD	A/A-C/C	157	1,7 (0,09)	0,67 (0,11 ; 1,24)	0.02
		A/C	21	2,37 (0,36)		
Glucemia basal (mg/dL)	SD	A/A-C/C	157	92,26 (0,53)	1,17 (-2,00 ; 4,33)	0,47
		A/C	21	93,43 (1,98)		
Insulinemia basal (µIU/mL)	AD	A/A	155	11,59 (0,6)	2,64 (-0,37 ; 5,66)	0,087
		A/C	21	13,66 (2,02)		
		C/C	2	19,7 (10,3)		
HOMA	AD	A/A	155	2,69 (0,15)	0,65 (-0,08 ; 1,39)	0,084
		A/C	21	3,21 (0,5)		
		C/C	2	4,59 (2,52)		
Número FRM <3/>3	AD	A/A	155	2,01 (0,08)	0,27 (-0,14 ; 0,68)	0,19
		A/C	21	2,29 (0,26)		
		C/C	2	2,5 (0,5)		

M.H: Modelo de herencia; SD: sobredominante, RE: recesivo, AD: aditivo; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; z: puntuación z; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; PMA: Presión media arterial; HDL: high density lipoprotein (lipoproteína de alta densidad); I.A (índice aterogénico): triglicéridos/colesterol-HDL; HOMA:insulina en ayunas (UI/L) × glucosa en ayuna (mg/dL)/405) ; FRM: factores de riesgo metabólico.

En la tabla 21 se puede apreciar la asociación entre el rs34114122 y los factores de riesgo metabólico. Los resultados nos muestran que existe diferencias estadísticamente significativas con el c-HDL (p=0,033), triglicéridos (p=0,04) y el índice aterogénico

($p=0,02$). Esta relación viene determinada por la presencia de la heterocigosidad (A/C) en los tres casos, que provoca el riesgo de poseer la media del c- HDL disminuido en 5,11 unidades y la media de los triglicéridos y el índice aterogénico aumentado en 18,25 y 0,67 unidades respectivamente. En el resto de asociaciones no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 22: Asociación del rs17066842 (G>A) con factores de riesgo metabólico					
VARIABLE	GT	n	MEDIA(DE)	Diferencia (95%IC)	p
z-TAS	G/G	143	0,76 (0,06)	-0,01 (-0,32 ; 0,29)	0,94
	G/A	31	0,75 (0,15)		
Z-TAD	G/G	142	0,57 (0,05)	-0,31 (-0,55 ; -0,07)	0,011
	G/A	31	0,26 (0,13)		
PMA	G/G	143	83,41 (0,79)	-4,71 (-8,48 ; -0,93)	0,016
	G/A	31	78,7 (1,97)		
c- HDL (mg/dL)	G/G	144	49,51 (0,88)	-4,82 (-8,74 ; -0,90)	0,017
	G/A	32	44,69 (1,55)		
TG (mg/dL)	G/G	144	75,12 (2,95)	15,47 (0,93 ; 30,01)	0,038
	G/A	32	90,59 (8,5)		
I.A	G/G	144	1,66 (0,09)	0,62 (0,14 ; 1,09)	0,012
	G/A	32	2,28 (0,3)		
Glucemia basal(mg/dL)	G/G	144	91,79 (0,55)	3,24 (0,61 ; 5,87)	0,017
	G/A	32	95,03 (1,38)		
Insulinemia basal (µU/mL)	G/G	144	11,63 (0,64)	1,36 (-1,63 ; 4,36)	0,37
	G/A	32	12,99 (1,49)		
HOMA	G/G	144	2,68 (0,16)	0,42 (-0,31 ; 1,15)	0,26
	G/A	32	3,1 (0,37)		
Nº FRM (<3/ >3)	G/G	144	2,02 (0,08)	0,14 (-0,27 ; 0,54)	0,51
	G/A	32	2,16 (0,22)		

M.H: Modelo de herencia; GT: genotipo n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; z: puntuación z; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; PMA: Presión media arterial; HDL: high density lipoprotein (lipoproteína de alta densidad); I.A (índice aterogénico): triglicéridos/colesterol-HDL; HOMA:insulina en ayunas (UI/L) × glucosa en ayuna (mg/dL)/405) ; FRM: factores de riesgo metabólico.

En la tabla 22 se describe la relación existente entre el rs17066842 y los factores de riesgo metabólico. Se puede observar que existe relación estadísticamente significativa con z-TAD (p=0,011), la PMA (p=0,016), el c-HDL (p=0,017), los triglicéridos (p=0,038), el índice aterogénico (p=0,012) y la glucemia basal (p=0,017). La asociación encontrada

para la Z-TAD y PMA nos indica que la presencia del alelo menor (A) disminuye la media del Z-TAD en 0,31 unidades y disminuye la media de la presión media arterial en 4,71 unidades. En el caso del c-HDL, los triglicéridos, el índice aterogénico y la glucemia basal poseer el genotipo G/A es un factor de riesgo ya que disminuye la media del c-HDL en 4,82 unidades, aumenta la media de los triglicéridos, el índice aterogénico y la glucemia basal en 15,47, 0,62 y 3,24 unidades respectivamente.

No se ha determinado un modelo de herencia para dichas asociaciones ya que el genotipo doble recesivo minoritario (A/A) no se encuentra en la población caucásica y por lo tanto no puede establecer un mejor modelo de herencia. En el resto de asociaciones no se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas.

5.2.1 TABLA RESUMEN

Tabla 23: Factores de riesgo metabólico										
RS	z-TAS	z-TAD	PMA	c-HDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	I.A	G.B (mg/dL)	I.B (μIU/mL)	HOMA	Número FRM <3/>3
11872992										
17782313							RE	AD	AD	
10871777							AD	DO	DO	
17773430								DO	DO	
34114122				SD	SD	SD				
17066842										

Z: puntuación z; TAS, tensión arterial sistólica; TAD tensión arterial diastólica; PMA, Presión media arterial; c-HDL, Colesterol high density lipoprotein; TG, triglicéridos; I.A, índice aterogénico, triglicéridos/ c-HDL; G.B, Glucemia basal; I.B, Insulinemia basal; HOMA: insulina en ayunas (UI/L) × glucosa en ayunas (mmol/L)/22.5; FRM: factores de riesgo metabólico.SD: sobredominante; RE: recesivo; AD: aditivo; DO: dominante.

Leyenda: Riesgo Beneficio

En la Tabla 23 se resumen las asociaciones entre los polimorfismos estudiados y los factores de riesgo metabólico indicando los mejores modelos de herencia encontrados en las asociaciones significativas. Los resultados nos muestran que los rs34114122 y rs17066842 están relacionados con el metabolismo lipídico, y los rs17782313 y rs10871777 están asociados al metabolismo glucídico ya que se han visto asociados con la glucemia basal, la insulinemia basal y con el HOMA.

5.2.2 ESTUDIO DE HAPLOTIPOS

Tabla 24: Estudio de haplotipos de factores de riesgo metabólico					
VARIABLE	RS17782313 (T>C)	RS17773430 (T>C)	F	Diferencia (95% IC)	p
INSULINEMIA BASAL (μ IU/mL)	T	T	0,5572	0,00	---
	C	T	0,1659	0,81 (-1,88 ; 3,5)	0,55
	T	C	0,1394	-0,06 (-2,8 ; 2,67)	0,96
	C	C	0,1374	4,45 (1,82 ; 7,07)	0,0011
HOMA	T	T	0,5568	1,00	---
	C	T	0,1663	1,28 (0,57 ; 2,84)	0,55
	T	C	0,1399	1,30 (0,58 ; 2,91)	0,52
	C	C	0,1371	1,82 (0,89 ; 3,75)	0,1
F: Frecuencia					
IC: Intervalo de confianza del 95% de la media de la población estudiada.					

En la tabla 24 podemos observar el estudio de los haplotipos en la insulinemia basal y HOMA y los rs17782313 y rs17773430 en los que se había encontrado diferencia estadísticamente significativa. Los resultados nos muestran que poseer el alelo minoritario C en el rs17782313 y el alelo minoritario C para el rs17773430 es un factor de riesgo que da lugar a un aumento de la media de la insulinemia basal en 4,45 unidades. En el resto de combinaciones no se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 25: Estudio de haplotipos de factores de riesgo metabólico					
VARIABLE	rs34114122 (A>C)	rs17066842 (G>A)	F	Diferencia (95% IC)	p
Triglicéridos (mg/dL)	A	G	0,886	0	---
	C	A	0,0467	16,88 (-2,92 ; 36,68)	0,096
	A	A	0,0438	13,78 (-6,72 ; 34,28)	0,19
	C	G	0,0236	5,76 (-18,93 ; 30,45)	0,65
Índice aterogénico	A	G	0,886	0	---
	C	A	0,0466	0,64 (-0,01 ; 1,3)	0,056
	A	A	0,0438	0,59 (-0,09 ; 1,26)	0,092
	C	G	0,0236	0,2 (-0,63 ; 1,03)	0,64
c- HDL (mg/dL)	A	G	0,886	0	---
	C	A	0,0467	-3,88 (-9,1 ; 1,34)	0,15
	A	A	0,0438	-5,76 (-11,13 ; -0,39)	0,037
	C	G	0,0236	-4,51 (-10,92 ; 1,89)	0,17
F: Frecuencia					
IC: Intervalo de confianza del 95% de la media de la población estudiada.					

En la tabla 25 se describe el estudio de los haplotipos en los triglicéridos, índice aterogénico y c-HDL con el rs34114122 y rs17066842, en los que se había encontrado diferencia estadísticamente significativa. Los resultados nos muestran que la presencia del alelo mayoritario (A) del rs34114122 junto con la mutación de G por A en el rs17066842 da lugar al riesgo de tener disminuida en 5,76 unidades la media del c-HDL. En el resto de asociaciones no se ha obtenido una diferencia estadísticamente significativa.

5.3 FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTES

Tabla 26: Asociación del rs11872992 (G/A) con factores de riesgo metabólico emergentes						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
GGT (U/L)	RE	G/G-G/A	170	15,39 (0,48)	-1,89 (-6,38 ; 2,59)	0,41
		A/A	8	13,5 (2,39)		
Apoproteína A1 (mg/dL)	SD	G/G-A/A	191	30,38 (8,01)	8,24 (-3,35 ; 19,82)	0,17
		G/A	159	138,62 (1,81)		
PCR-us (mg/L)	SD	G/G-A/A	19	5,98 (3,55)	-3,76 (-6,42 ; -1,11)	0,0061
		G/A	159	2,22 (0,22)		
Cistatina C (mg/L)	SD	G/G-A/A	19	0,73 (0,04)	0,04 (-0,13 ; 0,21)	0,63
		G/A	159	0,77 (0,03)		
Ácido úrico (mg/dL)	AD	G/G	11	5,03 (0,17)	-0,20 (-0,78 ; 0,39)	0,52
		G/A	159	4,83 (0,11)		
		A/A	8	4,64 (0,31)		
Homocisteína (µmol/L)	SD	G/G-A/A	19	6,55 (0,33)	0,84 (-0,91 ; 2,59)	0,35
		G/A	158	7,39 (0,31)		
Hormona tiroestimulante (mUI/L)	SD	G/G-A/A	19	2,21 (0,35)	2,56 (-8,65 ; 13,76)	0,66
		G/A	158	4,77 (1,98)		

M.H: Modelo de herencia; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible. RE: Recesivo; SD: Sobredominante; AD: Aditivo.

En la tabla 26 se puede observar la asociación del rs11872992 con factores de riesgo metabólico emergentes. Los resultados nos muestran una relación estadísticamente significativa con la PCR-us ($p = 0,0061$). La asociación encontrada da lugar a un efecto protector, ya que poseer la heterocigosidad puede dar lugar a tener la media de la PCR-us disminuida en 3,76 unidades. Con el resto de variables no se ha obtenido relación estadísticamente significativa.

Tabla 27: Asociación entre el rs17782313 (T/C) y factores de riesgo metabólico emergentes						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
GGT (U/L)	RE	T/T-T/C	167	5,29 (0,49)	0,35 (-3,51 ; 4,21)	0,86
		C/C	11	15,64 (1,74)		
Apoproteína A1 (mg/dL)	RE	T/T-T/C	167	139,09 (1,71)	-21,83 (-36,41 ; -7,24)	0,0038
		C/C	11	117,26 (13,36)		
PCR-us (mg/L)	SD	T/T-C/C	92	3,1 (0,79)	1,00 (-2,67 ; 0,67)	0,24
		T/C	86	2,11 (0,26) -		
Cistatina C (mg/L)	RE	T/T-T/C	167	0,74 (0,01)	0,36 (0,16 ; 0,57)	8,00E-04
		C/C	11	1,11 (0,41)		
Ácido úrico (mg/dL)	RE	T/T-T/C	167	4,84 (0,1)	-0,06 (-0,85 ; 0,74)	0,89
		C/C	11	4,78 (0,46)		
Homocisteína (µmol/L)	AD	T/T	80	6,99 (0,26)	0,56 (-0,34 ; 1,46)	0,22
		T/C	86	7,46 (0,49)		
		C/C	11	8,3 (1,22)		
Hormona tiroestimulante (mUI/L)	DO	T/T	81	6,86 (3,85)	-4,36 (-11,29 ; 2,58)	0,22
		T/C-C/C	96	2,5 (0,17)		

M.H: Modelo de herencia; GT: genotipo, n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible. RE: Recesivo; SD: Sobredominante; AD: Aditivo; DO: Dominante.

En la tabla 27 se muestra la asociación del rs17782313 con factores de riesgo metabólico emergentes. Los resultados nos muestran una relación estadísticamente significativa con la apoproteína A1 ($p=0,0038$) y la cistatina C ($p=8,00E-04$). La asociación encontrada con la apoproteína A1 da lugar a un factor de riesgo, ya que poseer el doble alelo minoritario (C/C) da lugar a tener disminuida la media de dicha variable en 21,83 unidades. La asociación encontrada con la cistatina es un factor de riesgo, ya que poseer el doble alelo minoritario (C/C) aumentad la media de la cistatina C en 0,36 unidades. Con el resto de variables no se ha obtenido relación estadísticamente significativa.

Tabla 28: Asociación del rs10871777 (A/G) con factores de riesgo metabólico emergentes						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
GGT (U/L)	AD	A/A	98	15,84 (0,75)	- 1,16 (-2,79 ; 0,46)	0,16
		A/G	71	14,9 (0,56)		
		G/G	7	12,71 (0,42)		
Apoproteína A1 (mg/dL)	RE	A/A-A/G	169	138,49 (1,71)	-20,51 (-38,79 ; -2,24)	0,029
		G/G	7	117,98 (20,8)		
PCR-us (mg/L)	RE	A/A-A/G	169	2,54 (0,44)	2,76 (-1,55 ; 7,07)	0,21
		G/G	7	5,3 (1,58)		
Cistatina C (mg/L)	DO	A/A	98	0,74 (0,01)	0,05 (-0,05 ; 0,16)	0,33
		A/G-G/G	78	0,79 (0,06)		
Ácido úrico (mg/dL)	SD	A/A-G/G	105	4,73 (0,13)	0,25 (-0,14 ; 0,64)	0,21
		A/G	71	4,98 (0,16)		
Homocisteína (μmol/L)	AD	A/A	97	7,01 (0,24)	0,69 (-0,26 ; 1,64)	0,16
		A/G	71	7,6 (0,58),2		
		G/G	7	8,73 (1,7)		
Hormona tiroestimulante (mUI/L)	DO	A/A	97	6,15 (3,22)	-3,66 (-10,70 ; 3,38)	0,31
		A/G-G/G	78	2,48 (0,2)		

M.H: Modelo de herencia; GT: genotipo, n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible. AD: Aditivo; RE: Recesivo; DO: Dominante; SD: Sobredominante.

En la tabla 28 se describe la asociación del rs10871777 con factores de riesgo cardiometabólico emergentes. Los resultados nos muestran una relación estadísticamente significativa con la apoproteína A1 ($p=0,029$). La asociación encontrada con la apoproteína A1 da lugar a un efecto de riesgo, ya que poseer el doble alelo minoritario (G/G) disminuye la media de dicha variable en 20,51 unidades. Con el resto de variables no se ha obtenido relación estadísticamente significativa.

Tabla 29: Asociación del rs17773430 (T/C) con factores de riesgo metabólico emergentes						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
GGT (U/L)	RE	T/T-T/C	161	15,55 (0,51)	-1,91 (-5,36 ; 1,54)	0,28
		C/C	14	13,64 (1,04)		
Apoproteína A1 (mg/dL)	AD	T/T	92	138,7 (2,54)	-1,69 (-7,41 ; 4,03)	0,56
		T/C	69	136,81 (3,11)		
		C/C	14	135,64 (5,6)		
PCR-us (mg/L)	DO	T/T	92	1,97 (0,29)	1,47 (-0,22 ; 3,16)	0,09
		T/C-C/C	83	3,44 (0,85)		
Cistatina C (mg/L)	DO	T/T	92	0,79 (0,05)	-0,05 (-0,16 ; 0,06)	0,35
		T/C-C/C	83	0,74 (0,01)		
Ácido úrico (mg/dL)	RE	T/T-T/C	161	4,87 (0,11)	-0,33 (-1,05 ; 0,38)	0,36
		C/C	14	4,54 (0,25)		
Homocisteína (μmol/L)	SD	T/T-C/C	106	7 (0,23)	0,77 (-0,35 ; 1,89)	0,18
		T/C	68	7,77 (0,62)		
Hormona tiroestimulante (mUI/L)	AD	T/T	92	5,58 (3,31)	-1,81 (-7,33 ; 3,71)	0,52
		T/C	68	3,65 (1,09)		
		C/C	14	2,12 (0,24)		

M.H: Modelo de herencia; GT: genotipo, n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible. RE: Recesivo; AD: Aditivo; DO: Dominante; SD: Sobredominante.

La tabla 29 nos muestra el estudio de asociación del rs17773430 con factores de riesgo cardiometabólico emergentes. No existe diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las asociaciones estudiadas.

