



ASOCIACIÓN ENTRE ESTADO NUTRICIONAL Y DESARROLLO COGNITIVO EN ESCOLARES DE ZONA RURAL Y SU RELACIÓN CON EL POLIMORFISMO DRD4.

Paola Ramírez Ibarra ^a, Patricia Rodríguez Castillo ^a, Belén Velázquez Gatica ^b, Herlinda Aguilar Zavala ^a,

^a Universidad de Guanajuato, paosol_13_b@yahoo.com.mx, paty_rcp05@hotmail.com, linda_az99@hotmail.com

^b Universidad Autónoma de Guerrero

RESUMEN

Introducción: La ingesta de macro y micronutrientes está relacionada con un óptimo desarrollo de las regiones corticales relacionadas con el aprendizaje y funciones ejecutivas superiores, sin embargo los estudios en población mexicana son escasos. Además de los factores nutricios, existe factores psicosociales y genéticos que podrían estar implicados en el desarrollo de las funciones cognitivas en niños de edad escolar. **Objetivo:** Analizar la relación entre funciones cognitivas, estado nutricional, y la presencia del polimorfismo en el gen receptor de dopamina DRD4, en escolares de la comunidad de La Luisiada del Municipio de Apaseo el Alto del estado de Guanajuato. **Metodología:** Se identificaron 23 niños con problemas de aprendizaje, a los cuales se les aplicaron cuestionarios de datos generales, funcionabilidad familiar, depresión y estrés; se evaluó su ingesta diaria de macronutrientes mediante recordatorios de 4 días y se tomaron medidas antropométricas para determinar el IMC en valores de Z y determinaciones corporales; se les aplicó una batería de pruebas cognitivas (WISC-IV) y se tomó una muestra de sangre capilar para la determinación del polimorfismo DRD4 mediante PCR. **Resultados:** Al agrupar por IMC en valores de Z, los niños con un IMC bajo mostraron mayores niveles de presión arterial sistólica ($p < 0.001$), diastólica ($p = 0.014$), pliegues cutáneos ($p < 0.002$) y circunferencia media de brazo ($p = 0.002$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de las subpruebas de WISC-IV y polimorfismo en DRD4. **Conclusiones:** Los escolares con bajo peso mostraron mayores niveles de masa corporal y presión arterial, por otro lado no se encontraron relaciones entre el estado nutricional y consumo de macronutrientes, por lo que consideramos que es necesario un aumento de muestra para la obtención de resultados más contundentes.

1. INTRODUCCIÓN

Una dieta balanceada puede ayudar al desarrollo, mientras que una dieta inadecuada, influye de manera adversa al crecimiento y desarrollo del cerebro.

La nutrición es un punto muy importante a tomar en cuenta ya que durante el final del tercer trimestre de gestación así como en los dos primeros años de vida, y aún durante la niñez, el cerebro se desarrolla rápidamente, tomando de la dieta los nutrientes necesarios para este desarrollo. A los seis años de edad el cerebro alcanza el 95% de su tamaño final y la materia gris continua su engrosamiento, proceso que alcanza su pico máximo en la pubertad. Si la alimentación es inadecuada, entonces, la estructura del cerebro se verá comprometida. Los niños en edad escolar y los adolescentes están en una etapa de vida considerada de desarrollo físico y mental. Las funciones cognitivas, en especial las superiores como el razonamiento, el juicio, la planeación, y el pensamiento abstracto, se desarrollan y se vuelven más estructuradas en este periodo (1-5).



En las últimas décadas se ha revisado evidencia relacionada con la ingesta calórica y de macronutrientes especialmente proteína y su relación con el desarrollo mental en países en vía de desarrollo y se ha concluido que un estado de desnutrición ya sea calórico o proteico, está asociado con problemas de cognición y comportamiento a corto y largo plazo (6-11).

