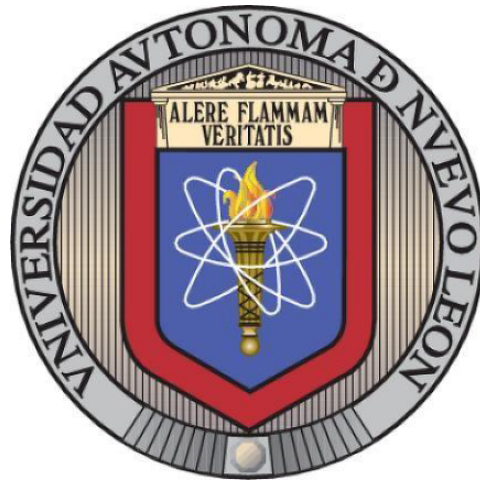


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**



T E S I S

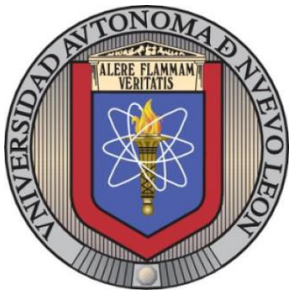
**EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACIÓN DE LOS
POLIMORFISMOS PRO12ALA DEL GEN *PPAR* γ , C1167T, -20 C/T Y -262 C/T
DEL GEN *CAT* Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES
POSTMENOPÁUSICAS**

POR

LIC. NUT. ESTHER ELOÍSA RAMÍREZ VILLARREAL

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

NOVIEMBRE, 2017



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN**



**EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACIÓN DE LOS
POLIMORFISMOS PRO12ALA DEL GEN *PPAR* γ , C1167T, -20 C/T Y -262 C/T
DEL GEN *CAT* Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES
POSTMENOPÁUSICAS**

POR

LIC. NUT. ESTHER ELOÍSA RAMÍREZ VILLARREAL

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

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

NOVIEMBRE, 2017

Dr. en C. S. ESTEBAN GILBERTO RAMOS PEÑA
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN DE LA U. A. N. L
PRESENTE:

Nos permitimos comunicar a usted que hemos concluido la dirección y co-dirección de la tesis titulada: **"EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS PRO12ALA DEL GEN PPAR γ , C1167T, -20 C/T Y -262 C/T DEL GEN CAT Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS"** presentada por la LN ESTHER ELOÍSA RAMÍREZ VILLARREAL con la finalidad de obtener su grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

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

Atentamente
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N. L., a 16 de octubre de 2017


Dr. Zacarías Jiménez Salas
Director de Tesis



Dr. Rafael Velázquez Cruz
Co-director de Tesis

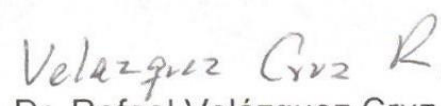
Dr. en C. S. ESTEBAN GILBERTO RAMOS PEÑA
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN DE LA U. A. N. L
PRESENTE:

Estimado Dr. Ramos Peña, por este conducto le comunicamos que se han atendido las recomendaciones realizadas por los revisores de la tesis titulada: "EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS PRO12ALA DEL GEN PPAR γ , C1167T, -20 C/T Y -262 C/T DEL GEN CAT Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS" presentada por la LN ESTHER ELOÍSA RAMÍREZ VILLARREAL con la finalidad de obtener su grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

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

Atentamente
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N. L., a 16 de octubre de 2017


Dr. Zacarías Jiménez Salas
Director de Tesis


Dr. Rafael Velázquez Cruz
Co-director de Tesis

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El Comité de Evaluación de Tesis **APROBÓ** la tesis titulada “**EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS PRO12ALA DEL GEN *PPAR* γ , C1167T, -20 C/T Y -262 C/T DEL GEN *CAT* Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS**” presentada por la LN. Esther Eloísa Ramírez Villarreal con la finalidad de obtener el Grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Monterrey Nuevo León, 16 de octubre de 2017

Dr. Erik Ramírez López
PRESIDENTE

Dr. Zacarías Jiménez Salas
SECRETARIO

Dr. Rafael Velázquez Cruz
VOCAL

El trabajo realizado en esta tesis contó parcialmente con financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología: INFR-2016-01-270405, y del INMEGEN proyecto: 266-17/2016/I.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios el haberme permitido vivir esta etapa importante de mi carrera profesional. Haberme brindado paciencia y perseverancia ante los obstáculos presentados a lo largo de estos dos años y gracias por poner en mi camino a personas extraordinarias que día con día contribuyeron mi formación.

A la Universidad Autónoma de Nuevo León, a la Facultad de Salud Pública y Nutrición, y al comité de la Maestría en Ciencias en Nutrición por la oportunidad y apoyo brindado para realizar este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca proporcionada, sin la cual no hubiera sido posible realizar mis estudios.

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Zacarías Jiménez Salas, director de esta tesis, por la comprensión, paciencia y disposición al orientarme durante este trayecto. Por ser para mí un modelo de trabajo y estudio a seguir. Al Dr. Rafael Velázquez Cruz, codirector de tesis, por recibirme y darme la oportunidad de trabajar y formar parte de su laboratorio, por guiarme con paciencia y disponibilidad en todo momento.

De manera especial quiero agradecer al Dr. Eduardo Campos Góngora, porque desde la licenciatura fue figura de admiración y apoyo para mí, y me complace forme parte una vez más de este logro académico. Agradezco también al Dr. Erik, por su apoyo hasta el final de esta tesis y por la amistad brindada.

Quiero agradecer a Celeste Alejandrina Alcaraz Reza, quien hizo mucho más divertido y fácil el trayecto, porque juntas logramos ver siempre el lado positivo de las cosas. Y a las personas con quienes agradezco a Dios haber coincidido: Angélica, Clara, Gaby, Israel, Laura, María, Maricela y Marvin, no solo por compartir su conocimiento, sino por establecer juntos una amistad.

Al resto de mis profesores y compañeros de la Maestría en Ciencias en Nutrición, por enriquecer la construcción de conocimiento con rigor científico.

Y mi eterno e infinito agradecimiento a las personas más importantes de mi vida: mi familia, por brindarme todo su amor, paciencia y comprensión.

DEDICATORIA

A mi familia:

Mis padres Salvador y Lupita, por ser mí ejemplo a seguir, gracias por su presencia cada día y por darme su amor y apoyo incondicional. Por inculcar en mí valores de humildad, responsabilidad, respeto y empatía y por orillarme siempre a la superación.

Mi hermana Diana por siempre estar a mi lado.

Y a Alejandro Meijer por ser la parte más importante de mi vida, por apoyarme y motivarme siempre a realizar mis metas y por compartir mis sueños.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 Definición del problema.....	5
2. ANTECEDENTES.....	7
2.1 Composición corporal.....	7
2.1.1 Tejido adiposo.....	8
2.1.2 Obesidad.....	10
2.1.3 Estrés oxidativo.....	11
2.2 Especies reactivas de oxígeno (ROS).....	12
2.3 Mecanismos de defensa antioxidante.....	14
2.3.1 Exógeno.....	14
2.3.1 Endógeno.....	17
2.3.1.1 Catalasa.....	17
2.3.1.2 Polimorfismo -20 C/T del gen <i>CAT</i>	18
2.3.1.3 Polimorfismo -262 C/T del gen <i>CAT</i>	19
2.3.1.4 Polimorfismo C1167T del gen <i>CAT</i>	19
2.3.1.5 <i>PPAR</i> γ como factor de transcripción de <i>CAT</i>	20
3. JUSTIFICACIÓN.....	23
4. HIPÓTESIS.....	25
5. OBJETIVOS.....	25
5.1 Objetivo general.....	25
5.2 Objetivos específicos.....	25
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
6.1 Métodos.....	27
6.1.1 Diseño del estudio.....	27
6.1.2 Estrategia general.....	28
6.1.3 Obtención de la información.....	30
6.1.4 Determinación de la composición corporal.....	30

6.1.4.1	Mediciones antropométricas	30
6.1.4.2	Mediciones por absorciometría dual de rayos X (DXA)	31
6.1.5	Cuantificación del consumo de antioxidantes	32
6.1.6	Determinaciones genéticas.....	33
6.1.6.1	Extracción de sangre.....	33
6.1.6.2	Extracción de ADN genómico.....	33
6.1.6.3	Cuantificación de ADN	35
6.1.6.4	Genotipificación de SNPs en genes candidatos.....	35
6.1.6.5	Técnica de PCR en tiempo real.....	36
6.1.6	Análisis estadístico	40
7.	RESULTADOS	42
7.1	Características generales de la población	42
7.2	Determinación del consumo de antioxidantes	44
7.3	Determinación de las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de los genes de <i>PPARγ</i> y <i>CAT</i>	45
7.4	Análisis de la asociación de los polimorfismos de los genes <i>PPARγ</i> y <i>CAT</i> con la composición corporal	49
7.5	Análisis del efecto del consumo de antioxidantes en la asociación de los polimorfismos de los genes <i>PPARγ</i> y <i>CAT</i> con la composición corporal.	54
8.	DISCUSIÓN.....	71
9.	CONCLUSIONES	90
10.	LITERATURA CITADA	91
11.	ANEXOS.....	105
ANEXO A.	Carta de Consentimiento Informado	105
ANEXO B.	Cuestionario de frecuencia alimentaria semi-cuantitativa	107

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
I.	Principales especies reactivas de oxígeno.....	13
II.	SNPs analizados en este estudio... ..	36
III.	Sondas TaqMan® para SNPs de los genes <i>PPARγ</i> y <i>CAT</i>	38
IV.	Material y equipo requerido para la preparación de las muestras de ADN para PCR-TR.....	39
V.	Componentes de la reacción de PCR-TR.....	39
VI.	Condiciones del Termociclador de la PCR en tiempo real... ..	40
VII.	Características generales de la población estudiada	43
VIII.	Consumo de antioxidantes por día de la población estudiada... ..	44
IX.	Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos del gen <i>PPARγ</i> y <i>CAT</i> de la población estudiada.....	48
X.	Asociación del polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) del gen <i>PPARγ</i> con variables de composición corporal en mujeres postmenopáusicas mexicana	50
XI.	Asociación del polimorfismo -20 C/T (rs1049982) del gen <i>CAT</i> con variables de composición corporal en mujeres postmenopáusicas mexicanas	51
XII.	Asociación del polimorfismo -262 C/T (rs1001179) del gen <i>CAT</i> con variables de composición corporal en mujeres postmenopáusicas mexicanas	52
XIII.	Asociación del polimorfismo C1167T (rs769217) del gen <i>CAT</i> con variables de composición corporal en mujeres postmenopáusicas mexicanas	53
XIV.	Asociación de polimorfismos de los genes <i>PPARγ</i> y <i>CAT</i> con variables de composición corporal y el consumo de vitamina A (UI) en mujeres postmenopáusicas mexicanas... ..	62
XV.	Asociación de polimorfismos de los genes <i>PPARγ</i> y <i>CAT</i> con variables de composición corporal y el consumo de vitamina A (RAE) en mujeres postmenopáusicas mexicanas.....	63
XVI.	Asociación de polimorfismos de los genes <i>PPARγ</i> y <i>CAT</i> con variables de composición corporal y el consumo de caroteno en mujeres postmenopáusicas mexicanas... ..	64
XVII.	Asociación de polimorfismos del gen <i>CAT</i> con variables de composición corporal y el consumo de retinol en mujeres postmenopáusicas mexicanas.....	65

XVIII.	Asociación de polimorfismos de los genes <i>PPARγ</i> y <i>CAT</i> con variables de composición corporal y el consumo de betacaroteno en mujeres postmenopáusicas mexicanas... ..	66
XIX.	Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ</i> , con variables de composición corporal y el consumo de vitamina C en mujeres postmenopáusicas mexicanas... ..	67
XX.	Asociación de polimorfismos del gen <i>CAT</i> , con variables de composición corporal y el consumo de vitamina C en mujeres postmenopáusicas mexicanas... ..	68
XXI.	Asociación de polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARγ</i> , con variables de composición corporal y el consumo de vitamina E en mujeres postmenopáusicas mexicanas... ..	69
XXII.	Asociación de polimorfismos del gen <i>CAT</i> , con variables de composición corporal y el consumo de vitamina E en mujeres postmenopáusicas mexicanas... ..	70
XXIII.	Características generales y de composición corporal en distintas poblaciones	73
XXIV.	Ingesta dietética de vitaminas antioxidantes en distintas poblaciones... ..	76
XXV.	Frecuencias alélicas de los polimorfismos de <i>PPARγ</i> y <i>CAT</i> en diferentes poblaciones (%)	81

LISTA DE FIGURAS

Figuras	Página
1. Producción de ROS en tejido adiposo.....	9
2. Mecanismo de defensa antioxidante encargado de regular los niveles de ROS.....	16
3. Mecanismos de defensa antioxidante endógena.....	17
4. Localización genómica de <i>CAT</i> y sus polimorfismos... ..	18
5. Localización cromosómica del gen <i>PPAR</i> γ -20	
6. Participación de <i>PPAR</i> γ como mecanismo de defensa antioxidante	21
7. Estrategia general de trabajo... ..	29
8. Gráfica de discriminación alélica del polimorfismo Pro12Ala de <i>PPAR</i> γ	46
9. Discriminación alélica de los polimorfismos de <i>CAT</i>	47
10. Distribución de la frecuencia alélica del SNP rs1801282 (Pro12Ala) de <i>PPAR</i> γ -77	
11. Distribución de la frecuencia alélica del SNP rs1049982 (-20 C/T) de <i>CAT</i>	78
12. Distribución de la frecuencia alélica del SNP rs1001179 (-262 C/T) de <i>CAT</i>	79
13. Distribución de la frecuencia alélica del SNP rs769217 (C1167T) de <i>CAT</i>	80

LISTA DE SÍMBOLOS/ABREVIATURAS

Nomenclatura	Significado
μL	Microlitros
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
CAT	Catalasa
CINSP	Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DXA	Absorciometría Dual de Rayos X (por sus siglas en inglés <i>Dual energy X Absorciometry</i>)
GPX	Glutación peróxidasa
HTA	Hipertensión arterial
HWE	Equilibrio de Hardy Weinberg
IMC	Índice de Masa Corporal
INMEGEN	Instituto Nacional de Medicina Genómica
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
LDL	Lipoproteína de baja densidad (por sus siglas en inglés <i>Low Density Lipoprotein</i>)
MAF	Alelo de menor frecuencia (por sus siglas en <i>Minor Allele Frequency</i>).
min	Minutos

mL	Mililitros
mM	Milimolar
N. L.	Nuevo León
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORF	Marco abierto de lectura (del inglés <i>Open Reading Frame</i>)
OS	Estrés oxidativo (por sus siglas en inglés <i>Oxidative Stress</i>)
PCR-TR	Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (por sus siglas en inglés <i>Polymerase Chain Reaction</i>).
PPAR γ	Receptor activado de proliferadores peroxisomales gamma
PUFAS	Ácidos grasos poliinsaturados (por sus siglas en inglés <i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>)
ROS	Especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en inglés <i>Reactive Oxygen Species</i>)
SNP	Polimorfismos de un solo nucleótido (por sus siglas en inglés <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
SOD	Superóxido dismutasa
SPSS	Paquete estadístico para las ciencias sociales (por sus siglas en inglés <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>)
UTR	Región no traducida (del inglés <i>Untranslated Region</i>)

RESUMEN

Introducción: la obesidad se define como una acumulación anormal y excesiva de tejido adiposo; el exceso de grasa propicia la producción de especies reactivas de oxígeno, que interactúan con mecanismos antioxidantes, modulando el estrés oxidativo (OS). Enzimas antioxidantes (CAT, SOD, GPX), en conjunto con la ingesta de antioxidantes, pueden reducir el daño causado por OS. Polimorfismos de *CAT* (rs769217, rs1049982 y rs1001179) se asocian con alteración en la actividad antioxidante. Se ha descrito la participación del rs1801282 del gen *PPAR γ* en la transcripción de *CAT* y asociación con enfermedades crónico-degenerativas. **Objetivo:** analizar si el consumo de antioxidantes modifica la asociación entre polimorfismos de *PPAR γ* y *CAT* y variables de composición corporal en mujeres postmenopáusicas. **Materiales y métodos:** se partió de una base de datos que agrupa a 202 mujeres postmenopáusicas aparentemente sanas de N. L. que participaron y firmaron un consentimiento informado. Se determinó la composición corporal mediante DXA (masa magra, masa grasa, porcentaje de grasa, grasa androide, etc.). El consumo de antioxidantes se determinó mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria y el software FoodProcessor. La genotipificación se realizó mediante PCR-TR. El análisis estadístico incluyó χ^2 para determinar HWE y regresión lineal simple (por los modelos de herencia) utilizando SPSS v22.0. **Resultados y discusión:** la edad promedio de las participantes fue de 57 años. Las frecuencias genotípicas de los polimorfismos Pro12Ala de *PPAR γ* , -20 C/T, -262 C/T y C1167T del gen *CAT*, cumplieron con el equilibrio de HWE ($p= 0.588, 0.245, 0.330$ y 0.610 , respectivamente). Los resultados obtenidos, demostraron que el consumo de antioxidantes modifica la asociación entre los polimorfismos estudiados y las variables de composición corporal. Las asociaciones entre los polimorfismos de *CAT* y *PPAR γ* con la composición corporal resultan similares a lo reportado en otras poblaciones, siendo evidente la relación con la presencia de tejido adiposo y co-morbilidades. **Conclusiones:** estos resultados demuestran la asociación entre los polimorfismos de *PPAR γ* y *CAT* con la composición corporal en mujeres postmenopáusicas y la influencia del consumo de antioxidantes; permitiendo explorar nuevos campos de intervención dietética ante la predisposición de polimorfismos genéticos.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is defined as an abnormal and excessive accumulation of adipose tissue; the excess of fat stimulate the production of reactive oxygen species, which interact with antioxidant mechanisms, modulating oxidative stress (OS) Antioxidant enzymes (CAT, SOD, GPX), in addition to the intake of antioxidants, can reduce the damage caused by OS. *CAT* polymorphisms (rs769217, rs1049982 and rs1001179) are associated with impaired antioxidant activity. The rs1801282 of *PPAR γ* gene has been described to have a role in *CAT* transcription and been associated with chronic-degenerative diseases.

Objective: the purpose of this research was to analyze whether the consumption of antioxidants modifies the association between *PPAR γ* and *CAT* polymorphisms and body composition variables in postmenopausal women. **Methods:** a cross-sectional study involved 202 apparently healthy postmenopausal women from N. L. All participants were informed about the study and signed a written informed consent statement. Body composition was determined using DXA (lean mass, fat mass, fat android percentage, fat gynoid percentage, etc.). Consumption of antioxidants was determined using a semi-quantitative food frequency questionnaire and FoodProcessor software. Genetic analysis was performed using PCR-TR and Taqman probes. Statistical analysis included Chi² to determine the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) and simple linear regression (by the inheritance models). Analyses were performed using the SPSS version 22.0. **Results and discussion:** the mean age of participants was 57 years. Genotypic distributions for polymorphisms Pro12Ala of *PPAR γ* , -20 C/T, -262 C/T and C1167T of *CAT* gene, fit predictions for Hardy-Weinberg equilibrium ($p=$ 0.588, 0.245, 0.330 and 0.610, respectively). Statistically significant associations confirm that the consumption of antioxidants modifies the association between the polymorphisms studied and the variables of body composition. The associations between *PPAR γ* and *CAT* polymorphisms with body composition are similar to those reported in other populations, making evident a relationship between adipose tissue and co-morbidities. **Conclusions:** these results demonstrate the association between *PPAR γ* and *CAT* polymorphisms with body composition in postmenopausal women and the influence of antioxidant consumption; allowing the exploration of new fields of dietary intervention before the predisposition of genetic polymorphisms.

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es uno de los problemas más importantes de salud pública a nivel mundial, evidenciado por la incidencia y el efecto negativo que ejerce sobre la calidad de vida de las personas que presentan esta condición (Fernández-Travieso, 2016).

Es importante destacar que el crecimiento acelerado en las tasas de sobrepeso y la obesidad a nivel mundial ha llegado a tal magnitud que incluso ha desplazado a otros problemas tradicionales como la desnutrición y enfermedades infecciosas. Se calcula que en el mundo hay más de 300 millones de adultos con obesidad y 750 millones con sobrepeso. Mientras que en México de acuerdo con los resultados obtenidos en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) en el 2012 la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad alcanzó el 73% en mujeres, siendo la presencia de obesidad más frecuente en aquellas mujeres de entre 50 a 59 años (Gutiérrez, et al., 2012).

La obesidad se asocia con un mayor riesgo de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, hipertensión, distintos tipos de cáncer e infarto al miocardio, lo que representa un costo de atención médica elevado (Huang & Hu, 2015). También se ha encontrado que el exceso de tejido adiposo, especialmente el que se localiza en la región visceral, no solo actúa como almacenamiento de energía, sino que también libera moléculas bioactivas llamadas adipocinas, las cuales estimulan la producción de especies reactivas de oxígeno que en exceso generan estrés oxidativo, el cual contribuye al riesgo de padecer comorbilidades antes mencionadas (Marseglia, Manti, D'Angelo, Nicotera, Parisi, & Di Rosa, et al., 2014).

La etiología de la obesidad es multifactorial e involucra interacciones complejas entre el estilo de vida, la dieta y la genética. Con el paso del tiempo y el avance tecnológico se han logrado detectar variantes genéticas asociadas a la obesidad y enfermedades relacionadas (Qi, 2014). Aunado a esto, existe evidencia de la interacción entre dieta y distintos polimorfismos genéticos en torno a la obesidad,

lo cual permite un acercamiento a descubrir nuevas oportunidades en el tratamiento de esta condición.

En la presente investigación se analizó en primera instancia la asociación de polimorfismos de *CAT* y *PPAR γ* con composición corporal, en mujeres postmenopáusicas, con la finalidad de conocer el comportamiento de estas variantes genéticas en nuestra población. Además, se demostró la influencia del consumo de antioxidantes sobre dicha asociación, esperando en un futuro pueda utilizarse para tomar medidas preventivas, diagnósticas y/o terapéuticas en nuestra población.

1.1 Definición del problema

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como la acumulación anormal y excesiva de grasa en el cuerpo. Su prevalencia ha ido en aumento en los últimos años, tanto a nivel mundial como nacional (OMS, 2015).

La OMS estima que existen más de 600 millones de personas en el mundo que padecen sobrepeso y obesidad. La presencia de obesidad incrementa los riesgos de mortalidad y la prevalencia de enfermedades crónico degenerativas como las enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, aterosclerosis, y diferentes tipos de cáncer (OMS, 2015).

Esto supone un mayor costo monetario al sector salud. Ya que estimaciones del Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria reportaron que el gasto para tratamiento de enfermedades derivadas de la obesidad (como diabetes mellitus, hipertensión entre otras enfermedades crónico degenerativas) aumentará a \$150 mil 860 millones de pesos en el próximo año 2017 (Instituto Mexicano para la Competitividad [IMCO], 2015).

Investigaciones sugieren que hay diversos factores involucrados en la aparición de la obesidad; fundamentalmente refieren que la obesidad resulta de un consumo excesivo de energía comparado con el gasto energético necesario, sedentarismo, malos hábitos alimenticios y los factores genéticos relacionados (Godinez, Marmolejo, Márquez, Siordia & Baeza, 2002; Gómez-Cabello et al., 2012; Kaufer, Tavano y Ávila, 2001).

El tejido adiposo blanco, es el responsable del almacenamiento de grasa y es productor de sustancias bioactivas llamadas adipoquinas. Algunas de estas adipoquinas, como la Interleucina 6 (IL-6), poseen función inflamatoria e inducen la producción de especies reactivas de oxígeno o ROS (por sus siglas en inglés *Reactive Oxygen Species*), generando estrés oxidativo OS (del inglés: *oxidative stress*) (Fernández-Sánchez et al., 2011).

El OS es definido como un desequilibrio entre la producción de ROS, y la capacidad de eliminarlos mediante la respuesta de mecanismos antioxidantes (Curti, Jacob, Borges, Rogero & Ferreira, 2011). De manera exógena, se encuentran diversos polifenoles y fitoquímicos que actúan como antioxidantes tales como el β -caroteno y licopeno, también las vitaminas A, E y C contribuyen a contrarrestar estos agentes oxidantes. De manera endógena en la línea de defensa se encuentran las enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPX) y la catalasa (CAT) (Sfar, Boussoffara, Sfar, & Kerkeni, 2013).

La catalasa, es una enzima que funciona como antioxidante endógeno, que protege a la célula contra el daño ocasionado por ROS, catalizando la transformación del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en agua (H_2O) y oxígeno (O_2) para prevenir el daño celular (Nojima et al., 2015).

La presencia de diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen *CAT*, originan una enzima catalasa con una menor actividad, lo que conlleva a tener un aumento de ROS y por lo tanto un estado de OS que puede estar relacionado a distintas enfermedades (Franko, Dolzan, Arneric & Dodic-Fikfak, 2008; Ghattas & Abo-Elmatty, 2012).

El polimorfismo Pro12Ala del gen que codifica para el receptor activado de proliferadores peroxisomales gamma (*PPAR γ*) presenta una reducción de su actividad transcripcional como resultado del intercambio del aminoácido prolina a alanina. Este polimorfismo ha sido relacionado con diferentes componentes del síndrome metabólico, riesgo a diabetes mellitus y la regulación de genes, como es el caso del gen de la enzima antioxidante de nuestro interés, *CAT* (Esterbauer, Oberkofler, Krempler, & Patsch, 1999; Zarebska et al., 2014).

En resumen, investigaciones previas han asociado los polimorfismos de *CAT* y *PPAR γ* con obesidad o patologías relacionadas con la composición corporal, sin embargo, se desconoce si esta relación ocurre en la población mexicana y si se modifica ante el consumo de antioxidantes.

2. ANTECEDENTES

2.1 Composición corporal

La composición corporal se define como la suma de los diferentes componentes y tejidos que conforman el cuerpo humano, estos son el agua, la grasa corporal, el músculo y la masa ósea (Lorente Ramos et al., 2012). El análisis de la composición corporal se conforma de la integración de las respuestas del cuerpo a factores externos e internos, en los niveles de la fisiología celular, molecular y del metabolismo (Andreoli, Garaci, Cafarelli, & Guglielmi, 2016). A pesar de que el cuerpo humano es usualmente considerado como un ente relativamente constante y estable, múltiples investigaciones han demostrado que éste siempre se encuentra en un estado dinámico, con modificaciones que ocurren en respuesta a factores diversos tales como estímulos externos, entre los cuales se encuentran los alimentos, el clima y el estrés, así como a estímulos internos incluyendo cambios hormonales y metabólicos además de varias enfermedades (Mazzoccoli, 2016).

La técnica absorciometría dual de rayos X (DXA, por sus siglas en inglés *dual-energy X-ray absorptiometry*) permite la cuantificación de los diferentes compartimentos, dividiendo la masa grasa por regiones, permitiendo así la evaluación precisa de la distribución de grasa (Lorente Ramos et al., 2012); las regiones que incluye son la estimación de la masa de tejido blando magro, la masa sin grasa (masa libre de grasa), la masa grasa y el contenido mineral óseo. La definición para el término “*distribución de grasa*” hace referencia a la cantidad relativa de grasa en los compartimentos principales en donde se almacena tejido adiposo y grasa en el cuerpo. Jean Vague en 1956 clasificó la distribución de grasa, como obesidad de tipo androide o ginoide, si la distribución de grasa predomina en la región central del cuerpo, particularmente en el abdomen, será androide, y si se encuentra en mayor parte en caderas y extremidades inferiores se le denomina ginoide. La distribución de grasa tipo androide ha sido asociada con el desarrollo de enfermedades crónico degenerativas, tales como diabetes

mellitus, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, entre otras (Mar, Rodríguez, & Jesús, 2002).

De manera que no solo influye la cantidad de grasa como condición para la aparición de enfermedades crónicas degenerativas, sino que también depende la distribución de la misma.

2.1.1 Tejido adiposo

El tejido adiposo se distribuye en los compartimentos subcutáneo y visceral. Las proporciones del tejido adiposo no son constantes en estos compartimentos. La distribución del tejido adiposo se ve influenciado por el control hormonal y aspectos genéticos, además de las propiedades metabólicas del tejido graso que varían en las distintas localizaciones anatómicas (Alemán-Mateo, Esparza-Romero, & Valencia, 1999).

El tejido adiposo puede dividirse en dos tipos: el marrón y el blanco. El tejido marrón, es aquel cuyos adipocitos presentan abundantes mitocondrias, encargadas de expresar alto contenido de proteínas desacopladoras 1 (UCP-1), las cuales son responsables de la actividad de termogénesis en este tejido. Por otra parte el tejido blanco, presenta un menor contenido de mitocondrias y es el responsable del almacenamiento de grasa. Entre las características de tejido adiposo blanco, destaca la presencia de diferentes tipos de células tales como los fibroblastos, preadipocitos, adipocitos maduros y macrófagos, por lo que se asume que es un tejido heterogéneo de acuerdo con su ubicación visceral o subcutánea (Fernández-Sánchez et al., 2011; Nadal-Casellas, Proenza, Gianotti, Llado, 2011; Warolin et al., 2014).

Algunos estudios realizados en modelos animales que desarrollan obesidad, han demostrado la existencia de una mayor cantidad de depósitos de tejido adiposo blanco que presenta hiperplasia e hipertrofia de sus adipocitos, condiciones que presentan una menor densidad de receptores de insulina y una mayor del receptor beta-3 adrenérgico, lo cual facilita la diapédesis de monocitos a estroma

adiposo visceral e inicia un ciclo proinflamatorio entre los adipocitos y monocitos (Fernández-Sánchez et al., 2011).

