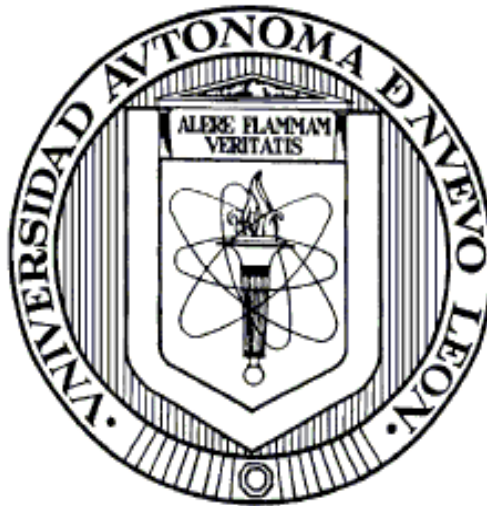


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS L162V Y G>C DEL  
INTRÓN 7 DEL GEN PPAR $\alpha$  CON LOS FENOTIPOS  
DELGADO METABÓLICAMENTE OBESO Y OBESO CON  
RIESGO A SÍNDROME METABÓLICO EN MUJERES Y SU  
POTENCIAL EFECTO EN EL TRATAMIENTO CON  
FIBRATOS**

**POR  
LIC. NUT. ALEJANDRA ISABEL ORTEGA MELÉNDEZ**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN  
CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN FARMACIA**

**JULIO, 2016**

ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS L162V Y G>C DEL  
INTRÓN 7 DEL GEN PPAR $\alpha$  CON LOS FENOTIPOS  
DELGADO METABÓLICAMENTE OBESO Y OBESO CON  
RIESGO A SÍNDROME METABÓLICO EN MUJERES Y SU  
POTENCIAL EFECTO EN EL TRATAMIENTO CON FIBRATOS

Aprobación de la tesis

---

Dr. Isaías Balderas Rentería

**Presidente**

---

**Secretario**

---

**Vocal**

---

Dra. María Araceli Hernández Ramírez

**Subdirectora de Estudios de Posgrado**

ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS L162V Y G>C DEL  
INTRÓN 7 DEL GEN PPAR $\alpha$  CON LOS FENOTIPOS  
DELGADO METABÓLICAMENTE OBESO Y OBESO CON  
RIESGO A SÍNDROME METABÓLICO EN MUJERES Y SU  
POTENCIAL EFECTO EN EL TRATAMIENTO CON FIBRATOS

Revisión de la tesis

**Comité tutorial**

---

Dra. María Elena Cantú Cárdenas

**Asesor de tesis**

---

Dra. Myrna Laura Yeverino Gutiérrez

**Asesor de tesis**

---

Dra. Sandra L. Gracia Vázquez

**Asesor de tesis**

---

Dra. María Araceli Hernández Ramírez

**Subdirectora de Estudios de Posgrado**

## RESUMEN

**Alejandra Isabel Ortega Meléndez**

**Fecha de Graduación:** Julio 2016

**Universidad Autónoma Nuevo León**

**Facultad de Ciencias Químicas**

**Título del proyecto:**

Asociación de los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  con los fenotipos delgado metabólicamente obeso y obeso con riesgo a síndrome metabólico en mujeres y su potencial efecto en el tratamiento con fibratos.

**Número de página:** 146

Candidato para el grado de Maestro en Ciencias con orientación en Farmacia

**Área de estudio:** Farmacia

**Propósito y Método de Estudio:** El presente estudio tiene como objetivo asociar los polimorfismos L162V y G>C Intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  con los fenotipos delgado metabólicamente obeso y obeso con riesgo a síndrome metabólico en mujeres de 18 a 50 años. Para ello se realizó previo consentimiento informado una evaluación antropométrica, bioquímica y de composición corporal para identificar los fenotipos de composición corporal, así como una toma de muestra de sangre para obtener ADN genómico e identificar los genotipos de los 2 polimorfismos antes mencionados utilizando la técnica de PCR en tiempo real utilizando sondas TaqMan.

**Contribuciones y Conclusiones.** Es el primer reporte sobre las frecuencias tanto de los fenotipos como de los polimorfismos en población mexicana. Se encontró que los fenotipos de composición corporal están asociados con los polimorfismos antes mencionados por lo que se sugieren más estudios para

conocer si la obesidad metabólica está involucrada en la respuesta al tratamiento con fibratos en pacientes con hipertrigliceridemia.

Firma del asesor:

---

Dr. Isaías Balderas Rentería

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por guiarme en el camino y darme la oportunidad de vivir cada día.

A mis padres María Isabel Meléndez Lucio y Liborio Ortega Villanueva por apoyarme siempre en mis proyectos, gracias por enseñarme a trabajar para conseguir mis metas. A mi hermano Eduardo Daniel Ortega Meléndez por hacerme reír con tus ocurrencias.

Al cDr. Rogelio Frank Jiménez Ortega, el amor de mi vida, mi compañero, mi amigo y mi maestro, gracias por aparecer en mi camino en el momento oportuno y por darle un giro de 360° a mi vida, gracias por tus enseñanzas por alentarme a seguir adelante, por impulsarme para ser mejor cada día, por tantos momentos compartidos, por compartir tu vida con la mía y por iniciar esta nueva etapa juntos. Por todo tu amor, gracias.

A la Universidad Autónoma de Nuevo León, mi alma mater desde la preparatoria, a CONACYT por la beca otorgada para mi manutención durante estos dos años,

a la Facultad de Ciencias Químicas a través de todo el personal que ahí labora, gracias por todas las facilidades durante los procesos administrativos y por las instalaciones, a los maestros Dr. Juan Chiu, Dra. Elizabeth Orozco, Dr. Omar González, Dra. Patricia González, Dra. Minerva Villarreal, Dr. Eugenio Hernández, Dr. Juan Alfaro, gracias por su paciencia y por sus enseñanzas.

Al Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, así como al Instituto Nacional de Medicina Genómica por las facilidades para realizar estancias de investigación para la realización de la parte experimental.

A mi director de tesis, el Dr. Isaías Balderas Rentería gracias por la oportunidad de ser parte de su equipo, por la confianza para realizar este proyecto, por su paciencia y por todas sus enseñanzas.

A mis codirectores, Dr. Zacarías Jiménez Salas gracias por todo el apoyo brindado durante estos 2 años y al Dr. Rafael Velázquez Cruz gracias por recibirme en su laboratorio y por todas las facilidades para desarrollar una de las etapas experimentales del proyecto.

A mi comité tutorial, Dra. María Elena Cantú Cárdenas, Dra. Sandra L. Gracia Vázquez y Dra. Myrna Laura Yeverino Gutiérrez gracias por su asesoría durante todo el proyecto.

A la Dra. Lucía Gpe. Cantú Cárdenas, coordinadora del Posgrado en Ciencias con Orientación en Farmacia agradezco todas sus atenciones desde el momento en que le expresé mi interés por estudiar la maestría en farmacia durante las clases y seminarios, así como en la parte administrativa.

Al Dr. Erik Ramírez López gracias por las facilidades para el uso de las instalaciones de su laboratorio en la etapa de reclutamiento de la población, al Dr. Eduardo Campos Góngora gracias por sus consejos y por todas esas pláticas motivacionales para seguir siempre nuestros sueños. A los dos, gracias por la amistad brindada desde hace ya varios años.

A mis compañeros de generación Annel Cruz Iztetzi, gracias por ser mi amiga y por estar en los momentos más importantes, por tus consejos y por seguirme en tantas locuras; Eduardo López Martínez, Silvana Abigail Vázquez Rodríguez y Jorge Armando Yáñez González gracias por tantos momentos compartidos y por la amistad brindada.

A mis amigas de laboratorio Yuri Torres, Eli Pioquinto y Dalila Balderas gracias por su amistad, por esas comidas tan extensas que terminaban en pláticas y por todos los momentos compartidos.

A mis amigas de la universidad Laura Otero, Magda Cantú, Lilia Villarreal, Tania Alonso, Carmen Elizondo gracias porque a pesar de la distancia siempre están ahí apoyándome; a mis amigas de toda la vida Roxana Vázquez, Claudia Serna,



Alejandra Villalón. Jessica Gamboa, Mariela Duque y Nancy Galván gracias porque a pesar del tiempo nuestra amistad sigue tan fuerte como el primer día.

A los compañeros de los diferentes laboratorios, Angélica, Astrid, Diana, Maricela, Paulina, Paola, Claudia, Grace, Naty, Yeni, Silvia, Ana, Susana, Diego J., Fabián, Jorge, Aldo, Diego, Mayeli, Alma, gracias a todos por su apoyo y por ser parte de este proyecto.

A todas las mujeres que participaron como voluntarias en el proyecto, así como a todas aquellas personas que de alguna manera formaron parte de este proyecto gracias por su colaboración.

## **DEDICATORIA**

A mis padres María Isabel Meléndez Lucio y Liborio Ortega Villanueva.

A mi esposo Rogelio Frank Jiménez Ortega y a mi hija Valeria Alejandra  
Jiménez Ortega a quien esperamos con ilusión.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Página</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>i</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>iii</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLA DE CONTENIDO</b> .....	<b>iii</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>xiii</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>xiv</b>
<b>NOMENCLATURA</b> .....	<b>xvii</b>
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1.- INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1.1.- Obesidad como problema de salud pública .....	1
1.1.2.- Clasificación de la obesidad .....	5
1.1.3.- Fenotipos de obesidad .....	7
1.1.4.- Enfermedades relacionadas a la obesidad .....	10
1.1.5.- Enfermedades cardiovasculares y obesidad .....	12
1.1.6.- Hipertrigliceridemia.....	14
1.1.7.- Tratamiento farmacológico para la Hipertrigliceridemia.....	15
1.1.8.- Receptores nucleares .....	18

1.1.9.- Gen del Receptor Proliferador Activado de Prerxisomas alfa (PPAR $\alpha$ ).....	21
1.1.10.- Polimorfismos genéticos.....	23
1.1.11.- Modelos de herencia genética.....	25
1.1.12.- Farmacogenética.....	27
<b>1.2.- ANTECEDENTES.....</b>	<b>30</b>
<b>CAPÍTULO 2.....</b>	<b>36</b>
<b>2.1.- JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>36</b>
<b>2.2.- HIPÓTESIS.....</b>	<b>41</b>
<b>2.3.- OBJETIVOS.....</b>	<b>42</b>
2.3.1.- Objetivo general.....	42
2.3.2.- Objetivos específicos.....	43
<b>CAPÍTULO 3.....</b>	<b>44</b>
<b>3.1.-MATERIALES.....</b>	<b>44</b>
3.1.1.- Equipos y su ubicación.....	44
<b>3.2.- METODOLOGÍA.....</b>	<b>46</b>
3.2.1.- Población.....	47
3.2.2.- Calculo del tamaño de muestra.....	49
3.2.3.- Antropometría.....	50
3.2.4.- Composición corporal.....	51
3.2.5.- Extracción de sangre periférica.....	52
3.2.6.- Análisis bioquímicos.....	53
3.2.7.- Genética.....	55

3.2.8.- Clasificación de la población en los fenotipos delgado metabólicamente sano (DeMSa), delgado metabólicamente obeso (DeMOb), obeso metabólicamente sano (ObMSa) y obeso con riesgo a síndrome metabólico (ObRSM) .....	58
3.2.9.- Estimación de la posible respuesta al tratamiento con fibratos ....	60
3.2.10.- Análisis estadístico .....	61
3.2.11.- Disposición de los residuos generados .....	63
<b>CAPÍTULO 4.....</b>	<b>64</b>
<b>4.1- RESULTADOS .....</b>	<b>64</b>
4.1.1.- Características generales de la población .....	64
4.1.2.- Características de la población dividida en fenotipos .....	67
4.1.3.- Frecuencias fenotípicas y alélicas de los Polimorfismos de Nucleótido Simple (SNP) .....	72
4.1.4.- Asociación de los polimorfismos rs1800206 y rs4253778 con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población total bajo el modelo codominante .....	74
4.1.5.- Asociación de los SNP rs1800206 y rs4253778 con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en los fenotipos bajo el modelo codominante .....	77
4.1.6.- Asociación de los SNP rs1800206 y rs4253778 con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal bajo los modelos dominante y recesivo .....	87

4.1.6.1.- Asociación de los SNP rs1800206 y rs4253778 con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal bajo el modelo recesivo .....	88
4.1.6.2.- Asociación de los SNP rs1800206 y rs4253778 con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal bajo el modelo dominante .....	92
4.1.7.- Análisis de la estimación de la posible respuesta al tratamiento con fibratos en función de los polimorfismos L162V y G>C Intrón 7.....	96
<b>CAPÍTULO 5.....</b>	<b>98</b>
<b>5.1.- DISCUSIÓN.....</b>	<b>98</b>
<b>CAPÍTULO 6.....</b>	<b>106</b>
<b>6.1.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>106</b>
<b>6.2.- PERSPECTIVAS .....</b>	<b>107</b>
<b>6.3.- REFERENCIAS .....</b>	<b>109</b>
<b>6.4.- APÉNDICES.....</b>	<b>126</b>
6.4.1.- Invitación para participar en el proyecto de investigación.....	126
6.4.2.- Carta de consentimiento informado .....	127
6.4.3.- Expediente.....	128
6.4.4.- Descripción de mediciones antropométricas .....	132
<b>6.5.- RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....</b>	<b>133</b>
<b>6.6.- PRODUCTOS OBTENIDOS.....</b>	<b>134</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Información sobre los SNP analizados en este estudio. ....	56
Tabla 2. Características demográficas de la población total. ....	66
Tabla 3a. Datos clínicos, antropométricos y de composición corporal de la población dividida en fenotipos. ....	70
Tabla 3b. Datos bioquímicos de la población dividida en fenotipos. ....	71
Tabla 4. Frecuencias genotípicas, alélicas y valores de p del equilibrio de H-W para los SNP analizados. ....	72
Tabla 5. Frecuencias genotípicas para los SNP analizados en cada uno de los fenotipos. ....	73
Tabla 6a. Asociación del polimorfismo rs1800206 del gen PPAR $\alpha$ con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años. ....	75
Tabla 6b. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$ con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años. ....	76

Tabla 7a. Asociación del polimorfismo rs1800206 del gen PPAR $\alpha$ con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo DeMSa.....	79
Tabla 7b. Asociación del polimorfismo rs1800206 del gen PPAR $\alpha$ con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo DeMOb.....	80
Tabla 7c. Asociación del polimorfismo rs1800206 del gen PPAR $\alpha$ con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo ObRSM.....	81
Tabla 8a. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$ con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo DeMSa.....	83
Tabla 8b. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$ con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo DeMOb.....	84
Tabla 8c. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$ variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo ObMSa.....	85
Tabla 8d. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$ con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo ObRSM.....	86
Tabla 9. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$ con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años bajo el modelo recesivo.....	89



Tabla 10a. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$ con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo DeMSa bajo el modelo recesivo. ....	90
Tabla 10b. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$ con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo ObRSM bajo el modelo recesivo.....	91
Tabla 11. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$ con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años bajo el modelo dominante. ....	93
Tabla 12a. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$ con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo DeMSa bajo el modelo dominante. ....	94
Tabla 12b. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$ con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo ObRSM bajo el modelo dominante. ....	95
Tabla 13. Características bioquímicas de la población con Hipertrigliceridemia de acuerdo al fenotipo .....	96
Tabla 14. Frecuencias de la posible respuesta a fibratos en función de los genotipos de los polimorfismos L162V y G>C Intrón 7. ....	97

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras químicas de fibratos.....	17
Figura 2. Mecanismo de acción de PPAR $\alpha$ . .....	20
Figura 3. Representación del gen humano de PPAR $\alpha$ .....	21
Figura 4. Diagrama de estrategia general .....	46
Figura 5. Clasificación de la población de acuerdo al IMC y %GCT .....	58
Figura 6. Factores de riesgo para Síndrome Metabólico .....	59
Figura 7. Clasificación de la población de acuerdo al factor de riesgo para Síndrome Metabólico .....	59
Figura 8. Estimación de la respuesta a fibratos .....	60
Figura 9. Frecuencia de los fenotipos de composición corporal .....	68

## NOMENCLATURA

<b>Símbolo o abreviatura</b>	<b>Significado</b>
%	Porcentaje
Adjust	Ajuste
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMF	Alelo de menor frecuencia (Allele minor frequency)
AOX	Oxidasa acyl-CoA
Apo A1	Apolipoproteína A1
Apo B	Apolipoproteína B
°C	Grados Celsius
CI	Intervalo de confianza
CPT	Cartinina palmitoltransferasa

cm	Centímetros
DAIS	Estudio de intervención de la diabetes y aterosclerosis
DeMOB	Delgado metabólicamente obeso
DeMSa	Delgado metabólicamente sano
DXA	Absorciometría dual de rayos X
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
ELISA	Ensayo inmunoenzimático (Enzyme Linked Immunoabsorbent assay)
ENEC	Encuesta nacional de enfermedades crónicas
ENSANUT	Encuesta nacional de salud y nutrición
FATP-1	Proteínas de transporte
GCT	Grasa corporal total
HDL	Lipoproteínas de alta densidad (High density lipoprotein)
Hg	Mercurio
HMG CoA reductasa	3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa
HOMA	Modelo homeostático (Homeostatic model assessment)
h	Hora

HTG	Hipertrigliceridemia
HWE	Equilibrio de Hardy-Weinberg
ICC	Índice cintura-cadera
IMC	Índice de masa corporal
kb	Kilobases
kg	Kilogramos
LDL	Lipoproteínas de baja densidad (Low density lipoprotein)
L-FABP	Proteínas de unión a los ácidos grasos
LPL	Lipoproteinlipasa
m	Metros
mg	Miligramos
mm	Milímetros
MHO	Obeso metabólicamente sano (Metabolically health obesity)
ml	Mililitro
MLG	Masa libre de grasa
MONICA	Monograph and multimedia Sourcebook
MONW	Peso normal metabólicamente obeso (Metabolically obese but normal weight)

n	Número de muestra
nm	nanometros
NWO	Peso normal con obesidad (Normal weight obesity)
ObMSa	Obeso metabólicamente sano
ObRSM	Obeso con riesgo a síndrome metabólico
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PCR-Q	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa
pH	Grado de acidez o alcalinidad
PPAR $\delta$	Receptor nuclear activado para proliferadores de peroxisomas delta
PPAR $\alpha$	Receptor nuclear activado para proliferadores de peroxisomas alfa
PPAR $\beta$	Receptor nuclear activado para proliferadores de peroxisomas beta
PPAR $\gamma$	Receptor nuclear activado para proliferadores de peroxisomas gamma
PPM	Pulsaciones por minuto
PPRE	Elemento de respuesta a proliferadores peroxisomales

PTEC	Proteína de transferencia de esteres de colesterol
PUFA´s	Ácidos grasos poliinsaturados (Polyunsaturated fatty acids)
QUICKI	Índice de sensibilidad a la insulina (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)
RXR	Receptor 9-cis-retinóico
SNP	Polimorfismo de nucleótido simple (Single Nucleotide Polimorphysm)
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

## **CAPÍTULO 1**

### **1.1.- INTRODUCCIÓN**

#### **1.1.1.- Obesidad como problema de salud pública**

La obesidad es considerada como una enfermedad compleja y heterogénea con un fuerte componente genético, cuya expresión está influenciada por factores ambientales, sociales, culturales y económicos (García E. *et al.*, 2008).

Actualmente la obesidad es considerada como un problema de salud pública en el mundo en el cual aproximadamente 1,700 millones de adultos padecen sobre peso y 312 millones obesidad. De acuerdo al proyecto mundial para la vigilancia de tendencias y factores determinantes de las enfermedades cardiovasculares (MONICA, por sus siglas en inglés Monograph and Multimedia



Sourcebook), se muestra que de 48 ciudades incluidas la mayoría presentaba una prevalencia de sobrepeso y obesidad superior al 50%, y en algunos países como Estados Unidos, Egipto y Rusia, la obesidad se presentó hasta en el 30% de la población (Barquera S. *et al.*, 2010).

Aunque en el continente americano no se tienen datos disponibles para todos los países, se sabe que la magnitud del problema es similar en Canadá y en México, mientras que países de Sudamérica como Brasil se tiene una prevalencia de obesidad de tan solo un 8.3% (Barquera S. *et al.*, 2010).

En México, esta enfermedad ha sido considerada como una epidemia y se ha documentado ampliamente a través de las últimas encuestas nacionales. En el año 2006 se reportó que, en adultos de 20 años o mayores, la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue del 69.7%, lo que ubicó a México como uno de los países con mayor prevalencia en el continente americano y en el mundo (Barquera S. *et al.*, 2013).

De acuerdo a la encuesta nacional de ENSANUT 2012 la distribución porcentual del índice de masa corporal (IMC) dividida por grupos de edad, muestra que la prevalencia de sobrepeso y obesidad tanto para hombres como mujeres, tiene sus valores más bajos en los grupos de edad extremos en la vida adulta; el grupo de edad más joven (20-29 años) y el grupo de mayor edad (80 años o más) (Gutiérrez J. *et al.*, 2012).

En los hombres, el sobrepeso aumenta a un valor máximo en la década de 60-69 años, mientras que en las mujeres el valor máximo se observa en la década de 30-39 años. En el caso de la obesidad, la prevalencia más alta se presenta en el grupo de edad de 40-49 años en hombres y de 50 a 59 años en mujeres. En este sentido, las mujeres parecen ser las más afectadas ya que la prevalencia de obesidad abdominal más alta, se registró en el grupo de 50 a 59 años y fue 47.6% mayor que la del grupo de 20 a 29 años y 30.6% mayor que en el grupo de 80 años o más (Gutiérrez J. *et al.*, 2012).

Por otro lado, no se observan diferencias significativas en las prevalencias de sobrepeso por tipo de localidad (urbana 38.8% vs 39.1% rural). Sin embargo, la prevalencia de obesidad en localidades urbanas solo fue de 28.5% más alta. En la categorización por regiones, en el norte del país se reportó una prevalencia de sobrepeso menor al 10% que, en otras regiones, pero una prevalencia de obesidad mayor que la zona centro (17.1%), Ciudad de México (15.9%) y sur (14.9%) (Gutiérrez J. *et al.*, 2012).

En la última década, los costos directos e indirectos del sobrepeso y la obesidad han aumentado significativamente. Desde el año de 1998, la Secretaría de Salud ha estimado un costo de aproximadamente 3.6 millones de dólares que corresponden al 24.9% del gasto en salud pública nacional en México y al 10.8% del gasto en salud nacional (Lara A., 2004).

Para el año 2000, el costo total de sobrepeso y obesidad (suma del costo directo e indirecto) ha aumentado de 35,429 millones de pesos al estimado de 67,345 millones de pesos para el año 2008 y proyecciones para los próximos años sugieren que el costo total podría ascender hasta 150,860 millones de pesos para el año 2017 (Pérez J., 2015).

En este sentido, los estudios epidemiológicos han contribuido a detectar una serie de factores asociados con el sobrepeso y la obesidad en la población. Además, la obesidad al ser considerada como una enfermedad crónica, multifactorial y que se presenta con una amplia gama de fenotipos, podría ser considerada como un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades no transmisibles, como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, trastornos del aparato locomotor y algunos cánceres (endometrio, mama y colon) aumentando así los costos socioeconómicos para el tratamiento de esta enfermedad (Moreno M., 2012).

### **1.1.2.- Clasificación de la obesidad**

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la clasificación internacional de obesidad para un adulto se realiza de acuerdo al IMC. Sin embargo, según la definición de obesidad dada por la misma organización, las personas obesas son aquellas que tienen un exceso de grasa corporal (Moreno M., 2012).

Se considera que un hombre adulto de peso normal, presenta un contenido de grasa en un rango del 15 al 20% del peso corporal total y las mujeres entre el 25 y 30% del peso corporal total. En una talla y peso determinado, el porcentaje de grasa corporal debe oscilar alrededor del 10% sin embargo, el porcentaje de grasa es más alto en mujeres que en hombres. Esto sugiere que las mujeres tienen una mejor adaptación a la grasa corporal que los hombres, debido a que gran parte de la grasa se distribuye en compartimientos subcutáneos y periféricos (mamas, glúteos, muslos), mientras que en los hombres el exceso de grasa tiende a depositarse en el abdomen, tanto grasa subcutánea como intraabdominal (Moreno M., 2012).

Por otro lado, se ha podido establecer que a medida que las personas envejecen, aumentan su contenido de grasa corporal, a pesar de mantener el peso estable. Sin embargo, en la práctica para poder catalogar de obeso a un

individuo, se utiliza la medición del peso corporal o el cálculo de índices basados en el peso y la altura (IMC), de acuerdo a como se ha establecido en consensos internacionales. Por esta razón un IMC igual o superior a  $30 \text{ kg/m}^2$  es el indicador clínico utilizado universalmente para diagnosticar la obesidad en ambos sexos (Moreno M., 2012; Aronne L., 2002).

Las ventajas de utilizar el IMC se basan en que existe una buena correlación poblacional (0.7-0.8) con el contenido de grasa corporal y porque se ha demostrado una correlación positiva con el riesgo relativo de mortalidad (general y cardiovascular), independientemente del sexo. Esta correlación es la que ha determinado los puntos de corte para el diagnóstico de obesidad. Sin embargo, se han planteado puntos de corte de IMC distintos según el riesgo particular que puedan presentar las distintas poblaciones (Aronne L., 2002).

Muchas limitaciones se han planteado con respecto al uso del IMC como indicador de la obesidad, entre éstas se sugiere que, a nivel individual, el IMC no es un buen indicador de la composición corporal ya que no distingue en cuanto a la distribución de masa magra y la masa grasa en el peso. Por otro lado, el IMC no puede diferenciar los cambios de edad, entrenamiento físico y grupos étnicos con distinta proporción corporal en cuanto a longitud de extremidades y estatura en posición sentada (Aronne L., 2002).

### 1.1.3.- Fenotipos de obesidad

Los cambios en el estilo de vida (hábitos, alimentación, actividad física) resultan en mayor prevalencia de obesidad, y ésta a su vez en mayor riesgo cardiovascular, que afecta prácticamente a toda la población (Cornejo-Barrera *et al.*, 2008). La distribución de la grasa corporal es tan importante como los valores de lípidos y glucosa en la predicción de morbilidad y mortalidad para enfermedad cardiovascular (Oliveira *et al.*, 2006).