Se piensa que la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal dorsolateral, participan en las tareas de atención ejecutiva, como la regulación de regiones sensoriales y motoras, y la detección y resolución de conflictos. Se ha encontrado que la red de atención ejecutiva es modulada por las vías dopaminérgicas mesocorticales. (12,13)

Los receptores de dopamina están implicados en muchos procesos biológicos (14-17), incluyendo la cognición, la memoria, el aprendizaje y el control motor, así como la modulación de la señalización neurológica (18).

El gen del receptor de dopamina D4 (DRD4), localizado cerca al telómero del cromosoma 11p, exhibe una cantidad inusual de polimorfismos expresados. Contiene un polimorfismo de 48pb de Repeticiones de un número variable de tándem (VNTR) en el tercer exón (19), las repeticiones pueden ser de 2 a 11 veces, la mayoría de las versiones comienzan en 2 (2R), 4 (4R) y 7 (7R) repeticiones. Las 48pb repetidas se sabe que residen en el tercer loop citoplasmático del receptor; esta variación se ha demostrado que afecta la función del receptor D4. En la mayoría de los lugares geográficos, el alelo de 4R es el más común, mientras que los alelos de 2R y 7R la frecuencia varía ampliamente (20, 21).

El gen receptor de dopamina D4 (DRD4) ha sido relacionado con medidas de atención y sus variantes polimórficas se cree que tienen implicaciones bioquímicas directas en la atención mediante la promoción de disparo sincronizado de redes neuronales. (21)

Como ya se ha venido mencionado, el estado nutricional así como la genética, juegan un rol muy importante en el desarrollo cognitivo de los infantes, especialmente en esta etapa, dado el pico en el desarrollo de las funciones ejecutivas de alto orden (3-5)

Es bien sabido que el estado nutricional, la ingesta adecuada de macro y micronutrientes afecta de manera positiva el desarrollo físico y mental de los niños. (9, 22-35)

2. PARTE EXPERIMENTAL

El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre desarrollo cognitivo, estado nutricional, y la presencia del polimorfismo DRD4, en escolares de la comunidad de Luisiada, Apaseo el Alto.

Se identificaron 23 niños con problemas de aprendizaje de la escuela primaria "Ignacio Zaragoza" de la comunidad de "La Luisiada" Apaseo el Alto, Gto, a los cuales se les aplicaron cuestionarios de datos generales, funcionabilidad familiar (FACES III), depresión y estrés (Modelo Tripartito), de igual manera se evaluó la ingesta diaria de macronutrientes mediante recordatorios de 4 días, y así sacar su promedio semanal de consumo, y se tomaron medidas antropométricas para determinar el IMC en valores de Z así como determinaciones corporales, pliegue cutáneo tricípital y circunferencia media de brazo; se les aplicó una batería de pruebas cognitivas (WISC-IV) y se tomó una muestra de sangre capilar para la determinación del polimorfismo DRD4 mediante PCR.

Una vez recabadas la información, se procedió a vaciar los datos en un programa estadístico, en este caso SPSS Statistics 21, para proceder entonces al análisis de los mismos usando medias y desviaciones estándar.



2.1 RESULTADOS

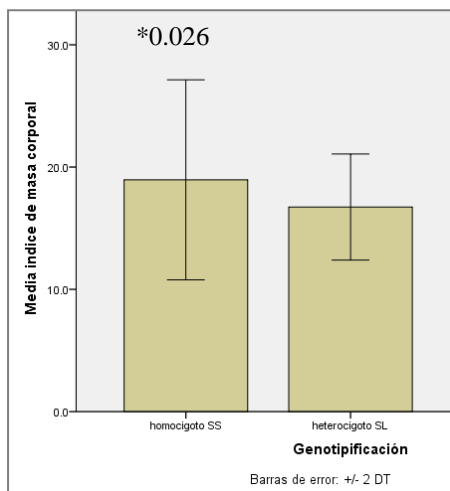
Tabla 1. Análisis Descriptivos (Características Generales)

