

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



TESIS

Polimorfismos rs429358 y rs7412 del gen *APOE* y su relación con biomarcadores de obesidad visceral y riesgo aterogénico en mujeres postmenopáusicas

POR

LN KARLA VANESSA FLORES ARREGUÍN

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

MONTERREY N. L.

DICIEMBRE DE 2024



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO
LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y
NUTRICIÓN



TESIS

Polimorfismos rs429358 y rs7412 del gen *APOE* y su relación con biomarcadores de obesidad visceral y riesgo aterogénico en mujeres postmenopáusicas

POR

LN KARLA VANESSA FLORES ARREGUÍN

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

DIRECTOR DE TESIS: DR. ZACARIAS JIMÉNEZ SALAS
CO-DIRECTOR: DR RAFAEL VELÁZQUEZ CRUZ

MONTERREY, NUEVO LEÓN

DICIEMBRE 2024

**POLIMORFISMOS rs429358 y rs7412 DEL GEN APOE Y SU RELACION
CON BIOMARCADORES DE OBESIDAD VISCERAL Y RIESGO
ATEROGENICO EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS**

Aprobación de tesis

Dr. Zacarias Jiménez Salas
Presidente

Dr. Erik Ramírez López
Secretario

Dr. Rafael Velázquez Cruz
Vocal

Dra. Blanca Edelia González Martínez
Subdirectora de Investigación, Innovación y Posgrado

COMITÉ DE EVALUACION DE TESIS

El comité de evaluación de Tesis **APROBÓ** la tesis titulada: “**Polimorfismos rs429358 y rs7412 del gen APOE y su relación con biomarcadores de obesidad visceral y riesgo aterogénico en mujeres postmenopáusicas**”, presentada por la LN. Karla Vanessa Flores Arreguín con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición

Monterrey, Nuevo León a 3 de diciembre del 2024

Dr. Rafael Velázquez Cruz

Presidente

Dr. Zacarias Jiménez Salas

Secretario

Dr. Erik Ramírez López

Vocal



FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN

Dra. Blanca Edelia González Martínez
Subdirectora de Investigación, Innovación y Posgrado
Facultad de Salud Pública y Nutrición
Universidad Autónoma de Nuevo León

Presente

Por este conducto le comunicamos que hemos concluido la dirección y codirección de la tesis titulada **"Polimorfismos rs429358 y rs7412 del gen APOE y su relación con biomarcadores de obesidad visceral y riesgo aterogénico en mujeres postmenopáusicas"** presentada por la LN Karla Vanessa Flores Arreguín con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro particular, le enviamos un cordial saludo.

Atentamente

"Alere Flammam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León, a 4 de octubre de 2023


Dr. Zacarías Jiménez Salas

Director


Dr. Rafael Velázquez Cruz

Co-director de tesis



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Av. Dr. Eduardo Aguirre Pequeño y Yuriria, Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, México, C.P. 64460
81 1340 4890 • www.faspyn.uanl.mx

Financiamiento

El trabajo realizado en esta tesis con número de registro 23-FaSPyN-SA-15.TP contó con el financiamiento del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT), como becario de tiempo completo (número de beca: 827624); del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN): proyecto 399/2019/I, del Laboratorio general del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y del Programa de Apoyo a la Investigación Científica y Tecnológica (PAICyT) de la UANL proyecto 22-FASPYN-SA-18/ 183-MCS-2023.

Agradecimientos

Quiero expresar a todas aquellas personas que me acompañaron y apoyaron en este proceso.

En primer lugar, al Dr. Zacarías Jiménez Salas, mi director de tesis, por su paciencia conmigo y por tomarse siempre el tiempo para nuestras reuniones, discutiendo el proyecto con dedicación. Agradezco todo el apoyo y los consejos que me brindó a lo largo de este camino.

A mi co-director de tesis el Dr. Rafael Velázquez Cruz, por permitirme trabajar en su laboratorio y compartir su conocimiento. Le agradezco por las enseñanzas y consejos, así como por su disposición y paciencia. También por motivarnos a Dama y a mí, dándonos confianza en que íbamos bien en nuestros proyectos.

Gracias al Dr. Erik Ramírez López, por sus enseñanzas y permitirme trabajar en su laboratorio y gracias al Dr Adbel Martínez por su tiempo y apoyo durante las tomas de muestras, así como por los consejos que nos brindó. Además, gracias a la Dra Alhelí Tobías por el apoyo y tomarse el tiempo para enseñarnos y resolver nuestras dudas que surgían, también un agradecimiento a la Dra. Adriana por apoyarnos con cualquier duda que surgiera en el laboratorio de Cd de México aconsejarnos en nuestros trabajos y por hacer nuestra estancia agradable.

A mis amigas de la maestría Paulette, Damaris, Miranda, Ángel por siempre estar ahí en los momentos difíciles y buenos para apoyarme, motivarme y escucharme en estos dos años, gracias por convertir los momentos estresantes y de tristeza, en momentos llenos de risa. Coincidir con ustedes, fue lo bonito de la maestría, las quiero mucho, siempre tendrán un lugar especial en mi corazón.

A Ángel y a Dama, por ser mis compañeras y amigas de laboratorio, gracias por los días de pura risa en los laboratorios, por su apoyo, por animarme y por las enseñanzas que me brindaron, gracias por tenerme mucha paciencia y aguantarme sobre todo durante nuestro tiempo en la CDMX. Un agradecimiento especial a Dama quien me escuchó, aunque estuviera ocupada solo para contarle sobre mi día o de cualquier cosa, gracias por la confianza y los consejos que me diste durante este proceso. Te mereces un premio por toda la paciencia que me tuviste.

Finalmente, a mi familia, por su amor incondicional y su constante apoyo. A mis padres, Ruth y Jesús, por creer siempre en mí siempre. En especial a mi mamá, por sus sabios consejos y por no dejarme rendir. Y a mi hermano, el Chuyito, por estar siempre presente y apoyarme en todo momento.

Dedicatoria

Dedico esta tesis a mis padres, por su amor incondicional. En especial a mi mamá, por ser siempre mi confidente y motivarme constantemente a ser mejor cada día.

Índice

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Pregunta de investigación	3
2. ANTECEDENTES	4
2.1 Enfermedades cardiovasculares	4
2.1.1 Epidemiología	5
2.2 Factores de riesgo en las enfermedades cardiovasculares	5
2.2.1. Malos hábitos alimenticios.....	6
2.2.2. Tabaquismo	7
2.2.3. Sedentarismo	7
2.2.4. Obesidad.....	7
2.2.5. Diabetes mellitus	8
2.2.6 Menopausia.....	8
2.2.7. Dislipidemia.....	8
2.3 Marcadores de Obesidad visceral	9
2.4 Índice aterogénico como marcador de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV).....	11
2.5 Genes asociados a enfermedades cardiovasculares (ECV)	13
2.6 Apolipoproteína E (ApoE).....	14
2.7 Polimorfismos del gen <i>APOE</i>	16
3. JUSTIFICACIÓN.....	20
4. HIPOTESIS.....	21
5. OBJETIVOS.....	21
4.1 Objetivo general	21
4.2 Objetivos específicos	21
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
6.1 Diseño del estudio.....	22
6.2 Población del estudio	22

6.3 Criterios de inclusión	22
6.4 Criterios de exclusión	22
6.5 Criterios de eliminación	22
6.6 Técnica muestral	22
6.7 Cálculo del tamaño de muestra	23
6.8 Instrumento de medición, materiales y equipo.....	23
6.9 Estrategia general de trabajo	23
6.10 Procedimiento para la obtención de la información	25
6.11 Obtención de los datos antropométricos y presión sanguínea.....	25
6.12 Obtención de sangre periférica.....	26
6.12.1 Análisis bioquímico.....	26
6.13 Identificación y clasificación de acuerdo con los fenotipos del índice aterogénico y el índice de adiposidad visceral (VAI)	28
6.14 Análisis genotípico de los polimorfismos	29
6.14.1 Extracción del DNA genómico	29
6.14.2 Cuantificación de los ácidos nucleicos	29
6.14.3 Genotipificación.....	30
6.15 Plan de análisis	32
7. RESULTADOS	33
7.1 Características generales de la población	33
7.1.1 Frecuencias del fenotipo de obesidad visceral	34
7.1.2 Determinación del riesgo aterogénico en la población estudiada.	35
7.2 Determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7412 y rs429358 del gen <i>APOE</i>	36
7.3 Características generales de la población dividida por alelos.....	38
7.4 Asociación de los polimorfismos rs7412 y rs429358 del gen <i>APOE</i> con variables bioquímicas y de composición corporal.....	39
7.5 Asociación de los polimorfismos rs7412 y rs429358 de <i>APOE</i> con índices aterogénicos y el fenotipo de obesidad visceral.	41
7.6 Efecto de la obesidad visceral medida por VAI sobre la asociación de los polimorfismos de <i>APOE</i> con variables antropométricas, bioquímicas e índices aterogénicos en mujeres postmenopáusicas.....	43
7.7 Efecto de la obesidad visceral medida por CC sobre la asociación de los polimorfismos de <i>APOE</i> con variables antropométricas, bioquímicas e índices aterogénicos en mujeres postmenopáusicas.....	46

7.8 Efecto de los índices aterogénicos sobre la asociación de los polimorfismos rs7412 y rs429358 del gen <i>APOE</i> con variables antropométricas, bioquímicas e índices aterogénicos en mujeres postmenopáusicas.....	49
8. DISCUSION.....	55
9. CONCLUSIONES.....	67
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
11. ANEXOS.....	80
Anexo 1. Expediente (Historia clínica).....	80
Anexo 3. Carta de consentimiento informado.....	88
Anexo 4. Póster para reclutamiento.....	92
APÉNDICE DE TABLAS.....	93