La medición de la grasa corporal se realiza por diferentes métodos como la medición de pliegues cutáneo (tricipital, bicipital, subescapular y suprailiaco), la impedancia bioeléctrica y la absorciometría dual de rayos X (DEXA); esta última es un método que permite medir 3 compartimentos (masa grasa, masa magra y masa ósea). Es considerado el estándar de oro en metodología no invasiva que proporciona parámetros para determinar la composición corporal, incluyendo el contenido de grasa (Oliveira *et al.*, 2006; Stephen *et al.*, 1999; Ramírez *et al.*, 2010). Su ventaja es que además de proporcionar el porcentaje y la cantidad de grasa total, también se pueden obtener los datos por región corporal. Sin embargo, tiene la desventaja de ser un estudio costoso y tiene la limitante de evaluar a pacientes con peso menor a 150 kg.

Desde hace algunos años, se han identificado de acuerdo a sus características antropométricas, bioquímicas y de composición corporal diversos fenotipos de obesidad de los cuales se observó que el obeso con riesgo a síndrome metabólico y el delgado metabólicamente obeso están asociados a marcadores de riesgo cardiovascular y otras complicaciones propias de la obesidad (Ruderman N. *et al.*, 1981; Karelis *et al.*, 2004; Mendivil Anaya & Sierra Ariza, 2004; Madeira *et al.*, 2013; Oliveros *et al.*, 2014).

- Obeso en riesgo a síndrome metabólico: son sujetos con IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup> con porcentaje de grasa corporal incrementada ( $>30$ ), grasa visceral incrementada, además, presenta dos o más factores de riesgo cardiometabólico, los cuales se basan en los criterios del Program Adult Treatment Panel III (ATP III) para síndrome metabólico (Karelis *et al.*, 2004; Samaropoulos *et al.*, 2013).
- Obeso metabólicamente sano (MHO, por sus siglas en inglés): se refiere a aquel paciente obeso que, a pesar de encontrarse fuera de los límites normales de IMC y tener adiposidad incrementada, no presenta agrupación de factores de riesgo a la salud (diabetes, hipertensión o dislipidemia). Se ha estimado que entre el 20-25% de los sujetos obesos presentan el fenotipo MHO (Mendivil Anaya & Sierra Ariza, 2004; Samaropoulos *et al.*, 2013).

- Delgado metabólicamente obeso (MONW, por sus siglas en inglés): fue descrito por Ruderman y cols. en 1981; corresponde al paciente que, aunque tiene un IMC normal, porta varios factores de riesgo propios del síndrome metabólico (triglicéridos altos, HDL bajo, tensión arterial ligeramente elevada sin llegar a ser hipertenso e hiperinsulinemia). En su composición corporal tiene un elevado porcentaje de grasa y su tejido adiposo tiene una distribución preferencial hacia el comportamiento visceral. Se caracteriza por tener un menor gasto energético asociado a la actividad física y menor capacidad de almacenamiento de los triglicéridos en el tejido adiposo debido a un grupo de factores genéticos que predisponen a resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Estudios han encontrado que el 18% de las mujeres en la población general pueden ser portadoras del fenotipo MONW (Mendivil Anaya & Sierra Ariza, 2004; Madeira *et al.*, 2013; Oliveros *et al.*, 2014).



#### **1.1.4.- Enfermedades relacionadas a la obesidad**

La obesidad es una enfermedad multifactorial, ya que involucra factores genéticos, ambientales y metabólicos. La carga genética individual y el medio ambiente en el que se encuentra expuesto un individuo son los dos factores que determinan su peso corporal (Mendivil Anaya & Sierra Ariza, 2004; Oliveira *et al.*, 2006; Moreno, 2012).

La obesidad tiene como consecuencias complicaciones fisiopatológicas (endocrinas, cardiovasculares, inmunológicas, enfermedades respiratorias, hepáticas, renales, musculo-esqueléticas y gastrointestinales), sociales y psicológicas. Se estima que tanto el sobrepeso como la obesidad son responsables del 44% de la carga de diabetes, 23% de la carga de enfermedades cardiovasculares, y entre el 7 y 41% de la carga de algunos tipos de cáncer.

El incremento en la grasa corporal es el principal factor para el desarrollo de dislipidemias, resistencia a la insulina e hipertensión, además se ha asociado el incremento en el IMC con disminución de niveles plasmáticos de vitaminas, principalmente C, D, E y ácido fólico, así como de algunos oligoelementos; y en combinación con el Índice Cintura-Cadera (ICC) elevado, aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular (Kimmons *et al.*, 2006; Peltz *et al.*, 2010; Yin *et al.*, 2012; Reyes, 2012).

Estas complicaciones constituyen un importante factor de riesgo de defunción, con una mortalidad de alrededor de 3 millones de adultos al año a nivel mundial (Di Renzo *et al.*, 2006a; Moreno, 2012).

### **1.1.5.- Enfermedades cardiovasculares y obesidad**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan la primer causa de muerte en México. De acuerdo con la OMS, las enfermedades cardiovasculares representan un conjunto de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos; dentro de su clasificación se encuentran diversos tipos de cardiopatías, insuficiencia cardiaca, hipertensión, enfermedad vascular, insuficiencia cardiaca y miocardiopatías (Canalizo *et al.*, 2013; Secretaría de Salud, 2013; NOM-037).

Las ECV predominan en la edad adulta y entre las principales causas se encuentra la aterosclerosis, un proceso multifactorial causado por factores de riesgo que dañan al endotelio en forma crónica, entre los que se encuentran la edad, la herencia, el tabaquismo, la vida sedentaria, la dieta no saludable, la elevación de la presión arterial sistémica, el sobrepeso y la obesidad, la elevación de los niveles de glucosa y de los lípidos séricos. Como resultado se presentan las dislipidemias las cuales se han convertido en una prioridad para el sector salud debido al aumento en su incidencia. (Canalizo *et al.*, 2013; Secretaría de Salud, 2013; NOM-073).

En algunos estudios se sugiere que tener pre-obesidad se asocia con un aumento del 21% en el riesgo a desarrollar ECV en hombres y 20% para mujeres con respecto a sujetos con normopeso. Este riesgo aumenta a un 46% en

hombres y 64% en mujeres si padecen obesidad. El riesgo de desarrollar hipertensión arterial es el doble en individuos con obesidad respecto a las personas en normopeso. En el grupo de adolescentes con sobrepeso, el riesgo de mortalidad por ECV en la edad adulta es el doble con respecto a los de peso normal (Mendivil Anaya & Sierra Ariza, 2004).

Las dislipidemias o hiperlipidemias son trastornos en el metabolismo de los lípidos en sangre y se caracterizan por un aumento en los niveles de colesterol (hipercolesterolemia) y triglicéridos (hipertrigliceridemia). Las complicaciones que acompañan a estas patologías son la gota, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, síndrome metabólico, entre otras (Munguía-Miranda C *et. al.*, 2008; Soca M.P., 2009).

Su prevalencia a nivel mundial, así como el riesgo de morbimortalidad son elevados; esto a su vez incrementa el presupuesto dirigido a servicios médicos; por estas razones, las dislipidemias son consideradas uno de los principales problemas de salud pública. En México, para el 2006 el 15.9% de la población mayor de 25 años presentaba dislipidemia mixta (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) mientras que el 23.6% presentó solo hipercolesterolemia, esto de acuerdo con los datos obtenidos en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC) (Martínez F. & Chávez R., 2007); estas prevalencias fueron menores a las reportadas en Estados Unidos donde el 39% de los norteamericanos presentaron hipercolesterolemia, pero fueron mayores en comparación al 7% de Japón (Villalpando S, *et. al.*, 2010).

### **1.1.6.- Hipertrigliceridemia (HTG)**

Una de las complicaciones más comunes asociadas a la obesidad es la hipertrigliceridemia; por lo general, los pacientes obesos presentan valores elevados de triglicéridos en sangre lo cual aumenta el riesgo a padecer aterosclerosis (Villalpando S, *et al.*, 2010).

La HTG es un tipo de dislipidemia que se caracteriza por valores elevados de triglicéridos en plasma (>150 mg/dL) así como niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad o HDL (<40 mg/dL); representa un factor de riesgo importante para desarrollar enfermedades cardiovasculares y es uno de los criterios de inclusión del síndrome metabólico. Este incremento de triglicéridos se debe principalmente a la sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a nivel hepático, además de la formación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) densas y pequeñas, lo cual aumenta el riesgo aterogénico. Las causas principales de la HTG son factores ambientales como la obesidad visceral, los malos hábitos alimentarios y el sedentarismo; también se ven involucrados factores genéticos (Ros E. *et al.*, 2006; Villalpando S, *et al.*, 2010).

### 1.1.7.- Tratamiento farmacológico para HTG

En la actualidad existen diversos tratamientos farmacológicos para tratar la HTG entre los que se encuentra las estatinas, las resinas de intercambio iónico, el ácido nicotínico (niacina), los ácidos grasos omega 3 y los fibratos, siendo estos últimos el tratamiento más adecuado y más utilizado (Ros E. *et al.*, 2006).

Las estatinas representan un conjunto de medicamentos que inhiben la enzima HMG CoA reductasa que interviene en la síntesis de colesterol en las células. Al reducirse la formación de colesterol, las estatinas aumentan la actividad del receptor LDL hepático y facilitan la depuración de LDL del torrente sanguíneo disminuyendo las concentraciones de colesterol LDL y Apolipoproteína B (Apo B) incluyendo partículas de triglicéridos. Los efectos adversos son poco frecuentes como el aumento de enzimas hepáticas e inflamación de músculos (miositis) y se producen principalmente en ancianos (Beers M.H. *et al.*, 2007; Canalizo *et al.*, 2013; Secretaría de Salud 2013).

Los secuestradores de ácidos biliares o resinas de intercambio iónico disminuyen la reabsorción intestinal de ácidos biliares, por lo que incrementan la captación hepática del colesterol de las LDL para la síntesis de ácidos biliares y reducen los niveles de colesterol en sangre. Son fármacos ideales para niños y mujeres embarazadas. Sus efectos adversos son producción de gases

intestinales, náuseas, cólicos, estreñimiento y aumento de triglicéridos en sangre (Becker *et. al.*, 2008; Houston *et. al.*, 2009).

La ezetimiba es un inhibidor de la absorción de colesterol que disminuye la absorción intestinal de colesterol derivado de los alimentos (~25%) y la bilis (~75%), reduce las LDL 15-20%, además de aumentar las HDL. Es un fármaco de primera elección en pacientes con LDL altas que no responden a estatinas, aunque también se puede utilizar en terapia combinada. La ezetimiba se absorbe rápidamente en el intestino y se excreta por heces; tiene una vida media de 24 horas y se administra una vez al día. En estudios de casos y controles ha sido bien tolerada y cuenta con un perfil de seguridad parecido al de placebo (Becker D. J. *et. al.*, 2008; Castellote *et. al.*, 2008; Knopp *et. al.*, 2003).

El ácido nicotínico es el fármaco más eficaz para aumentar las HDL hasta en un 29% en las dosis recomendadas y reduce sustancialmente las LDL y los triglicéridos, aunque se desconoce el mecanismo de acción por el que actúa. Sus efectos adversos son rubefacción cutánea y náuseas (Houston M. C. *et. al.*, 2009).

Los ácidos grasos omega 3 de origen marino son tan eficaces como los fibratos en la reducción de triglicéridos y carecen de efectos secundarios (Ros E. *et al.*, 2006).

Los fibratos disminuyen los triglicéridos alrededor del 50% y aumenta las HDL hasta en un 20%. Sus efectos se producen por la activación del receptor nuclear activado para proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR $\alpha$ ), promoviendo la oxidación de los ácidos grasos y estimulando la actividad de las lipasas hepáticas, lo que reduce los triglicéridos y aumenta la síntesis de HDL. Los fibratos producen efectos adversos como trastornos digestivos y dolor abdominal (Ros E. *et al.*, 2006; Becker D. J. *et. al.*, 2008; Houston M. C. *et. al.*, 2009). Entre los más utilizados se encuentran los bezafibratos, fenofibratos y clofibratos (Fig. 1). Éstos participan en la regulación de triglicéridos promoviendo su disminución así mismo contribuyen en el aumento de las concentraciones de HDL. El mecanismo de acción de los fibratos implica que éstos se unen a los PPAR $\alpha$  como ligandos exógenos promoviendo la expresión de genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos, reduciendo la síntesis de triglicéridos y producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), así como disminuyendo la producción de LDL grandes y densas, y estimulando la producción de apolipoproteínas para aumentar las concentraciones de HDL (Ros E. *et al.*, 2006).

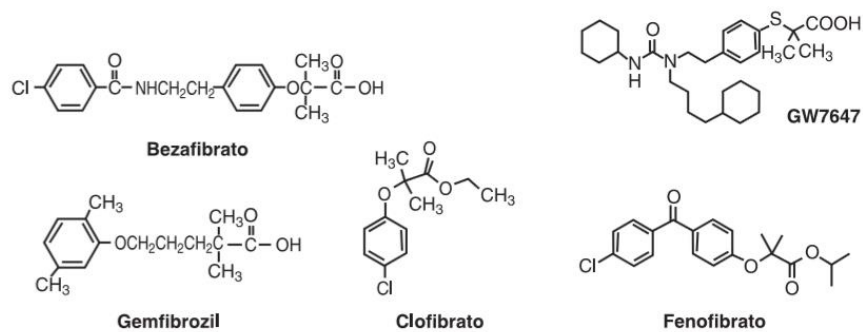


Fig. 1 Estructuras químicas de fibratos. Modificado de Carvajal K *et. al.*, 2007



### **1.1.8.- Receptores nucleares activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs)**

El paciente con obesidad generalmente presenta niveles séricos de triglicéridos elevados y HDL bajos. Estos indicadores se asocian con la insulinoresistencia, ya que las células adiposas se hacen más grandes y menos sensibles a la insulina lo que provoca que esta resistencia se propague a otras células del cuerpo y por ende se reduce la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) disminuyendo la hidrólisis de los triglicéridos provenientes de los quilomicrones y las VLDL. Estos triglicéridos no se almacenan por lo que circulan por la sangre provocando la hipertrigliceridemia, ésta a su vez activa a la proteína de transferencia de esteres de colesterol (PTEC) provocando que las HDL sean escasas en colesterol, lo cual disminuye su concentración en plasma, y las LDL son más pequeñas y ricas en proteínas lo que las hace más densas (Mendivil Anaya & Sierra Ariza, 2004; Ros E. *et al.*, 2006).

Este mecanismo ha sido estudiado ampliamente y como resultado se han identificado a los receptores activados para proliferadores de peroxisomas (PPAR) como uno de los principales blancos terapéuticos en la hipertrigliceridemia. Estos receptores son un grupo de moléculas que participan activamente en patologías como la dislipidemia, diabetes y obesidad. Contienen residuos de cisteínas y dominios de unión al ADN del tipo motivos de dedos de

zinc. Se activan por ligandos ya sea de origen natural como los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA's por sus siglas en inglés polyunsaturated fatty acids) o sintéticos como los fibratos, los cuales están involucrados en la expresión de genes que codifican enzimas responsables de la beta oxidación y el metabolismo lipídico.

Existen 3 tipos de receptores activados por proliferadores de peroxisomas: alfa (PPAR $\alpha$ ), beta o delta (PPAR $\beta$  o  $\delta$ ) y gamma (PPAR $\gamma$ ), de los cuales el PPAR $\alpha$  está asociado a la respuesta del tratamiento con fibratos. Este receptor se encuentra principalmente en el hígado, y su función es actuar como sensor de lípidos promoviendo la degradación de ácidos grasos, así como la cetogénesis en condiciones de ayuno; también actúa como modulador en la expresión de genes que codifican citocinas antiinflamatorias (Mendivil Anaya & Sierra Ariza, 2004; Ros E. *et al.*, 2006; Contreras A. *et al.*, 2013).

El mecanismo de acción de PPAR $\alpha$  inicia con la formación de un heterodímero con el receptor 9-cis-retinoico (RXR), este complejo reconoce el dominio de unión con el DNA del elemento responsable de respuesta a PPAR (PPRE), el cual consiste en 2 semi-dominios separadas por un nucleótido (Carvajal K. *et al.*, 2007). Para que se lleve a cabo la transcripción del gen, es necesario que se unan los ligandos al heterodímero (fibratos o PUFAs al PPAR $\alpha$  y ácido cis retinoico al RXR) así como un complejo proteico activador (Fig. 2).

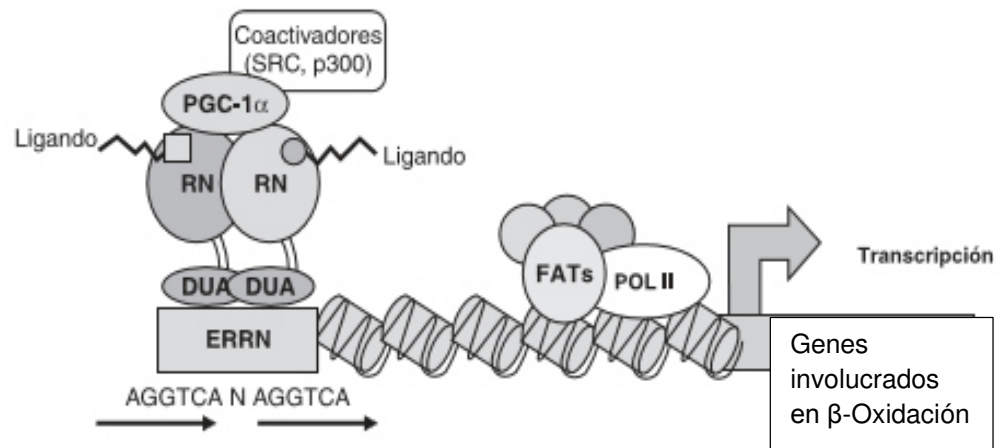


Fig. 2 Mecanismo de acción de PPAR $\alpha$ . Modificado de Carvajal K *et. al.*, 2007.

### 1.1.9.- Gen PPAR $\alpha$

El gen PPAR $\alpha$  está localizado en el cromosoma 22q13.3, cuenta con 93.15 kb y sus polimorfismos están asociados con factores de riesgo cardiovascular, diabetes y dislipidemias tales como la hipertrigliceridemia (Fig. 3).

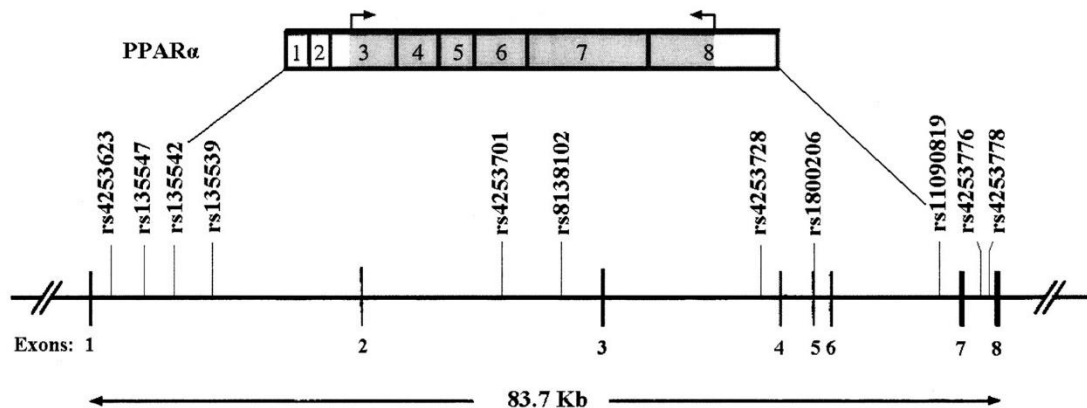


Fig. 3 Representación del gen humano de PPAR $\alpha$ . Tomado de Andrulionyte et al., 2007.

Dentro de los polimorfismos más estudiados en cuanto a dislipidemias y riesgo cardiovascular se encuentra el L162V (rs1800206) el cual consiste en la sustitución de citosina por guanina (C>G) en el dominio de unión al ADN, que se traduce en el cambio de una leucina por una valina en el codón 162, esta variante se ha asociado con elevadas concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol total, LDL, así como en las apolipoproteínas Apo A1 y Apo B (Contreras A. *et al.*, 2013).

El polimorfismo intrón 7 (rs4253778) está localizado en una región no codificante del gen PPAR $\alpha$  y consiste en el cambio de una guanina por una citosina. Debido a que se encuentra en un intrón aún no se conoce con exactitud su efecto biológico; sin embargo, se ha especulado una asociación alélica con una variante funcional de un elemento promotor o potenciador del gen PPAR $\alpha$  que afecta la activación transcripcional de genes diana (Flavell *et al.*, 2002; Jashmidi *et al.*, 2002; Purushothaman *et al.*, 2011). En poblaciones europeas la prevalencia se encuentra entre el 13,4% y 18,2%. Este polimorfismo se asocia con el diagnóstico a edades tempranas de aumento en el colesterol total, LDL y con el aumento en el riesgo a infarto de miocardio en sujetos sanos, así como con dislipidemias en pacientes diabéticos (Purushothaman *et al.*, 2011; Contreras A. *et al.*, 2013).

### **1.1.10.- Polimorfismos genéticos**

En 1945, Ford definió el término polimorfismo como la aparición conjunta en el mismo lugar de 2 ó más formas discontinuas de una especie, de tal manera que la más rara de ellas no se puede mantener simplemente a través de la mutación periódica (Ford, 1945). Por lo tanto, los polimorfismos genéticos son variaciones en la secuencia del ADN, y para que sean considerados como tales deben estar presentes en al menos el 1% de la población. Se ha estimado que hay una variante por cada 1000 pares de bases de los 3000 millones que configuran el genoma humano (Iniesta *et al.*, 2005).

Los polimorfismos de nucleótido simple (SNP, single nucleotide polymorphism) son aquellos en los que ocurre el cambio de un nucleótido por otro en la secuencia del ADN. La mayoría de los SNP no tienen efecto biológico ya que la mayoría se encuentran en regiones no funcionales o porque el nucleótido sustituido codifica para el mismo aminoácido por lo que no altera la función de la proteína. Sin embargo, también hay polimorfismos que se encuentran en regiones codificantes cuyo efecto provoca la modificación de la expresión del gen; estas variaciones son consideradas las responsables de la mayoría de las diferencias hereditarias entre individuos, que a su vez pueden determinar la respuesta a factores ambientales y predisposición genética a enfermedades. En los últimos años, el estudio de polimorfismos se basa

principalmente en la asociación de éstos con enfermedades crónicas degenerativas como diabetes, osteoporosis, cáncer y obesidad (Hüebner *et al.*, 2007; Charles *et al.*, 2009; Otto *et al.*, 2012).

### 1.1.11.- Modelos de herencia

La forma más simple de estudiar un polimorfismo con dos alelos (C y T por ejemplo) donde uno de los cuales se piensa que está asociado con un fenotipo (el alelo T) son los estudios de asociación; en este tipo de estudios, generalmente se colecta información sobre el número de sujetos con el fenotipo o sin él en cada uno de los tres genotipos (CC, CT y TT). También se pueden comparar las características cuantitativas entre los tres genotipos (Minelli *et al.*, 2005).

Para evaluar la asociación gen-fenotipo, generalmente los polimorfismos se analizan mediante cuatro modelos de herencia (Iniesta *et al.*, 2005):

- Modelo dominante: supone que una única copia de T es suficiente para modificar el riesgo y que de ser portador de dos alelos los modifica en igual magnitud; es decir heterocigotos CT y homocigotos TT tienen el mismo riesgo. Se puede comparar la combinación de estos dos genotipos respecto a los homocigotos CC.
- Modelo recesivo: supone que son necesarias dos copias de T para modificar el riesgo; por lo tanto, heterocigotos CT y homocigotos CC tienen el mismo riesgo. Se compara la combinación de ellos respecto a los homocigotos TT.



- Modelo aditivo: supone que cada copia de T modifica el riesgo en una cantidad aditiva; por lo tanto, los homocigotos TT tienen el doble riesgo que los heterocigotos CT. Se compara la combinación ponderada donde se da peso uno a los heterocigotos CT y peso dos a los homocigotos TT.
- Modelo codominante: es el más general. Cada genotipo proporciona un riesgo de enfermedad diferente y no aditivo. Se comparan heterocigotos (He) y homocigotos variantes (Va) por separado respecto a los homocigotos del alelo más frecuente.

### **1.1.12.- Farmacogenética**

Frederich Vogel definió el término farmacogenética como el estudio del papel que juega la variación de los genes individuales en la respuesta a los medicamentos. Por otro lado, la medicina personalizada hace referencia a la administración, así como a la dosis del medicamento adecuada para un paciente con cierta patología, todo a fin de asegurar la eficacia y seguridad del mismo (Voguel F. 1959).

La variación en la respuesta a un medicamento debe ser localizada en los polimorfismos genéticos ya sea un SNP, una delección/inserción o microsatélites. La consecuencia genotípica depende de la localización del polimorfismo en el gen, éstos pueden ser:

- Región codificadora.- consiste en la alteración de la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada lo cual a su vez afecta la estructura y el papel fisiológico.
- Región reguladora.- afecta la capacidad de enlace de los factores de transcripción y en definitiva se ven afectados los niveles de expresión.

- Región no codificante.- este tipo de polimorfismos son de mayor interés como marcadores en la identificación forense.

Los polimorfismos genéticos influyen en los procesos de farmacocinética y farmacodinamia, es decir, en la acción farmacológica. Uno de los principales problemas de la medicina personalizada es la metodología analítica que permita identificar la existencia de un polimorfismo en el paciente a medicar y que se pueda condicionar su prescripción (Gura T. 2002).

Para la búsqueda de un polimorfismo genético se emplean diferentes técnicas, entre las que se encuentran:

- Identificación de los SNP's
- Identificación de la pérdida o multiplicación de los genes implicados
- Determinación de los perfiles de expresión de genes con el uso de chips

Posterior a la administración del fármaco, la interacción en el organismo con las dianas terapéuticas, entre las cuales se encuentran los receptores, resulta en la respuesta farmacológica. Los polimorfismos en receptores condicionan la respuesta a los fármacos no más de 20 veces; por ejemplo, en el caso de los fármacos agonistas del receptor  $\beta$ 2-adrenérgico, la prevalencia de los procesos asmáticos es 3-4 veces más alta en adultos y seis veces más alta en niños de lo que era hace 25 años. Esto se debe a la identificación de 5 SNP's en el receptor

$\beta$ 2-adrenérgico los cuales se asocian con alteraciones en la expresión, regulación o acoplamiento del receptor (Lima *et al.*, 1999).

Por otro lado, se ha observado que la estructura de haplotipos puede definir mejor las consecuencias fenotípicas de las que se pueden predecir con un solo SNP, de tal forma que el mapa genómico de haplotipos podría acelerar la búsqueda de genes relacionados con enfermedades complejas.