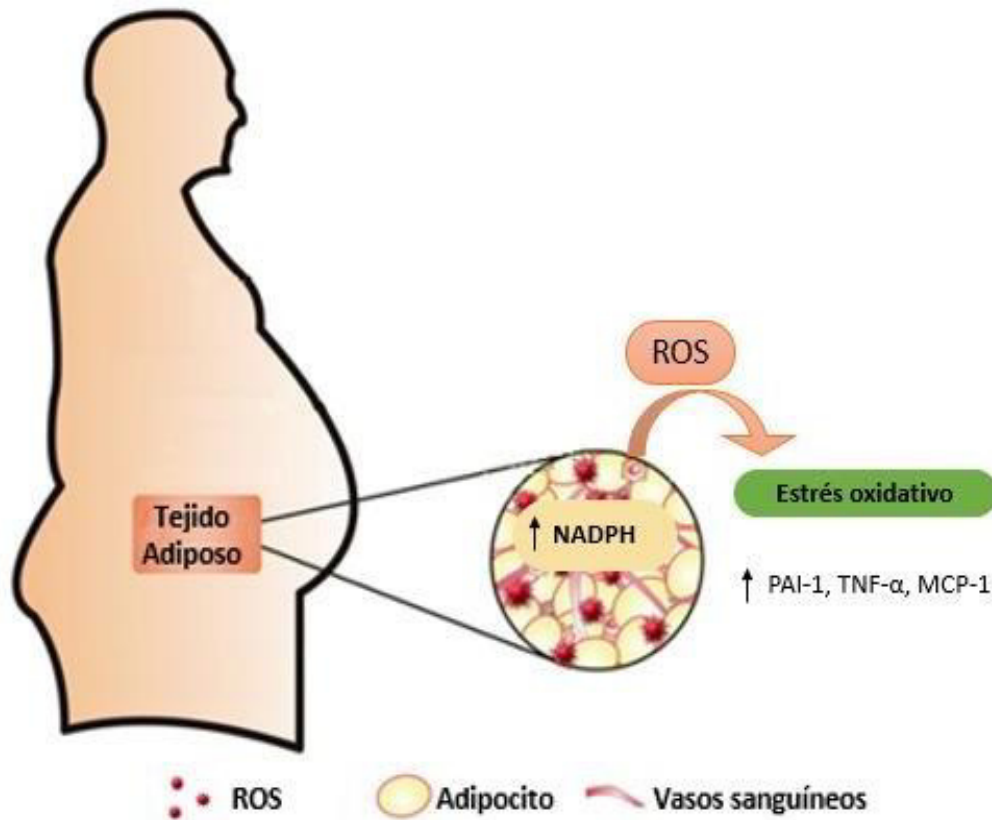


Figura 1. Producción de ROS en tejido adiposo. Las adipoquinas (PAI-1, TNF- α , MCP-1) se producen en el tejido adiposo blanco, y son estas sustancias bioactivas las que inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). La acumulación del tejido adiposo, incrementa la producción de ROS (Fernández-Sánchez et al., 2011)

El tejido adiposo no solo es un almacén de triglicéridos; algunos estudios han demostrado el papel del tejido adiposo blanco como productor de ciertas sustancias con acción endocrina. Estas sustancias bioactivas son llamadas adipoquinas o adipocitoquinas, entre los cuales se encuentran el PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1), TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), resistina, leptina, y adiponectina (Figura 1) (Fernández-Sánchez et al., 2011); estas sustancias derivan principalmente del tejido adiposo blanco y desempeñan

un papel en la homeostasis de diversos procesos fisiológicos. Las adipoquinas son sustancias bioactivas, que inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) (Nadal-Casellas et al., 2011; Warolin et al., 2014).

2.1.2 Obesidad

La Organización Mundial de la Salud, define la obesidad como la acumulación anormal y excesiva de grasa en el cuerpo, considerando los parámetros de índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25 y \leq a 29.9 como punto de corte para la clasificación de sobrepeso y \geq a 30 para considerar obesidad (OMS, 2015). En México, de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010, se determina la presencia de obesidad en adultos cuando existe un Índice de Masa Corporal (IMC) $>$ a 30 kg/m^2 y en población de talla baja (estatura en mujer adulta menor de 1.50 metros y en hombre adulto menor de 1.60 metros) \geq a 25 kg/m^2 , de igual forma se define al sobrepeso, como el estado caracterizado por la existencia de un IMC \geq a 25 kg/m^2 y $<$ a 29.9 kg/m^2 y para las personas adultas de estatura baja, \geq a 23 kg/m^2 y $<$ a 25 kg/m^2 . La prevalencia de sobrepeso y obesidad varía enormemente en las poblaciones, sin embargo se ha identificado un patrón muy marcado en los países americanos con tasas más altas de sobrepeso en hombres respecto a mujeres, mientras que en las cifras de obesidad las mujeres presentan mayor prevalencia en comparación a los hombres (Gómez-Cabello et al., 2012; Instituto Mexicano para la Competitividad, 2015).

Es importante destacar que el crecimiento acelerado en las tasas de sobrepeso y la obesidad a nivel mundial, ha llegado a tal magnitud que incluso ha reemplazado problemas tradicionales como la desnutrición y enfermedades infecciosas. Se calcula que en el mundo hay más de 300 millones de adultos obesos y 750 millones con sobrepeso y de acuerdo a los resultados obtenidos en la ENSANUT, en el 2012 reveló una prevalencia combinada de sobrepeso u obesidad de 73% para las mujeres y 69.4% para los hombres, alcanzando en las

mujeres, el valor máximo de sobrepeso entre los 30 a 39 años de edad. En el caso de la obesidad, la prevalencia más alta en mujeres se registra de los 50 a los 59 años (Gutiérrez, et al., 2012).

La existencia de una mayor prevalencia de obesidad en mujeres respecto a varones se conserva en población mexicana, además se observa que la prevalencia de obesidad es mayor a medida que aumenta la edad (Gómez-Cabello et al., 2012)

Según las cifras registradas en la ENSANUT, se estima una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en la región del norte del país (35.9% y 37.2%), en comparación del centro (39.5 y 30.3%), o la zona sur de México (39.6% y 31.6%) (Gutiérrez, et al., 2012).

La obesidad se ha relacionado con comorbilidades tales como hipertensión e infartos, ciertos tipos de cáncer (como cáncer de mama y colon), diabetes tipo 2, diabetes gestacional, síndrome metabólico, dislipidemias, depresión, infertilidad, trastorno de la conducta alimentaria por atracón y enfermedades pulmonares incluyendo apnea del sueño (Mar et al., 2002).

En este sentido la obesidad se considera una enfermedad crónica de múltiple etiología.

2.1.3 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo (OS, por sus siglas en inglés *oxidative stress*), se considera una perturbación en el equilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxidative species*) y las defensas antioxidantes, incluyendo la enzimática y la no enzimática. Este desequilibrio puede conducir a la acumulación de ROS, ocasionando daño oxidativo a lípidos, proteínas y al DNA (*deoxyribonucleic acid*, en inglés), lo que, a su vez, puede resultar en muerte celular (Da Costa, Badawi, & El-Soheymy, 2012).

El OS se encuentra relacionado con el envejecimiento y parece estar implicado en la aparición de varias enfermedades que afectan a las personas de edad avanzada. De esta población, la mujer postmenopáusica es quien se considera más vulnerable al OS, debido a que su equilibrio oxidativo se encuentra trastornado, no sólo por la edad, sino también por un menor nivel de 17 β -estradiol (E2), el cual actúa como un antioxidante. A pesar de los notables avances realizados en la comprensión de cómo induce la deficiencia de estrógeno el OS, sigue siendo un tema complejo y multifacético. Una de las hipótesis más interesantes en este sentido considera la capacidad de estas hormonas sexuales para proteger contra el OS al actuar como antioxidante (Warolin et al., 2014).

En esta perspectiva, la privación de estrógeno parecería ser el principal desencadenante del estrés oxidativo en las mujeres postmenopáusicas, sin embargo factores adversos como la dieta, hábitos nocivos como el fumar o el estar expuesto a diferentes químicos o agentes reactivos, además del factor genético, pueden propiciar el desequilibrio entre antioxidantes y ROS (Mlakar, Osredkar, Prezelj, & Marc, 2012).

2.2 Especies reactivas de oxígeno (ROS)

Las ROS se producen tanto en condiciones fisiológicas como en muchas enfermedades y pueden causar daños directos o indirectos en diferentes órganos; se sabe que el estrés oxidativo está implicado en procesos patológicos tales como la obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, y los procesos aterogénicos. La sensibilidad de la proteína C reactiva y otros biomarcadores de daño oxidativo son superiores en los individuos con obesidad y están correlacionados directamente con el IMC y el porcentaje de grasa corporal (Fernández-Sánchez, et al., 2011).

Algunas investigaciones sugieren que, en las personas con obesidad, una dieta alta en grasas e hidratos de carbono induce un aumento significativo del OS y la

inflamación (Curti, et al., 2011; Hey-Mogensen, Jeppesen, Madsen, Kiens, & Franch, 2012; Nadal-Casellas et al., 2011).

Tabla I. Principales especies reactivas de oxígeno

$O_2^{\cdot-}$	Superóxido
1O_2	Oxígeno singlete
ROO^{\cdot}	Peroxi
HO^{\cdot}	Hidroxilo
H_2O_2	Peróxido de hidrógeno
$ROOH$	Hidroperóxidos

(Murray, 2009)

Algunos factores fisiopatológicos que contribuyen a la aparición del OS son (Fernández-Sánchez et al., 2011):

- a) El metabolismo peroxisomal de ácidos grasos: es donde se forma el H_2O_2 (peróxido de hidrógeno) como un subproducto y a pesar de que los peroxisomas contienen una alta actividad de la enzima catalasa, pueden causar OS en determinadas condiciones patológicas.
- b) Las reacciones microsomales del citocromo P450: aquellas que catalizan el metabolismo de xenobióticos compuestos por oxidoreductores y forman un anión superóxido como un subproducto, lo que puede causar OS.
- c) Las células fagocitarias: atacan a los patógenos invasivos creando una mezcla de ROS y otros oxidantes. Esto es una respuesta inmune, que también daña los tejidos circundantes, produciendo la inflamación.
- d) La cadena respiratoria mitocondrial: se considera que las mitocondrias son el sitio dentro de la célula donde se genera la mayor cantidad de ROS, lo que puede llevar a ocasionar distintas enfermedades.

Existen biomarcadores del OS, como el malondialdehído (MDA) y F-2 isoprostanos (F2-IsoPs), que son productos de la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados. Valdecantos y colaboradores (2009), demostraron que el IMC ha sido significativamente relacionado con la concentración de F2-IsoPs. También analizaron a los factores dietéticos y observaron que el consumo de frutas se asocia inversamente con el nivel de peroxidación lipídica. Las mujeres tuvieron un mayor nivel de peroxidación en comparación con los varones, lo que puede ser causada por el mayor porcentaje de grasa que presentan.

2.3 Mecanismos de defensa antioxidante

El cuerpo humano cuenta con distintos mecanismos de defensa para contrarrestar el estrés oxidativo, los mecanismos de defensa antioxidante exógeno y endógeno; ambos mecanismos trabajan en conjunto para contrarrestar la producción excesiva de ROS, como se muestra en la figura 2 (Gupta, et al., 2014).

2.3.1 Exógeno

El incremento en la ingesta de frutas y verduras puede proveer defensas antioxidantes que puedan contrarrestar el OS; estos alimentos son ricos en vitaminas que han destacado como agentes antioxidantes tales como la vitamina A, E, C y los betacarotenos. Se ha demostrado que hay una asociación entre el consumo de frutas y verduras y un menor riesgo en la prevalencia de enfermedades crónico degenerativas relacionadas al daño oxidativo como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, diabetes, etc. (Yuan et al., 2014).

Entre el mecanismo de defensa antioxidante exógeno destaca la vitamina A, que ha sido descrita como una vitamina liposoluble esencial para diversos procesos biológicos, incluidos la visión, el desarrollo embrionario, transcripción y respuestas inmunes. Así mismo la vitamina A, se caracteriza por participar en el sistema de defensa antioxidante no enzimático, como una molécula antioxidante

(protectora), pero a su vez una molécula pro-oxidante, dependiendo de la dosis (Petiz, et al., 2017).

Asimismo, se encuentran los carotenos, los cuales son precursores de la vitamina A y están involucrados en distintas funciones como la visión, regulación de genes y procesos psicológicos. También participan en la defensa antioxidante, inhibiendo la actividad del 1O_2 , evitando la producción de $O_2^{\cdot-}$ (Samoylenko et al., 2013). Algunas investigaciones aseguran que los carotenos juegan un papel importante en relación con los adipocitos, el metabolismo de lípidos y la acumulación de grasa, implicados en la etiología de la obesidad, y sus comorbilidades (Grune, et al., 2010).

Otro de los elementos en la línea de defensa antioxidante exógena es la vitamina C, la cual se considera la vitamina antioxidante por excelencia, participa como cofactor en numerosas reacciones bioquímicas como la síntesis de colágeno, carnitina y catecolaminas (Olza, et al., 2017). Tiene una actividad inhibitoria en moléculas como H_2O_2 , $\cdot OH$ y otros radicales, promueve la actividad de la vitamina E contrarrestando el estrés oxidativo (Samoylenko et al., 2013).

Por último, en la línea de defensa antioxidante endógena se encuentra también la vitamina E, cuya forma más importante y conocida es α -tocoferol, ya que contiene tres grupos metilo, lo que le otorga una alta actividad antioxidante, brindándole la habilidad de combatir las ROS (Sharma, Jha, Dubey & Pessarakli, 2012), en las membranas celulares y otros ambientes de lípidos. La vitamina E, sirve de protector contra la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS, por sus siglas en inglés *polyunsaturated fatty acids*) (Olza, et al., 2017), además, de trabajar en conjunto con distintos polifenoles, inhibiendo la actividad de radicales libres (Samoylenko et al., 2013).

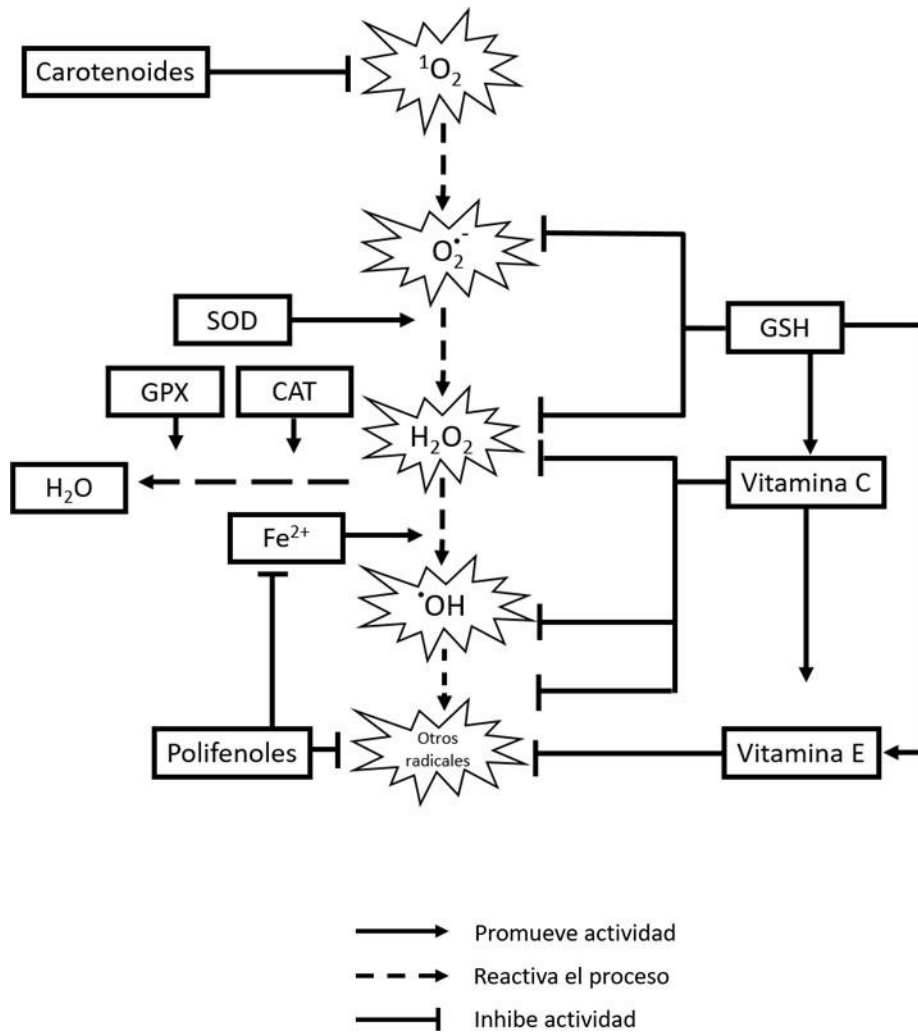


Figura 2. Mecanismo de defensa antioxidante encargado de regular los niveles de ROS. Presentación esquemática donde se muestra la interacción entre enzimas y vitaminas antioxidantes combatiendo agentes oxidantes (tomado de Samoylenko et al., 2013).

2.3.1 Endógeno

La enzima superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPX) y catalasa (CAT) son las principales enzimas que participan en la modulación del estrés oxidativo (Figura 3).

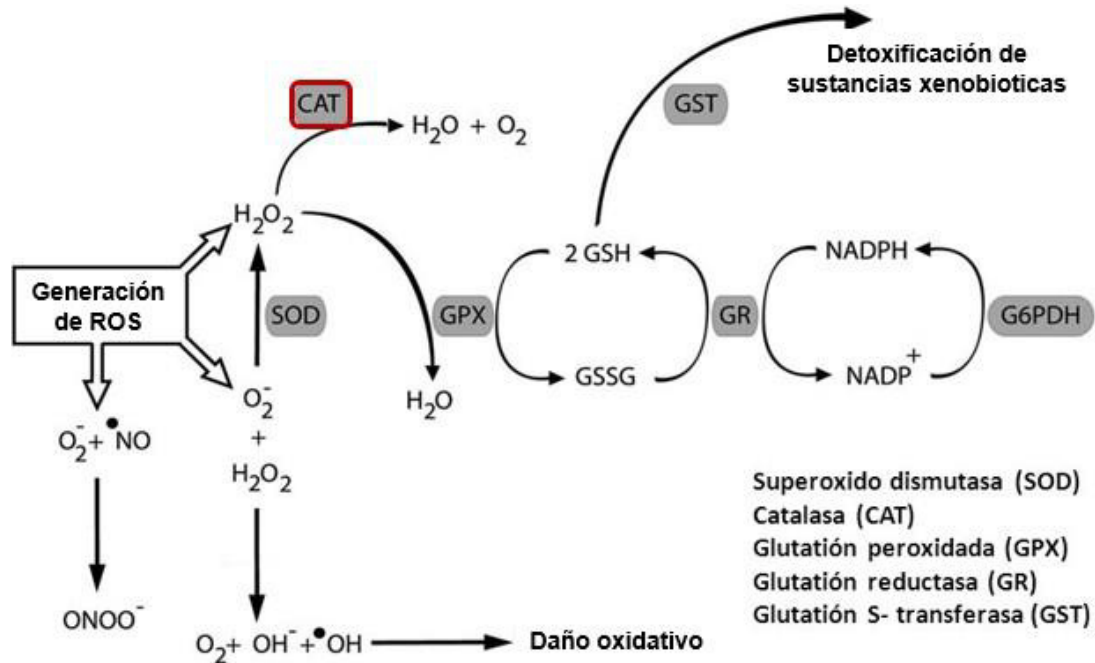


Figura 3. Mecanismos de defensa antioxidante endógena. La enzima catalasa cataliza la degradación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) convirtiéndolas en moléculas de H_2O y O_2 , dejando de ser tóxicas para el cuerpo (Kósa et al., 2012).

2.3.1.1 Catalasa

La catalasa (CAT) es una enzima antioxidante que actúa transformando el H_2O_2 (peróxido de hidrógeno) en H_2O (agua) y O_2 (oxígeno) para que deje de ser tóxico para la célula. Esta enzima, es la principal reguladora de H_2O_2 del metabolismo humano, como se muestra en la Figura 3 (Kósa et al., 2012).

El gen que codifica para la enzima catalasa es el gen *CAT*. Ha sido mapeado en humanos y se localiza en el cromosoma 11p13. Contiene 13 exones y 12 intrones y se han descrito numerosos polimorfismos tanto en la región promotora como en exones e intrones (Kodydková, Vávrová, Kocík, & Zák, 2014).

Se han identificado 245 polimorfismos en distintas regiones del gen *CAT*, en la base de datos de NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), tal y como se muestra en la figura 4. Distintos polimorfismos han presentado correlaciones significativas con los componentes del síndrome metabólico (como hipertensión y diabetes mellitus) (Kodydková, et al., 2014).

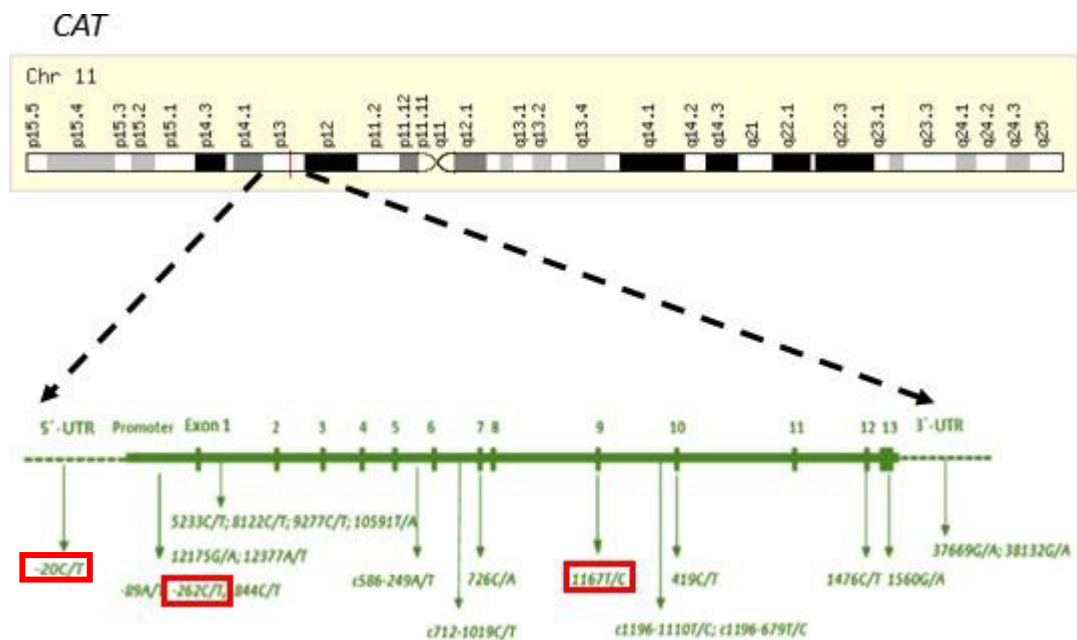


Figura 4. Localización genómica de *CAT* y sus polimorfismos. En el cromosoma 11 se localiza el gen *CAT*. Se amplía la región donde se ubican los SNPs presentes en el gen, y en un recuadro los SNPs a estudiar (Tomado de Kodydková, et al., 2014).

2.3.1.2 Polimorfismo -20 C/T del gen *CAT*

El SNP -20 C/T (rs1049982), se localiza en la región 5' UTR (del inglés *untranslated region*), lo cual indica que se encuentra corriente arriba del marco de lectura abierta u ORF (del inglés *open reading frame*), por lo que posee una

gran importancia en la expresión del gen *CAT*, ya que ha sido asociado a una disminución de la actividad de catalasa (Kim, et al, 2008).

La presencia del alelo T, en este polimorfismo ha sido asociado a una disminución de la presión arterial y vitíligo (Kim, et al, 2008; Mansego, et al., 2011).

2.3.1.3 Polimorfismo -262 C/T del gen *CAT*

El polimorfismo -262 C/T se localiza en la región promotora del gen *CAT*. La sustitución de C por T regula la transcripción del gen mediante la modulación de la unión del factor de transcripción a la posición y el aumento de la expresión basal de *CAT* en diversos tipos de células (Goth et al., 2012).

Existen discrepancias entre los estudios donde se asocia el polimorfismo -262 C/T con diferentes enfermedades. Algunas investigaciones en poblaciones de Europa, asocian la presencia del polimorfismo con diabetes mellitus, diabetes tipo 1, enfermedad de Alzheimer, hepatopatías e hipertensión arterial y los resultados repostados son estadísticamente significativos (dos Santos et al., 2006; Flekac, Skrha, Hilgertova, Lacinova, & Jarolimkova, 2008; Goth et al., 2012; Kósa et al., 2012; Petrovič, 2013; Saitoh, Shimoda, Hamamoto, Nakaya, & Nakajima, 2015; Schrauwen, Hoeks, & Hesselink, 2006).

En familias del Reino Unido, no se encontraron pruebas de un efecto importante de este polimorfismo en la diabetes tipo 1 (Pask et al., 2006). Del mismo modo, Goulas y colaboradores (2002) no encontraron asociación significativa con la enfermedad de Alzheimer.

2.3.1.4 Polimorfismo C1167T del gen *CAT*

Este polimorfismo se localiza en el codón 389, en el exón 9. La sustitución de citosina por timina se asocia con una disminución de la actividad enzimática de la catalasa.

Se ha asociado este polimorfismo con la presencia de enfermedades tales como diabetes tipo 1, diabetes mellitus, hipertensión, vitíligo, osteonecrosis y con variaciones en la densidad mineral ósea (Chistiakov, et al., 2004; Gavalas, et al., 2006; Kim, et al., 2008; Oh, et al., 2007).

La presencia del alelo T en población originaria de China, ha sido asociado a una mayor densidad mineral ósea (Oh, et al., 2007). Mientras que, en la misma población, la presencia del genotipo TT, se asocia con el riesgo a presentar osteonecrosis (Kim et al., 2008).

La diversidad entre poblaciones es la responsable de las inconsistencias entre los resultados, por ello la necesidad de estudiar el comportamiento de la presencia de estos polimorfismos en nuestra población.

2.3.1.5 *PPAR γ* como factor de transcripción de *CAT*

El receptor activado de proliferadores peroxisomales gamma (*PPAR γ*) es un factor de transcripción que modula la expresión de una gran cantidad de genes involucrados en el metabolismo y almacenamiento de energía (Bandera Merchan, Tinahones & Macías-González, 2016). Regula la diferenciación de adipocitos, el metabolismo de lipoproteínas y la sensibilidad a la insulina y se localiza en el cromosoma 3p25 (figura 5) (Canizales-Quinteros et al., 2007)



Figura 5. Localización cromosómica del gen *PPAR γ* .

Existen dos isoformas que destacan de $PPAR\gamma$, $PPAR\gamma1$ y $PPAR\gamma2$. La segunda difiere de $PPAR\gamma1$ por la presencia de un tramo adicional de 30 residuos de aminoácidos en el dominio independiente del ligando en el extremo N-terminal, brindándole una mayor actividad transcripcional. Además, ambas isoformas muestran un patrón de expresión distinto: $PPAR\gamma1$ se expresa abundantemente en tejido adiposo, intestino grueso y células hematopoyéticas y en menor cantidad en riñón, hígado, músculos, páncreas e intestino delgado. Mientras que la isoforma $PPAR\gamma2$ está restringido a tejido adiposo blanco y marrón (Wang et al., 2014).

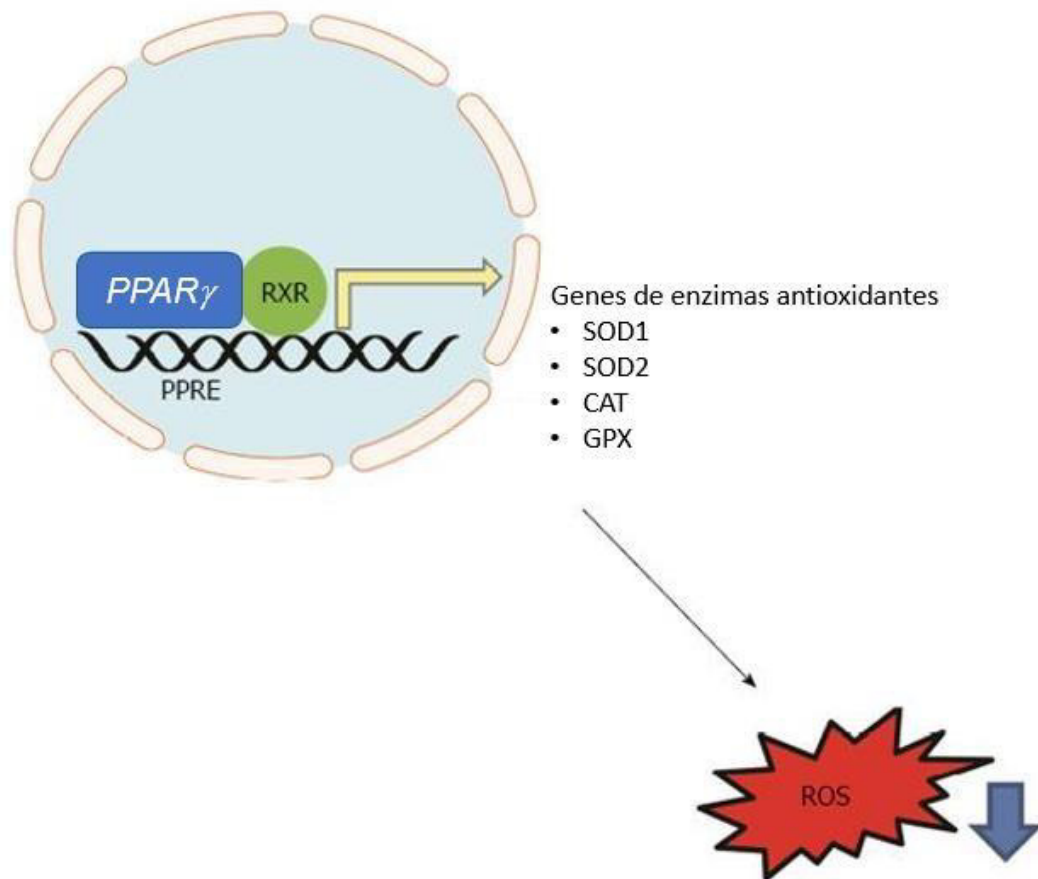


Figura 6. Participación de $PPAR\gamma$ como mecanismo de defensa antioxidante. El receptor activado de proliferadores peroxisomales gamma activa vía transcripcional los genes que codifican para enzimas antioxidantes, regulados mediante la unión de PPAR al elemento de respuesta (PPRE) de la región promotora de los genes diana, modulando la cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Tomado de Kim, 2013).

Se ha incluido en este estudio dado a la participación que presenta *PPAR γ* como factor de transcripción. Algunos estudios demuestran que *PPAR γ* es activado por un ligando para controlar la expresión del gen *CAT* mediante la unión a un elemento distal respuesta PPAR- γ (PPRE) en su región promotora (figura 6) (Okuno et al, 2010; Yang et al., 2011). Estudios *in vivo* demuestran que *PPAR γ* pueden aumentar la expresión de la enzima catalasa en los tejidos, lo que ayuda a demostrar que el gen *CAT* es un gen diana en la transcripción de *PPAR γ* (Eny, El-Soheemy, Cornelis, Sung & Bae, 2005).

Una sustitución de citosina por guanina en el codón 12 de *PPAR γ* , ocasiona un cambio de prolina-alanina. La variante Ala12 se asocia con disminución de la actividad transcripcional en la presencia o ausencia de un ligando de *PPAR γ* , por lo que la presencia de este polimorfismo en el gen *PPAR γ* , complica la transcripción de *CAT*, por lo que aumenta la producción de ROS, causando así el daño oxidativo (Eny et al., 2005).