Lista de tablas

Tabla	Página
1. Fórmulas del índice de aterogénico y puntos de corte.....	12
2. Algunos genes asociados con enfermedades cardiovasculares.....	14
3. Puntos de corte de los índices aterogénicos.....	29
4. Sondas TaqMan para la hibridación y genotipificación de los SNPs del gen <i>APOE</i>	30
5. Componentes de la reacción de PCR en tiempo real.....	31
6. Temperatura del termociclador para la PCR en tiempo real.....	31
7. Materiales y equipos utilizados para la genotipificación.....	32
8. Características generales de la población.....	34
9. Frecuencias encontradas en la población del fenotipo de obesidad visceral medida por el índice de adiposidad visceral (VAI) y circunferencia de cintura.....	35
10. Distribución de la obesidad visceral por VAI y CC.....	35
11. Prevalencia del riesgo aterogénico en la población obtenida mediante diferentes índices aterogénicos	36
12. Frecuencias genotípicas y alélicas encontradas en la población de mujeres postmenopáusicas.....	38
13. Comparación de las características generales de la población dividida por alelos.....	39
14. Asociación de los alelos del gen <i>APOE</i> con las variables bioquímicas y de composición corporal.....	40
15. Asociación de los alelos del gen <i>APOE</i> con el índice aterogénico y la obesidad visceral.....	42
16. Asociación de los alelos del gen <i>APOE</i> dividido por el índice de adiposidad visceral (VAI).....	44
17. Asociación de los alelos del gen <i>APOE</i> con el riesgo del índice de adiposidad visceral	45
18. Asociación de los alelos del gen <i>APOE</i> dividido por la circunferencia de cintura.....	47
19. Asociación de los alelos el gen <i>APOE</i> con el riesgo del fenotipo de obesidad visceral medida por circunferencia de cintura.....	48
20. Asociación de los alelos del gen <i>APOE</i> dividido por el índice aterogénico de Castelli I CT/HDL	51
21. Asociación de los alelos del gen <i>APOE</i> dividido por el índice aterogénico de Castelli II LDL/HDL	52
22. Asociación de los alelos del gen <i>APOE</i> dividido por el índice aterogénico TG/HDL	53
23. Asociación de los alelos del gen <i>APOE</i> con el riesgo aterogénico por el índice aterogénico Castelli I CTL/HDL.....	54
24. Asociación de los alelos del gen <i>APOE</i> con el riesgo aterogénico por el índice Castelli II LDL/HDL.....	54
25. Asociación de los alelos del gen <i>APOE</i> con el riesgo aterogénico por el índice aterogénico TG/HDL	54

26.	Comparación de frecuencias genotípicas y alélicas presentes en la población de Monterrey y Morelos	59
27.	Frecuencias alélicas del gen <i>APOE</i> en diferentes poblaciones.....	61
28.	Frecuencias de los haplotipos del gen <i>APOE</i> en diferentes poblaciones...	63

Lista de figuras

Figura		Página
1.	Mecanismos moleculares implicados en la aterosclerosis.....	5
2.	Factores de riesgo en las enfermedades cardiovasculares.....	6
3.	Obesidad visceral.....	9
4.	Fórmula para el Índice de Adiposidad Visceral (VAI) en mujeres.....	10
5.	Mecanismo de las lipoproteínas.....	15
6.	Ubicación del cromosoma y polimorfismos rs429358 y el rs7412.....	16
7.	Estructura de la proteína <i>APOE</i> y la combinación de aminoácidos.....	17
8.	Haplotipos de <i>APOE</i>	18
9.	Estrategia general de trabajo.....	24
10.	Grafica de discriminación alélica del polimorfismo rs429358 del gen <i>APOE</i> ..	36
11.	Grafica de discriminación alélica del polimorfismo rs7412 del gen <i>APOE</i>	37
12.	Frecuencias alélicas del polimorfismo rs429358 en diferentes poblaciones...	60
13.	Frecuencias alélicas del polimorfismo rs7412 en diferentes poblaciones.....	60

Lista de símbolos/ abreviaturas

Nomenclatura	Significado
%	Porcentaje
ADN	Ácido desoxirribonucleico (DNA)
APOE	Apolipoproteína E
Arg	Arginina
CC	Circunferencia de cintura
cm	Centímetros
CT	Colesterol total
Cys	Cisteína
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
g	Gramos
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo (<i>Genome-Wide Association Study</i>)
HDL	Lipoproteínas de alta densidad (<i>High Density Lipoprotein</i>)
LDL	Lipoproteínas de muy baja densidad (<i>Very Low Density Lipoprotein</i>)
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia (<i>Intermediate Density Lipoproteins</i>)
IMC	Índice de masa corporal
ISAK	Sociedad Internacional para el Avance de la Kinantropometría (International Society for the Advancement of Kinanthropometry)
Kg	Kilogramos
LDL	Lipoproteína de baja densidad (<i>Low-Density Lipoprotein</i>)
m	Metros
NOM	Norma oficial mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
RT-PCR	PCR en tiempo real
SNP	Polomorfismo de un solo nucleótido (<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
TG	Triglicéridos
VAI	Índice de Adiposidad Visceral (<i>Visceral adiposity index</i>)
µL	Microlitros
r-LDL	receptores de las lipoproteínas de baja densidad
ml	Mililitros

ATP	Adenosín trifosfato
NAD	Nicotinamida adenina dinucleótido
ng	Nanogramo
°C	Grados Celsius
mmHg	Milímetros de mercurio
MAF	Alelo de menor frecuencia
HW	Equilibrio de Hardy Weinberg
Kg/m²	Kilogramo por metro cuadrado
mg/dL	Miligramos por decilitros
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan un problema de salud pública, ya que constituyen una de las principales causas de defunción a nivel mundial. Existen diferentes factores de riesgo para las ECV en donde se destacan la obesidad visceral, el índice aterogénico y la genética. El gen que codifica para la proteína APOE, es uno de los más estudiados a nivel mundial ya que se ha descrito que tiene una relación directa con el metabolismo de lípidos. **Objetivo:** Evaluar la asociación de los polimorfismos del gen *APOE* con el fenotipo de obesidad visceral y el índice aterogénico en mujeres postmenopáusicas del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León. **Métodos:** El estudio incluyó a 143 mujeres de 50 a 75 años en etapa postmenopáusicas, residentes del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León. Previa firma de consentimiento, a las participantes se les extrajo una muestra de sangre, se les realizaron mediciones antropométricas y análisis genético utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). **Resultados:** Se observó que la mediana para la edad fue de 58 años y se encontró que el 67% de la población presenta obesidad visceral medida por circunferencia de cintura (CC) y un 49% por índice de adiposidad visceral (VAI), además, se identificó los índices aterogénicos presentes en la población de mujeres y se encontró que el 41% presenta un riesgo aterogénico medido mediante el índice de Castelli (CT/HDL), un 80% con el índice de LDL/HDL y un 34% con el índice de TG/HDL. La frecuencia de los haplotipos del gen *APOE* mostró que la forma más frecuente presente en la población fue del heterocigoto E3/E4 (93%). En el análisis de regresión se observó la asociación entre los portadores del alelo E4 con niveles más altos de CC ($\beta = 9.725$, $p = 0.032$) y peso ($\beta = 10.295$, $p = 0.045$). **Conclusión:** con los resultados obtenidos se observó una asociación significativa del alelo E4 con el aumento de la grasa corporal, que podría sugerirlo como biomarcador para predecir la aparición de enfermedades cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) represent a public health issue, as they are one of the leading causes of death worldwide. Several risk factors contribute to CVD, including visceral obesity, the atherogenic index, and genetics. The gene that encodes the APOE protein is one of the most studied globally, as it has been found to have a direct relationship with lipid metabolism.

Objective: To evaluate the association of *APOE* gene polymorphisms with the phenotype of visceral obesity and the atherogenic index in postmenopausal women from the metropolitan area of Monterrey, Nuevo León. **Methods:** The study included 143 postmenopausal women aged 50 to 75 years, residents of the metropolitan area of Monterrey, Nuevo León. After signing a consent form, participants underwent blood sampling, anthropometric measurements, and genetic analysis using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR).

Results: The median age of the participants was 58 years, and it was observed that 67% of the population presented visceral obesity measured by waist circumference (WC) and 49% by visceral adiposity index (VAI). Additionally, the atherogenic indices in the population were identified, revealing that 41% had an atherogenic risk measured by the Castelli index (TC/HDL), 80% by the LDL/HDL index, and 34% by the TG/HDL index. The frequency of *APOE* gene haplotypes showed that the most frequent form in the population was the E3/E4 heterozygote (93%). Regression analysis showed an association between carriers of the E4 allele and higher WC ($\beta= 9.725$, $p=0.032$) and weight ($\beta= 10.295$, $p=0.045$). **Conclusion:** The results showed a significant association between the E4 allele and increased body fat, which could suggest it as a biomarker for predicting the onset of cardiovascular diseases.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) han sido una de las primeras causas de muerte a nivel mundial; de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) las ECV han sido responsables de más del 17.9 millones de defunciones al año (Wang & Magliano, 2024). Entre los factores de riesgo para las ECV, se encuentra la obesidad visceral, que cuando está presente se acompaña de una disfunción del tejido adiposo, y alteraciones en el perfil lipídico, particularmente niveles elevados de triglicéridos y colesterol total, evidenciando un estado metabólico desequilibrado. Por otra parte, también se ha sugerido que hay genes asociados al desarrollo de las ECV, por ejemplo, el gen que codifica para la proteína APOE, es de los más estudiados a nivel mundial ya que se ha descrito que tiene una relación directa con el metabolismo de lípidos (Hamzeh *et al.*, 2021; Lumsden *et al.*, 2020; Reyes-Barrera *et al.*, 2021). Estudios en población europea han evidenciado la asociación de los polimorfismos rs429358 y rs7412 del gen *APOE* con el perfil lipídico (Kofler *et al.*, 2012; Smalinskiene *et al.*, 2013; Sorlí *et al.*, 2002). Además, un estudio realizado en la ciudad de México reportó que la presencia del alelo E4 se asocia con niveles altos de LDL y niveles bajos de HDL, por lo tanto, con un mayor riesgo de sufrir algún padecimiento de las ECV, en comparación a los portadores del alelo E2 donde se observó un menor riesgo (Martínez-Magaña *et al.*, 2019). Hasta donde se conoce, no se ha estudiado la asociación entre los polimorfismos del gen *APOE* con la obesidad visceral y el riesgo aterogénico, en el noreste de México, en particular en el área metropolitana de Monterrey, N. L. Este estudio busca identificar nuevos biomarcadores que puedan ser herramientas útiles para el personal de salud en la predicción y prevención de la aparición de las ECV.