## 1.2.- ANTECEDENTES

Los cambios en el genoma de una población se producen a lo largo de periodos muy prolongados. En 1, 200,000 generaciones humanas, el genoma ha sido el mismo, por lo tanto, es poco probable que una modificación del genoma se haya producido en sólo 2-3 generaciones y que el factor genético sea el responsable de un cambio drástico en la figura corporal y en el incremento en la prevalencia de las enfermedades crónico-degenerativas (Moreno, 2012; Mendivil Anaya & Sierra Ariza, 2004). Sin embargo, numerosos estudios sugieren que la genética influye en características antropométricas, de composición corporal, bioquímicas, de hábitos de alimentación, etc. (Oliveira *et al.*, 2006; Barrera-Cruz *et al.*, 2013). Se ha demostrado que el índice de masa corporal (IMC) y el índice cintura-cadera (ICC) son rasgos heredables, con una variabilidad genética del 25-75% (Tejero, 2008).

En un estudio realizado en Corea se estimó que la prevalencia del fenotipo obeso metabólicamente sano fue del 15,2%, mientras que en el fenotipo de peso normal metabólicamente obeso fue de 8,7% del total de la población estudiada. El 47,9% de los sujetos obesos (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>) y el 12,7% de los sujetos de

peso normal (IMC  $<25$  kg/m<sup>2</sup>) tuvieron síndrome metabólico. Los resultados mostraron que el fenotipo de delgado metabólicamente obeso estuvo presente con mayor frecuencia en el grupo de edad mayor de 60 años, mientras que el fenotipo obeso metabólicamente sano se encontró con mayor prevalencia en el grupo de 20-39 años y con mayor frecuencia en mujeres (Kayoung, 2009).

Romero-Corral y cols. (2010) realizaron una investigación donde se evaluó, durante poco más de 8 años, a 6,171 individuos mayores de 20 años con el fenotipo normal metabólicamente obeso. En este estudio la prevalencia de la enfermedad metabólica fue cuatro veces mayor en este grupo que en individuos sin obesidad; además, las mujeres mostraron 2,2 veces más riesgo de mortalidad de enfermedad cardiovascular en comparación con un grupo de mujeres de peso normal sin obesidad. Los resultados muestran que el fenotipo de peso normal con obesidad (NWO) se asocia con una prevalencia elevada de síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular.

Voulgari y cols. (2011) examinaron el riesgo potencial de falla cardíaca en individuos obesos metabólicamente sanos (MHO) y se comparó con individuos de peso normal metabólicamente obesos (MONW). La incidencia de la insuficiencia cardíaca se asoció de forma independiente con el síndrome metabólico, así como con varios de sus componentes (presión arterial y dislipidemia), pero no con obesidad. El estudio prueba que el fenotipo MHO se asocia con un menor riesgo de insuficiencia cardíaca que la de los individuos de peso normal metabólicamente obesos.

Otras investigaciones han estudiado el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 y la mortalidad en individuos obesos metabólicamente sanos (MHO) y en individuos de peso normal metabólicamente obesos (MONW) con resultados controversiales, ya que mientras algunos autores asocian un menor riesgo a la salud en sujetos MHO que en el grupo de MONW, otros indican que no hay asociación entre el fenotipo y los factores de riesgo (Ärnlöv *et al.*, 2010; Giliola *et al.*, 2011; Meigs *et al.*, 2006; St-Pierre *et al.*, 2005).

Por otro lado, la respuesta al tratamiento farmacológico de la HTG depende de diversos factores ambientales y genéticos; en este último aspecto se han realizado diversos estudios para identificar los genes que pudieran estar asociados con la respuesta al tratamiento con fibratos. Estos estudios se basan en la detección de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), los cuales se han asociado de manera positiva o negativa con la interacción que estos pudieran ejercer en el tratamiento para la HTG. Algunos de los polimorfismos estudiados son I/D del gen ECA, Apo B, Apo E y complemento C3, CYP7A1, SLCO1B1, T94A del gen FABP, así como el L162V, G>A intrón 2 y G>C intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  (Aalto K. *et al.*, 1991; Bossé Y. *et al.*, 2002; Brouillette C. *et al.*, 2004; Foucher C. *et al.*, 2004; Kalliokoski A. *et al.*, 2008; Shen J. *et al.*, 2012; Frazier A. *et al.*, 2013).

Aalto y cols. (1991) evaluaron la asociación de los polimorfismos ApoB y Apo AI/CIII en pacientes que recibían tratamiento con gemfibrozilo; sus datos indican

que estos polimorfismos influyen en los niveles de lípidos séricos por mecanismos que son susceptibles a una intervención con fibratos.

Otro estudio en 63 hombres con obesidad abdominal y tratamiento con gemfibrozil demostró que los portadores del alelo V162 tuvieron un aumento en las concentraciones séricas de colesterol HDL en comparación con los homocigotos L162 (Bossé Y. *et al.*, 2002).

Brouillette C. y cols en 2004 estudiaron el efecto del polimorfismo T94A en concentraciones de lípidos en pacientes con tratamiento con fibratos. De acuerdo con los resultados obtenidos, el genotipo A94 se asoció con un riesgo mayor de padecer HTG residual después del tratamiento. Por otro lado, se encontró que este polimorfismo interactúa con L162V del gen PPAR $\alpha$  para modular el IMC.

El estudio DAIS (Estudio de Intervención de la Diabetes y Aterosclerosis) encontró que la terapia con fenofibrato reduce la progresión de enfermedad cardiovascular; en base a esto se realizó un segundo estudio tomando a estos pacientes para conocer la influencia que ejercía el polimorfismo G>C intrón 7 en la respuesta al tratamiento con fibratos. Los resultados arrojaron una asociación entre los genotipos y la respuesta al fármaco, encontrando una mayor prevalencia de homocigotos GG en el grupo de respondedores altos con respecto al grupo de respondedores bajos. En el análisis de regresión logística, se obtuvo que de las variables analizadas los triglicéridos era el mejor predictor



independiente de la respuesta al tratamiento con fenofibrato (Foucher C. *et al.*, 2004).

En un estudio realizado en pacientes con diabetes tipo 2 se asocia el polimorfismo G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  a concentraciones elevadas de colesterol total, LDL y riesgo a infartos (Doney A. *et al.*, 2005).

Otros autores sugieren que la presencia del alelo C se asocia con el desarrollo de dislipidemias en sujetos diagnosticados con enfermedad coronaria (Purushothaman S. *et al.*, 2011); sin embargo, estos resultados son contrarios a los observados en un estudio realizado en población hindú donde el genotipo CC se asoció con bajas concentraciones de colesterol total y HDL (Contreras A. *et al.*, 2013).

En un estudio danés se encontró que el 60% de la población con la variante GG (genotipo de riesgo) del polimorfismo L162V del gen PPAR $\alpha$  presentaron concentraciones elevadas de triglicéridos séricos en ayunas, mientras que, en la población general, este polimorfismo se ha asociado con niveles elevados de colesterol total, LDL y ApoB en ayuno. La frecuencia global del alelo G (alelo menos frecuente, AMF) es del 2.8%; el genotipo GG en afroamericanos y asiáticos está presente en 1.5% y 2.5% de la población respectivamente, mientras que en etnias blancas la prevalencia varía del 6.1% al 10,6% (Contreras A. *et al.*, 2013).

Por otro lado, el Helsinki Heart Study tuvo como objetivo la asociación del polimorfismo L162V con la reducción de episodios cardíacos en pacientes que recibían tratamiento farmacológico con gemfibrozilo, encontrando que el grupo de pacientes con sobrepeso presentó una mayor reducción de eventos cardíacos (Cresci 2008; Contreras A. *et al.*, 2013). En el estudio VA-HIT (Veterans Affairs-High Density Lipoprotein Intervention Trial) se encontró que los homocigotos L162 tratados con gemfibrozil tenían una reducción significativa del 12.1% en eventos cardiovasculares lo cual era mayor que en el grupo placebo (Cresci 2008; Contreras A. *et al.*, 2013).

Cabe destacar que los estudios de asociación genética pueden variar por diversas razones, por ejemplo, las diferencias en la ancestría, dieta, tratamientos farmacológicos, entre otros factores ambientales (Contreras A. *et al.*, 2013).

## **CAPITULO 2**

### **2.1.- JUSTIFICACIÓN**

La obesidad es un desorden metabólico caracterizado por un exceso en la acumulación de grasa corporal, que conlleva a enfermedades como trastornos cardiovasculares, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

Estadísticas de la OMS indican que, en el mundo, al menos 1000 millones de personas padecen sobrepeso y 300 millones obesidad. En México, la obesidad se ha incrementado de manera exponencial en los últimos años, de tal manera que nuestro país posee una de las tasas de prevalencia más altas del mundo.

En la reciente Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 se reportó una prevalencia de obesidad del 32,4% que en conjunto con los casos de sobrepeso suman un 71,2%. La población femenina resulta ser la más afectada ya que la

obesidad está presente en un 37,5%, cifra que rebasa a la encontrada en la población masculina con 26.9%. El rango de edad en el que se encontró mayor prevalencia de obesidad en las mujeres fue 20-29 años con 24%; y al dividirlo por regiones, el norte del país presenta el mayor porcentaje de obesidad con un 37.2% de la población comparado con el centro y sur quienes presentan 17.1% y 14.9%, respectivamente.

Esta situación es alarmante ya que la obesidad es considerada uno de los principales factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2, las cuales son de las principales causas de morbi-mortalidad siendo las enfermedades cardiovasculares la primera causa de muerte con 17 millones de defunciones por año a nivel mundial.

Uno de los principales factores de riesgo para desarrollar una enfermedad cardiovascular es la dislipidemia, siendo la hipertrigliceridemia el principal tipo presente en nuestro país. Esta patología se caracteriza por concentraciones elevadas de triglicéridos, concentraciones bajas de colesterol-HDL, así como presencia de obesidad abdominal. Dentro de los principales tratamientos farmacológicos que existen en el mercado, los fibratos son los más utilizados en la terapéutica de la hipertrigliceridemia ya que disminuyen considerablemente los niveles de triglicéridos en sangre. Esta familia de fármacos actúa como ligandos del receptor nuclear PPAR $\alpha$  el cual tiene un papel importante en la expresión de genes que codifican enzimas involucradas en el metabolismo de lípidos.

Debido a las consecuencias de la obesidad es necesario encontrar medidas que permitan disminuir las tasas de prevalencia en el país. En este sentido, es necesario aceptar que es una condición multifactorial y poligénica, por lo que es indispensable explorar más los factores y genes que se relacionan con esta enfermedad.

Generalmente, en los estudios epidemiológicos se utiliza el IMC como parámetro para clasificar el sobrepeso y la obesidad. Sin embargo, algunos autores sugieren que debido a que el IMC no distingue entre la masa magra y la masa grasa, no es la mejor herramienta de diagnóstico y, por lo tanto, la clasificación del sobrepeso y la obesidad no debería basarse sólo en este indicador (De Lorenzo *et al.*, 2003; Di Renzo *et al.*, 2006 b). Una alternativa es el uso del porcentaje de grasa corporal que ha mostrado ser un confiable indicador para clasificar la obesidad, ya que aún en personas con IMC normal puede estimar factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y metabólicas (Di Renzo *et al.*, 2006 b; De Lorenzo *et al.*, 2006; Romero-Corral *et al.*, 2010).

Por otra parte, la farmacogenómica es la ciencia que se encarga del estudio de la variabilidad de respuesta a los fármacos de acuerdo con el genoma del paciente, ya que esta variabilidad representa el principal problema al que se enfrenta la farmacología. Los factores genéticos son responsables del 20-95% de los efectos terapéuticos de un fármaco, ya que la herencia juega un papel importante tanto en la tolerancia como en las reacciones adversas de un tratamiento farmacológico (Dauden, 2006; Banda *et al.*, 2009).

Dentro de los objetivos de la farmacogenómica se encuentra el optimizar el tratamiento farmacológico a nivel individual, de tal manera que la terapia sea personalizada, más segura y eficiente para el paciente; todo esto con la perspectiva de lograr la creación de una base de datos con la cual se puedan identificar variaciones genéticas relacionadas con la farmacocinética y farmacodinamia, así como el estudio de mecanismos moleculares causantes de estas variaciones y el desarrollo de pruebas rápidas de ADN a fin de identificar el genotipo en un paciente con determinada patología y ofrecerle el mejor tratamiento (Daudén, 2006).

En este sentido, se han identificado polimorfismos en el gen que codifica para PPAR $\alpha$  los cuales han sido asociados con la respuesta al tratamiento con fibratos, de los cuales el polimorfismo L162V ha sido asociado con la respuesta al tratamiento con gemfibrozilo y la reducción de eventos cardíacos así como el aumento en las concentraciones de HDL en sujetos con sobrepeso y obesidad; también se ha asociado con la respuesta al tratamiento con fenofibrato y la reducción de triglicéridos en sangre. Por otro lado, el polimorfismo G>C intron 7 se ha asociado con la respuesta a fenofibrato y una progresión menor de enfermedad coronaria en pacientes con diabetes tipo 2 (Cresci, 2008).

Por lo anterior, se considera necesario hacer una clasificación más precisa para identificar a todos los casos de obesidad en la población femenina a fin de identificar a los grupos en riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares y

predecir, en base a su genotipo, el posible comportamiento del tratamiento con fibratos en pacientes que presenten hipertrigliceridemia.

## **2.2.- HIPÓTESIS**

Los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  están asociados a los fenotipos obeso con riesgo a síndrome metabólico y delgado metabólicamente obeso en mujeres de 18 a 50 años.



## **2.3.- OBJETIVOS**

### **2.3.1.- Objetivo general**

Evaluar la asociación de los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  con los fenotipos obeso con riesgo a síndrome metabólico y delgado metabólicamente obeso en mujeres de 18 a 50 años, y su potencial aplicación en el pronóstico de la respuesta al tratamiento con fibratos en pacientes con hipertrigliceridemia.

### 2.3.2.- Objetivos específicos

- Identificar los fenotipos obeso con riesgo a síndrome metabólico y delgado metabólicamente obeso.
- Determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  en la población total y dividida por fenotipos.
- Evaluar la asociación de los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  con los fenotipos obeso con riesgo a síndrome metabólico y delgado metabólicamente obeso utilizando los modelos de herencia genética codominante, dominante y recesivo.
- Estimar el posible efecto del tratamiento con fibratos en las pacientes que presenten hipertrigliceridemia de acuerdo con el genotipo del polimorfismo G>C Intrón 7 del gen PPAR $\alpha$

## **CAPÍTULO 3**

### **3.1.-MATERIALES**

#### **3.1.1.- Equipos y su ubicación**

- Equipo de antropometría: báscula, estadímetro, cintas metálicas, plicómetro. Ubicados en el Laboratorio de Composición Corporal de la Facultad de Salud Pública y Nutrición.
- Equipo de composición corporal: densitómetro dual de rayos X (DXA) y equipo In Body ubicados en el Laboratorio de Gasto Energético de la Facultad de Salud Pública y Nutrición.

- Equipo para extracción y cuantificación de DNA genómico: microcentrífuga y centrífuga ubicados en el Laboratorio de Genética y Biología Molecular; centrífuga refrigerada y nanodrop ubicados en el Laboratorio de Proteómica, ambos de la Facultad de Salud Pública y Nutrición.
- Equipo para determinaciones bioquímicas: espectrofotómetro y equipo para análisis de ELISA ubicados en el Laboratorio de Ingeniería Genética y Genómica de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Químicas.
- Equipo para determinación de genotipos: equipo de Q-PCR (Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa), ubicado en el Laboratorio de Metabolismo Óseo del Instituto Nacional de Medicina Genómica.

### 3.2.- METODOLOGÍA

En la Figura 4 se muestra la estrategia general del estudio la cual se desglosa en los siguientes apartados

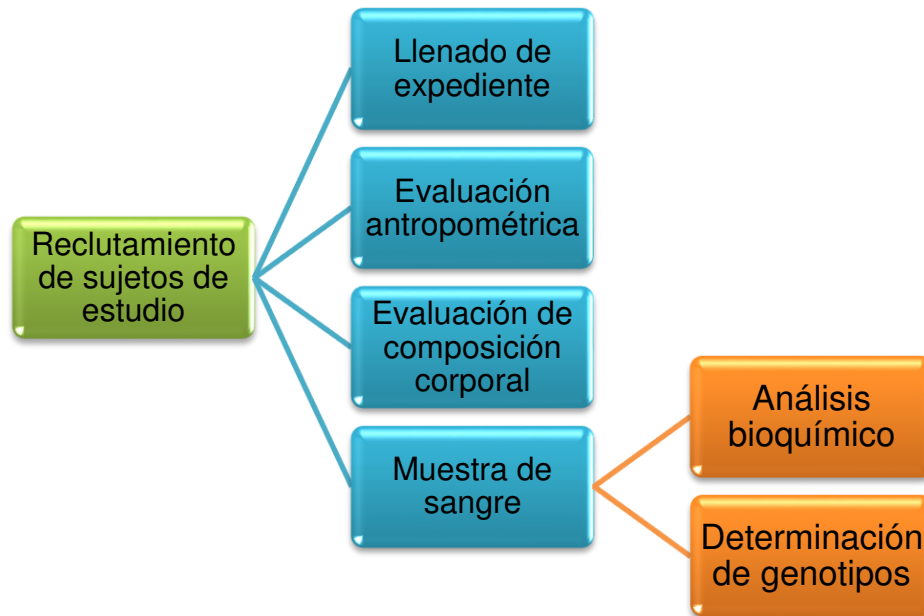


Figura 4. Diagrama de estrategia general

### **3.2.1.- Población**

Se reclutaron mujeres de nacionalidad mexicana, residentes del estado de Nuevo León que aceptaron participar en este estudio y que cumplieron con los criterios de inclusión (Apéndice 6.4.1).

De acuerdo a los criterios de inclusión, se tomaron en cuenta aquellas mujeres con un rango de edad de entre 18-50 años, que no estuvieran embarazadas, que no fueran deportistas y sin diagnóstico de enfermedades que pudieran alterar el perfil lipídico como: dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, diabetes y enfermedades metabólicas.

Se excluyeron a todos los casos cuya información en el expediente clínico se encontrara incompleta.

Previa cita agendada, a todas las participantes se les hizo firmar una carta de consentimiento informado en donde se les notificaba en qué consistía su participación, los riesgos que tenían los procedimientos a realizar, así como el aviso de confidencialidad de la información recolectada en los expedientes y los datos del investigador responsable (Apéndice 6.4.2).

Una vez firmado el consentimiento se procedió a llenar un expediente con datos personales, origen de padres y abuelos, antecedentes heredofamiliares, antecedentes patológicos personales, consumo de medicamentos, antropometría y tres recordatorios de 24 h (Apéndice 6.4.3).

### 3.2.2.- Cálculo del tamaño de la muestra

Para el cálculo de la muestra se tomó en consideración:

- Las frecuencias alélicas previamente reportadas de los SNPs en los genes seleccionados.
- El poder deseado es del 80% con un nivel de significancia de 0.05 con una hipótesis alternativa de 2-colas.
- Se utilizó un límite de confianza del 95% ( $1 - \alpha = 95\%$ ), en el contexto de estimar un rango de valores (calculado en la muestra) en el cual se encuentra el verdadero valor del parámetro con una probabilidad determinada.
- El cálculo de la muestra se realizó utilizando el software OpenEpi (<http://www.openepi.com/>) obteniendo un valor de 277 individuos para este estudio.



### 3.2.3.- Antropometría

Las participantes eran citadas con ropa ligera para que no interviniera con las mediciones a realizar. Se tomaron las siguientes medidas: talla (m), peso (kg), pliegue cutáneo tricipital (mm), pliegue cutáneo abdominal (mm), pliegue cutáneo suprailíaco (mm), circunferencia de cintura (cm) y circunferencia de cadera (cm).

El índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>) y el índice cintura cadera (cm) fueron obtenidos por fórmula:

Ecuación 1

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Estatura (m)}^2}$$

Ecuación 2

$$\text{ICC} = \frac{\text{Circunferencia de cintura (cm)}}{\text{Circunferencia de cadera (cm)}}$$

Todas las variables se midieron en base a los criterios establecidos por Lohoman (1988). El peso, la talla y las circunferencias se obtuvieron por duplicado mientras que los pliegues fueron por triplicado y para la base de datos se obtuvo el promedio (Apéndice 6.4.4).

### **3.2.4.- Composición corporal**

La evaluación de la composición corporal se realizó por absorciometría dual de rayos X (DXA) utilizando el densitómetro Lunar PRODIGY Advance, modelo 301264, G.E. siguiendo el protocolo proporcionado por el fabricante, de acuerdo con las posiciones oficiales de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (Leib, Lewiecki, Binkley, & Hamdy, 2004) descritas a continuación:

Para la toma de la medición las participantes se presentaron en ayuno de por lo menos tres horas, utilizando ropa ajustada (short y blusa ajustada), sin portar nada metálico ni joyería. Se ingresaron los datos del paciente al software del equipo (nombre, peso y talla); la paciente se colocó acostada sobre la plancha del equipo, con la vista al frente, 3 cm abajo de la línea superior indicada en el equipo DXA; posteriormente se acomodó siguiendo las indicaciones propuestas por el fabricante, se sujetaron las piernas y tobillos con cintas ajustables y se realizó el escaneo.

De este análisis se obtuvieron las siguientes variables: porcentaje de grasa total (%), masa magra (% y kg), masa grasa (kg), masa libre de grasa (kg), así como la distribución y cantidad de masa magra y masa grasa en los diferentes compartimentos (tronco, androide, ginoide).

### **3.2.5.- Extracción de sangre periférica**

Para la muestra de sangre las participantes se presentaron en ayuno de 10 horas, todas fueron instruidas sobre el tipo de alimentación del día anterior; en las 10 h previas a la toma de muestra solo podían tomar agua. Se confirmó el estado de ayuno por interrogatorio previo a la toma de muestra sanguínea.

La toma se realizó mediante punción venosa para extraer dos tubos de 4 ml de sangre en tubos con anticoagulante EDTA (BD Vacutainer®) para la extracción de ADN genómico, y 1 tubo de 6 ml de sangre en tubo sin anticoagulante para la determinación de análisis bioquímicos.

### **3.2.6.- Análisis bioquímicos**

De la muestra de sangre periférica se tomó el suero para realizar las determinaciones bioquímicas y se congeló a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Todas las muestras se procesaron por duplicado obteniendo el promedio para la elaboración de la base de datos. Los procedimientos para la determinación de glucosa, colesterol total, triglicéridos, colesterol-HDL y colesterol-LDL se realizaron por métodos espectrofotométricos mientras que la insulina fue determinada por ELISA utilizando kits comerciales en ambos casos. En los insertos de cada kit se indica el fundamento de las determinaciones bioquímicas, brevemente:

- **Colesterol total.**- El indicador colorimétrico es quinoneimina que se genera a partir de 4-aminoantipirina y fenol por el peróxido de hidrógeno bajo la acción catalítica de la peroxidasa.
- **Colesterol HDL.**- Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL) presentes en la muestra, precipitan en presencia de fosfotungstato y iones magnesio. El sobrenadante contiene las lipoproteínas de elevada densidad (HDL) y este reactivo sobrenadante es el que se cuantifica.

- Colesterol LDL.- Se obtuvo por la fórmula de Friedewald, al restar a la concentración de colesterol total el valor de colesterol HDL y el valor de triglicéridos dividido entre 5.
- Triglicéridos.- Son hidrolizados por una lipasa específica liberando ácidos grasos y glicerol. El glicerol es fosforilado por la enzima gliceroquinasa y posteriormente, el glicerol-1-fosfato es oxidado a dihidroxiacetona fosfato por la enzima glicerol-fosfato oxidasa, generándose peróxido de hidrógeno. Finalmente, en una reacción del tipo Trinder, el peróxido de hidrógeno reacciona con 4-aminoantipirina y el ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibencensulfónico para producir por medio de la enzima peroxidasa un compuesto coloreado en cantidad proporcional a la concentración de triglicéridos presente en la muestra, midiéndose la absorbancia a 520 nm.
- Glucosa.- Reacciona con el reactivo enzimático que contiene las enzimas Glucosa oxidasa (GOD) y Peroxidasa (POD). La glucosa es oxidada a ácido glucónico por la acción de la enzima GOD, liberándose como producto  $H_2O_2$ , el cual en una reacción mediada por la enzima POD, reacciona con el ácido p-hidroxibenzoico y 4-aminoantipirina produciéndose un compuesto coloreado con un máximo de absorción a 505 nm, en cantidad proporcional a la cantidad de glucosa presente en la muestra.

### 3.2.7.- Genética

Los genotipos de los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  se determinaron por la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (Q-PCR) utilizando la sonda Taq Man y bajo las condiciones descritas por el proveedor.

Los procedimientos a seguir fueron los siguientes:

- Extracción de ADN genómico

La extracción de ADN genómico se realizó a partir de leucocitos de sangre periférica utilizando la técnica convencional de fenol-cloroformo y precipitación con etanol (Blin, *et al.* 1976). Alternativamente, la extracción de ADN se realizó utilizando el kit QIAamp DNA Blood Midi/Maxi (QIAGEN, USA) de acuerdo a las recomendaciones del proveedor.

La integridad del ADN fue verificada en un gel de agarosa al 1% teñido con GelRed (Sigma-Aldrich, USA), seguido de la cuantificación por espectrofotometría en un equipo NanoDrop 2000 (NanoDrop, USA).

- Genotipificación de SNPs en genes candidato

Se seleccionaron 2 SNPs que han sido previamente reportados como asociados a dislipidemias como hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (Tabla

1). Los SNPs fueron caracterizados por el método fluorescente de 5' Exonucleasa (TaqMan).

Tabla 1. Información sobre los SNP analizados en este estudio

Gen	SNP	Alelo	Posición	Localización en el gen
PPAR $\alpha$	rs1800206	C/G	22:46614274	Mutación intragénica, sin sentido
	rs4253778	C/G	22:46630634	Intrón, intragénica

- Método fluorescente de 5' exonucleasa (*TaqMan*).

Los ensayos de discriminación alélica se realizaron a través de la adquisición de sondas específicas para cada SNP (Thermo Fisher Scientific) marcadas en el extremo 5' con dos fluorocromos diferentes, VIC (Alelo 1) y FAM (Alelo 2). Cada sonda contiene en el extremo 3' un "quencher" (TAMRA), el cual mientras la sonda permanezca intacta inhibe la emisión de la fluorescencia.

Durante la reacción de PCR los primers reconocen su secuencia específica dentro del ADN genómico, si el templado de ADN presenta la secuencia polimórfica la sonda TaqMan hibrida con su secuencia homóloga. Posteriormente la AmpliTaq Gold que tiene actividad ADN polimerasa y exonucleasa 5'-3', digiere la sonda marcada durante el proceso de amplificación liberando el fluorocromo de la actividad del quencher.