3. JUSTIFICACIÓN

La obesidad es un problema de salud pública ya que la prevalencia de esta condición sigue en aumento. Se estima que el gasto para el tratamiento de las enfermedades derivadas de la obesidad, aumentará a \$150 mil 860 millones de pesos en el año 2017 (Instituto Mexicano para la Competitividad, 2015).

Además, la obesidad se asocia a enfermedades crónico degenerativas tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, aterosclerosis, síndrome metabólico y diferentes tipos de cáncer. Se ha reportado que la localización de la grasa corporal es uno de los principales determinantes en cuanto a la morbilidad y mortalidad, siendo la acumulación en la región androide la de mayor riesgo (Hernández-Guerrero et al., 2016).

Por otra parte, algunos autores han descrito que el incremento de tejido adiposo genera mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), y se crea un desequilibrio que provoca en el organismo un estado de estrés oxidativo (OS) (Nadal-Casellas et al., 2011; Warolin et al., 2014).

El consumo de antioxidantes como los carotenos, distintos polifenoles y vitaminas A, C y E, contribuyen a contrarrestar a los agentes oxidantes, radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ROS) que causan el estrés oxidativo en las células. Estos antioxidantes exógenos trabajan en conjunto con enzimas como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPX), para combatir el estrés oxidativo (OS) (Sfar, et al., 2013).

Los polimorfismos genéticos que se estudiaron en esta investigación han sido asociados con enfermedades crónico degenerativas, en otras poblaciones originarias de Rusia, Inglaterra, China y parte de Norteamérica (Ghattas & Abo-Elmatty, 2012; Kósa et al., 2012; Zarebska et al., 2014). Sin embargo, se desconoce si esta asociación ocurre en la población mexicana y si puede ser afectada por el consumo de antioxidantes.

En base a lo expuesto, se considera importante contar con datos para conocer la influencia de los polimorfismos de *PPAR γ* y *CAT* con la composición corporal en mujeres mexicanas postmenopáusicas. También se debe identificar si esta asociación es influida por el consumo de antioxidantes provenientes de la dieta.

El proyecto fue viable ya que se realizó en las instalaciones del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP) y con la colaboración del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) para realizar los análisis genéticos.

Estos datos permitirán identificar genes que participan en la distribución de grasa en mujeres mexicanas, brindando la pauta para el desarrollo de intervenciones terapéuticas preventivas en base a la alimentación.

4. HIPÓTESIS

Para este trabajo se consideraron dos hipótesis:

- Los polimorfismos Pro12Ala del gen *PPAR* γ , -20 C/T, -262 C/T y C1167T del gen *CAT* se asocian con la composición corporal de mujeres postmenopáusicas.
- El consumo de antioxidantes modifica la asociación de los polimorfismos Pro12Ala del gen *PPAR* γ , -20 C/T, -262 C/T y C1167T del gen *CAT* y la composición corporal de mujeres postmenopáusicas.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Analizar si el consumo de antioxidantes modifica la asociación entre la composición corporal y los polimorfismos Pro12Ala del gen *PPAR* γ , -20 C/T, -262 C/T y C1167T en mujeres postmenopáusicas.

5.2 Objetivos específicos

- Identificar las variables antropométricas y de composición corporal en un grupo de mujeres postmenopáusicas.
- Determinar el consumo de antioxidantes a través de un cuestionario de frecuencia alimentaria semi-cuantitativa, aplicado a las mujeres postmenopáusicas.
- Determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos Pro12Ala del gen *PPAR* γ , -20 C/T -262 C/T, y C1167T del gen *CAT* en las mujeres postmenopáusicas.

- Analizar la relación de los polimorfismos Pro12Ala del gen *PPAR* γ , -20 C/T, -262 C/T y C1167T del gen *CAT* con las variables de composición corporal en mujeres postmenopáusicas.
- Analizar si el consumo de antioxidantes modifica la asociación entre polimorfismos Pro12Ala del gen *PPAR* γ , -20C/T, -262C/T y C1167T del gen *CAT* y las variables de composición corporal en mujeres postmenopáusicas.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

En este apartado se describe el diseño metodológico del estudio que incluye la población, reclutamiento y selección de las mujeres participantes, así como los equipos, materiales, reactivos, procedimientos y plan de análisis estadístico que fue utilizado para dicho trabajo.

6.1 Métodos

6.1.1 Diseño del estudio

Es un estudio descriptivo, transversal y correlacional, el cual, partió de una investigación previa realizada por una estudiante de la Maestría en Ciencias en Nutrición (Escamilla-Méndez, 2016) en el periodo de marzo – agosto 2015.

Las unidades de observación fueron mujeres postmenopáusicas del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México. Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico, intencional, por factibilidad. La población de estudio fueron mujeres postmenopáusicas aparentemente sanas; se excluyeron aquellas mujeres con patologías o infecciones agudas al momento de la toma de datos y muestras, o que presentaran alguna enfermedad crónica bajo supervisión médica como síndrome de ovario poliquístico, hiperparatiroidismo, fibrosis quística, hipogonadismo, enfermedad hepática crónica, con diagnóstico de osteopenia y enfermedades óseas o bien con menopausia precoz. De igual manera se excluyeron aquellas participantes que se encontraban bajo el consumo de algún fármaco como es el caso de la terapia de reemplazo hormonal, corticoide, anabolizante, medicamentos anticonvulsivos, etc. Se eliminó a aquellas participantes que no contaban con el expediente completo, cuya muestra de ADN estuviera incompleto o que decidieron retirarse del protocolo de investigación.

El desarrollo de la parte experimental de esta investigación, se llevó a cabo en el Laboratorio de Composición Corporal y Laboratorio de Gasto Energético, Laboratorio de Genética y Biología Molecular y en el Área de Informática y

Estadística del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP) de la Facultad de Salud Pública y Nutrición (FaSPyN) de la Universidad Autónoma de Nuevo León (U.A.N.L.) así como en el Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la U.A.N.L. (No. de registro: 16-FaSPyN-SA-15), además de contar con el consentimiento informado de todas las participantes, en concordancia con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Secretaría de Salud, 1998).

6.1.2 Estrategia general

Se partió de una base de datos previamente realizada por la Maestra en Ciencias Escamilla-Méndez (2016); se contó con un total de 202 expedientes, de los cuales se seleccionaron aquellas mujeres que cumplieran con los criterios de inclusión, además de tener los datos completos de composición corporal, cuestionario de frecuencia de consumo semi-cuantitativa completa y muestra de ADN disponible en el biobanco del Laboratorio de Genética y Biología Molecular (Figura 7). La determinación de los polimorfismos de los genes *CAT* y *PPAR γ* se realizó por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) utilizando sondas TaqMan®; para la cuantificación del consumo de antioxidantes se utilizó el Software FoodProcessor®.

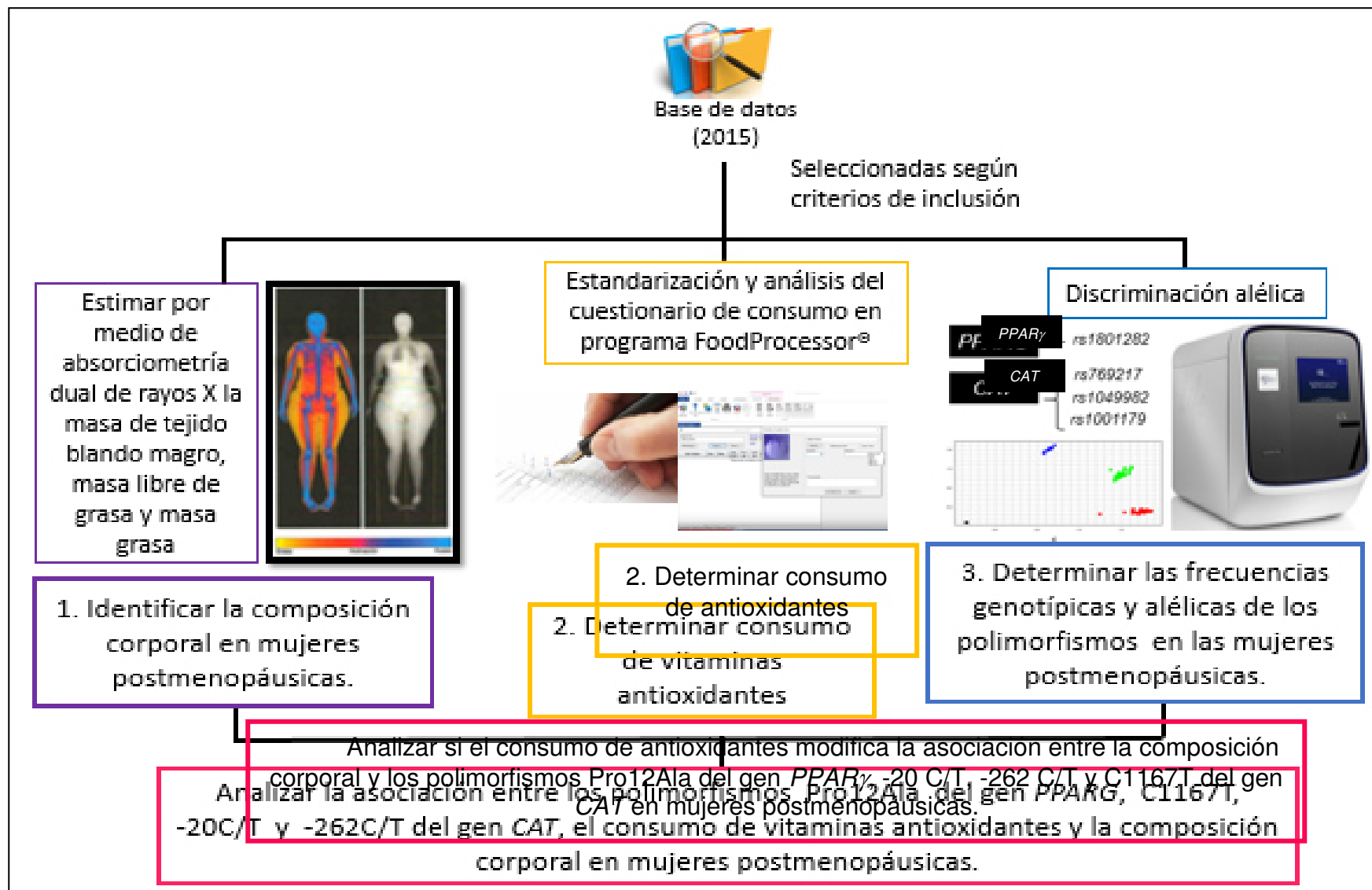


Figura 7. Estrategia general de trabajo

6.1.3 Obtención de la información

La selección de las participantes se realizó a partir de bases de datos de investigaciones previas; se incluyeron mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión, que contaran con los expedientes completos de composición corporal (edad, peso, talla, porcentaje y distribución de grasa corporal, mediciones antropométricas como circunferencia de cintura y cadera), el cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos y su ADN disponible en el biobanco del laboratorio de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP).

6.1.4 Determinación de la composición corporal

Las mediciones en este estudio fueron de tipo antropométrico y de composición corporal y fueron realizadas por Escamilla-Mendez (2016). A continuación, se describe la metodología utilizada.

6.1.4.1 Mediciones antropométricas

Para determinar la talla se utilizó un estadímetro de la marca SECA, siguiendo procedimientos estandarizados, colocando al paciente de espalda hacia la pared en posición recta y pies juntos, los talones, espalda y cabeza en contacto con el estadímetro. La cabeza en posición firme y la vista al frente en el plano de Frankfurt. Los brazos descansando naturalmente a los costados del cuerpo, posteriormente se tomó la escuadra y se deslizó hasta el vértex (punto superior de la cabeza en el plano medio-sagital), se tomó el registro de la talla vigilando en todo momento que la posición sea la adecuada.

Para la toma del peso se utilizó la Tanita® BC554; se colocó el instrumento en una superficie plana y firme. Una vez que la báscula estuviera en cero, se solicitó al participante subirse en el centro de la plataforma, sin calzado y con ropa ligera, en posición erguida, sin apoyo y con su peso distribuido de manera equivalente en ambos pies, brazos descansados naturalmente a los costados del cuerpo sin ejercer presión.

Una vez realizadas ambas mediciones se determinó el Índice de Masa Corporal (IMC) el cual se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura de la persona en metros (kg/m^2).

La circunferencia de cintura se realizó según los criterios de la OMS: a la altura de la mitad de la axila, en el punto que se encuentra entre la parte inferior de la última costilla y la parte más alta de la cadera, en espiración. La medición se realizó con una cinta de acero flexible de 1.5 m de largo, calibrada en cm con graduación milimétrica, de marca Lufkin.

La circunferencia de cadera se realizó de igual manera, con una cinta de acero flexible de la marca Lufkin, al nivel de los trocánteres mayores, que coinciden en general con la sínfisis pubiana.

La determinación del índice cintura-cadera fue calculado dividiendo la circunferencia de cintura en centímetros, entre la circunferencia de cadera, también en centímetros.

6.1.4.2 Mediciones por absorciometría dual de rayos X (DXA)

Los valores de composición corporal se obtuvieron de los expedientes de las participantes. La técnica para tal determinación se llevó a cabo por el método de absorciometría dual de rayos X (DXA) utilizando el densitómetro Lunar PRODIGY Advance, modelo 301264, G.E. siguiendo el protocolo proporcionado por el fabricante. Con este procedimiento se obtuvieron las variables de composición corporal (porcentaje de grasa total, tronco, androide y ginoide; kilogramos de masa grasa en tronco, kilogramos de masa grasa androide y ginoide, kilogramos de masa grasa y masa magra).

Para llevar a cabo la medición se le pidió a la participante retirar de su persona accesorios metálicos (collares, pulseras, anillos, aretes, etc.) y portar ropa ligera y ajustada, además de un ayuno mínimo de 3 horas previas al estudio.

La medición realizada fue de cuerpo completo, donde el sujeto se encontraba recostado boca arriba sobre la mesa del equipo, en posición anatómica de cúbito supino, extremidades superiores extendidas a lo largo del cuerpo,

palmas descansadas en la mesa, piernas extendidas con los tobillos sujetos con cintas ajustables y la punta de los dedos hacia arriba, evitando movimiento alguno y manteniendo los ojos cerrados durante toda la medición.

6.1.5 Cuantificación del consumo de antioxidantes

A las participantes se les aplicó un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos previamente validado, el cual está diseñado para cuantificar en promedio, el consumo diario de antioxidantes en la dieta. Este cuestionario fue realizado y validado por Romieu et al., (1999) basado en el método para validación de cuestionarios, descrito por Willett (1985).

Para el desarrollo del cuestionario de frecuencia, se identificaron ítems de alimentos, basados en los resultados de consumo reportados en 1983 por el Instituto Nacional de Nutrición en la ciudad de México y se seleccionaron los alimentos que mejor predecían el nutriente de interés.

El formato del cuestionario, incluye 116 ítems de alimentos, representativos del consumo diario y contenido de antioxidantes, con las opciones de consumo de: 6 veces al día; 4-5 veces al día; 2-3 veces al día; 1 vez al día; 5-6 veces por semana; 2-4 veces por semana; una vez a la semana; 2-3 veces al mes; una vez al mes o menos y nunca (Romieu et al., 1999).

Para poder estimar el contenido de nutrientes de cada alimento por día, se calculó un factor, el cual sería multiplicado por el peso de la porción descrita en el cuestionario de frecuencia. Este factor fue calculado para poder determinar la ingesta diaria, siendo así: para una frecuencia de seis o más veces al día un factor de 6, resultado de multiplicar 6 por 1; para la frecuencia de cuatro a cinco veces por día sería 4.5; 2.5 para de dos a tres veces por día; 1 para la opción una vez por día; 0.8 para cinco a seis veces por semana, resultado de dividir el promedio de 5 y 6 veces, entre los 7 días de la semana; 0.43 para dos a cinco veces por semana, 0.08 para dos a tres veces por mes, y 0.016 para una vez al mes o menos.

Una vez estandarizadas las porciones por día, se capturó la información en el software Food Processor®, para poder determinar el consumo de antioxidantes (Vitaminas A, E, C y betacaroteno) según la ingesta dietética reportada en el cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos.

Los resultados obtenidos no cumplían con una distribución normal, por lo que fue necesario convertir los valores de cada participante a logaritmo natural (LogN), según lo descrito por Romieu et al., (1999); que era necesario para los análisis de estadística paramétrica. Estos valores se ajustaron por la ingesta total de calorías por día (kcal/día), para unificar el consumo de la población y evitar sesgos en la muestra.

6.1.6 Determinaciones genéticas

6.1.6.1 Extracción de sangre

Las muestras de ADN se tomaron del biobanco de ADN del Laboratorio de Genética y Biología molecular del CINSP, procedentes de investigaciones previas y obtenidas a partir de 5 ml de sangre periférica de las participantes.

6.1.6.2 Extracción de ADN genómico

Posterior a la obtención de muestras de sangre, se realizó la extracción del ADN genómico a partir del botón leucocitario, por el método de buffer de lisis TSNT propuesto por Sambrook y Russell (2011) y para 80 de las muestras se utilizó el Kit QIAamp DNA Blood Midi/Maxi (QIAGEN, USA).

La metodología para extracción de ADN, en general cuenta con una serie de pasos básicos. Estos son: la disrupción celular, la cual consiste en la ruptura de la bicapa lipídica de las membranas celulares por tratamiento con detergentes o agentes quelantes que secuestran cationes que estabilizan la membrana), eliminación de proteínas (que constituyen la principal fuente de

contaminación del ADN), concentración del ADN (por precipitación con alcoholes), lavado (para eliminar restos de reactivos y solventes que puedan inhibir la Taq polimerasa) y resuspensión (Riera, Rojas & Zapata, 2010). El método utilizado para la extracción de ADN genómico mediante el kit de QIAGEN, se describe brevemente a continuación:

Se utilizaron 5 ml de sangre total (o todo lo que contiene el tubo de marca Vacutainer® con EDTA) a un tubo de polipropileno de 15 ml y se adicionaron 9 ml de la solución de lisis RBC (Red Blood Cell) a la sangre. Se homogenizó por inversión cada 10 min durante 30 min a temperatura ambiente y después se centrifugó a 3,000 rpm por 15 min a 8°C. Se decantó el sobrenadante y se adicionó nuevamente 5 ml de RBC al botón de células blancas, agitando con vortex para después incubarlo por 10 min a temperatura ambiente. Se volvió a centrifugar a 3,000 rpm por 15 min, se desechó el sobrenadante y se dejó secar el tubo invertido colocando papel para que absorba el líquido restante. Posterior a 10-15 min se añadieron 3.5 ml de solución de lisis de células blancas y se utilizó el vortex para homogenizar hasta desaparecer los restos celulares (se dejó incubando a temperatura ambiente durante 3 horas). A continuación, se agitó durante 10 segundos con el vortex y se adicionó 1 ml de solución precipitadora de proteínas para mezclarlo nuevamente con vortex por 30 segundos. Se dejó incubando a -20°C durante 15 min, se centrifugó a 3,500 rpm durante 10 min, se agitó con vortex sin romper el botón, y se volvió a centrifugar a 3,500 rpm por 10 min, se transfirió el sobrenadante a un nuevo tubo de polipropileno y se desechó el anterior. Se adicionó al sobrenadante 5 ml de isopropanol y se mezcló por inversión hasta que fuera visible la hebra de ADN. Se almacenó a -70°C toda la noche para aumentar su precipitación. Al siguiente día se centrifugó a 4,000 rpm durante 10 min y se decantó el sobrenadante. Se agregó 1 ml de alcohol al 70% y se agitó con vortex para después ser centrifugado a 3,000 rpm durante 5 min, se desechó el sobrenadante y se dejó secar de manera invertida a temperatura ambiente por 12 horas.

El ADN recuperado se resuspendió en 500 μl de H_2O , libre de DNAsas y fue almacenado a -20°C para ser cuantificado por espectrofotometría con NanoDrop 2000 de Thermo Scientific.

6.1.6.3 Cuantificación de ADN

Se utilizó el equipo NanoDrop 2000 de Thermo Scientific®, para comprobar la pureza y concentración del ADN extraído. Con 1 μL del ADN resuspendido en H_2O libre de DNAsas, se verificó que las muestras presentaran una relación de 1.6 – 2.0 en la relación de absorbancia 260/280, lo que supone una pureza adecuada del ADN. Una vez que las muestras se encontraban a la concentración deseada se efectuó la plantilla para la placa maestra, la cual contaba con un total de 96 pocillos, 90 pocillos con muestras de ADN y 6 servían como controles, distribuidos aleatoriamente, para asegurar que no hubiera ningún tipo de contaminación durante el experimento. La concentración total de muestra por pocillo fue de 5 $\text{ng}/\mu\text{L}$, teniendo 100 μL en cada pocillo. Fue necesario elaborar 2 placas maestras para poder genotipificar el total de las muestras.

6.1.6.4 Genotipificación de SNPs en genes candidatos

Se seleccionaron cuatro SNPs (tabla II) que de acuerdo a la literatura mostraban estar asociados con el estrés oxidativo y diferentes enfermedades crónicas degenerativas relacionadas a la obesidad. Para el análisis de los SNPs, se utilizó la técnica de PCR-TR con el equipo QuantStudio 7 Flex™ Software v1.1. (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.).

Tabla II. SNPs analizados en este estudio

Gen	Localización del gen	SNP	Cambio de base	Posición en el cromosoma
<i>PPARγ</i>	3p25	rs1801282	C/G	Exón 2
		rs1049982	C/T	5' UTR
<i>CAT</i>	11p13	rs1001179	C/T	Promotor
		rs769217	C/T	Exón 9

(Altshuler, et al., 2000; Kodydková, et al., 2014; Wang et al., 2016)

6.1.6.5 Técnica de PCR en tiempo real

La genotipificación de los SNPs (del inglés *single nucleotide polymorphism*), se realizó por la técnica de PCR en tiempo real, se utilizaron sondas TaqMan®, donde cada una posee una de las variantes alélicas a determinar (tabla III). Además cuentan con los fluorocromos reporteros, VIC® y FAM®, los cuales permiten identificar los alelos.

Antes de llevar a cabo este procedimiento, se prepararon las muestras de ADN para lo cual se utilizó el material de la Tabla IV.

Para la mezcla de reacción de PCR-TR fue necesario tener los componentes y volumen adecuados descritos en la tabla V. Una vez realizado el MasterMix en un tubo eppendorf, se distribuyó cuidadosamente y en la misma cantidad (78.75 μ L) en una tira de ocho tubos de PCR para poder cargar con facilidad la pipeta multicanal. Con la pipeta multicanal se tomaron 6 μ L de Master Mix para ser distribuidos en cada uno de los 96 pocillos de la placa. Una vez descargado el Master Mix en los pocillos, se procedió a depositar las muestras de ADN según la placa maestra, considerando 6 controles. Una vez finalizada la distribución se selló la placa cuidadosa con un film adhesivo (MicroAmp optival adhesive film) y se envolvió en papel aluminio para evitar la luz y que no afectara la reacción, posteriormente se centrifugó por 1 min a 3,330 rpm.

Se realizó la PCR-TR en el sistema QuantStudio™ Software v1.1. Las condiciones del Termociclador se muestran en la tabla VI.

Una vez terminada la amplificación fueron identificados los genotipos por medio de la detección de la fluorescencia específica del alelo con el software QuantStudio™ Software v1.1 para la discriminación alélica (Applied Biosystems, Foster City, CA).

Tabla III. Sondas TaqMan® para SNPs de los genes *PPAR γ* y *CAT*

SNP	ID	Alelos	Localización	Secuencia [VIC/FAM]
<i>PPARγ</i>				
Pro12Ala	rs1801282	Ancestral: C	Chr.3:12393125	AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC[C/G]CAGAAAG CGATTCCTTCACTGATAC
		MAF: G		
<i>CAT</i>				
-20 C/T	rs1049982	Ancestral: C	Chr.11: 34460541	CGAGCCGAGGCCTCCTGCAGTGTTTC[C/T]GCACAG CAAACCGCACGCTATGGCT
		MAF: T		
-262 C/T	rs1001179	Ancestral: C	Chr.11: 34460231	GGAGCCCCGCCCTGGGTTTCGGCTAT[C/T]CCGGGC ACCCCGGGCCGGCGGGGCG
		MAF: T		
C1167T	rs769217	Ancestral: C	Chr.11: 34482908	CTCGAGTGGCCAACTACCAGCGTGA[C/T]GGCCCG ATGTGCATGCAGGACAATC
		MAF: T		

SNP Genotyping Analysis Using TaqMan® Assays (Applied Biosystems®, 2017).

Tabla IV. Material y equipo requerido para la preparación de las muestras de ADN para PCR-TR

Material	
Paños de baja pelusa (Kimwipes®)	PCR-Cooler (Eppendorf®)
Micropipeta (0 - 10 µL)	Placas de 96 pocillos (Applied Biosystem®)
Micropipeta (10 – 100 µL)	Puntillas para micropipeta (0 - 10 µL)
Pipeta multicanal (0 - 10 µL)	Puntillas para micropipeta (10 - 100 µL)
Tubos eppendorf de 1.5 ml	Puntillas para pipeta multicanal
Agua libre de DNasa	Vórtex
Microcentrífuga	Cubierta adhesiva para placas
NanoDrop 2000 UV-Vis	TaqMan
Espectrofotómetro	Termociclador QuantStudio™ Software v1.1.

Tabla V. Componentes de la reacción de PCR-TR

Reactivos	Concentración Stock	1 reacción (µL)	105 reacciones (µL)	Concentración Final
H ₂ O		0.75	78.75	
Genotyping Master Mix	2X	5	525	1X
Sonda	40X	0.25	26.25	1.5X
ADN	5 ng/µL	4		20 ng
Total		10	630	

µL= microlitros, ng= nanogramos.

Tabla VI. Condiciones del Termociclador de la PCR en tiempo real

Etapa	No. de ciclos	Tiempo	Temperatura (°C)
1	1	30 s	60
2	1	10 min	95
3	45	15 s	95
		1 min	60
4	1	30 s	60

s= segundos, min= minutos

6.1.6 Análisis estadístico

Al término de la fase experimental del estudio se generó una base de datos con los resultados obtenidos de la genotipificación, determinación de composición corporal y consumo de antioxidantes. Se procedió con la estadística descriptiva correspondiente (media, desviación estándar y frecuencia); las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos se reportaron en porcentajes, para comprobar el equilibrio de la composición genética de la población se analizó el equilibrio Hardy-Weinberg (HWE) utilizando el programa en línea de Michael H. Court (2005-2008).

Para determinar la asociación entre los polimorfismos Pro12Ala del gen *PPAR γ* , -20 C/T, -262 C/T y C1167T del gen *CAT* y la composición corporal, se utilizó un modelo de regresión lineal generalizada para los modelos de herencia (aditivo, recesivo y dominante), ajustando los valores por edad e índice de masa corporal (IMC). Considerando estadísticamente significativos los valores de probabilidad p menores de 0.05 ($p < 0.05$).

Para analizar el efecto del consumo de antioxidantes en la asociación entre los polimorfismos y la composición corporal; se estratificó a la población en terciles según su consumo de antioxidantes, ajustando los valores por la ingesta total de calorías al día (kcal/día). Se utilizó el primer tercil para definir un bajo consumo y el tercil tres para señalar el alto consumo. Se procedió a

realizar el análisis de asociación con el modelo de regresión lineal simple y por los diferentes modelos de herencia. El análisis estadístico se realizó a través del programa estadístico SPSS v.22.0. (SPSS Inc.; Chicago, IL, Usa).

7. RESULTADOS

7.1 Características generales de la población

Se partió de una base de datos realizada previamente, la cual contaba con expedientes de 202 mujeres postmenopáusicas procedentes del estado de Nuevo León. Se descartaron 24 expedientes, debido a que los datos estaban incompletos, no contaban con el cuestionario de frecuencia de consumo semi-cuantitativo o la muestra de ADN, no estaba en la mejor calidad, lo cual dificultaba su genotipificación. El tamaño final de la muestra fue de 178 mujeres de 43 a 80 años.

En la tabla VII se muestran las características antropométricas y de composición corporal de la población. Los resultados están presentados como media y desviación estándar (DE).

Tabla VII. Características generales de la población estudiada

Variable	Media (DE)
Edad (años)	57.2 (6.9)
Peso (kg)	70.1 (11.2)
IMC (kg/m ²)	28.9 (4.5)
Circunf. Cintura (cm)	95.7 (12.5)
Circunf. Cadera (cm)	106.3 (9.3)
ICC	0.9 (0.1)
Grasa corporal (región) (%)	42.9 (5.3)
Grasa corporal (tejido) (%)	44.9 (5.7)
Tejido graso en tronco (%)	46.8 (6.1)
Tejido graso región androide (%)	51.8 (6.2)
Tejido graso región ginoide (%)	50.7 (5.2)
Masa Grasa (kg)	30.9 (7.9)
Masa Magra (kg)	36.8 (4.2)
Masa libre de grasa (kg)	38.5 (4.3)

kg= kilogramo, cm= centímetros, IMC= índice de masa corporal, kg/m²= kilogramos sobre metro cuadrado, ICC= índice cintura-cadera, %= porcentaje, DE= desviación estándar.
n=178

7.2 Determinación del consumo de antioxidantes

La cuantificación del consumo de antioxidantes se realizó mediante el Software FoodProcessor®, descartando aquellas participantes que sus expedientes presentaban datos incompletos o no cumplían con los criterios de inclusión. El análisis incluyó a 178 mujeres, estimando el consumo de macronutrientes (proteínas, carbohidratos y lípidos), micronutrientes (vitamina A, C, E, retinol, etc.), energía (kcal) y fibra total. En la tabla VIII se muestra la media, desviación estándar (DE) y la mediana de ingesta de cada nutriente por día.

Tabla VIII. Consumo de antioxidantes por día de la población estudiada

Nutrientes	Media (DE)
<i>Macronutrientes</i>	
Energía (kcal)	2,374.9 (976.5)
Proteína (g)	83.2 (31.9)
Carbohidratos (g)	299.6 (163.2)
Lípidos (g)	97.7 (31.1)
Fibra (g)	39.2 (19.7)
<i>Micronutrientes</i>	
Vitamina A (IU)	13,098.6 (8,797.5)
Vitamina A (RAE)	923.3 (544.8)
Carotenoide (RE)	1,176.7 (874.3)
Retinol (RE)	334.9 (337.2)
Betacaroteno (mcg)	5,752.1 (4,326.4)
Vitamina C (mg)	207.3 (135.2)
Vitamina E α -Tocoferol (mg)	10 (5.0)

Kcal= kilocalorías, g= gramos, IU= unidades internacionales, RAE= equivalente de la actividad del retinol, RE= equivalente de retinol, mcg= microgramos, DE= desviación estándar. n=178

7.3 Determinación de las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de los genes de *PPAR γ* y *CAT*

La determinación de los polimorfismos estudiados se llevó a cabo por discriminación alélica en el equipo QuantStudio™ Software v1.1. La figura 8 muestra los resultados de la genotipificación, para el SNP rs1801282 del gen *PPAR γ* . En la figura 9 se aprecian las gráficas correspondientes a los polimorfismos rs769217, rs1049982 y rs1001179 del gen *CAT*.