1.1 Pregunta de investigación

¿Existirá asociación entre los polimorfismos del gen *APOE* con biomarcadores de obesidad visceral y de riesgo aterogénico en las mujeres postmenopáusicas del área metropolitana de Monterrey, N. L.?

2. ANTECEDENTES

2.1 Enfermedades cardiovasculares

Las ECV son un grupo de enfermedades donde el corazón y los vasos sanguíneos, se ven afectados por una acumulación de grasa en las arterias, que origina un mayor riesgo de formación de coágulos sanguíneos. Entre las patologías incluidas en las ECV se encuentran la enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, afecciones aneurismas aórticos y enfermedad arterial periférica (Sánchez- Arias *et al.*,2016; Wang & Magliano, 2024).

La arterosclerosis es el primer paso que desencadena las ECV. Se desarrolla cuando las placas de colesterol, lípidos y células inflamatorias se reúnen en el interior de las paredes de las arterias, acumulándose e impidiendo el flujo sanguíneo al corazón. Los mecanismos involucrados en este proceso son: la disfunción endotelio arterial, producción de especies reactivas de oxígeno, la oxidación de moléculas LDL y la inflamación, estos son los procesos iniciales para el desarrollo de la aterosclerosis. La proliferación y migración de las células del músculo liso vascular da lugar a la formación de la capa fibrosa de la placa aterosclerótica. A medida que se incrementa la acumulación de lípidos, la respuesta inflamatoria se vuelve más intensa, lo que provoca eventos de apoptosis y necrosis celular, contribuyendo al desequilibrio de la placa, y al final promueve una mayor probabilidad de sufrir un infarto agudo de miocardio, un accidente cerebrovascular o un aneurisma (Figura 1) (Barua *et al.*, 2019; Portilla *et al.*, 2014).

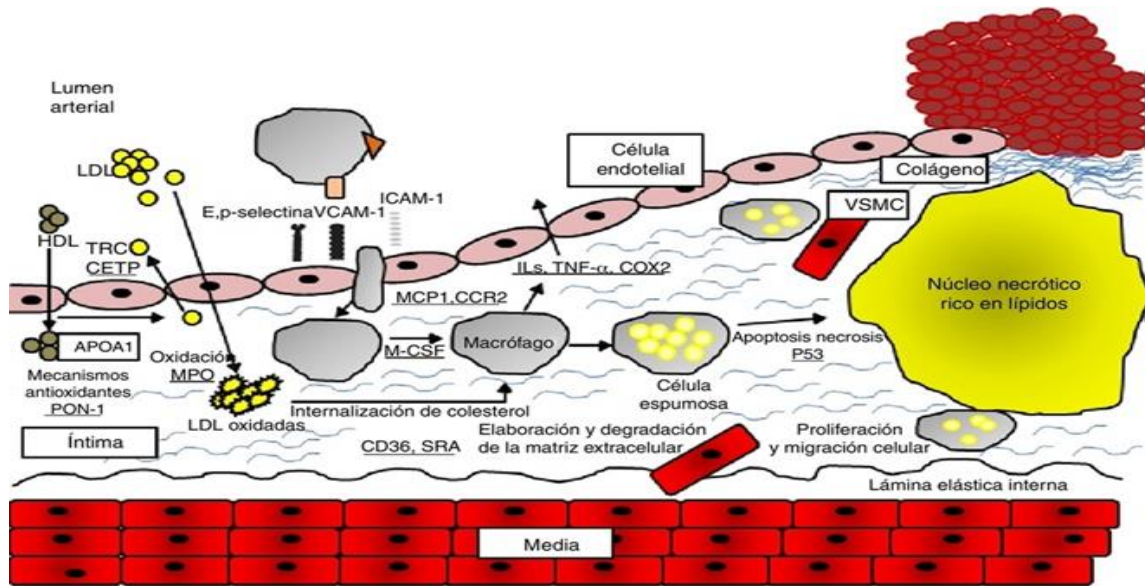


Figura 1. Mecanismos moleculares implicados en la aterosclerosis (Portilla *et al.*, 2014).

2.1.1 Epidemiología

El alarmante incremento en el número de casos de ECV en el mundo, se ha vuelto una llamada de atención primaria para la salud pública; la Organización Mundial de la Salud estima que anualmente se registra 17.8 millones de defunciones por esta razón y, para el 2030 se estima que esta prevalencia seguirá aumentando hasta llegar a 24 millones de defunciones asociadas a ECV (Budreviciute *et al.*, 2022; Sánchez-Arias *et al.*, 2016; Soppert *et al.*, 2020; Wang & Magliano, 2024). En el 2021, el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) informó que la mortalidad en México asociada a ECV fue de un 17.7%, mientras que en Nuevo León fue de un 15.7%, conservando los primeros lugares en causas de defunción (INEGI, 2022).

2.2 Factores de riesgo en las enfermedades cardiovasculares

La etiología de las ECV es multifactorial, donde se pueden identificar factores de riesgo tanto modificables como no modificables. Entre los factores modificables se encuentran todas aquellas causas que pueden ser corregidas a través de cambios, por ejemplo: el tabaquismo, los malos hábitos alimentarios, la obesidad visceral, dislipidemia, sedentarismo, diabetes

mellitus, perfil de lípidos alterado; por otro lado, también están los factores no modificables, estos no se pueden cambiar como el género, la genética y los niveles bajos de estrógeno por la postmenopausia (Mehta, *et al.*, 2022) (Figura 2). A continuación, se describen algunos de los factores de riesgo más importantes.

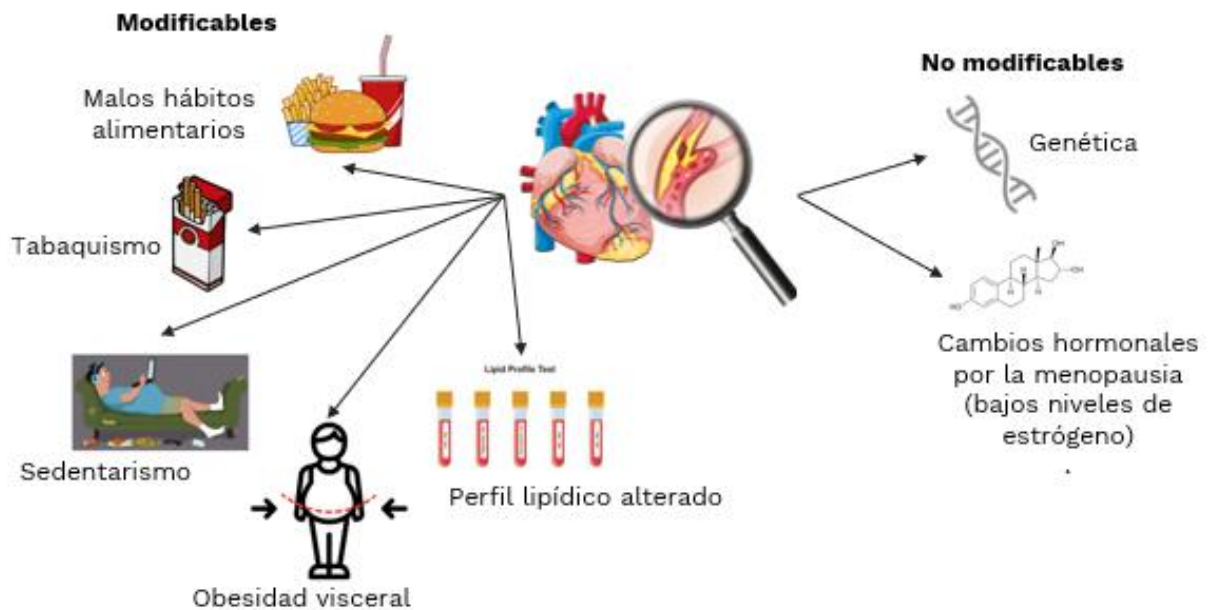


Figura 2. Factores de riesgo en las enfermedades cardiovasculares.

2.2.1. Malos hábitos alimenticios

La mala alimentación es otro factor de riesgo para ECV; por ejemplo, el riesgo para ECV se incrementa cuando se tiene una alimentación donde hay una elección excesiva de alimentos con alto contenido de sodio, alimentos procesados, con un alto contenido de sodio y/o de grasas saturadas. Los estudios sugieren que al llevar una dieta alta en grasas trans se asocia con una alteración en el perfil lipídico, donde se incrementan las lipoproteínas LDL y disminuyen las HDL. El consumo frecuente de este tipo de alimentos se ha identificado como un factor determinante para el aumento de peso corporal y la acumulación excesiva de grasa en la región abdominal (DiNicolantonio & O’Keefe, 2018; Fernández *et al.*, 2005).

2.2.2. Tabaquismo

El tabaquismo está posicionado como uno de los problemas más importantes de salud, está clasificado como el segundo factor de riesgo para el infarto al miocardio. El tabaco contiene sustancias químicas que ocasionan daño a las células que se encuentran en los vasos sanguíneos influyendo al desarrollo de arterosclerosis, la cual está asociada a problemas de disfunción endotelial, promoviendo un cambio elevado en el perfil de lípidos lo que conlleva a un efecto negativo para salud, como ejemplo las dislipidemias; también pueden desarrollar un funcionamiento defectuoso a nivel vascular en la hemodinámica y un estado protrombótico hasta manifestar el síndrome coronario agudo (SCA). Además, el tabaco se ha reportado que eleva los niveles plasmáticos de fibrinógeno, proteína C reactiva e interleucina facilitando la presencia de padecer resistencia a la insulina (Ramotowski *et al.*, 2019).