Estas condiciones de astringencia utilizadas durante la reacción promueven que solo la sonda específica para el polimorfismo presente, sea capaz de hibridar con su secuencia complementaria en el ADN genómico y así poder diferenciar un alelo de otro con base en el tipo de fluorescencia emitida.



### 3.2.8.- Clasificación de la población en los fenotipos delgado metabólicamente sano (DeMSa), delgado metabólicamente obeso (DeMOb), obeso metabólicamente sano (ObMSa) y obeso con riesgo a síndrome metabólico (ObRSM)

En base a las características antropométricas, bioquímicas y de composición corporal se dividió a la población en 4 fenotipos: delgado metabólicamente sano (DeMSa), delgado metabólicamente obeso (DeMOb), obeso metabólicamente sano (ObMSa) y obeso con riesgo a síndrome metabólico (ObRSM).

Esta clasificación se realizó en 2 etapas; la primera fue dividir a la población por IMC, el grupo delgado  $\text{IMC} < 25.0 \text{ kg/m}^2$  y el grupo obeso  $\text{IMC} \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ . El grupo delgado a su vez fue subdividido de acuerdo al porcentaje de grasa corporal total (%GCT) en peso normal sin obesidad (PNSO) con  $\% \text{GCT} \leq 30.0$  y peso normal con obesidad (PNCO) con  $\% \text{GCT} \geq 30.1$  (Figura 5).

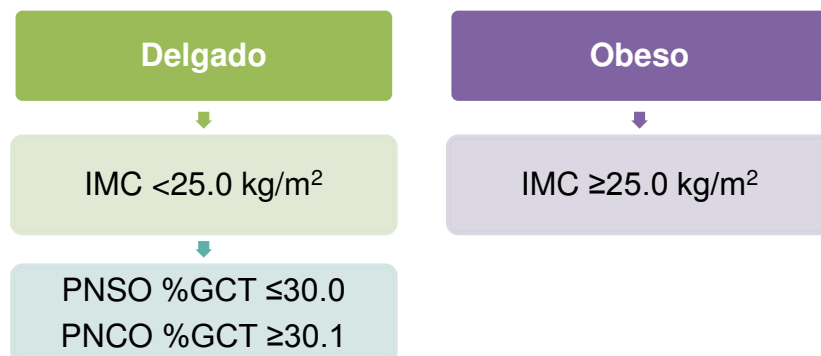


Figura 5. Clasificación de la población de acuerdo al IMC y %GCT.

En la segunda etapa se dividió a la población como metabólicamente sano y metabólicamente obeso tomando en cuenta la cantidad de factores de riesgo para síndrome metabólico. Se utilizaron los puntos de corte para mujeres mexicanas establecidos por la Norma Oficial Mexicana 037 (Figura 6).

<b>Presión arterial</b>	• >135/85 mmHg
<b>Circunferencia de cintura</b>	• Mujeres >88cm
<b>Glucosa</b>	• >100 mg/dL
<b>Triglicéridos</b>	• >150 mg/dL
<b>Colesterol HDL</b>	• Mujeres <50 mg/dL

Figura 6. Factores de riesgo para Síndrome Metabólico

Se consideró como metabólicamente sano la presencia de 0 o 1 factor de riesgo y como metabólicamente obeso la presencia de 2 o más factores de riesgo (Figura 7).

<b>Metabólicamente Sano</b>	<b>Metabólicamente Obeso</b>
• 0-1 Factores de riesgo para SM	• 2 o más Factores de riesgo para SM

Figura 7. Clasificación de la población de acuerdo al riesgo para síndrome metabólico

### 3.2.9.- Estimación de la posible respuesta al tratamiento con fibratos

De acuerdo a los criterios establecidos por la NOM-037 para la prevención, tratamiento y control de dislipidemias, se seleccionó a todas aquellas pacientes que tuvieran HTG. Para la estimación de la respuesta al tratamiento con fibratos se clasifico de acuerdo al alelo de cada uno de los polimorfismos (L162V y G>C Intrón 7) asociado a la respuesta al tratamiento con fibratos, en ese sentido se forman 2 grupos: respuesta normal y respuesta lenta (Figura 8).

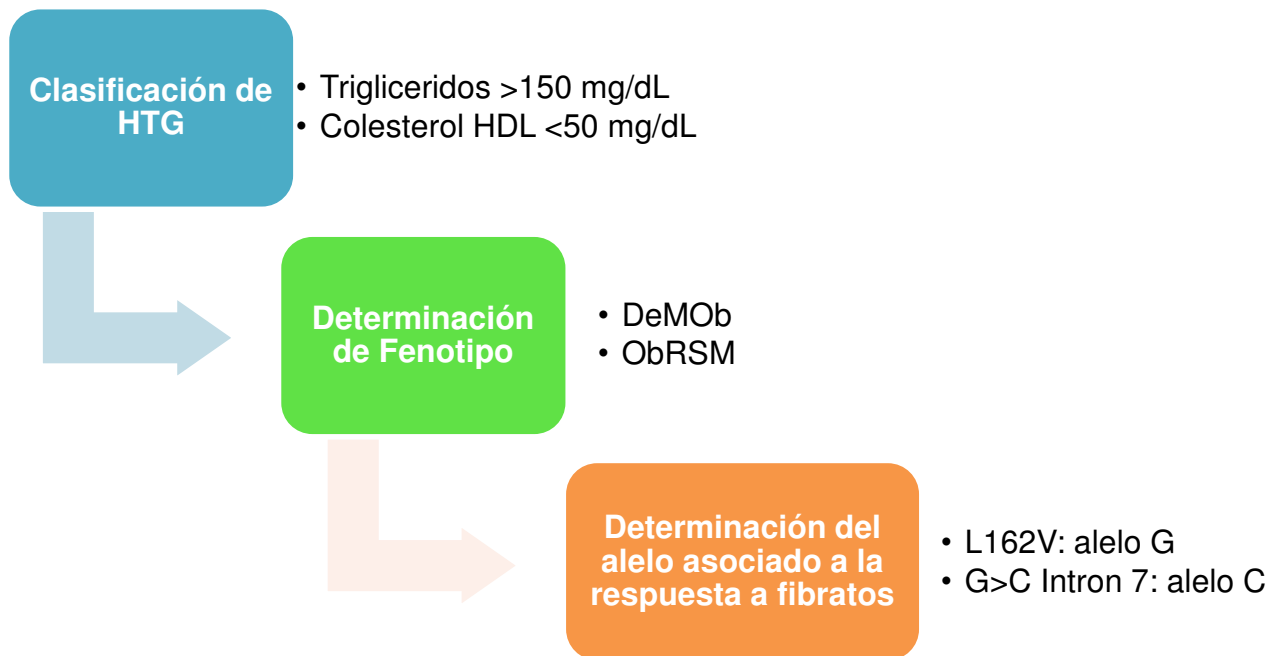


Figura 8. Estimación de la respuesta a fibratos

### 3.2.10.- Análisis estadístico

La base de datos obtenidos fue generada en Excel; las tablas fueron presentadas con los promedios  $\pm$  las desviaciones estándar de los datos.

Se obtuvieron las frecuencias de los fenotipos y posteriormente se presentaron los resultados obtenidos en las evaluaciones antropométricas, bioquímicas y de composición corporal de la población total, así como dividida en fenotipos.

Se obtuvieron las frecuencias genotípicas y alélicas de cada uno de los polimorfismos en la población total y dividida en fenotipos. El equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) fue analizado utilizando el programa FINETTI (<https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Las frecuencias genotípicas y alélicas de todas las variantes genéticas fueron reportadas en porcentajes. El análisis estadístico para comparar las distribuciones genotípicas y alélicas, se realizó utilizando la prueba de  $X^2$ . La razón de momios (OR) y los intervalos de confianza del 95% (CI) fueron calculados de acuerdo al método de Woolf's.

Posteriormente se comprobó si la población sigue una distribución normal por medio de la prueba de Levene para conocer el tipo de pruebas estadísticas que debían utilizarse (paramétricas o no paramétricas).

Para todos los análisis estadísticos se utilizó el software SPSS v20. Los valores de probabilidad ( $p$ ) menores a 0.05 fueron considerados significativos. En las tablas se muestran los valores de  $p$  sin ajustar, seguidos por los valores de  $p$  ajustados por edad. Todos los SNPs fueron analizados de forma independiente.

### **3.2.11.- Disposición de residuos generados**

Se manejaron residuos tanto químicos como biológicos que fueron colocados en diversos contenedores como:

A. Soluciones salinas pH 6.8, soluciones de: sales inorgánicas, ácidos inorgánicos, orgánicos y bases inorgánicas.

D. Tóxicos inflamables, combinaciones orgánicas halogenadas líquidas, bases orgánicas y aminas.

E. Muy tóxico, cancerígeno orgánico.

Contenedor rojo. Residuos punzocortantes biológico-infecciosos.

Estos contenedores se encuentran estratégicamente ubicados en el Laboratorio de Ingeniería Genética y Genómica de la División de Posgrado de la Facultad de Ciencias Químicas, así como en los laboratorios de Gasto Energético, Genética y Biología Molecular y Bioquímica Nutricional del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública de la Facultad de Salud Pública y Nutrición.

## **CAPÍTULO 4**

### **4.1- RESULTADOS**

#### **4.1.1- Características generales de la población**

El reclutamiento de la población de estudio se realizó tomando en cuenta a todas aquellas mujeres de nacionalidad mexicana que radicaran en el estado de Nuevo León, que aceptaran participar en este estudio y que firmaran una carta de consentimiento informado.

De acuerdo a los criterios de inclusión de este trabajo, solo se incluyeron aquellas mujeres con un rango de edad de entre 18-50 años, que no fueran deportistas y sin diagnóstico de enfermedades que pudieran alterar el perfil

lipídico como: dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, diabetes y enfermedades metabólicas.

Las características generales de la población de estudio (n=240) se describen en la tabla 2, donde se incluyen datos de antropometría, composición corporal y análisis bioquímicos de los individuos seleccionados.



Tabla 2. Características demográficas de la población total

Variable	Media (DE)
Edad (años)	29.56 (10.53)
Presión sistólica (mm Hg)	106.31 (11.67)
Presión diastólica (mm Hg)	69.03 (10.96)
PPM	71.30 (11.82)
Estatura (cm)	159.15 (5.75)
Peso (kg)	64.17 (14.01)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.33 (5.39)
Circunferencia de cintura (cm)	85.86 (13.23)
Circunferencia de cadera (cm)	100.87 (10.37)
ICC	0.84 (0.06)
Pliegue tricipital (mm)	23.60 (5.98)
Pliegue abdominal (mm)	26.11 (6.01)
Grasa corporal total (%)	39.67 (8.20)
Región troncal (%)	40.86 (9.68)
Región androide (%)	45.61 (10.01)
Región ginoide (%)	47.63 (6.12)
Masa grasa (kg)	24.98 (10.26)
Masa magra (kg)	35.75 (4.77)
MLG (kg)	38.18 (4.86)
Glucosa (mg/dL)	87.55 (25.61)
Triglicéridos (mg/dL)	97.10 (45.32)
Colesterol total (mg/dL)	156.70 (38.36)
Colesterol HDL (mg/dL)	47.98 (11.79)
Colesterol LDL (mg/dL)	89.29 (37.65)
Insulina (UI)	2.24 (0.32)
HOMA	0.59 (0.24)
QUICKI	0.42 (0.02)

n= 240

PPM= Pulsaciones por minuto, IMC= Índice de masa corporal, ICC= Índice cintura-cadera, MLG= Masa libre de grasa, HOMA= Homeostatic Model Assessment, QUICKI= Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

#### **4.1.2.- Características de la población dividida en los fenotipos de composición corporal**

La división de la población en los diferentes fenotipos de composición corporal se realizó en 2 etapas; se agrupó de acuerdo al IMC en delgados (18.50–24.9 kg/m<sup>2</sup>) y obesos (>25.00 kg/m<sup>2</sup>). Posteriormente cada grupo se clasificó como metabólicamente sano (1 ó 0 criterios) y metabólicamente obeso (2 o más criterios) de acuerdo a los siguientes criterios: presión arterial mayor a 135/85 mmHg, triglicéridos >151 mg/dL, HDL <50 mg/dL, glucosa >100 mg/dL, circunferencia de cintura >88 cm. Al final, la población total se dividió en 4 grupos: Delgado Metabólicamente Sano (DeMSa), Delgado Metabólicamente Obeso (DeMOb), Obeso Metabólicamente Sano (ObMSa) y Obeso con Riesgo a Síndrome Metabólico (ObRSM).

De las 240 participantes se excluyeron 14 ya que no contaban con los datos bioquímicos necesarios para la clasificación de los fenotipos de composición corporal, resultando una muestra de 226 mujeres. Del total de la población el 36.28% presentó el fenotipo obeso con riesgo a síndrome metabólico y 21.68% delgado metabólicamente obeso (Figura 9).

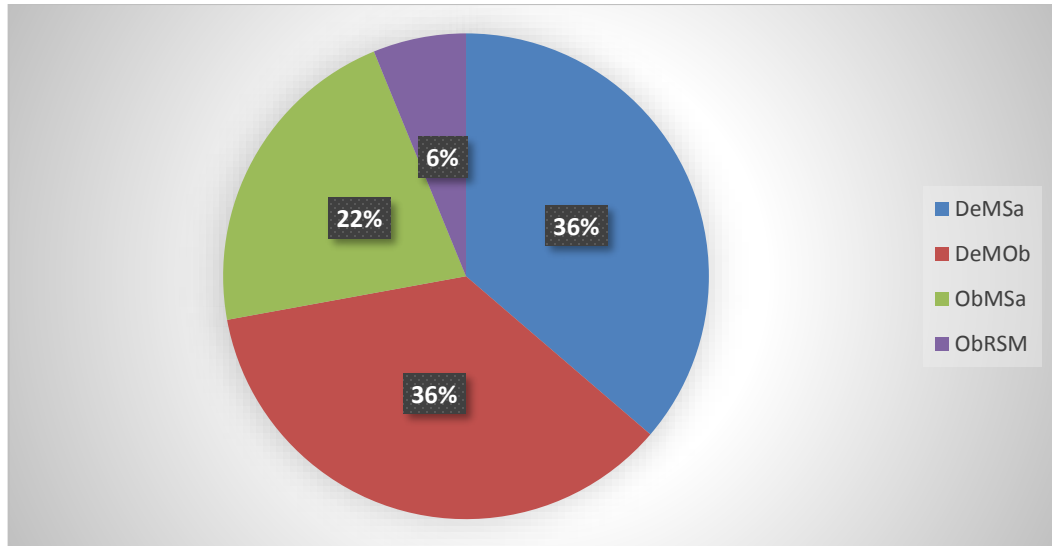


Figura 9. Frecuencia de los fenotipos de composición corporal

Posterior a la división de la población se realizó la prueba de Levene para confirmar que las variables analizadas cumplen con el supuesto de normalidad y con ello se realizaron las pruebas paramétricas para el análisis de los resultados. En el caso de las determinaciones bioquímicas, se obtuvo el logaritmo base 10 para realizar los análisis.

En la tabla 3a, se muestran a detalle los datos clínicos, antropométricos y de composición corporal de las categorías por fenotipos (n=226), así como los valores de p que reflejan diferencias estadísticamente significativas (< 0.05) entre los grupos de acuerdo a un análisis de T-Student entre DeMSa-DeMOB y ObMSa-ObRSM. De las variables antropométricas la presión sistólica, peso, IMC, circunferencia de cintura y el pliegue tricípital fueron estadísticamente diferentes entre DeMSa y DeMOB mientras que en los grupos de obesidad solo la edad y la

presión sistólica mostraron diferencias. En cuanto a la composición corporal, se encontraron diferencias en la GCT, las regiones troncal y androide, así como en la masa grasa; para los grupos de obesidad no se encontró diferencia con ninguna de las variables analizadas.

En la tabla 3b, se muestran los valores bioquímicos de las categorías por fenotipos (n=226) y los valores estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) obtenidos de la comparación entre los grupos DeMSa-DeMOb y ObMSa-ObRSM de acuerdo al análisis T-Student. De las variables analizadas, solo el colesterol total no mostró diferencias significativas. Se puede observar que los fenotipos DeMOb y ObRSM presentar concentraciones elevadas de glucosa, triglicéridos y colesterol-LDL, así como bajas concentraciones de colesterol-HDL con lo cual se sugiere que estos 2 fenotipos se asocian con un incremento en riesgo cardiovascular.

Tabla 3a. Datos clínicos, antropométricos y de composición corporal de la población dividida en fenotipos

Variable	DeMSa n=81	DeMOb n=49	p	ObMSa n=14	ObRSM n=82	p
Edad (años)	24.85 (8.18)	26.20 (8.81)	0.386	<b>28.07 (9.61)</b>	<b>36.78 (10.03)</b>	<b>0.006</b>
Presión sistólica (mm Hg)	102.13 (10.03)	101.92 (11.68)	0.917	102.29 (10.43)	112.68 (11.09)	0.281
Presión diastólica (mm Hg)	<b>65.04 (9.58)</b>	<b>69.95 (8.27)</b>	<b>0.005</b>	<b>66.50 (9.96)</b>	<b>73.46 (12.40)</b>	<b>0.031</b>
PPM	71.45 (12.83)	71.29 (9.89)	0.937	71.21 (16.14)	71.20 (11.34)	0.998
Estatura (cm)	159.58 (5.59)	159.90 (6.35)	0.769	158.68 (4.11)	158.68 (5.78)	0.999
Peso (kg)	<b>54.21 (6.43)</b>	<b>57.35 (6.50)</b>	<b>0.009</b>	73.27 (9.13)	77.60 (12.34)	0.136
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<b>21.27 (2.11)</b>	<b>22.41 (1.96)</b>	<b>0.002</b>	29.07 (3.22)	30.80 (4.51)	0.173
Circunferencia de cintura (cm)	<b>76.51 (6.52)</b>	<b>79.70 (7.15)</b>	<b>0.012</b>	94.39 (7.15)	98.52 (11.52)	0.191
Circunferencia de cadera (cm)	93.87 (5.42)	95.63 (4.74)	0.054	107.29 (6.70)	110.56 (9.37)	0.128
ICC	0.81 (0.04)	0.83 (0.06)	0.074	0.87 (0.04)	0.89 (0.06)	0.428
Pliegue tricipital (mm)	<b>19.51 (4.73)</b>	<b>21.86 (4.48)</b>	<b>0.023</b>	28.36 (5.10)	27.86 (4.91)	0.736
Pliegue abdominal (mm)	22.98 (5.17)	24.85 (5.33)	0.054	28.45 (6.71)	29.82 (4.48)	0.473
Grasa corporal Total (%)	<b>34.00 (6.51)</b>	<b>36.19 (5.20)</b>	<b>0.043</b>	44.85 (6.74)	47.14 (5.00)	0.281
Región troncal (%)	<b>33.90 (7.73)</b>	<b>36.97 (6.60)</b>	<b>0.021</b>	47.19 (7.71)	49.83 (5.05)	0.128
Región androide (%)	<b>38.74 (8.78)</b>	<b>42.06 (7.61)</b>	<b>0.030</b>	51.33 (7.66)	54.24 (5.26)	0.159
Región ginoide (%)	44.29 (5.38)	45.54 (3.88)	0.171	49.18 (6.65)	52.18 (5.08)	0.228
Masa grasa (kg)	<b>17.76 (4.98)</b>	<b>19.71 (4.17)</b>	<b>0.027</b>	31.84 (8.59)	35.16 (8.67)	0.235
Masa magra (kg)	33.58 (3.56)	34.47 (4.06)	0.218	38.35 (4.12)	38.62 (4.96)	0.840
MLG (kg)	35.86 (3.36)	36.72 (4.18)	0.236	41.04 (4.17)	41.30 (4.97)	0.850

n= 226. Las letras indican diferencias entre los grupos de acuerdo al estadístico ANOVA.

PPM= Pulsaciones por minuto, IMC= Índice de masa corporal, ICC= Índice cintura-cadera, MLG= Masa libre de grasa

Tabla 3b. Datos bioquímicos de la población dividida en fenotipos

Variable	DeMSa n=81	DeMOb n=49	p	ObMSa n=14	ObRSM n=82	p
Glucosa (mg/dL)	<b>78.45 (13.41)</b>	<b>90.06 (36.23)</b>	<b>0.000</b>	<b>82.62 (14.71)</b>	<b>96.29 (26.30)</b>	<b>0.009</b>
Triglicéridos (mg/dL)	<b>72.56 (21.57)</b>	<b>95.61 (11.47)</b>	<b>0.000</b>	<b>80.08 (23.25)</b>	<b>126.92 (51.52)</b>	<b>0.001</b>
Colesterol total (mg/dL)	151.24 (39.21)	160.19 (38.60)	0.206	157.74 (41.68)	159.62 (36.16)	0.942
Colesterol HDL (mg/dL)	<b>57.41 (7.98)</b>	<b>43.65 (8.70)</b>	<b>0.000</b>	<b>56.24 (3.79)</b>	<b>40.02 (10.32)</b>	<b>0.000</b>
Colesterol LDL (mg/dL)	<b>79.32 (37.33)</b>	<b>97.41 (34.51)</b>	<b>0.006</b>	86.48 (41.55)	94.21 (36.88)	0.522

n= 226

#### 4.1.3.- Frecuencias genotípicas y alélicas de los SNP

Las distribuciones de las frecuencias alélicas y genotípicas de todos los SNP se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Frecuencias genotípicas, alélicas y valores de p del equilibrio de H-W para los SNP analizados

SNP	Genotipo	N	%	HWE
rs1800206	C/C	205	90.70	p=1.000
	C/G	21	9.30	
	G/G	0	0	
Frecuencias alélicas	C	431	95.35	
	G	21	4.65	
rs4253778	C/C	7	3.11	p=0.153
	C/G	48	21.33	
	G/G	170	75.56	
Frecuencias alélicas	C	62	13.77	
	G	388	86.23	

n= 226

En la tabla 5 se muestran las frecuencias genotípicas de los polimorfismos para cada uno de los fenotipos. Se puede observar que para el polimorfismo L162V el genotipo CC se encuentra más presente en el grupo ObMSa (93.33%), mientras que el genotipo CG se encuentra presente en mayor proporción en el fenotipo ObRSM (10.39%); por otro lado, en el polimorfismo G>C intrón 7 el genotipo más presente en fue GG en el fenotipo DeMOb, mientras que el genotipo de menor presencia (CC) estuvo ausente en el mismo fenotipo.

Tabla 5. Frecuencias genotípicas para los SNP analizados en cada uno de los fenotipos

SNP	Genotipo	DeMSa N (%)	DeMOb N (%)	ObMSa N (%)	ObRSM N (%)
rs1800206	C/C	74 (92.50)	43 (89.58)	14 (93.33)	69 (89.61)
L162V	C/G	6 (7.50)	5 (10.42)	1 (6.67)	8 (10.39)
	G/G	0	0	0	0
Total		80	48	15	77
Frecuencias alélicas	C	154 (96.25)	91 (94.79)	29 (96.67)	146 (94.80)
	G	6 (3.75)	5 (5.21)	1 (3.33)	8 (5.20)
rs4253778	C/C	3 (3.75)	0	1 (7.69)	2 (2.59)
G>C intrón 7	C/G	14 (17.50)	10 (20.83)	2 (15.38)	22 (28.57)
	G/G	63 (78.75)	38 (79.17)	10 (76.93)	53 (68.84)
Total		80	48	13	77
Frecuencias alélicas	C	20 (12.50)	10 (10.42)	4 (15.28)	26 (16.88)
	G	140 (87.50)	86 (88.58)	22 (84.61)	128 (83.12)

n= 218



#### **4.1.4.- Asociación de los SNP rs1800206 y rs4253778 con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en la población total bajo el modelo codominante**

Para conocer si existe una relación entre los SNP con alguna de las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en nuestra población de estudio, se realizó un análisis de regresión lineal con los SNP rs1800206 y rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  ajustando por edad para el modelo codominante.

En la población total, para el SNP rs1800206 del gen PPAR $\alpha$  no se encontró asociación con ninguna de las variables analizadas (Tabla 6a); por otro lado el SNP rs4253778 se asoció con el pliegue tricípital ( $p=0.043$ ), el cual indica que las participantes con el genotipo CC tienen más grasa corporal periférica con respecto a las homocigotas para G; también se encontró asociación con el colesterol total y colesterol LDL ( $p=0.022$  y  $0.030$  respectivamente) donde las participantes homocigotas para G tuvieron concentraciones menores de ambos bioquímicos con respecto a las homocigotas para C. Estas últimas 2 asociaciones se mantuvieron después de ajustar la población por edad (Tabla 6b).