Tabla 30: Asociación del rs34114122 (A/C) con factores de riesgo metabólico emergentes						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
GGT (U/L)	SD	A/A- C/C	157	14,84 (0,46)	3,97 (1,15 ; 6,79)	0,0065
		A/C	21	18,81 (1,98)		
Apoproteína A1 (mg/dL)	SD	A/A- C/C	157	138,43 (2,01)	-5,86 (-16,97 ; 5,26)	0,3
		A/C	21	132,57 (3,87)		
PCR-us (mg/L)	RE	A/A- A/C	176	2,57 (0,43)	4,90 (-3,02 ; 12,81)	0,23
		C/C	2	7,46 (3,73)		
Cistatina C (mg/L)	AD	A/A	155	0,78 (0,03)	-0,07 (-0,20 ; 0,07)	0,34
		A/C	21	0,7 (0,02)		
		C/C	2	0,68 (0,07)		
Ácido úrico (mg/dL)	RE	A/A- A/C	176	4,84 (0,1)	-0,54 (-2,36 ; 1,28)	0,56
		C/C	2	4,3 (0,4)		
Homocisteína (µmol/L)	SD	A/A- C/C	156	7,12 (0,19)	1,47 (-0,19 ; 3,14)	0,085
		A/C	21	8,6 (1,85)		
Hormona tiroestimulante (mUI/L)	AD	A/A	155	4,8 (2,02)	-2,06 (-11,34 ; 7,21)	0,66
		A/C	20	2,44 (0,25)		
		C/C	2	2,04 (0,17)		

M. H: Modelo de herencia; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible.
SD: Sobredominante; RE: Recesivo; AD: Aditivo.

La tabla 30 describe el estudio de asociación del rs34114122 con factores de riesgo cardiometabólico emergentes. Los resultados nos muestran que existe diferencia estadísticamente significativa para la γ -GT ($p=0,0065$). La asociación encontrada es un factor de riesgo ya que poseer el genotipo heterocigótico A/C aumenta la media de GGT en 3,97 unidades. Para el resto de variables no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 31: Asociación del rs17066842 (G/A) con factores de riesgo metabólico emergentes					
VARIABLE	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
GGT (U/L)	G/G	144	14,68 (0,4)	3,73 (1,36 ; 6,09)	0,0024
	G/A	32	18,41 (1,84)		
Apoproteína A1 (mg/dL)	G/G	144	138,13 (2,14)	-1,51 (-10,92 ; 7,91)	0,75
	G/A	32	136,62 (3,32)		
PCR-us (mg/L)	G/G	144	2,68 (0,51)	-0,16 (-2,36 ; 2,03)	0,88
	G/A	32	2,51 (0,51)		
Cistatina C (mg/L)	G/G	144	0,78 (0,03)	-0,06 (-0,19 ; 0,08)	0,41
	G/A	32	0,72 (0,02)		
Ácido úrico (mg/dL)	G/G	144	4,82 (0,1)	0,07 (-0,43 ; 0,57)	0,79
	G/A	32	4,88 (0,28)		
Homocisteína (μmol/L)	G/G	143	7,02 (0,2)	1,37 (-0,03 ; 2,77)	0,057
	G/A	32	8,39 (1,22)		
Hormona tiroestimulante (mUI/L)	G/G	144	5 (2,17)	-2,66 (-11,85 ; 6,52)	0,57
	G/A	31	2,34 (0,21)		

GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible.

En la tabla 31 puede observarse el estudio de asociación del rs17066842 con factores de riesgo metabólico emergentes. Los resultados nos muestran que existe diferencia estadísticamente significativa para la GGT ($p=0,0065$). La asociación encontrada es un factor de riesgo ya que poseer el genotipo heterocigótico G/A aumenta la media de γ -GT en 3,73 unidades. Para el resto de variables no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa.

5.3.1 TABLA RESUMEN

Tabla 32: Resumen asociación factores de riesgo metabólico emergentes							
RS	GGT (U/L)	ApoA1 (mg/dL)	PCR-us (mg/L)	Cistatina C (mg/L)	A.U (mg/dL)	Homocisteína (µmol/L)	Hormona tiroestimulante (mUI/L)
11872992			SD				
17782313		RE		RE			
10871777		RE					
17773430							
34114122	SD						
17066842							

GGT: gamma glutamil transpeptidasa; ApoA1: apoproteína A1, PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; A.U: ácido úrico; SD: Sobredominante; RE: Recesivo.

Leyenda: Riesgo Beneficio

En la tabla 32 se recopila los resultados significativos del estudio de asociación de los variantes polimórficas estudiadas y los factores de riesgo cardiometabólico emergentes. De los polimorfismos estudiados podemos ver que los rs17782313 – rs10871777 afectan a la apoA1 y los rs34114122 y rs17066842 modifican los valores de la GGT.

5.3.2 ESTUDIO DE HAPLOTIPOS

En la tabla 33 se muestra el estudio de haplotipos entre los rs34114122 y rs17066842 para la GGT. Los resultados nos muestran que no existe ninguna combinación entre ambos que sea estadísticamente significativa.

Tabla 33: Estudio de haplotipos factor de riesgo metabólico emergente					
variable	rs34114122 (A>C)	rs17066842 (G>A)	F	Diferencia (95% IC)	P
GGT (U/l)	A	G	0,8858	0	---
	C	A	0,0462	3,42 (-2,23 ; 9,08)	0,24
	A	A	0,0439	4,09 (-1,48 ; 9,66)	0,15
	C	G	0,024	2,24 (-5,74 ; 10,22)	0,58
GGT, gamma glutamil transpeptidasa; F: Frecuencia IC: Intervalo de confianza del 95% de la media de la población estudiada.					

5.4 ADIPOQUINAS

Tabla 34: Asociación del rs11872992 (G/A) con adipoquinas						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
Leptina (ng/mL)	RE	G/G-G/A	147	32,81 (2,3)	-12,92 (-35,39 ; 9,54)	0,26
		A/A	6	19,88 (6,36)		
Adiponectina (µg/mL)	SD	G/G-A/A	14	0,9 (0,12)	0,25 (0,02 ; 0,49)	0,033
		G/A	139	1,15 (0,04)		
Ghrelina (pg/mL)	RE	G/G-G/A	139	0,79 (0,03)	(-) 0,11 (-0,47 ; 0,25)	0,55
		A/A	4	0,68 (0,11)		
IL-6 (pg/mL)	AD	G/G	8	1,44 (0,24)	0,21 (-0,47 ; 0,88)	0,55
		G/A	139	1,72 (0,11)		
		A/A	6	1,84 (0,26)		
TNF-α (mg/mL)	SD	G/G-A/A	14	2,93 (0,27)	0,61 (-0,14 ; 1,36)	0,11
		G/A	139	3,54 (0,12)		

M.H: modelo de herencia; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; IL-6, interleuquina 6; TNF-α: Factor de necrosis Tumoral α; RE: Recesivo; SD: Sobredominante; AD: Aditivo.

En la tabla 34 se muestra la asociación del rs11872992 con las adipoquinas. Se ha obtenido una relación estadísticamente significativa con la adiponectina ($p=0,033$). La asociación encontrada da lugar a un efecto protector, ya que poseer el genotipo heterocigótico (G/A) aumenta en 0,25 unidades la media de la adiponectina. Con el resto de variables no se ha obtenido relación estadísticamente significativa.

Tabla 35: Estudio de asociación del rs17782313 (T/C) con adipocinas						
VARIABLE	M. H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
Leptina (ng/mL)	RE	T/T-T/C	143	30,48 (2,17)	27,85 (10,70 ; 45,00)	0,0018
		C/C	10	58,33 (11,63)		
Adiponectina (µg/mL)	DO	T/T	64	1,08 (0,06)	0,09 (-0,05 ; 0,23)	0,21
		T/C-C/C	89	1,17 (0,04)		
Ghrelina (pg/mL)	AD	T/T	59	0,75 (0,04)	0,06 (-0,04 ; 0,16)	0,25
		T/C	75	0,81 (0,04)		
		C/C	9	0,85 (0,19)		
IL-6 (pg/mL)	RE	T/T-T/C	143	1,67 (0,1)	0,54 (-0,29 ; 1,37)	0,2
		C/C	10	2,21 (0,78)		
TNF-α (mg/mL)	RE	T/T-T/C	143	3,45 (0,11)	0,48 (-0,40 ; 1,36)	0,29
		C/C	10	3,93 (0,46)		

M.H: modelo de herencia; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; IL-6, interleuquina 6; TNF-α: Factor de necrosis Tumoral α; RE: Recesivo; DO: dominante; AD: Aditivo.

En la tabla 35 se puede observar la asociación del rs17782313 con adipocinas. Los resultados nos muestran una relación estadísticamente significativa con la leptina ($p=0,0018$). La asociación encontrada da lugar a un factor de riesgo, ya que poseer el doble alelo minoritario (C/C) aumentada en 27,85 unidades la media de la leptina. Con el resto de variables no se ha obtenido relación estadísticamente significativa.

Tabla 36: Estudio de asociación del rs10871777 (A/G) con adipoquinas						
VARIABLE	M. H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
Leptina (ng/mL)	AD	A/A	81	27,66 (2,95)	10,57 (3,09 ; 18,06)	0,0064
		A/G	64	37,11 (3,29)		
		G/G	6	52,79 (16,22)		
Adiponectina (µg/mL)	AD	A/A	81	1,14 (0,05)	(-)0,02 (-0,14 ; 0,10)	0,79
		A/G	64	1,13 (0,05)		
		G/G	6	1,11 (0,11)		
Ghrelina (pg/mL)	RE	A/A-A/G	136	0,78 (0,03)	0,30 (-0,02 ; 0,63)	0,069
		G/G	5	1,08 (0,32)		
IL-6 (pg/mL)	RE	A/A-A/G	145	1,67 (0,1)	1,10 (0,05 ; 2,15)	0,042
		G/G	6	2,77 (1,27)		
TNF-α (mg/mL)	SD	A/A-G/G	87	3,51 (0,13)	-0,05 (-0,50 ; 0,39)	0,82
		A/G	64	3,46 (0,2)		

M.H: modelo de herencia; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; IL-6, interleuquina 6; TNF-α, Factor de necrosis Tumoral α; AD: Aditivo; RE: Recesivo; SD: Sobredominante.

En la tabla 36 se describe la asociación del rs10871777 con adipoquinas. Se puede observar una relación estadísticamente significativa con la leptina ($p=0,0064$) y la IL-6 ($p=0,042$). Las asociaciones encontradas dan lugar a un factor de riesgo. En el caso de la leptina poseer el alelo minoritario (G) puede dar lugar a tener la media de la leptina aumentada en 10,57 unidades. Además, en este modelo, poseer el doble alelo minoritario (G/G) aumenta el doble la media de la leptina respecto al heterocigótico. En el caso de la interleuquina 6, poseer el doble alelo minoritario es lo que da lugar a tener aumentada la media de dicha variable en 1,10 unidades. El resto de asociaciones no son estadísticamente significativas.

Tabla 37: Estudio de asociación del rs17773430 (T/C) con adipoquinas						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
Leptina (ng/mL)	SD	T/T-C/C	89	29,87 (2,88)	6,43 (-2,56 ; 15,43)	0,16
		T/C	61	36,3 (3,61)		
Adiponectina (µg/mL)	RE	T/T-T/C	138	1,14 (0,04)	-0,13 (-0,39 ; 0,12)	0,3
		C/C	12	1 (0,08)		
Ghrelin (pg/mL)	RE	T/T-T/C	128	0,78 (0,03)	0,06 (-0,15 ; 0,28)	0,56
		C/C	12	0,84 (0,13)		
IL-6 (pg/mL)	RE	T/T-T/C	138	1,65 (0,1)	0,81 (0,05 ; 1,57)	0,038
		C/C	12	2,47 (0,64)		
TNF-α (mg/mL)	AD	T/T	77	3,47 (0,14)	0,03 (-0,32 ; 0,37)	0,89
		T/C	61	3,5 (0,21)		
		C/C	12	3,52 (0,31)		

M.H: modelo de herencia; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; IL-6: interleuquina 6; TNF-α: Factor de necrosis Tumoral α; SD: Sobredominante; RE: Recesivo; AD: Aditivo.

En la tabla 37 se puede ver la asociación del rs17773430 con adipoquinas. Los resultados nos muestran una relación estadísticamente significativa con la IL-6 ($p= 0,038$). Las asociaciones encontradas dan lugar a un factor de riesgo ya que poseer el doble alelo minoritario (C/C) aumenta la media de la interleuquina 6, en 0,81 unidades. El resto de asociaciones no son estadísticamente significativas.

Tabla 38: Estudio de asociación del rs34114122 (A/C) y adipoquinas						
VARIABLE	M. H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
Leptina (ng/mL)	DO	A/A	131	30,67 (2,4)	11,32 (-1,03 ; 23,67)	0,074
		A/C-C/C	22	41,99 (5,72)		
Adiponectina (µg/mL)	DO	A/A	131	1,11 (0,04)	0,16 (-0,03 ; 0,35)	0,1
		A/C- C/C	22	1,27 (0,08)		
Ghrelin (pg/mL)	SD	A/A- C/C	123	0,77 (0,03)	0,16 (-0,01 ; 0,33)	0,071
		A/C	20	0,92 (0,1)		
IL-6 (pg/mL)	AD	A/A	131	1,75 (0,12)	-0,26 (-0,78 ; 0,25)	0,32
		A/C	20	1,48 (0,16)		
		C/C	2	1,26 (0,13)		
TNF-α (mg/mL)	SD	A/A- C/C	133	3,39 (0,12)	0,72 (0,08 ; 1,35)	0,029
		A/C	20	4,1 (0,3)		

M.H: modelo de herencia; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; IL-6, interleuquina 6; TNF-α, Factor de necrosis Tumoral α; DO: Dominante; SD: Sobredominante; AD: Aditivo.

La tabla 38 plasma la asociación del rs34114122 con adipoquinas. Los resultados nos muestran una relación estadísticamente significativa con la TNF-α (p= 0,029). La asociación encontrada da lugar a un factor de riesgo ya que poseer el genotipo heterocigótico (A/C) aumenta la media de la TNF-α en 0,72 unidades. El resto de asociaciones no son estadísticamente significativas.

Tabla 39: Estudio de asociación del rs17066842 (G/A) con adipoquinas.					
VARIABLE	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
Leptina (ng/mL)	G/G	121	30,26 (2,48)	9,89 (-1,09 ; 20,87)	0,08
	G/A	30	40,15 (5,19)		
Adiponectina (µg/mL)	G/G	121	1,11 (0,04)	0,15 (-0,02 ; 0,32)	0,086
	G/A	30	1,25 (0,08)		
Ghrelina (pg/mL)	G/G	114	0,76 (0,03)	0,14 (-0,01 ; 0,29)	0,062
	G/A	29	0,9 (0,08)		
IL-6 (pg/mL)	G/G	121	1,77 (0,13)	-0,30 (-0,82 ; 0,22)	0,26
	G/A	30	1,47 (0,11)		
TNF-α (mg/mL)	G/G	121	3,44 (0,13)	0,22 (-0,34 ; 0,77)	0,44
	G/A	30	3,66 (0,24)		



GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza; IL-6: interleuquina 6; TNF-α: Factor de necrosis Tumoral α.

En la tabla 39 se muestra la asociación del rs17066842 con adipoquinas. Los resultados nos muestran que no existe ninguna relación estadísticamente significativa.

5.4.1 TABLA RESUMEN

Tabla 40: Resumen estudio de asociación de los polimorfismos con adipoquinas					
RS	Leptina (ng/mL)	Adiponectina (µg/mL)	Ghrelina (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	TNF-α (mg/mL)
11872992		SD			
17782313	RE				
10871777	AD			RE	
17773430				RE	
34114122					SD
17066842					

IL-6: interleuquina 6; TNF-α: Factor de necrosis Tumoral α. RE: Recesivo; AD: Aditivo; SD: Sobredominante.

Leyenda:  Riesgo  Beneficio

En la tabla 40 se recopila un resumen de las asociaciones estadísticamente significativas encontradas en el estudio de asociación entre los rs del estudio y adipoquinas, mostrando el mejor modelo de herencia para cada una de las asociaciones.

5.4.2 ESTUDIO DE HAPLOTIPOS

Tabla 41: Estudio de haplotipos					
	rs10871777 (A>G)	rs17773430 (T>C)	F	Diferencia (95% IC)	p
IL-6 (pg/mL)	A	T	0,5799	0	---
	A	C	0,1693	0,06 (-0,35 ; 0,48)	0,77
	G	T	0,1365	0,11 (-0,37 ; 0,58)	0,66
	G	C	0,1142	0,28 (-0,2 ; 0,76)	0,26
IL-6: Interleuquina; F: Frecuencia; IC: Intervalo de confianza del 95% p: significación estadística p valor<0,05. Pg: picogramos; mL: mililitro.					

En la tabla 41 se puede observar el estudio de haplotipos entre los rs10871777 y rs17773430 para la IL-6. Los resultados nos muestran que no existe ninguna combinación entre ambos que sea estadísticamente significativa.

5.5 FACTORES AMBIENTALES

Tabla 42: Estudio de asociación del rs11872992 (G>A) con factores ambientales						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
HORAS DE DEPORTE	RE	G/G-G/A	169	2,9 (0,2)	-1,40 (-3,24 ; 0,44)	0,14
		A/A	8	1,5 (0,53)		
HORAS DE TV	AD	G/G	11	2,55 (0,45)	-0,26 (-0,88 ; 0,35)	0,4
		G/A	158	2,34 (0,11)		
		A/A	8	2 (0,6)		
Kilocalorías consumidas	AD	G/G	11	1899,45 (141,12)	262,91 (-60,86 ; 586,67)	0,11
		A/G	143	2203,97 (61,2)		
		A/A	8	2411,75 (281,07)		
Proteínas (%)	SD	G/G-A/A	19	17,16 (0,6)	0,68 (-0,91 ; 2,28)	0,4
		A/G	143	17,85 (0,29)		
Lípidos (%)	SD	G/G-A/A	19	40,06 (1)	0,75 (-1,85 ; 3,35)	0,57
		A/G	143	40,82 (0,46)		
Hidratos de carbono (%)	SD	G/G-A/A	19	42,77 (0,98)	-1,46 (-4,28 ; 1,36)	0,31
		A/G	143	41,31 (0,51)		
AGS (%)	SD	G/G-A/A	19	13,75 (0,58)	0,52 (-2,56 ; 3,59)	0,74
		A/G	143	14,27 (0,56)		
FIBRA (g)	DO	G/G	11	12,03 (1,29)	6,29 (1,68 ; 10,90)	0,0082
		A/G-A/A	151	18,32 (0,63)		

M.H: modelo de herencia; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza. RE: recesivo, AD: Aditivo; DO: Dominante.