2.2.3. Sedentarismo

Las actividades sedentarias son aquellas que mantienen un gasto energético menor (Melo *et al.*, 2021). El sedentarismo es contemplado como uno de los factores modificables importantes de las ECV y conserva una alta prevalencia de mortalidad a nivel mundial (Lavie *et al.*, 2019). El comportamiento sedentario se asocia a un daño adverso en la función vascular, debido a la disminución del flujo sanguíneo, y a la presencia de un estado proinflamatorio que altera la función endotelial y aumenta el riesgo de ECV (González *et al.*, 2017).

2.2.4. Obesidad

La obesidad es una de las principales preocupaciones a nivel mundial en la salud pública, dado que, es de los factores con más contribución al desarrollo de las ECV; se describe por un aumento de grasa visceral y por mantener un IMC elevado ($\geq 30 \text{ Kg/m}^2$); es estudiado como una enfermedad multifactorial debido a su relación con diferentes factores como son los socioeconómicos, ambientales, psicosociales y biológicos (Piché *et al.*, 2020; Powell-Wiley *et al.*, 2021).

2.2.5. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus ha estado en los primeros lugares de mortalidad junto con la obesidad; se caracteriza principalmente por una disminución en la secreción de insulina por parte del páncreas y/o resistencia de los tejidos diana y que puede generar complicaciones de retinopatía, neuropatía, nefropatía y microvasculares. Una constante elevación de los niveles de glucosa en sangre resulta en un riesgo en la salud que puede conllevar al desarrollo de ECV (Glovaci *et al.*, 2019).

2.2.6 Menopausia

Las mujeres tienden a tener un mayor riesgo de presentar ECV que los hombres, debido a que ellas pasan por la etapa de la postmenopausia donde se ven cambios hormonales principalmente en los niveles de estrógenos observando una disminución de ellos. Esto ocasiona un cambio en la composición corporal aumentando la acumulación de grasa en el área abdominal, así mismo algunas mujeres pueden presentar niveles elevados de colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL, dando paso a un mal funcionamiento endotelial provocando una mayor probabilidad de ECV (Hee & Jae, 2021; Mehta, *et al.*, 2022).

2.2.7. Dislipidemia

Es una manifestación de impacto negativo al metabolismo que da como resultado una elevación de los niveles de lípidos en sangre, a consecuencia de la falta de ejercicio y los hábitos alimentarios elevado en grasas saturadas, perjudicando así la salud, ocasionando desequilibrios metabólicos como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo e hipercolesterolemia, entre otras. Los parámetros que describen esta condición son niveles de triglicéridos séricos mayores a 150 mg/dL, colesterol total superior a 200 mg/dL y lipoproteínas de baja densidad (LDL) superior a 130 mg/dL, así como los niveles de HDL-C inferiores a 40 mg/dL (Barua *et al.*, 2019; Solórzano, 2018).

2.3 Marcadores de Obesidad visceral

La obesidad visceral es definida como una acumulación anormal de tejido adiposo en la región abdominal e intrabdominal. El tejido adiposo visceral es el principal almacenamiento de grasa (triglicéridos) en el cuerpo (Figura 3). Un aumento de peso conduce a cambios fenotípicos en el tejido adiposo, ocasionando una alteración de las actividades metabólicas debido a su relación directa con los estímulos adrenérgicos, provocando que los adipocitos liberen ácidos grasos a la corriente sanguínea y a diferentes tejidos (músculo e hígado) desarrollando un cambio negativo en el cuerpo por la presencia de adipocitos disfuncionales y secreción de las células proinflamatorias (como el TNF- α , IL-1 e IL-6), permitiendo la infiltración de macrófagos, que origina un grado de inflamación que finalmente, aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardio-metabólicas en el individuo (Kawai *et al.*, 2021; Martínez-Sánchez *et al.*, 2022; Morais *et al.*, 2022).

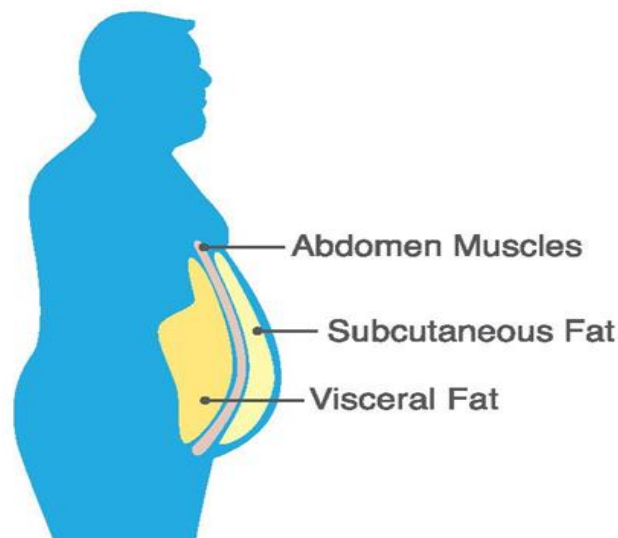


Figura 3. Obesidad visceral

La forma más común de diagnosticar la obesidad es mediante el Índice de Masa Corporal (IMC), sin embargo, es una herramienta indirecta y no tan confiable para evaluar la grasa corporal, ya que no diferencia la masa magra de la grasa. Otra medición que es utilizada para definir la obesidad, en particular la obesidad visceral es la circunferencia de cintura, este indicador

antropométrico ha sido el más utilizado en el área de la salud por la accesibilidad que tiene y su fácil uso. En un estudio se demostró que la medición de la circunferencia de cintura es clave para la evaluación de obesidad visceral y menciona que es una herramienta que debe ser utilizada en la práctica clínica (Boone *et al.*, 2022). Los puntos de corte utilizados son descritos por las guías clínicas para la obesidad del Instituto Nacional de Salud de los EE. UU. donde se describe que para mujeres mayores de 50 años una circunferencia de cintura superior a 88 cm debe ser considerada como un riesgo elevado a un desarrollo cardiometabólico.

Por otra parte, una consecuencia de la obesidad visceral es la disfunción del tejido adiposo que implica una alteración del estado metabólico y por ende constituye un factor de riesgo para la aparición de ECV (Amato *et al.*, 2011; Contreras, 2018; Goossens, 2017). Para la identificación de una posible disfunción del tejido adiposo visceral, se ha propuesto medirlo mediante el índice de adiposidad visceral (VAI), esta medición es una herramienta que ha sido utilizada para detección primaria de riesgo cardiovascular en diferentes estudios poblacionales. Se ha observado que es un marcador con una alta confiabilidad para la detección de disfunción del tejido adiposo visceral y el riesgo asociado a enfermedades cardiovasculares (Reyes-Barrera *et al.*, 2021). La fórmula para la estimación de VAI, toma en cuenta los datos de las medidas antropométricas como el IMC y circunferencia de la cintura (CC), también considera los niveles bioquímicos relacionados con la función del tejido adiposo como los valores de triglicéridos (TG) y de HDL (Hamzeh *et al.*, 2021) (Figura 4).

$$\text{Mujeres: VAI} = \left(\frac{\text{CC}}{36.58 + (1.89 \times \text{IMC})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{\text{HDL}} \right)$$

Figura 4. Fórmula para el Índice de Adiposidad Visceral (VAI) en mujeres (Amato *et al.*, 2011)

El proceso de estimación del VAI toma en cuenta el sexo de la persona a evaluar debido a que la distribución de grasa en hombres y mujeres es diferente, esto se debe a la influencia de las hormonas sexuales, como los andrógenos y estrógenos, que afectan la función y el metabolismo del tejido adiposo, además, es necesario tener en cuenta la edad de las personas, ya que el punto de corte del VAI varía en función de éste (Rodríguez *et al.*, 2021). Los puntos de corte que se emplean para identificar una disfunción del tejido adiposo visceral en mujeres mediante el VAI, son:

- 50 años a 65 años: un valor de >1.92 de VAI, se considera presencia de disfunción del tejido adiposo visceral.
- >66 años: un valor de >2 de VAI, se considera presencia de disfunción del tejido adiposo visceral.

En un estudio realizado en hombres y mujeres sanos de Irán entre las edades de 35 y 65 años, se encontró una asociación significativa entre los valores del VAI y las ECV en individuos con un peso normal (IMC <25) y con sobrepeso (IMC >25 y <30) (Darroudi *et al.*, 2022). Así mismo, en otro estudio llevado en mujeres postmenopáusicas de Turquía se concluyó que el VAI podría ser utilizado como una herramienta clínica predictiva de ECV a corto plazo (Gulbahar *et al.*, 2022).

2.4 Índice aterogénico como marcador de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV)

La OMS describe que la prevención es una de las estrategias más importantes contra las enfermedades cardiovasculares, por lo que se han buscado herramientas que proporcionen información predictiva, permitiendo la identificación de personas que presenten un elevado riesgo de ECV a bajo costo, rápidas, no invasivas y específicas. Entre las herramientas que se han creado y sugerido como marcadores útiles e importantes para predecir la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, se encuentra los valores alterados de lípidos que incluye: niveles plasmáticos elevados de triglicéridos,

colesterol total, LDL-C y HDL-C para predecir el riesgo cardiovascular (Barua *et al.*, 2019; Fernández *et al.*, 2019).

En diferentes poblaciones se ha analizado la efectividad del índice aterogénico como un indicador nuevo para evaluar la asociación que tiene con el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, en la mayoría se concluye que los índices si son aplicables para determinar esta relación y conocer la gravedad de aterosclerosis. Para realizar la evaluación, se utilizan tres fórmulas: TG/HDL, TC/HDL, LDL/HDL. Los valores de referencia se clasifican de acuerdo con el índice aterogénico (IA) o índice de Castelli donde <4.5 en mujeres se considera un bajo riesgo de ECV (De la Torre *et al.*, 2019; Mahdavi *et al.*, 2022) (Tabla 1).