	Media \pm Desv. Típ.
Edad cronológica	9.65 \pm 1.94
Peso kg	36.23 \pm 11.21
Talla cm	138.30 \pm 11.05
IMC	18.17 \pm 3.83
Circunferencia Media de brazo	22.80 \pm 3.35
Pliegue Cutáneo Bicipital	8.34 \pm 2.69
Pliegue Cutáneo Tricipital	12.32 \pm 3.56
Tensión Arterial Sistólica	85.43 \pm 15.73
Tensión Arterial Diastólica	61.52 \pm 9.22
Horas de sueño	9.73 \pm .985
Glucosa	98.54 \pm 13.86

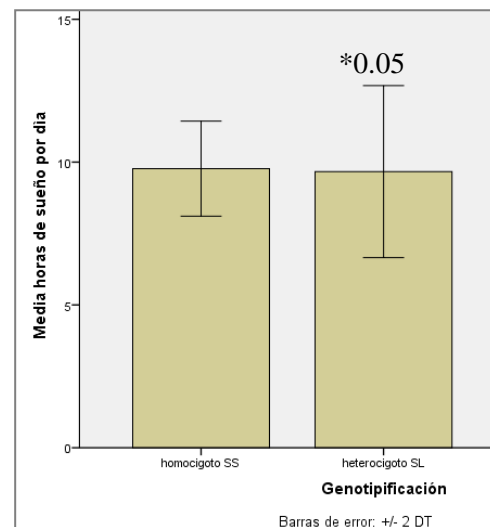
Tabla 2. Análisis Descriptivos (Ingesta Macronutrientes)

	Media \pm Desv. Típ.
Kcals	1602.08 \pm 454.76
Carbohidratos totales	221.89 \pm 66.15
Proteínas totales	53.96 \pm 16.20
Lípidos totales	51.05 \pm 17.43

Gráfica 1. Relación entre IMC y Genotipificación



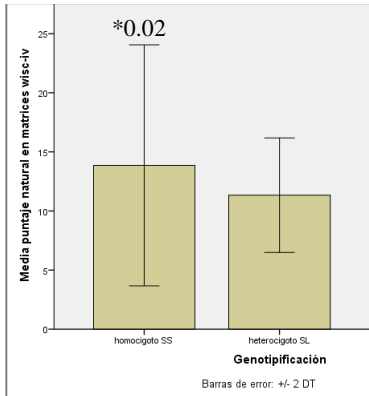
Gráfica 2. Relación entre horas de sueño y Genotipificación



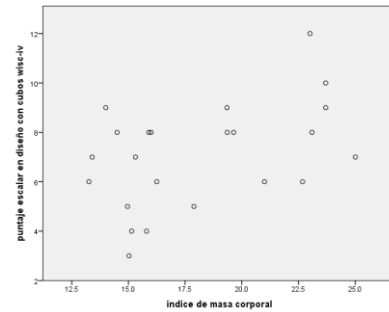
Al agrupar en base a la genotipificación se encontró una diferencia significativa ($p=0.026$) en relación al IMC siendo mayor para el homocigoto SS, como se puede observar en la gráfica 1. De igual forma hubo una diferencia significativa ($p=0.05$) en cuanto a la horas de sueño igualmente clasificando por genotipificación, teniendo así más tiempo de sueño el heterocigoto SL. Véase Gráfica 2.



Gráfica 3. Relación entre puntaje natural en matrices y Genotipificación



Gráfica 4. Correlación entre IMC y puntaje escalar en diseño con cubos (r= 0.453, p< 0.05)



En la gráfica 3 podemos observar una diferencia ($p=0.02$) entre la genotipificación y el puntaje adquirido en una de las subpruebas de WISC-IV, en este caso siendo mayor el puntaje para el grupo que presentaba el homocigoto SS.