En la tabla 42 se describe la asociación del rs11872992 con factores ambientales estudiados de forma cuantitativa. Los resultados nos muestran que existe relación estadísticamente significativa entre el rs estudiado y el consumo de fibra. Aquellos pacientes que poseen el alelo minoritario A, consumen mayor cantidad de fibra. El resto de asociaciones no son estadísticamente significativas.

Tabla 43: Estudio de asociación del rs11872992 (G>A) con factores ambientales						
VARIABLE	M.H	GT	F. (%) Adecuada	F. (%) No Adecuada	OR	p
KIDMED	RE	G/G-G/A	63 (98,4%)	106 (93,8%)	4,16 (0,50;34,60)	0,12
		A/A	1 (1,6%)	7 (6,2%)		
AUTOESTI MA	DO	G/G	3 (3,3%)	8 (9,6%)	0,32 (0,08;1,23)	0,079
		G/A-A/A	89 (96,7%)	75 (90,4%)		
SUEÑO (horas)	DO	G/G	8 (7,1%)	3 (4,7%)	1,55 (0,40;6,06)	0,52
		G/A-A/A	105 (92,9%)	61 (95,3%)		

M.H: modelo de herencia; GT: genotipo; F: Frecuencia; OR: odds ratio; R: Recesivo; D: Dominante.

En la tabla 43 se muestra la asociación del rs11872992 con factores ambientales. En esta tabla las variables estudiadas son binomiales de modo que los resultados se muestran en dos grupos, adecuados, si responden de un modo positivo a las variables en cuestión y un segundo grupo, no adecuados. No existe ninguna relación estadísticamente significativa entre el polimorfismo estudiado y los factores ambientales.

Tabla 44: Estudio de asociación del rs17782313 (T/C) con factores ambientales						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA(DE)	Diferencia (95%IC)	p
HORAS DE DEPORTE	AD	T / T	80	3,36 (0,31)	`-0,94 (-1,56 ; -0,32)	0,0036
		C / T	86	2,56 (0,26)		
		C / C	11	1,18 (0,5)		
HORAS DE TV	DO	T/T	80	2,31 (0,15)	0,05 (-0,36 ; 0,45)	0,82
Kilocalorías consumidas	AD	T/T	69	2276,36 (89,97)	`-147,68 (-330,80 ; 35,44)	0,12
		C/T	82	2160,88 (79,64)		
		C/C	11	1917,73 (151,19)		
Proteínas (%)	SD	T/T-C/C	80	17,33 (0,4)	0,86 (-0,16 ; 1,88)	0,1
		C/T	82	18,19 (0,34)		
Lípidos (%)	SD	T/T-C/C	80	41,14 (0,6)	`-0,82 (-2,49 ; 0,85)	0,34
		C/T	82	40,32 (0,61)		
Hidratos de carbono (%)	AD	T/T	69	41,45 (0,74)	0,07 (-1,44 ; 1,57)	0,93
		C/T	82	41,49 (0,63)		
		C/C	11	41,65 (1,78)		
AGS (%)	SD	T/T-C/C	80	15,14 (0,96)	`-1,84 (-3,79 ; 0,12)	0,067
		C/T	82	13,3 (0,31)		
FIBRA (g)	RE	T/T-C/T	151	18,15 (0,63)	`-3,82 (-8,49 ; 0,86)	0,11
		C/C	11	14,34 (1,96)		

M. H: modelo de herencia; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza. AD: Aditivo, DO: Dominante, SD: Sobredominante, RE: Recesivo.

En la tabla 44 se puede observar la asociación del rs17782313 con factores ambientales. Los resultados muestran que existe una relación estadísticamente significativa con las horas de deporte (p= 0,036). Esta asociación nos indica que aquellas personas que poseen el doble alelo minoritario (C/C) practican menos horas de deporte. El resto de asociaciones no son estadísticamente significativas.

Tabla 45: Estudio de asociación del rs17782313 (T/C) con factores ambientales						
VARIABLE	M.H	GT	F (%) Adecuada	F (%) No Adecuada	OR	p
KIDMED	RE	T/T-T/C	62 (96,9%)	104 (92%)	2,68 (0,56; 12,82)	0,18
		C/C	2 (3,1%)	9 (8%)		
AUTOESTIMA	DO	T/T	39 (42,4%)	39 (47%)	0,83 (0,46; 1,51)	0,54
		T/C-C/C	53 (57,6%)	44 (53%)		
SUEÑO (horas)	RE	T/T-T/C	104 (92%)	62 (96,9%)	0,37 (0,08; 1,78)	0,18
		C/C	9 (8%)	2 (3,1%)		

M.H: modelo de herencia; GT: genotipo; F: Frecuencia; OR: odds ratio; RE: Recesivo; DO: Dominante. OR: odds ratio.

En la tabla 45 se muestra la asociación del rs17782313 con factores ambientales. Los resultados nos muestran que no existe asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables estudiadas.

Tabla 46: Estudio de asociación del rs10871777 (A/G) con factores ambientales						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA(DE)	Diferencia (95%IC)	p
HORAS DE DEPORTE	AD	A/A	97	3,15 (0,28)	-0,74 (-1,41 ; -0,08)	0,03
		A/G	71	2,48 (0,29)		
		G/G	7	1,43 (0,69)		
HORAS DE TV	RE	A/A-A/G	168	2,33 (0,1)	0,24 (-0,80 ; 1,27)	0,65
		G/G	7	2,57 (0,65)		
Kilocalorías consumidas	AD	A/A	85	2250,82 (81,33)	`-119,02 (-310,85 ; 72,80)	0,23
		A/G	68	2133,88 (84,21)		
		G/G	7	2006,14 (226,62)		
Proteínas (%)	RE	A/A-A/G	153	17,89 (0,27)	`-1,74 (-4,24 ; 0,77)	0,18
		G/G	7	16,16 (0,59)		
Lípidos (%)	AD	A/A	85	40,65 (0,59)	0,01 (-1,45 ; 1,46)	0,99
		A/G	68	40,72 (0,68)		
		G/G	7	40,47 (1,97)		
Hidratos de carbono (%)	SD	A/A-G/G	92	41,76 (0,62)	`-0,65 (-2,52 ; 1,21)	0,49
		A/G	68	41,11 (0,72)		
AGS (%)	SD	A/A-G/G	92	14,87 (0,84)	`-1,63 (-3,63 ; 0,38)	0,11
		A/G	68	13,24 (0,33)		
FIBRA (g)	RE	A/A-A/G	153	18,05 (0,62)	`-2,91 (-8,71 ; 2,89)	0,33
		G/G	7	15,14 (2,73)		

GT: Genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar, IC: Intervalo de confianza; AD: Aditivo; RE: Recesivo. SD: Sobredominante.

En la tabla 46 se describe la asociación del rs10871777 con factores ambientales. Los resultados muestran que existe una relación estadísticamente significativa con las horas de deporte ($p=0,03$). Esta asociación nos indica que los niños pertenecientes al estudio que poseen el doble alelo minoritario (G/G) realizan menos horas de deporte. El resto de asociaciones no son estadísticamente significativas.

Tabla 47: Estudio de asociación del rs10871777 (A/G) con factores ambientales						
VARIABLE	M.H	GT	F (%) Adecuada	F (%)No Adecuada	OR	p
KIDMED	AD	A/A	39 (60,9%)	58 (52,2%)	1,60 (0,92;2,81)	0,092
		A/G	25 (39,1%)	46 (41,4%)		
		G/G	0 (0%)	7 (6,3%)		
AUTOESTI MA	RE	A/A-A/G	86 (94,5%)	80 (97,6%)	0,43 (0,08,2,28)	0,3
		G/G	5 (5,5%)	2 (2,4%)		
SUEÑO (horas)	RE	A/A-A/G	106 (94,6%)	62 (98,4%)	0,28 (0,03;2,42)	0,19
		G/G	6 (5,4%)	1 (1,6%)		
M.H: modelo de herencia; GT: genotipo; F: Frecuencia; OR: odds ratio. AD: Aditivo; RE: Recessivo.						

La tabla 47 nos muestra la asociación del rs10871777 con factores ambientales. No existen asociaciones estadísticamente significativas.

Tabla 48: Estudio de asociación del rs17773430 (T/C) con factores ambientales						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA(DE)	Diferencia (95%IC)	p
HORAS DE DEPORTE	DO	T/T	91	2,97 (0,26)	-0,38 (-1,14 - 0,39)	0,34
		T/C-C/C	83	2,59 (0,3)		
HORAS DE TV	DO	T/T	91	2,16 (0,14)	0,34 (-0,06 - 0,75)	0,1
		T/C-C/C	83	2,51 (0,15)		
Kilocalorías consumidas	DO	T/T	80	2245,74 (82,93)	-98,03 (-324,36 ; 128,30)	0,4
		C/T-C/C	79	2147,71 (80,32)		
Proteínas (%)	DO	T/T	80	17.7 (0.42)	0.26 (-0.78 ; 1.29)	0.63
		C/T-C/C	79	17.96 (0.32)		
Lípidos (%)	SD	T/T-C/C	94	40.46 (0.55)	0.69 (-1.04 ; 2.42)	0.43
		C/T	65	41.15 (0.71)		
Hidratos de carbono (%)	RE	T/T-C/T	145	41.24 (0.48)	1.84 (-1.41 ; 5.09)	0.27
		C/C	14	43.08 (1.81)		
AGS (%)	SD	T/T-C/C	94	13.52 (0.28)	1.56 (-0.46 ; 3.59)	0.13
		C/T	65	15.09 (1.18)		
FIBRA (g)	DO	T/T	80	18.24 (0.84)	-0.49 (-2.89 ; 1.91)	0.69
		C/T-C/C	79	17.75 (0.89)		

M.H: modelo de herencia; GT: genotipo. n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; DO: Dominante; SD: Sobredominante; RE: Recesivo.

En la tabla 48 podemos observar la asociación del rs17773430 con factores ambientales. Los resultados nos muestran que no existe ninguna relación estadísticamente significativa entre el rs estudiado y los factores ambientales.

Tabla 49: Estudio de asociación del rs17773430 (T/C) con factores ambientales						
VARIABLE	M.H	GT	F (%) Adecuada	F (%)No Adecuada	OR	p
KIDMED	RE	T/T	35 (55,6%)	56 (50,5%)	1,21 (0,74; 1,99)	0,44
		T/C	24 (38,1%)	45 (40,5%)		
		C/C	4 (6,3%)	10 (9%)		
AUTOESTIMA	AD	T/T	49 (53,9%)	41 (50,6%)	1,11 (0,69; 1,77)	0,67
		T/C	35 (38,5%)	33 (40,7%)		
		C/C	7 (7,7%)	7 (8,6%)		
SUEÑO (horas)	RE	T/T- T/C	99 (90%)	61 (95,3%)	0,44 (0,12;1,65)	0,2
		C/C	11 (10%)	3 (4,7%)		
M.H: modelo de herencia; GT: genotipo; F: Frecuencia; OR: odds ratio; RE: Recesivo, AD: Aditivo.						

En la tabla 49 se presenta el estudio de asociación del rs17773430 con factores ambientales. Los resultados nos muestran que no existe ninguna relación estadísticamente significativa entre el rs estudiado y los factores ambientales.

Tabla 50: Estudio de asociación del rs34114122 (A/C) con factores ambientales						
VARIABLE	M.H	GT	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
HORAS DE DEPORTE	AD	A/A	154	2,94 (0,22)	-0,74 (-1,75 ; 0,27)	0,15
		A/C	21	2,19 (0,39)		
		C/C	2	1,5 (1,5)		
HORAS DE TV	AD	A/A	154	2,4 (0,11)	-0,45 (-0,98 ; 0,08)	0,096
		A/C	21	2,05 (0,27)		
		C/C	2	1 (1)		
Kilocalorías consumidas	SD	T/T-G/G	143	2213,66 (62,01)	-171,45 (-517,25 ; 174,34)	0,33
		T/G	19	2042,21 (126,26)		
PROTEÍNAS (%)	DO	T/T	142	17,6 (0,28)	1,34 (-0,21 ; 2,90)	0,092
		T/G-G/G	20	18,95 (0,64)		
LÍPIDOS (%)	SD	T/T-G/G	143	40,92 (0,45)	-1,63 (-4,22 ; 0,96)	0,22
		T/G	19	39,29 (1,22)		
Hidratos de carbono (%)	RE	T/T-T/G	161	41,5 (0,47)	-2,20 (-13,82 ; 9,43)	0,71
		G/G	1	39,3 (0)		
AGS (%)	AD	T/T	142	14,31 (0,57)	-0,75 (-3,83 ; 2,33)	0,86
		T/G	19	13,56 (0,57)		
		G/G	1	12,4 (0)		
FIBRA (g)	RE	T/T-T/G	161	17,82 (0,6)	11,78 (-3,25 ; 26,80)	0,13
		G/G	1	29,6 (0)		
M.H: modelo de herencia; GT: genotipo; n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; DO: Dominante; SD: Sobredominante; RE: Recesivo; AD: Aditivo.						

En la tabla 50 se describe la asociación del rs34114122 con factores ambientales. Los resultados nos muestran que no existe ninguna relación estadísticamente significativa entre el rs estudiado y los factores ambientales.

Tabla 51: Estudio de asociación del rs34114122 (A/C) con factores ambientales						
VARIABLE	M.H	GT	F (%) Adecuada	F (%)No Adecuada	OR	p
KIDMED	RE	A/A- A/C	63 (98,4%)	112 (99,1%)	0,56 (0,03; 9,15)	0,69
		C/C	1 (1,6%)	1 (0,9%)		
AUTOESTI MA	SD	A/A-C/C	82 (89,1%)	72 (86,8%)	1,25 (0,50; 3,12)	0,63
		A/C	10 (10,9%)	11 (13,2%)		
SUEÑO	SD	A/A- A/C	98 (86,7%)	58 (90,6%)	0,68 (0,25; 1,84)	0,43
		A/C	15 (13,3%)	6 (9,4%)		

M.H: modelo de herencia; GT: genotipo; F: Frecuencia; OR: odds ratio; RE: recesivo; SD: sobredominante.

En la tabla 51 podemos ver la asociación del rs34114122 con factores ambientales. Los resultados nos muestran que no existe ninguna relación estadísticamente significativa entre el rs estudiado y los factores ambientales.

Tabla 52: Estudio de asociación del rs17066842 (G/A) con factores ambientales					
VARIABLE	GENOTIPO	n	MEDIA (DE)	Diferencia (95%IC)	p
HORAS DE DEPORTE	G/G	143	2,91 (0,23)	-0,24 (-1,24 - 0,76)	0,64
	G/A	32	2,67 (0,38)		
HORAS DE TV	G/G	143	2,43 (0,12)	-0,40 (-0,92 - 0,13)	0,14
	G/A	32	2,03 (0,21)		
Kilocalorías consumidas	G/G	131	2197,34 (65,26)	-11,34 (-304,58 ; 281,89)	0,94
	A/G	29	2186 (118,68)		
Proteínas (%)	G/G	131	17,67 (0,3)	0,58 (-0,77 ; 1,93)	0,4
	A/G	29	18,25 (0,59)		
Lípidos (%)	G/G	131	40,97 (0,48)	-1,22 (-3,40 ; 0,96)	0,27
	A/G	29	39,75 (0,93)		
Hidratos de carbono (%)	G/G	131	41,33 (0,54)	0,67 (-1,71 ; 3,05)	0,58
	A/G	29	42 (0,81)		
AGS (%)	G/G	131	14,44 (0,61)	-1,22 (-3,81 ; 1,36)	0,36
	A/G	29	13,21 (0,47)		
FIBRA (g)	G/G	131	17,73 (0,7)	0,74 (-2,36 ; 3,85)	0,64
	A/G	29	18,48 (1,21)		

n: número de pacientes que poseen el genotipo expresado en cada caso; DE: desviación estandard; IC: Intervalo de confianza.

En la tabla 52 se estudia la asociación del rs17066842 con factores ambientales. Los resultados nos muestran que no existe ninguna relación estadísticamente significativa entre el rs estudiado y los factores ambientales.

Tabla 53: Estudio de asociación del rs17066842 (G/A) con factores ambientales					
VARIABLE	GENOTIPO	F (%) Adecuada	F (%)No Adecuada	OR	p
KIDMED	G/G	54 (84,4%)	89 (80,2%)	1,33 (0,59-3,03)	0,49
	G/A	10 (15,6%)	22 (19,8%)		
AUTOESTIMA	G/G	78 (85,7%)	63 (76,8%)	1,81 (0,83-3,95)	0,13
	G/A	13 (14,3%)	19 (23,2%)		
SUEÑO	G/G	90 (80,4%)	53 (84,1%)	0,77 (0,34-1,75)	0,53
	G/A	22 (19,6%)	10 (15,9%)		


F: Frecuencia; OR: odds ratio.

En la tabla 53 se plasma la asociación del rs17066842 con factores ambientales. Los resultados nos muestran que no existe ninguna relación estadísticamente significativa entre el rs estudiado y los factores ambientales.

5.5.1 TABLA RESUMEN

Tabla 54: Resumen del estudio de asociación de los rs estudiados con factores ambientales											
RS	H.S	H.TV	kcal	Prot (%)	Líp (%)	HC (%)	AGS (%)	Fibra (g)	KIDMED	AUT	SU
11872992								DO			
17782313	AD										
10871777	AD										
17773430											
34114122											
17066842											

H.S: horas de sueño; H.TV: horas de tv; Kcal: Kilocalorías consumidas; Prot: proteínas; Líp: lípidos; HC: hidratos de carbono; AGS: ácidos grasos saturados; AUT: autoestima; SU: sueño; AD: aditivo; DO: dominante.