Tabla 1. Fórmulas del índice de aterogénico y puntos de corte.

Indicadores	Valores de riesgo para el índice aterogénico
CT/HDL	>4.5
LDL/HDL	>2
TG/HDL	>3

CT: colesterol total, HDL: lipoproteínas de baja densidad, LDL: lipoproteínas de alta densidad, TG: triglicéridos (De la Torre *et al.*, 2019).

En Europa, un estudio que incluyó mujeres de 23-64 años, se encontró que los índices aterogénicos se asocian con el riesgo de ECV. En particular, se encontró un riesgo elevado en las mujeres del grupo de obesidad determinado por el índice de Castelli I (CT/HDL) y por el TG/HDL (Vašková *et al.*, 2023). De manera similar, en Ecuador, en otro estudio con adultos sanos mayores de 30 años se observó una asociación significativa entre el índice de Castelli I y el riesgo cardiovascular (Torre-Cisneros *et al.*, 2019).

Distintos estudios concluyen que los índices aterogénicos pueden usarse como marcadores de riesgo para el desarrollo de ECV en adultos sanos (Hamzeh *et al.*, 2021, Fernández – Macias *et al.*, 2019).

2.5 Genes asociados a enfermedades cardiovasculares (ECV)

Los factores de riesgo son utilizados como herramientas de prevención para las ECV; en diversos estudios se ha sugerido que es necesario asociar estas patologías con el componente genético; es por esto, que en la actualidad, se utilizan diversas herramientas como los métodos del análisis genómico, los análisis de asociación genética y los estudios de ligamiento genético para explorar posibles asociaciones con polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs por sus siglas en inglés), que sean de utilidad para contribuir a mejorar el diagnóstico, la prevención y/o tratamiento de las ECV. Estos estudios se han llevado a cabo por la combinación de parámetros bioquímicos y caracterización genética (Fortunato *et al.*, 2007; Portilla *et al.*, 2014; Vrablik *et al.*, 2021).

Estos estudios presentan un conocimiento previo sobre la función de un SNP en una vía fisiopatológica asociada a una enfermedad. En este contexto, el uso de análisis moleculares en estudios de genes candidatos ha facilitado para la identificación de ciertos loci asociados con el inicio y progreso de las ECV. Las principales vías moleculares implicadas en la fisiopatología de estas son: el estrés oxidativo, el transporte de lípidos, la inflamación, la coagulación y el metabolismo lipídico (Keating *et al.*, 2008). Se han investigado más de 300 genes que han sido candidatos para las ECV por tener un alelo específico o alguna variante con función asociado a estas enfermedades y más de 500 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) han sido relacionados con el metabolismo de los lípidos, entre los que se incluye el gen *APOE* (Hernández *et al.*, 2018; Portilla *et al.*, 2014; Pranavchand & Reddy, 2013). Cabe señalar que, a la fecha, no existe reportes de asociación genética con indicadores del índice de adiposidad visceral (VAI).

Se han realizado algunos estudios de tipo GWAS asociando regiones del genoma con enfermedades cardiovasculares y a los niveles del perfil lipídico. Entre estos genes se encuentran los relacionados con el metabolismo de lípidos (*CETP*), con el transporte lipídico (*APOE*, *APOA5*, *ABCA1*), con la

inflamación (*TNFA*, *ICAM-1*, *TGFB*) y con coagulación (*TPA*, *F2*) (Tabla 2) (Kessler *et al.*, 2021; Weissglas-Volkov *et al.*, 2010).

Tabla 2. Algunos genes asociados con enfermedades cardiovasculares

Gen	Variabilidad genética	Genotipo de riesgo	Enfermedad asociada
<i>APOE</i>	C112T	E4	ECV
<i>APOA5</i>	S19W	WW	Hipertrigliceridemia
<i>ABCA1</i>	R219K	CC	ECV
<i>TNFA</i>	- G308A	AA	Enfermedad arterial coronaria
<i>AGTRI</i>	A1166C	CC	Enfermedad arterial coronaria
<i>ICAM-1</i>	E469K	K	Enfermedad arterial coronaria
<i>TGFB</i>	C509T, L10P, R25P	TT, PP, PP	Enfermedad arterial coronaria
<i>F2</i>	G20210A	AA	Trombosis arterial
<i>MTHFR</i>	C677T y A1298C	TT	Infarto al miocardio
<i>CETP</i>	G5454A	AA	Enfermedad coronaria
<i>ESR1</i>	C351G	GG	Infarto al miocardio
<i>PON-1</i>	Q192RR	RR	Accidente cerebrovascular
<i>NADPH</i>	C242T	TT	Accidente cerebrovascular
<i>COX-2</i>	G765C	CC	Enfermedad arterial coronaria
<i>GLPa</i>	C807T	TT	Aneurisma de la arteria coronaria

Esta tabla es una adecuación de una revisión de diferentes artículos (Kessler *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Portilla *et al.*, 2014; Walsh *et al.*, 2023; Weissglas-Volkov *et al.*, 2010).

2.6 Apolipoproteína E (ApoE)

La apolipoproteína E, (ApoE) es una glicoproteína de 299 aminoácidos que forma parte de la estructura de las lipoproteínas (VLDL, IDL, HDL y remanentes de quilomicrones). La ApoE contribuye a la eliminación de lipoproteínas mediante su recaptura por el hígado por la interacción con rLDL (ligando-receptor), de manera que los niveles de colesterol, triglicéridos y

lipoproteínas son reducidos manteniendo la homeostasis de éstos en el cuerpo, también participa en el retiro de colesterol celular que va del hígado hacia los tejidos periféricos (Figura 5) (Gkouskou *et al.*, 2021; Lumsden *et al.*, 2020; Moreno *et al.*, 2006; Tejedor *et al.*, 2014; Zhong *et al.*, 2018).

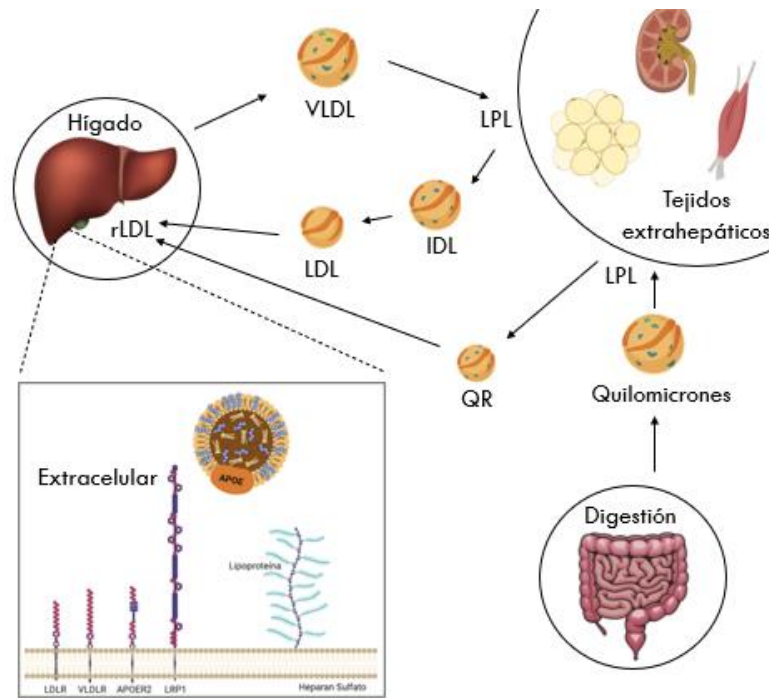


Figura 5. Mecanismo de las lipoproteínas

Se conocen tres formas diferentes de ApoE, conocidas como isoformas E2, E3 y E4. La diferencia en sus estructuras provoca funciones diferentes, modificando la afinidad hacia sus receptores. En la ApoE2, por su combinación de cisteína en las dos posiciones 112 y 158 hace que la unión hacia los receptores de LDL sea reducida provocando una actividad débil del 50% más en comparación con las ApoE3 y ApoE4 (Mahley, 2016; Moreno *et al.*, 2006).

En cuanto a la ApoE4, su estructura facilita que haya una mayor rapidez de absorción en los hepatocitos ya que se promueve una alta captación de lipoproteínas ricas en triglicéridos; sin embargo, al ser una actividad rápida provoca que el número de receptores de LDL se regule de manera negativa

ocasionando que no haya un catabolismo de LDL en plasma y éstas en vez de disminuir, aumenten (Triguero *et al.*, 2012).

2.7 Polimorfismos del gen *APOE*

El gen que codifica para la ApoE está ubicado en el brazo largo del cromosoma 19 en la posición q13.32, contiene tres intrones y cuatro exones. Los polimorfismos rs429358 y rs7412 de un solo nucleótido (SNP) se encuentran en el exón 4 de este gen (Figura 6); estos cambios de nucleótidos dan lugar a las diferentes combinaciones donde puede haber una sustitución de cisteína o arginina en la posición 112 o 158 (cambiando los nucleótidos C o T). En el caso del E2, hay dos cisteínas en las posiciones 112 y 158. Para el E3, en la posición 112 se encuentra una cisteína y en la 158 una arginina. Finalmente, en el E4, ambas posiciones 112 y 158 contienen arginina (Figura 7) (Ereقات *et al.*, 2022).