Tabla 6a. Asociación del polimorfismo rs1800206 del gen PPAR $\alpha$  con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años

Variable	CC n=205	CG n=21	B	Intervalo inferior/superior	p	p <i>adjust</i>
Presión sistólica (mm Hg)	106.03 (11.70)	108.20 (13.42)	2.175	-3.257;7.607	0.433	0.482
Presión diastólica (mm Hg)	68.80 (11.14)	71.65 (10.59)	2.852	-2.227;7.931	0.271	0.301
PPM	71.51 (11.63)	67.35 (13.94)	-4.163	-9.591;1.265	0.133	0.146
Peso (kg)	64.31 (14.20)	61.19 (10.17)	-3.122	-9.335;3.091	0.225	0.200
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.40 (5.50)	24.01 (3.81)	-1.384	-3.788;1.020	0.259	0.127
Circunferencia de cintura (cm)	86.06 (13.57)	82.79 (8.79)	-3.276	-9.189;2.637	0.278	0.122
Circunferencia de cadera (cm)	100.97 (10.46)	98.67 (7.29)	-2.295	-6.866;2.275	0.325	0.188
ICC	0.84 (0.06)	0.83 (0.05)	-0.011	-0.041;0.019	0.470	0.306
Pliegue tricípital (mm)	23.61 (5.96)	22.76 (6.25)	-0.856	-3.535;1.823	0.531	0.375
Pliegue abdominal (mm)	26.19 (5.98)	24.75 (5.56)	-1.448	-4.107;1.212	0.286	0.213
Grasa corporal Total (%)	39.90 (8.26)	37.90 (7.33)	-2.506	-6.350;1.338	0.201	0.141
Región troncal (%)	41.12 (9.78)	38.30 (8.28)	-2.815	-7.353;1.723	0.224	0.161
Región androide (%)	45.86 (10.17)	43.11 (8.11)	-2.754	-7.452;1.945	0.251	0.192
Región ginoide (%)	47.82 (6.17)	45.74 (5.35)	-2.081	-4.949;0.787	0.155	0.123
Masa grasa (kg)	25.25 (10.47)	22.22 (7.53)	-3.031	-7.844;1.523	0.217	0.155
Masa magra (kg)	35.75 (4.89)	35.76 (3.50)	0.008	-2.240;2.256	0.994	0.975
MLG (kg)	38.19 (4.96)	38.06 (3.79)	-0.128	-2.416;2.160	0.913	0.877
Glucosa (mg/dL)	87.18 (25.85)	89.94 (28.76)	2.678	-9.183;14.593	0.658	0.775
Triglicéridos (mg/dL)	97.31 (43.64)	89.78 (47.13)	-8.346	-29.114;12.421	0.431	0.325
Colesterol total (mg/dL)	156.70 (38.73)	160.87 (42.51)	9.863	-10.639;30.366	0.346	0.681
Colesterol HDL (mg/dL)	47.89 (12.00)	49.52 (11.64)	1.635	-3.842;7.112	0.558	0.479
Colesterol LDL (mg/dL)	89.34 (37.54)	93.38 (40.06)	4.040	-13.238;21.317	0.647	0.680

**p adjust**= Ajustado por edad

Tabla 6b. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años

Variable	CC n=7	CG n=48	GG n=170	$\beta$	Intervalo inferior/superior	P	p <i>adjust</i>
Presión sistólica (mm Hg)	104.29 (13.92)	107.89 (11.90)	105.79 (11.81)	-0.915	-3.966;2.136	0.557	0.768
Presión diastólica (mm Hg)	62.29 (13.14)	70.34 (11.96)	69.01 (10.74)	0.623	-2.234;3.481	0.669	0.411
PPM	76.14 (11.82)	70.11 (10.35)	70.91 (11.72)	-0.622	-3.564;2.320	0.679	0.546
Peso (kg)	63.43 (11.81)	66.55 (15.88)	63.29 (13.38)	-1.953	-5.492;1.586	0.279	0.454
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.83 (3.87)	26.19 (5.64)	24.99 (5.35)	-0.672	-2.041;0.697	0.336	0.568
Circunferencia de cintura (cm)	85.23 (11.71)	87.78 (13.75)	85.13 (13.15)	-1.582	-4.951;1.788	0.357	0.646
Circunferencia de cadera (cm)	99.15 (6.58)	102.60 (11.36)	100.32 (10.00)	-1.107	-3.715;1.501	0.405	0.668
ICC	0.85 (0.06)	0.85 (0.06)	0.84 (0.06)	-0.007	-0.024;0.010	0.421	0.697
Pliegue tricípital (mm)	<b>25.26 (2.28)</b>	<b>24.92 (5.85)</b>	<b>23.04 (6.07)</b>	<b>-1.563</b>	<b>-3.076;-0.050</b>	<b>0.043</b>	0.078
Pliegue abdominal (mm)	24.53 (3.92)	26.54 (6.10)	25.98 (6.00)	-0.037	-1.557;1.483	0.962	0.797
Grasa corporal Total (%)	40.26 (6.65)	41.18 (7.14)	39.16 (8.50)	-1.438	-3.634;0.759	0.199	0.344
Región troncal (%)	40.89 (9.20)	42.37 (8.34)	40.34 (9.99)	-1.344	-3.928;1.246	0.310	0.515
Región androide (%)	45.21 (9.06)	47.33 (8.46)	45.05 (10.40)	-1.416	-4.095;1.260	0.300	0.485
Región ginoide (%)	49.25 (3.23)	48.78 (5.69)	47.24 (6.31)	-1.325	-2.967;0.316	0.114	0.180
Masa grasa (kg)	24.88 (9.20)	26.85 (10.88)	24.40 (10.14)	-1.577	-4.333;1.179	0.262	0.440
Masa magra (kg)	35.44 (3.81)	36.42 (5.9)	35.59 (4.47)	-0.480	-1.766;0.805	0.464	0.643
MLG (kg)	37.97 (4.30)	38.87 (6.08)	37.99 (4.51)	-0.524	-1.833;0.785	0.432	0.613
Glucosa (mg/dL)	86.09 (22.79)	90.53 (39.33)	86.70 (21.23)	-3.623	-10.229;7.983	0.282	0.706
Triglicéridos (mg/dL)	85.90 (28.45)	98.13 (52.48)	96.75 (41.95)	-0.924	-12.834;10.986	0.879	0.524
Colesterol total (mg/dL)	<b>186.54 (46.06)</b>	<b>161.92 (39.91)</b>	<b>154.49 (37.40)</b>	<b>-13.551</b>	<b>-25.177;-1.926</b>	<b>0.022</b>	<b>0.034</b>
Colesterol HDL (mg/dL)	56.22 (9.52)	46.44 (10.74)	48.11 (12.30)	-0.685	-3.744;2.374	0.661	0.511
Colesterol LDL (mg/dL)	<b>113.13 (54.28)</b>	<b>95.85 (38.66)</b>	<b>87.02 (36.43)</b>	<b>-10.563</b>	<b>-20.117;-1.009</b>	<b>0.030</b>	<b>0.037</b>

p *adjust*= Ajustado por edad

#### **4.1.5.- Asociación de los SNP rs1800206 y rs4253778 con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en los fenotipos bajo el modelo codominante**

Para conocer si existe una relación entre los SNP con alguna de las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal con los fenotipos de composición corporal, se realizó un análisis de regresión lineal con los SNP rs1800206 y rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  ajustando por edad para el modelo codominante.

Para el SNP rs1800206 del gen PPAR $\alpha$  no se encontró asociación con las variables analizadas en el grupo delgado metabólicamente sano, solo hubo una tendencia entre el colesterol HDL y los genotipos con una  $p=0.061$  (Tabla 7a). Para el grupo delgado metabólicamente obeso no se encontraron asociaciones (Tabla 7b), y en el caso del grupo obeso metabólicamente sano no se realizó el análisis debido a que el total de la población se encontraba en un solo genotipo.

El grupo ObRSM se asoció con la circunferencia de cintura ( $p=0.038$ ), grasa corporal total ( $p=0.030$ ), con las regiones troncal, androide y ginoide ( $p= 0.011$ ,  $0.026$  y  $0.047$  respectivamente), con la masa grasa ( $p=0.044$ ), así como con el colesterol total ( $p=0.042$ ) y el colesterol HDL ( $p=0.007$ ). Se encontró también una tendencia con las variables peso, IMC y circunferencia de cadera las cuales una

vez ajustadas disminuyeron su valor de p encontrándose estadísticamente diferentes. De acuerdo a estos resultados el genotipo CC se asoció con una mayor composición corporal en cuanto a cantidad y distribución de grasa pero con valores menores de colesterol total y HDL con respecto a los heterocigotos CG (Tabla 7c).

Tabla 7a. Asociación del polimorfismo rs1800206 del gen PPAR $\alpha$  con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo DeMSa

Variable	CC n=74	CG n=6	B	Intervalo inferior/superior	p	p adjust
Presión sistólica (mm Hg)	102.15 (10.35)	101.60 (5.98)	-0.555	-9.656;8.546	0.905	0.947
Presión diastólica (mm Hg)	64.96 (9.65)	67.20 (10.03)	2.242	-6.145;10.899	0.612	0.566
PPM	71.54 (12.32)	66.20 (18.19)	-5.535	-16.713;6.042	0.358	0.328
Peso (kg)	52.20 (6.49)	52.64 (4.72)	-1.558	-6.814;3.698	0.561	0.573
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21.29 (2.10)	20.48 (2.03)	-0.814	-2.539;0.911	0.355	0.332
Circunferencia de cintura (cm)	76.36 (6.54)	76.83 (6.05)	0.413	-4.877;5.823	0.862	0.775
Circunferencia de cadera (cm)	93.86 (5.45)	92.35 (4.11)	-1.518	-5.933;2.898	0.501	0.507
ICC	0.81 (0.04)	0.83 (0.06)	0.019	-0.020;0.59	0.328	0.263
Pliegue tricípital (mm)	20.02 (4.72)	18.38 (5.07)	-1.637	-5.540;2.266	0.411	0.411
Pliegue abdominal (mm)	23.00 (5.16)	21.43 (4.61)	-1.567	-5.781;2.647	0.466	0.472
Grasa corporal Total (%)	34.14 (6.51)	32.08 (6.99)	-2.067	-7.921;3.786	0.489	0.460
Región troncal (%)	34.02 (7.81)	32.15 (7.10)	-1.875	-8.836;5.086	0.598	0.574
Región androide (%)	38.77 (8.92)	38.42 (7.33)	-0.350	-8.267;7.567	0.931	0.928
Región ginoide (%)	44.44 (5.31)	42.28 (6.67)	-2.163	-6.992;2.665	0.380	0.358
Masa grasa (kg)	17.88 (5.00)	16.04 (4.87)	-1.836	-6.306;2.634	0.421	0.387
Masa magra (kg)	33.60 (3.67)	33.31 (1.53)	-0.289	-3.501;2.924	0.860	0.860
MLG (kg)	35.88 (3.45)	35.50 (1.70)	-0.386	-3.417;2.644	0.803	0.803
Glucosa (mg/dL)	79.08 (13.46)	72.07 (12.87)	-7.005	-18.037;4.026	0.213	0.207
Triglicéridos (mg/dL)	73.08 (21.84)	71.46 (16.29)	-1.616	-19.308;16.076	0.858	0.880
Colesterol total (mg/dL)	153.25 (39.64)	131.66 (32.59)	-21.592	-53.828;10.640	0.189	0.191
Colesterol HDL (mg/dL)	57.93 (7.61)	51.71 (11.26)	-6.212	-12.705;0.280	0.061	0.060
Colesterol LDL (mg/dL)	80.71 (38.07)	65.65 (28.27)	-15.056	-45.880;15.768	0.338	0.336

**p adjust**= Ajustado por edad

Tabla 7b. Asociación del polimorfismo rs1800206 del gen PPAR $\alpha$  con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo DeMOB

Variable	CC n= 43	CG n= 5	B	Intervalo inferior/superior	p	p adjust
Presión sistólica (mm Hg)	101.26 (10.95)	106.80 (18.34)	5.538	-5.167;16.243	0.311	0.332
Presión diastólica (mm Hg)	69.45 (8.66)	71.20 (5.54)	1.748	-5.905;9.400	0.654	0.543
PPM	76.70 (8.67)	73.80 (18.59)	3.038	-6.003;12.079	0.510	0.552
Peso (kg)	159.54 (6.50)	163.53 (4.48)	2.511	-3.445;8.468	0.409	0.310
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22.37 (1.93)	22.21 (2.34)	-0.164	-1.957;1.628	0.857	0.950
Circunferencia de cintura (cm)	79.56 (7.22)	79.30 (7.01)	-0.266	-6.796;6.264	0.936	0.867
Circunferencia de cadera (cm)	95.41 (4.39)	97.45 (7.85)	2.040	-2.311;6.390	0.358	0.239
ICC	0.83 (0.06)	0.81 (0.01)	-0.020	-0.075;0.035	0.469	0.558
Pliegue tricípital (mm)	21.79 (4.46)	22.21 (5.64)	0.420	-3.735;4.575	0.843	0.598
Pliegue abdominal (mm)	25.04 (5.40)	22.79 (5.24)	-2.245	-7.135;2.645	0.368	0.438
Grasa corporal Total (%)	36.39 (5.06)	34.50 (6.71)	-1.898	-6.642;2.846	0.433	0.526
Región troncal (%)	37.26 (6.45)	34.54 (8.12)	-2.722	-8.726;3.283	0.374	0.434
Región androide (%)	42.57 (7.50)	37.74 (8.02)	-4.839	-11.689;2.012	0.166	0.199
Región ginoide (%)	45.61 (3.72)	44.94 (5.60)	-0.679	-4.240;2.882	0.709	0.777
Masa grasa (kg)	19.71 (4.04)	19.74 (5.78)	0.030	-3.803;3.863	0.988	0.814
Masa magra (kg)	34.22 (4.05)	36.61 (3.80)	2.388	-1.274;6.050	0.201	0.181
MLG (kg)	36.44 (4.15)	39.05 (4.07)	2.610	-1.153;6.372	0.174	0.156
Glucosa (mg/dL)	90.24 (37.83)	88.83 (26.95)	-1.419	-34.974;32.135	0.934	0.904
Triglicéridos (mg/dL)	94.57 (36.18)	75.04 (30.45)	-19.532	-51.914;12.850	0.237	0.280
309 Colesterol total (mg/dL)	158.82 (37.52)	165.49 (52.71)	6.674	-28.754;42.102	0.712	0.615
Colesterol HDL (mg/dL)	43.28 (9.16)	47.58 (1.87)	4.306	-3.646;12.258	0.289	0.211
Colesterol LDL (mg/dL)	96.62 (33.72)	102.89 (47.97)	6.274	-25.631;38.179	0.700	0.645

**p adjust**= Ajustado por edad

Tabla 7c. Asociación del polimorfismo rs1800206 del gen PPAR $\alpha$  con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo ObRSM

Variable	CC n=69	CG n=8	B	Intervalo inferior/superior	P	p adjust
Presión sistólica (mm Hg)	112.55 (10.96)	116.50 (10.73)	3.948	-3.966;11.862	0.328	0.450
Presión diastólica (mm Hg)	73.42 (12.41)	78.13 (10.64)	4.707	-4.159;13.574	0.298	0.414
PPM	72.05 (11.43)	65.25 (9.88)	-6.795	-14.970;1.379	0.103	0.171
Peso (kg)	78.12 (12.55)	70.14 (7.16)	-7.981	-16.758;0.796	0.075	0.064
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<b>31.05 (4.65)</b>	<b>27.85 (1.63)</b>	<b>-3.199</b>	<b>-6.148;0.021</b>	0.052	<b>0.032</b>
Circunferencia de cintura (cm)	<b>99.23 (11.77)</b>	<b>90.52 (6.29)</b>	<b>-8.708</b>	<b>-16.924;0.492</b>	<b>0.038</b>	<b>0.019</b>
Circunferencia de cadera (cm)	<b>110.97 (9.35)</b>	<b>104.71 (4.02)</b>	<b>-6.253</b>	<b>-12.751;0.246</b>	0.059	<b>0.048</b>
ICC	0.89 (0.06)	0.86 (0.06)	-0.029	-0.078;0.020	0.249	0.146
Pliegue tricpital (mm)	27.97 (4.96)	25.96 (4.71)	-2.004	-5.573;1.565	0.271	0.210
Pliegue abdominal (mm)	29.75 (4.65)	28.98 (3.71)	-0.775	-4.082;2.532	0.646	0.609
Grasa corporal Total (%)	<b>47.55 (4.95)</b>	<b>43.40 (4.10)</b>	<b>-4.157</b>	<b>-7.916;-0.398</b>	<b>0.030</b>	<b>0.034</b>
Región troncal (%)	<b>50.31 (4.92)</b>	<b>45.47 (4.33)</b>	<b>-4.848</b>	<b>-8.599;-1.096</b>	<b>0.011</b>	<b>0.013</b>
Región androide (%)	<b>54.69 (5.22)</b>	<b>50.21 (4.05)</b>	<b>-4.478</b>	<b>-8.425;-0.531</b>	<b>0.026</b>	<b>0.030</b>
Región ginoide (%)	<b>52.57 (5.14)</b>	<b>48.68 (2.82)</b>	<b>-3.889</b>	<b>-7.726;-0.051</b>	<b>0.047</b>	0.055
Masa grasa (kg)	<b>35.84 (8.75)</b>	<b>29.10 (5.19)</b>	<b>-6.735</b>	<b>-13.276;-0.194</b>	<b>0.044</b>	<b>0.045</b>
Masa magra (kg)	38.73 (5.11)	37.64 (3.50)	-1.090	-4.931;2.751	0.578	0.537
MLG (kg)	41.43 (5.11)	40.12 (3.60)	-1.312	-5.158;2.535	0.504	0.462
Glucosa (mg/dL)	95.10 (26.52)	107.78 (30.73)	12.688	-6.792;32.168	0.202	0.332
Triglicéridos (mg/dL)	128.59 (49.83)	115.77 (63.33)	-12.827	-49.848;24.194	0.497	0.425
Colesterol total (mg/dL)	<b>156.96 (35.39)</b>	<b>183.53 (33.23)</b>	<b>26.568</b>	<b>1.007;52.129</b>	<b>0.042</b>	<b>0.047</b>
Colesterol HDL (mg/dL)	<b>38.49 (8.91)</b>	<b>48.30 (16.15)</b>	<b>9.809</b>	<b>2.716;16.903</b>	<b>0.007</b>	<b>0.006</b>
Colesterol LDL (mg/dL)	92.74 (35.98)	112.06 (34.84)	19.324	-6.596;45.244	0.144	0.154

p adjust= Ajustado por edad



Por otro lado, el SNP rs4253778 se asoció con la glucosa ( $p=0.044$ ), con el pliegue trictpital así como con la región ginoide una vez ajustadas ( $p=0.014$  y  $0.033$  respectivamente) y se encontró tendencia con la masa libre de grasa en el grupo DeMSa (Tabla 8a); para el grupo DeMOb (Tabla 8b) sólo se encontró asociación con el pliegue trictpital ( $p=0.024$ ) y con la grasa corporal una vez ajustada ( $p=0.024$ ), también se encontró tendencia con las pulsaciones por minuto ( $p_{adjust}=0.055$ ).

En el grupo obeso metabólicamente sano solo hubo participantes en los genotipos CG y GG encontrando asociación con el colesterol HDL y LDL ( $p=0.049$  y  $0.042$ , respectivamente), una vez ajustadas las variables se encontró asociación con la presión sistólica, la masa magra y los triglicéridos, también se encontró una tendencia con el pliegue abdominal, con la región troncal y con el colesterol total. Estos resultados muestran que el SNP se asocia con una mayor cantidad de grasa, así como una distribución a la obesidad abdominal y un perfil lipídico alterado (Tabla 8c).

El grupo obeso con riesgo a síndrome metabólico se asoció únicamente con el colesterol total y HDL ( $p=0.029$  y  $0.000$  respectivamente) siendo el genotipo GG el que presenta las concentraciones más bajas en ambos bioquímicos (Tabla 8d).

Tabla 8a. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo DeMSa

Variable	CC n=3	CG n=14	GG n=63	B	Intervalo inferior/superior	p	p adjust
Presión sistólica (mm Hg)	104.67 (6.65)	100.23 (5.76)	102.40 (10.96)	0.457	-3.930;4.827	0.838	0.934
Presión diastólica (mm Hg)	70.67 (6.11)	63.15 (6.56)	65.25 (10.26)	-0.395	-4.559;3.769	0.852	0.746
PPM	81.33 (16.77)	68.08 (11.04)	71.35 (12.77)	-1.012	-6.502;4.478	0.718	0.801
Peso (kg)	53.96 (5.01)	52.64 (5.19)	54.41 (6.68)	0.996	-1.707;3.695	0.469	0.659
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	21.81 (1.48)	21.34 (1.87)	21.18 (2.18)	-0.240	-1.130;0.650	0.598	0.269
Circunferencia de cintura (cm)	78.00 (6.55)	76.51 (6.24)	76.29 (6.60)	-0.537	-3.286;2.211	0.701	0.327
Circunferencia de cadera (cm)	93.25 (3.07)	93.33 (5.08)	93.86 (5.54)	0.420	-1.854;2.695	0.717	0.961
ICC	0.83 (0.05)	0.82 (0.05)	0.81 (0.04)	-0.010	-0.030;0.010	0.339	0.156
Pliegue tricípital (mm)	<b>24.44 (0.94)</b>	<b>20.86 (4.24)</b>	<b>19.47 (4.84)</b>	<b>-1.936</b>	<b>-3.906;0.033</b>	0.054	<b>0.014</b>
Pliegue abdominal (mm)	24.46 (2.56)	21.68 (5.03)	23.07 (5.22)	0.346	-1.826;2.518	0.755	0.811
Grasa corporal Total (%)	36.63 (4.68)	35.16 (4.99)	33.62 (6.88)	-1.522	-4.324;1.280	0.287	0.127
Región troncal (%)	35.45 (6.98)	34.77 (6.03)	33.63 (8.17)	-1.024	-4.370;2.321	0.548	0.314
Región androide (%)	41.50 (8.26)	40.16 (6.66)	38.29 (9.26)	-1.730	-5.516;2.057	0.371	0.220
Región ginoide (%)	<b>47.73 (1.97)</b>	<b>45.81 (4.27)</b>	<b>43.79 (5.63)</b>	<b>-1.994</b>	<b>-4.284;0.295</b>	0.088	<b>0.033</b>
Masa grasa (kg)	18.77 (3.87)	17.73 (3.55)	17.71 (5.33)	-0.283	-2.441;1.874	0.797	0.504
Masa magra (kg)	32.28 (1.08)	32.27 (3.44)	33.93 (3.62)	1.228	-0.292;2.748	0.113	0.124
MLG (kg)	34.24 (1.24)	34.54 (3.35)	36.22 (3.37)	1.295	-0.134;2.723	0.076	0.081
Glucosa (mg/dL)	<b>70.07 (14.59)</b>	<b>73.58 (13.49)</b>	<b>80.06 (13.22)</b>	<b>5.735</b>	<b>0.149;11.321</b>	<b>0.044</b>	<b>0.034</b>
Triglicéridos (mg/dL)	79.52 (17.29)	66.84 (24.06)	74.00 (20.99)	2.200	-6.884;11.284	0.635	0.769
Colesterol total (mg/dL)	154.87 (40.40)	148.79 (38.72)	152.11 (40.10)	0.969	-15.777;17.716	0.910	0.932
Colesterol HDL (mg/dL)	59.27 (4.31)	53.44 (8.15)	58.27 (7.93)	2.167	-1.210;5.444	0.208	0.273
Colesterol LDL (mg/dL)	79.69 (38.49)	81.98 (34.76)	79.04 (38.58)	-1.638	-17.570;14.295	0.840	0.863

p adjust= Ajustado por edad

Tabla 8b. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo DeMOB

Variable	CG n=10	GG n=38	B	Intervalo inferior/superior	p	p adjust
Presión sistólica (mm Hg)	104.70 (13.81)	101.08 (11.28)	-3.619	-11.706;4.468	0.380	0.309
Presión diastólica (mm Hg)	73.10 (6.60)	68.70 (8.61)	-4.397	-10.036;1.242	0.126	0.209
PPM	75.60 (13.31)	69.86 (8.58)	-5.735	-12.378;0.908	0.091	0.055
Peso (kg)	59.78 (6.49)	56.60 (6.48)	-3.173	-7.595;1.249	0.160	0.263
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	22.73 (1.92)	22.26 (1.97)	-0.471	-1.813;0.872	0.492	0.874
Circunferencia de cintura (cm)	81.57 (7.57)	79.00 (7.01)	-2.566	-7.424;2.292	0.301	0.578
Circunferencia de cadera (cm)	96.56 (5.62)	95.37 (4.59)	-1.190	-4.474;2.094	0.478	0.752
ICC	0.84 (0.07)	0.82 (0.05)	-0.018	-0.059;0.023	0.393	0.620
Pliegue tricipital (mm)	<b>24.54 (5.84)</b>	<b>21.13 (3.21)</b>	<b>-3.419</b>	<b>-6.392;-0.446</b>	<b>0.024</b>	0.063
Pliegue abdominal (mm)	26.91 (6.11)	24.25 (5.11)	-2.656	-6.288;0.976	0.152	0.263
Grasa corporal Total (%)	<b>37.31 (5.38)</b>	<b>35.93 (5.19)</b>	<b>-1.380</b>	<b>-5.100;2.341</b>	0.467	<b>0.024</b>
Región troncal (%)	37.94 (6.78)	36.74 (6.62)	-1.202	-5.934;3.530	0.618	0.861
Región androide (%)	43.20 (7.67)	41.79 (7.68)	-1.405	-6.867;4.056	0.614	0.869
Región ginoide (%)	46.02 (4.38)	45.43 (3.81)	-0.588	-3.378;2.202	0.680	0.864
Masa grasa (kg)	21.07 (4.60)	19.39 (4.06)	-1.682	-4.647;1.282	0.266	0.529
Masa magra (kg)	34.87 (2.80)	34.38 (4.33)	-0.484	-3.400;2.432	0.745	0.836
MLG (kg)	37.19 (3.10)	36.61 (4.42)	-0.583	-3.585;2.418	0.703	0.788
Glucosa (mg/dL)	104.42 (74.49)	86.36 (16.83)	-18.095	-42.812;6.621	0.151	0.291
Triglicéridos (mg/dL)	85.38 (24.49)	94.42 (38.32)	9.036	-15.54;33.613	0.471	0.273
Colesterol total (mg/dL)	161.33 (47.38)	159.03 (36.83)	-2.292	-28.971;24.386	0.866	0.912
Colesterol HDL (mg/dL)	40.83 (7.05)	44.49 (9.10)	3.661	-2.300;9.623	0.229	0.105
Colesterol LDL (mg/dL)	103.42 (41.36)	95.66 (33.39)	-7.761	-31.696;16.174	0.525	0.628

p *adjust*= Ajustado por edad

Tabla 8c. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo ObMSa

Variable	CG n=2	GG n=10	B	Intervalo inferior/superior	p	p adjust
Presión sistólica (mm Hg)	<b>107.00 (18.38)</b>	<b>111.20 (8.96)</b>	<b>7.032</b>	<b>-0.220;16.285</b>	0.056	<b>0.049</b>
Presión diastólica (mm Hg)	71.50 (21.92)	67.40 (7.24)	4.986	-3.510;13.477	0.250	0.382
PPM	71.50 (14.84)	66.70 (7.91)	-1.500	-8.595;5.595	0.679	0.861
Peso (kg)	71.93 (11.43)	74.18 (10.11)	2.171	-5.902;10.245	0.598	0.241
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	28.42 (2.11)	29.30 (3.70)	1.077	-1.741;3.896	0.454	0.236
Circunferencia de cintura (cm)	91.57 (8.52)	95.27 (7.66)	3.443	-2.662;9.548	0.269	0.194
Circunferencia de cadera (cm)	105.15 (3.60)	108.96 (7.00)	2.848	-2.471;8.168	0.294	0.131
ICC	0.87 (0.05)	0.87 (0.03)	0.009	-0.017;0.035	0.494	0.641
Pliegue tricipital (mm)	31.51 (2.94)	27.57 (5.78)	-2.030	-6.480;2.421	0.371	0.835
Pliegue abdominal (mm)	25.93 (12.91)	29.24 (6.61)	2.043	-3.876;7.962	0.499	0.062
Grasa corporal Total (%)	41.00 (1.55)	45.22 (8.04)	0.940	-5.148;7.028	0.762	0.112
Región troncal (%)	42.75 (0.49)	47.03 (8.71)	0.746	-5.833;7.325	0.824	0.099
Región androide (%)	47.70 (3.67)	51.07 (8.68)	0.648	-5.913;7.209	0.846	0.146
Región ginoide (%)	45.55 (7.14)	49.96 (7.52)	0.646	-5.444;6.736	0.835	0.147
Masa grasa (kg)	<b>28.07 (3.52)</b>	<b>32.86 (10.43)</b>	<b>2.086</b>	<b>-5.715;9.888</b>	0.600	<b>0.031</b>
Masa magra (kg)	40.61 (7.58)	38.55 (3.73)	0.248	-3.349;3.844	0.893	0.969
MLG (kg)	43.11 (7.96)	41.23 (3.81)	0.213	-3.465;3.890	0.910	0.958
Glucosa (mg/dL)	77.82 (25.34)	84.12 (14.91)	0.965	-12.013;13.943	0.884	0.550
Triglicéridos (mg/dL)	<b>66.74 (1.86)</b>	<b>85.56 (24.84)</b>	<b>17.545</b>	<b>-1.017;36.107</b>	0.064	<b>0.001</b>
Colesterol total (mg/dL)	143.24 (16.27)	154.92 (40.54)	-27.073	-61.302;7.156	0.121	0.069
Colesterol HDL (mg/dL)	<b>54.63 (1.69)</b>	<b>57.25 (3.92)</b>	<b>2.976</b>	<b>0.012;5.940</b>	<b>0.049</b>	0.078
Colesterol LDL (mg/dL)	<b>75.26 (7.60)</b>	<b>80.55 (37.65)</b>	<b>-33.558</b>	<b>-65.955;-1.161</b>	<b>0.042</b>	<b>0.015</b>