Leyenda:  Riesgo

En la tabla 54 se muestra el resumen del estudio de asociaciones realizado de los rs estudiados con factores ambientales y el mejor modelo de herencia. No se realiza el estudio de haplotipos ya que los dos rs que tienen asociaciones estadísticamente significativas segregan juntos.

Tabla 55: Resumen de las asociaciones encontradas entre variables -SNPs

VARIABLES		SNPs				
		rs17782313	rs10871777	rs17773430	rs34114122	rs17066842
VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	IMC	AD	SD	AD	AD	
	PCINTURA			DO		
	IMG (kg/m ²)	AD	DO	DO	DO	
FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO	z-TAS					
	PMA					
	Glucemia basal(mg/dL)	RE	AD			
	Insulinemia basal(μU/mL)	AD	DO	DO		
	HOMA	AD	DO	DO		
	c-HDL (mm Hg)				SD	
	Triglicéridos (mg/dL)				SD	
	Índice aterogénico				SD	
FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTES	Apoproteína A1 (mg/dL)	RE	RE			
	Cistatina C (mg/L)	RE				
	GGT (U/L)				RE	
ADIPOQUINAS	Leptina (ng/mL)	RE	AD			
	IL-6 (pg/mL)		RE	RE		
	TNF-α (mg/mL)				SD	
FACTORES AMBIENTALES	HORAS DEPORTE	AD	AD			

IMC: índice de masa corporal; IMG: índice masa grasa; TAS: tensión arterial sistólica; PMA: presión media arterial; HOMA: insulina en ayunas (UI/L) × glucosa en ayunas (mg/dL)/405; c-HDL: colesterol-(high density lipoprotein: lipoproteína de alta densidad); GGT: gamma glutamil transpeptidasa; IL-6: interleuquina 6; TNF-α: factor de necrosis tumoral alpha.
AD: aditivo, RE: recesivo, SD: sobredominante, DO: Dominante.

Tabla 56: Estudio de haplotipos de variables antropométricas						
VARIABLES	rs17782313 (T>C)	rs17773430 (T>C)	rs34224122 (A>C)	F	DIFERENCIA (95% IC)	P
z-IMC	C	C	A	0,113	0,84 (0,11 ; 1,57)	0,024
	C	C	C	0,0261	2,55 (0,96 ; 4,14)	0,0019
IMG (kg/m ²)	C	C	A	0,1133	1,81 (0,28 ; 3,34)	0,021
	C	C	C	0,0249	5,21 (1,55 ; 8,86)	0,0057

F: Frecuencia, IC: Intervalo de confianza del 95% con respecto a la media de la población estudiada. Z: puntuación z; IMC: índice masa corporal; IMG: índice masa grasa.

Tabla 57: Estudio de haplotipos de variables antropométricas						
VARIABLES	Rs10871777 (A>G)	rs17773430 (T>C)	rs34224122 (A>C)	F	DIFERENCIA (95% IC)	P
z-IMC	G	C	A	0,0964	0,87 (0,13 ; 1,61)	0,023
	G	C	C	0,0178	3,22 (1,44 ; 4,99)	0,00046
IMG (kg/m ²)	G	C	A	0,0991	1,75 (0,22 ; 3,29)	0,026
	G	C	C	0,0144	7,52 (1,72 ; 13,32)	0,012

F: Frecuencia; IC: Intervalo de confianza del 95% de la media de la población estudiada. Z: puntuación z; IMC: índice masa corporal; IMG: índice masa grasa.

V. DISCUSIÓN

COMENTARIOS

Los hallazgos más importantes que se han obtenido tras la realización del presente estudio son los siguientes:

En el estudio de asociación del gen MC4R con las variables antropométricas, se puede señalar la asociación encontrada entre 4 de los 6 SNPs seleccionados (rs17782313, rs10871777, rs17773430 y rs34114122) con el z-IMC y con el IMG.

En referencia a los factores de riesgo metabólico los SNPs rs17782313 y 10871777 muestran una influencia sobre el metabolismo glucídico relacionándose con la glucemia basal, la insulina y el índice HOMA. Los SNPs rs34114122 y rs17066842 se asocian con el metabolismo lipídico ya que existe una relación significativa entre dichos polimorfismos con el c-HDL, los TG y el índice aterogénico.

Con respecto a los factores de riesgo cardiometabólico emergentes, los SNPs rs17782313 y rs10871777 se asocian con una disminución de Apo A1 y los SNPs rs34114122 y rs17066842 se relacionan con valores más elevados de GGT.

En cuanto al estudio de las adipocinas se ha encontrado influencia de los SNPs rs17782313 y rs10871777 sobre la leptina, asociándose con un aumento de la misma. Éste último SNP, del mismo modo que el rs17773430, se relaciona con un aumento de los niveles de IL-6, mientras que el rs34114122 se asocia con un aumento del TNF- α .

Por último, en referencia a la relación de los polimorfismos con factores ambientales se ha podido observar una asociación con la actividad física, de forma que los niños que practican menos horas de deporte son aquellos que poseen el alelo minoritario de los rs17782313 y rs10871777.

Estos resultados confirman los hallazgos presentados por algunos estudios realizados anteriormente sobre el MC4R y aportan nuevas asociaciones que no se habían descrito hasta ahora.

1 ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS CON LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran relación entre el polimorfismo **rs17782313** con un aumento en el IMC y el IMG. Existen estudios anteriores que obtuvieron resultados similares entre los que podemos destacar un meta-análisis de Xi et al. (53) que recoge 61 estudios (80.957 casos y 220.223 controles), donde se obtuvieron resultados significativos entre dicho polimorfismo y un aumento del IMC según un modelo de herencia aditivo. Esta tendencia fue observada tanto en sujetos europeos como en asiáticos orientales. Los autores de éste meta-análisis sugirieron que

el polimorfismo rs17782313 se asocia con el riesgo de obesidad. Otro meta-análisis, realizado por Loos et al. (50), en 18.876 individuos de ascendencia europea, también obtuvo relación significativa entre dicho polimorfismo y el IMC. En este estudio se analizó la relación existente entre diversas variantes del MC4R (rs17782313 entre ellas) y variables antropométricas. Los resultados confirmaron la influencia que ejercen estas variantes sobre la masa grasa, el peso, y el riesgo de obesidad. Cabe destacar que en estos estudios, así como en los resultados mostrados en esta tesis, las asociaciones encontradas vienen determinadas por la presencia del alelo minoritario C. Este alelo se relaciona con un aumento de la media del IMC en 0,58 unidades y en 1,11 kg/m² en el IMG. Estos resultados indican que el SNP rs17782313 está relacionado con la obesidad, por lo que los sujetos portadores de esta mutación genética estarían más predispuestos a padecer este trastorno.

La variante polimórfica **rs10871777** en el presente estudio también se ha relacionado con mayor IMC. Los resultados han mostrado que la presencia de la heterocigosis es un factor de riesgo ya que da lugar al aumento del z-IMC en 0,69 unidades y esto ha sido contrastado con varios estudios que han encontrado relaciones similares. En concreto, en un estudio de asociación realizado en 2.122 sujetos sanos de la cohorte EPIC-Postdam se encontró asociación de dicho polimorfismo con el IMC (aumento de 0,34 unidades en el IMC) y con la circunferencia de la cintura (incremento de 0,91 cm) (122). En nuestro estudio no se encontró asociación entre la circunferencia de la cintura y este polimorfismo pero sí con el IMG. Los resultados obtenidos con este polimorfismo están en línea con la variante polimórfica rs17782313. La similitud en la influencia sobre la masa grasa posiblemente es debida a que segregan juntos en la mayoría de los casos (análisis del equilibrio de ligamiento, D' = valor muy próxima a la unidad). Este resultado concuerda con los publicados por Grant et al. (49) que también realizaron el estudio de ligamiento y observaron que los polimorfismos rs10871777 y rs17782313 tienen una alta probabilidad de segregar juntos. En consecuencia ambos están relacionados con la obesidad.

En cuanto al SNP **rs17773430** se ha encontrado asociación en nuestro estudio con el IMC, perímetro de la cintura y masa grasa. Es de destacar que Melka et al. (123) obtuvieron asociaciones similares en un estudio llevado a cabo en 598 adolescentes franco-canadienses. Se analizaron diversos genes relacionados con la obesidad, y para el estudio del MC4R eligieron el SNP rs17773430. No se apreció relación con la presión arterial, que era una de los objetivos del estudio, pero sí que se relacionó con el IMC y porcentaje de masa grasa. Nuestros resultados indican que la presencia del alelo minoritario C es un factor de riesgo ya que se relaciona con un aumento de la media del z-IMC en 0,56 unidades por alelo. En el estudio referido el poseer el alelo minoritario da lugar a un aumento del z-IMC en 2,4 unidades por alelo y en 3,8 kg la masa grasa total. En nuestro estudio el modelo de herencia para la asociación encontrada con el IMG es

el dominante de forma que la presencia el alelo minoritario C aumenta en 1,56 kg/m² la media del IMG. En relación al perímetro de la cintura no se han encontrado estudios que hayan descrito esta relación, siendo por lo tanto un hallazgo novedoso que debería ser analizado en posteriores estudios.

Las asociaciones encontradas para el SNP **rs34114122** coinciden con los resultados publicados en el estudio realizado en la cohorte VIVA LA FAMILIA (56). Este trabajo tuvo como objetivo identificar factores genéticos y ambientales que afectan a la obesidad infantil y sus comorbilidades en población hispana americana. Entre los 18 SNPs que estudiaron, 3 de ellos coinciden con los polimorfismos seleccionados en esta tesis, de modo que nos permite comparar los resultados obtenidos. En referencia a la variante polimórfica rs34114122 obtuvieron relación con el IMC y porcentaje de masa grasa apoyando nuestros hallazgos. Otro de los polimorfismos que estudiaron es el **rs17066842**, el cual ha sido relacionado con el z-IMC, circunferencia de la cintura y masa magra. En nuestro estudio no se ha encontrado asociación entre este polimorfismo y las variables antropométricas. La razón puede ser debida a que las asociaciones encontradas en otros estudios se deban a la presencia del doble alelo minoritario que no está presente en la población caucásica y por ello en los resultados obtenidos no se pueda obtener esta asociación.

En el estudio de haplotipos se puede observar que poseer determinadas combinaciones para las mutaciones de los polimorfismos seleccionados potencia en algunos casos el riesgo de padecer obesidad. En concreto, la presencia del **alelo minoritario C para los polimorfismos rs34224122, rs17782313, rs17773430 (CCC)** se asocia a un aumento de la media del IMC en 2,55 unidades y en 5,21 kg/m² la media del IMG, con respecto al triple alelo mayoritario. Otra de las combinaciones más significativas es la presencia del **alelo minoritario (CGC) para los polimorfismos rs34224122, rs10871777, rs17773430** que da lugar a un aumento de 3,22 unidades en la media del IMC y un aumento de 7,52 kg/m² el IMG. Estos hallazgos, están en línea con otros estudios que también han observado la influencia que ejerce la presencia del alelo minoritario de los polimorfismos estudiados (124,125).

Estos datos son de vital importancia, ya que aunque no se puede establecer causalidad debido al carácter multifactorial de la obesidad, sí que sería conveniente tener en cuenta cuál es la carga genética de cada individuo para poder establecer recomendaciones más específicas en el tratamiento personalizado de la obesidad y prevenir enfermedades que puedan desencadenarse a largo plazo. Una de las principales y posibles aplicaciones del presente estudio es precisamente identificar aquellos sujetos que estarían genéticamente predisuestos a padecer complicaciones derivadas de la obesidad.

2 ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS CON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO

Los resultados que se han obtenido en esta tesis muestran una asociación del **SNP rs17782313** con un aumento de tensión arterial sistólica según un modelo de herencia recesivo, de forma que la presencia del doble alelo minoritario C/C da lugar al aumento de la media del z-TAS en 0,049 unidades. A pesar de que Greenfield et al. (126) observaron una asociación entre variantes de pérdida de función del MC4R con un aumento de la presión arterial en adultos, otros autores no han podido observar esta asociación en adolescentes (62), de manera que este resultado que se ha obtenido en los resultados mostrados es novedoso y debería comprobarse en una población ampliada.

2.1 METABOLISMO GLUCÍDICO

En el presente estudio se ha encontrado que el polimorfismo **rs17782313** se relaciona con el metabolismo glucídico, ya que se ha obtenido una asociación significativa con la glucemia e insulinemia basales así como con el índice HOMA indicativo de insulinorresistencia. Es la presencia del doble alelo minoritario la que se asocia con el aumento de la glucemia basal en 6,36 mg/dL. Este resultado confirma los datos publicados por Benitez et al. (127), los cuales seleccionaron 6 genes por su relación con la obesidad, entre los que incluyeron el MC4R (rs17782313). El objetivo de su estudio fue evaluar la influencia de los genes seleccionados con el riesgo de padecer obesidad y la variación de rasgos metabólicos en 1.463 niños en edad escolar. Entre los resultados del estudio se obtuvo que la presencia del alelo minoritario del rs17782313 se asocia con un aumento de 0,41 unidades en el IMC, y 6,48 mg/dL en la glucosa, resultado muy similar a los resultados mostrados en esta tesis.

En referencia a la asociación encontrada para la insulinemia basal, se pueden comparar los resultados obtenidos en esta tesis con un estudio realizado en 188 individuos de la cohorte EPIC-NL. En dicha cohorte, se analizó la relación que existe entre la resistencia a la insulina, el metabolismo de los lípidos y otras variables de riesgo metabólico, con diferentes variantes genéticas para valorar la influencia de las mismas en los componentes del síndrome metabólico. Uno de los polimorfismos estudiados fue el rs17782313 para el cual se obtuvo relación estadísticamente significativa con la resistencia a la insulina confirmando por tanto la aportación genética del SNP rs17782313 para fomentar el síndrome metabólico (128). Povel et al. (127) confirmaron esta asociación ya que realizaron un estudio en el que seleccionaron 11 SNPs con el objetivo de valorar la influencia de estos sobre el síndrome metabólico, mediante parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos como la presión arterial. Siendo el SNP rs17782313 una de las variantes genéticas que se seleccionaron, los resultados

obtenidos indicaron que la presencia del alelo minoritario C se asoció con un aumento del riesgo de síndrome metabólico. Los resultados de esta tesis muestran un incremento de 0,68 unidades en el índice HOMA en los sujetos portadores del alelo minoritario de este polimorfismo, y por lo tanto una mayor predisposición a la insulinorresistencia.

En esta tesis se han encontrado resultados similares en lo que respecta al **rs10871777** y su asociación con los factores de riesgo metabólico. Como se ha citado anteriormente son dos polimorfismos que segregan juntos en la mayoría de los casos y por lo tanto tiene sentido que la influencia que ejercen sobre el metabolismo glucídico se produzca en ambos polimorfismos estudiados por separado. En concreto, la presencia del alelo minoritario G es la que da lugar a un aumento significativo de la glucemia (1,93 mg/dL), insulinemia (2,97 μ U/ml) y HOMA (0,77 unidades). El polimorfismo **rs17773430** también se ha relacionado con el metabolismo glucídico en los resultados mostrados, ya que se ha obtenido asociación con un aumento en la insulinemia y en el HOMA. En consecuencia, estos tres polimorfismos seleccionados presentan una influencia en el metabolismo glucídico.

Al realizar el estudio de haplotipos de los SNP **rs17782313** y **rs17773430** en referencia a la insulinemia y al HOMA, se puede observar que la presencia del alelo minoritario C para cada uno de ellos se asocia con un incremento de la media de la insulinemia basal en 4,45 μ U/mL. Por lo tanto, esta combinación de los dos polimorfismos en conjunto se relaciona con un incremento mayor de la insulina que el que ejerce la presencia del alelo minoritario para cada uno de los polimorfismos por separado.

La asociación que muestran los resultados descritos entre determinados polimorfismos y el metabolismo glucídico merece ser considerada, ya que este rasgo fenotípico podría producir en el organismo una elevación de la presión osmótica en el sistema circulatorio que favorezca el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Por otro lado el mantenimiento de una cifra más elevada de glucosa en sangre puede producir un aumento en la captación de la glucosa por parte de los tejidos, que se transforma en lípidos y por lo tanto, un incremento de estos en el tejido adiposo. Además, una elevación de la insulina puede producir resistencia a la misma que predispone a la aparición de comorbilidades (129,130). La detección de una predisposición genética en cuanto a alteración del metabolismo glucídico permitiría el iniciar acciones preventivas precoces más estrictas, tanto dietéticas como de otros componentes ambientales para contrarrestar su efecto deletéreo en niños afectados de obesidad.

2.2 METABOLISMO LIPÍDICO

Se ha demostrado en este estudio una asociación entre el polimorfismo **rs34114122** con el metabolismo lipídico, ya que se observa una asociación significativa con el c-HDL, los TG y el índice aterogénico. La presencia del genotipo (A/C) se asocia con una disminución del c-HDL de 5,11 mg/ dL, un aumento de los triglicéridos de 18,25 mg/dL y aumento del

índice aterogénico de 0,67 unidades. No se ha encontrado otros autores que hayan seleccionado este polimorfismo para analizar su relación con el metabolismo lipídico, de modo que los hallazgos del presente estudio son resultados novedosos, que pueden aportar una nueva faceta de la asociación de este polimorfismo con el riesgo metabólico. En referencia al metabolismo lipídico, y a diferencia de nuestros resultados, la variante polimórfica rs17782313 ha sido asociada en otros estudios con mayor riesgo de hipertrigliceridemia en niños y adolescentes obesos (131). También se ha relacionado con aumento de colesterol LDL, colesterol total (132) y disminución de c-HDL debido a la presencia del alelo minoritario C (133). Sin embargo, en los resultados no se ha encontrado esta asociación.