Tabla 2. Agrupación en base a puntaje Z

Agrupación por puntaje Z							
	Bajo peso		Peso adecuado		Alto peso		Anova P
	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	
Puntaje natural en diseño con cubos Wisc-iv	15.50	10.247	13.80	8.804	24.00	7.858	.050a
Puntaje natural en retención de dígitos Wisc-iv	10.25	2.062	9.80	1.317	12.44	1.667	.005b
Puntaje escalar en retención de dígitos Wisc-iv	7.75	1.258	6.30	.823	7.78	1.716	.048
Puntaje escalar en matrices Wisc-iv	9.50	1.915	6.10	1.853	6.67	2.236	.031a
Presión arterial diastólica	72.500	9.5743	54.500	5.9861	64.444	5.2705	.000c
Presión arterial sistólica	100.000	14.1421	76.000	10.7497	89.444	15.5009	.014a
Pliegue cutáneo tricípital	15.250	3.0957	9.450	2.7126	14.222	2.1082	.000c
Pliegue cutáneo bicipital	10.250	2.0616	6.200	1.6865	9.889	2.2048	.001c
Circunferencia medio de brazo	21.875	3.4769	20.690	2.6493	25.556	1.9888	.002b

POST- HOC TUCKEY P < 0.05

A) GRUPO BAJO PESO VS GRUPO PESO ADECUADO

B) GRUPO ADECUADO VS GRUPO PESO ALTO

C) GRUPO PESO ADECUADO VS GRUPO PESO BAJO Y PESO ALTO

Posteriormente al agrupar por IMC en valores de Z, los niños con un IMC bajo mostraron mayores niveles de presión arterial sistólica ($p<0.001$), diastólica ($p=0.014$), pliegues cutáneos ($p<0.002$) y circunferencia media de brazo ($p=0.002$).

4. CONCLUSIONES

Los escolares con bajo peso mostraron mayores niveles de masa corporal y presión arterial, por otro lado no se encontraron relaciones entre el estado nutricional y consumo de macronutrientes, por lo que consideramos que es necesario un aumento de muestra para la obtención de resultados más contundentes.



BIBLIOGRAFÍA

1. Best C, Neufingerl N, Del Rosso JM, Transler C, van den Briel T, Osendarp S Can multi-micronutrient food fortification improve the micronutrient status, growth, health, and cognition of schoolchildren? A systematic review. *Nutr Rev.* 2011;69 (4):186-204
2. Poskitt EME, Morgan B. Infancy, childhood and adolescence. In: Geissler C, Powers H, eds. *Human Nutrition*, 11th ed. New York, NY: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:257–298.
3. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi MK, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:8174–8179.
4. Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci.* 2004;24:8223–8231.
5. Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. *Trends Neurosci.* 2006;29:148–159.
6. Schurch B. Malnutrition and behavioural development: the nutrition variable. *J Nutr.* 1995; 125(Suppl):S2255–S2262.
7. Levitsky DA, Strupp BJ. Malnutrition and the brain: changing concepts, changing concerns. *J Nutr.* 1995; 125(Suppl): S2212–S2220.
8. De Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H. Iodine Status Worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency. Geneva: World Health Organization; 2004
9. Grantham-McGregor S, Baker-Henningham H. Review of the evidence linking protein and energy to mental development. *Public Health Nutr* 8(7A)2005:1191–1201
10. Ramakrishnan U, Huffman SL. Multiple micronutrient malnutrition: what can be done? In: Semba RD, Bloem MW, eds. *Nutrition and Health in Developing Countries*, 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press, Inc; 2008:365–391.
11. De Onis M. Child growth and development. *Nutrition & Health in Developing Countries*, 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2008:71–91.
12. Rueda, M. R., Posner, M. I., & Rothbart, M. K. Attentional control and self-regulation. In R. F. Baumeister & K. D. Vohs (Eds.), *Handbook of self-regulation: Research, theory and application* 2004, 283–300. New York: Guilford.
13. Posner, M. I., & Fan, J. Attention as an organ system. In J. R. Pomerantz (Ed.) *Topics in integrative neuroscience* 2005, 31–61. New York: Cambridge University Press.
14. Arai M. Increased plasma arginine vasopressin levels in dopamine agonist-treated Parkinson's disease patients. *Neuro Endocrinol Lett*, 2011; 32(1): 39–43
15. Huang S, Wang H, Xu Y et al: The protective action of topiramate on dopaminergic neurons. *Med Sci Monit*, 2010; 16(9): BR307–12
16. Huang Y, Qiu AW, Peng YP et al. Roles of dopamine receptor subtypes in mediating modulation of T lymphocyte function. *Neuro Endocrinol Lett*, 2010; 31(6): 782–91
17. Ugrumov MV, Saifetyarova JY, Lavrentieva AV, Saprionova AY: Developing brain as an endocrine organ: Secretion of dopamine. *Mol Cell Endocrinol*, 2011; [Epub ahead of print]
18. ESCH T, Stefano GB: The neurobiology of stress management. *Neuro Endocrinol Lett*, 2010; 31(1): 19–39
19. Van Tol HH, Wu CM, Guan HC et al: Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*, 1992; 358(6382): 149–52
20. Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK, et al. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002, 99(1):309-314
21. Deth, R. C., Kuznetsova, A., & Waly, M. Attention related signalling activities of the D4 dopamine receptor. In M. I. Posner (Ed.), *Cognitive neuroscience of attention* 2004. (pp. 269–282). New York: Guilford
22. Guilford Fagundo AB, de la Torre R, Jiménez-Murcia S, Agüera Z, Granero R, Tárrega S et al. Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: from anorexia nervosa to obesity. *PLoS One* 2012; 7: e43382.
23. Small A, Madero J, Teagno L. Intellect, perceptual characteristics and weight gain in anorexia nervosa. *J Clin Psychol* 1983; 39: 780.
24. Gillberg IC, Billstedt E, Wentz E, Anckarsäter H, Råstam M, Gillberg C. Attention, executive functions,