p *adjust*= Ajustado por edad

Tabla 8d. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo ObRSM

Variable	CC n=2	CG n=22	GG n=53	B	Intervalo inferior/superior	P	p adjust
Presión sistólica (mm Hg)	115.50 (23.33)	114.00 (10.64)	112.43 (10.83)	-1.510	-6.145;3.125	0.523	0.716
Presión diastólica (mm Hg)	66.00 (12.72)	73.41 (14.36)	74.45 (11.39)	2.236	-2.951;7.422	0.398	0.232
PPM	78.00 (1.41)	68.41 (7.34)	72.32 (12.82)	1.490	-3.364;6.343	0.547	0.833
Peso (kg)	74.85 (14.67)	78.56 (14.88)	76.86 (11.26)	-0.257	-5.462;4.948	0.923	0.971
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	28.96 (4.20)	30.82 (4.91)	30.81 (4.42)	0.400	-1.515;2.315	0.682	0.555
Circunferencia de cintura (cm)	96.95 (16.40)	98.00 (12.84)	98.73 (11.07)	1.172	-3.740;6.083	0.640	0.469
Circunferencia de cadera (cm)	105.00 (6.57)	111.07 (10.47)	110.22 (8.67)	0.282	-3.590;4.153	0.887	0.827
ICC	0.92 (0.09)	0.88 (0.06)	0.89 (0.06)	0.009	-0.020;0.038	0.532	0.339
Pliegue tricipital (mm)	24.03 (1.17)	27.43 (5.30)	28.19 (4.73)	1.422	-0.648;3.493	0.178	0.124
Pliegue abdominal (mm)	27.23 (3.81)	29.84 (3.89)	29.83 (4.72)	0.619	-1.305;2.543	0.528	0.487
Grasa corporal Total (%)	42.90 (9.61)	46.71 (4.71)	47.43 (5.02)	1.148	-1.027;3.323	0.301	0.345
Región troncal (%)	45.35 (11.95)	49.03 (4.15)	50.25 (5.16)	1.478	-0.707;3.663	0.185	0.218
Región androide (%)	47.45 (13.36)	53.50 (4.56)	54.70 (5.11)	1.794	-0.473;4.060	0.121	0.145
Región ginoide (%)	50.35 (5.44)	52.06 (5.25)	52.22 (5.11)	0.276	-1.949;2.051	0.808	0.919
Masa grasa (kg)	31.10 (13.02)	35.44 (10.03)	35.29 (8.03)	0.730	-3.065;4.524	0.706	0.728
Masa magra (kg)	39.77 (1.50)	39.84 (6.15)	38.24 (4.37)	-1.029	-3.188;1.131	0.351	0.400
MLG (kg)	42.80 (1.32)	42.47 (6.24)	40.94 (4.31)	-1.019	-3.184;1.146	0.356	0.411
Glucosa (mg/dL)	113.92 (13.19)	96.42 (23.69)	95.78 (28.70)	-3.353	-14.884;8.179	0.569	0.816
Triglicéridos (mg/dL)	113.11 (38.37)	126.68 (62.21)	128.04 (47.00)	3.269	-18.300;24.839	0.766	0.668
Colesterol total (mg/dL)	<b>178.06 (6.13)</b>	<b>172.24 (37.48)</b>	<b>153.83 (34.93)</b>	<b>-16.441</b>	<b>-31.244;1.638</b>	<b>0.029</b>	<b>0.034</b>
Colesterol HDL (mg/dL)	<b>62.82 (8.51)</b>	<b>43.81 (11.59)</b>	<b>36.85 (7.79)</b>	<b>-8.843</b>	<b>-12.679;-5.006</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
Colesterol LDL (mg/dL)	92.61 (22.32)	103.10 (39.98)	91.36 (34.80)	-8.252	-23.414;6.909	0.286	0.307

p adjust= Ajustado por edad

#### **4.1.6.- Asociación de los SNP rs1800206 y rs4253778 con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal bajo los modelos dominante y recesivo**

Posterior al análisis con el modelo codominante, se realizó el análisis con los modelos recesivo y dominante solamente con el rs4253778 ya que en el rs1800206 no se presentaron participantes homocigotos para G. En el caso de los fenotipos solo se utilizaron los grupos DeMSa y ObRSM, ya que en los otros 2 grupos no se encontró participantes en los 3 genotipos. Para el modelo recesivo se agruparon los genotipos CC y CG mientras que para el modelo dominante se agrupan los genotipos CG y GG.

#### **4.1.6.1.- Asociación de los SNP rs1800206 y rs4253778 con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal bajo el modelo recesivo**

En el modelo recesivo se encontró asociación solamente con el pliegue tricípital ( $p=0.037$ ) así como tendencia con el colesterol total y el colesterol LDL en la población total (Tabla 9). El grupo DeMSa se asoció con la glucosa ( $p=0.047$ ), una vez realizado el ajuste se asoció con el pliegue tricípital ( $p=0.027$ ) y con la región ginoide ( $p=0.034$ ), también se encontró una tendencia con la masa magra, masa libre de grasa y con el colesterol HDL (Tabla 10a). En el grupo ObRSM (Tabla 10b) solo se encontró asociación con el colesterol total ( $p=0.027$ ) y con el colesterol HDL ( $p=0.000$ )

Tabla 9. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  con variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años bajo el modelo recesivo

Variable	CC+CG n=55	GG n=170	B	Intervalo inferior/superior	p	p adjust
Presión sistólica (mm Hg)	107.43 (12.10)	105.79 (11.81)	-1.635	-5.275;2.006	0.379	0.568
Presión diastólica (mm Hg)	69.30 (12.29)	69.01 (10.74)	-0.284	-3.698;3.130	0.870	0.822
PPM	70.89 (10.63)	70.91 (11.72)	0.019	-3.496;3.533	0.992	0.850
Peso (kg)	66.15 (15.37)	63.29 (13.38)	-2.863	-7.071;1.345	0.182	0.320
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	26.02 (5.44)	29.99 (5.35)	-1.024	-2.652;0.604	0.218	0.400
Circunferencia de cintura (cm)	87.46 (13.43)	85.13 (13.15)	-2.324	-6.332;1.685	0.256	0.505
Circunferencia de cadera (cm)	102.16 (10.89)	100.32 (10.00)	-1.843	-4.944;1.258	0.244	0.445
ICC	0.85 (0.06)	0.84 (0.06)	-0.008	-0.028;0.012	0.419	0.727
Pliegue tricípital (mm)	<b>24.96 (5.51)</b>	<b>23.04 (6.07)</b>	<b>-1.920</b>	<b>-3.722;-0.119</b>	<b>0.037</b>	0.072
Pliegue abdominal (mm)	26.28 (5.87)	25.97 (6.00)	-0.310	-2.120;1.500	0.737	0.983
Grasa corporal Total (%)	41.07 (7.02)	39.17 (8.50)	-1.900	-4.491;0.691	0.151	0.268
Región troncal (%)	42.19 (8.36)	40.34 (10.00)	-1.849	-4.901;1.202	0.235	0.406
Región androide (%)	47.08 (8.47)	45.05 (10.40)	-2.027	-5.186;1.133	0.209	0.354
Región ginoide (%)	48.83 (5.43)	47.24 (6.31)	-1.592	-3.529;0.345	0.107	0.174
Masa grasa (kg)	26.61 (10.62)	24.11 (10.14)	-2.206	-5.456;1.045	0.183	0.322
Masa magra (kg)	36.31 (5.66)	35.59 (4.47)	-0.721	-2.238;0.795	0.351	0.508
MLG (kg)	38.76 (5.86)	37.99 (4.51)	-0.765	-2.309;0.779	0.332	0.489
Glucosa (mg/dL)	89.95 (37.43)	86.70 (21.23)	-3.257	-11.251;4.738	0.425	0.578
Triglicéridos (mg/dL)	96.57 (50.04)	96.75 (41.95)	0.178	-13.218;13.574	0.979	0.668
Colesterol total (mg/dL)	165.05 (41.12)	154.49 (37.40)	-10.567	-22.219;1.086	0.076	0.093
Colesterol HDL (mg/dL)	47.69 (11.01)	48.11 (12.30)	0.422	-3.223;4.067	0.820	0.992
Colesterol LDL (mg/dL)	98.04 (40.77)	87.02 (36.43)	-11.024	-22.432;0.384	0.058	0.071

p *adjust*= Ajustado por edad



Tabla 10a. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo DeMSa bajo el modelo recesivo

Variable	CC+CG n= 17	GG n= 63	B	Intervalo inferior/superior	p	p adjust
Presión sistólica (mm Hg)	101.06 (5.97)	102.40 (10.96)	1.337	-4.189;6.864	0.635	0.751
Presión diastólica (mm Hg)	64.56 (6.97)	65.25 (10.26)	0.687	-4.583;5.958	0.798	0.933
PPM	70.56 (12.79)	71.35 (12.77)	0.787	-6.167;7.742	0.824	0.706
Peso (kg)	52.87 (5.03)	54.41 (6.68)	1.536	-1.839;4.910	0.372	0.603
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	21.42 (1.78)	21.18 (2.18)	-0.247	-1.362;0.869	0.665	0.248
Circunferencia de cintura (cm)	76.77 (6.11)	76.29 (6.60)	-0.484	-3.927;2.960	0.783	0.306
Circunferencia de cadera (cm)	93.32 (4.71)	93.86 (5.54)	0.546	-2.302;3.395	0.707	0.967
ICC	0.82 (0.05)	0.81 (0.04)	-0.011	-0.036;0.015	0.413	0.163
Pliegue tricípital (mm)	<b>21.49 (4.09)</b>	<b>19.47 (4.84)</b>	<b>-2.020</b>	<b>-4.504;0.465</b>	0.111	<b>0.027</b>
Pliegue abdominal (mm)	22.17 (4.75)	23.07 (5.22)	0.897	-1.818;3.612	0.517	0.578
Grasa corporal Total (%)	35.43 (4.81)	33.62 (6.88)	-1.815	-5.367;1.736	0.316	0.116
Región troncal (%)	34.90 (5.97)	33.63 (8.17)	-1.273	-5.510;2.964	0.556	0.270
Región androide (%)	40.41 (6.70)	38.29 (9.26)	-2.118	-6.915;2.679	0.387	0.200
Región ginoide (%)	<b>46.17 (3.96)</b>	<b>43.79 (5.63)</b>	<b>-2.380</b>	<b>-5.285;0.526</b>	0.108	<b>0.034</b>
Masa grasa (kg)	17.92 (3.50)	17.71 (5.33)	-0.213	-2.947;2.520	0.878	0.505
Masa magra (kg)	32.27 (3.10)	33.93 (3.62)	1.660	-0.260;3.580	0.090	0.101
MLG (kg)	34.51 (3.03)	36.22 (3.37)	1.715	-0.090;3.520	0.063	0.068
Glucosa (mg/dL)	<b>72.96 (13.28)</b>	<b>80.06 (13.22)</b>	<b>7.096</b>	<b>-0.095;14.096</b>	<b>0.047</b>	<b>0.033</b>
Triglicéridos (mg/dL)	69.08 (23.08)	74.00 (20.99)	4.922	-6.421;16.264	0.395	0.535
Colesterol total (mg/dL)	149.87 (37.79)	152.11 (40.10)	2.245	-18.724;23.215	0.834	0.862
Colesterol HDL (mg/dL)	54.46 (7.84)	58.27 (7.23)	3.084	-0.385;7.993	0.075	0.116
Colesterol LDL (mg/dL)	81.58 (34.17)	79.04 (38.58)	-2.543	-22.495;17.409	0.803	0.832

p *adjust*= Ajustado por edad

Tabla 10b. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo ObRSM bajo el modelo recesivo

Variable	CC+CG n= 24	GG n= 53	B	Intervalo inferior/superior	p	p adjust
Presión sistólica (mm Hg)	114.08 (11.30)	112.45 (10.83)	-1.632	-6.890;3.625	0.543	0.689
Presión diastólica (mm Hg)	72.63 (14.00)	74.53 (11.45)	1.904	-3.989;7.798	0.527	0.369
PPM	69.46 (7.82)	72.20 (12.76)	-2.742	-2.742;8.225	0.327	0.475
Peso (kg)	77.73 (14.93)	77.10 (11.08)	-0.627	-6.3325;5.271	0.835	0.871
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	30.51 (4.85)	30.81 (4.42)	0.301	-1.870;2.473	0.786	0.682
Circunferencia de cintura (cm)	97.40 (12.88)	98.73 (11.07)	1.339	-4.229;6.908	0.637	0.499
Circunferencia de cadera (cm)	110.50 (10.25)	110.22 (8.67)	-0.285	-4.674;4.104	0.899	0.945
ICC	0.88 (0.06)	0.89 (0.06)	0.015	-0.017;0.048	0.353	0.227
Pliegue tricipital (mm)	26.81 (5.35)	28.19 (4.73)	1.374	-0.981;3.729	0.253	0.197
Pliegue abdominal (mm)	29.33 (4.23)	29.83 (4.72)	0.498	-1.686;2.681	0.655	0.620
Grasa corporal Total (%)	46.49 (5.03)	47.43 (5.02)	0.942	-1.557;3.442	0.460	0.506
Región troncal (%)	48.91 (4.78)	50.25 (5.16)	1.343	-1.171;3.856	0.295	0.332
Región androide (%)	53.25 (5.56)	54.70 (5.11)	1.450	-1.167;4.067	0.278	0.313
Región ginoide (%)	52.10 (5.14)	52.22 (5.11)	0.118	-2.430;2.667	0.927	0.983
Masa grasa (kg)	34.88 (10.14)	35.29 (8.03)	0.418	-3.930;4.765	0.851	0.870
Masa magra (kg)	39.44 (6.08)	38.24 (4.37)	-1.196	-3.668;1.276	0.343	0.381
MLG (kg)	42.08 (6.23)	40.94 (4.31)	-1.137	-3.167;1.342	0.369	0.412
Glucosa (mg/dL)	97.94 (23.31)	95.78 (28.70)	-2.163	-15.306;10.980	0.747	0.939
Triglicéridos (mg/dL)	125.55 (60.11)	128.04 (47.00)	2.486	-21.968;26.941	0.842	0.764
Colesterol total (mg/dL)	<b>172.73 (35.85)</b>	<b>153.83 (34.93)</b>	<b>-18.900</b>	<b>-35.663;-2.138</b>	<b>0.027</b>	<b>0.031</b>
Colesterol HDL (mg/dL)	<b>45.39 (12.44)</b>	<b>36.85 (7.791)</b>	<b>-8.538</b>	<b>-13.042;-4.034</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
Colesterol LDL (mg/dL)	102.22 (38.60)	91.36 (34.80)	-10.860	-27.999;6.280	0.214	0.228

p *adjust*= Ajustado por edad

#### **4.1.6.2.- Asociación de los SNP rs1800206 y rs4253778 con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal bajo el modelo dominante**

En el modelo dominante se encontró asociación con el colesterol total ( $p=0.038$ ), después del ajuste se asoció con el colesterol HDL ( $p=0.049$ ) y se encontró tendencia con la presión diastólica y con el colesterol LDL (Tabla 11). En el grupo DeMSa solo se encontró una tendencia con el pliegue tricípital (Tabla 12a); mientras que el grupo ObRSM se asoció con el colesterol HDL y se encontró tendencia con la región ginoide (Tabla 12b). Estas asociaciones indican que el alelo G se asocia con menores concentraciones de HDL.

Tabla 11. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años bajo el modelo dominante

Variable	CC n=7	CG+GG n=218	B	Intervalo inferior/superior	p	p adjust
Presión sistólica (mm Hg)	104.29 (13.92)	106.26 (11.83)	1.976	-6.943;10.896	0.664	0.592
Presión diastólica (mm Hg)	62.29 (13.14)	69.31 (11.01)	7.024	-1.278;15.326	0.097	0.063
PPM	76.14 (11.82)	70.73 (11.41)	-5.416	-13.980;3.149	0.215	0.192
Peso (kg)	159.54 (3.84)	159.21 (5.77)	0.575	-9.876;11.027	0.914	0.804
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	24.83 (3.87)	25.26 (5.42)	0.433	-3.607;4.473	0.834	0.691
Circunferencia de cintura (cm)	85.23 (11.71)	85.72 (13.30)	0.491	-9.447;10.429	0.923	0.769
Circunferencia de cadera (cm)	99.15 (6.58)	100.82 (10.34)	1.670	-6.016;9.357	0.670	0.535
ICC	0.85 (0.06)	0.84 (0.06)	-0.010	-0.060;0.040	0.701	0.776
Pliegue tricipital (mm)	25.26 (2.28)	23.46 (6.06)	-1.805	-6.295;2.684	0.431	0.460
Pliegue abdominal (mm)	24.53 (3.92)	26.10 (6.01)	1.572	-2.899;6.043	0.491	0.419
Grasa corporal Total (%)	40.26 (6.65)	39.61 (8.25)	-0.655	-7.296;5.987	0.847	0.977
Región troncal (%)	40.89 (9.20)	40.79 (9.67)	-0.102	-7.914;7.711	0.980	0.876
Región androide (%)	45.21 (9.06)	45.55 (10.03)	0.340	-7.751;8.431	0.934	0.795
Región ginoide (%)	49.25 (3.23)	47.58 (6.20)	-1.667	-6.635;3.301	0.511	0.572
Masa grasa (kg)	24.88 (9.20)	24.94 (10.33)	0.060	-8.268;8.389	0.989	0.842
Masa magra (kg)	35.44 (3.81)	35.77 (4.81)	0.328	-3.549;4.205	0.868	0.769
MLG (kg)	37.97 (4.30)	38.19 (4.89)	0.217	-3.731;4.166	0.914	0.811
Glucosa (mg/dL)	86.09 (22.29)	87.55 (26.27)	1.457	-18.159;21.074	0.884	0.797
Triglicéridos (mg/dL)	85.90 (28.45)	97.06 (44.41)	11.155	-21.861;44.172	0.508	0.415
Colesterol total (mg/dL)	<b>186.54 (46.06)</b>	<b>156.16 (38.01)</b>	<b>-30.375</b>	<b>-59.049;-1.701</b>	<b>0.038</b>	<b>0.040</b>
Colesterol HDL (mg/dL)	<b>56.22 (9.52)</b>	<b>47.74 (11.96)</b>	<b>-8.487</b>	<b>-17.410;0.437</b>	0.062	<b>0.049</b>
Colesterol LDL (mg/dL)	113.13 (54.28)	89.01 (37.03)	-24.120	-52.313;4.074	0.094	0.097

p *adjust*= Ajustado por edad

Tabla 12a. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo DeMSa bajo el modelo dominante

Variable	CC n= 3	CG+GG n= 77	B	Intervalo inferior/superior	p	p adjust
Presión sistólica (mm Hg)	104.67 (6.65)	102.01 (0.23)	-2.653	-14.226;8.920	0.653	0.658
Presión diastólica (mm Hg)	70.67 (6.11)	64.88 (9.70)	-5.790	-16.754;5.174	0.301	0.301
PPM	81.33 (16.77)	70.77 (12.47)	-10.566	-24.937;3.805	0.150	0.143
Peso (kg)	157.23 (4.33)	159.63 (5.66)	0.125	-7.177;7.427	0.973	0.939
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	21.81 (1.48)	21.21 (2.12)	-0.599	-3.000;1.801	0.625	0.620
Circunferencia de cintura (cm)	78.00 (6.55)	76.33 (6.50)	-1.667	-9.076;5.743	0.659	0.657
Circunferencia de cadera (cm)	93.25 (3.07)	93.77 (5.43)	0.523	-5.614;6.661	0.867	0.826
ICC	0.83 (0.05)	0.81 (0.04)	-0.022	-0.077;0.032	0.419	0.408
Pliegue tricipital (mm)	24.44 (0.94)	19.72 (4.74)	-4.718	-10.053;0.617	0.083	0.070
Pliegue abdominal (mm)	24.46 (2.56)	22.82 (5.18)	-1.645	-7.496;4.205	0.581	0.586
Grasa corporal Total (%)	36.63 (4.68)	33.90 (6.58)	-2.733	-10.183;4.176	0.472	0.449
Región troncal (%)	35.45 (6.98)	33.83 (7.80)	-1.616	-10.486;7.254	0.721	0.712
Región androide (%)	41.50 (8.26)	38.63 (8.84)	-2.868	12.925;7.189	0.576	0.567
Región ginoide (%)	47.73 (1.97)	44.15 (5.44)	3.577	-9.702;2.547	0.252	0.234
Masa grasa (kg)	18.77 (3.87)	17.71 (5.03)	-1.054	-6.764;4.656	0.718	0.706
Masa magra (kg)	32.28 (1.08)	33.63 (3.62)	1.353	-2.726;5.432	0.516	0.514
MLG (kg)	34.34 (1.24)	35.92 (3.41)	1.577	-2.266;5.420	0.421	0.420
Glucosa (mg/dL)	70.07 (14.59)	78.88 (13.42)	8.810	-6.510;24.131	0.260	0.262
Triglicéridos (mg/dL)	79.52 (17.29)	72.70 (21.60)	-6.820	-31.307;17.668	0.585	0.593
Colesterol total (mg/dL)	154.87 (40.40)	151.51 (39.63)	-3.360	-48.519;41.798	0.884	0.887
Colesterol HDL (mg/dL)	59.27 (4.31)	57.39 (8.14)	-1.875	-11.063;7.312	0.689	0.700
Colesterol LDL (mg/dL)	79.69 (38.49)	79.57 (37.71)	-0.121	-43.099;42.857	0.996	0.993

**p adjust**= Ajustado por edad

Tabla 12b. Asociación del polimorfismo rs4253778 del gen PPAR $\alpha$  con las variables antropométricas, bioquímicas y de composición corporal en mujeres de 18 a 40 años con el fenotipo ObRSM bajo el modelo dominante

Variable	CC n= 2	CG+GG n= 75	B	Intervalo inferior/superior	P	P adjust
Presión sistólica (mm Hg)	115.50 (23.33)	112.90 (10.73)	-2.596	-17.844;12.652	0.739	0.974
Presión diastólica (mm Hg)	66.00 (12.72)	74.14 (12.26)	8.137	-8.874;25.148	0.349	0.190
PPM	78.00 (1.41)	71.12 (11.51)	-6.875	-22.729;8.979	0.395	0.165
Peso (kg)	160.42 (4.13)	158.54 (5.72)	2.514	-14.658;19.686	0.774	0.724
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	28.96 (4.20)	30.76 (4.56)	1.803	-4.511;8.117	0.576	0.454
Circunferencia de cintura (cm)	96.95 (16.40)	98.35 (11.60)	1.403	-14.787;17.594	0.865	0.682
Circunferencia de cadera (cm)	105.00 (6.57)	110.45 (9.18)	5.457	-7.231;18.144	0.399	0.354
ICC	0.92 (0.09)	0.88 (0.06)	-0.030	-0.125;0.064	0.529	0.720
Pliegue tricípital (mm)	24.03 (1.17)	27.86 (4.96)	3.827	-3.016;10.670	0.273	0.202
Pliegue abdominal (mm)	27.23 (3.81)	29.74 (4.57)	2.510	-3.814;8.834	0.437	0.399
Grasa corporal Total (%)	42.90 (9.61)	47.26 (4.88)	4.366	-2.551;11.283	0.216	0.251
Región troncal (%)	45.35 (11.95)	49.96 (4.85)	4.616	-2.358;11.590	0.195	0.229
Región androide (%)	47.45 (13.36)	54.44 (4.94)	6.994	-0.175;14.163	0.056	0.069
Región ginoide (%)	50.35 (5.44)	52.23 (5.10)	1.890	-5.199;8.978	0.601	0.700
Masa grasa (kg)	31.10 (13.00)	35.28 (8.63)	4.184	-7.893;16.261	0.497	0.514
Masa magra (kg)	39.77 (1.50)	38.59 (5.03)	-1.183	-8.109;5.743	0.738	0.814
MLG (kg)	42.80 (1.32)	41.26 (5.04)	-1.544	-8.483;5.396	0.663	0.742
Glucosa (mg/dL)	113.92 (13.19)	95.96 (27.22)	-17.956	-55.483;19.573	0.348	0.586
Triglicéridos (mg/dL)	113.11 (38.37)	127.64 (51.49)	14.529	-56.028;85.686	0.689	0.591
Colesterol total (mg/dL)	178.06 (6.13)	159.23 (36.43)	-18.825	-68.988;31.337	0.462	0.508
Colesterol HDL (mg/dL)	<b>62.82 (8.51)</b>	<b>38.89 (9.53)</b>	<b>-23.924</b>	<b>-37.126;-10.722</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
Colesterol LDL (mg/dL)	92.61 (22.32)	94.80 (36.52)	2.193	-48.213;52.599	0.932	0.888

p *adjust*= Ajustado por edad

#### 4.1.7.- Análisis de la estimación de la posible respuesta al tratamiento con fibratos en función de los polimorfismos rs1800206 y rs4253778

De acuerdo con los criterios de la NOM-037 de las 218 participantes 28 presentaron HTG. En la Tabla 13 se muestran las características bioquímicas de las participantes seleccionadas. La HTG se presentó en el 29.87% del fenotipo ObRSM y en el 10.41% de las DeMOB.