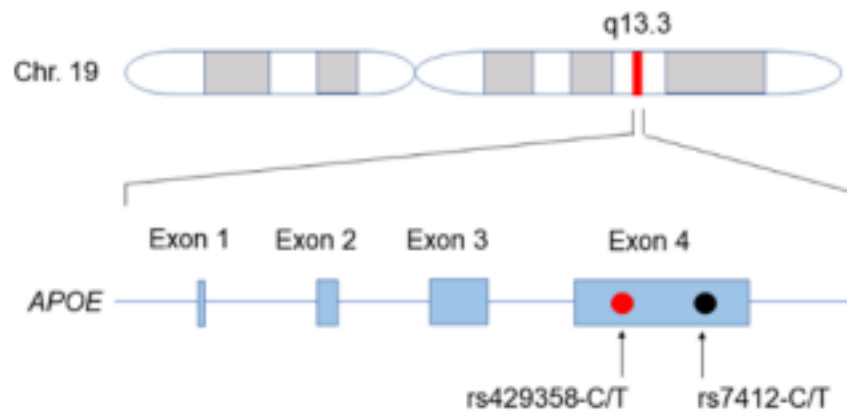


Figura 6. Ubicación del cromosoma y polimorfismos rs429358 y el rs7412 (Abondio *et al.*, 2019)

La combinación de estos polimorfismos da lugar a que se formen los tres principales alelos E2, E3, E4 (Figura 8) y de ahí surge la combinación de los seis genotipos diferentes, de los cuales tres son homocigotos (E2/E2, E3/E3, E4/E4) y tres heterocigotos (E2/E3, E2/E4, E3/E4) (Abondio *et al.*, 2019; Martínez-Magaña *et al.*, 2019; Smalinskiene *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2022; Yeh *et al.*, 2022).

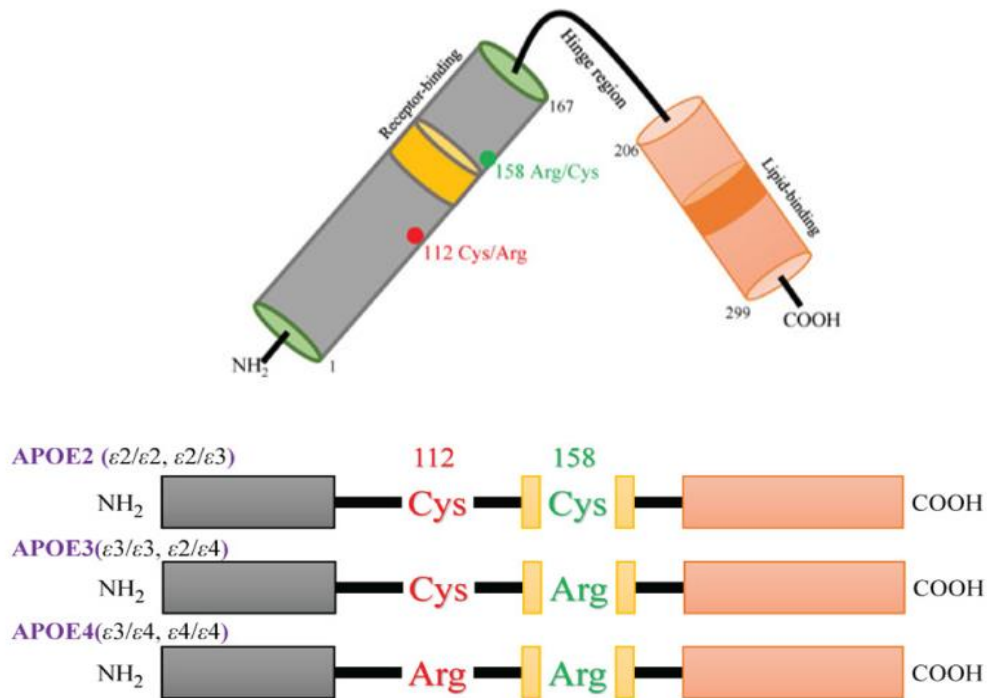


Figura 7. Estructura de la proteína APOE y la combinación de aminoácidos (Wu *et al.*, 2022; Yeh *et al.*, 2022).

El genotipo más común en las poblaciones es el E3/E3, seguido del E3/E4 y después el E2/E3. Distintos estudios realizados en adultos sanos de ambos sexos de diferentes poblaciones de Europa como lituanos, españoles y del Reino Unido, han asociado los polimorfismos del gen *APOE* con el perfil lipídico y las ECV; estos estudios destacan que los portadores de E4 tienen una relación significativa con niveles de LDL fuera de los rangos normales y un mayor riesgo a desarrollar ECV (Kofler *et al.*, 2012; Smalinskiene *et al.*, 2013; Sorlí *et al.*, 2002).

En México, también se ha estudiado esta asociación en adultos sanos pertenecientes a la población de amerindios mexicanos, donde se analizaron 1997 sujetos de ambos sexos, de los cuales el 68% eran mujeres. Los resultados indican que los portadores del alelo E2 presentan niveles

disminuidos de LDL y colesterol total en comparación de aquellos portadores del alelo E4, quienes muestran un perfil lipídico alterado, destacando los niveles de LDL por encima de lo normal, especialmente en aquellos con un IMC clasificado como obesidad (Martínez-Magaña *et al.*, 2019).

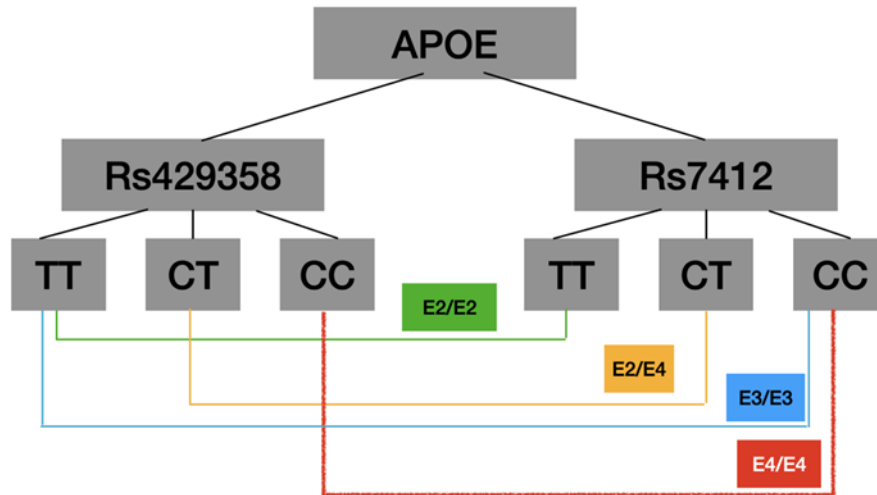


Figura 8. Haplotipos de APOE

Además, los polimorfismos del gen *APOE* también se han relacionado con la obesidad general, un estudio realizado en adultos sanos del Reino Unido, observaron que los portadores del alelo E4 tenían una proporción significativamente mayor de masa magra tipo androide y valores fuera de los rangos normales en el perfil lipídico en comparación con el alelo E3. El estudio concluye que los genotipos del gen *APOE* pueden influir con el riesgo de ECV dependiendo de la distribución de la adiposidad (Ozen *et al.*, 2022). Estos hallazgos fueron corroborados por un estudio realizado en adultos de Arabia Saudita, donde se encontró que los portadores del alelo E4 tienen un riesgo mayor de obesidad debido a una alteración en el metabolismo de los lípidos (Alharbi *et al.*, 2017).

Un estudio en población de China analizó la asociación de los polimorfismos del gen *APOE* con la diabetes mellitus 2 y las ECV. Este estudio, incluyó 1414 participantes mayores de 18 años, resaltó que el alelo E4 podría ser un factor

de riesgo para el desarrollo de ECV. Esto se debe a una mayor atracción al receptor de LDL, lo que podría provocar una producción excesiva de LDL, aumentando el riesgo de acumulación de estas lipoproteínas en las arterias (Wu *et al.*, 2022). Así mismo, en otro estudio realizado en Washington, EE. UU, donde incluyeron 915 adultos de ambos sexos, se encontró una correlación positiva entre el alelo E4 y los niveles inflamatorios elevados, además, de concentraciones superiores a los límites permitidos de colesterol y LDL. Dado a los resultados que se obtuvieron el estudio sugiere que el alelo E4 podría influir en las ECV modificando de manera negativa el metabolismo lipídico y promoviendo efectos inflamatorios en comparación con el alelo E2 que parece tener un efecto protector ante estas enfermedades (Krishnamurthy *et al.*, 2024).

3. JUSTIFICACIÓN

En México, las enfermedades cardiovasculares han sido uno de los mayores problemas de salud, ya que por años han mantenido los principales lugares en cuanto a mortalidad.

La alta incidencia de ECV ha generado una necesidad de crear herramientas predictivas que puedan contribuir a mejorar el diagnóstico. Por otro lado, los estudios de asociación genética han sido importantes por su ayuda en la identificación de la etiología genética con relación al desarrollo de enfermedades.

Muchas investigaciones han demostrado la asociación de los polimorfismos del gen *APOE* con diversos factores de riesgo, como la obesidad y el perfil lipídico (Martínez-Magaña *et al.*, 2019; Smalinskiene *et al.*, 2013; Sorlí *et al.*, 2002; Kofler, 2012), a pesar de ello, en Nuevo León no se ha confirmado dicha relación con el grupo poblacional de mujeres postmenopáusicas del área metropolitana de Monterrey. Los residentes de esta zona tienen la particularidad de ser mestizo mexicana y mantener un estilo de vida que es único y diferente al de otras regiones del país, por lo que dicha asociación de los polimorfismos del gen *APOE* con la obesidad visceral y el índice aterogénico sería de interés para contribuir a generar estrategias de beneficio y prevención para esta población.

Es por esto, que esta investigación contribuirá a brindar conocimientos nuevos sobre la información científica para el personal de salud, así mismo, el estudio servirá como herramienta de predicción para la prevención del desarrollo de ECV y a un futuro como una herramienta de prevención.

Este proyecto es factible porque se dispone de los recursos humanos, materiales y las instalaciones necesarias del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP) y del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN).

4. HIPOTESIS

Los polimorfismos rs7412 y rs429358 del gen *APOE* se asocian con los biomarcadores de obesidad visceral y el riesgo aterogénico en mujeres postmenopáusicas del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León.

5. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar la asociación de los polimorfismos rs7412 y rs429358 del gen *APOE* con los biomarcadores de obesidad visceral y el riesgo aterogénico en mujeres postmenopáusicas del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León.

4.2 Objetivos específicos

1. Identificar los fenotipos de obesidad visceral y el riesgo aterogénico, en la población de mujeres postmenopáusicas del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León.
2. Determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7412 y rs429358 del gen *APOE* en el grupo de estudio.
3. Examinar la asociación de los polimorfismos rs7412 y rs429358 del gen *APOE* con los fenotipos de obesidad visceral y el índice aterogénico en el grupo de estudio.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

El estudio fue transversal, descriptivo y correlacional.

6.2 Población del estudio

Mujeres postmenopáusicas de 50-75 años residentes del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León.

6.3 Criterios de inclusión

Las participantes del estudio fueron conformadas por mujeres aparentemente sanas de 50 a 75 años residentes del área metropolitana Monterrey, Nuevo León. Las mujeres fueron reclutadas para participar de manera voluntaria y se les proporcionó la información necesaria, así mismo se les pidió una firma para el consentimiento informado.

6.4 Criterios de exclusión

Se excluyó aquellas participantes que tuvieran alguna patología crónica o aguda, que estuvieran en algún tratamiento farmacológico y participantes con alguna cuestión física que no permita la movilidad para las mediciones.

6.5 Criterios de eliminación

Fueron eliminadas aquellas participantes que, al término del estudio, tuvieron un expediente incompleto, una muestra de sangre insuficiente o aquellas participantes con algún parentesco familiar y las que decidieron abandonar voluntariamente la investigación.

6.6 Técnica muestral

El estudio se llevó a cabo utilizando un muestreo por factibilidad, de tal forma que es no probabilístico y se realizó de forma intencional. Las mujeres seleccionadas como participantes fueron las que tuvieran edad de 50 a 75 años, que estuvieran en la etapa postmenopáusica y residentes del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León y que tuvieran la disponibilidad de acudir al Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública.

6.7 Cálculo del tamaño de muestra

El presente estudio fue no probabilístico por factibilidad, por lo que no se aplicó el cálculo de tamaño mínimo de muestra. Se estimó que el reclutamiento fuera de 200 mujeres que respondieran a la convocatoria y acudieran al CINSP en el periodo de septiembre a diciembre del 2023; esa era la cantidad de participantes que se puede atender de acuerdo con el tiempo y los recursos con los que se cuentan para este trabajo.

6.8 Instrumento de medición, materiales y equipo

Se utilizó el instrumento estadiómetro de la marca BSM370 para evaluar la estatura, para el peso la báscula BSM370 y una cinta métrica de acero flexible marca Lufkin para la circunferencia de cintura. Para los valores bioquímicos se utilizaron tubos de 6 mL sin anticoagulantes y el analizador bioquímico espectrofotómetro Beckman-Coulter DxC 80. Para el análisis genético se utilizaron tubos de 5 mL con el anticoagulante EDTA, así mismo, se utilizó un Kit QiAMP DNA Blood Midi/Max, NanoDrop 2000 de Thermo Scientific®, sondas Taqman y el equipo de PCR en tiempo real QuanStudio 7 Flex™.

6.9 Estrategia general de trabajo

Para cumplir los objetivos, se diseñó una estrategia de trabajo, la cual se muestra en la figura 9. Primeramente, se reclutaron a mujeres por medio de una convocatoria difundida mediante posters y volantes en la cual se hizo la invitación a participar; además, para el reclutamiento, se tuvo la oportunidad de visitar dos clínicas las cuales fueron el centro de Atención Integral para las Personas Adultas Mayores y el centro universitario de salud San Rafael, ubicadas en el municipio de Guadalupe, Nuevo León; se llenó una historia clínica de las participantes considerando los criterios de inclusión y se firmó un consentimiento informado para continuar con un análisis de antropometría y así poder identificar de acuerdo al fenotipo según el índice aterogénico, el índice de adiposidad visceral (VAI) y la circunferencia de cintura (CC); así mismo se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas y finalmente se hizo la asociación de los polimorfismos de *APOE* con los fenotipos.

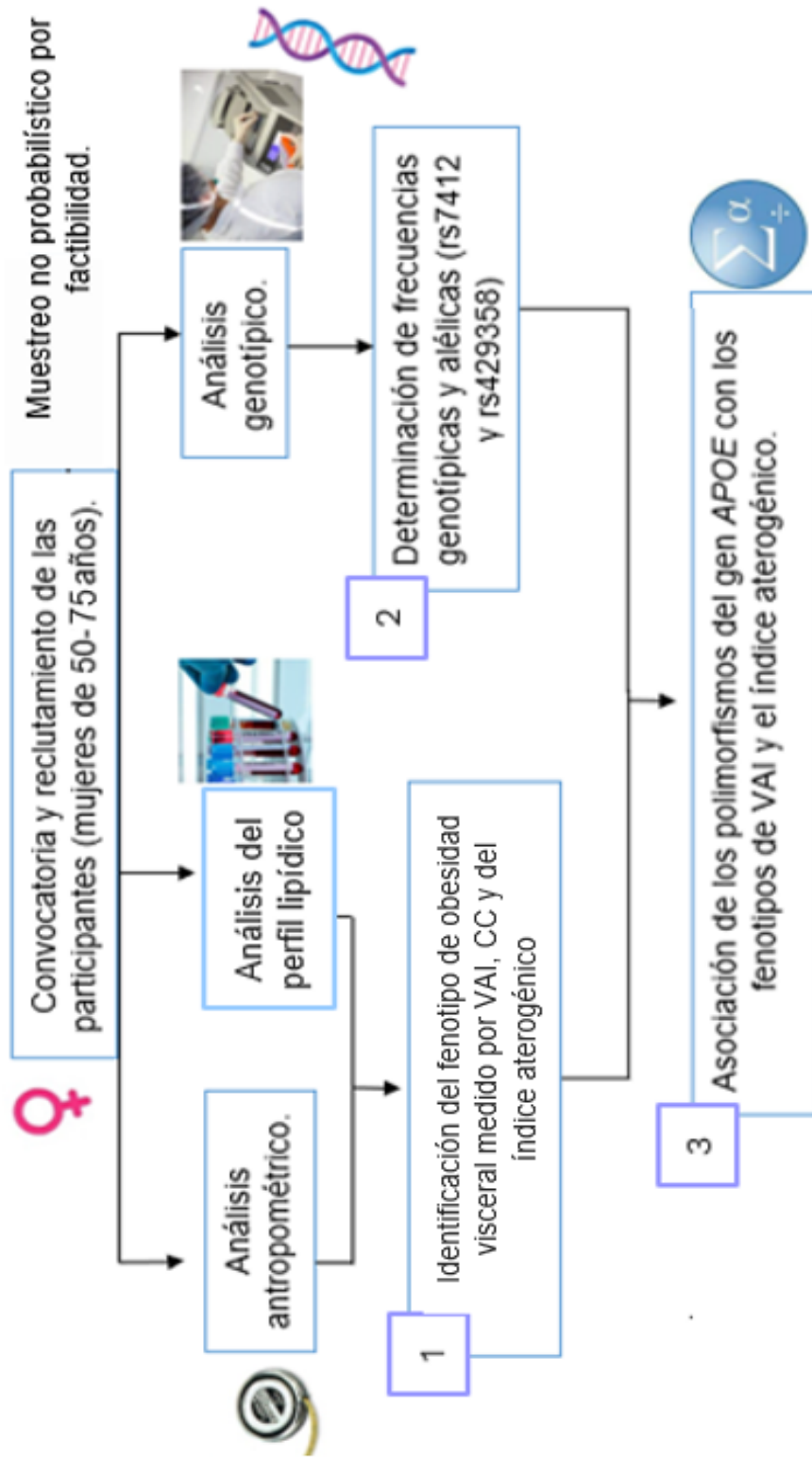


Figura 9. Estrategia general de trabajo

6.10 Procedimiento para la obtención de la información

La información se recolectó en una historia clínica donde se concentraron los datos de la evaluación antropométrica y los resultados de los análisis bioquímicos y genéticos.

6.11 Obtención de los datos antropométricos y presión sanguínea

Para la obtención de los datos antropométricos se les solicitó a las participantes que acudieran con ropa ligera y con un ayuno previo de 12 horas. Se obtuvieron las medidas siguiendo los estándares internacionales para la evaluación antropométrica de la sociedad internacional para el avance de la cineantropometría (ISAK) (Marfell-Jones et al., 2008).

Se obtuvo el peso (Kg) de las participantes mediante el equipo BSM370. La participante se acomodó en posición vertical con los pies sobre la báscula, sin estar apoyado ni moviéndose y asegurarse de distribuir el peso de manera uniforme en ambos pies. La medición de estatura (cm) se llevó a cabo utilizando un estadiómetro marca BSM370, se le pidió a la paciente acomodarse con la cabeza mirando hacia al frente en posición recta, con piernas y talones juntos, la medición fue realizada sin zapatos.

La medición de la circunferencia de cintura (cm) se tomó con una cinta métrica de marca Lufkin, se acomodó a la participante de pie con las manos cruzadas en el pecho posteriormente la medición se realizó en el punto más estrecho ubicado entre las costillas y la cresta ilíaca. La lectura se realizó a nivel del ombligo con el abdomen relajado.

La presión sanguínea se llevó a cabo utilizando un Baumanómetro digital, se le pidió a la participante estar sentada, con el brazo apoyado sobre la mesa y que estuviera relajada. Antes de iniciar la medición primero se colocó el brazal alrededor de la parte superior del brazo de la participante, asegurando que la parte inferior del brazal quedara entre 1 o 2 cm por arriba del codo, una vez acomodado, se le pidió a la participante estar tranquila y en silencio durante

tres minutos mientras se tomaba la medición (OMRON HEALTHCARE, INC., 2014).