Los resultados obtenidos en el estudio del polimorfismo **rs17066842** muestran que la presencia del alelo minoritario A produce una disminución de la TAS y de la presión media arterial, con respecto al alelo mayoritario T. Pero al mismo tiempo esta variante genética produce una disminución del c-HDL, y un aumento de TG, índice aterogénico y glucemia basal. Estos resultados aparentemente contradictorios en relación al desarrollo de factores de riesgo metabólico pueden explicarse por la diversidad de los procesos fisiológicos que regula este SNP y que podrían en parte contrarrestar su efecto final en el riesgo metabólico.

Al estudiar las combinaciones de haplotipos para los **rs34114122** y **rs17066842** en relación al metabolismo lipídico, se puede observar que la presencia del alelo minoritario A del rs17066842 y la presencia del alelo mayoritario A del rs34114122 se asocia con una disminución del c-HDL en 5,76 mg/dL con respecto a la presencia del doble alelo mayoritario (T-A) en ambos polimorfismos. La disminución del c-HDL junto con un aumento del LDL colesterol y de los TG puede favorecer el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Este perfil lipídico alterado puede ser debido a la dieta, pero también puede estar asociado a la acción de determinados genes que participan en el desarrollo temprano de la dislipemia, e incluso de forma independiente del grado de obesidad (134). En concreto, se han identificado un gran número de genes y proteínas implicados en el metabolismo del c-HDL (135). La hipercolesterolemia familiar también tiene su origen en mutaciones que producen un deterioro en el metabolismo del colesterol LDL. (136). De modo, que la detección precoz de la carga genética en los niños puede ser una herramienta útil para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Es de vital importancia realizar una intervención dietética precoz ya que pequeños cambios en los hábitos alimentarios en la edad pediátrica pueden mejorar el perfil lipídico (137,138). También se ha demostrado el efecto beneficioso de la actividad física sobre los factores de riesgo cardiovascular (139) y concretamente incrementando el nivel del c-HDL. Por ello, la instauración de una actividad física moderada o vigorosa en los niños predispuestos constituiría una herramienta muy eficaz en la prevención.

Estos resultados indican la conveniencia de conocer las asociaciones de determinados polimorfismos con factores de riesgo metabólico, como las que se ha estudiado en este trabajo, para poder intervenir de forma temprana en la edad pediátrica.

3 ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS CON FACTORES DE RIESGO METABÓLICO EMERGENTES.

En referencia al SNP **rs17782313**, la presencia del doble alelo minoritario es un factor de riesgo ya que se asocia con disminución de la ApoA1 y aumento de la cistatina C. La ApoA1 es una proteína que estimula el transporte reverso de lípidos, favoreciendo la eliminación del colesterol, además de presentar un efecto antiinflamatorio protegiendo contra la aterosclerosis; de modo que una disminución de la ApoA1 constituiría una situación de riesgo ya que podría interferir en las funciones de la misma y favorecer la aparición de enfermedades derivadas del riesgo metabólico (140). La cistatina C es un marcador de la función renal que recientemente se ha implicado en el desarrollo del síndrome metabólico y puede ser también un indicador de predicción de enfermedad cardiovascular (141,142). Su aumento en relación con este polimorfismo también constituye una alteración a tener en cuenta.

El polimorfismo **rs10871777** se ha asociado con la ApoA1. Este resultado va en la misma dirección que el polimorfismo anterior. En este caso la presencia del doble alelo minoritario (G/G) se asocia a una disminución de la ApoA1, favoreciendo el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los polimorfismos **rs17066842** y **rs34114122** se han asociado con la GGT. La presencia del genotipo heterocigótico de cada una de las variantes se asocia con aumento de la GGT. La GGT es una enzima hepática y se ha propuesto como indicador de estrés oxidativo y de inflamación (143,144), siendo un marcador muy importante de las complicaciones hepáticas (hígado graso) derivadas de la obesidad.

No se han encontrado otros estudios que analicen la asociación entre variantes genéticas del MC4R y los factores de riesgo metabólico emergentes, de modo que las asociaciones que hemos encontrado constituyen un hallazgo muy novedoso y de la mayor importancia. Los factores de riesgo metabólico emergentes se han propuesto como un complemento a los factores de riesgo metabólico clásicos en la detección y en el diagnóstico de enfermedades cardiometabólicas (145). Los resultados de esta tesis sugieren que las variantes polimórficas estudiadas pueden asociarse a estos nuevos factores. Esto pone de manifiesto la importancia de conocer la existencia de mutaciones en el gen MC4R, ya que esta información podría ayudar en las tareas de prevención, siendo una herramienta útil a tener en cuenta como hemos propuesto anteriormente en la consulta clínica.

4 ESTUDIO DE LA RELACIÓN DE LAS VARIANTES POLIMÓRFICAS DE MC4R Y LAS ADIPOQUINAS

Las variantes polimórficas **rs17782313** y **rs10871777** se han asociado en nuestros resultados a un aumento de la leptina en 27,85 ng/ml y 10,57 ng/ml por alelo mutado respectivamente. La leptina es segregada fisiológicamente por el adipocito como respuesta a la existencia de suficiente tejido adiposo provocando una disminución en la ingesta de alimentos, de modo que la presencia de un aumento de leptina sería un factor beneficioso en la regulación ponderal, ya que actuaría con un mecanismo de retroalimentación favoreciendo la saciedad. Sin embargo, en diversos estudios se ha observado que en individuos obesos existe una concentración de leptina elevada (146). Se produce por tanto una resistencia a la leptina, de modo que a pesar de tener un exceso de leptina las personas obesas tienen un mayor apetito fomentando el sobrepeso y la obesidad (147). En consecuencia, el aumento de leptina que hemos encontrado asociado a las variantes polimórficas puede estar mediada por la asociación de los mismos con la obesidad. La leptina se ha relacionado también con factores de riesgo cardiometabólico y se ha propuesto como marcador de síndrome metabólico (148). De este modo es un factor importante a tener en cuenta, no solo en individuos obesos donde se puede ver alterada por la propia obesidad, sino también en la población en general. Además del gen receptor de la melanocortina, objeto de estudio de este trabajo, existen otros genes que interfieren en las funciones de la leptina como el gen receptor de la leptina que favorece la predisposición a la obesidad en edades tempranas y la susceptibilidad a las alteraciones metabólicas (149). La existencia de estas mutaciones indica la necesidad de realizar estudios de haplotipos de varios genes que se hayan relacionado con la leptina (gen receptor de la leptina - MC4R) para ver si existen combinaciones de alelos que den lugar a mayor riesgo, o que afecten a la resistencia de la leptina, debido a la evidencia de la influencia genética que ejerce el sistema leptina - melanocortina sobre la obesidad (150,151).

Los resultados de esta tesis, también, mostraron relación significativa entre los polimorfismos **rs10871777** y **rs17773430** y la IL-6, asociándose a un aumento de la misma. La IL-6 contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina y estimula la producción de proteína C reactiva. Algunos autores la han considerado como herramienta de detección de riesgo cardiovascular (152). La IL-6 junto con otras adipocinas como la leptina y adiponectina han sido relacionadas con la inflamación (153,154), siendo de gran utilidad como marcadores de riesgo cardiovascular. Esto pone de manifiesto la utilidad de estos marcadores como herramientas pronósticas e insta a comprobar estos resultados y a estudiar con más profundidad la relación de variantes genéticas cercanas al Mc4R con factores de riesgo metabólico emergentes.

En referencia al polimorfismo **rs34114122** en nuestros resultados se ha encontrado una asociación del genotipo heterocigótico (A/C) con un aumento del TNF- α . El TNF- α es una citoquina relacionada con el proceso de inflamación y síndrome metabólico (155). Este polimorfismo además se ha asociado en otros estudios a un incremento de la ghrelina (56). La ghrelina tiene como función la regulación de la ingesta a corto plazo, ya que en ausencia de glucosa, se segrega por la pared gástrica para que se produzca un aumento de la ingesta. También participa en la regulación a largo plazo del equilibrio de energía y controla la motilidad gástrica y la secreción de ácido. Se han descrito otras formas de esta proteína, la ghrelina des-acilo y la ghrelina acilo y otras adipocinas relacionadas con la ghrelina como la obestatina que influyen en este mecanismo. La ghrelina des-acilo y la obestatina muestran una actividad anorexigénica (156) mientras que la ghrelina acilo muestra una actividad orexigénica. La obestatina es un péptido de 23 aminoácidos codificado por la ghrelina que se ha propuesto como candidato para el tratamiento de trastornos metabólicos como la resistencia a la insulina y la diabetes (157), ya que se ha relacionado con un efecto inhibitorio sobre la ingesta de alimentos. En línea con la obestatina, la ghrelina des-acilo se ha relacionado también con parámetros metabólicos en la población pediátrica (158). La ghrelina acilo también promueve la ingesta y actúa en el páncreas inhibiendo la secreción de insulina estimulada por la glucosa (159).

Nuevos estudios le han atribuido a la ghrelina funciones de protección cardiovascular e incluso de regeneración en el proceso de envejecimiento (160). En los datos de la tesis, sin embargo, no se han encontrado relación de los polimorfismos estudiados con esta nueva e interesante adipocina.

5 ESTUDIO DE LA RELACIÓN DE LAS VARIANTES POLIMÓRFICAS DE MC4R Y LOS FACTORES AMBIENTALES.

Los resultados obtenidos muestran que los polimorfismos **rs17782313** y **rs10871777** se asocian a las horas empleadas en el deporte. En esta relación se puede observar que la presencia del alelo minoritario para cada uno de los polimorfismos se relaciona con la tendencia de realizar menos horas de deporte. Es decir que se ha observado que en nuestra población existe un porcentaje de niños (54 % y 45%, respectivamente) que dedican menos horas al deporte y tienen la presencia del alelo minoritario. Este gen se ha relacionado con el comportamiento alimentario, pero también puede influir en el gasto de energía y en la actividad física (161). De hecho se ha demostrado que el MCR4R se expresa de manera elevada en el hipotálamo e interfiere en la homeostasis energética (162). Los resultados, de este estudio, están en línea con otros autores que han relacionado una variante genética del MC4R (SNP 1704) con la práctica de actividad física (56,163). Un trabajo realizado en una cohorte de 2848 niños chinos de 6-18 años observó mayor riesgo de obesidad en los niños que tenían una conducta sedentaria

durante 2 o más de 2 horas al día fuera de la escuela y que tenían la presencia del alelo minoritario para el polimorfismo rs17782313. Sin embargo en los niños que también poseían alelos de riesgo y que realizaban actividad física moderada extraescolar no se observaba aumento en el IMC, de modo que llegaban a la conclusión de que el estilo de vida, en concreto la actividad física o el sedentarismo pueden modular los efectos de los marcadores genéticos relacionados con la obesidad infantil (164). Nuestros resultados junto con estos estudios ponen de manifiesto la necesidad de conocer la existencia del riesgo en los niños mediante marcadores genéticos que nos informen de la presencia de mutaciones y sus posibles riesgos, para poder realizar una educación de un modo más consciente y con pautas personalizadas a la situación de cada paciente (165).

Para el resto de los polimorfismos seleccionados en nuestro estudio no se ha encontrado ninguna asociación con los factores ambientales. A pesar de que en nuestro trabajo no se haya encontrado relación del MC4R con la dieta y los diferentes macronutrientes, existen numerosos trabajos que han estudiado esta asociación. Un estudio realizado en una población Iraní en 400 adultos en el que se examinó la asociación entre el rs17782313 y la ingesta dietética, observaron que dicho polimorfismo, en concreto la presencia del doble alelo minoritario CC, contribuye al aumento de consumo de energía, disminución de los hidratos de carbono y proteínas, y mayor consumo de grasas (166). Este resultado no se ha podido comprobar en nuestro estudio, pero en la descripción de los hábitos alimentarios podemos ver que existe una diferencia significativa en la cantidad de calorías consumidas en el grupo de los niños con exceso de peso frente a los niños con normopeso, y que además podemos ver una distribución del consumo de grasa diferente, observando que los obesos tienen mayor consumo de ácidos grasos saturados que los niños con normopeso. Estos resultados nos sugieren estudiar la influencia genética de los polimorfismos seleccionados en nuestra población en función del IMC, para ver si pudiera existir una asociación entre las variantes genéticas y una diferente distribución del consumo de macronutrientes, como se ha encontrado en otros estudios (44,167). El polimorfismo rs17782313 también se ha relacionado con determinadas conductas alimentarias, como comer en exceso y comer alimentos “antojo” o en función de las emociones (168) y otras conductas alimentarias como puede ser mayor consumo de meriendas, menor saciedad y mayor disfrute de la comida en los obesos (125,169).

Diversos estudios muestran asociación entre determinados polimorfismos y una determinada respuesta a los alimentos, o a la elección de unos determinados alimentos que conducen a un aumento de la ingesta y favorecen la obesidad. Es necesario que se siga investigando sobre estos polimorfismos y otros muchos que nos quedan por descubrir, sobre los cuales debemos conocer su funcionamiento, mecanismo de acción y en definitiva si pueden afectar al fenotipo del individuo, pero no podemos generar sentencias causa-efecto ya que todas estas conductas son educables. Así lo han

demostrado en un estudio realizado en el Norte de Finlandia en una cohorte de 2215 niños y 2449 niñas de 16 años, en la que se comprobó que realizar cinco comidas al día atenuó el efecto de la influencia genética de los polimorfismos (MC4R) sobre el IMC (170). Otro estudio con intervención del estilo de vida realizado en 516 niños entre 5 y 16 años con mutaciones y sin mutaciones para el gen receptor de MC4 experimentó que tras un año de ejercicio, dieta y terapia tanto los niños con mutaciones como los niños que no las poseían redujeron su exceso de peso al finalizar la intervención de un modo similar, sin embargo el mantenimiento de la pérdida de peso en los niños con mutaciones no tuvo éxito en comparación con los niños que no poseían estas mutaciones, en los que el mantenimiento de la pérdida de peso sí fue efectivo después de la intervención (171). De modo que la intervención en los niños es fundamental para conseguir resultados eficaces en ellos. Y para poder establecer tratamientos personalizados, sería de gran ayuda conocer la predisposición genética a la enfermedad que tiene cada uno de los pacientes. Al conocer la evidencia científica sobre la influencia que ejercen determinados polimorfismos esto pone de manifiesto la necesidad de actuar en tareas de **educación alimentaria**, ya que, además, la epigenética está cobrando cada vez más importancia en lo últimos estudios, y con esto nos referimos a la influencia que ejercen nuestros hábitos sobre nuestro diseño genético. El planteamiento hasta este punto que hemos mantenido ha sido que podemos estar condicionados, predispuestos según una condición genética, pero esta condición ni es una causa de obesidad ni nos condena, ya que es la suma de muchos factores los que finalmente dan lugar a la obesidad. Esta predisposición genética tampoco es totalmente determinante ya que mediante una intervención adecuada se puedan educar los hábitos y atenuar la influencia genética, pero es necesario conocer la importancia que tienen nuestros hábitos, no solo por la influencia que puedan ejercer en el desarrollo o no de enfermedades si no porque los genes que se asocian con el riesgo de obesidad, como es el caso del MC4R son susceptibles de mutaciones epigenéticas que se traducen posteriormente en cambios en el apetito ó tolerancia a la glucosa entre otros, en sujetos que no tenían desde un inicio predisposición genética a estos cambios. (172).

Otro de los factores estudiados dentro de los factores ambientales, es el **sueño**. En nuestro estudio no se ha encontrado asociación entre los polimorfismos del gen MC4R y las horas de sueño. A pesar de no haber encontrado relación, en la descripción de los factores ambientales se puede observar que existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de los obesos y el grupo de normopeso con respecto a los ronquidos y a despertarse por la noche, siendo superior para el grupo de los obesos. En otros estudios se ha relacionado la deficiencia del receptor de la melanocortina con apnea severa obstructiva del sueño (173). Las apneas son frecuentes en pacientes obesos y se ha visto que pueden afectar al funcionamiento neuroconductual de los mismos (174). A pesar de que MC4R no se haya relacionado con el sueño en este trabajo, éste es un factor muy importante, que interfiere en el estado de salud. Un trabajo

publicado recientemente por nuestro equipo de investigación obtuvo relación entre la corta duración del sueño y el riesgo de padecer obesidad y tener alterados factores de riesgo cardiovascular en niños obesos (175).

Estos resultados nos sugieren ampliar la metodología en referencia al sueño, incluyendo la detección de apnea del sueño en nuestra población utilizando la polisomnografía o actigrafía de muñeca, además de realizar el cuestionario sobre los hábitos del sueño (176). También nos sugiere incluir el sueño en las tareas de educación de los hábitos, como un factor fundamental en la educación (177,178).

En relación a la autoestima, otro factor ambiental analizado, no se ha encontrado asociación con dicho parámetro y las variantes polimórficas, pero sí que se ha encontrado relación en otros estudios entre variantes de pérdida de función de MC4R y su efecto sobre la depresión, ansiedad, incluso en la tenencia de comer en exceso. Estados de ánimo que están relacionados con una baja autoestima. Estos mecanismos están siendo estudiados para poder ser tratados mediante fármacos que inhiban la pérdida de función o potencien la activación del MC4R y que no repercuta en el estado de ánimo (179). Ya que un estado de ánimo depresivo, o decaído se ha relacionado con mayor riesgo de trastornos alimentarios y obesidad (180).

En resumen, las asociaciones de los polimorfismo seleccionados nos sugieren que las variantes genéticas rs108717777, rs17773430, rs34114122 pueden estar asociados a mayor prevalencia de obesidad, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. El estudio de las mutaciones del gen de MC4R es de vital importancia ya que puede ser una herramienta útil en la prevención de obesidad y enfermedades asociadas. Además esta herramienta puede tener una aplicación directa en la consulta clínica en la elaboración de tratamientos personalizados para el paciente en función de su código genético.