En la tabla IX se muestran las frecuencias genotípicas de los polimorfismos de los genes *PPAR γ* y *CAT*, también se encuentran las frecuencias alélicas de cada SNP. Además, de los resultados del equilibrio de Hardy-Weinberg del total de las muestras.

El polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ* , presentó solo un caso con el homocigoto G/G, por lo que este fue el genotipo de menor frecuencia. Así mismo el alelo menor frecuente fue el alelo G.

Para el polimorfismo -20 C/T el genotipo predominante fue el homocigoto T/T, mientras que en los polimorfismos -262 C/T y C1167T se observó una mayor presencia del genotipo homocigoto C/C.

El SNP -20 C/T reportó el alelo C como el de menor frecuencia (minor allele frequency, MAF), mientras que para los polimorfismos -262 C/T y C1167T de *CAT* el alelo T fue el MAF.

Los resultados del equilibrio de Hardy-Weinberg del total de las muestras, indican que los polimorfismos de los genes *PPAR γ* y *CAT* se encuentran en equilibrio, ya que mostraron valores de p por encima de 0.05, es decir, que los alelos de nuestra muestra seleccionada se encuentran en equilibrio y pueden representar la población en general.

PPAR γ

rs1801282

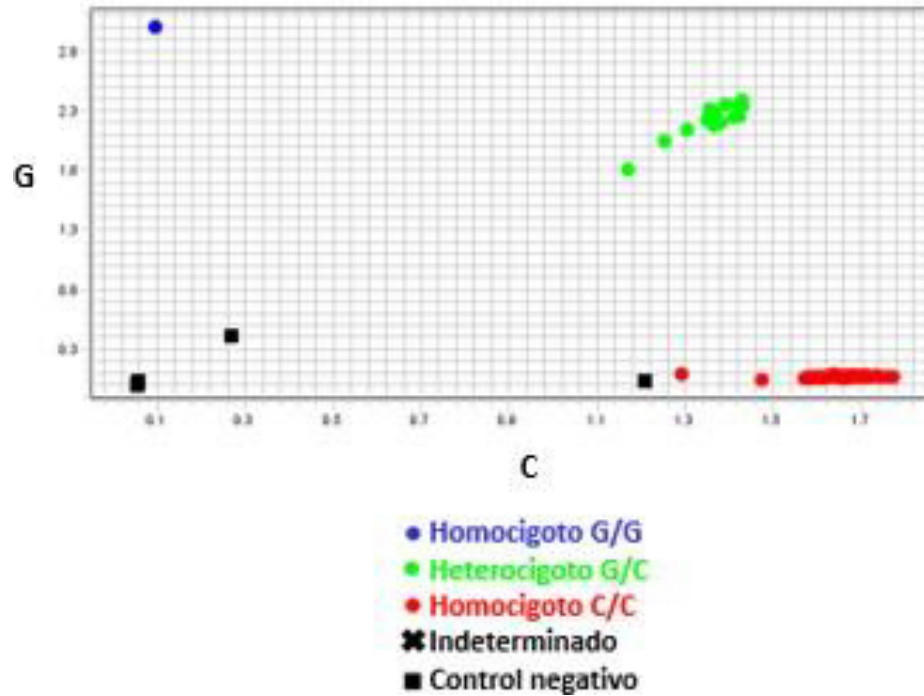


Figura 8. Gráfica de discriminación alélica del polimorfismo Pro12Ala de *PPAR γ* . Las gráficas de discriminación alélica fueron generadas por el equipo QuantStudio™ Software v1.1. Para el polimorfismo de *PPAR γ* los genotipos G/G y C/C son identificados con las marcas azul y rojo respectivamente. Las muestras con presencia del polimorfismo heterocigoto G/C se representan con el color azul.

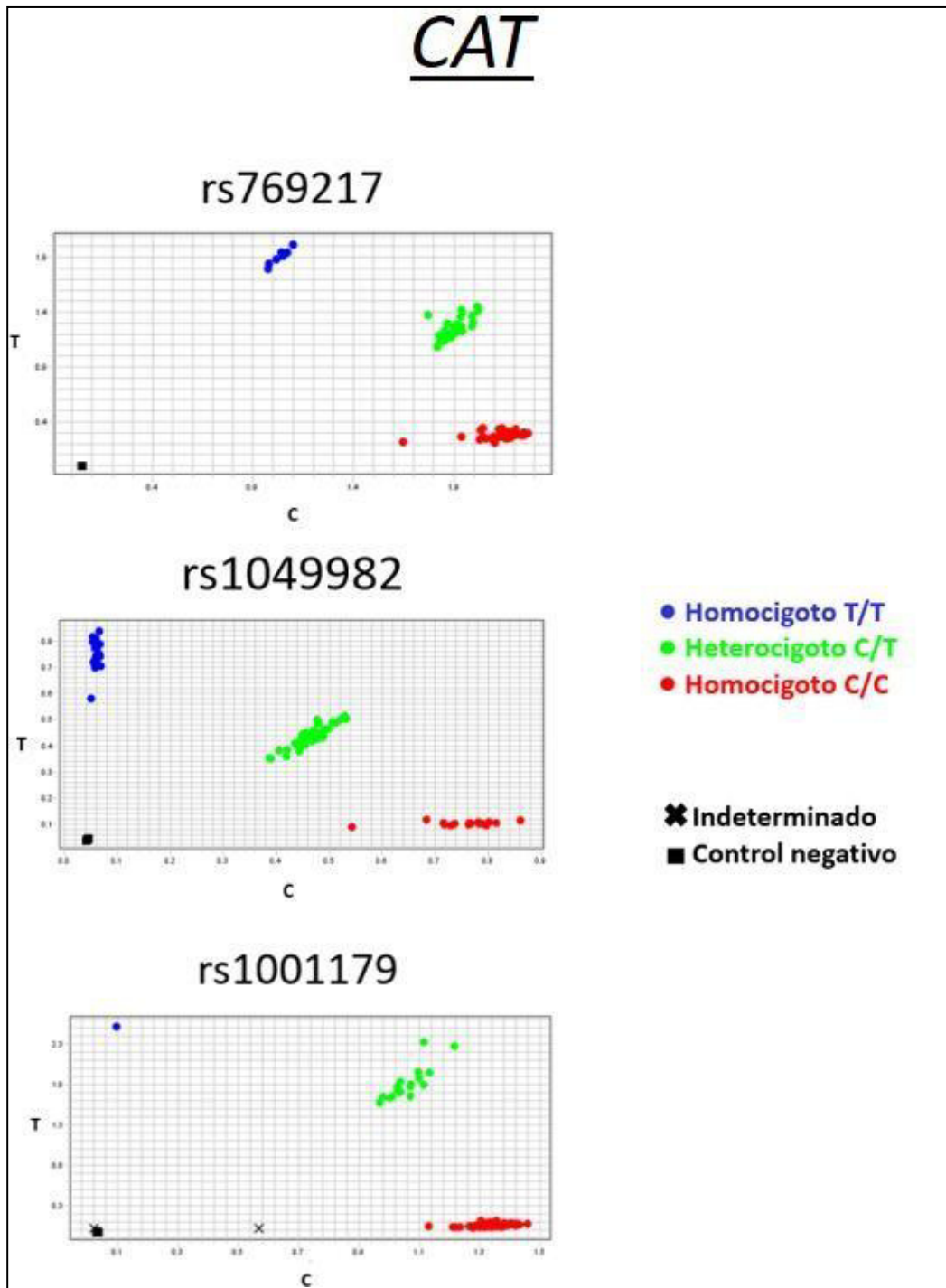


Figura 9. Discriminación alélica de los polimorfismos de *CAT*. Las gráficas de discriminación alélica fueron generadas por el equipo QuantStudio™ Software v1.1. Las coloraciones azules y rojas identifican los genotipos homocigotos (T/T y C/C) de cada polimorfismo, mientras que los puntos verdes señalan el genotipo heterocigoto (T/C) de los polimorfismos de *CAT*. Las cruces (x) identificadas como indeterminadas, corresponden a muestras de ADN que no fueron discriminadas. El cuadro en color negro (■) indica los controles negativos, para los cuales se utilizó agua destilada libre de DNAsas, en lugar de ADN.

Tabla IX. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos del gen *PPAR γ* y *CAT* de la población estudiada

dbSNP	<i>PPARγ</i> Pro12Ala rs1801282			<i>CAT</i>									
				-20 C/T rs1049982			-262 C/T rs1001179			C1167T rs769217			
Frecuencias Genotípicas	Genotipo	n	%	Genotipo	n	%	Genotipo	n	%	Genotipo	n	%	
		CC	145	81.5	CC	27	15.2	CC	145	81.5	CC	92	51.7
		CG	32	18.0	CT	94	52.8	CT	30	16.9	CT	70	39.3
	GG	1	0.6	TT	57	32.0	TT	3	1.7	TT	16	9.0	
Frecuencias alélicas	C	322	90.44	C	148	41.57	C	320	89.88	C	254	71.35	
	G	34	9.56	T	208	58.43	T	36	10.12	T	102	28.65	
HWE	p= 0.588*			p= 0.245*			p= 0.330*			p= 0.610*			

HWE= Equilibrio de Hardy-Weinberg, n= número de pacientes

*Cumple con el equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$)

n=178

7.4 Análisis de la asociación de los polimorfismos de los genes *PPAR γ* y *CAT* con la composición corporal

El análisis de asociación de los polimorfismos estudiados con la composición corporal fue llevado a cabo utilizando un modelo de regresión lineal simple bajo los modelos de herencia aditivo, dominante y recesivo; en este análisis se incluyó un ajuste por las variables confusoras: IMC y edad.

En las tablas X a XIII se muestran los valores correspondientes a las variables de composición corporal (media y desviación estándar [DE]) encontrados en cada genotipo de los polimorfismos estudiados de los genes *CAT* y *PPAR γ* . También se encuentran los valores de β e intervalos de confianza (IC) que resultaron del análisis de asociación de los SNPs con la composición corporal.

En la tabla X se muestra la asociación del polimorfismo rs1801282 del gen *PPAR γ* con las variables de composición corporal. En nuestro estudio solo se encontró una participante con el genotipo homocigoto G/G, por lo que se analizó la asociación solamente por el modelo de herencia dominante, sin embargo, no se encontró una asociación estadística significativa con este polimorfismo y las variables de composición corporal.

La tabla XI muestra la asociación entre el -20 C/T (rs1049982) con las variables de composición corporal, cada una con sus medias y DE. Se encontró una asociación estadística significativa con la variable peso ($p=0.028$), bajo el modelo de herencia dominante. Las variables circunferencia de cadera, masa magra (kg) y masa libre de grasa (kg), solo muestran tendencias a valores significativos ($p=0.071$, $p=0.094$ y $p=0.069$, respectivamente) también bajo el modelo de herencia dominante.

No se encontró ninguna asociación significativa entre el polimorfismo -262 C/T (rs1001179) del gen *CAT* con variables de composición corporal. Las medias, DE y valor de p , se muestran en la tabla XII.

Para el SNP C1167T (rs769217) (tabla XIII), se encontró una asociación significativa ($p= 0.048$) con el índice cintura-cadera (ICC) y una tendencia

($p=0.077$) con la masa libre de grasa, ambos bajo el modelo de herencia dominante; además la variable tejido graso en la región androide mostró ser significativa ($p=0.031$) bajo el modelo recesivo.

Tabla X. Asociación del polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) del gen *PPAR γ* con variables de composición corporal en mujeres postmenopáusicas mexicanas (\bar{X} DE)

VARIABLE	GENOTIPO		β (IC)	p^a
	C/C n= 145	C/G + G/G n= 33		
Peso (kg)	70.3 (10.9)	69.2 (12.1)	-1.089 (-3.030; 0.853)	0.272
C. Cintura (cm)	96.4 (10.9)	94.4 (9.6)	-0.625 (-2.645; 1.395)	0.544
C. Cadera (cm)	106.5 (9.6)	104.8 (7.6)	-0.861 (-2.686; 0.964)	0.355
ICC	0.90 (0.09)	0.89 (0.06)	0.007 (-0.026; 0.040)	0.683
Grasa corporal (región) (%)	43.0 (5.5)	42.3 (4.3)	-0.641 (-2.008; 0.726)	0.358
Grasa corporal (tejido) (%)	44.9 (6.0)	44.5 (4.5)	-0.454 (-1.999; 1.091)	0.565
Tejido graso en tronco (%)	46.9 (6.4)	46.5 (4.9)	-0.474 (-2.128; 1-180)	0.574
Tejido graso región androide (%)	51.8 (6.4)	51.6 (5.3)	-0.079 (-1.955; 1.798)	0.935
Tejido graso región ginoide (%)	50.9 (5.4)	49.9 (4.6)	-1.157 (2.863; 0.548)	0.184
Masa Grasa (kg)	31.2 (8.5)	30.1 (7.7)	-1.009 (-2.372; 0.354)	0.147
Masa Magra (kg)	36.8 (4.0)	36.8 (5.0)	-0.019 (-1.269; 1.232)	0.977
Masa libre de grasa (kg)	38.5 (4.2)	38.5 (5.0)	-0.126 (-1.415; 1.164)	0.849

*Debido a la baja frecuencia del genotipo G/G (n=1) solo se realizó el análisis en el modelo de herencia dominante.

kg= kilogramo, cm= centímetros, IMC= índice de masa corporal, kg/m^2 = kilogramos sobre metro cuadrado, ICC= índice cintura-cadera, %= porcentaje, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p_a = p ajustada a IMC y edad.

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05 - < 0.1$).

n=178

Tabla XI. Asociación del polimorfismo -20C/T (rs1049982) del gen CAT con variables de composición corporal en mujeres postmenopáusicas mexicanas (\bar{X} DE)

VARIABLE	GENOTIPO			MODELO		n ^a
	C/C n= 27	C/T n= 94	T/T n= 57	DE HERENCIA	β (IC)	
Peso (kg)	72.0	68.8	71.4	Aditivo	-0.903 (-2.030; 0.224)	0.116
	(12.2)	(10.8)	(11.2)	Recesivo	-0.457 (-2.075; 1.161)	0.580
				Dominante	-2.337 (-4.415; 0.259)	0.028*
C. Cintura (cm)	98.3	95.2	96.9	Aditivo	-0.933 (-2.103; 0.237)	0.118
	(13.0)	(10.7)	(9.9)	Recesivo	-0.841 (-2.517; 0.836)	0.326
				Dominante	-1.792 (-3.962; 0.378)	0.106
C. Cadera (cm)	107.9	105.1	107.5	Aditivo	-0.539 (-1.601; 0.524)	0.321
	(10.6)	(8.9)	(9.4)	Recesivo	-0.031 (-1.552; 1.490)	0.968
				Dominante	-1.803 (-3.763; 0.157)	0.071**
ICC	0.90	0.89	0.90	Aditivo	0.000 (-0.019; 0.019)	0.974
	(0.06)	(0.10)	(0.06)	Recesivo	0.002 (-0.025; 0.029)	0.874
				Dominante	-0.005 (-0.040; 0.031)	0.789
Grasa corporal (región) (%)	42.8	42.5	43.7	Aditivo	0.184 (-0.614; 0.982)	0.651
	(5.6)	(5.5)	(4.8)	Recesivo	0.260 (-0.879; 1.398)	0.655
				Dominante	0.195 (-1.286; 1.676)	0.796
Grasa corporal (tejido) (%)	45.0	44.5	45.5	Aditivo	-0.079 (-0.980; 0.821)	0.821
	(5.9)	(5.9)	(5.6)	Recesivo	-0.085 (-1.371; 1.200)	0.896
				Dominante	-0.129 (-1.801; 1.543)	0.880
Tejido graso en tronco (%)	47.1	46.1	48.0	Aditivo	0.263 (-0.701; 1.226)	0.593
	(6.2)	(6.5)	(5.4)	Recesivo	0.713 (-0.659; 2.086)	0.308
				Dominante	-0.302 (-2.091; 1.488)	0.741
Tejido graso región androide (%)	51.9	51.2	52.8	Aditivo	0.255 (-0.837; 1.348)	0.647
	(6.3)	(6.8)	(4.9)	Recesivo	0.586 (-0.972; 2.143)	0.461
				Dominante	-0.111 (-2.139; 1.918)	0.915
Tejido graso región ginoide (%)	50.5	50.4	51.2	Aditivo	0.121 (-0.877; 1.119)	0.812
	(5.2)	(5.2)	(5.4)	Recesivo	0.122 (-1.303; 1.546)	0.867
				Dominante	0.210 (-1.642; 2.063)	0.824
Masa Grasa (kg)	31.8	30.1	32.1	Aditivo	-0.313 (-1.111; 0.484)	0.441
	(8.7)	(7.8)	(7.9)	Recesivo	-0.039 (-1.178; 1.101)	0.947
				Dominante	-1.014 (-2.489; 0.460)	0.177
Masa Magra (kg)	37.8	36.5	36.9	Aditivo	-0.545 (-1.269; 0.179)	0.140
	(4.5)	(4.2)	(4.0)	Recesivo	-0.432 (-1.470; 0.605)	0.414
				Dominante	-1.145 (-2.486; 0.196)	0.094**
Masa libre de grasa (kg)	39.6	38.2	38.7	Aditivo	-0.591 (-1.337; 0.155)	0.120
	(4.7)	(4.3)	(4.2)	Recesivo	-0.446 (-1.515; 0.624)	0.414
				Dominante	-1.282 (-2.663; 0.099)	0.069**

kg= kilogramo, cm= centímetros, IMC= índice de masa corporal, kg/m²= kilogramos sobre metro cuadrado, ICC= índice cintura-cadera, %= porcentaje, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p^a= p ajustada a IMC y edad.

*Diferencia estadísticamente significativa (p < 0.05). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa (p > 0.05 - < 0.1).

n=178

Tabla XII. Asociación del polimorfismo -262C/T (rs1001179) del gen CAT con variables de composición corporal en mujeres postmenopáusicas mexicanas (\bar{X} DE)

VARIABLE	GENOTIPO			MODELO		D^a
	C/C n= 145	C/T n= 30	T/T n= 3	DE HERENCIA	β (IC)	
Peso (kg)	70.6	68.1	65.8	Aditivo	0.647 (-1.067; 2.361)	0.459
	(11.3)	(11.0)	(5.5)	Recesivo	2.093 (-3.758; 7.944)	0.483
				Dominante	-0.602 (-1.344; 2.548)	0.544
C. Cintura (cm)	96.5	94.9	94.6	Aditivo	1.326 (-0.445; 3.098)	0.142
	(10.8)	(11.8)	(2.2)	Recesivo	3.453 (-2.608; 9.513)	0.264
				Dominante	1.326 (-0.686; 3.339)	0.197
C. Cadera (cm)	106.8	104.3	102.3	Aditivo	0.038 (-1.574; 1.651)	0.963
	(9.1)	(10.7)	(1.9)	Recesivo	0.823 (-4.679; 6.324)	0.769
				Dominante	-0.041 (-1.871; 1.788)	0.965
ICC	0.89	0.91	0.92	Aditivo	0.015 (-0.014; 0.044)	0.306
	(0.09)	(0.06)	(0.01)	Recesivo	0.026 (-0.072; 0.125)	0.602
				Dominante	0.016 (-0.016; 0.049)	0.323
Grasa corporal (región) (%)	43.2	41.9	40.6	Aditivo	-0.035 (-1.243; 1.172)	0.954
	(5.2)	(6.0)	(1.9)	Recesivo	0.027 (-4.094; 4.147)	0.990
				Dominante	-0.048 (-1.418; 1.322)	0.945
Grasa corporal (tejido) (%)	45.1	44.1	42.6	Aditivo	0.142 (-1.221; 1.505)	0.838
	(5.7)	(6.6)	(1.6)	Recesivo	0.197 (-4.454; 4.849)	0.934
				Dominante	0.161 (-1.385; 1.708)	0.838
Tejido graso en tronco (%)	47.1	45.9	45.1	Aditivo	0.265 (-1.193; 1.724)	0.722
	(5.9)	(7.5)	(3.7)	Recesivo	0.940 (-4.037; 5.918)	0.711
				Dominante	0.237 (-1.418; 1.893)	0.779
Tejido graso región androide (%)	51.9	51.4	51.7	Aditivo	0.786 (-0.864; 2.436)	0.350
	(6.0)	(7.4)	(3.5)	Recesivo	2.235 (-3.400; 7.870)	0.437
				Dominante	0.765 (-1.108; 2.638)	0.424
Tejido graso región ginoide (%)	50.836	50.193	47.633	Aditivo	-0.114 (-1.625; 1.396)	0.882
	(5.191)	(5.664)	(2.558)	Recesivo	-1.396 (-6.547; 3.755)	0.595
				Dominante	0.007 (-1.707; 1.721)	0.993
Masa Grasa (kg)	31.371	29.531	27.153	Aditivo	0.291 (-0.916; 1.499)	0.636
	(8.001)	(8.095)	(3.377)	Recesivo	0.674 (-3.448; 4.795)	0.749
				Dominante	0.301 (-1.069; 1.671)	0.667
Masa Magra (kg)	36.955	36.355	36.536	Aditivo	0.351 (-0.750; 1.451)	0.532
	(4.195)	(4.489)	(2.115)	Recesivo	1.423 (-2.332; 5.178)	0.458
				Dominante	0.294 (-0.955; 1.544)	0.644
Masa libre de grasa (kg)	38.665	38.011	38.129	Aditivo	0.320 (-0.815; 1.456)	0.580
	(4.304)	(4.625)	(2.265)	Recesivo	1.408 (-2.464; 5.280)	0.476
				Dominante	0.257 (-1.032; 1.545)	0.696

kg= kilogramo, cm= centímetros, IMC= índice de masa corporal, kg/m²= kilogramos sobre metro cuadrado, ICC= índice cintura-cadera, %= porcentaje, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p^a = p ajustada a IMC y edad.

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05 - < 0.1$).

n=178

Tabla XIII. Asociación del polimorfismo C1167T (rs769217) del gen CAT con variables de composición corporal en mujeres postmenopáusicas mexicanas (\bar{X} DE).

VARIABLE	GENOTIPO			MODELO DE HERENCIA	β (IC)	p^a
	C/C n= 92	C/T n= 70	T/T n = 16			
Peso (kg)	69.5	70.9	70.1	Aditivo	-0.543 (-1.698; 0.612)	0.357
	(11.7)	(10.1)	(12.8)	Recesivo	0.541 (-1.084; 3.165)	0.687
				Dominante	-1.109 (-2.615; 0.397)	0.149
C. Cintura (cm)	95.9	96.7	96.1	Aditivo	-0.620 (-1.818; 0.579)	0.311
	(11.2)	(10.4)	(11.3)	Recesivo	0.607 (-2.117; 3.332)	0.662
				Dominante	-1.262 (-2.824; 0.299)	0.113
C. Cadera (cm)	105.0	108.3	104.8	Aditivo	0.211 (-0.876; 1.298)	0.704
	(9.3)	(9.2)	(9.2)	Recesivo	-1.177 (-3.637; 1.284)	0.349
				Dominante	0.752 (-0.666; 2.170)	0.299
ICC	0.91	0.88	0.91	Aditivo	-0.011 (-0.030; 0.009)	0.272
	(0.06)	(0.11)	(0.06)	Recesivo	0.020 (-0.024; 0.064)	0.365
				Dominante	-0.025 (-0.051; 0.000)	0.048*
Grasa corporal (región) (%)	42.2	43.7	43.6	Aditivo	0.543 (-0.267; 1.354)	0.189
	(5.7)	(4.7)	(5.4)	Recesivo	1.002 (-0.839; 2.843)	0.286
				Dominante	0.597 (-0.465; 1.658)	0.271
Grasa corporal (tejido) (%)	44.3	45.8	44.4	Aditivo	0.128 (-0.791; 1.047)	0.784
	(6.1)	(4.9)	(7.3)	Recesivo	-0.325 (-2.410; 1.759)	0.760
				Dominante	0.328 (-0.874; 1.530)	0.593
Tejido graso en tronco (%)	46.1	47.5	48.3	Aditivo	0.666 (-0.313; 1.645)	0.183
	(6.5)	(5.7)	(5.7)	Recesivo	1.840 (-0.375; 4.056)	0.104
				Dominante	0.527 (-0.758; 1.812)	0.421
Tejido graso región androide (%)	51.1	52.2	54.1	Aditivo	0.862 (-0.246; 1.970)	0.127
	(6.5)	(5.9)	(4.6)	Recesivo	2.752 (0.255; 5.250)	0.031*
				Dominante	0.559 (-0.898; 2.016)	0.452
Tejido graso región ginoide (%)	50.2	51.5	49.7	Aditivo	-0.006 (-1.025; 1.012)	0.990
	(5.6)	(4.6)	(5.7)	Recesivo	-0.933 (-3.240; 1.373)	0.428
				Dominante	0.299 (-1.032; 1.631)	0.659
Masa Grasa (kg)	30.3	31.8	31.5	Aditivo	0.065 (-0.749; 0.880)	0.875
	(8.4)	(7.2)	(8.7)	Recesivo	0.984 (0.858; 2.826)	0.295
				Dominante	-0.215 (-1.281; 0.850)	0.692
Masa Magra (kg)	36.9	36.9	36.4	Aditivo	-0.530 (-1.269; 0.209)	0.160
	(4.3)	(4.0)	(4.7)	Recesivo	-0.363 (-2.047; 1.322)	0.673
				Dominante	-0.787 (-1.752; 0.179)	0.110
Masa libre de grasa (kg)	38.7	38.5	38.0	Aditivo	-0.617 (-1.378; 0.144)	0.122
	(4.5)	(4.1)	(4.9)	Recesivo	-0.483 (-2.219; 1.254)	0.586
				Dominante	-0.895 (-1.889; 0.099)	0.077**

kg= kilogramo, cm= centímetros, IMC= índice de masa corporal, kg/m²= kilogramos sobre metro cuadrado, ICC= índice cintura-cadera, %= porcentaje, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p^a = p ajustada a IMC y edad.

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05 - < 0.1$).

n=178

7.5 Análisis del efecto del consumo de antioxidantes en la asociación de los polimorfismos de los genes *PPAR γ* y *CAT* con la composición corporal

El efecto del consumo de antioxidantes sobre la asociación de los polimorfismos estudiados con la composición corporal se analizó por un modelo de regresión lineal simple bajo los modelos de herencia aditivo, dominante y recesivo; se incluyó un ajuste por las variables confusoras: IMC, edad y las calorías de la energía total consumida por día (kcal/día).

El polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ* , no mostró asociación ante un alto o bajo consumo de vitamina A (UI), en: circunferencia de cadera (cm), ICC, grasa corporal (región y tejido, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%) y masa libre de grasa (kg). Sin embargo, con peso (kg), mostró una disminución estadística significativa ante un alto consumo de vitamina A (UI), así como tendencias en circunferencia de cintura (cm), masa grasa (kg) y masa magra (kg), en presencia del alelo G (Ala) (Tabla XIV).

El consumo de vitamina A (UI) no mostró un efecto en la asociación entre el polimorfismo -20C/T del gen *CAT* y las variables: circunferencia de cintura y cadera (cm), ICC, grasa corporal (región y tejido, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%) y masa grasa (kg). Sin embargo, el alto consumo de vitamina A (> 13,599.9 UI) mostró estar asociado con una disminución de la masa libre de grasa (kg) y tendencias a la baja de masa magra (kg) y peso (kg), en presencia del alelo T (Tabla XIV).

El polimorfismo -262 C/T del gen *CAT* no mostró asociación con la composición corporal ante el efecto del consumo de vitamina A (UI) con: peso (kg), circunferencia de cintura y cadera (cm), ICC, grasa corporal (región y tejido, %), tejido graso en tronco, región androide, ginoide (%), masa grasa (kg) y masa magra (kg), únicamente presentó una tendencia a aumentar la masa libre de grasa (kg) ante la presencia del alelo T y un alto consumo de vitamina A (Tabla XIV).

El efecto del consumo de vitamina A (UI) en la asociación del polimorfismo C1167T de *CAT*, no mostró relación con: peso (kg), circunferencia de cadera (cm), grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco, región androide, ginoide (%) y masa grasa (kg) y masa magra (kg). Sin embargo, la circunferencia de cintura (cm) y el ICC, mostraron tendencias a la baja ante un alto consumo de vitamina A, en presencia del alelo T (Tabla XIV).

También se analizó el consumo de vitamina A, medida según los equivalentes de la actividad de retinol (RAE), en donde el polimorfismo Pro12Ala, no mostró estar asociado ante el consumo de vitamina A (RAE) con las variables: peso (kg), circunferencia de cintura y cadera (cm), ICC, tejido graso en tronco y región androide (%), masa grasa (kg), masa magra (kg) y masa libre de grasa (kg). Sin embargo, las variables: grasa corporal (región y tejido, %), así como, el tejido graso región androide mostraron una disminución significativa ante un consumo bajo de vitamina A (< 642.3 RAE), en presencia del alelo G (Ala) (Tabla XV).

El polimorfismo -20 C/T de *CAT* no mostró asociación entre las variables: circunferencia de cintura y cadera (cm), ICC, grasa corporal (región y tejido, %), tejido graso en tronco y región ginoide (%) y masa grasa (kg). No obstante, el SNP -20 C/T, resultó estar asociado estadísticamente a una disminución de la masa libre de grasa (kg) y peso (kg), así como tendencia a la pérdida de masa magra (kg) y aumento del tejido graso región androide (%) ante un alto consumo de vitamina A (> 938.9 RAE) en presencia del alelo T (Tabla XV).

El SNP -262 C/T no mostró asociación ante el consumo de vitamina A (RAE), con el peso (kg), circunferencia de cadera (cm), ICC, grasa corporal (región y tejido, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%), masa grasa (kg), masa magra (kg) y masa libre de grasa (kg). Pero si se observó una tendencia de aumento en la circunferencia de cintura, ante un alto consumo de vitamina A (RAE), en presencia del alelo T (Tabla XV).

El consumo de vitamina A (RAE), no mostró tener un efecto en la asociación del polimorfismo C1167T con el peso (kg), circunferencia de cintura, cadera

(cm), ICC, grasa corporal (región y tejido, %), tejido graso región ginoide (%), masa grasa (kg), masa magra (kg) y masa libre de grasa (kg). Pero si mostró tendencia a aumentar el tejido graso en tronco y en región androide (%) ante un bajo consumo de vitamina A (< 642.3 RAE) en presencia del alelo T (Tabla XV).