Tabla 13. Características bioquímicas de la población con HTG

<b>Variable</b>	<b>Total</b>	<b>DeMOB</b>	<b>ObRSM</b>
Población de estudio n	218	48	77
Población con HTG n(%)	28 (12.84)	5(10.41)	23(29.87)
TAG	188.63 (34.24)	162.39 (13.61)	194.33 (34.86)
Colesterol HDL	41.27 (12.03)	52.08 (13.18)	38.92 (11.04)
Colesterol LDL	90.77 (39.67)	80.19 (27.89)	93.06 (41.94)
Colesterol Total	167.25 (37.79)	164.76 (37.84)	167.79 (38.62)
Glucosa	102.89 (32.33)	86.03 (13.21)	106.55 (34.24)

Posteriormente se clasificaron de acuerdo al genotipo que presentaban y se dividieron en 2 grupos respuesta lenta (CC para el polimorfismo L162V y GG para Intrón 7) y respuesta normal (CG/GG para el polimorfismo L162V y CC/CG para Intrón 7). En la Tabla 14 se muestra que la mayoría de las mujeres con HTG presentaron el genotipo asociado a una respuesta lenta para el tratamiento con fibratos (92.85% para L162V y 78.57% para Intrón 7).

Tabla 14. Frecuencias de la posible respuesta a fibratos en función de los genotipos de los polimorfismos L162V y G>C Intrón 7

<b>SNP</b>	<b>Tipo de respuesta</b>	<b>DeMOB N (%)</b>	<b>ObRSM N (%)</b>	<b>Total N (%)</b>
rs1800206	Lenta (CC)	5(19.4)	21(80.76)	26 (92.85)
L162V	Normal (CG/GG)	0	2	2 (7.14)
rs4253778	Lenta (GG)	5 (22.72)	17 (77.28)	22 (78.57)
G>C Intrón 7	Normal (CG/CC)	0	6	6 (21.43)



## **CAPITULO 5**

### **5.1- DISCUSIÓN**

Actualmente en México son mínimos los estudios disponibles que reporten la prevalencia de individuos con fenotipo: obeso con riesgo a síndrome metabólico y delgado metabólicamente obeso, debido principalmente a la variación en las características de las poblaciones de estudio y a los criterios del diagnóstico.

Algunos trabajos donde se muestra la prevalencia de los fenotipos antes mencionados es lo reportado por Lee en el 2009 donde se mostró que la prevalencia de individuos con el fenotipo delgado metabólicamente obeso de una población coreana es al menos dos veces menor que la encontrada en Estados Unidos. En el 2006 Meigs y cols. observaron que la prevalencia del fenotipo obeso metabólicamente sano para IMC de 25 y 29 kg/m<sup>2</sup> fue de 73% para la población norteamericana, casi el doble de lo reportado para las poblaciones asiáticas con un 49%. Este fenotipo también ha sido reportado para la población

hispana por el estudio IRAS en el cual se reportó una prevalencia del 21.22% para el género femenino (Meigs *et al.*, 2006; Lee K., 2009; Samaropoulos *et al.*, 2013).

Por otro lado, el fenotipo delgado metabólicamente obeso ha sido reportado en diversas poblaciones y se sugiere que puede estar presente hasta en el 18% de las mujeres con IMC normal tal como lo reporta Lee S. *et al.* en 2015 para población coreana, mientras que en Grecia este fenotipo se encontró en el 25.33% de la población femenina (Peppas M. *et al.*, 2013).

En el presente trabajo se encontró una frecuencia del 35.84% de individuos DeMSa, 21.68% DeMOb, 6.19% ObMSa y 36.28% de ObRSM en una población de 218 mujeres del norte de México. Éstos estudios hacen suponer que las diferencias étnicas para la prevalencia de los fenotipos delgado metabólicamente obeso y obeso metabólicamente sano juegan un papel importante en anomalías metabólicas dentro de las mismas categorías de IMC. Además, los puntos de corte de los criterios para categorizar a un individuo dentro de un fenotipo son diferentes entre las poblaciones por lo que la prevalencia de los fenotipos puede variar de una región a otra (Balas M *et al.* 2008; Shen W. *et al.* 2006; Samaropoulos *et al.*, 2013).

Por otro lado, el síndrome metabólico se encuentra asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, las cuales marcan una de las principales causas de muerte en Estados Unidos, Canadá y

México. Esta fisiopatología se encuentra asociada a múltiples factores entre los que se encuentran los factores genéticos, los cuales podrían jugar un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad (American Heart Association 2002; Canalizo *et al.*, 2013).

En este trabajo se reportó la frecuencia de los polimorfismos L162V y G > C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  con los fenotipos obeso con riesgo a síndrome metabólico y delgado metabólicamente obeso en mujeres mexicanas con un rango de edad de 18 a 50 años.

El gen PPAR $\alpha$  es un regulador clave de la síntesis de ácidos grasos que se encuentra asociado al desarrollo del síndrome metabólico. PPAR $\alpha$  estimula las proteínas de unión a los ácidos grasos (L-FABP) y las proteínas de transporte (FATP-1) en hígado, además regula genes involucrados en la oxidación como acyl-CoA oxidasa (AOX) y el gen de la carnitina palmitoiltransferasa (CPT) (Robitaille J, *et al.* 2004).

El gen PPAR $\alpha$  se encuentra en el cromosoma 22, en la posición 46150547-46243756 con número de acceso genebank NC\_000022.11, está formado por 13 exones codificados por 9995 nucleótidos y se traduce a una proteína de 468 aminoácidos. Dentro de este gen se encuentran los polimorfismos rs1800206 (C > G) y rs4253778 (C > G) ubicados en la posición 22:46614274 y 22:46630634 respectivamente.

La frecuencia del alelo V162 (rs1800206) en ésta población de estudio fue de 8.5 % la cual es comparable con lo reportado en la base de datos 1000 Genomes Project Browser (<http://www.1000genomes.org/category/browser/>) para la población de mexicanos nacidos en la Cd. de los Ángeles California, EUA (G: 3%). Por otro lado, la frecuencia obtenida en este estudio para el alelo G intrón 7 (rs4253778) es del 79.85 % que se compara con el reportado para la población de mexicanos nacidos en la Cd. de los Ángeles California (G: 90%).

En este trabajo no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs1800206 con ninguna de las variables analizadas en la población total, esto probablemente se deba al tamaño de muestra, ya que en algunos casos como en la correlación entre la variable circunferencia de cintura y el polimorfismo analizado se puede observar una ligera tendencia de asociación ( $p=0.122$ ) y de acuerdo a reportes realizados por Balas M, *et al.* 2008, los indicadores antropométricos sencillos como el IMC, la circunferencia de cintura pueden predecir la presencia de síndrome metabólico, incluso se ha reportado que la circunferencia de cintura correlaciona aún mejor con indicadores de síndrome metabólico en comparación con el porcentaje de grasa corporal o IMC (Balas M *et al.* 2008; Shen W *et al.* 2006).

Esto se pudo observar en el análisis con los fenotipos de composición corporal, específicamente con el fenotipo ObRSM, ya que se correlacionó con el IMC, la circunferencia de cintura, la circunferencia de cadera, el % de grasa corporal total y sus regiones (troncal, androide y ginoide) así como con la masa

magra, el colesterol total y el colesterol HDL. Paradis M, *et al.* 2005 realizaron un estudio en el que se muestra el efecto del polimorfismo L162V en el incremento del colesterol total, colesterol LDL y disminución del colesterol HDL. Este mismo estudio también reporta que la dieta interactúa con el polimorfismo L162V para modular las concentraciones de colesterol, concentraciones de apo A-1 en plasma y colesterol LDL en partículas pequeñas. Este gen por efectos de interacción con la dieta, podría modular las concentraciones de lípidos en plasma.

En este sentido, estudios realizados por Flavell *et al.* 2000, muestran que el polimorfismo L162V no se encuentra asociado a enfermedades cardiovasculares, sin embargo, éstos no toman en cuenta el consumo dietario de grasas.

Actualmente está bien documentado que los factores ambientales, como la dieta interactúan con el fondo genético para modular parámetros metabólicos. Robitaille J, *et al.* 2004, analizaron si el consumo dietario de grasas podría modular la asociación entre el polimorfismo L162V y los componentes de síndrome metabólico, observando que en su población general la circunferencia de cintura fue incrementada con la dieta rica en grasas en homocigotos L162/L162. Sin embargo, la circunferencia de cintura no fue influenciada por el consumo dietario de ácidos grasos entre los portadores del alelo L162, sugiriendo una potencial interacción entre el polimorfismo L162V-PPAR $\alpha$  y el consumo de grasas (Robitaille J. *et al.*, 2004).

Por otro lado, en el presente estudio el polimorfismo rs4253778 se encontró asociado con colesterol total y colesterol LDL, esto corresponde a lo reportado por Purushothaman en el 2011. En el caso de los fenotipos de composición corporal se encontró asociación con el pliegue tricípital, la región ginoide, la masa libre de grasa y la glucosa en el grupo DeMSa; con las pulsaciones por minuto, el pliegue tricípital y la grasa corporal total en el grupo DeMOb; con la presión sistólica, el pliegue abdominal, la región troncal, la masa grasa, los triglicéridos, el colesterol total, HDL y LDL en el grupo ObMSa; con el colesterol total y HDL en el grupo ObRSM.

Para el polimorfismo rs4253778 se realizaron análisis con los modelos dominante y recesivo tanto en la población total como en los fenotipos DeMSa y ObRSM.

En el modelo recesivo se encontró una tendencia con el pliegue tricípital así como con el colesterol total y LDL en la población total, estas tendencias se pudieron observar como correlación en el análisis con los fenotipos. En el caso del grupo DeMSa se pudo observar una correlación con la región ginoide y la glucosa, mientras que en el grupo ObRSM solo se relacionó con el colesterol total y HDL. Estos datos concuerdan con lo reportado por Purushothaman en 2011 que asocia la presencia del alelo C con el aumento de colesterol total y LDL. Mazzoti *et al.*, 2011 (población brasileña) encontró asociación entre la presencia del alelo C y la presencia de dislipidemia mostrando un aumento en el riesgo de 1.56 veces. También encontró una asociación con el aumento de colesterol total

y LDL. Los autores sugieren que los mecanismos exactos en los que este polimorfismo puede influir en el riesgo de desarrollar dislipidemia son de gran importancia. “Además, la comprensión de cómo estos polimorfismos afectan el riesgo de tales perturbaciones en diferentes poblaciones étnicamente también se discutió y debe tenerse en cuenta en los estudios con respecto a la población brasileña de diferentes regiones geográficas” (Mazzoti *et al.*, 201; Purushothaman *et al.*, 2011)

Para el modelo dominante el polimorfismo rs4253778 se correlacionó con el colesterol total y HDL, además se pudo observar una tendencia con el LDL. En el caso de los fenotipos solo se encontró correlación con el colesterol HDL en el grupo ObRSM.

Los fibratos se usan en el tratamiento de la dislipidemia y causan una reducción en los triglicéridos en plasma. Se ha informado que la presencia del alelo C del polimorfismo rs4253778 reduce la respuesta a la terapia con fibratos, mientras que el alelo G del polimorfismo rs1800206 se asoció con una mejor respuesta al tratamiento con gemfibrozil y con la reducción de eventos cardiovasculares (Cresci 2008; Purushothaman 2011; Contreras *et al.*, 2013).

En base a los estudios mencionados anteriormente, realizamos la estimación de la respuesta al tratamiento con fibratos en nuestra población de estudio. Los resultados mostraron que la HTG se presenta con mayor frecuencia en el grupo ObRSM, lo cual concuerda con uno de los principales factores que la desarrollan,

la obesidad abdominal; sin embargo, se puede observar, aunque en menor frecuencia, que en las personas aparentemente delgadas (DeMOB) también se presenta, lo cual nos indica que la prevalencia de la HTG y posiblemente de otras dislipidemias se encuentra por debajo de las estadísticas reales.

El principal problema de las personas con el fenotipo DeMOB es que, como se ven “aparentemente sanas”, generalmente no acuden a consulta médica para su control frecuente por lo que la mayoría no tiene conocimiento de que padezca algún trastorno metabólico.

En cuanto a la posible respuesta a fibratos, la mayoría de las participantes con HTG se presentan en la clasificación de respuesta baja por lo que se esperaría que, una vez iniciado el tratamiento con fibratos, la mayoría de estas pacientes no tengan una buena respuesta a la terapia farmacológica lo cual a su vez aumentaría el riesgo de tener algún evento cardiovascular, todo esto en base a lo reportado en la literatura.



## **CAPÍTULO 6**

### **6.1.- CONCLUSIONES**

El presente estudio indica que los fenotipos delgado metabólicamente obeso y obeso con riesgo a síndrome metabólico son relativamente comunes en nuestra población.

Los resultados de este estudio son significativos, ya que sugieren que el uso del IMC para la clasificación de obesidad no es el mejor indicador para realizar un correcto diagnóstico; además el estado metabólico no es el mismo en cada individuo independientemente de la presencia o no de obesidad.

El presente trabajo es el primer reporte de frecuencias de los polimorfismos L162V y G>C del Intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  que se hace en México ya que, aunque existen reportes de población mexicana éstos son residentes de Los Ángeles California, EUA.

## 6.2.- PERSPECTIVAS

Cabe destacar la importancia y la necesidad de la implementación de políticas y la búsqueda de medidas para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades crónico-degenerativas. Desde el punto de vista clínico, el uso de indicadores de composición corporal y marcadores bioquímicos debe hacerse parte de la práctica diaria en el profesional de la salud y desde el punto de vista molecular es necesaria la búsqueda de marcadores genéticos y estandarización de técnicas para incluirlos dentro de la práctica clínica.

Los estudios de asociación de farmacogenética en enfermedades metabólicas como la obesidad siguen teniendo un bajo impacto en el tratamiento farmacológico de sus complicaciones como las dislipidemias y específicamente la HTG. En este sentido se insiste en la necesidad de continuar con la investigación de polimorfismos asociados a la respuesta al tratamiento de enfermedades metabólicas con fármacos ya existentes, esto con la finalidad de tener una mejor interpretación del impacto que estas terapias tienen de acuerdo a la variación genética y llegar así a lo que se conoce como medicina personalizada.

En este trabajo se encontró que los fenotipos de composición corporal están asociados con los polimorfismos antes mencionados por lo que se sugieren más estudios para conocer si la obesidad metabólica está involucrada en la respuesta al tratamiento con fibratos en pacientes con hipertrigliceridemia.

### 6.3.- REFERENCIAS

- 1000 genomas. Disponible en <http://www.1000genomes.org/category/browser/>
- Aalto K., Kontula K., Mänttari M., Huttunen J., Manninen V., Koskinen P. & Frick H. (1991). DNA polymorphism of adiponectin B and AI/CIII genes and response to gemfibrozil treatment. Clin Pharmacol Ther. 50(2):208-214.
- American Heart Association. Disponible en [https://www.heart.org/HEARTORG/General/Heart-and-Stroke-Association-Statistics UCM 319064 SubHomePage.jsp](https://www.heart.org/HEARTORG/General/Heart-and-Stroke-Association-Statistics_UCM_319064_SubHomePage.jsp)
- Andrulionyte L., Kuulasmaa T., Chiasson J., Laakso M. (2007). Single Nucleotide Polymorphisms of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  Gene (PPARA) Influence the Conversion From Impaired Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes. Diabetes 56:1181-1186.

- Ärnlov J., Ingelsson E., Sundström J. & Lind L. (2010). Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 121:230-236.
- Aronne L. 2002. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obesity Research*. 10:105S-115S.
- Balas M, Villanueva A, Tawil S (2008). Estudio piloto para la identificación de indicadores antropométricos asociados a marcadores de riesgo de síndrome metabólico en escolares mexicanos. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 65:100-109.
- Banda S., Torres E. & Chávez H. (2009). Farmacogenética y farmacogenómica: Hacia una medicina personalizada. *Rev Fac Med UNAM*. 53:55-59.
- Barquera-Cervera S., Campos I., Rojas R. & Rivera J. (2010). Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Gaceta Médica de México*. 146:397-407.
- Barquera S, Campos I, Hernández L, *et al*. 2013. Prevalence of obesity in mexican adults 2000-2012. *Salud Pública de México*. 2: S151-S160.

- Barrera-Cruz A., González-Rodríguez A. & Ayala-Molina M. (2013). Escenario actual de la obesidad en México. *Rev. Med. Instituto Mexicano Seguro Soc.* 51(3):292-299.
- Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwits M (eds.). *El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento.* Madrid: Elsevier; 2007.
- Becker DJ, Gordon RY, Morris PB, Yorko J, Gordon YJ, Li M, *et al.* Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(7):758-64.
- Bossé Y., Pascot A., Dumont M., Brochu M., Prud'homme D., Bergeron J., Després J. & Vohl M. (2002). Influences of the PPAR $\alpha$  L162V polymorphism on plasma HDL2-cholesterol response of abdominally obese men treated with gemfibrozil. *Genet Med.* 4:311-315.
- Brouillette C., Bossé Y., Pérusse L., Gaudet D. & Vohl M. (2004). Effect of liver fatty acid binding protein (FABP) T94A missense mutation on plasma lipoprotein responsiveness to treatment with fenofibrate. *J. Hum Genet* 49: 424-432.

- Canalizo M., Favela P., Salas A., Gómez D., Jara E., Torres A., Viniegra O. (2013). Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 51(6):700-9.
- Carvajal K., Hernández E. M. & Moreno S. R. (2007). PPARs, síndrome metabólico y enfermedad cardiaca. *Arch. Cardiol. Mex.* 77, S4: 66-76.
- Castellote J, Ariza J, Rota R, Girbau A, Xiol X. (2008) Serious drug-induced liver disease secondary to ezetimibe. *World J Gastroenterol* 28;14(32):5098-5109.
- Charles C., Wagner C., González-Bosquet J. & Stephen J. (2009). Genome wide association studies in cancer current and future directions. *Carcinogenesis.* 31 (1):111-120.
- Contreras A., Torres N. & Tovar A. (2013). PPAR $\alpha$  as a key nutritional and environmental sensor for metabolic adaptation. *Adv. Nutr.* 4:439-452.
- Cornejo-Barrera J., Llanas-Rodríguez J., Velasco-Morales A., MújicaSánchez M., Pérez-Báez F. & Hamilton-Holman R. (2008). Composición corporal por impedancia bioeléctrica y prevalencia de sobrepeso y obesidad en escolares de Ciudad Victoria, Tamaulipas. *Rev. De Endocrinología y Nutrición.* 16(3):108-113.

- Cresci S. (2008). PPAR genomics and pharmacogenomics: Implications for cardiovascular disease. Hindawi Publishing Corporation. 2008:1-11.
- Dauden E. (2006). Farmacocinetica I: Concepto, historia, objetivos y área de estudio. *Actas Derm.* 97: 623-629.
- De Jesús R., Moreno N., Martínez J. Ensayo de 2 métodos de extracción de ADN de ratón para ser usado en el control genético de ratones consanguíneos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). *Revista científica FCV-Luz.* 2005; 15 (2): 134-140.
- De Lorenzo A., Deurenberg P., Pietrantuono M., Di Daniele N., Cervelli V. & Andreoli A. (2003). How fat is obese? *Acta Diabetol.* 40: S254- S257.
- De Lorenzo A., Martinoli R., Vaia F. & Di Renzo L. (2006). Normal weight obese (NWO) women: An evaluation of a candidate new syndrome. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 16:513-523.
- Di Renzo L., Bigioni M., Bottini F., Del Gobbo V., Premrov M., Cianci R. & De Lorenzo A. (2006a). Normal Weight Obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of IL-15R $\alpha$  and MTHFR 677C $\rightarrow$ T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 10:235-245.



- Di Renzo L., Del Gobbo V., Bigioni M., Premrov M., Cianci R. & De Lorenzo A. (2006b). Body composition analyses in normal weight obese women. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 10:191-196.
- Doney AS, Fischer B, Lee SP, Morris AD, Leese G, Palmer CN. (2005). Association of common variation in the PPARA gene with incident myocardial infarction in individuals with type 2 diabetes: A Go-DARTS study. *Nucl Recept*. 3:1-7.
- Flavell D., Pineda I., Jamshidi Y., Evans D., Diamond J., Elkeles R., Bujac S., Miller G., Talmud P., Staels B. (2000) Variation in the PPARalpha gene is associated with altered function in vitro and plasma lipid concentrations in Type II diabetic subjects. *Diabetologia*. 43:673–80.
- Flavel D., Jamshidi Y., Hawe E., Pineda I., Taskinen M., Heikki M., Nieminen M., Antero Y., Pasternak A., Staels B., Miller G., Humphries S., Talmud P., Syväanne M. (2002) Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. 105:1440-1445.
- Fraga Nodarse J., Rodríguez J., Fuentes O., Castex M., Fernandez A. Comparación entre 5 métodos de extracción de ADN de triatomíneos: su

utilización en la técnica de ADN polimórfico amplificado al azar. Rev. Cubana Med. Trop. 2004; 56 (3): 208-213.

- Frazier A., Ordovasc J., Strakaf R., Hixsong J., Boreckih I., Tiwarib H. & Arnett. (2013). The PPAR Alpha gene is associated with triglyceride, low- density cholesterol, and inflammation marker response to fenofibrate intervention: The GOLDN Study. Pharmacogenomics 13(4): 312-317.
- Friedman and Young. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3th ed. AACC Press, 1997.
- Ford E. B. (1945). "Polymorphism". Rev. Biol. 20:73-88.
- Foucher C., Rattier S., Flavell D., Talmud P., Humphries S., Kastelein J. Ayyobi A., Pimstone S., Frohlich J., Ansquer J., Steiner G. & DAIS investigators. (2004). Response to micronized fenofibrate treatment is associated with the peroxisome proliferator activated receptors alpha G/C intron 7 polymorphism in subjects with type 2 diabetes. Pharmacogenetics. 14:823-829.
- García E, De la Llata M, Kaufer M, *et al.* 2008. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Salud Pública de México. 50:530-547.

- Giliola C., Guido L., Lorenzo P., Garancini M., Ragogna F., Villa M., Salvatore M., Crosignani P., Bosi E., Livio L., Ruotolo G. & Perseghin G. (2011). Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals. *Diabetes Care*. 34(1):210-215
- Gura, T. (2002) After the gold rush: Gene firms reinvent themselves. *Science* 297: 1982-1984.
- Gutiérrez J., Rivera-Dommarco J., Shamah-Levy T., Villalpando-Hernández S., Franco A. & Cuevas-Nasu L. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2012). Resultados Nacionales.
- Houston MC, Fazio S, Chilton FH, Wise DE, Jones KB, Barringer TA, *et al.* (2009). Nonpharmacologic treatment of dyslipidemia. *Prog Cardiovasc Dis*. 52(2): 61-94.
- Hübner C., Petermann I., Browning B., Shelling A. & Ferguson L. (2007). Triallelic single nucleotide polymorphism and genotyping error and genetic epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 16:1185-1192.
- Iniesta R., Guinó E. & Moreno V. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epigenéticos. *Gac. Sanit*. 19(4):333- 341.

- Jamshidi Y., Montgomery H., Hense H., Myerson S., Torra I., Staels B., World M., Doering A., Erdmann J., Hengstenberg C., Humphries S., Schunkert H., Flavell D. (2002). Peroxisome Proliferator–Activated Receptor  $\alpha$  gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation* 105:950-955.
- Karelis A., St-Pierre D., Conus F., Rabasa-Lhoret R. & Poehlman E. (2004). Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: What do we know? *The journal of clinical and endocrinology & metabolism*. 89 (6):2569-2575.
- Kalliokoski A., Neuvonen M., Neuvonen P. & Niemi M. (2008). The effect of SLCO1B1 polymorphism on repaglinide pharmacokinetics persists over a wide dose range. *Br J Clin Pharmacol* 66:818-825.
- Kayoung L. (2009). Metabolically obese but normal weight (MONW) and metabolically healthy but obese (MHO) phenotypes in Koreans. *Asia Pac J Clin Nut.* 18 (2):280-284.
- Kimmons J., Blanck H., Tohill B., Zhang J. & Khan L. (2006). Associations between BMI and prevalence low micronutrients. *Med Gen Med*. 8(4):59.

- Knopp R., Gitter H., Truitt T., Bays H., Manion C., Lipka L., LeBeaut A., Suresh R., Yang B., Veltri E. (2003) Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 24: 729-41.
- Lara A. (2004). Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud. Secretaria de Salud.
- Lee K. (2009). Metabolically obese but normal weight (MONW) and metabolically healthy but obese (MHO) phenotypes in Koreans: characteristics and health behaviors. *Asia Pac J Clin Nutr* 18 (2): 280-284.
- Lee S., Han K., Yang H., Kim H., Cho J., Kwon H., Park Y., Cha B., Yoon K. (2015) A novel criterion for identifying metabolically obese but normal weight individuals using the product of triglycerides and glucose. *Nutrition and Diabetes*. 5, e149: 1-7.
- Lima, J., Thomason, D., Mohamed, M. (1999) Impact of genetic polymorphisms of the beta (2)-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 65: 519-525.
- Lohman, T. G., Roche, A. F., y Martorell, R. (1988). *Anthropometric standardization reference manual* . Champaign, Illinois : Human Kinetics Books.

- Madeira B., Silva A., Veloso H., Goldani M., Cardoso K., Bettio H. & Barbieri M. (2013). Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome 2013. *Normal Weight Obesity and Metabolic Disorders*. 8(3):1-9.
- Martínez F, Chávez R. Prevalencia y comorbilidad de dislipidemias en el primer nivel de atención (2007). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 45 (5): 469-475.
- Mazzotti D., Singulane C., Ota V., Rodrigues T., Furuya T., de Souza F., Cordeiro B., Magalhães C., Chen E., Jacomini A., Smith M., Borsatto B. (2011). PPAR $\alpha$  polymorphisms as risk factors for dyslipidemia in a Brazilian population. *Mol Genet Metab*. 102(2):189-93.
- Meigs J., Wilson P., Fox C., Ramachandran S., Nathan D., Sullivan L. & D'Agostino R. (2006). Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 91(8):2906–2912.
- Mendivil Anaya C. & Sierra Ariza I. (2004). Avances de la obesidad. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb*. 52 (4):270-285.