VI. CONCLUSIONES

1 CONCLUSIONES

- 1) Existe relación entre las variantes genéticas del gen MC4R y la obesidad infantil a través de variables antropométricas, de riesgo metabólico y cardiovascular y factores ambientales en una población infantil.
- 2) Se ha encontrado asociación entre los polimorfismos rs17782313 rs10871777, rs17773430 y rs34114122 y un aumento del índice de masa corporal y del índice de masa grasa, variables indicativas de obesidad.
- 3) Las variantes polimórficas del gen MC4R se asocian con factores de riesgo metabólico. En concreto los polimorfismos rs17782313 y rs10871777 y rs17773430 se relacionan con el metabolismo glucídico y las variantes genéticas rs34114122 y rs17066842 se asocian con el metabolismo lipídico.
- 4) En relación a los factores de riesgo metabólico emergentes, los polimorfismos rs17782313 y rs10871777 se asocian con una disminución de la apoproteína A1 y los polimorfismos rs34114122 y rs17066842 se asocian con valores elevados de gamma glutamil transpeptidasa.
- 5) Se ha encontrado asociación entre un aumento de la leptina y las variantes genéticas rs17782313 rs10871777. Sin embargo no se ha encontrado asociación de las variantes polimórficas con otras adipoquinas estudiadas como la ghrelina y adiponectina.
- 6) En cuanto a los parámetros de inflamación se ha encontrado asociación entre los polimorfismos rs10871777 y rs17773430 y aumento de los niveles de interleuquina 6, mientras que el polimorfismo rs34114122 se ha asociado a un aumento de factor de necrosis tumoral alfa.
- 7) Se ha encontrado asociación entre las variantes polimórficas rs17782313 y 10871777 y ciertos factores ambientales, como es la práctica de actividad física.
- 8) No se ha encontrado relación de las variantes estudiadas con los datos recogidos en la encuesta dietética ni con la valoración de la autoestima de los niños.
- 9) Las asociaciones encontradas con los polimorfismos rs17782313, rs10871777, rs17773430 y rs34114122 sugieren relación entre la presencia de estas variantes y mayor prevalencia de obesidad, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.
- 10) En el estudio de haplotipos, se ha encontrado asociación de las variables indicativas de obesidad con combinaciones de alelos de los polimorfismos. La combinación CCC (alelo minoritario) de las variantes rs17782313, rs17773430 y rs34224122 y la combinación GCC (alelo minoritario) de los polimorfismos rs10871777, rs17773430 y rs34224122 se asocian tanto con el índice de masa corporal como con el índice de masa grasa.
- 11) De los polimorfismos seleccionados en el estudio, el SNP rs17782313 es la variante polimórfica para la que hemos obtenido más asociaciones (índice de

masa corporal e índice de masa grasa, metabolismo glucídico, tensión arterial, disminución de la Apoproteína A1 y aumento de la cistatina C. Además se ha asociado a un aumento de la leptina y disminución de la actividad física).

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

- 1 Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev* 2007;29:1-5.
- 2 Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1(1):11-25.
- 3 Calanas-Continente A, Jose AJ, Caixas A, Cordido F. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas para el sobrepeso y la obesidad en la adolescencia. Grupo de Trabajo Sobre Obesidad de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Med Clin (Barc)* 2010 Jul 17;135(6):265-73.
- 4 Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2007 Nov 7;298(17):2028-37.
- 5 Berentzen NE, van RL, Gehring U, Koppelman GH, Postma DS, de Jongste JC, et al. Overweight patterns throughout childhood and cardiometabolic markers in early adolescence. *Int J Obes (Lond)* 2015 Sep 23.
- 6 Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007 May;132(6):2087-102.
- 7 Must A. Does overweight in childhood have an impact on adult health? *Nutr Rev* 2003 Apr;61(4):139-42.
- 8 Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med* 2008 Apr;70(3):288-97.
- 9 Li Y, Dai Q, Jackson JC, Zhang J. Overweight is associated with decreased cognitive functioning among school-age children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2008 Aug;16(8):1809-15.
- 10 Fung T, Hu FB, Fuchs C, Giovannucci E, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med* 2003 Feb 10;163(3):309-14.

- 11 Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008 Sep;32(9):1431-7.
- 12 Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011 Feb 12;377(9765):557-67.
- 13 M.Duelo Marcos EECFMV. Obesidad. *Revista Pediatría de Atención Primaria* 2009;XI:239-57.
- 14 Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004 May;5 Suppl 1:4-104.
- 15 de OM, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007 Sep;85(9):660-7.
- 16 Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000 May 6;320(7244):1240-3.
- 17 European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/activities/monitoring-and-surveillance/who-european-childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi>.
- 18 Perez-Farinos N, Lopez-Sobaler AM, Dal Re MA, Villar C, Labrado E, Robledo T, et al. The ALADINO study: a national study of prevalence of overweight and obesity in Spanish children in 2011. *Biomed Res Int* 2013;2013:163687.
- 19 Navarro Solera M, González-Carrascosa R, Soriano J. Estudio del estado nutricional de estudiantes de primaria y secundaria de la provincia de Valencia y su relación con la adherencia a la Dieta Mediterránea. *Rev.Esp.Nutr.Hum.Diet* 18[2], 81-88. 2014.
- 20 Egger G, Swinburn B. An "ecological" approach to the obesity pandemic. *BMJ* 1997 Aug 23;315(7106):477-80.
- 21 Swinburn B, Egger G. Preventive strategies against weight gain and obesity. *Obes Rev* 2002 Nov;3(4):289-301.

- 22 Tounian P. Programming towards childhood obesity. *Ann Nutr Metab* 2011;58 Suppl 2:30-41.
- 23 Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986 Jan 23;314(4):193-8.
- 24 Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990 May 24;322(21):1483-7.
- 25 Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr* 2008 Feb;87(2):398-404.
- 26 Malis C, Rasmussen EL, Poulsen P, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, et al. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obes Res* 2005 Dec;13(12):2139-45.
- 27 Moll PP, Burns TL, Lauer RM. The genetic and environmental sources of body mass index variability: the Muscatine Ponderosity Family Study. *Am J Hum Genet* 1991 Dec;49(6):1243-55.
- 28 Selby JV, Newman B, Quesenberry CP, Jr., Fabsitz RR, King MC, Meaney FJ. Evidence of genetic influence on central body fat in middle-aged twins. *Hum Biol* 1989 Apr;61(2):179-94.
- 29 Turula M, Kaprio J, Rissanen A, Koskenvuo M. Body weight in the Finnish Twin Cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;10 Suppl 1:S33-S36.
- 30 Rankinen T, Perusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res* 2002 Mar;10(3):196-243.
- 31 Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010 Aug 5;466(7307):707-13.
- 32 Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010 Nov;42(11):937-48.
- 33 Waalen J. The genetics of human obesity. *Transl Res* 2014 Oct;164(4):293-301.
- 34 Polimorfismo de nucleótido simple.<https://genetica2012.wikispaces.com/SNP>

- 35 Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007 Jul;3(7):e115.
- 36 Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007 May 11;316(5826):889-94.
- 37 Scheid JL, Carr KA, Lin H, Fletcher KD, Sucheston L, Singh PK, et al. FTO polymorphisms moderate the association of food reinforcement with energy intake. *Physiol Behav* 2014 Jun 10;132:51-6.
- 38 Benedict C, Axelsson T, Soderberg S, Larsson A, Ingelsson E, Lind L, et al. Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is linked to higher plasma levels of the hunger hormone ghrelin and lower serum levels of the satiety hormone leptin in older adults. *Diabetes* 2014 Nov;63(11):3955-9.
- 39 Ursu RI, Badiu C, Cucu N, Ursu GF, Craciunescu I, Severin E. The study of the rs9939609 FTO gene polymorphism in association with obesity and the management of obesity in a Romanian cohort. *J Med Life* 2015 Apr;8(2):232-8.
- 40 Yilmaz Z, Davis C, Loxton NJ, Kaplan AS, Levitan RD, Carter JC, et al. Association between MC4R rs17782313 polymorphism and overeating behaviors. *Int J Obes (Lond)* 2015 Jan;39(1):114-20.
- 41 Stutzmann F, Cauchi S, Durand E, Calvacanti-Proenca C, Pigeyre M, Hartikainen AL, et al. Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. *Int J Obes (Lond)* 2009 Mar;33(3):373-8.
- 42 Liu G, Zhu H, Lagou V, Gutin B, Barbeau P, Treiber FA, et al. Common variants near melanocortin 4 receptor are associated with general and visceral adiposity in European- and African-American youth. *J Pediatr* 2010 Apr;156(4):598-605.
- 43 Ramachandrapa S, Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest* 2011 Jun;121(6):2080-6.
- 44 Garver WS. Gene-diet interactions in childhood obesity. *Curr Genomics* 2011 May;12(3):180-9.
- 45 van Vliet-Ostaptchouk JV, Hofker MH, van der Schouw YT, Wijmenga C, Onland-Moret NC. Genetic variation in the hypothalamic pathways and its role on obesity. *Obes Rev* 2009 Nov;10(6):593-609.

- 46 Gonzalez JE. Obesity: etiologic and pathophysiological analysis. *Endocrinol Nutr* 2012 May 21.
- 47 Orkunoglu-Suer FE, Harmon BT, Gordish-Dressman H, Clarkson PM, Thompson PD, Angelopoulos TJ, et al. MC4R variant is associated with BMI but not response to resistance training in young females. *Obesity (Silver Spring)* 2011 Mar;19(3):662-6.
- 48 Bauer F, Elbers CC, Adan RA, Loos RJ, Onland-Moret NC, Grobbee DE, et al. Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *Am J Clin Nutr* 2009 Oct;90(4):951-9.
- 49 Grant SF, Bradfield JP, Zhang H, Wang K, Kim CE, Annaiah K, et al. Investigation of the locus near MC4R with childhood obesity in Americans of European and African ancestry. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Jul;17(7):1461-5.
- 50 Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008 Jun;40(6):768-75.
- 51 Scherag A, Jarick I, Grothe J, Biebermann H, Scherag S, Volckmar AL, et al. Investigation of a genome wide association signal for obesity: synthetic association and haplotype analyses at the melanocortin 4 receptor gene locus. *PLoS One* 2010;5(11):e13967.
- 52 Tschritter O, Haupt A, Preissl H, Ketterer C, Hennige AM, Sartorius T, et al. An Obesity Risk SNP (rs17782313) near the MC4R Gene Is Associated with Cerebrocortical Insulin Resistance in Humans. *J Obes* 2011;2011:283153.
- 53 Xi B, Wang C, Wu L, Zhang M, Shen Y, Zhao X, et al. Influence of physical inactivity on associations between single nucleotide polymorphisms and genetic predisposition to childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2011 Jun 1;173(11):1256-62.
- 54 Nowacka-Wozuk J, Cieslak J, Skowronska B, Majewska KA, Stankiewicz W, Fichna P, et al. Missense mutations and polymorphisms of the MC4R gene in Polish obese children and adolescents in relation to the relative body mass index. *J Appl Genet* 2011 Aug;52(3):319-23.
- 55 Cai G, Cole SA, Butte N, Bacino C, Diego V, Tan K, et al. A quantitative trait locus on chromosome 18q for physical activity and dietary intake in Hispanic children. *Obesity (Silver Spring)* 2006 Sep;14(9):1596-604.

- 56 Cole SA, Butte NF, Voruganti VS, Cai G, Haack K, Kent JW, Jr., et al. Evidence that multiple genetic variants of MC4R play a functional role in the regulation of energy expenditure and appetite in Hispanic children. *Am J Clin Nutr* 2010 Jan;91(1):191-9.
- 57 Tejero Maria Elisabeth. Genética de la obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2010;65.
- 58 Scherag A, Dina C, Hinney A, Vatin V, Scherag S, Vogel CI, et al. Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *PLoS Genet* 2010 Apr;6(4):e1000916.
- 59 Muller YL, Thearle MS, Piaggi P, Hanson RL, Hoffman D, Gene B, et al. Common genetic variation in and near the melanocortin 4 receptor gene (MC4R) is associated with body mass index in American Indian adults and children. *Hum Genet* 2014 Nov;133(11):1431-41.
- 60 Santoro N, Cirillo G, Xiang Z, Tanas R, Greggio N, Morino G, et al. Prevalence of pathogenetic MC4R mutations in Italian children with early onset obesity, tall stature and familial history of obesity. *BMC Med Genet* 2009;10:25.
- 61 Valli-Jaakola K, Lipsanen-Nyman M, Oksanen L, Hollenberg AN, Kontula K, Bjorbaek C, et al. Identification and characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in morbidly obese Finnish children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Feb;89(2):940-5.
- 62 Melka MG, Bernard M, Mahboubi A, Abrahamowicz M, Paterson AD, Syme C, et al. Genome-wide scan for loci of adolescent obesity and their relationship with blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Jan;97(1):E145-E150.
- 63 Robiou-du-Pont S, Bonnefond A, Yengo L, Vaillant E, Lobbens S, Durand E, et al. Contribution of 24 obesity-associated genetic variants to insulin resistance, pancreatic beta-cell function and type 2 diabetes risk in the French population. *Int J Obes (Lond)* 2013 Jul;37(7):980-5.
- 64 Morgan DA, McDaniel LN, Yin T, Khan M, Jiang J, Acevedo MR, et al. Regulation of glucose tolerance and sympathetic activity by MC4R signaling in the lateral hypothalamus. *Diabetes* 2015 Jun;64(6):1976-87.
- 65 Katsuura-Kamano S, Uemura H, Arisawa K, Yamaguchi M, Hamajima N, Wakai K, et al. A polymorphism near MC4R gene (rs17782313) is associated with serum triglyceride levels in the general Japanese population: the J-MICC Study. *Endocrine* 2014 Sep;47(1):81-9.

- 66 Di BP, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Sanguigno E, et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. *Diabetes Care* 2012 Jan;35(1):158-62.
- 67 Schwab KO, Doerfer J, Marg W, Schober E, Holl RW. Characterization of 33 488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors. *Pediatr Diabetes* 2010 Aug;11(5):357-63.
- 68 Rosenson RS, Brewer HB, Jr., Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015 Sep 1.
- 69 Jensen MK, Bertoia ML, Cahill LE, Agarwal I, Rimm EB, Mukamal KJ. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease. *Nat Rev Endocrinol* 2014 Nov;10(11):659-72.
- 70 Codoner-Franch P, Murria-Estal R, Tortajada-Girbes M, del Castillo-Villaescusa C, Valls-Belles V, Alonso-Iglesias E. New factors of cardiometabolic risk in severely obese children: influence of pubertal status. *Nutr Hosp* 2010 Sep;25(5):845-51.
- 71 Witte T, Ittermann T, Thamm M, Riblet NB, Volzke H. Association between serum thyroid-stimulating hormone levels and serum lipids in children and adolescents: a population-based study of german youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 May;100(5):2090-7.
- 72 Nejatnamini S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, Nikoohemat S, Kelishadi R, Asayesh H, et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. *J Diabetes Metab Disord* 2015;14:70.
- 73 Juonala M, Viikari JS, Kahonen M, Solakivi T, Helenius H, Jula A, et al. Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol* 2008 Jul 22;52(4):293-9.
- 74 Mauer J, Denson JL, Bruning JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol* 2015 Feb;36(2):92-101.
- 75 Procaccini C, Pucino V, Mantzoros CS, Matarese G. Leptin in autoimmune diseases. *Metabolism* 2015 Jan;64(1):92-104.
- 76 Gijon-Conde T, Graciani A, Guallar-Castillon P, Aguilera MT, Rodriguez-Artalejo F, Banegas JR. Leptin Reference Values and Cutoffs for Identifying

- Cardiometabolic Abnormalities in the Spanish Population. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015 Aug;68(8):672-9.
- 77 Pires A, Martins P, Pereira AM, Silva PV, Marinho J, Marques M, et al. Insulin Resistance, Dyslipidemia and Cardiovascular Changes in a Group of Obese Children. *Arq Bras Cardiol* 2015 Jan 23;0:0.
- 78 Fernandez-Berges D, Consuegra-Sanchez L, Penafiel J, Cabrera de LA, Vila J, Felix-Redondo FJ, et al. Metabolic and inflammatory profiles of biomarkers in obesity, metabolic syndrome, and diabetes in a Mediterranean population. DARIOS Inflammatory study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014 Aug;67(8):624-31.
- 79 Redondo MJ, Rodriguez LM, Haymond MW, Hampe CS, Smith EO, Balasubramanyam A, et al. Serum adiposity-induced biomarkers in obese and lean children with recently diagnosed autoimmune type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014 Dec;15(8):543-9.
- 80 Stutzmann F, Vatin V, Cauchi S, Morandi A, Jouret B, Landt O, et al. Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet* 2007 Aug 1;16(15):1837-44.
- 81 Wang D, Ma J, Zhang S, Hinney A, Hebebrand J, Wang Y, et al. Association of the MC4R V103I polymorphism with obesity: a Chinese case-control study and meta-analysis in 55,195 individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2010 Mar;18(3):573-9.
- 82 Miraglia Del GE, Cirillo G, Nigro V, Santoro N, D'Urso L, Raimondo P, et al. Low frequency of melanocortin-4 receptor (MC4R) mutations in a Mediterranean population with early-onset obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 May;26(5):647-51.
- 83 Lizardo Adolfo-Enrique DA. Sobrepeso y Obesidad Infantil. *Revista Medicina Honduras* 2011;79, 4.
- 84 S.Villagrán Pérez AR-MJPNRJMMNyJLLC. Hábitos y estilos de vida modificables en niños con sobrepeso y obesidad. *Nutr Hosp* 2010;25:823-31.
- 85 Villagran PS, Rodriguez-Martin A, Novalbos Ruiz JP, Martinez Nieto JM, Lechuga Campoy JL. Hábitos y estilos de vida modificables en niños con sobrepeso y obesidad. *Nutr Hosp* 2010 Sep;25(5):823-31.