Los niveles de consumo de caroteno (RE), no mostró tener un efecto en la asociación entre el polimorfismo Pro12Ala de *PPAR γ* y las variables de circunferencia de cintura y cadera (cm), ICC, grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%), pero sí se encontraron asociaciones con peso (kg), disminuyendo significativamente y una tendencia en la disminución de masa grasa (kg) ante un alto consumo de caroteno (> 1,235.2 RE). Además, la masa libre de grasa (kg) y la masa magra (kg) mostraron tener tendencias a la alta ante un bajo consumo de caroteno (< 861.3 RE), dichas asociaciones y tendencias se mostraron en presencia de la variante Ala (G) (Tabla XVI).

Por otra parte, el polimorfismo -20 C/T de *CAT* no mostró estar asociado a las variables de peso (kg), circunferencia de cintura y cadera (cm), grasa corporal (región y tejido, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%), masa grasa (kg), masa magra (kg) y masa libre de grasa (kg) en respuesta al alto o bajo consumo de caroteno.

De igual manera de consumo de caroteno (RE), no mostró asociación entre las variables peso (kg), circunferencia de cintura y cadera (cm), grasa corporal (región, %), tejido graso ginoide (%), masa grasa (kg), masa magra (kg) y masa libre de grasa (kg) con el SNP -262 C/T del gen *CAT*. Sin embargo, presentó tendencias al aumento de ICC, grasa corporal (tejido, %), tejido graso en tronco y un aumento significativo en el tejido graso región androide ante un bajo consumo de caroteno (< 861.3 RE), y en presencia del alelo T (Tabla XVI).

El polimorfismo C1167T del gen *CAT*, no mostró estar asociado a las variables: peso (kg), circunferencia de cadera (cm), grasa corporal (región y tejido, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%), masa grasa (kg), masa

magra (kg) y masa libre de grasa (kg). Sin embargo, si presentó tendencia de asociación en el aumento de circunferencia de cintura, así como una disminución del ICC, en presencia del alelo T, como efecto al consumo alto de caroteno (> 1,235.2 RE) (Tabla XVI).

En cuanto al consumo de retinol (RE), el polimorfismo Pro12Ala de *PPAR γ* , no mostró ninguna asociación con las variables de composición corporal: peso (kg), circunferencia de cintura o cadera (cm), ICC, grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%), masa grasa (kg), masa magra (kg) y masa libre de grasa (kg), ante un bajo o alto consumo de este antioxidante.

El consumo de retinol (RE), no presentó alteración en la presencia del SNP -20 C/T, con las variables: circunferencia de cadera (cm), ICC, tejido graso región androide y ginoide (%). Sin embargo, variables como peso (kg), circunferencia de cintura (cm), grasa corporal (región y tejido, %), tejido graso en tronco (%) y masa grasa (kg), mostraron tendencias y valores significativos que disminuyen ante un bajo consumo de retinol (< 167.5 RE) en presencia del alelo T. No obstante, ante un alto consumo de retinol (> 316.7 RE) se observa una disminución de la masa libre de grasa (kg) y la masa grasa (kg) en presencia de la variante T (Tabla XVII).

El polimorfismo -262 C/T del gen *CAT*, no mostró estar asociado a las variables peso (kg), circunferencia de cadera (cm), grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%), masa grasa (kg), masa magra (kg) y masa libre de grasa (kg), ante un alto y bajo consumo de retinol. Sin embargo, la circunferencia de cintura (cm) y el ICC, mostraron aumentar significativamente ante un alto consumo de retinol (> 316.7 RE) en presencia del alelo T (Tabla XVII).

No se mostró un efecto por parte del consumo de retinol en la asociación del SNP C1167 y las variables peso (kg), circunferencia de cadera (cm), grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%), masa grasa (kg), masa magra (kg) y masa libre de grasa (kg). Sin

embargo, ante un bajo consumo de retinol (< 167.5 RE), la circunferencia de cintura (cm) y el ICC, mostraron una disminución y tendencia significativa en presencia del alelo T (Tabla XVII).

En el análisis del efecto de consumo de betacaroteno, el polimorfismo Pro12Ala de *PPAR* γ no mostró estar asociado a las variables: circunferencia de cintura y cadera (cm), ICC, grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco y región androide (%). Sin embargo, se encontraron tendencias en el bajo consumo de betacaroteno (< 4,189.7 mcg) con las variables masa magra (kg), masa libre de grasa (kg) y el tejido graso en región ginoide (%), así mismo en el alto consumo de este nutriente (> 5,998.4 mcg) se encontró una disminución significativa en el peso (kg) y una tendencia a menor masa grasa (kg) en presencia del alelo G (Ala) (Tabla XVIII).

El consumo de betacaroteno no mostró efecto sobre las asociaciones entre el polimorfismo -20 C/T de *CAT* y ninguna de las variables de composición corporal: peso (kg), circunferencia de cintura o cadera (cm), ICC, grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%), masa grasa (kg), masa magra (kg) y masa libre de grasa (kg).

Por otra parte, el polimorfismo -262 C/T del gen *CAT* no mostró estar asociado al peso (kg), circunferencia de cintura o cadera (cm), grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco y región ginoide (%), masa grasa (kg), masa magra (kg) y masa libre de grasa (kg), ante un alto o bajo consumo de betacaroteno. Sin embargo, las variables tejido graso región androide (%) y el ICC, mostraron un aumento significativo ante un bajo consumo de este nutriente (< 4,189.7 mcg) en presencia del alelo T; asociación que no se mantiene cuando hay un consumo alto (> 5,998.4 mcg) de betacaroteno (Tabla XVIII).

Así mismo, el consumo de betacaroteno (mcg), no influyó sobre la asociación en presencia de la variante C1167T, con las variables: peso (kg), circunferencia de cintura (cm), grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%), masa magra (kg), masa grasa (kg) y

masa libre de grasa (kg). Pero sí, tendencias en el aumento de variables como circunferencia de cadera (cm) y el ICC ante un alto consumo de betacaroteno (> 5,998.4 mcg) en presencia

El consumo de vitamina C (mg), no mostró un efecto en la asociación entre el polimorfismo Pro12Ala de *PPAR γ* , con las variables: peso (kg), circunferencia de cintura y cadera (cm), ICC, grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%), pero si se encontraron tendencias a una menor cantidad de masa libre de grasa (kg) y menor masa magra (kg), ante un alto consumo de vitamina C (> 215.7 mg), dichas tendencias se mostraron en presencia de la variante Ala (G) (Tabla XIX).

Por otra parte, el polimorfismo -20C/T del gen *CAT* no mostró estar asociado al peso (kg), circunferencia de cintura (cm), ICC, grasa corporal (región y tejido, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%) y masa grasa (kg). Sin embargo, el alto consumo de vitamina C (> 215.7 mg) mostró estar asociado con una tendencia a la disminución de la circunferencia de cadera (cm) y el bajo consumo (< 130.6 mg) mostró estar asociado a una menor masa libre de grasa (kg) y masa magra (kg), en presencia del alelo T (Tabla XX).

El polimorfismo -262 C/T del gen *CAT*, no mostró estar asociado a las variables peso (kg), circunferencia de cintura y cadera (cm), grasa corporal (región, %), tejido graso región androide y ginoide (%) y masa grasa (kg), ante un alto y bajo consumo de vitamina C. Sin embargo, el ICC y la masa magra (kg) mostraron tendencias a aumentar y disminuir, respectivamente, ante un bajo consumo de vitamina C (< 130.6 mg). Las variables: grasa corporal (tejido, %) y tejido graso en tronco (%) mostraron un aumento significativo ante el bajo consumo de este nutriente, mientras que la masa libre de grasa (kg) disminuía significativamente; dichas asociaciones se observaron en presencia de la variante T (Tabla XX).

De una manera similar el consumo de vitamina C (mg), no mostró asociación entre el peso (kg), circunferencia de cintura y cadera (cm), grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco y región androide (%), masa grasa

(kg), masa magra (kg) y masa libre de grasa (kg) con el SNP C1167T del gen *CAT*. Sin embargo, mostró tendencias a un menor ICC y tejido graso región ginoide (%), ante un alto consumo de vitamina C (> 215.7 mg) en presencia del alelo T (Tabla XX).

El último de los nutrientes analizados fue la vitamina E, cuyo efecto de consumo de no mostró asociación entre el polimorfismo Pro12Ala de *PPAR γ* y las variables de composición corporal: peso (kg) circunferencia de cadera (cm), ICC, grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco y región androide (%), masa magra (kg), masa grasa (kg) y masa libre de grasa (kg). Sin embargo, se encontraron tendencias en el bajo consumo de esta vitamina (< 6.9 mg) con las variables circunferencia de cintura (cm) y tejido graso región androide (%) las cuales eran menores en presencia del alelo G (Ala) (Tabla XXI).

En el análisis del efecto de consumo de vitamina E, el polimorfismo -20 C/T de *CAT* no mostró estar asociado a las variables: circunferencia de cintura (cm), ICC, grasa corporal (tejido y región, %), tejido graso en tronco, región androide y ginoide (%) y masa grasa (kg). En cambio, presentó tendencias a un menor peso y circunferencia de cadera. Así como una menor masa libre de grasa (kg) y masa magra (kg), ante un alto consumo de vitamina E (> 12.0 mg) y la variante alélica T (Tabla XXII).

Por otra parte, el análisis del polimorfismo -262 C/T del gen *CAT* no mostró estar asociado con las variables: peso (kg), circunferencia de cintura o cadera (cm), grasa corporal (tejido, %), tejido graso en tronco y región ginoide (%), masa grasa, (kg), ante un alto o bajo consumo de vitamina E. Sin embargo, con el resto de las variables como el ICC, la cual muestra una disminución significativa ante un alto consumo de vitamina E (> 12.0 mg), así mismo, la masa libre de grasa (kg) disminuye significativamente ante un bajo consumo (< 6.9 mg) pero, aumenta ante el alto consumo de esta vitamina. De igual forma, la masa magra (kg) presenta una tendencia a disminuir ante un bajo consumo, sin embargo, ante un alto consumo hay un aumento significativo de

esta variable. Por el contrario, el tejido graso región androide (%) ante un bajo consumo de vitamina E muestra una tendencia a aumentar, mientras que ante un alto consumo tiende a disminuir. Dichas tendencias y asociaciones se muestran en presencia del alelo T (Tabla XXII).

El consumo de vitamina E (mg), no presentó una asociación en presencia de la variante C1167T, con ninguna de las variables de composición corporal (peso, circunferencia de cintura y cadera, grasa corporal (tejido y región), tejido graso en tronco, región androide y ginoide, masa magra, masa grasa y masa libre de grasa).

Tabla XIV. Asociación de polimorfismos de los genes *PPAR γ* y *CAT*, con variables de composición corporal y el consumo de vitamina A (UI) en mujeres postmenopáusicas mexicanas

SNP	Variables de composición corporal	Consumo de Vitamina A (UI)									Modelo de herencia	
		Bajo ($\leq 9,801.3$)					Alto ($\geq 13,599.9$)					
		Media (DE)			β (IC)	p^a	Media (DE)			β (IC)		p^a
		CC	CG + GG				CC	CG + GG				
Pro12Ala	Peso (kg)	71.0 (11.8)	74.8 (10.2)		1.607 (-1.848; 5.062)	0.362	69.6 (12.0)	67.1 (11.3)		-4.679 (-8.221; -1.138)	0.010*	Dominante
	Circunferencia de cintura (cm)	97.8 (10.7)	98.6 (9.0)		0.253 (-3.464; 3.970)	0.894	96.0 (12.2)	94.5 (14.0)		-3.449 (-7.200; 0.302)	0.072**	Dominante
	Masa Grasa (kg)	32.0 (8.5)	34.0 (6.7)		0.188 (-2.248; 2.624)	0.880	30.0 (8.5)	29.1 (6.6)		-2.416 (-5.018; 0.186)	0.069**	Dominante
	Masa Magra (kg)	36.6 (4.0)	38.6 (5.2)		1.359 (-0.738; 3.457)	0.204	37.3 (4.5)	35.9 (5.2)		-2.059 (-4.381; 0.262)	0.082**	Dominante
CAT		C/C	C/T	T/T		C/C	C/T	T/T				
-20 C/T	Masa libre de grasa (kg)	39.5 (5.1)	38.0 (4.2)	39.3 (4.4)	0.237 (-1.067; 1.541)	0.722	40.9 (5.7)	38.2 (4.6)	38.6 (4.5)	-1.369 (-2.715; -0.022)	0.046*	Aditivo
	Masa magra (kg)	38.0 (4.6)	36.4 (4.3)	37.5 (4.1)	0.114 (-1.168; 1.395)	0.862	38.9 (5.5)	36.7 (4.6)	37.0 (4.3)	-1.202 (-2.489; 0.086)	0.067**	Aditivo
	Peso (kg)	77.5 (9.3)	68.8 (10.6)	73.9 (12.6)	3.086 (-1.469; 7.641)	0.184	71.3 (13.9)	67.5 (11.3)	71.2 (12.0)	-3.273 (-7.094; 0.549)	0.093**	Dominante
-262 C/T	Masa libre de grasa (kg)	39.0 (4.3)	37.4 (4.6)		-1.045 (-3.236; 1.146)	0.350	38.7 (4.5)	39.1 (5.7)		1.694 (-0.274; 3.662)	0.092**	Aditivo
C1167T	Circunferencia de cintura (cm)	97.0 (10.2)	98.3 (10.2)	101.5 (11.3)	0.475 (-2.395; 3.346)	0.746	94.8 (12.7)	98.3 (12.1)	91.2 (12.2)	-0.061 (-0.124; 0.002)	0.058**	Dominante
	ICC	0.91 (0.06)	0.91 (0.06)	0.94 (0.07)	0.009 (-0.021; 0.039)	0.541	0.92 (0.07)	0.86 (0.17)	0.89 (0.04)	-2.571 (-5.324; 0.182)	0.067**	Dominante

Solo se muestran las variables en las que se encontró una asociación o una tendencia estadística significativa.

UI= Unidades internacionales, kg= kilogramo, cm= centímetros, IMC= índice de masa corporal, kg/m²= kilogramos sobre metro cuadrado, ICC= índice cintura-cadera, %= porcentaje, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p^a = p ajustada a IMC, edad y kcal/día.

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa.

n=178

Tabla XV. Asociación de polimorfismos de los genes *PPAR γ* y *CAT*, con variables de composición corporal y el consumo de vitamina A (RAE) en mujeres postmenopáusicas mexicanas.

SNP	Variables de composición corporal	Consumo de Vitamina A (RAE)								Modelo de herencia		
		Bajo (≤ 642.3)				Alto (≥ 938.9)						
		Media (DE)		β (IC)	p^a	Media (DE)		β (IC)	p^a			
CC	CG + GG	CG + GG	T/T									
PPARγ												
Pro12Ala	Grasa corporal (Región) (%)	44.4 (4.2)	42.5 (3.8)	-1.957 (-3.805; -0.108)	0.038*	43.0 (6.3)	42.3 (4.6)	-0.460 (-3.286; 2.367)	0.750	Dominante		
	Grasa corporal (Tejido) (%)	46.6 (4.6)	44.5 (3.8)	-2.176 (-4.157; -0.195)	0.031*	44.6 (7.0)	44.5 (4.8)	-0.011 (-3.297; 3.275)	0.995	Dominante		
	Tejido graso región ginoide (%)	52.6 (4.1)	49.2 (5.1)	-3.533 (-6.091; -0.974)	0.007*	50.4 (6.0)	49.4 (3.0)	-1.337 (-4.449; 1.774)	0.400	Dominante		
CAT		C/C	C/T	T/T		C/C	C/T	T/T				
-20 C/T	Masa libre de grasa (kg)	39.0 (5.2)	37.9 (4.3)	39.3 (3.8)	0.343 (-0.971; 1.658)	0.609	41.7 (6.6)	37.8 (4.9)	37.63 (4.0)	-1.565 (-2.962; -0.169)	0.028*	Aditivo
	Tejido graso región androide (%)	55.3 (3.5)	51.9 (5.3)	53.6 (3.9)	-0.175 (-1.669; 1.318)	0.818	48.6 (9.9)	52.6 (6.2)	53.1 (4.6)	1.886 (-0.146; 3.917)	0.069**	Aditivo
	Masa magra (kg)	37.5 (4.8)	36.3 (4.4)	37.4 (3.6)	0.202 (-1.086; 1.490)	0.759	39.7 (6.5)	36.1 (4.9)	36.1 (3.8)	-1.373 (-2.746; 0.001)	0.050**	Aditivo
	Peso (kg)	76.4 (10.6)	69.0 (10.5)	73.6 (10.5)	1.958 (-2.687; 6.603)	0.409	73.7 (17.9)	68.7 (11.7)	69.3 (10.8)	-4.214 (-7.311; -1.117)	0.008*	Dominante
-262 C/T	Circunferencia de cintura (cm)	97.5 (10.3)	95.8 (7.6)		-0.612 (-4.203; 2.979)	0.738	97.3 (12.2)	95.5 (14.9)		2.605 (-0.219; 5.428)	0.071**	Aditivo
C1167T	Tejido graso en tronco (%)	47.1 (5.0)	49.0 (4.4)	49.6 (4.5)	1.091 (-0.194; 2.376)	0.096**	46.0 (7.5)	47.9 (5.4)	46.8 (8.1)	1.184 (-0.699; 3.066)	0.218	Aditivo
	Tejido graso región androide (%)	52.0 (5.0)	53.4 (4.5)	55.0 (4.0)	1.199 (-0.173; 2.572)	0.087**	51.3 (7.7)	52.7 (5.4)	53.4 (6.6)	1.276 (-0.827; 3.379)	0.234	Aditivo

Solo se muestran las variables en las que se encontró una asociación o una tendencia estadística significativa.

UI= Unidades internacionales, kg= kilogramo, cm= centímetros, IMC= índice de masa corporal, kg/m²= kilogramos sobre metro cuadrado, ICC= índice cintura-cadera, %= porcentaje, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p^a = p ajustada a IMC, edad y kcal/día. *Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa.

n=178

Tabla XVI. Asociación de polimorfismos de los genes *PPAR γ* y *CAT*, con variables de composición corporal y el consumo de caroteno en mujeres postmenopáusicas mexicanas

SNP	Variables de composición corporal	Consumo de Caroteno (RE)								Modelo de herencia		
		Bajo (≤ 861.3)				Alto ($\geq 1,235.2$)						
		Media (DE)		β (IC)	p^a	Media (DE)		β (IC)	p^a			
C/C	C/G + G/G	C/G + G/G	C/C			C/T	T/T					
<i>PPARγ</i>		C/C	C/G + G/G			C/G + G/G						
Pro12A1a	Peso (kg)	72.4 (12.0)	76.9 (12.0)	2.235 (-1.276; 5.746)	0.212	69.6 (11.2)	63.5 (8.0)	-4.152 (-7.975; -0.328)	0.033*	Dominante		
	Masa libre de grasa (kg)	38.4 (4.4)	41.2 (5.5)	1.925 (-0.342; 4.191)	0.096**	38.8 (4.4)	36.9 (3.7)	-1.397 (-3.802; 1.009)	0.255	Dominante		
	Masa Grasa (kg)	33.4 (8.8)	35.0 (7.7)	0.101 (-2.306; 2.507)	0.935	30.2 (7.9)	26.2 (5.1)	-2.541 (-5.274; 0.192)	0.068**	Dominante		
	Masa Magra (kg)	36.7 (4.1)	39.4 (5.6)	2.028 (-0.201; 4.258)	0.075**	37.2 (4.3)	35.1 (3.6)	-1.457 (-3.765; 0.815)	0.207	Dominante		
<i>CAT</i>		C/C	C/T	T/T		C/C	C/T	T/T				
-262 C/T	ICC	0.91 (0.06)	0.94 (0.05)	0.038 (-0.002; 0.078)	0.060**	0.89 (0.13)	0.89 (0.06)	0.013 (-0.070; 0.095)	0.765	Dominante		
	Grasa corporal (Tejido) (%)	46.6 (5.8)	48.3 (4.6)	2.209 (-0.255; 4.674)	0.079**	44.3 (5.7)	40.8 (4.8)	-1.316 (-3.807; 1.175)	0.300	Dominante		
	Tejido graso en tronco (%)	48.3 (6.4)	50.3 (5.0)	2.471 (-0.411; 5.353)	0.093**	46.7 (5.6)	42.8 (5.3)	-0.715 (-3.431; 2.001)	0.606	Dominante		
	Tejido graso región androide (%)	53.0 (7.0)	55.6 (5.0)	3.492 (-0.159; 6.826)	0.040*	52.0 (5.4)	47.9 (7.1)	-1.206 (-4.318; 1.906)	0.448	Dominante		
C1167T	Circunferencia de cintura (cm)	98.5 (10.9)	99.4 (10.5)	101.5 (11.3)	-0.116 (-2.725; 2.493)	0.931	94.5 (10.4)	98.3 (11.9)	86.6 (5.3)	2.240 (-0.108; 4.588)	0.061**	Dominante
	ICC	0.91 (0.06)	0.92 (0.06)	0.94 (0.07)	0.008 (-0.023; 0.038)	0.626	0.92 (0.06)	0.86 (0.17)	0.88 (0.03)	-0.061 (-0.122; 0.001)	0.052**	Dominante

Solo se muestran las variables en las que se encontró una asociación o una tendencia estadística significativa.

RE= equivalentes de retinol, kg= kilogramo, cm= centímetros, IMC= índice de masa corporal, kg/m²= kilogramos sobre metro cuadrado, ICC= índice cintura-cadera, %= porcentaje, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p^a = p ajustada a IMC, edad y kcal/día.

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa.

n=178

Tabla XVII. Asociación de polimorfismos del gen *CAT* con variables de composición corporal y el consumo de retinol en mujeres postmenopáusicas mexicanas

SNP	Variables de composición corporal	Consumo de Retinol (RE)										Modelo de herencia
		Bajo (≤ 167.5)					Alto (≥ 316.7)					
		Media (DE)			β (IC)	p^a	Media (DE)			β (IC)	p^a	
C/C	C/T	T/T	C/C	C/T			T/T					
-20 C/T	Peso (kg)	71.3 (8.0)	65.5 (8.2)	74.6 (11.1)	-4.849 (-8.699; -0.998)	0.014*	75.7 (17.6)	70.3 (11.4)	67.5 (11.8)	-2.751 (-6.574; 1.072)	0.158	Dominante
	Circunferencia de cintura (cm)	97.7 (10.2)	91.7 (7.8)	97.9 (10.8)	-1.784 (-3.774; 0.205)	0.079**	101.7 (15.4)	98.0 (11.5)	95.6 (10.3)	-1.024 (-3.017; 0.968)	0.314	Aditivo
	Grasa corporal (región) (%)	44.4 (4.9)	42.0 (3.7)	44.2 (4.1)	-1.111 (-2.180; -0.043)	0.041*	42.4 (5.9)	43.3 (6.7)	43.4 (5.7)	1.313 (-0.331; 2.958)	0.118	Aditivo
	Grasa corporal (tejido) (%)	46.7 (5.3)	44.0 (4.3)	46.3 (4.2)	-1.266 (-2.480; -0.052)	0.041*	44.6 (6.0)	45.3 (6.9)	45.6 (6.1)	1.386 (-0.347; 3.118)	0.117	Aditivo
	Masa libre de grasa (kg)	38.4 (2.7)	36.8 (3.4)	40.2 (4.1)	0.167 (-1.112; 1.447)	0.798	47.7 (6.9)	38.6 (4.9)	36.6 (4.1)	-1.827 (-3.302; -0.352)	0.015*	Aditivo
	Tejido graso en tronco (%)	49.5 (5.0)	45.8 (5.1)	48.2 (4.9)	-1.947 (-3.386; -0.508)	0.008*	46.1 (5.4)	46.9 (7.4)	47.9 (5.3)	1.806 (-0.012; 3.625)	0.052**	Aditivo
	Masa grasa (kg)	32.4 (7.0)	28.2 (5.7)	33.8 (7.7)	-1.269 (-2.682; 0.143)	0.078**	33.4 (11.3)	31.3 (8.4)	30.3 (8.5)	0.106 (-1.370; 1.582)	0.888	Aditivo
	Masa magra (kg)	36.4 (2.2)	35.2 (3.2)	38.3 (3.9)	0.275 (-0.914; 1.464)	0.650	39.9 (6.6)	36.8 (4.8)	35.0 (3.9)	-1.747 (-3.201; -0.292)	0.019*	Aditivo
-262 C/T	Circunferencia de cintura (cm)	94.7 (10.1)	94.0 (7.9)		-0.007 (-3.221; 3.206)	0.996	97.7 (11.4)	98.7 (13.8)		3.218 (0.082; 6.355)	0.044*	Dominante
	ICC	0.89 (0.05)	0.88 (0.05)		-0.011 (-0.044; 0.022)	0.526	0.91 (0.06)	0.94 (0.06)		0.038 (0.002; 0.074)	0.037*	Dominante
C1167T	Circunferencia de cintura (cm)	94.6 (9.0)	95.3 (10.9)	90.9 (6.7)	-2.161 (-4.097; -0.224)	0.029*	97.1 (12.1)	98.5 (10.9)	99.7 (16.3)	0.359 (-1.658; 2.377)	0.727	Aditivo
	ICC	0.90 (0.05)	0.88 (0.05)	0.86 (0.01)	-0.020 (-0.040; 0.001)	0.056**	0.91 (0.06)	0.92 (0.06)	0.94 (0.05)	0.009 (-0.014; 0.032)	0.456	Aditivo

Solo se muestran las variables en las que se encontró una asociación o una tendencia estadística significativa. RE= equivalentes de retinol, kg= kilogramo, cm= centímetros, ICC= índice cintura-cadera, %= porcentaje, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p^a = p ajustada a IMC, edad y kcal/día. *Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa.

n=178

Tabla XVIII. Asociación de polimorfismos de los genes *PPAR γ* y *CAT*, con variables de composición corporal y el consumo de betacaroteno en mujeres postmenopáusicas mexicanas

SNP	Variables de composición corporal	Consumo de Betacaroteno (mcg)									Modelo de herencia	
		Bajo ($\leq 4,189.7$)				Alto ($\geq 5,998.4$)						
		Media (DE)		β (IC)	p^a	Media (DE)		β (IC)	p^a			
C/C	C/G + G/G	C/C	C/G + G/G									
PPARγ		C/C	C/G + G/G			C/C	C/G + G/G					
Pro12Ala	Peso (kg)	72.2 (11.8)	77.9 (11.9)	2.149 (-1.422; 5.721)	0.238	68.7 (11.0)	63.5 (8.0)	-4.016 (-7.786; -0.246)	0.037*	Dominante		
	Masa libre de grasa (kg)	38.5 (4.3)	41.6 (5.6)	2.015 (-0.307; 4.337)	0.089**	38.5 (4.5)	36.9 (3.7)	-1.306 (-3.777; 1.164)	0.300	Dominante		
	Tejido graso región ginoide (%)	52.4 (5.0)	50.8 (6.1)	-2.495 (-5.347; 0.358)	0.086**	49.8 (4.8)	48.6 (1.8)	-1.408 (-4.498; 1.683)	0.372	Dominante		
	Masa grasa (kg)	33.2 (8.7)	35.5 (7.1)	-0.065 (-2.488; 2.358)	0.958	29.6 (7.7)	26.2 (5.1)	-2.496 (-5.178; 0.187)	0.068**	Dominante		
	Masa magra (kg)	36.7 (4.0)	39.8 (5.7)	2.102 (-0.184; 4.388)	0.071**	36.9 (4.3)	35.1 (3.6)	-1.415 (-3.769; 0.938)	0.239	Dominante		
CAT		C/C	C/T	T/T		C/C	C/T	T/T				
-262 C/T	Tejido graso región androide (%)	52.7 (6.6)	55.3 (4.8)		3.410 (0.104; 6.716)	0.043*	51.8 (5.9)	48.1 (7.1)		-0.320 (-3.580; 2.940)	0.847	Dominante
	ICC	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)		0.037 (-0.002; 0.076)	0.064**	0.9 (0.1)	0.9 (0.0)		0.015 (-0.065; 0.095)	0.712	Dominante
C1167T	Circunferencia de cadera (cm)	98.2 (10.8)	100.1 (9.5)	101.5 (11.3)	-0.243 (-2.093; 1.608)	0.797	94.3 (10.8)	96.5 (12.6)	86.6 (5.3)	1.575 (-0.225; 3.375)	0.086**	Aditivo
	ICC	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	0.9 (0.1)	0.010 (-0.012; 0.032)	0.360	0.9 (0.1)	0.9 (0.2)	0.8 (0.0)	-0.042 (-0.089; 0.006)	0.088**	Aditivo

Solo se muestran las variables en las que se encontró una asociación o una tendencia estadística significativa.

mcg=microgramo, kg= kilogramo, cm= centímetros, IMC= índice de masa corporal, kg/m²= kilogramos sobre metro cuadrado, ICC= índice cintura-cadera, %= porcentaje, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p^a = p ajustada a IMC, edad y kcal/día.

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa.

n=178

Tabla XIX. Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ* , con variables de composición corporal y el consumo de vitamina C en mujeres postmenopáusicas mexicanas

SNP	Variables de composición corporal	Consumo de vitamina C (mg)							Modelo de herencia	
		Bajo (≤ 130.6)			Alto (≥ 215.7)					
		Media (DE)		β (IC)	p^a	Media (DE)		β (IC)		p^a
<i>PPARγ</i>		C/C	C/G + G/G			C/C	C/G + G/G			
Pro12Ala	Masa libre de grasa (kg)	37.9 (4.4)	38.7 (3.4)	0.750 (-1.247; 2.747)	0.462	39.0 (3.7)	37.1 (5.7)	-2.118 (-4.481; 0.245)	0.079**	Dominante
	Masa magra (kg)	36.2 (4.1)	36.9 (3.5)	0.755 (-1.143; 2.693)	0.429	37.4 (3.7)	35.5 (5.5)	-2.013 (-4.273; 0.247)	0.081**	Dominante

Solo se muestran las variables en las que se encontró una asociación o una tendencia estadística significativa.

mg= miligramos, kg= kilogramo, IMC= índice de masa corporal, kg/m²= kilogramos sobre metro cuadrado, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p^a = p ajustada a IMC, edad y kcal/día.