- and mentalizing in anorexia nervosa eighteen years after onset of eating disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010; 32: 358-65.
25. Kingston K, Sz mukler G, Andrewes D. Tress, B. Desmond, P. Neuropsychological and structural brain changes in anorexia nervosa before and after refeeding. *Psychol Med* 1996; 26: 15- 28.
 26. Ramakrishnan U, Huffman SL. Multiple micronutrient malnutrition: what can be done? In: Semba RD, Bloem MW, eds. *Nutrition and Health in Developing Countries*, 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press, Inc; 2008:365–391.
 27. De Onis M. Child growth and development. *Nutrition & Health in Developing Countries*, 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press Inc; 2008:71–91.
 28. Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe G, Martorell R. Multimicronutrient interventions but not vitamin A or iron interventions alone improve child growth: results of 3 meta-analyses. *J Nutr.* 2004; 134:2592–2602.
 29. Ramakrishnan U, Nguyen P, Martorell R. Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89:191–203.
 30. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr.* 2005; 8:117–132.
 31. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr.* 2001; 131(Suppl):S649–S666.
 32. Zimmermann MB, Connolly K, Bozo M, Bridson J, Rohner F, Grimci L. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: a randomized, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:108–114.
 33. Van den Briel T, West CE, Bleichrodt N, van de Vijver FJ, Ategbo EA, Hautvast JG. Improved iodine status is associated with improved mental performance of schoolchildren in Benin. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:1179–1185.
 34. Osendarp SJ, Baghurst KI, Bryan J, Calvaresi E, Hughes D, Hussaini M et al. Effect of a 12-mo micronutrient intervention on learning and memory in wellnourished and marginally nourished school-aged children: 2 parallel, randomized, placebo-controlled studies in Australia and Indonesia. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:1082–1093.
 35. Manger MS, McKenzie JE, Winichagoon P, Gray A, Chavasit V, Pongcharoen T. et al. A micronutrient-fortified seasoning powder reduces morbidity and improves short-term cognitive function, but has no effect on anthropometric measures in primary school children in northeast Thailand: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:1715–1722.