- 86 Villagran PS, Rodriguez-Martin A, Novalbos Ruiz JP, Martinez Nieto JM, Lechuga Campoy JL. [Habits and lifestyles modifiable in children with overweight and obesity]. *Nutr Hosp* 2010 Sep;25(5):823-31.
- 87 Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Med* 2007 Dec;8 Suppl 3:27-33.
- 88 Gonnissen HK, Rutters F, Mazuy C, Martens EA, Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Effect of a phase advance and phase delay of the 24-h cycle on energy metabolism, appetite, and related hormones. *Am J Clin Nutr* 2012 Aug 22.
- 89 Taylor BJ, Heath AL, Galland BC, Gray AR, Lawrence JA, Sayers RM, et al. Prevention of Overweight in Infancy (POI.nz) study: a randomised controlled trial of sleep, food and activity interventions for preventing overweight from birth. *BMC Public Health* 2011;11:942.
- 90 Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obesity (Silver Spring)* 2007 Jan;15(1):253-61.
- 91 Seegers V, Petit D, Falissard B, Vitaro F, Tremblay RE, Montplaisir J, et al. Short sleep duration and body mass index: a prospective longitudinal study in preadolescence. *Am J Epidemiol* 2011 Mar 15;173(6):621-9.
- 92 Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2008 Feb;16(2):265-74.
- 93 Lytle LA, Pasch KE, Farbaksh K. The relationship between sleep and weight in a sample of adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2011 Feb;19(2):324-31.
- 94 Spruyt K, Molfese DL, Gozal D. Sleep duration, sleep regularity, body weight, and metabolic homeostasis in school-aged children. *Pediatrics* 2011 Feb;127(2):e345-e352.
- 95 Van CE, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2008 Dec;159 Suppl 1:S59-S66.
- 96 Javaheri S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Redline S. Association of short and long sleep durations with insulin sensitivity in adolescents. *J Pediatr* 2011 Apr;158(4):617-23.

- 97 Chamorro RA, Duran SA, Reyes SC, Ponce R, Algarin CR, Peirano PD. [Sleep deprivation as a risk factor for obesity]. *Rev Med Chil* 2011 Jul;139(7):932-40.
- 98 Sung V, Beebe DW, Vandyke R, Fenchel MC, Crimmins NA, Kirk S, et al. Does sleep duration predict metabolic risk in obese adolescents attending tertiary services? A cross-sectional study. *Sleep* 2011 Jul;34(7):891-8.
- 99 Hassan F, Davis MM, Chervin RD. No independent association between insufficient sleep and childhood obesity in the National Survey of Children's Health. *J Clin Sleep Med* 2011 Apr 15;7(2):153-7.
- 100 Knutson KL, Galli G, Zhao X, Mattingly M, Cizza G. No association between leptin levels and sleep duration or quality in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2011 Dec;19(12):2433-5.
- 101 Landis AM, Parker KP, Dunbar SB. Sleep, hunger, satiety, food cravings, and caloric intake in adolescents. *J Nurs Scholarsh* 2009;41(2):115-23.
- 102 Chueca M, Azcona C, Oyarzabal M. [Childhood obesity]. *An Sist Sanit Navar* 2002;25 Suppl 1:127-41.
- 103 Jarman M, Lawrence W, Ntani G, Tinati T, Pease A, Black C, et al. Low levels of food involvement and negative affect reduce the quality of diet in women of lower educational attainment. *J Hum Nutr Diet* 2012 Apr 20.
- 104 Jacquier C, Bonthoux F, Baciú M, Ruffieux B. Improving the effectiveness of nutritional information policies: assessment of unconscious pleasure mechanisms involved in food-choice decisions. *Nutr Rev* 2012 Feb;70(2):118-31.
- 105 Fernandez-Alvira JM, De B, I, Singh AS, Vik FN, Manios Y, Kovacs E, et al. Clustering of energy balance-related behaviors and parental education in European children: the ENERGY-project. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2013;10:5.
- 106 Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003 Mar 20;348(12):1085-95.
- 107 Carrascosa LA, Fernandez Garcia JM, Fernandez RC, Ferrandez LA, Lopez-Siguero JP, Sanchez GE, et al. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood]. *An Pediatr (Barc)* 2008 Jun;68(6):552-69.

- 108 Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004 Oct;145(4):439-44.
- 109 Codoñer-Franch P, Ballester-Asensio E, Martinez-Pons L, Vallecillo-Hernandez J, Navarro-Ruiz A, del Valle-Perez R. Cystatin C, cardiometabolic risk, and body composition in severely obese children. *Pediatr Nephrol* 2011 Feb;26(2):301-7.
- 110 Falkner B, Daniels SR. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension* 2004 Oct;44(4):387-8.
- 111 Iniesta R, Guino E, Moreno V. [Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies]. *Gac Sanit* 2005 Jul;19(4):333-41.
- 112 Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, Garcia A, Perez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr* 2004 Oct;7(7):931-5.
- 113 Llargues E, Franco R, Recasens A, Nadal A, Vila M, Perez MJ, et al. Assessment of a school-based intervention in eating habits and physical activity in school children: the AVall study. *J Epidemiol Community Health* 2011 Oct;65(10):896-901.
- 114 Owens JA, Dalzell V. Use of the 'BEARS' sleep screening tool in a pediatric residents' continuity clinic: a pilot study. *Sleep Med* 2005 Jan;6(1):63-9.
- 115 How much sleep do we really need. nationalsleepfoundation.org 2014
- 116 Rosenberg M. La autoimagen del adolescente y la sociedad. 1965. Paidós.
- 117 Sole X, Guino E, Valls J, Iniesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics* 2006 Aug 1;22(15):1928-9.
- 118 Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007 Oct;8(5):299-306.
- 119 Oguoma VM, Nwose EU, Richards RS. Prevalence of cardio-metabolic syndrome in Nigeria: a systematic review. *Public Health* 2015 May;129(5):413-23.

- 120 Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005 Apr;115(4):e500-e503.
- 121 Muller YL, Thearle MS, Piaggi P, Hanson RL, Hoffman D, Gene B, et al. Common genetic variation in and near the melanocortin 4 receptor gene (MC4R) is associated with body mass index in American Indian adults and children. *Hum Genet* 2014 Nov;133(11):1431-41.
- 122 Knuppel S, Rohde K, Meidtner K, Drogan D, Holzhutter HG, Boeing H, et al. Evaluation of 41 candidate gene variants for obesity in the EPIC-Potsdam cohort by multi-locus stepwise regression. *PLoS One* 2013;8(7):e68941.
- 123 Melka MG, Bernard M, Mahboubi A, Abrahamowicz M, Paterson AD, Syme C, et al. Genome-wide scan for loci of adolescent obesity and their relationship with blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Jan;97(1):E145-E150.
- 124 Lv D, Zhang DD, Wang H, Zhang Y, Liang L, Fu JF, et al. Genetic variations in SEC16B, MC4R, MAP2K5 and KCTD15 were associated with childhood obesity and interacted with dietary behaviors in Chinese school-age population. *Gene* 2015 Apr 15;560(2):149-55.
- 125 Ho-Urriola J, Guzman-Guzman IP, Smalley SV, Gonzalez A, Weisstaub G, Dominguez-Vasquez P, et al. Melanocortin-4 receptor polymorphism rs17782313: association with obesity and eating in the absence of hunger in Chilean children. *Nutrition* 2014 Feb;30(2):145-9.
- 126 Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS, et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *N Engl J Med* 2009 Jan 1;360(1):44-52.
- 127 Mejia-Benitez A, Klunder-Klunder M, Yengo L, Meyre D, Aradillas C, Cruz E, et al. Analysis of the contribution of FTO, NPC1, ENPP1, NEGR1, GNPDA2 and MC4R genes to obesity in Mexican children. *BMC Med Genet* 2013;14:21.
- 128 Povel CM, Boer JM, Onland-Moret NC, Dolle ME, Feskens EJ, van der Schouw YT. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) involved in insulin resistance, weight regulation, lipid metabolism and inflammation in relation to metabolic syndrome: an epidemiological study. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:133.
- 129 Codoñer-Franch P, Navarro-Ruiz A, Fernandez-Ferri M, Arilla-Codoner A, Ballester-Asensio E, Valls-Belles V. A matter of fat: insulin resistance and oxidative stress. *Pediatr Diabetes* 2012 Aug;13(5):392-9.

- 130 Serrano RM, Ascaso Gimilio JF, Blazquez FE, Cabezas CJ, Carmena RR, Escobar JF, et al. [Insulin resistance and its involvement in multiple risk factors associated with type 2 diabetes mellitus]. *Med Clin (Barc)* 2002 Oct 12;119(12):458-63.
- 131 Fernandes AE, de Melo ME, Fujiwara CT, Pioltine MB, Matioli SR, Santos A, et al. Associations between a common variant near the MC4R gene and serum triglyceride levels in an obese pediatric cohort. *Endocrine* 2015 Aug;49(3):653-8.
- 132 Tao L, Zhang Z, Chen Z, Zhou D, Li W, Kan M, et al. A Common variant near the melanocortin 4 receptor is associated with low-density lipoprotein cholesterol and total cholesterol in the Chinese Han population. *Mol Biol Rep* 2012 Jun;39(6):6487-93.
- 133 Kring SI, Holst C, Toubro S, Astrup A, Hansen T, Pedersen O, et al. Common variants near MC4R in relation to body fat, body fat distribution, metabolic traits and energy expenditure. *Int J Obes (Lond)* 2010 Jan;34(1):182-9.
- 134 Breitling C, Gross A, Buttner P, Weise S, Schleinitz D, Kiess W, et al. Genetic Contribution of Variants near SORT1 and APOE on LDL Cholesterol Independent of Obesity in Children. *PLoS One* 2015;10(9):e0138064.
- 135 Brunham LR, Hayden MR. Human genetics of HDL: Insight into particle metabolism and function. *Prog Lipid Res* 2015 Apr;58:14-25.
- 136 Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, et al. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis* 2015 Sep 18;243(1):257-9.
- 137 Kavey RE. Combined dyslipidemia in childhood. *J Clin Lipidol* 2015 Sep;9(5 Suppl):S41-S56.
- 138 Van Rompay MI, McKeown NM, Goodman E, Eliasziw M, Chomitz VR, Gordon CM, et al. Sugar-Sweetened Beverage Intake Is Positively Associated with Baseline Triglyceride Concentrations, and Changes in Intake Are Inversely Associated with Changes in HDL Cholesterol over 12 Months in a Multi-Ethnic Sample of Children. *J Nutr* 2015 Oct;145(10):2389-95.
- 139 Carolan E, Hogan A, O'Connell J, Fallon M, Byrne D, O'Shea D, et al. The prevalence of cardiovascular risk factors in obese children. *Ir Med J* 2015 May;108(5):134-6.

- 140 Rosenson RS, Brewer HB, Jr., Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015 Sep 1;124.
- 141 Codoñer-Franch P, Ballester-Asensio E, Martínez-Pons L, Vallecillo-Hernandez J, Navarro-Ruiz A, del Valle-Perez R. Cystatin C, cardiometabolic risk, and body composition in severely obese children. *Pediatr Nephrol* 2011 Feb;26(2):301-7.
- 142 Garcia GF, Robles NR, Matias ON, Mena C, Cidoncha A. [Cystatin C as a mortality predictor in a hypertensive population in Extremadura, Spain]. *Med Clin (Barc)* 2015 Sep 7;145(5):198-200.
- 143 Codoñer-Franch P, Salamanca M, Codoñer-Alejos A, Porcar-Almela M, Navarro-Solera M., Carrasco-Luna J. Clinical relevance of gamma glutamyl transpeptidase in childhood obesity. *Arch.Dis.Child* 99[2], 140. 2014.
- 144 Codoñer-Franch P, Mora-Herranz A, Simo-Jorda R, Perez-Rambla C, Boix-Garcia L, Faus-Perez A. Retinol-binding protein 4 levels are associated with measures of liver and renal function and oxidant/antioxidant status in obese children. *J Pediatr* 2013 Aug;163(2):593-5.
- 145 Codoñer-Franch P, Murria-Estal R, Tortajada-Girbes M, del Castillo-Villaescusa C, Valls-Belles V, Alonso-Iglesias E. New factors of cardiometabolic risk in severely obese children: influence of pubertal status. *Nutr Hosp* 2010 Sep;25(5):845-51.
- 146 Codoñer-Franch P, Tavaréz-Alonso S, Murria-Estal R, Megias-Vericat J, Tortajada-Girbes M, Alonso-Iglesias E. Nitric oxide production is increased in severely obese children and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Atherosclerosis* 2011 Apr;215(2):475-80.
- 147 Rosado EL, Monteiro JB, Chaia V, do Lago MF. [Effect of leptin in the treatment of obesity and influences of diet in the secretion and action of hormone]. *Nutr Hosp* 2006 Nov;21(6):686-93.
- 148 Gonzaga NC, Medeiros CC, de Carvalho DF, Alves JG. Leptin and cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2014 Sep;50(9):707-12.
- 149 Shahid A, Rana S, Mahmood S, Saeed S. Role of leptin G-2548A polymorphism in age- and gender-specific development of obesity. *J Biosci* 2015 Sep;40(3):521-30.

- 150 Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Shabir F, Ayesha H, Philippe J, et al. Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. *Obesity (Silver Spring)* 2015 Aug;23(8):1687-95.
- 151 Lee YS. The role of leptin-melanocortin system and human weight regulation: lessons from experiments of nature. *Ann Acad Med Singapore* 2009 Jan;38(1):34-11.
- 152 Aguilar Cordero MJ, Gonzalez JE, Sanchez PJ, Padilla Lopez CA, Alvarez FJ, Ocete HE, et al. [Obesity and its relation with markers of inflammation and erythrocyte fatty acids in a group of overweight adolescents]. *Nutr Hosp* 2012 Jan;27(1):161-4.
- 153 Perez CM, Ortiz AP, Fuentes-Mattei E, Velazquez-Torres G, Santiago D, Giovannetti K, et al. High prevalence of cardiometabolic risk factors in Hispanic adolescents: correlations with adipocytokines and markers of inflammation. *J Immigr Minor Health* 2014 Oct;16(5):865-73.
- 154 Pandzic J, V. [Adipocytokines as mediators of metabolic role of adipose tissue]. *Acta Med Croatica* 2010 Oct;64(4):253-62.
- 155 Mirhafez SR, Pasdar A, Avan A, Esmaily H, Moezzi A, Mohebati M, et al. Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2015 Jun 28;113(12):1911-9.
- 156 Ozcan B, Neggers SJ, Miller AR, Yang HC, Lucaites V, Aribat T, et al. Does desacyl ghrelin improve glycemic control in obese diabetic subjects by decreasing acylated ghrelin levels? *Eur J Endocrinol* 2014 Jun;170(6):799-807.
- 157 Gargantini E, Grande C, Trovato L, Ghigo E, Granata R. The role of obestatin in glucose and lipid metabolism. *Horm Metab Res* 2013 Dec;45(13):1002-8.
- 158 Bellone S, Prodam F, Savastio S, De RF, Demarchi I, Trovato L, et al. Acylated and unacylated ghrelin levels in normal weight and obese children: influence of puberty and relationship with insulin, leptin and adiponectin levels. *J Endocrinol Invest* 2012 Feb;35(2):191-7.
- 159 Heppner KM, Tong J. Mechanisms in endocrinology: regulation of glucose metabolism by the ghrelin system: multiple players and multiple actions. *Eur J Endocrinol* 2014 Jul;171(1):R21-R32.
- 160 Pinkney J. The role of ghrelin in metabolic regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014 Nov;17(6):497-502.

- 161 Loos RJ, Rankinen T, Tremblay A, Perusse L, Chagnon Y, Bouchard C. Melanocortin-4 receptor gene and physical activity in the Quebec Family Study. *Int J Obes (Lond)* 2005 Apr;29(4):420-8.
- 162 Carpenter KJ, Buckland KF, Xing Z, Hogaboam CM. Intrapulmonary, adenovirus-mediated overexpression of KARAP/DAP12 enhances fungal clearance during invasive aspergillosis. *Infect Immun* 2005 Dec;73(12):8402-6.
- 163 Cai G, Cole SA, Butte N, Bacino C, Diego V, Tan K, et al. A quantitative trait locus on chromosome 18q for physical activity and dietary intake in Hispanic children. *Obesity (Silver Spring)* 2006 Sep;14(9):1596-604.
- 164 Xi B, Wang C, Wu L, Zhang M, Shen Y, Zhao X, et al. Influence of physical inactivity on associations between single nucleotide polymorphisms and genetic predisposition to childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2011 Jun 1;173(11):1256-62.
- 165 de Vilhena e Santos DM, Katzmarzyk PT, Seabra AF, Maia JA. Genetics of physical activity and physical inactivity in humans. *Behav Genet* 2012 Jul;42(4):559-78.
- 166 Khalilitehrani A, Qorbani M, Hosseini S, Pishva H. The association of MC4R rs17782313 polymorphism with dietary intake in Iranian adults. *Gene* 2015 Jun 1;563(2):125-9.
- 167 Yu Y, Lu BS, Wang B, Wang H, Yang J, Li Z, et al. Short sleep duration and adiposity in Chinese adolescents. *Sleep* 2007 Dec;30(12):1688-97.
- 168 Yilmaz Z, Davis C, Loxton NJ, Kaplan AS, Levitan RD, Carter JC, et al. Association between MC4R rs17782313 polymorphism and overeating behaviors. *Int J Obes (Lond)* 2015 Jan;39(1):114-20.
- 169 Valette M, Bellisle F, Carette C, Poitou C, Dubern B, Paradis G, et al. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. *Int J Obes (Lond)* 2013 Aug;37(8):1027-35.
- 170 Jaaskelainen A, Schwab U, Kolehmainen M, Kaakinen M, Savolainen MJ, Froguel P, et al. Meal frequencies modify the effect of common genetic variants on body mass index in adolescents of the northern Finland birth cohort 1986. *PLoS One* 2013;8(9):e73802.
- 171 Reinehr T, Hebebrand J, Friedel S, Toschke AM, Brumm H, Biebermann H, et al. Lifestyle intervention in obese children with variations in the melanocortin 4 receptor gene. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Feb;17(2):382-9.