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa.

n=178

Tabla XX. Asociación de polimorfismos del gen CAT, con variables de composición corporal y el consumo de vitamina C en mujeres postmenopáusicas mexicanas

SNP	Variables de composición corporal	Consumo de vitamina C (mg)										Modelo de herencia
		Bajo (≤ 130.6)					Alto (≥ 215.7)					
		Media (DE)			β (IC)	p^a	Media (DE)			β (IC)	p^a	
C/C	C/T	T/T	C/C	C/T			T/T					
-20 C/T	Circunferencia de cadera (cm)	108.1 (10.0)	105.0 (8.9)	109.0 (9.2)	1.128 (-3.197; 5.453)	0.609	106.4 (9.9)	105.6 (9.1)	105.2 (8.4)	-2.960 (-6.051; 0.131)	0.061**	Dominante
	Masa libre de grasa (kg)	40.7 (4.4)	37.4 (4.1)	38.4 (4.0)	-2.855 (-5.560; -0.150)	0.039*	38.8 (4.5)	38.8 (3.9)	38.7 (4.3)	-0.710 (-2.710; 1.289)	0.486	Dominante
	Masa magra (kg)	38.9 (4.0)	35.7 (3.8)	36.7 (3.9)	-2.611 (-5.220; -0.001)	0.050**	37.0 (4.2)	37.3 (3.9)	37.0 (4.0)	-0.450 (-2.365; 1.466)	0.646	Dominante
-262 C/T	ICC	0.89 (0.07)	0.93 (0.05)		0.040 (-0.001; 0.080)	0.057**	0.89 (0.13)	0.90 (0.06)		0.003 (-0.077; 0.083)	0.940	Dominante
	Grasa corporal (tejido) (%)	45.0 (5.6)	48.0 (4.6)		2.122 (0.083; 4.161)	0.041*	45.0 (5.5)	42.5 (6.2)		-0.260 (-2.752; 2.232)	0.838	Dominante
	Masa libre de grasa (kg)	38.5 (4.4)	36.5 (2.7)		-2.032 (-4.009; -0.055)	0.044*	38.9 (4.2)	38.3 (3.4)		0.966 (-1.164; 3.095)	0.347	Dominante
	Tejido graso en tronco (%)	46.4 (6.4)	50.1 (5.0)		2.733 (0.130; 5.336)	0.040*	47.2 (6.0)	44.4 (6.3)		-0.419 (-3.146; 2.309)	0.764	Dominante
	Masa magra (kg)	36.7 (4.2)	34.9 (2.5)		-1.836 (-3.744; 0.072)	0.059**	37.3 (4.2)	36.6 (3.1)		0.857 (-1.181; 2.895)	0.410	Dominante
C1167T	ICC	0.90 (0.07)	0.89 (0.06)	0.91 (0.06)	-0.008 (-0.042; 0.027)	0.665	0.91 (0.06)	0.85 (0.20)	0.90 (0.06)	-0.053 (-0.115; 0.010)	0.099**	Dominante
	Tejido graso región ginoide (%)	51.3 (5.8)	51.8 (4.8)	50.9 (1.2)	-1.107 (-4.904; 2.691)	0.568	50.4 (4.7)	51.5 (4.2)	45.6 (10.0)	-3.978 (-8.526; 0.570)	0.087**	Recesivo

Solo se muestran las variables en las que se encontró una asociación o una tendencia estadística significativa.

mg= miligramos, kg= kilogramo, cm= centímetros, IMC= índice de masa corporal, kg/m²= kilogramos sobre metro cuadrado, ICC= índice cintura-cadera, %= porcentaje, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p^a = p ajustada a IMC, edad y kcal/día.

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa.

n=178

Tabla XXI. Asociación de polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR* γ , con variables de composición corporal y el consumo de vitamina E en mujeres postmenopáusicas mexicanas

SNP	Variables de composición corporal	Consumo de Vitamina E (mg)								Modelo de herencia
		Bajo (≤ 6.9)				Alto (≥ 12.0)				
		Media (DE)		β (IC)	p^a	Media (DE)		β (IC)	p^a	
<i>PPAR</i> γ		C/C	C/G + G/G			C/C	C/G + G/G			
Pro12Ala	Circunferencia de cintura (cm)	98.5 (11.0)	93.4 (10.3)	-3.334 (-7.041; 0.374)	0.078**	94.6 (11.1)	94.6 (10.4)	3.087 (-0.968; 7.142)	0.136	Dominante
	Tejido graso región ginoide (%)	51.2 (5.5)	47.3 (3.0)	-3.384 (-6.877; 0.110)	0.058**	50.1 (4.8)	51.1 (3.1)	0.747 (-2.020; 3.515)	0.597	Dominante

Solo se muestran las variables en las que se encontró una asociación o una tendencia estadística significativa.

mg= miligramos, cm= centímetros, IMC= índice de masa corporal, kg/m²= kilogramos sobre metro cuadrado, %= porcentaje, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p^a = p ajustada a IMC, edad y kcal/día.

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa.

n=178

Tabla XXII. Asociación de polimorfismos del gen *CAT*, con variables de composición corporal y el consumo de vitamina E en mujeres postmenopáusicas mexicanas

SNP	Variables de composición corporal	Consumo de Vitamina E (mg)										Modelo de herencia
		Bajo (≤ 6.9)					Alto (≥ 12.0)					
		Media (DE)			β (IC)	p^a	Media (DE)			β (IC)	p^a	
C/C	C/T	T/T	C/C	C/T			T/T					
<i>CAT</i>	Peso (kg)	78.4 (12.3)	69.9 (10.7)	70.3 (12.4)	-0.837 (-3.111; 1.437)	0.471	68.8 (12.5)	68.8 (11.8)	71.0 (11.6)	-1.421 (-2.943; 0.102)	0.067**	Aditivo
	Circunferencia de cadera (cm)	113.9 (7.0)	105.0 (8.8)	106.3 (11.4)	-1.989 (-6.350; 2.371)	0.371	105.3 (11.7)	104.1 (8.8)	107.3 (8.1)	-2.360 (-4.787; 0.068)	0.057**	Dominante
	Masa libre de grasa (kg)	40.4 (5.3)	38.4 (4.2)	39.0 (4.4)	0.220 (-1.112; 1.551)	0.747	39.3 (5.4)	38.2 (4.5)	38.3 (3.9)	-1.242 (-2.303; -0.181)	0.022*	Aditivo
	Masa magra (kg)	38.9 (5.3)	36.7 (4.0)	37.3 (4.3)	0.173 (-1.148; 1.493)	0.798	37.4 (5.0)	36.5 (4.4)	36.5 (3.6)	-1.165 (-2.147; -0.184)	0.020*	Aditivo
-262 C/T	ICC	0.93 (0.06)	0.90 (0.06)		0.038 (-0.001; 0.078)	0.056**	0.91 (0.06)	0.90 (0.06)		0.002 (-0.076; 0.081)	0.953	Dominante
	Grasa corporal (región) (%)	43.2 (5.1)	43.0 (6.9)		1.627 (-0.736; 3.990)	0.177	43.5 (4.8)	39.1 (5.1)		-2.150 (-4.178; -0.121)	0.038*	Dominante
	Masa libre de grasa (kg)	39.4 (4.4)	35.7 (2.7)		-2.269 (-4.342; -0.195)	0.032*	38.3 (4.4)	39.5 (5.1)		3.001 (1.065; 4.937)	0.002*	Dominante
	Tejido graso región androide (%)	51.9 (5.4)	52.6 (8.2)		2.507 (-0.461; 5.475)	0.098**	52.6 (5.9)	47.7 (7.2)		-2.710 (-5.853; 0.434)	0.091**	Dominante
	Masa magra (kg)	37.7 (4.3)	34.2 (2.6)		-1.984 (-4.056; 0.089)	0.061**	36.6 (4.2)	37.5 (5.0)		2.638 (0.831; 4.445)	0.004*	Dominante

Solo se muestran las variables en las que se encontró una asociación o una tendencia estadística significativa.

mg= miligramos, kg= kilogramo, cm= centímetros, IMC= índice de masa corporal, kg/m²= kilogramos sobre metro cuadrado, ICC= índice cintura-cadera, %= porcentaje, DE= desviación estándar, IC= Intervalo de confianza, p^a = p ajustada a IMC, edad y kcal/día.

*Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). **Tendencia a diferencia estadísticamente significativa.

n=178

8. DISCUSIÓN

Se ha reportado que el exceso de tejido adiposo altera la homeostasis celular, provocando respuestas inflamatorias. La acumulación de grasa subcutánea y visceral produce inflamación, misma que incrementa la producción de citocinas y genera un mayor número de especies reactivas de oxígeno (Alkaabi et al., 2016). Algunos estudios han señalado el rol que representa la presencia del estrés oxidativo en el desarrollo de co-morbilidades (diabetes mellitus, hipertensión, síndrome metabólico, entre otros) que tienen como factor principal de riesgo la obesidad (Pham-Huy, He, & Pham-Huy, 2008).

Aunado a esto, no existe suficiente evidencia del comportamiento de los polimorfismos de *CAT* y *PPAR γ* en poblaciones de México, específicamente en el norte del país. Además, se desconoce si el consumo de antioxidantes podría ser una intervención dietética factible que modifique el efecto de la presencia de los polimorfismos genéticos sobre la composición corporal de la población. Por lo anterior, el objetivo principal de esta investigación fue analizar si el consumo de antioxidantes modifica la asociación entre los polimorfismos de *PPAR γ* (Pro12Ala) y *CAT* (C1167T, -20C/T) y la composición corporal, en mujeres postmenopáusicas mexicanas.

En primera instancia se evaluó la composición corporal del grupo de estudio. Se realizaron determinaciones antropométricas como circunferencia de cintura, peso, talla, etc. Las variables de composición corporal fueron obtenidas a través de absorciometría dual de rayos X (DXA). En la tabla XXIII se muestran los valores promedio de las variables antropométricas y de composición corporal como peso (kg), circunferencia de cintura (cm), masa grasa (kg), etc., de la población estudiada y otras poblaciones. El porcentaje de grasa corporal fue similar a los reportados por Macías et al. (2014) en mujeres mexicanas del estado de México y Morelos; sin embargo, los valores de peso (kg), circunferencia de cintura (cm) y masa grasa (kg) fueron

ligeramente mayores en la población estudiada en comparación con la del centro del país, posiblemente por el segmento de edad analizado, las diferencias en el estilo de vida, alimentación y variabilidad genética.

En el caso del estudio realizado por Raška, Rašková, Zikán, & Škrha, (2017) en mujeres originarias de la Republica Checa, cuyos valores de peso (kg), ICC y masa magra (kg), son mayores a lo reportado en este estudio; sin embargo, los valores de grasa corporal (%) y tejido graso en tronco (%) son ligeramente menores que en la población estudiada. Por otra parte, los valores promedio de ICC y grasa corporal (%) obtenidos en este estudio son mayores a los reportados en poblaciones originarias de Japón, Brasil y Gran Bretaña, a pesar de compartir un rango de edad similar entre 40 y 80 años, así mismo, estos estudios reportan un valor promedio menor de peso (kg), por lo que es de esperarse un promedio menor en las variables antes descritas (Alves, Silva & Spritzer, 2016; Hirose et al., 2017; Solis-Trapala et al., 2016). Los valores de circunferencia de cintura (cm) reportados en esta investigación, también se muestran superiores a los reportados anteriormente (Alves, Silva & Spritzer. 2016; Gondim, Seara, Calçada, Beck, & Rodrigues, 2015; Macías et al. 2014) en población portuguesa, brasileña y mexicana del centro del país, respectivamente. Por lo que se debe enfatizar que las poblaciones poseen valores diferentes, posiblemente por el origen étnico y el tipo de alimentación. Además, estos datos confirman la prevalencia antes mencionada de sobrepeso y obesidad tanto en población mexicana como de diferentes partes del mundo. Esto sugiere buscar nuevas alternativas, que permitan prevenir la tendencia a la obesidad en población, buscando mejorar su calidad de vida.

Tabla XXIII. Características generales y de composición corporal en distintas poblaciones (media, \pm DE)

Variables	Nuestro estudio	(Macías et al., 2014)	Capers et al. (2016)		(Hirose et al., 2017)	Gondim et al. (2015)	Raška et al. Spritzer, (2017)	Alves, Silva & (2016)	Solis-Trapala et al. (2016)
Grupo de estudio	Mujeres 40 a 80 años	Mujeres 20 a 65 años	Mujeres 19 a 78 años		Mujeres 40 a 60 años	Mujeres 40 a 79 años	Mujeres	Mujeres 45 a 65 años	Mujeres 55 a 70 años
n	178	3,646	259	293	88	255	71	95	70
Población	Mexicana (Nuevo León)	Mexicana (Edo de Mex. y Morelos)	Afroamericana (EUA)	Euroamericana (EUA)	Japonesa	Portuguesa	Checa	Brasileña	Británica
Edad (años)	57.2 (6.8)	41.3 (10.9)	58.9 (8.3)	58.9 (8.3)	49.7 (5.0)	57.2 (6.6)	63.23 (8.8)	54.7 (4.8)	62.3 (3.7)
Peso (kg)	70.12 (11.149)	64.4 (11.4)	84.1 (20.140)	71.9 (17.100)	52.6 (6.9)	69.2 (11.3)	79.4 (21.9)	--	67.5 (11.3)
Circunferencia de cintura (cm)	95.66 (12.505)	88.9 (11.7)	--	--	--	86.9 (9.9)	--	84.5 (78.0-91.0)	--
ICC	0.90 (0.088)	0.9 (0.1)	1.00 (0.160)	0.90 (0.190)	0.85 (0.07)	1.00 (0.07)	0.94 (0.16)	--	--
Grasa corporal (región) (%)	42.92 (5.303)	42.6 (6.3)	44.5 (6.6)	40.9 (8.5)	26.3 (6.6)	--	41.19 (5.97)	35.4 (7.0)	29.2 (8.1)
Tejido graso en tronco (%)	46.868 (6.103)	--	--	--	--	--	46.32 (6.07)	--	--
Masa grasa (kg)	30.99 (7.980)	26.5 (8.1)	--	--	--	--	--	23.9 (36.0 – 120.0)	--
Masa magra (kg)	36.84 (4.209)	--	--	--	38.4 (2.8)	--	57.94 (5.3)	23.4 (8.5-33.1)	47.6 (4.2)

DE= desviación estándar, n= número de muestra, cm= centímetros, %= porcentaje, kg= kilogramos.

Para lograr el segundo objetivo, se evaluó la ingesta de antioxidantes mediante un cuestionario de frecuencia semicuantitativa de consumo. Esta herramienta permite determinar de manera específica el consumo de antioxidantes (Romeiu et al, 1999). Las vitaminas A, C, E, el betacaroteno, carotenos y retinol, tienen funciones biológicas en común involucradas en el sistema de defensa antioxidante, siendo éste un efecto protector contra el daño causado por el estrés oxidativo y la prevención de enfermedades crónico-degenerativas (Olza et al., 2017).

En esta investigación las mujeres postmenopáusicas, reportaron una media de consumo de vitamina A y C, por encima del IDR (> 700 RAE, > 75 mg, respectivamente) mientras que la media de consumo de la vitamina E resultó por debajo del mismo (< 15 mg).

En la tabla XXIV, se muestran los valores promedios del consumo de antioxidantes obtenidos en esta investigación con distintas poblaciones. Se observa similitud en el consumo de calorías totales (kcal), vitamina A (RAE), C (mg) y E (mg), en lo reportado por Navarro-Meza, Gabriel-Ortiz, Pacheco-Moisés, Cruz-Ramos & López-Espinoza (2014), en hombres y mujeres originarios de Jalisco, México, por lo que se asume que la selección de alimentos en México presenta un patrón similar de alimentación, lo que permite una misma obtención de nutrientes. Por otra parte, el consumo de vitamina C, de las mujeres en esta investigación, resultó ser mayor a lo reportado en poblaciones de Holanda, Polonia, Estados Unidos y Japón, no obstante, en estos estudios se incluyeron hombres, por lo que podría explicar la diferencia entre las medias, además de la disponibilidad y preferencia de alimentos de cada población y el instrumento utilizado en cada investigación (Geybels, van den Brandt, van Schooten, & Verhage, (2015); Godala, M., et al., 2016; Sugiura, Nakamura, Ogawa, Ikoma, & Yano, 2011; Zhang et al., 2006). De igual manera el consumo de betacaroteno (mcg), en la población estudiada, fue mayor a lo reportado en población holandesa y japonesa, sin embargo, menor a lo reportado para población estadounidense (Geybels et al., 2015;

Sugira, et al., 2011; Zhang et al., 2011). El consumo de vitamina E, en comparación a lo observado en esta investigación y las que se muestran en la tabla XXIV, presentó más variaciones, ya que lo obtenido en este estudio fue mayor a lo reportado en mexicanos residentes de Jalisco (Navarro-Meza et al., 2014), así como hombres y mujeres originarios de Polonia (Godala et al., 2016) y mujeres postmenopáusicas de Japón (Sugira, et al., 2011), sin embargo, resultó ser menor a lo reportado en población holandesa (Geybels et al., 2015), y similar a población española (Mansego et al., 2015) y estadounidense (Zhang et al., 2006).

Estas investigaciones demuestran la variabilidad entre el consumo de nutrientes, entre las diferentes poblaciones, una constante en el estilo de vida que condiciona diferentes fenotipos y prevalencias a enfermedades.

Tabla XXIV. Ingesta dietética de vitaminas antioxidantes en distintas poblaciones

Ingesta dietética	Nuestro estudio	Navarro-Meza et al. (2014)	Geybels et al. (2015)	Mansego et al. (2015)	Godala et al. (2016)	Zhang et al. (2006)	Sugira et al. (2012)
Grupo de estudio	Mujeres postmenopáusicas	Hombres y mujeres	Hombres	Hombres y mujeres	Hombres y mujeres	Hombres y mujeres	Mujeres postmenopáusicas
n	178	41	58,279	492	90	486	212
Instrumento	Semi-FFQ	FFQ + recordatorio de 24 horas	Cuestionario de hábitos dietéticos	Semi-FFQ	Recordatorio de 24 horas	FFQ	FFQ
Población	Mexicana (Nuevo León)	Mexicana (Jalisco)	Holandesa	Española	Polaca	Estadounidense (Utah)	Japonesa (Mikkabi)
Edad (años)	57	72 (1)	61	61	57	76	60
Energía (kcal)	2,374.9 (976.5)	2,481.7 (816)	2,145 (499)	--	1,995.47 (99.24)	2,168 (720)	1,940
Vitamina A (RAE)	923.3 (544.8)	970 (231)	--	--	1,173 (535.32)	--	--
Retinol (RE)	334.9 (337.2)	--	--	--	--	--	281
Betacaroteno (mcg)	5,752.1 (4,326.4)	--	3,000 (1,600)	--	--	6,900	1,860
Vitamina C (mg)	207.3 (135.2)	233.7 (71)	98.2 (43)	225 (137)	93.30 (127.95)	149 (70)	170 (161)
Vitamina E (mg)	10 (5)	7 (1)	14.6 (6.5)	10 (4.6)	9 (5.09)	10 (5)	8 (7.7)

FFQ= Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, n= número de muestra Kcal= kilocalorías, g= gramos, IU= unidades internacionales, RAE= equivalente de la actividad del retinol, RE= equivalente de retinol, mcg= microgramos. Los valores se muestran en media y desviación estándar.

Para el tercer objetivo de este estudio, se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de *PPAR γ* y *CAT* (Tabla VIII). En la tabla XXV se muestran los alelos de menor frecuencia (MAF) del polimorfismo Pro12Ala y la distribución entre residentes de Los Ángeles, California con ancestría mexicana (MXL), japoneses residentes de Tokio, Japón (JPT), población ibérica en España (IBS), colombianos en Medellín, Colombia (CLM), británicos en Inglaterra y Escocia (GBR) y residentes el suroeste de E.U.A. con ancestría africana (ASW). La frecuencia del alelo G del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR γ* , en este estudio, resultó ser mayor frecuente con respecto a lo reportado para JPT y ASW, y similar a lo reportado en MXL, IBS y GBR. Utilizando los datos del Proyecto 1000 Genomas, se pudo observar que el alelo G de rs1801282 (Pro12Ala) es raro o ausente en población africana (AFR) y del este de Asia (EAS) y tiene una baja frecuencia en americanos (AMR) y europeos (EUR) (figura 10).

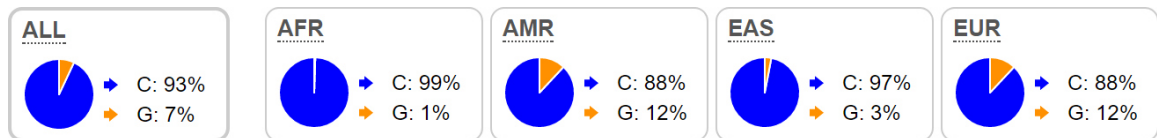


Figura 10. Distribución de la frecuencia alélica del SNP rs1801282 (Pro12Ala)
(Ensembl genome browser 90, 2017)

En el caso del SNP -20 C/T de *CAT*, en este estudio el alelo T (MAF) resultó ser más frecuente a lo reportado en población ibérica en España (IBS), británicos en Inglaterra y Escocia (GBS) y residentes del suroeste de E.U.A. con ancestría africana (ASW), y similar a lo reportado en residentes de Los Ángeles, California con ancestría mexicana (MXL), japoneses en Tokio, Japón (JPT), y colombianos en Medellín, Colombia (CLM) (tabla XXV). Los datos del Proyecto 1000 Genomas, demuestran la menor frecuencia del alelo T en europeos (EUR) y africanos (AFR), mientras que en americanos y el este de Europa, la frecuencia del alelo T es mayor. Esto concuerda con la distribución

entre poblaciones antes mencionado, ya que tanto la población de estudio, como MXL y CLM pertenecientes a América, presentan frecuencias similares. No así el caso de ASW, ya que por su ancestría africana presentan una menor frecuencia de éste (Figura 11).

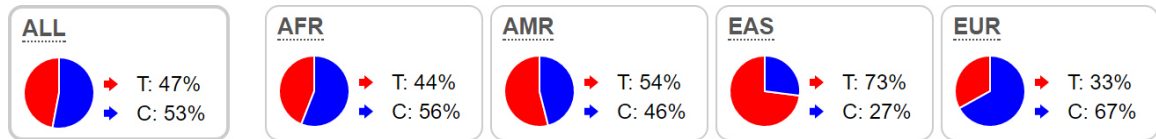


Figura 11. Distribución de la frecuencia alélica del SNP rs1049982 (-20 C/T)
(Ensembl genome browser 90, 2017)

Por otra parte, el -262 C/T del gen *CAT*, la distribución del alelo de menor frecuencia en este estudio y en distintas poblaciones se muestra en la tabla XXV. La frecuencia del alelo T en este estudio fue menor a lo reportado en población ibérica en España (IBS) y británicos de Inglaterra y Escocia (GBR). Sin embargo, la frecuencia del MAF, fue similar a residentes de Los Ángeles, California con ancestría mexicana (MXL), colombianos en Medellín, Colombia (CLM), japoneses en Tokio (JPT) y residentes del suroeste de E.U.A. con ancestría africana (ASW). La frecuencia del alelo T, según el Proyecto 1000 es muy baja, casi nula en población africana (0.02), así mismo, en la población al este de Asia (0.03) y América (0.12). Mientras que la población del sur de Asia presenta la mayor frecuencia (0.25). En la Figura 12, se muestra con mayor claridad la distribución geográfica de la frecuencia alélica del SNP -262 C/T.

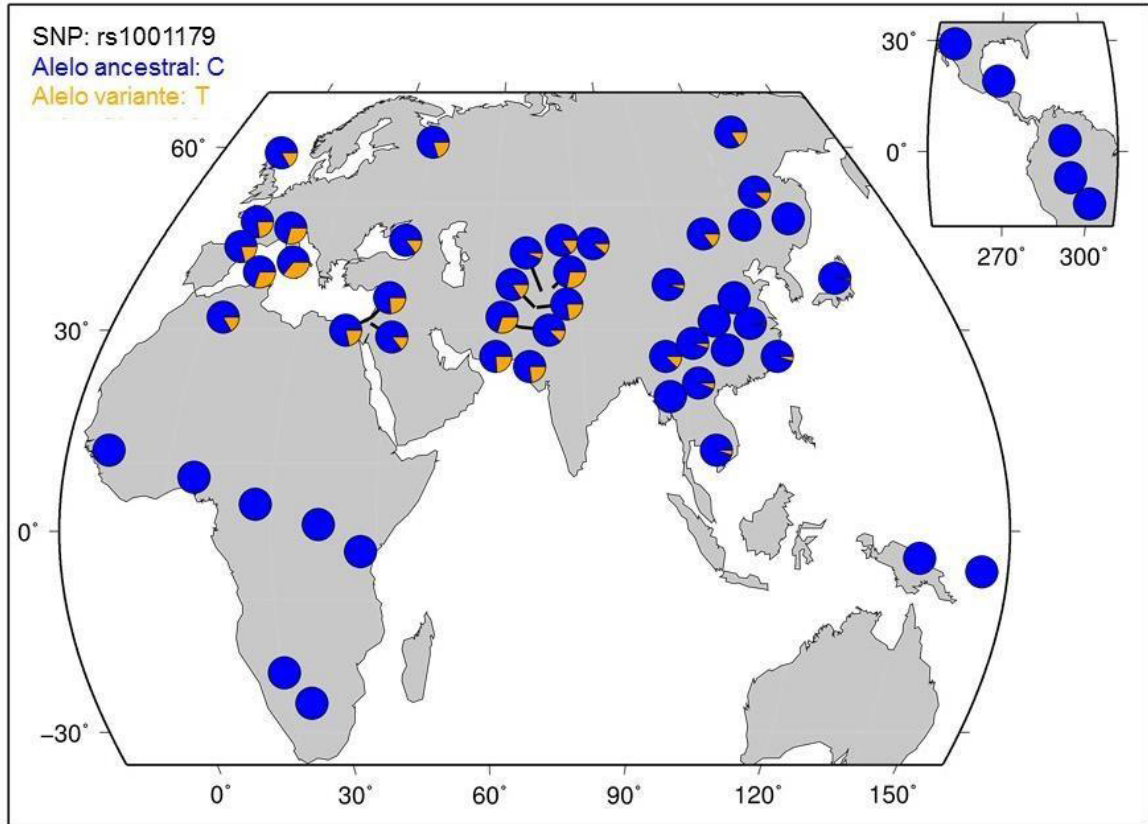


Figura 12. Distribución de la frecuencia alélica del SNP rs1001179 (-262 C/T)
(Human Genome Diversity Panel Selection Browser, 2017)

Por último, el MAF del polimorfismo C1167T del gen *CAT* en este estudio y en distintas poblaciones se muestra en la tabla XXV. La frecuencia de T en este estudio fue menor a lo reportado en japoneses en Tokio y mayor a lo reportado en residentes del suroeste de E.U.A. con ancestría africana (ASW). Sin embargo, la frecuencia del MAF, fue similar a residentes de Los Ángeles, California con ancestría mexicana (MXL), colombianos en Medellín, Colombia (CLM), población ibérica en España (IBS) y británicos en Inglaterra y Escocia (GBR). El Proyecto 1000 Genomas, reporta una menor frecuencia (0.14) en población africana, seguida por la población europea y del sur de Asia (0.21). Mientras que la población americana presenta una frecuencia de 0.29 del alelo T y al este de Asia una frecuencia de 0.50. Esto puede explicar la baja y alta frecuencia del alelo T en ASW y JPT, respectivamente (Figura 13).

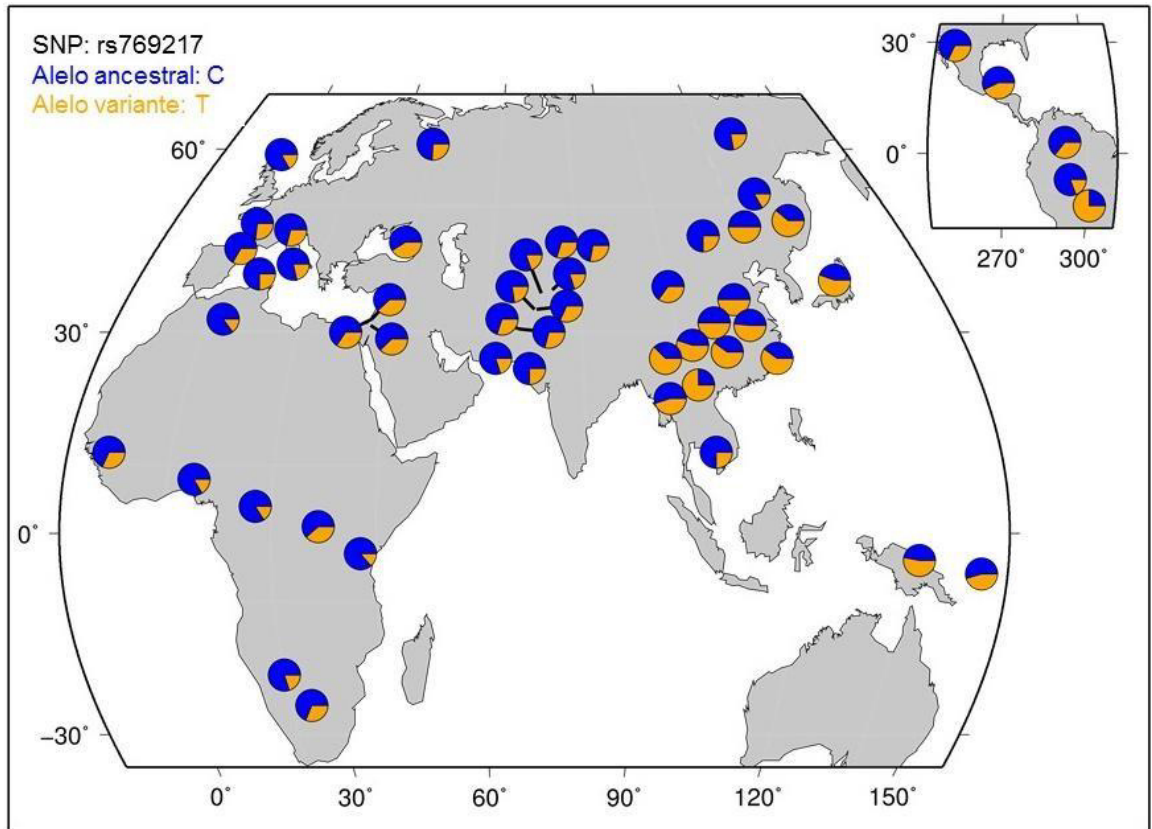


Figura 13. Distribución de la frecuencia alélica del SNP rs769217 (C1167T)
(Human Genome Diversity Panel Selection Browser, 2017)

Tabla XXV. Frecuencias alélicas de los polimorfismos de *PPAR γ* y *CAT* en diferentes poblaciones (%)

SNP	Alelo	Nuestro estudio	MXL	JPT	IBS	CLM	GBR	ASW
<i>PPARγ</i>								
Pro12Ala	MAF: G	10	13	3*	11	4	12	2*
<i>CAT</i>								
-20 C/T	MAF: T	58	53	63	32*	52	31*	41*
-262 C/T	MAF: T	10	15	4	21*	13	23*	5
C1167T	MAF: T	29	27	49*	27	27	20	14*

MAF: Alelo de menor frecuencia

MXL: Residentes de Los Ángeles, California con ancestría mexicana

JPT= Japoneses en Tokio, Japón

IBS= Población ibérica en España

CLM= Colombianos en Medellín, Colombia

GBR= Británicos en Inglaterra y Escocia

ASW= Residentes del suroeste de E.U.A. con ancestría africana

Todos los datos se muestran en porcentaje (%)

* Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

Ensembl genome browser 90, 2017 (<http://www.ensembl.org/>)

En el cumplimiento del objetivo cuatro, se analizó la asociación de los polimorfismos genéticos con las variables de composición corporal de las mujeres postmenopáusicas. Los resultados de estos análisis proveen la evidencia del papel que tienen los polimorfismos de *CAT* y *PPAR γ* en la distribución de grasa.