- Minelli C., Thompson J., Abrams K., Thakkinstian A. & Attia J. (2005). The choice of a genetic model in the meta-analysis of the molecular association studies. *Int J Epidemiol.* 34(6):1319-1328.
- Moreno M. (2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Rev. Med. Clin. Condes.* 23 (2):124-128.
- Munguía-Miranda C, Sánchez-Barrera RG, Hernández-Saavedra D, Cruz-López M. (2008). Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. *Salud Pública Mex.* 50(5):375-82.
- Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/073ssa105.html>
- Oliveira F., Taddei J., Escrivão M., Cobayashi F., Barros M., Vítolo M., Colugnati F. & Ancona-López F. (2006). Accuracy of obesity diagnosis in Brazilian adolescents: comparison of Cole *et al.* and Must *et al.* criteria with DXA percentage of fat mass. *Nutrición Hospitalaria.* 21(4):484-490.
- Oliveros E., Somers V., Sochor O., Goel K. & Jiménez F. (2014). The concept of normal weight obesity. *Progress in cardiovascular diseases.* 56:426-433.

- Otto S., Pautke C. & Schnieker M. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteologie*. 21(4):243-322.
- Paradis A., Fontaine B., Bossé Y., Robitaille J., Lemieux S., Jacques H., Lamarche B., Tchernof A., Couture P., Vohl M. (2005). The peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  Leu162Val polymorphism influences the metabolic response to a dietary intervention altering fatty acid proportions in healthy men *Am J Clin Nutr* 81:523–30.
- Peltz G., Aguirre M., Sanderson M. & Fadden M. (2010). The role of fat mass index in determining obesity. *Am J Hum Biol*. 22(5):639-647.
- Peppas M., Koliaki C., Papaefstathiou A., Garoflos E., Katsilambros N., Raptis S., Hodjidakis D., Dimitriadis G. (2013) Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity in nonobese and obese postmenopausal women. *Obesity*. 21(9): 1807-1814.
- Pérez J. 2015. Kilos de más, pesos de menos: el costo de la obesidad en México. Instituto Mexicano para la Competitividad, A.C.
- Purushothaman S, Ajitkumar VK, Renuka Nair R. (2011) Association of PPAR $\alpha$  intron 7 polymorphism with coronary artery disease: a cross-sectional study. *ISRN Cardiol*. 2011:1-4.



- Ramírez E., Valencia M., Moya S., Alemán H., Méndez R. (2010) Estimación de la masa grasa por DXA y el modelo de cuatro compartimentos en púberes mexicanos de 9 a 14 años. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 60 (3): 240-246.
- Reyes JM. (2012). Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Rev. Med. Clin. Condes*. 23(2):136-144.
- Robitaille J., Brouillette C., Houde A., Lemieux S., Pérusse L., Tchernof A., Gaudet D., Vohl M. (2004). Association between the PPARalpha-L162V polymorphism and components of the metabolic syndrome. *J Hum Genet*. 49(9):482-9.
- Romero-Corral A., Virend K., Justo-Sierra J., Korenfeld Y., Boarin S., Korinek J., Jensen M., Gianfranco P. & López Jiménez F. (2010). Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *European Heart Journal*. 31:737–746.
- Ros E. & Laguna J. (2006). El tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev. Esp. Cardiol Supl*. 6:52D-61D.

- Ruderman N., Schneider S. & Berchtold P. The metabolically-obese, normal-weight individual. (1981) *Am J Clin Nutr.* 34:1617-1621.
- Samaropoulos X., Hairston K., Anderson A., Haffner S., Lorenzo C., Montez M., Norris J., Scherzinger A., Chen Y., Wagenknecht L. (2013). A metabolically healthy obese phenotype in hispanic participants in the IRAS family study. *Obesity* 21(11):2303-9.
- Secretaria de salud. (2013). Guía de tratamiento farmacológico de dislipidemias para el primer nivel de atención. *Rev Mex Cardiol* 24 (3): 103-129.
- Shen W, Punyanitya M, Chen J, *et al.* 2006. Waist circumference correlates with metabolic síndrome indicators better than percentage fat. *Obesity.* 14:727-736.
- Shen J., Arnett D., Parnell L., Lai L., Straka R., Hopkins P., An P., Feitosa M. & Ordovás J. (2012). The effect of CYP7A1 polymorphism on lipid responses to fenofibrate. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 59:254-259.
- Soca Miguel. El síndrome metabólico: un alto riesgo para individuos sedentarios. *Acimed.* 2009; 20(2).

- Stephen D., Morrison J., Sprecher D., Khoury P. & Kimball T. (1999). Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation*. 99(4):541-545.
- St-Pierre A., Cantin B., Mauriège P., Bergeron J., Dagenais G., Pierre Després J. & Lamarche B. (2005). Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ*. 172 (10):1301-1305.
- Tejero ME. (2008). Genética de la obesidad. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 65:441-450.
- Tietz NW. *Clinical guide to laboratory tests*, 2nd ed. Saunders Co, 1991.
- Villalpando S., Shamah T., Rojas R. & Aguilar C. (2010) Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from 1993-2006. *Salud Pública Mex* 52, S1:S72-S79.
- Vogel, F. (1959) Moderne probleme der Human genetik. *Ergeb Inn. Med. Kinderheilkd*. 12: 52-125.
- Voulgari C., Tentolouris N., Dilaveris P., Tousoulis D., Katsilambros N. & Stefanadis C. (2011). Increased heart failure risk in normal-weight people with

metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals.  
Journal of the American College of Cardiology. 58(13):43-50.

- Yin R., Wu D., Miao L., Aung L., Cao X., Yan T., Long X., Liu W., Zhang L. & Li M. (2012). Several genetic polymorphisms interact with overweight/obesity to influence serum lipid levels. Cardiovascular Diabetology. 11:1-18.

## 6.4.- APÉNDICES

### 6.4.1 Invitación para participar en el estudio de investigación



### Invitación a participar en estudio de investigación

#### ¿Quiénes pueden participar?

Mujeres de 18 a 45 años, sin enfermedades diagnosticadas y que no sean deportistas de alto rendimiento



#### Beneficios



Se realizará un análisis de composición corporal por medio de una técnica confiable, precisa y segura, que brinda las mediciones de densidad corporal, masa magra, masa grasa y masa libre de grasa.

También se harán análisis bioquímicos (glucosa, colesterol, entre otros)



**sin costo**

**Interesadas comunicarse a:**

**Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública FaSPyN-UANL**

**Laboratorio de Genética y Biología Molecular**

**Tel. 13-40-48-95 ext.1906**

**Lic. Nut. Alejandra Isabel Ortega Meléndez**

**[nut.alejandraortega@gmail.com](mailto:nut.alejandraortega@gmail.com)**

## 6.4.2 Carta de consentimiento informado



### Carta de consentimiento informado

Monterrey, Nuevo León a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Por medio de la presente, yo \_\_\_\_\_ autorizo mi participación en el proyecto de investigación titulado "Asociación de los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  con los fenotipos delgado metabólicamente obeso y obeso con riesgo a síndrome metabólico en mujeres y su potencial efecto en el tratamiento con fibratos". El objetivo de este estudio es evaluar la asociación de los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  con los fenotipos obeso con riesgo a síndrome metabólico y delgado metabólicamente obeso en mujeres de 18 a 40 años.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

- Completar la ficha de datos personales así como un registro de consumo de alimentos.
- Permitir la extracción de una muestra de 10 ml de sangre.
- Evaluación de composición corporal por medio de BODPOD

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 determinar la asociación entre los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  con los fenotipos delgado metabólicamente obeso y obeso con riesgo a síndrome metabólico. Entiendo que conservo el derecho de retirarme o retirar mi muestra biológica en cualquier momento que lo considere conveniente. El investigador principal, Lic. Nut. Alejandra Isabel Ortega Meléndez con cédula profesional 8586081 (celular 8115742576) 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

### 6.4.3 Expediente



**Proyecto:** Asociación de los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  con los fenotipos delgado metabólicamente obeso y obeso con riesgo a síndrome metabólico en mujeres y su potencial efecto en el tratamiento con fibratos.

---

---

#### **DATOS PERSONALES**

---

---

Folio \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_ Lugar de nacimiento \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Estado civil \_\_\_\_\_ Semestre \_\_\_\_\_

Facultad \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_

Deporte y /o actividad física que practica \_\_\_\_\_

Ocupación \_\_\_\_\_ Horario \_\_\_\_\_

e-mail \_\_\_\_\_

Fuma \_\_\_\_\_ Frecuencia \_\_\_\_\_ Cantidad \_\_\_\_\_

Alcohol \_\_\_\_\_ Frecuencia \_\_\_\_\_ Cantidad \_\_\_\_\_

---

---

#### **ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES**

---

---

##### **Lugar de nacimiento**

Padre \_\_\_\_\_

Abuelo paterno \_\_\_\_\_

Abuela paterna \_\_\_\_\_

Madre \_\_\_\_\_

Abuelo materno \_\_\_\_\_

Abuela materna \_\_\_\_\_

**Enfermedades en la familia**

	<b>Si/No</b>	<b>Familiar</b>
Hipertensión		
Infarto al miocardio		
Hipercolesterolemia		
Diabetes Mellitus		
Obesidad		
Cáncer		
Hipertrigliceridemia		
Osteoporosis		
Fracturas		
Otra (especificar)		

**ANTECEDENTES PATOLOGICOS PERSONALES**

Alergias : \_\_\_\_\_ Especificar: \_\_\_\_\_ HTA \_\_\_\_\_

Intervenciones quirúrgicas \_\_\_\_\_ Enfermedad cardiovascular \_\_\_\_\_ Hormonales \_\_\_\_\_

Diarrea \_\_\_\_\_ Estreñimiento \_\_\_\_\_ Gastritis \_\_\_\_\_ Colitis \_\_\_\_\_

Hijos \_\_\_\_\_ Partos \_\_\_\_\_ Cesárea \_\_\_\_\_ Abortos \_\_\_\_\_

Padecimiento actual \_\_\_\_\_

Presión arterial \_\_\_\_\_ Pulsaciones por minuto \_\_\_\_\_



## MEDICAMENTOS

¿Qué medicamentos ha tomado últimamente? (últimos 6 meses)

Medicamento	Si/ No	Tipo
Ácido acetilsalicílico		
Acetaminofén		
Antiinflamatorios		
Diuréticos		
Clortalidona		
Espironolactona		
Beta bloqueadores		
Bloqueadores de calcio		
Nitratos		
Digoxina		
Anti arrítmicos		
Ranitidina		
Anti colessterolémicos		
Fibra natural (psillium)		
Hipoglucemiantes		
Hormonas		
Ansiolíticos		
Metformin		

**Facultad de Salud Pública y Nutrición**

*Universidad Autónoma de Nuevo León. Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública. Área de Gasto Energético y Composición Corporal.*

**Proyecto: Asociación de los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  con los fenotipos delgado metabólicamente obeso y obeso con riesgo a síndrome metabólico en mujeres y su potencial efecto en el tratamiento con fibratos**

**“Hoja de vaciado de datos I”**

Día de medición d [ ] [ ] m [ ] [ ] a [ ] [ ] | Num de Expediente ó ID [ ] - [ ] [ ] [ ] | Sexo M [ ]  
F [ ]

**Datos del sujeto**

Nombre \_\_\_\_\_ IMC: [ ] [ ] 1. [ ] [ ] Subgrupo [ ] [ ] [ ]  
Fecha nacimiento d [ ] [ ] m [ ] [ ] a [ ] [ ] | Edad años [ ] [ ] | e-mail \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_

**Mediciones**

Usar el más bajo para bioimpedancia	Usar la más alta en bioimpedancia	Muñeca perímetro apófisis distal estiloides	Diámetro húmero	Cintura ombligo
<b>Peso</b>	<b>Estatura</b>			
1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
2 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	2 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	2 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	2 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	2 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>Tricipital pliegue</b>	<b>Suprailíaco pliegue</b> NHANES, cresta iliaca	<b>Muslo medial pliegue</b> frontal medio del muslo	<b>Abdominal pliegue</b>	<b>Cadera perímetro</b> max. glúteos - talones juntos
1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	1 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
2 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	2 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	2 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	2 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	2 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
3 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	3 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	3 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	3 [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	

Técnico \_\_\_\_\_

Auxiliar \_\_\_\_\_

#### 6.4.4 Descripción de las mediciones antropométricas

Medición	Descripción
Peso	La báscula deberá marcar 0. El paciente subirá al centro de la plataforma con los brazos a los lados y mirando siempre hacia el frente; los pies deberán distribuirse de forma uniforme sobre la báscula.
Estatura	Colocar al paciente de espaldas a la base vertical del estadiómetro, los pies deberán de estar separados aproximadamente 60° y los talones juntos, alinear la cabeza en el plano de Frankfort (línea imaginaria que parte desde la cavidad auditiva, pasa por el tragus y se dirige hacia el borde inferior de la cavidad orbital).
Cintura OMS	<p>En el caso de no poder ubicar la parte más estrecha de la cintura esta se medirá entre la última costilla y el borde superior de la cresta iliaca.</p> <p>Use una cinta para ubicar el punto medio entre estas dos distancias. Marque a ambos lados de la cintura.</p>
Circunferencia de Cadera	<p>El técnico rodea al paciente con la cinta métrica a nivel de la máxima extensión de los glúteos o nalgas.</p> <p>El paciente debe juntar los dos pies.</p>
Pliegue tricipital	<p>El pliegue se toma justo donde se marcó el punto medio del brazo para medir la circunferencia media del brazo.</p> <p>La línea horizontal dibujada para la circunferencia de brazo deberá ser intersectada por una vertical que parte desde la punta del codo y se dirige a la marca del acromion.</p> <p>El técnico sostendrá el plicómetro con la mano derecha y colocara las pinzas de forma perpendicular a la longitud del pliegue.</p>

## 6.5.- RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

### **Alejandra Isabel Ortega Meléndez**

Candidata para obtener el grado de Maestro en Ciencias con orientación en  
Farmacia

**Tesis:** Asociación de los polimorfismos L162V y G>C del intrón 7 del gen PPAR $\alpha$  con los fenotipos delgado metabólicamente obeso y obeso con riesgo a síndrome metabólico en mujeres y su potencial efecto en el tratamiento con fibratos.

**Campo de estudio:** Farmacia

**Biografía:** Nacida en Guadalupe Nuevo León México, el 21 de mayo de 1991, hija de Liborio Ortega Villanueva y María Isabel Meléndez Lucio

**Educación:** Egresada en 2013 de la carrera de Licenciado en Nutrición, en la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León

## 6.6.- PRODUCTOS OBTENIDOS

### Estancia de Investigación en el Instituto Nacional de Medicina Genómica



México, D.F. 31 de julio de 2015.

Dra. Ma. Araceli Hernández Ramírez  
Subdirectora de Posgrado de la Facultad de Ciencias Químicas  
Dra. Lucía Guadalupe Cantú Cárdenas  
Coordinadora de la Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia

Universidad Autónoma de Nuevo León  
Presente.

Por medio de la presente se hace constar que la estudiante Lic Nut. Alejandra Isabel Ortega Meléndez ha realizado una estancia de investigación temporal con la que se han obtenido los siguientes productos:

- Capacitación de la estudiante en el área de extracción de ácidos nucleicos (DNA y RNA), a partir de sangre periférica.
- Análisis de enriquecimiento de monocitos a partir de las células mononucleares, por medio de selección negativa y su validación de la pureza por medio de citometría de flujo.
- Análisis de genotipificación de polimorfismos de un solo nucleótido, mediante la metodología de discriminación alélica (TaqMan).
- Análisis de resultados de la discriminación alélica.
- Análisis de datos, mediante el software SPSS v20.

ATENTAMENTE

Dr. Rafael Velázquez Cruz  
Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo  
Instituto Nacional de Medicina Genómica

Asistencia y participación en el Simposio Nacional de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
Carrera de Químico Farmacéutico Biólogo  
Cuerpo Académico de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina  
Posgrado en Farmacia y Microbiología Aplicada

OTORGAN EL PRESENTE

# RECONOCIMIENTO

A

## Lic. Alejandra Isabel Ortega Meléndez

POR SU PARTICIPACIÓN Y ASISTENCIAL AL

### "Simposio Nacional de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina"

LLEVADO A CABO EN LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, U.A.N.L.  
EL 20 Y 21 DE AGOSTO, 2015

*Alere Flammam Veritatis*

**Dr. Isaias Bolderas Rentería**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ ORGANIZADOR

**Dr. Eduardo Soto Negarado**  
DIRECTOR

**DAAD**  
Director Académico de Interacción  
Servicio Alumnos de Interacción Académica



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**UANL**

**Visión 2020 UANL**  
"Educación de clase mundial,  
en compromiso social"





UANL

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Carrera de Químico Farmacéutico Biólogo  
Cuerpo Académico de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina  
Posgrado en Farmacia y Microbiología Aplicada

OTORGAN EL PRESENTE

# RECONOCIMIENTO A

**Ortega-Meléndez Alejandra, Campos-Góngora Eduardo, Ramírez-López Erik,  
Jiménez-Salas Zacarías, Balderas-Rentería Isaías.**

POR SU DESTACADA PARTICIPACIÓN COMO PONENTES DEL TRABAJO LIBRE - ORAL:  
**“Fenotipos de obesidad y consumo de medicamentos  
en mujeres jóvenes”**

DENTRO DEL:

**“Simposio Nacional de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina”**

LLEVADO A CABO EN LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, U.A.N.L.

EL 20 Y 21 DE AGOSTO, 2015

**Dr. Isaías Balderas Rentería**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ ORGANIZADOR

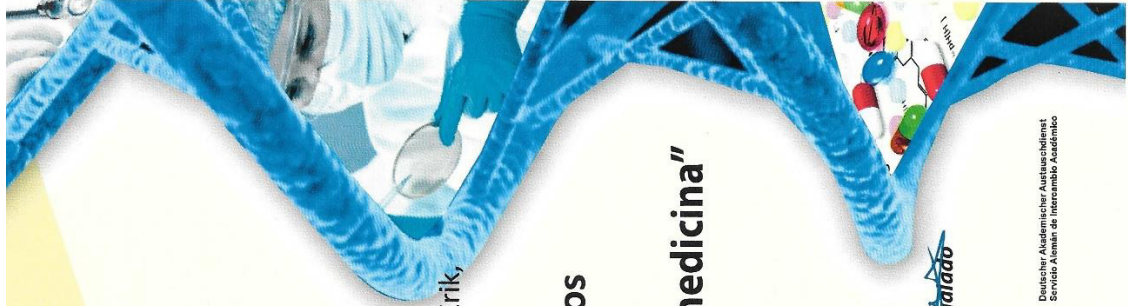
*Alere Flamman Veritatis*

**Dr. Eduardo Soto Regalado**  
DIRECTOR



**DAAD**

Deutscher Akademischer Austauschdienst  
Servicio Alemán de Intercambio Académico



# Asistencia y participación en el XXVIII Congreso Nacional de Investigación en Medicina “Transnational medicine from bench to bedside”



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

la presente

## CONSTANCIA

a:

**Lic. Alejandra Isabel Ortega Meléndez**

por su asistencia al



Llevado a cabo del 7 al 10 de Octubre de 2015  
en Monterrey, N.L. México  
“Alere Flammam Veritatis”

  
Dr. med. Santos Guzmán López  
Director

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

  
Dr. med. José Gerardo González  
Subdirector de Investigación

  
Dr. med. Conrado Triviño Garza  
Coordinador XXVIII Congreso Nacional  
de Investigación en Medicina




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

## CONSTANCIA

Dr. Zacarías Jiménez Salas, Lic. Alejandra Isabel Ortega Meléndez, Dr.C. Isaias Balderas Rentería,  
Dr.C. Erik Ramírez López, Dr.C. Eduardo Campos Cóngora

por la presentación en **CARTEL** del trabajo titulado:

**"FENOTIPOS DE OBESIDAD Y CONSUMO DE MEDICAMENTOS"**

  
XXVIII CONGRESO NACIONAL  
DE INVESTIGACIÓN EN MEDICINA  
"Translational Medicine From Bench to Bedside"  
Llevado a cabo del 7 al 10 de Octubre de 2015  
en Monterrey, N.L., México  
"Alere Flammam Veritatis"

  
Dr. med. Santos Guzmán López  
Director

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

  
Dr. med. José Gerardo González  
Subdirector de Investigación

  
Dr. med. Conestelo Treviño Garza  
Coordinadora XXVIII Congreso Nacional  
de Investigación en Medicina

**Asistencia y participación en la II Jornada Regional de Investigación en Salud**



El Gobierno del Estado, a través de la Secretaría de Salud de Durango, otorgan el presente

# CONSTANCIA

a: **Ortega Meléndez Alejandra**

Por su participación como **ASISTENTE**  
*Con una duración de 8 horas*

## II Jornada Regional de INVESTIGACIÓN EN SALUD Durango 2015 Zona Norte

Victoria de Durango, Dgo., Octubre de 2015

  
**C.P. Jorge Herrera Caldera**  
GOBERNADOR CONSTITUCIONAL DEL ESTADO DE DURANGO





El Gobierno del Estado, a través de la Secretaría de Salud de Durango,  
otorgan el presente

# CONSTANCIA

a: **Ortega Meléndez Alejandra, Balderas Rentería Isaías, Campos Góngora Eduardo, Ramírez López Erik, JiménezSalas Zacarías**  
Por su participación en el XIII Concurso Regional de Trabajos de Investigación con la presentación del trabajo:  
**“FENOTIPOS DE COMPOSICION CORPORAL EN MUJERES DE 18 A 45 AÑOS”**  
En la categoría: Investigación Clínica

## II Jornada Regional de INVESTIGACIÓN EN SALUD Durango 2015 Zona Norte

Victoria de Durango, Dgo., Octubre de 2015

  
**C.P. Jorge Herrera Caldera**  
GOBERNADOR CONSTITUCIONAL DEL ESTADO DE DURANGO





ASOCIACIÓN MEXICANA  
DE GENÉTICA HUMANA, A.C.

Congreso Nacional de  
**XL Genética Humana**

Monterrey, Nuevo León, 11-14 Noviembre de 2015

La Asociación Mexicana de Genética Humana.  
Otorga la presente

Directiva 2013-2015

Presidente

-Dr. Diego Arenas Aranda †

Vice-Presidente

-Dra. Doris Pinto Escalante

Secretaría

-Dra. Haydeé Rosas Vargas

Tesorería

-Dra. Petra Yescas Gómez

**CONSTANCIA**

a

Lic. Nut. Alejandra Isabel Ortega  
Meléndez

Por su participación como:  
**ASISTENTE**

DRA. DORIS PINTO ESCALANTE  
Vicepresidente AMGH



ASOCIACIÓN MEXICANA  
DE GENÉTICA HUMANA, A.C.

# Congreso Nacional de Genética Humana

Monterrey, Nuevo León, 11-14 Noviembre de 2015

Directiva 2013-2015  
La Asociación Mexicana de Genética Humana.  
Otorga la presente

Presidente  
-Dr. Diego Arenas Aranda †  
Vice-Presidente  
-Dra. Doris Pinto Escalante  
Secretaría  
-Dra. Haydelé Rosas Vargas  
Tesorera  
-Dra. Petra Yescas Gómez

## CONSTANCIA a

Alejandra Isabel Ortega Meléndez, Rogelio Frank Jiménez  
Ortega, Rafael Velázquez Cruz, Erik Ramírez López, Isaías  
Balderas Rentería, Zacarías Jiménez-Salas

Por la presentación del trabajo libre en modalidad Cartel:

ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO RS17081341 CON LA  
DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES JÓVENES CON  
DIVERSOS FENOTIPOS DE COMPOSICIÓN CORPORAL

Monterrey, Nuevo León, noviembre 13 de 2015



DRA. DORIS PINTO ESCALANTE  
Vicepresidente AMGH

## Estancia de investigación en el Instituto Nacional de Medicina Genómica



México, D.F. 12 de enero de 2016.

Dra. Ma. Aracely Hernández Ramírez  
Subdirectora de Posgrado de la Facultad de Ciencias Químicas  
Dra. Lucia Guadalupe Cantú Cárdenas  
Coordinadora de la Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia

Universidad Autónoma de Nuevo León  
Presente:

Por medio de la presente hago constar que la estudiante Lic. en Nut. Alejandra Isabel Ortega Meléndez ha realizado una estancia de investigación temporal con la que se han obtenido los siguientes productos:

- Análisis de genotipificación de polimorfismos de un solo nucleótido, mediante la metodología de discriminación alélica (TaqMan).
- Análisis de los resultados de la discriminación alélica.
- Análisis de datos, mediante el software SPSS v20.

Se despide de Usted afectuosamente.

ATENTAMENTE

Dr. Rafael Velázquez Cruz  
Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo  
Instituto Nacional de Medicina Genómica



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

Otorga la presente

# Constancia

Lic. Alejandra Isabel Ortega Meléndez,  
Dr. Isaías Balderas Rentería, Lic. Rogelio Frank Jiménez Ortega,  
Dr. Rafael Velazquez Cruz y Dr. Zacarías Jiménez Salas

Por su participación en el Concurso de Trabajos Libres, Desarrollo de Productos y  
Material Educativo, con el trabajo titulado:

**“POLIMORFISMOS L162V Y G>C INTRON 7 DEL GEN PPAR $\alpha$  EN MUJERES  
CON DIFERENTES FENOTIPOS DE COMPOSICION CORPORAL”.**

Por la formación y desarrollo del nutriólogo

M.A.S.S. Janelly Gómez Rodríguez  
Presidenta de la AMMFEN

Mtra. Beatriz Abundis Vargas  
Coordinadora General del Comité  
Organizador, IBERO Puebla

28 de abril de 2016 Puebla, Pue.

**XXXI**  
CONGRESO NACIONAL DE NUTRICIÓN  
**AMMFEN**

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

Otorga la presente

# Constancia

Lic. Alejandra Isabel Ortega Meléndez,  
Dr. Isaías Balderas Rentería, Dr. Eduardo Campos Góngora,  
Dr. Erik Ramirez Lopez y Dr. Zacarias Jiménez Salas

Por su participación en el Concurso de Trabajos Libres, Desarrollo de Productos y Material Educativo, con el trabajo titulado:

**“Presencia de los fenotipos de composición corporal en una población de mujeres de 18 a 50 años”.**

Por la formación y desarrollo del nutriólogo

M.A.S.S. Jamelly Gómez Rodríguez  
Presidenta de la AMMFEN

Mtra. Beatriz Abundis Vargas  
Coordinadora General del Comité Organizador, IBERO Puebla

28 de abril de 2016 Puebla, Pue.



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

Otorga la presente

# Constancia

Ci: **ALEJANDRA ISABEL ORTEGA MELÉNDEZ**

Por su valiosa participación en el congreso  
**"Retos de la nutrición en el contexto actual de salud"**  
realizado en Puebla, Pue.  
del 26 al 29 de abril 2016

Por la formación y desarrollo del nutriólogo



M.A.S.S. Janelly Gómez Rodríguez  
Presidenta de la AMMFEN



Mtra. Beatriz Abundis Vargas  
Coordinadora General del Comité  
Organizador, IBERO Puebla