- 172 Drummond EM, Gibney ER. Epigenetic regulation in obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013 Jul;16(4):392-7.
- 173 Pillai S, Nandalike K, Kogelman Y, Muzumdar R, Balk SJ, Arens R. Severe obstructive sleep apnea in a child with melanocortin-4 receptor deficiency. *J Clin Sleep Med* 2014 Jan 15;10(1):99-101.
- 174 Xanthopoulos MS, Gallagher PR, Berkowitz RI, Radcliffe J, Bradford R, Marcus CL. Neurobehavioral functioning in adolescents with and without obesity and obstructive sleep apnea. *Sleep* 2015 Mar;38(3):401-10.
- 175 Navarro-Solera M, Carrasco-Luna J, Pin-Arboledas G, Gonzalez-Carrascosa R, Soriano JM, Codoñer-Franch P. Short Sleep Duration is Related to Emerging Cardiovascular Risk Factors in Obese Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015 May 20.
- 176 Hashizaki M, Kume K. [Medical questionnaire, sleep diary, actigraphy]. *Nihon Rinsho* 2015 Jun;73(6):965-70.
- 177 Clifford LM, Beebe DW, Simon SL, Kuhl ES, Filigno SS, Rausch JR, et al. The association between sleep duration and weight in treatment-seeking preschoolers with obesity. *Sleep Med* 2012 Sep;13(8):1102-5.
- 178 Mindell JA, Owens J, Alves R, Bruni O, Goh DY, Hiscock H, et al. Give children and adolescents the gift of a good night's sleep: a call to action. *Sleep Med* 2011 Mar;12(3):203-4.
- 179 Ciatto S, Bravetti P, Cecchini S, Grazzini G, Iossa A, Cariaggi P, et al. The role of fine needle aspiration cytology in the differential diagnosis of suspected breast cancer local recurrences. *Tumori* 1990 Jun 30;76(3):225-6.
- 180 Byrne ML, O'Brien-Simpson NM, Mitchell SA, Allen NB. Adolescent-Onset Depression: Are Obesity and Inflammation Developmental Mechanisms or Outcomes? *Child Psychiatry Hum Dev* 2015 Feb 10.

ANEXOS

ANEXO I: Recordatorio 24 horas**Recordatorio de 24 horas**

	Hora aprox.	Alimentos, bebidas y condimentos consumidos (indicar cantidad aproximada)
Desayuno		
Media mañana		
Comida		
Merienda		
Cena		
Antes de dormir		

ANEXO II: Test KIDMED

Contesta **SI** o **NO** al lado de cada cuestión:

TOMAS UNA FRUTA O ZUMO DE FRUTA CADA DÍA	
TOMAS UNA SEGUNDA FRUTA CADA DÍA	
TOMAS VERDURA FRESCA (ENSALADA) O COCINADAS UNA VEZ AL DÍA	
TOMAS VERDURA FRESCA (ENSALADA) O COCINADAS MÁS DE UNA VEZ AL DÍA	
TOMAS PESCADO CON REGULARIDAD (AL MENOS 2-3 VECES A LA SEMANA)	
VAS UNA VEZ O MÁS POR SEMANA A UN CENTRO DE COMIDA RÁPIDA (HAMBURGUESERÍA)	
TE GUSTAN LAS LEGUMBRES (LENTEJAS, GARBANZOS,...)	
TOMAS PASTA O ARROZ CASI A DIARIO (5 O MÁS VECES POR SEMANA)	
DESAYUNAS CEREALES O PAN	
TOMAS FRUTOS SECOS HABITUALMENTE (AL MENOS 2-3 VECES A LA SEMANA)	
EMPLEÁIS ACEITE DE OLIVA EN CASA	
NUNCA DESAYUNAS O SÓLO A VECES	
DESAYUNAS UN LÁCTEO (LECHE, YOGUR ...)	
DESAYUNAS BOLLERÍA INDUSTRIAL (GALLETAS, MAGDALENAS...)	
TOMAS 2 YOGURES Y/ O UN TROZO DE QUESO CADA DÍA	
TOMAS VARIAS VECES AL DÍA DULCES O GOLOSINAS	

ANEXO III: Test de ejercicio físico**TEST RÁPIDO DE EJERCICIO FÍSICO KRECE PLUS**

	0	1	2	3	4	5 o mas
¿Cuántas horas de deporte realizas al día?						
	0	1	2	3	4	5 o mas
¿Cuántas horas de TV ves al día?						

ANEXO IV: Cuestionario BEARS.

BEARS. CRIBADO DE TRASTORNOS DE SUEÑO EN LA INFANCIA

La escala "BEARS", está dividida en las cinco áreas principales del sueño, facilitando el cribado de los trastornos del sueño, en niños de 2 a 18 años. Cada área tiene una pregunta para cada grupo de edad.

B- Problemas para acostarse (*bedtime problems*)

E- Excesiva somnolencia diurna (*excessive daytime sleepiness*)

A- Despertares durante la noche (*awakenings during the night*)

R- Regularidad y duración del sueño (*regularity and duration of sleep*)

S- Ronquidos (*snoring*)

	2- 5 años	6-12 años	13-18 años
1. Problemas para acostarse	- ¿Su hijo tiene algún problema a la hora de irse a la cama o para quedarse dormido?	- ¿Su hijo tiene algún problema a la hora de acostarse? (P). - ¿Tienes algún problema a la hora de acostarte? (N)	- ¿Tienes algún problema para dormirte a la hora de acostarte? (N)
2. Excesiva somnolencia diurna	- ¿Su hijo parece cansado o somnoliento durante el día? - ¿Todavía duerme siestas?	- ¿Su hijo le cuesta despertarse por las mañanas, parece somnoliento durante el día o duerme siestas? (P) ¿Te sientes muy cansado? (N).	- ¿Tienes mucho sueño durante el día, en el colegio, mientras conduces? (N)
3. Despertares durante la noche	- ¿Su hijo se despierta mucho durante la noche?	- ¿Su hijo parece que se despierta mucho durante la noche? ¿Sonambulismo o pesadillas? (P) - ¿Te despiertas mucho por la noche? (N) - ¿Tienes problemas para volverte a dormir, cuando te despiertas? (N)	- ¿Te despiertas mucho por la noche? - ¿Tienes problemas para volverte a dormir, cuando te despiertas? (N)
4. Regularidad y duración del sueño	- ¿Su hijo se va a la cama y se despierta más o menos a la misma hora? - ¿A que hora?	- ¿A que hora se va su hijo a la cama y se despierta los días que hay colegio? - ¿Y los fines de semana? - ¿Vd. piensa que duerme lo suficiente? (P)	- ¿A que hora te vas a la cama los días que hay colegio? - ¿Y los fines de semana? - ¿Cuanto tiempo duermes habitualmente? (N)
5. Ronquidos	- ¿Su hijo ronca mucho por las noches o tiene dificultad para respirar?	- ¿Su hijo ronca fuerte por las noches o tiene dificultad para respirar? (P)	- ¿Su hijo ronca fuerte por las noches? (P)

(P) preguntas dirigidas a los padres (N) preguntar directamente al niño

ANEXO V: ESCALA DE AUTOESTIMA ROSEMBERG

ESCALA DE AUTOESTIMA DE ROSEMBERG

Indicación: Cuestionario para explorar la autoestima personal entendida como los sentimientos de valía personal y de respeto a sí mismo.

Codificación proceso: 1.1.1.2.1.1.4. Autoestima (CIPE- α).

Administración: La escala consta de 10 ítems, frases de las que cinco están enunciadas de forma positiva y cinco de forma negativa para controlar el efecto de la aquiescencia Autoadministrada.

Interpretación:

De los ítems 1 al 5, las respuestas A a D se puntúan de 4 a 1. De los ítems del 6 al 10, las respuestas A a D se puntúan de 1 a 4.

De 30 a 40 puntos: Autoestima elevada. Considerada como autoestima normal.

De 26 a 29 puntos: Autoestima media. No presenta problemas de autoestima graves, pero es conveniente mejorarla.

Menos de 25 puntos: Autoestima baja. Existen problemas significativos de autoestima.

Propiedades psicométricas La escala ha sido traducida y validada en castellano. La consistencia interna de la escalas se encuentra entre 0,76 y 0,87. La fiabilidad es de 0,80


ESCALA DE AUTOESTIMA DE ROSEMBERG


Este test tiene por objeto evaluar el sentimiento de satisfacción que la persona tiene de sí misma. Por favor, conteste las siguientes frases con la respuesta que considere más apropiada.

- A. Muy de acuerdo
- B. De acuerdo
- C. En desacuerdo
- D. Muy en desacuerdo

	A	B	C	D
1. Siento que soy una persona digna de aprecio, al menos en igual medida que los demás.				
2. Estoy convencido de que tengo cualidades buenas.				
3. Soy capaz de hacer las cosas tan bien como la mayoría de la gente.				
4. Tengo una actitud positiva hacia mi mismo/a.				
5. En general estoy satisfecho/a de mi mismo/a.				
6. Siento que no tengo mucho de lo que estar orgulloso/a.				
7. En general, me inclino a pensar que soy un fracasado/a.				
8. Me gustaría poder sentir más respeto por mi mismo.				
9. Hay veces que realmente pienso que soy un inútil.				
10. A veces creo que no soy buena persona.				

ANEXO VI: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO Dr. Peset.

 GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

 AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT
Departament de Salut València - Doctor Peset

A/A.: Dra. Pilar Codoñer
Servicio de Pediatría
1º piso C. Externas


D. Vicent Valentín Segura, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 30 de enero de 2013 ha evaluado y ha aprobado las aclaraciones solicitadas del estudio titulado: Estudio de la interrelación de factores ambientales, dietéticos y genéticos que afectan a la obesidad infantil.

Proyecto de investigación
Código Ceic: 76/12

Valencia 6 de febrero de 2013



Fdo.: Vicent Valentín Segura
Presidente CEIC Hospital Universitario Dr. Peset

CS 5/1

Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia - Tel.: 96 162 23 00 - Fax 96 162 25 01

ANEXO VII: HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO



HOJA DE INFORMACIÓN.

Título proyecto: *Estudio de la Interrelación de Factores Ambientales, Dietéticos y Genéticos que afectan a la obesidad infantil.*

Investigador principal: Dra. Pilar Codoñer, Joaquin Carrasco, María Navarro. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia; Jose Miguel Soriano. Departamento de Toxicología, Medicina Preventiva y Nutrición de la Facultad de Farmacia de la Universitat de Valencia.

1. Objetivo/finalidad del estudio

Se solicita su participación en este Proyecto de Investigación, cuyo objetivo principal pretende profundizar en el conocimiento de los posibles factores ambientales, dietéticos y genéticos y valorar los polimorfismos (diferentes variedades del gen) del receptor de la Melanocortina (MC4R) en los pacientes con obesidad infantil.

Se estima que en el genoma humano existen aproximadamente 10 millones de SNP a lo largo de todo el genoma, sin embargo, no todos son de interés clínico. Los SNP pueden presentarse en cualquier posición del genoma. Es por ello que hemos seleccionado el receptor de la Melanocortina (MC4R) que tiene relación con mayor aumento de la prevalencia de obesidad infantil.

Se le pide que otorgue su consentimiento para que done una muestra de ADN para el genotipado (determinación de cada una de las variedades del gen) del receptor de la Melanocortina (MC4R).

En este estudio participa el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia

2. Participación voluntaria

Su participación en este estudio es **totalmente voluntaria**, pudiendo negarse e incluso revocar su consentimiento en cualquier momento sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que usted o cualquier familiar recibe en la actualidad o en un futuro en el Centro. Su la relación con el equipo médico que le atiende no va a verse afectada en ninguna forma. Para revocar este consentimiento deberá dirigirse al mismo facultativo con el que firmó el presente consentimiento.

Antes de tomar una decisión, lea atentamente este documento y haga tantas preguntas como desee para asegurarse que lo ha entendido y desea participar.

3. Procedimientos del estudio

Si tras la lectura de todo el consentimiento usted decide participar, se le extraerá un tubo adicional de sangre de 5 ml (o la muestra que se precise) para obtener las muestras de ADN. El ADN es un elemento que está presente en todas sus células porque lo ha recibido de sus progenitores y lleva un código en forma de “genes” que determina sus características físicas personales, como el color de ojos, piel, etc... Las diferencias entre unas personas y otras nos pueden ayudar a explicar por qué algunas personas desarrollan unas enfermedades y otras no.

4. Riesgos/Incomodidades

La toma de muestras de sangre puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y le puede ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección, que desaparecen en pocos días; más raramente, mareo en el momento de la extracción de sangre.

5. Beneficios

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores ambientales, dietéticos y genéticos relacionados con los polimorfismos del receptor de la MC4R en niños con obesidad

podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que la padecen y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

6. Compensación

Usted no recibirá ningún tipo de compensación económica o de cualquier otro tipo por su participación.

7. ¿Qué se hará con su muestra?

Con el presente consentimiento, se le pide:

1. Que acepte que en el ADN de su sangre se estudien los genes específicos en el “Estudio de la Interrelación de los factores ambientales, dietéticos y genéticos que afectan a la obesidad infantil” que pueden estar involucrados en la enfermedad que usted padece. Una vez finalizado el estudio, su muestra será destruida.
2. Es probable que en un futuro se descubran nuevos genes relacionados con esta patología, por ello se le solicita que autorice al Investigador Principal a almacenar su muestra de ADN para el estudio de otros genes que se puedan descubrir en el futuro. Si usted acepta autorizar este almacenamiento, se eliminarán de su muestra todos los vínculos con su identidad, antes de guardarla, y no será posible llegar a conocer su identidad a partir de ella, es decir, el almacenaje será totalmente anónimo. El Investigador Principal garantizará que guardará y utilizará la muestra hasta que ya no quede más ADN. Una vez desvinculada la muestra, no podrá ser destruida, pero no se podrá relacionar con usted.
3. Usted puede también autorizar que en dicha muestra descodificada se realicen otros estudios genéticos de otras patologías diferentes distintas a las estudiadas en este proyecto.

Usted debe otorgar su consentimiento informado por escrito, firmando este documento, indicando qué parte del estudio genético acepta, antes de la obtención de ADN:

- Usted puede aceptar que sólo se estudien en su muestra los genes expresados en el punto 1
- Usted puede aceptar las propuestas de los puntos 1 y 2
- Usted puede aceptar todas las propuestas (puntos 1, 2 y 3)
- Usted puede decidir no aceptar ninguna

Si cambia de opinión después de la extracción de sangre para el estudio genético, usted puede solicitar que se destruya su muestra de ADN, dirigiéndose a su médico. Si ha

aceptado que se guarde su muestra de ADN (punto 2 y 3), debe indicarlo antes de que se destruya el vínculo que liga su muestra de ADN con su identificación. Una vez que se haya destruido este vínculo, no será posible encontrar su muestra y por tanto no podrá ser destruida.

Al tratarse de un estudio genético, los datos que se obtengan del estudio no le serán comunicados ni a usted ni a su médico, excepto en el caso de que dichos hallazgos tenga una implicación significativa para la salud de los participantes y que exista una posibilidad real de mejorar esa condición de salud.

8. Confidencialidad

Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial y tratada de acuerdo a la *Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal*. Para garantizar el anonimato de su identidad, cada una de las muestras del estudio recibirá un código (nunca su nombre) y nunca el investigador que lleva a cabo el análisis genético conocerá su identidad.

Su muestra será almacenada en el Hospital Universitario Dr. Peset durante la duración del proyecto o en función de los consentimientos que haya firmado.

Su médico guardará esta hoja de información y la hoja de su consentimiento otorgado con su firma y fecha, así como la relación entre su código y su identidad en un archivo especial seguro que no forma parte de su historia clínica. Su historia clínica no contendrá ninguno de sus resultados genéticos. Representantes del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital y las Autoridades Sanitaria Españolas podrán tener acceso a sus registros médicos, con el fin de controlar y garantizar la correcta realización del estudio.

Los resultados médicos podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Sin embargo se mantendrá una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

9. Información adicional

Si usted precisa mayor información sobre este estudio puede contactar con el Investigador Principal en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE PARA ESTUDIOS GENÉTICOS

Título del estudio: *Estudio de Interrelación de factores ambientales, dietéticos y genéticos que afectan a la obesidad infantil.*

Investigador responsable del estudio: Dra. Pilar Codoñer, Joaquin Carrasco, María Navarro (Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia), Jose Miguel Soriano (Departamento de toxicología, Medicina Preventiva y Nutrición de la Facultad de Farmacia).

1. Yo D/Dª de años de edad, declaro bajo mi responsabilidad que he leído la **Hoja de Información** sobre el estudio y acepto participar en este estudio genético.
2. Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al paciente y una copia del Consentimiento Informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y objetivo del estudio genético y los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.
3. Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificará mi sangre y mis muestras de ADN con un código numérico anónimo
4. Soy libre de retirarme del estudio genético en cualquier momento por cualquier motivo, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta negativamente sobre mi tratamiento médico futuro. Tras ello se procederá a la destrucción de la muestra codificada. Si se hubiera retirado previamente el vínculo de identificación de la muestra, no se podrá relacionar conmigo, de forma que no se podrá destruir.
5. Entiendo que el objetivo del estudio genético es evaluar la población objeto de estudio y que los resultados del mismo no se comunicarán ni a mí, ni a mi médico, excepto en el caso de que dichos hallazgos tengan una implicación

significativa para la salud de los participantes y que exista una posibilidad real de mejorar esa condición en usted.

Punto 1.- YO DOY/NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que se pueda realizar el estudio de Interrelación de Factores Ambientales, Dietéticos y Ambientales que contribuyen a la obesidad infantil en mi muestra de ADN.

Punto 2.- YO DOY/NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que se guarde mi muestra de ADN, con desvinculación de la identidad. Esto permitirá la realización de nuevas pruebas en el futuro, cuando se tengan más conocimientos sobre los genes relacionados con la patología estudiada en el proyecto

Punto 3.- YO DOY/NO DOY mi consentimiento voluntariamente para que se guarde mi muestra de ADN desvinculada y se puedan realizar futuros estudios de otras enfermedades.

Consiento participar **voluntariamente** en el/los apartado/s marcado/s.

Fecha:

Firma del paciente:

Constato que he explicado las características y el objetivo del estudio genético, sus apartados y los riesgos y beneficios potenciales al sujeto cuyo nombre aparece escrito más arriba.

El sujeto consiente participar por medio de su firma fechada en persona.

Firma: Firma del Investigador o la persona que proporciona la información y consentimiento.