Numerosos estudios han intentado definir el papel que juega el polimorfismo Pro12Ala de *PPAR γ* en la composición corporal, ya que este gen es un elemento importante en el metabolismo y almacenamiento de lípidos (Zarebska, et al., 2014). La presencia del alelo G (Ala) en el polimorfismo Pro12Ala de *PPAR γ* es controversial, ya que en algunas poblaciones su presencia ha sido asociada a ser una variable protectora en el desarrollo de diabetes tipo 2 (Altshuler et al., 2000), mientras que en otras poblaciones, se le atribuye un factor de riesgo. En el presente estudio, no se encontró una asociación estadística significativa entre el polimorfismo Pro12Ala de *PPAR γ* con ninguna de las variables de composición corporal (Tabla X), en mujeres postmenopáusicas mexicanas. Sin embargo, en diferentes poblaciones si se han encontrado asociaciones como lo reportado por Grygiel-Górniak, et al. (2016) en un grupo de mujeres postmenopáusicas con sobrepeso y obesidad, en Poznan, Polonia, se reportó que aquellas mujeres con una mayor distribución de grasa abdominal presentaban mayor masa grasa, en comparación de aquellas que tenían una distribución ginoide y, la frecuencia del alelo G (Ala) era mayor; para esa población de Poznan, Polonia, la variante G, se comportaba como un factor de riesgo. En otro estudio realizado por Cole y colaboradores (2000) en San Antonio, Texas, se estudió la asociación de la variante Pro12Ala con medidas de obesidad en México-americanos, resultando como alelo de riesgo Ala, ya que aquellas personas que presentaban al menos una copia de éste tendían a un mayor IMC y una mayor circunferencia de cintura. Passaro y colaboradores (2011), realizaron una investigación con hombres y mujeres caucásicos, originarios de Ferrara Italia, buscando la posible asociación del polimorfismo Pro12Ala con el síndrome metabólico; aunque no se pudo comprobar dicha interacción, los

autores encontraron que aquellas personas con el alelo G (Ala) tendían a presentar un IMC más elevado, así como mayor masa grasa que las personas con la otra variante (Pro). En la Universidad de Guadalajara en el 2015, se realizó un estudio de asociación entre la presencia del polimorfismo Pro12Ala (*PPAR γ*) y 482Ser/Ser del gen *PPARGC1A* y el riesgo metabólico, en población mexicana (Vázquez-Del Mercado, et al., 2015), sin embargo no se comprobó asociación entre el Pro12Ala con alguna medida antropométrica o de composición corporal de manera individual, sin embargo, en conjunto con la variante 482Ser/Ser de *PPARGC1A*, la presencia de la variante Pro presentó un menor riesgo metabólico que el alelo G (Ala).

La falta de asociación entre el polimorfismo Pro12Ala y las variables de composición corporal en el presente estudio, podría explicarse a una baja frecuencia del alelo G; por lo que son necesarios estudios adicionales con un mayor número de muestra.

Por otra parte, la presencia de los polimorfismos -20C/T, -262 C/T y C1167T del gen *CAT*, han sido asociados con una baja actividad transcripcional y a su vez menor expresión y actividad de la enzima en las células. Lo cual puede contribuir al estrés oxidativo, incrementando el daño a macromoléculas por oxidación (Rupérez, Gil, & Aguilera, 2014).

El primer polimorfismo de *CAT* analizado en este estudio de investigación fue el SNP -20 C/T (rs1049982), el cual se localiza en la región 5' UTR (del inglés *untranslated región*), corriente arriba del marco de lectura abierta u ORF (del inglés *open reading frame*), por lo que posee una gran importancia en la expresión del gen (Kim et al, 2008). En el presente estudio de asociación del SNP -20 C/T con variables de composición corporal el peso de las mujeres postmenopáusicas se mostró con una disminución significativa ante la presencia del genotipo TT. Así mismo, una tendencia a la disminución de la circunferencia de cintura ante el homocigoto TT (tabla XI). Por lo que en esta población se sugiere que la presencia de la variante T actúa como un alelo protector en variables de composición corporal claves en el desarrollo de

enfermedades como diabetes mellitus, hipertensión arterial o síndrome metabólico. El resultado concuerda con lo reportado en un estudio realizado en España, donde se convocó a población mayor a 18 años, con el objetivo de investigar el rol de distintos polimorfismos de genes que codifican a enzimas antioxidantes, entre ellos el -20 C/T del gen *CAT*. Estos polimorfismos fueron asociados con la presión sanguínea y el riesgo a hipertensión arterial. Los resultados reflejan una menor presión sanguínea en aquellas personas con la presencia del alelo T, además de una asociación con un bajo riesgo a hipertensión arterial después de haber ajustado por variables confusoras como la edad, IMC, genero, glucosa y colesterol total (Mansego et al., 2015).

Otro de los polimorfismos más estudiados del gen *CAT*, es el SNP -262 C/T (rs1001179), el cual se localiza en la región promotora del gen. Se ha descrito que la presencia del alelo T, aumenta significativamente la actividad transcripcional, por lo que existe una mayor expresión de la enzima catalasa en el hígado y el torrente sanguíneo (Forsberg, Lyrenäs, Morgenstern, & de Faire, 2001). En el presente estudio no se encontró asociación estadística significativa con el SNP -262 C/T del gen *CAT*, bajo ninguno de los modelos de herencia (tabla XII). Sin embargo, en un estudio publicado en el 2016 por Hernández-Guerrero y colaboradores con mujeres de la Ciudad de México, reportaron que en presencia del alelo T, las mujeres mostraban un porcentaje de grasa elevado, en comparación de aquellas que tenían el alelo ancestral (C) siendo éste un alelo de riesgo para esa población (Hernández-Guerrero et al., 2016). Discrepando con los resultados anteriores, en Rusia, Chistiakov y colaboradores, analizaron la asociación entre el polimorfismo -262 C/T con neuropatía diabética (ND) en diabetes tipo 1. Los resultados arrojaron que el alelo T, resultaba tener un rol protector contra el desarrollo rápido de ND en pacientes con diabetes tipo 1 (Chistiakov et al., 2004). Un estudio similar, realizado en Brasil, mostró resultados que no apoyan el estudio de Chistiakov y colaboradores en el 2006, ya que dos Santos y colaboradores (2006) reportan no haber encontrado diferencias significativas entre las frecuencias

de los genotipos entre pacientes con diabetes mellitus con o sin retinopatía diabética, enfermedad isquémica, nefropatía diabética o personas sanas.

Por último, el polimorfismo C1167T de *CAT* localizado en el codón 389 del exón 9 (rs769217), ha sido asociado con el desarrollo de diabetes mellitus (DM). En el presente estudio los resultados de asociación sugieren que el alelo de riesgo es el alelo T, ya que el análisis de regresión bajo el modelo recesivo (CC+CT vs TT) indica un aumento significativo en el porcentaje de tejido graso región androide en aquellas mujeres que presentan este genotipo (TT) (tabla X). Así mismo, en un estudio de asociación realizado en Egipto, se encontró una asociación significativa a la susceptibilidad de DM ante la presencia del SNP C1167T, siendo el heterocigoto CT, el genotipo más frecuente entre los pacientes con DM, así como la presencia del alelo T, es significativamente mayor en pacientes con DM, que en los individuos sanos (Ghattas et al., 2012). En otro estudio realizado en la Republica Checa, participaron pacientes con diabetes tipo 1, DM y personas sanas y sin antecedentes familiares de DM o diabetes tipo 1. Donde el alelo C, y el genotipo CC resultó estar asociado con un mayor riesgo a DM (Chistyakov et al., 2004), diferente a lo reportado en población egipcia y a lo reportado en esta investigación cuyo alelo de riesgo fue el alelo T (Ghattas et al., 2012). Sin embargo, algunos autores aseguran que las asociaciones con este polimorfismo, pueden tener un trasfondo, ya que el cambio de citosina por timina en el codón 389, resulta en una sustitución de residuo de aspartato; por lo tanto, es improbable que afecte directamente la actividad de *CAT*, sin embargo, explicaron la asociación por la posibilidad de que el SNP C1167T pueda estar ligado a otros polimorfismos de *CAT* en sitios promotores, que pueden ser deletéreos a la expresión y actividad de *CAT* (Ghattas et al., 2012; Gavalas et al., 2006; Chistyakov et al., 2004).

A pesar de los resultados significativos obtenidos con los distintos polimorfismos de *PPAR γ* y *CAT* en esta investigación con la composición corporal, es importante recalcar que solo es una pequeña parte de las posibles causas del fenotipo, y que, sin embargo, existen también las múltiples

interacciones gen-ambiente las que pueden contribuir a los efectos observados.

El último objetivo fue analizar el efecto del consumo de antioxidantes en la asociación entre los polimorfismos (Pro12Ala de *PPAR* γ , -20 C/T, -262 C/T y C1167T de *CAT*) y la composición corporal, ya que se ha demostrado que los antioxidantes participan en conjunto con enzimas para contrarrestar el estrés oxidativo, que como ya se mencionó anteriormente contribuye al desarrollo de inflamación y obesidad. En cumplimiento de este objetivo, se dividió a la población en terciles, para así utilizar el primer y el tercer tercil y determinarlos bajo y alto consumo, respectivamente, de cada una de las vitaminas antioxidantes de la población de estudio.

Los resultados obtenidos demostraron que el consumo de antioxidantes modifica la asociación entre los polimorfismos estudiados y las variables de composición corporal. Dicho evento se observa claramente, en el caso del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR* γ y el SNP -262 C/T de *CAT*, los cuales no mostraron asociación entre la presencia del SNP y la composición corporal, sin embargo, al analizarlos en relación con el consumo, mostraron asociaciones y tendencias al aumentar o disminuir los valores promedio de la composición corporal. Por otra parte, la asociación entre el SNP -20 C/T, también se ve modificada ante el consumo de antioxidantes, ya que el consumo de vitamina A, retinol, vitamina C y E, mostraron asociaciones y tendencias, que no se observaban en el análisis de asociación entre polimorfismo y composición corporal (Tabla XI). De igual forma, la asociación entre el polimorfismo C1167T y la composición corporal, ya que solo se mostraron asociación con dos variables (ICC y tejido graso región androide) la primera, sugería que ante la presencia del alelo T existía una disminución significativa, mientras que en la segunda, el alelo C se asociaba con un valor mayor. Sin embargo, el alto consumo de vitamina C, muestra una disminución de ICC y tejido graso región ginoide (Tabla XX) ante la presencia del alelo T. Estos resultados pueden llegar a respaldar lo descrito en la literatura con

respecto a la función y el papel que juegan como mecanismo de defensa antioxidante en conjunto con las enzimas antioxidantes. Sin embargo, algunos de los resultados del análisis se muestran desfavorables en cuando al consumo de nutrientes, como es el caso de la vitamina A, esto puede deberse al papel de la vitamina A, ya que no solo se caracteriza por participar en el sistema de defensa antioxidante no enzimático como una molécula antioxidante (protectora), sino que a su vez es una molécula pro-oxidante, dependiendo de la dosis (Petiz, L., 2017). De igual manera se conoce que los carotenos son precursores de la vitamina A y están involucrados en distintas funciones como la visión, regulación de genes y procesos psicológicos (Grune, et al., 2010). Sin embargo, recientemente se ha hablado de la función de los carotenoides y la relación con los adipocitos, el metabolismo de lípidos y la acumulación de grasa, implicados en la etiología de la obesidad, y sus comorbilidades. Algunos estudios apoyan la acción de anti-adiposidad y anti-inflamación de los carotenoides, ya que entre sus compuestos se encuentran la fucoxantina, astaxantina y retinoides quienes ejercen efectos supresores en la actividad de *PPAR γ* , evitando la adipogénesis y su función en el sistema de defensa antioxidante como protectores contra la peroxidación lipídica (Da Costa et al., 2012) y en el análisis de asociación del presente estudio, se muestra una disminución de peso y de masa grasa (kg) ante un alto consumo de caroteno en presencia del alelo G, del SNP Pro12Ala de *PPAR γ* .

Por otra parte, la vitamina C se considera la vitamina antioxidante por excelencia, participa como cofactor en numerosas reacciones bioquímicas como la síntesis de colágeno, carnitina y catecolaminas (Olza et al., 2017). Los resultados de esta investigación mostraron que ante un bajo consumo de vitamina C (≤ 130.6 mg) existía una pérdida de masa libre de grasa (kg) y masa magra (kg) en presencia del alelo T, del SNP -20 C/T; un aumento de la grasa corporal (%), tejido graso en tronco (%) y nuevamente una pérdida de masa libre de grasa (kg), en presencia del alelo T de la variante -262 C/T, asociaciones que ante un alto consumo de vitamina C se pierden (Tabla XIX).

Probablemente, el alto consumo de esta vitamina ofrezca un beneficio protector ante la pérdida de masa muscular.

Así mismo la vitamina E, es un antioxidante efectivo en la protección de los ácidos grasos insaturados y otras sustancias fácilmente oxidables. Participa principalmente en la estabilización de las membranas, el mantenimiento de la morfología de los eritrocitos y es cofactor en la actividad de algunas enzimas (Olza et al., 2017). En el presente trabajo, se encontró una tendencia a disminuir la circunferencia de cintura (cm) y el tejido graso región ginoide (%) ante un bajo consumo y en presencia del alelo T de la variante Pro12Ala (Tabla XXI), así mismo tendencias a menor peso (kg), circunferencia de cintura (cm) y tejido graso región androide (%) ante un alto consumo de esta vitamina -20 C/T; así como asociaciones y tendencias en el bajo consumo de vitamina E (tabla XXII) con el SNP -262 C/T y variables como ICC y grasa corporal (región, %), masa libre de grasa (kg), ejido graso región androide (%) y masa magra (kg). Demostrando que el consumo de vitamina E, influye en la asociación de los polimorfismos de *PPAR γ* y *CAT* con variables de composición corporal.

Los resultados obtenidos, permiten asumir que en un futuro se pueda utilizar esta información, como una pauta para definir la ingesta diaria recomendada para mujeres mexicanas mayores de 45 años al menos en la población del norte del país, mejorando la calidad de vida y evitando la predisposición por parte de los polimorfismos genéticos.

Cabe mencionar que este estudio presenta ciertas limitaciones, una de ellas es el pequeño número de muestra, lo cual puede influir en la falta de asociación, por lo que se sugiere incrementar el número de participantes a un número representativo de la entidad. En segundo lugar, sería interesante analizar la asociación entre el consumo de antioxidantes con las variables de composición corporal, para un mayor acercamiento a la interacción de estos nutrientes con el fenotipo de las participantes. Por último, el analizar la

biodisponibilidad de los antioxidantes en plasma daría mayor confiabilidad al momento de determinar su ingesta.

En conclusión, este trabajo permitió identificar asociaciones entre los polimorfismos Pro12Ala del gen *PPAR γ* , -20 C/T, -262 C/T y C1167T del gen *CAT* con variables de composición corporal y el efecto del consumo de antioxidantes sobre dicha asociación. Confirmando que la alimentación es un recurso preventivo que puede ser útil ante cierta susceptibilidad genética.

9. CONCLUSIONES

Dados los resultados anteriores, se establecen las siguientes conclusiones:

Los valores de las variables de composición corporal son muy similares a los descritos en estudios previos en la región.

La ingesta de las vitaminas A y C, de las mujeres postmenopáusicas, se encuentran por encima del IDR, mientras que la ingesta de vitamina E por debajo del IDR.

Este es el primer reporte sobre las frecuencias de los genotipos de los polimorfismos de los genes *CAT* y *PPAR γ* en mujeres del norte de México.

Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los polimorfismos C1167T y -20 C/T con las variables de composición corporal del grupo de estudio.

Los polimorfismos Pro12Ala y -262 C/T, no mostraron estar asociados a la composición corporal en las mujeres postmenopáusicas.

Se encontró que el consumo de antioxidantes modifica la asociación entre los polimorfismos C1167T, -20 C/T y -262 C/T del gen *CAT*, así como el SNP Pro12Ala del gen *PPAR γ* .

La presente investigación podría servir como referencia para estudios posteriores que asocien polimorfismos genéticos de enzimas antioxidantes con variables implicados en el desarrollo de la obesidad y comorbilidades, así como pautas para una mejor intervención nutricional que pueda prevenir la predisposición genética.

10. LITERATURA CITADA

- Applied Biosystems®. (2014). SNP Genotyping Analysis Using TaqMan® Assays. Recuperado de: <http://www.lifetechnologies.com/mx/es/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-assays/snp-genotyping-taqman-assays.html>
- Alemán-Mateo, H., Esparza-Romero, J., & Valencia, M. E. (1999). Antropometría y composición corporal en personas mayores de 60 años. Importancia de la actividad física. *Salud Pública de México*, 41(4), 309–316. doi: 10.1590/S0036-36341999000400008
- Alkaabi, J., Gariballa, S., Sharma, C., Yasin, J., Essa, A., Ali, H., & Souid, A. (2016). Inflammatory markers and cardiovascular risks among overweight-obese Emirati women. *BMC Research Notes*, 9(1). doi: 10.1186/s13104-016-2160-x
- Altshuler, D., Hirschhorn, J., Klannemark, M., Lindgren, C., & Vohl, M., ... Lander, E., (2000). The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics*, 26(1), 76-80. doi:10.1038/79216
- Alves, B., Silva, T., & Spritzer, P. (2016). Sedentary lifestyle and high-carbohydrate intake are associated with low-grade chronic inflammation in post-menopause: a cross-sectional study. *Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetrícia / RBGO Gynecology And Obstetrics*, 38(07), 317-324. doi: 10.1055/s-0036-1584582
- Andreoli, A., Garaci, F., Cafarelli F. P., & Guglielmi, G. (2016). Body composition in clinical practice. *European Journal of Radiology*, 85 (8), 1461–1468. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.02.005.

- Bandera Merchan, B., Tinahones, F., & Macías-González, M. (2016). Commonalities in the association between PPARG and vitamin D related with obesity and carcinogenesis. *PPAR Research*. doi: 10.1155/2016/2308249
- Canizales-Quinteros, S., Aguilar-Salinas, C., Ortiz-López, G., Rodríguez-Cruz, M., Villarreal-Molina, M., ... Coral-Vázquez, R. (2007). Association of PPARG2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Human Biology*, 79(1): 111-119. doi: 10.1353/hub.2007.0022
- Capers, P. L., Kinsey, A. W., Miskell, E. L., & Affuso, O. (2016). Visual representation of body shape in african-american and european american women: clinical considerations. *Clinical Medicine Insights. Women's Health*, 9(1), 63–70. doi: 10.4137/CMWH.S37587
- Chistiakov, D., Savost'anov, K., Turakulov, R., Titovich, E., Zilberman, L., & Kuraeva, T. (2004). A new type 1 diabetes susceptibility locus containing the catalase gene (chromosome 11p13) in a Russian population. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*, 20(3), 219-224. doi: 10.1002/dmrr.442
- Cole, S., Mitchell, B., Hsueh, W., Pineda, P., Beamer, B., Shuldiner, A., ... Hixson, J. (2000). The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPAR- γ 2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 24(4) 522–4.
- Court, M. H. (2005-2008). Tufts University Comparative and Molecular Pharmacogenomics Laboratory. A simple calculator to determine whether observed genotype frequencies are consistent with Hardy-Weinberg equilibrium.
<http://www.tufts.edu/~mcourt01/Documents/Court%20lab%20-%20HW%20calculator.xls>

- Curti, M. L. R., Jacob, P., Borges, M. C., Rogero, M. M., & Ferreira, S. R. G. (2011). Studies of gene variants related to inflammation, oxidative stress, dyslipidemia, and obesity: Implications for a nutrigenetic approach. *Journal of Obesity*, 2011. doi: 10.1155/2011/497401
- Da Costa, L. A., Badawi, A., & El-Sohemy, A. (2012). Nutrigenetics and modulation of oxidative stress. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 60(3), 27–36. doi: 10.1159/000337311
- dos Santos, K. G., Canani, L. H., Gross, J. L., Tschiedel, B., Souto, K. E. P., & Roisenberg, I. (2006). The catalase -262 C/T promoter polymorphism and diabetic complications in Caucasians with type 2 diabetes. *Disease Markers*, 22(5-6), 355–359. Recuperado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3851635&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Ensembl genome browser 90 (2017). *Population genetics*. Recuperado de <http://www.ensembl.org/index.html>
- Eny, K., El-Sohemy, A., Cornelis, M., Sung, Y., & Bae, S. (2005). Catalase and PPARγ2 genotype and risk of systemic lupus erythematosus in Koreans. *Lupus*, 14(5), 351-355. doi: 10.1191/0961203305lu2091oa
- Escamilla-Méndez, A.D. (2016). Asociación del polimorfismo 844ins68 del gen de la cistationina B sintasa (CBS) y de los polimorfismos A1298C y C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas. (Tesis de maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey.
- Esterbauer, H., Oberkofler, H., Krempler, F., & Patsch, W. (1999). Human peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 (PPARGC1) gene: cDNA sequence, genomic organization, chromosomal localization, and tissue expression. *Genomics*, 62(1), 98–102. doi: 10.1006/geno.1999.5977

- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, Ángel, Esquivel-Chirino, C., ... Morales-González, J. A. (2011). Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(5), 3117–3132. doi: 10.3390/ijms12053117
- Fernández-Travieso, J. (2016). Incidencia actual de la obesidad en las enfermedades cardiovasculares. *CENIC Ciencias Biológicas*, 47(1), 1-11.
- Flekac, M., Skrha, J., Hilgertova, J., Lacinova, Z., & Jarolimkova, M. (2008). Gene polymorphisms of superoxide dismutases and catalase in diabetes mellitus. *BMC Medical Genetics*, 9, 30. doi: 10.1186/1471-2350-9-30
- Forsberg, L., Lyrenäs, L., Morgenstern, R. & de Faire, U. (2001). A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radical Biology and Medicine*, 30(5), pp.500-505.
- Franko, A., Dolzan, V., Arneric, N., & Dodic-Fikfak, M. (2008). Asbestosis and Catalase Genetic. *Arh Hig Rada Toksikol*, 59(4), 233–240. doi: 10.2478/10004-1254-59-2008-1907
- Gavalas, N. G., Akhtar, S., Gawkrödger, D. J., Watson, P. F., Weetman, A. P., Kemp, E. H. (2006). Analysis of allelic variants in the catalase gene in patients with the skin depigmenting disorder vitiligo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 345, 1586-1591.
- Geybels, M., van den Brandt, P., van Schooten, F., & Verhage, B. (2015). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, (24)(1), 178-186. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0968
- Ghattas, M. H., & Abo-Elmatty, D. M. (2012). Association of polymorphic markers of the catalase and superoxide dismutase genes with Type 2

Diabetes Mellitus. *DNA and Cell Biology*, 31(11), 1598–1603. doi: 10.1089/dna.2012.1739

Godala, M., Materek-Kuśmierkiewicz, I., Moczulski, D., Szatko, F., Gaszyńska, E., Tokarski, S., & Kowalski, J. (2016). Should antioxidant vitamin supplementation be applied in patients with metabolic syndrome? A case-control study. *Menopausal Review*, 1, 32-38. doi: 10.5114/pm.2016.58771

Godínez Gutiérrez, S., Marmolejo Orozco, G., Márquez Rodríguez, E., Siordia Vázquez, J., & Baeza Camacho, R. (2002). La grasa visceral y su importancia en obesidad. *Revista De Endocrinología y Nutrición*, 10(3), 121-127.

Gómez-Cabello, A., Vicente-Rodríguez, G., Pindado, M., Vila, S., Casajós, J. A., Pradas de la Fuente, F., & Ara, I. (2012). Mayor riesgo de obesidad y obesidad central en mujeres post-menopáusicas sedentarias. *Nutrición Hospitalaria*, 27(3), 865–870. doi: 10.3305/nh.2012.27.3.5668

Gondim Pitanga, F., Seara Pitanga, C., Calçada Dias Gabriel, R., Beck, C., & Rodrigues Moreira, M. (2015). Anthropometry to identify high visceral fat area in postmenopausal women. *Nutrición Hospitalaria*, 32(6), 2535-2539. doi: 10.3305/nh.2015.32.6.9813

Goth, L., Nagy, T., Kosa, Z., Fejes, Z., Bhattoa, H. P., Paragh, G., & Kaplar, M. (2012). Effects of rs769217 and rs1001179 polymorphisms of catalase gene on blood catalase, carbohydrate and lipid biomarkers in diabetes mellitus. *Free Radical Research*, 46(10), 1249–1257. doi: 10.3109/10715762.2012.702899

Goulas, A., Fidani, L., Kotsis, A., Mirtsou, V., Petersen, R. C., Tangalos, E., Hardy, J. (2002) An association study of a functional catalase gene polymorphism, -262C/T, and patients with Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 330, 210- 212.

- Grune, T., Lietz, G., Palou, A., Ross, A., Stahl, W., & Tang, G. et al. (2010). - Carotene is an important vitamin a source for humans. *Journal of Nutrition*, 140(12), 2268S-2285S. doi: 10.3945/jn.109.119024
- Grygiel-Górniak, B., Mosor, M., Marcinkowska, J., Przysławski, J., & Nowak, J. (2016). Impact of the PPAR gamma-2 gene polymorphisms on the metabolic state of postmenopausal women. *Journal of Biosciences*, 41(3), 427-437. doi: 10.1007/s12038-016-9633-x
- Gupta, R., Patel, A., Shah, N., Choudhary, A., Jha, U., & Yadav, U. et al. (2014). Oxidative Stress and Antioxidants in Disease and Cancer: A Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(11), 4405-4409. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.11.4405
- Gutiérrez, J., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Villalpando-Hernández, S., Franco, A., Cuevas-Nasu, L., ... Hernández-Ávila, M. (2012). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales*. Cuernavaca. México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX).
- Hernández-Guerrero, C., Hernández-Chávez, P., Romo-Palafox, I., Blanco-Melo, G., Parra-Carriedo, A., & Pérez-Lizaur, A. (2016). Genetic polymorphisms in SOD (rs2070424, rs7880) and CAT (rs7943316, rs1001179) enzymes are associated with increased body fat percentage and visceral fat in an obese population from central Mexico. *Archives of Medical Research*, 47(5), 331-339. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.08.007
- Hey-Mogensen, M., Jeppesen, J., Madsen, K., Kiens, B., & Franch, J. (2012). Obesity augments the age-induced increase in mitochondrial capacity for H₂O₂ release in Zucker fatty rats. *Acta Physiologica*, 204(3), 354–361. doi: 10.1111/j.1748-1716.2011.02347.x
- Hirose, A., Terauchi, M., Hirano, M., Akiyoshi, M., Owa, Y., Kato, K., & Kubota, T. (2017). Higher intake of cryptoxanthin is related to low body mass index and body fat in Japanese middle-aged women. *Maturitas*, 96, 89-94. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.008

- Huang, T., & Hu, F. (2015). Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions. *BMC Medical Genomics*, 8(S1). doi: 10.1186/1755-8794-8-s1-s2
- Human Genome Diversity Panel Selection Browser. (2017). Hgdp.uchicago.edu. Recuperado de: <http://hgdp.uchicago.edu/cgi-bin/gbrowse/HGDP/>
- Instituto Mexicano para la Competitividad. (2015). Kilos de mas, pesos de menos. Los costos de la obesidad en México. January, 46. Recuperado de http://imco.org.mx/wp-content/uploads/2015/01/20150127_ObesidadEnMexico_DocumentoCompleto.pdf
- Kaufer, M; Tavano, L; Ávila, H. (2001). Obesidad en el adulto. *Nutriología Médica*, 1st ed; Casanueva, E, Kaufer, M, Pérez, A, Arroyo, P, Eds.; Editorial Médica Panamericana: México, México.
- Kim, T. (2013). Peroxisome-proliferator-activated receptors regulate redox signaling in the cardiovascular system. *World Journal of Cardiology*, 5(6), 164. doi: 10.4330/wjc.v5.i6.164
- Kim, T., Hong, J., Oh, B., Cho, Y., Lee, J., & Kim, H. et al. (2008). Genetic association study of polymorphisms in the catalase gene with the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(9), 1060-1066. doi: 10.1016/j.joca.2008.02.004
- Kósa, Z., Fejes, Z., Nagy, T., Csordás, M., Simics, E., Remenyik, Éva, & Góth, L. (2012). Catalase 262 C>T polymorphisms in Hungarian vitiligo patients and in controls: Further acatalasemia mutations in Hungary. *Molecular Biology Reports*, 39(4), 4787–4795. doi: 10.1007/s11033-011-1272-6
- Kodydková,, J., Vávrová,, L., Kocík, M., & Žák, A. (2014). Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. *Folia Biologica*, 60, 153-167.

- Lorente Ramos, R. M., Azpeitia Armán, J., Arévalo Galeano, N., Muñoz Hernández, A., García Gómez, J. M., & Gredilla Molinero, J. (2012). Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas. *Radiología*, 54(5), 410–423. doi: 10.1016/j.rx.2011.09.023
- Macias, N., Quezada, A., Flores, M., Valencia, M., Denova-Gutiérrez, E., & Quitarío-Trenado, M. et al. (2014). Accuracy of body fat percent and adiposity indicators cut off values to detect metabolic risk factors in a sample of Mexican adults. *BMC Public Health*, 14(1). doi: 10.1186/1471-2458-14-341
- Mansego, M., De Marco, G., Ivorra, C., Lopez-Izquierdo, R., Morcillo, S., & Rojo-Martínez, G. et al. (2015). The nutrigenetic influence of the interaction between dietary vitamin E and TXN and COMT gene polymorphisms on waist circumference: a case control study. *Journal of Translational Medicine*, 13(1). doi: 10.1186/s12967-015-0652-4
- Manuel Moreno, G. (2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(2), 124-128. doi: 10.1016/s0716-8640(12)70288-2
- Marseglia, L.; Manti, S.; D'Angelo, G.; Nicotera, A.; Parisi, E.; Di Rosa, G.; Gitto, E.; Arrigo, T. (2014). Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* , 16, 378-400.
- Mazzoccoli, G. (2016). Body composition: where and when. *European Journal of Radiology*, 85 (8), 1456 – 1460. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.10.020.
- Minlikeeva, A., Browne, R., Ochs-Balcom, H., Marian, C., Shields, P., Trevisan, M., Krishnan, S., Modali, R., Seddon, M., Lehman, T. and Freudenheim, J. (2016). Single-Nucleotide polymorphisms and markers of oxidative stress in healthy women. *PLOS ONE*, 11(6), p.e. 0156450.
- Mlakar, S. J., Osredkar, J., Prezelj, J., & Marc, J. (2012). Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density

values in postmenopausal women. *Menopause*, 19(3), 368–376. doi: 10.1097/gme.0b013e31822d5b10

Motavallian, A., Andalib, S., Vaseghi, G., Mirmohammad-Sadeghi, H., & Amini, M. (2013). Association between PRO12ALA polymorphism of the PPAR- γ 2 gene and type 2 diabetes mellitus in Iranian patients. *Indian Journal of Human Genetics*, 19(2), 239–44. doi: 10.4103/0971-6866.116126

Murray R., B. D. (2009). *Harper Bioquímica Ilustrada* (15° ed). México. McGraw Hill.

Nadal-Casellas, A., Proenza, A., Gianotti, M., & Llado, I., (2011). Brown adipose tissue redox status in response to dietary-induced obesity-associated oxidative stress in male and female rats. *Stress*, 14(2), 174–84. doi: 10.3109/10253890.2010.524681

Navarro-Meza, M., Gabriel-Ortiz, G., Pacheco-Moisés, F., Cruz-Ramos, J., & López-Espinoza, A. (2014). Dietary fat and antioxidant vitamin intake in patients of neurodegenerative disease in a rural region of Jalisco, Mexico. *Nutritional Neuroscience*, 17(6), 260-267. doi: 10.1179/1476830513y.0000000089

Nojima, Y., Ito, K., Ono, H., Nakazato, T., Bono, H., Yokoyama, T., ... Fugo, H. (2015). Superoxide dismutases, SOD1 and SOD2, play a distinct role in the fat body during pupation in silkworm *Bombyx mori*. *PLoS ONE*, 10(2), 1–21. doi: 10.1371/journal.pone.0116007

Oh, B., Kim, S. Y., Kim, D. J., Lee, J. Y., Lee, J. K., Kimm, K., ... Kim, G. S. (2007) Associations of catalase gene polymorphisms with bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women. *J. Med. Genet.* 44, e62-68.

Okuno, Y., Matsuda, M., Miyata, Y., Fukuhara, A., Komuro, R., Shimabukuro, M., Shimomura, I. (2010) Human catalase gene is regulated by peroxisome proliferator activated receptor-gamma through a response element distinct from that of mouse. *Endocr. J.* 57, 303-309.

- Olza, J., Aranceta-Bartrina, J., González-Gross, M., Ortega, R., Serra-Majem, L., Varela-Moreiras, G., & Gil, Á. (2017). Reported dietary intake and food sources of zinc, selenium, and vitamins A, E and C in the spanish population: findings from the ANIBES study. *Nutrients*, 9(7), 697. doi: 10.3390/nu9070697
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2015). Centro de prensa, obesidad y sobrepeso. Recuperado el 23 de agosto de 2016 de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Pask, R., Cooper, J., Walker, N., Nutland, S., Hutchings, J., & Dunger, D. et al. (2006). No evidence for a major effect of two common polymorphisms of the catalase gene in type 1 diabetes susceptibility. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*, 22(5), 356-360. doi: 10.1002/dmrr.628
- Passaro, A., Dalla Nora, E., Marcello, C., Di Vece, F., Morieri, M., Sanz, J., Bosi, C., Fellin, R. and Zuliani, G. (2011). PPAR γ Pro12Ala and ACE ID polymorphisms are associated with BMI and fat distribution, but not metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*, 10(112).
- Petiz, L., Kunzler, A., Bortolin, R., Gasparotto, J., Matté, C., Moreira, J., & Gelain, D. (2017). Role of vitamin A oral supplementation on oxidative stress and inflammatory response in the liver of trained rats. *Applied Physiology, Nutrition, And Metabolism*. doi: 10.1139/apnm-2017-0193
- Petrovič, D. (2013). Association of the -262C/T polymorphism in the catalase gene promoter and the C242T polymorphism of the NADPH oxidase P22phox gene with essential arterial hypertension in patients with diabetes mellitus type 2. *Clinical and Experimental Hypertension*, 36(1), pp.36-39.
- Pham-Huy, L., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, 4(2), 89-96.

- Qi, L. (2014). Personalized nutrition and obesity. *Journal Annals of Medicine*, 46(5), 247–252. doi: 10.3109/07853890.2014.891802
- Raška Jr., I., Rašková, M., Zikán, V., & Škrha, J. (2016). Body composition is associated with bone and glucose metabolism in postmenopausal women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiological research*, 66, 99-111.
- Riera, M. A., Rojas, M., E., Zapata, P., D. (2010). Protocolo de extracción de DNA por salting-out para pequeños volúmenes de sangre. *Rev. Cienc. Tecnol*, 14, 4-7.
- Romieu, I., Parra, S., Hernández, J. F., Madrigal, H., Willett, W., & Hernández, M. (1999). Questionnaire assessment of antioxidants and retinol intakes in Mexican women. *Archives of Medical Research*, 30(3), 224–239. doi: 10.1016/S0188-0128(99)00017-2
- Rupérez, A., Gil, A. & Aguilera, C. (2014). Genetics of oxidative stress in obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 15, pp.3118-3144.
- Saitoh, S., Shimoda, T., Hamamoto, Y., Nakaya, Y., & Nakajima, S. (2015). Correlations among obesity-associated gene polymorphisms, body composition, and physical activity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(1), 66–71. doi: 10.4103/2230-8210.131757
- Sambrook, J., & Russel, D. (2001). *A molecular cloning manual*. Tercera edición. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Samoylenko, A., Hossain, J., Mennerich, D., Kellokumpu, S., Hiltunen, J., & Kietzmann, T. (2013). Nutritional countermeasures targeting reactive oxygen species in cancer: from mechanisms to biomarkers and clinical evidence. *Antioxidants & redox signaling*, 19(17), 2157-2196. doi: 10.1089/ars.2012.4662

- Schrauwen, P., Hoeks, J., & Hesselink, M. K. (2006). Lipid-induced cell stress and insulin resistance. *Scandinavian Journal of Food and Nutrition*, 50(2), 62–67. doi: 10.1080/17482970601066132
- Secretaria de Salud [SSA] (1988). Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Recuperado el 27 de Agosto de 2016 de: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
- Sfar, S., Boussoffara, R., Sfar, M. T., & Kerkeni, A. (2013). Antioxidant enzymes activities in obese Tunisian children. *Nutrition Journal*, 12, 18. doi: 10.1186/1475-2891-12-18
- Sharma, P., Jha, A., Dubey, R., & Pessarakli, M. (2012). Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *Journal of Botany*, 2012, 1-26. doi: 10.1155/2012/217037
- Solis-Trapala, I., Schoenmakers, I., Goldberg, G., Prentice, A., & Ward, K. (2016). Sequences of regressions distinguish nonmechanical from mechanical associations between metabolic factors, body composition, and bone in healthy postmenopausal women. *Journal of Nutrition*, 146(4), 846-854. doi: 10.3945/jn.115.224485
- Sugiura, M., Nakamura, M., Ogawa, K., Ikoma, Y., & Yano, M. (2012). High serum carotenoids associated with lower risk for bone loss and osteoporosis in post-menopausal japanese female subjects: prospective cohort study. *Plos ONE*, 7(12), e52643. doi: 10.1371/journal.pone.0052643
- Valdecantos, M. P., Pérez-Matute, P., & Martínez, J. A. (2009). Obesidad y estrés oxidante: papel de la suplementación con antioxidantes de la dieta. *Revista de Investigación Clínica*, 61(2), 127–139.
- Van Gils, C., Stern, M., Taylor, J. and Bostick, R. (2002). Differences in base excision repair capacity may modulate the effect of dietary antioxidant intake on prostate cancer risk: an example of polymorphisms in the

XRCC1 Gene1. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 11, pp.1279-1284.

- Vázquez-Del Mercado, M., Guzmán-Ornelas, M., Corona Meraz, F., Ríos-Ibarra, C., Reyes-Serratos, E., & Castro-Albarran, J. et al. (2015). The 482Ser of PPARGC1A and 12Pro of PPARG2 alleles are associated with reduction of metabolic risk factors even obesity in a Mexican-Mestizo population. *Biomed Research International*, 1-14. doi: 10.1155/2015/285491
- Willett, W., Sampson, L., Stampfer, M., Rosner, B., Bain, C., Witschi, J., Hennekens, C., Speizer, F. (1985) Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol*, 122:51.
- Wang, C., Sun, Y., Chen, N., Huang, L., Huang, J., Zhu, M., ... Yu-Lin Ji (2016). The Role of Catalase C262T Gene Polymorphism in the Susceptibility and Survival of Cancers. *Scientific Reports*, 6(1). doi: 10.1038/srep26973
- Wang, L., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E., Blunder, M., Liu, X., ... Malainer, C. (2014). Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): a review. *Biochemical Pharmacology*, 92(1), 73-89. doi: 10.1016/j.bcp.2014.07.018
- Warolin, J., Coenen, K. R., Kantor, J. L., Whitaker, L. E., Wang, L., Acra, S. A., ... Buchowski, M. S. (2014). The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy black and white American youth. *Pediatric Obesity*, 9(1), 43–52. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00135.x
- Yang, W., Zhang, J., Wang, H., Shen, W., Gao, P., Singh, M., Fang, N. (2011) Peroxisome proliferator-activated receptor γ regulates angiotensin II-induced catalase downregulation in adventitial fibroblasts of rats. *FEBS Lett.* 585, 761-766
- Yuan, L., Ma, W., Liu, J., Meng, L., Liu, J., Li, S., ... Xiao, R. (2014). Effects of GSTM1/GSTT1 gene polymorphism and fruit & vegetable consumption on antioxidant biomarkers and cognitive function in the elderly: A

community based cross-sectional study. *PLoS ONE*, 9(11), 1–18. doi: 10.1371/journal.pone.0113588

Zarebska, A., Jastrzebski, Z., Cieszczyk, P., Leonska-Duniec, A., Kotarska, K., Kaczmarczyk, M., ... Maciejewska-Karłowska, A. (2014). The Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene modifies the association of physical activity and body mass changes in polish women. *PPAR Research*, ID: 373782. doi: 10.1155/2014/373782

Zhang, J., Zhang, X., Dhakal, I., Gross, M., Kadlubar, F., & Anderson, K. (2011). Sequence variants in antioxidant defense and DNA repair genes, dietary antioxidants, and pancreatic cancer risk. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2(3), 236-44.

11. ANEXOS

ANEXO A. Carta de Consentimiento Informado

Monterrey, Nuevo León a _____ de _____ del año _____

Por medio de la presente Yo: _____ autorizo mi participación en el proyecto de investigación titulado “Asociación del polimorfismo 844ins68 del gen Cistationina β -sintasa (*CBS*) y de los polimorfismos A1298C y C677T del gen Metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas”. El objetivo de este estudio es identificar la asociación del polimorfismo 844ins68 del gen Cistationina β -sintasa (*CBS*) y de los polimorfismos A1298C y C677T del gen Metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) con la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

- Completar la ficha de datos personales, así como un cuestionario de frecuencia alimentaria.
- Permitir la extracción de una muestra de 10 mL de sangre.
- Evaluación de la densidad mineral ósea por medio la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA).

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

- Por la toma de muestra de sangre: malestar, dolor y formación de hematoma en el sitio del piquete de la vena.
- Por la evaluación de composición corporal, al ser un método simple, rápido y no invasivo no requiere preparación especial y se considera que no tiene efectos secundarios y sus riesgos son considerados mínimos.

Con lo anterior se generará información para este y estudios posteriores. Entiendo que conservo el derecho de retirarme o retirar mi muestra biológica en cualquier momento que lo considere conveniente. El investigador principal, Lic. Nut. Angélica Deniss Escamilla Méndez con cédula profesional 8543624

(celular 8117424780) ha confirmado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma absolutamente confidencial. Para cumplir la anterior, el investigador utilizará para la creación de la base de datos, número de folio (NO empleará mi nombre) para identificarme y de esa forma conservar mi anonimato.

Nombre y firma de la participante

Nombre y firma del investigador responsable

Testigo 1

Testigo 2

ANEXO B. Cuestionario de frecuencia alimentaria semi-cuantitativa

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA ALIMENTARIA SEMI-CUANTITATIVA	
Nombre: _____	
Folio: _____	Fecha: ____ / ____ / ____ Hora: _____
<p>Productos lácteos Durante el año anterior, ¿con qué frecuencia consumió los siguientes productos lácteos?</p> <p>1. Leche entera</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>2. Una rebanada de queso fresco</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>3. Una rebanada de queso asadero</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>4. Una rebanada de queso mozzarella</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>5. Una cucharada de queso crema</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>6. Una cucharada de crema ácida</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>7. Una taza de yogur</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>8. Una cucharada de mantequilla</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>

<p>9. Una cuchara de margarina</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>10. Una cuchara de nieve</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>Frutas Durante el año anterior, ¿con qué frecuencia consumió las siguientes frutas?</p> <p>11. Un plátano</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>12. Una naranja</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>13. Un vaso de jugo de naranja</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>14. Una rebanada de melón</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>15. Una manzana</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>16. Una rebanada de sandía</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
---	---

<p>17. Una rebanada de piña</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>22. 10 fresas</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>18. Una rebanada de papaya</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>23. Un durazno o nectarina</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>19. Una rebanada de pera</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>24. ½ taza de uvas</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>20. Un mango</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>25. Un higo</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>21. Una mandarina</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>26. 9 ciruelas</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>

<p>27. Una rebanada de mamey</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>28. Un zapote</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>31. Una rebanada de jamón</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p> <p>32. Un plato de carne</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
<p>Huevo y carnes Durante el año anterior, ¿con qué frecuencia consumió...?</p> <p>29. Un huevo de galina</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>33. Un plato de cerdo (incluye carnitas)</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
<p>30. Una pieza de pollo</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>34. Un plato de atún</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
	<p>35. Una pieza de costilla de cerdo</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>

<p>36. Una salchicha para hotdog</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>41. Un plato de sardinas</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
<p>37. Una rebanada de tocino</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>42. Un plato de cordero</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
<p>38. Una rebanada de hígado de res</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>Vegetales Durante el año anterior, ¿con qué frecuencia consumió los siguientes productos vegetales?</p>
<p>39. Una salchicha</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>43. Un tomate cocido</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>
<p>40. Un plato de pescado fresco</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>	<p>44. Un tomate crudo</p> <p>Nunca Menos de una vez al mes 1 - 3 Veces por mes 1 2-4 5-6 Veces por semana 1 2-3 4-5 6 Veces por día Observaciones:</p>

<p>45. Un plato de frijoles cocidos</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>50. ½ taza de nopales</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>46. Una papa</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>51. ½ taza de espinacas</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>47. ½ taza de zanahorias</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>52. ½ de calabacita</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>48. Una hoja de lechuga</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>53. ½ aguacate</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>49. ¾ de elote</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>54. ½ taza de flor de calabaza</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>

<p>55. ½ taza de coliflor</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>59. Una cucharita de chile picante o salsa</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>56. ½ taza de ejotes</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>60. Una cucharita de pimiento verde picante o salsa</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>57. ½ taza de chícharos</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>61. Una cucharita de chile seco</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>
<p>58. Un plato de habas</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>Panes, pasta y cereales</p> <p>Durante el año anterior, ¿con qué frecuencia consumió los siguientes productos?</p>
	<p>62. Una tortilla de maíz</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>

<p>63. Una rebanada de pan blanco</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5</p> <p>6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones:</p>	<p>68. Un plato de cereal</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones</p>
<p>64. Una pieza de pan de bolillo</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5</p> <p>6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones</p>	<p>69. Una rebanada de pastel</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones</p>
<p>65. Una pieza de pastelería</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5</p> <p>6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones</p>	<p>70. Una cucharadita de mermelada</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones</p>
<p>66. Un plato de arroz cocido</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5</p> <p>6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones</p>	<p>71. Una cucharadita de cocoa en polvo o chocolate en barra</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones</p>
<p>67. Un plato de pasta</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5</p> <p>6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones</p>	<p>72. Una bolsa chica de papitas</p> <p>Nunca</p> <p>Menos de una vez al mes 1 - 3</p> <p>Veces por mes 1 2-4 5-6</p> <p>Veces por semana 1 2-3 4-5 6</p> <p>Veces por día</p> <p>Observaciones</p>

Bebidas	
Durante el año anterior, ¿con qué frecuencia consumió los siguientes productos?	
73. Una lata de soda	
Nunca	
Menos de una vez al mes 1 - 3	
Veces por mes 1 2-4 5-6	
Veces por semana 1 2-3 4-5 6	
Veces por día	
Observaciones:	
74. Una taza de café regular	
Nunca	
Menos de una vez al mes 1 - 3	
Veces por mes 1 2-4 5-6	
Veces por semana 1 2-3 4-5 6	
Veces por día	
Observaciones:	
75. Una taza de café instantáneo	
Nunca	
Menos de una vez al mes 1 - 3	
Veces por mes 1 2-4 5-6	
Veces por semana 1 2-3 4-5 6	
Veces por día	
Observaciones:	
76. Una taza de atole	
Nunca	
Menos de una vez al mes 1 - 3	
Veces por mes 1 2-4 5-6	
Veces por semana 1 2-3 4-5 6	
Veces por día	
Observaciones:	
77. ¿Consume bebidas alcohólicas? Especifique cuales: _____	
Nunca	
Menos de una vez al mes 1 - 3	
Veces por mes 1 2-4 5-6	
Veces por semana 1 2-3 4-5 6	
Veces por día	
Observaciones:	
78. Por favor enliste cualquier otro alimento que no esté en este cuestionario y que haya comido al menos una vez por semana durante el año pasado.	

Menos de una vez al mes 1 - 3	
Veces por mes 1 2-4 5-6	
Veces por semana 1 2-3 4-5 6	
Veces por día	
Observaciones:	
79. ¿Cuántas cucharaditas de azúcar le añade a los alimentos, durante el día (incluya café, atole, malteadas, etc) ?.	

Menos de una vez al mes 1 - 3	
Veces por mes 1 2-4 5-6	
Veces por semana 1 2-3 4-5 6	
Veces por día	
Observaciones:	
80. ¿Qué tipo de aceite utiliza? (X)	
Maíz _____	Girasol _____
Soya _____	Cártamo _____
Mantequilla _____	Margarina _____
Manteca _____	Otro _____

<p>81. ¿Usualmente consume la piel del pollo? SI _____ NO _____</p> <p>82. ¿Usualmente consume la grasa que se encuentra en la carne de puerco, res, etc? SI _____ NO _____</p> <p>83. ¿Cuál es el cereal que consume frecuentemente? _____</p>	<p>84. ¿Consume suplementos? SI, antes _____ ¿Cuándo? _____ SI, actualmente _____ ¿Desde cuándo? _____ NO _____</p> <p>85. ¿Qué suplementos vitamínicos utiliza? _____ _____ _____</p> <p>86. ¿Sus hábitos alimenticios han cambiado en el último año? SI _____ ¿Por qué? _____ NO _____</p>
<p style="text-align: center;">Hora de término _____</p>	

RESUMEN CURRICULAR

Lic. Nut. Esther Eloísa Ramírez Villarreal

Candidata para el Grado de Maestra en Ciencias en Nutrición

Tesis: EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS PRO12ALA DEL GEN *PPAR γ* , C1167T, -20 C/T Y -262 C/T DEL GEN *CAT* Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

Campo de estudio: Nutrigenética

Datos personales:

Lugar de nacimiento: Monterrey, Nuevo León, México.

Fecha de nacimiento: 16 de diciembre de 1991

Estado civil: Soltera

Nombre del padre: Salvador Fabricio Ramírez Salas

Nombre de la madre: María de Guadalupe Villarreal Peña

Formación académica: Licenciatura en Nutrición, egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Salud Pública y Nutrición, 2010-2015.

Experiencia profesional: Asesorías y evaluación nutricional en consulta privada del 2015 a la fecha. Estancias de investigación en el Instituto Nacional de Medicina Genómica. Becaria CONACYT 2015-2017 para estudios de Maestría en la UANL.

Participación en congresos: 7

Reconocimientos: Primer Lugar en la categoría profesional en el VII Congreso de Nutriología FaSPyN con el cartel titulado: “ASOCIACION DEL POLIMORFISMO Pro12Ala DEL GEN *PPAR GAMMA* CON VARIABLES DE COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS”.

Segundo Lugar en el XXXII Congreso Nacional de AMMFEN con el trabajo “VARIANTES ALÉLICAS DEL GEN *CAT* Y SU ASOCIACION CON VARIABLES DE COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS”

"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal"

DR. ESTEBAN GILBERTO RAMOS PEÑA
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
P R E S E N T E.

Ciudad de México a 27 de julio de 2016

Oficio No: INMG-DED-SFA-100-2016

Asunto: Constancia de término de estancia de verano

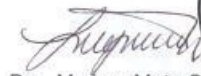
Por este medio hago constar que la alumna **Esther Eloísa Ramírez Villarreal** efectuó una estancia de investigación de verano en el Instituto Nacional de Medicina Genómica, ubicado en Periférico Sur No. 4809 Col. Arenal Tepepan, C.P. 14610, Del. Tlalpan, en México, Distrito Federal.

La alumna colaboró en el Consorcio de Oncogenómica y Enfermedades Óseas, bajo la tutoría directa del Dr. Rafael Velázquez Cruz, Investigador en Ciencias Médicas del Instituto.

El periodo de la estancia de investigación fue del 24 de junio al 27 de julio de 2016.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente, le envío un cordial saludo.

Atentamente



Dra. Myriam Mata Sotres
Subdirectora de Formación Académica



C.c.p.: Dr. José Humberto Nicolini Sánchez. – Subdirector de Investigación Básica del INMEGEN. Presente.
Dra. Myriam Mata Sotres. – Encargada del Despacho de Enseñanza y Divulgación del INMEGEN. Presente.
Dr. Rafael Velázquez Cruz – Investigador en Ciencias Médicas del INMEGEN y Tutor de la alumna. Presente.
Expediente del alumno.
Minutario.



Otorga el presente
RECONOCIMIENTO

a:

**E.E. RAMÍREZ VILLARREAL, A.D. ESCAMILLA MÉNDEZ, R.F. JIMÉNEZ ORTEGA,
R. VELÁZQUEZ CRUZ, E. RAMÍREZ LÓPEZ, Z. JIMÉNEZ SALAS**

por obtener el 1º Lugar como expositor de trabajos libres en la categoría de
Nutrición Clínica con el cartel:

**Asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR GAMMA con variables de
composición corporal en mujeres postmenopáusicas**

en el

**VII Congreso de
Nutriología
FaSPyN**

llevado a cabo por la Facultad de Salud Pública y Nutrición de
la Universidad Autónoma de Nuevo León los
días 6 y 7 de octubre de 2016.

"Alere Flammam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León a 7 de octubre de 2016

MSP. HILDA IRENE NOVELO HUERTA
Directora de la Facultad de Salud
Pública y Nutrición, Universidad
Autónoma de Nuevo León.

MTRO. RAFAEL DÍAZ GARCÍA
Presidente de la Asociación Mexicana de
Miembros de Facultades y Escuelas
de Nutrición, A.C.

FC-Q7-160
Rev. 04-10/16

XLI
Congreso
Nacional
de



ASOCIACIÓN MEXICANA
DE GENÉTICA HUMANA, A.C.

Genética Humana

León, Guanajuato 9 - 12 Noviembre 2016

La Asociación Mexicana de Genética Humana

Otorga la presente constancia a:

Ramírez Villarreal Esther Eloísa, Escamilla-Méndez Angélica,
Velázquez-Cruz Rafael, Jiménez-Ortega Frank R, Campos-
Góngora Eduardo, Ramírez-López Erik, Jiménez-Salas Zacarías

Por la presentación del trabajo libre en modalidad Cartel:

**VARIANTE ALÉLICA Pro12Aa DEL GEN PPARG Y SU
RELACIÓN CON LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE
MUJERES POSTMENOPÁUSICAS**

León, Guanajuato, noviembre 10 de 2016

DRA. DORIS DEL C. PINTO ESCALANTE
Presidente AMGH

DR. RODRIGO RUBI CASTELLANOS
Secretario AMGH

"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal"

DR. ESTEBAN GILBERTO RAMOS PEÑA
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
P R E S E N T E.

Ciudad de México a 16 de diciembre de 2016
Oficio No: INMG-DED-SFA-236-2016
Asunto: Constancia de término de estancia temporal

Por este medio hago constar que la alumna **Esther Eloísa Ramírez Villarreal** efectuó una estancia temporal de investigación en el Instituto Nacional de Medicina Genómica, ubicado en Periférico Sur No. 4809 Col. Arenal Tepepan, C.P. 14610, Del. Tlalpan, en México, Distrito Federal.

La alumna colaboró en el Consorcio de Oncogenómica y Enfermedades Óseas, bajo la tutoría directa del Dr. Rafael Velázquez Cruz, Investigador en Ciencias Médicas del Instituto.

El periodo de la estancia de investigación fue del 28 de noviembre al 16 de diciembre de 2016.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente, le envío un cordial saludo.

Atentamente



Lic. Ana Laura Escobedo Ramos
Subdirectora de Formación Académica

C.c.p. Dr. José Humberto Nicolini Sánchez. – Subdirector de Investigación Básica del INMEGEN. Presente.
Dr. Rafael Velázquez Cruz – Investigador en Ciencias Médicas del INMEGEN y Tutor de la alumna. Presente.
Expediente del alumno.
Minutario.



LA SOCIEDAD MEXICANA DE NUTRICIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA

Otorga la presente constancia a:

Esther Ramírez Villarreal

Por su participación en el LVI Congreso Internacional celebrado en la Ciudad de Monterrey, Nuevo León del 29 de noviembre al 3 de diciembre de 2016

Con el TRABAJO LIBRE:
Polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR γ y su relación con la composición corporal en mujeres postmenopáusicas

La Sociedad lo felicita e invita a seguir con sus trabajos en el futuro

Dr. Moisés Mercado Atri
Secretario

Dr. Miguel Agustín Fernández del Castillo
Presidente

Dr. Alejandro Romero Zazueta
Tesorero



XXXII
CONGRESO NACIONAL DE NUTRICION
AMMFEN

"Innovación en Nutrición:
Cambio de Conducta y Calidad de Vida"
4, 5, 6, 7 de abril 2017
Puerto Vallarta



La Asociación Mexicana de Miembros
de Facultades y Escuelas de Nutrición, A.C.

Otorga la presente

Constancia

Ramírez-Villarreal Esther, Alcaraz-Reza Celeste, Escamilla-
Méndez Angélica, Velázquez-Cruz Rafael, Ramírez-López Erik,
Jiménez-Salas Zacarías

Por ser ganador del 2º lugar del concurso de Trabajos Libres en la categoría de
"Carteles de Investigación" con el tema "Variantes alélicas del Gen CAT y su asociación..."

en el marco del XXXII Congreso Nacional

"Innovación en nutrición cambio de conducta y calidad de vida"

Realizado en Puerto Vallarta, Jalisco, México. Del 4 al 7 de abril del 2017

Por la formación y desarrollo del nutriólogo

Mtro. Rafael Díaz García
Presidente de la AMMFEN

Mtra. En Cs. Berenice Sánchez Caballero
Coordinadora General del Comité
Organizador, Universidad de Guadalajara

GANADOR



1ST INTERNATIONAL SYMPOSIUM
**MEXICO IN THE
 BIOMEDICAL
 RESEARCH**
 Working towards a
 healthier Mexico

**The organizing committee
 grants the present certificate to:**

Esther Eloisa Ramírez Villarreal

for her active participation with a poster presentation
*Association of the CAT rs1049982, rs1001179 and rs769217 polymorphisms
 with body composition in postmenopausal women*
 in this symposium which was held on April the 27th and 28th, 2017 at the
 Mexican Embassy in Berlin, Germany.

Ap

Dr. Ana Luisa Piña Hernández
RED GLOBAL MX
 CAPÍTULO ALEMANIA



SRE
 SECRETARÍA DE
 RELACIONES EXTERIORES

H. A. G. Hernández

Dr. Héctor A. Cabrera Fuentes
RED GLOBAL MX
 CAPÍTULO SINGAPUR



SRE
 SECRETARÍA DE
 RELACIONES EXTERIORES

Stephanie Proskauer Peña

Stephanie Proskauer Peña, MD
RED GLOBAL MX
 REPERICA DICA



RED GLOBAL MX
 MEXICANOS CALIFICADOS

Dante V. Ortiz-Figueroa

Dante V. Ortiz-Figueroa, MD, MSc.
RED DE TALENTOS
 CAPITULO ALIEMANIA



RED GLOBAL MX
 CAPITULO ALIEMANIA



INNOVATION MATCH MX 2016-2017
 2º Foro Internacional de
 Talento Mexicano



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



Facultad de Medicina, UANL

La Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León
a través de la Subdirección de Investigación otorga

la presente

CONSTANCIA

Lic. Esther Eloísa Ramírez Villarreal, MC Angélica Deniss Escamilla Méndez, Dr.C. Rafael Velázquez Cruz,
Dr.C. Erik Ramírez López, Dr.C. Eduardo Campos Góngora, Dr.C. Zacarias Jiménez Salas,
Lic. Celeste Alejandrina Alcaraz Reza

por la presentación en ORAL del trabajo titulado:

"POLIMORFISMOS DEL GEN CAT Y SU RELACIÓN CON VARIABLES DE COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS"



XXIX CONGRESO NACIONAL
DE INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

"Translational Medicine,
From Bench to Bedside"

Llevado a cabo del 4 al 7 de Octubre de 2017
en Monterrey, N.L., México
"Alere Flammam Veritatis"

Dr. med. Edelmiro Pérez Rodríguez
Director

Dr. med. José Gerardo González
Subdirector de Investigación

Dr. C. Guillermo Elizondo Riojas
Secretario de Fomento a la Investigación

Dr. med. Consuelo Triviño Garza
Coordinadora XXIX Congreso Nacional
de Investigación en Medicina

La Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León y la Universidad de Monterrey Otorgan la presente constancia

Zacarias Jimenez Salas
Esther Eloísa Ramirez Villarreal
A: *Celeste Alejandrina Alcaraz Reza* *Erick Ramirez Lopez*

Por su participación como Ponente en el: '20 Encuentro Estatal de Investigación en Salud'

En Modalidad Cartel con el trabajo titulado:

EL CONSUMO DE ANTIOXIDANTES MODIFICA LA ASOCIACION DE LOS POLIMORFISMOS PRO12ALA DEL GEN PPARG, C1167T, -20 C/T Y -262 C/T DEL GEN CAT Y LA COMPOSICION CORPORAL EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS



Dr. José Eduardo García Luna Martínez
VICERRECTOR DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD DE MONTERREY



Dr. Manuel Enrique de la O Cavazos
SECRETARIO DE SALUD
DEL ESTADO DE NUEVO LEÓN



Dr. Roberto Montes de Oca Luna
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INVESTIGACIÓN EN SALUD Y CALIDAD