6.12 Obtención de sangre periférica

Se obtuvieron muestras de sangre periférica de las participantes con un previo ayuno de 12 horas, se extrajo 6 mL de sangre en un tubo sin anticoagulante para el análisis bioquímico y 5 mL de sangre en un tubo con anticoagulante EDTA (BD Vacutainer®) para la extracción de DNA genómico. Los dos tubos que contenían sangre se centrifugaron por 2500 rpm a 20 minutos con el fin de separar el suero y los leucocitos.

6.12.1 Análisis bioquímico

Se extrajo el suero a partir de las muestras de sangre periférica. El análisis bioquímico realizado incluía los valores séricos de glucosa, triglicéridos, colesterol total, c-HDL y c-LDL, para las determinaciones se usaron reactivos específicos y se midieron con el analizador espectrofotómetro Beckman-Coulter DxC 80, siguiendo el protocolo de punto final establecido por el fabricante. Estas determinaciones fueron llevadas a cabo por el personal del Laboratorio General del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González. Los métodos utilizados para la determinación fueron de acuerdo con el manual de Beckman Coulter synchron, systems (BECKMAN COULTER SYNCHRON Systems, 2015). Los principios de las determinaciones son las siguientes:

Glucosa: para la determinación de la glucosa se aplicó el reactivo GLUH, de acuerdo con el protocolo lo que va a ocurrir es que la hexoquinasa (HK) va a catalizar la reacción donde un grupo fosfato del ATP se transfiere a la glucosa, para crear un ADP y glucosa-6-fosfato, posteriormente esta misma se va a oxidar para convertirse en 6-fosfogluconato y al mismo tiempo habrá una reducción del NAD a NADH mediante la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). La modificación de la absorbancia es monitoreada por el sistema a 340 nanómetros.

Triglicéridos: para el análisis, el reactivo que se utilizó fue el TG. Lo que ocurre al inicio es una hidrolisis de los triglicéridos de la muestra por medio de la

actividad lipasa produciendo glicerol y ácidos grasos. A continuación, por medio de tres procesos enzimáticos, en los que participa el glicerol quinasa (GK), glicerofosfato oxidasa (GPO) y peroxidasa (HPO), provocan la unión del oxidativo del ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibencenos ulfónico (DHBS) con 4-aminoantipirina, lo que al final permite que se produzca un tinte rojo de quinomeimina, cuya disponibilidad es la cantidad de triglicéridos en la muestra. La modificación de absorbancia es monitoreada por el sistema a 520 nanómetros.

Colesterol Total: para la determinación del colesterol total, se utilizó el reactivo CHOL; en este proceso lo que sucede al inicio es una hidrolisis de ésteres de colesterol esto por colesterol esterasa (CE), con el fin de liberar el colesterol y ácidos grasos. Este colesterol libre es oxidado por la actividad colesterol oxidasa (CO) convirtiéndolo en colesteno-3-ona y peróxido de hidrógeno. A continuación, la peroxidasa acelera la respuesta del peróxido de hidrógeno con 4-aminoantipirina (4-AAP) y fenol, para obtener un compuesto de quinoneimina coloreado. La modificación de absorbancia es monitoreada por el sistema a 520 nanómetros.

Colesterol HDL: para la determinación del HDL, se aplicó el reactivo HDL, este análisis se divide en dos etapas distintas. Durante la primera etapa el colesterol libre en las lipoproteínas no HDL se disuelve y se metaboliza por la enzima colesterol oxidasa oxidasa, peroxidasa y DSBmT con el fin de dar como resultado un producto incoloro. En la segunda etapa, el HDL se disuelve con un detergente y es liberado para actuar con la enzima colesterol oxidasa y así dar como resultado un color. La modificación de absorbancia es monitoreada por el sistema a 560 nanómetros.

Colesterol LDL: para el análisis, el reactivo que se aplicó fue el LDLD. El proceso utiliza un detergente que disuelve específicamente los fragmentos de lipoproteínas no LDL, liberando colesterol para que pueda actuar con colesterol esterasa y colesterol oxidasa, sin formar algún color. Posteriormente otro detergente disuelve los fragmentos de LDL remanentes, luego un enlace

cromogénico facilita la producción de un color. La modificación de absorbancia es monitoreada por el sistema a 560 nanómetros.

6.13 Identificación y clasificación de acuerdo con los fenotipos del índice aterogénico y el índice de adiposidad visceral (VAI)

Una forma para identificar la obesidad visceral es a través de la determinación del índice de adiposidad visceral. Se utilizó la fórmula siguiente: (Amato *et al.*, 2011):

$$\text{Mujeres VAI} = \left(\frac{\text{CC}}{36.58 + (1.89 \times \text{IMC})} \right) \times \left(\frac{\text{TG}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{\text{HDL}} \right)$$

Donde CC: circunferencia de cintura en cm, IMC: índice de masa corporal en Kg/m², TG: triglicéridos en mmol, HDL: lipoproteína de baja densidad en mmol.

Para la clasificación del índice de adiposidad visceral (VAI) se tomaron en cuenta los siguientes valores:

- 50 a 65 años: un valor de >1.92 de VAI para considerar un riesgo de disfunción del tejido adiposo visceral.
- 66 años a más: un valor de >2 de VAI para considerar un riesgo de disfunción del tejido adiposo visceral.

Otra forma que fue utilizada en este estudio para la identificación de obesidad visceral en las participantes fue la medición de circunferencia de cintura (como se describe en la sección 6.11) y se utilizó el punto de corte superior a 88cm en mujeres para clasificarlas con un riesgo alto de obesidad visceral.

Para identificar el riesgo aterogénico se utilizaron los 3 índices que se obtuvieron en base a los niveles de lípidos séricos obtenidos como se describió en la sección 6.12.1. En la tabla 4 se muestran las fórmulas utilizadas para los tres índices aterogénicos y los puntos de corte de cada una para la identificación del riesgo aterogénico en la población a estudiar (De la Torre-Cisneros *et al.*, 2019; Fernández-Macías *et al.*, 2019)

Tabla 3. Puntos de corte de los índices aterogénicos

Indicadores	Puntos de corte
CT/HDL	>4.5
LDL/HDL	>2
TG/HDL	>3

CT: colesterol total, HDL: lipoproteínas de alta densidad, TG: triglicéridos, LDL: lipoproteínas de baja densidad

6.14 Análisis genotípico de los polimorfismos

6.14.1 Extracción del DNA genómico

El material genético se obtuvo a partir de los leucocitos, utilizando el Kit QiAMP DNA Blood Midi/Max y siguiendo el protocolo establecido por el fabricante. El primer paso del protocolo de extracción fue eliminar los glóbulos rojos utilizando una solución de lisis RBC (Red Blood Cell) posterior a esto fueron lisadas las células blancas para obtener el ADN, después se llevó a cabo la eliminación de proteínas y otros residuos, para que, por fin, como último paso, fuera la hidratación del ADN con agua ultrapura (QIAGEN Sample and Assay Technologies, 2015).

6.14.2 Cuantificación de los ácidos nucleicos

Para la cuantificación de los ácidos nucleicos se utilizó un espectrofotómetro NanoDrop 2000 de Thermo Scientific®; con este instrumento se permitió evaluar la medición, calidad y la pureza de los ácidos nucleicos. Se llevó a cabo siguiendo las instrucciones descritas por el fabricante, el cual indica que entre cada muestra se debe limpiar el pedestal y la lentilla con 1 μ L de agua ultrapura y con papel Kimwipe. Para cuantificar los ácidos nucleicos se coloca 1 μ L de la muestra en la superficie inferior y se realiza la medición; al finalizar la determinación de cada muestra, se debe limpiar como ya se explicó anteriormente. Para observar la calidad de las muestras se consideró la absorbancia utilizando las relaciones 260/230 que indica una posible

contaminación por EDTA o fenol y 260/280 que muestra una contaminación proteínas o fenoles (Desjardins et. al, 2010; Thermo fisher Scientific Inc, 2016).

6.14.3 Genotipificación

La genotipificación de los SNPs rs429358 y rs7412 se realizó utilizando sondas TaqMan comerciales prediseñadas (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.), por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-tiempo real), utilizando un sistema de PCR QuantStudio 7 Flex (Applied Biosystems, Nueva Jersey, EE. UU).

Esta técnica se realizó en el laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) utilizando el equipo QuantStudio 7 FlexTM y fueron analizados por el software Sequence Detection System (SDS), versión 2.2.1. El fundamento de la técnica de PCR-tiempo real se basa en una señal de energía de resonancia fluorescente (FRET), desde un reportero en el extremo 5´ hasta un aceptor en el extremo 3´(quencher). La actividad de exonucleasa 5´-3´ de la Taq polimerasa será la encargada de separar al reportero y al quencher, lo que conducirá a la liberación del reportero y a la generación de la fluorescencia que indicará el alelo de interés. (Tamay de Dios *et al.*, 2013). En la tabla 4 se muestran las sondas TaqMan que fueron utilizadas para la genotipificación de los SNPs, también se muestran los genotipos y haplotipos generados.

Tabla 4. Sondas TaqMan para la hibridación y genotipificación de los SNPs del gen *APOE*

Polimorfismos (SNP)	Secuencia VIC/FAM	Haplotipos	Combinación de haplotipos
rs7412	CCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAG[C/T]GCCTGGCAGTGTACCAGGCCGG GGC	E2 E3 E4	E2: TT E3: CT E4:CC
rs429358	GCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTG [C/T]GCGGCCGCCTGGTGCAGTACCG CGG		

Fuente: Thermo Fisher Scientific

Las muestras fueron llevadas a una concentración de 100 ng/μL y se realizaron a partir de esas las diluciones a 5 ng/μL por dilución con agua ultrapura. Para cada placa de genotipificación se utilizó 501.94 de Master Mix (tabla 5). En cada uno de los pocillos de la placa se depositó 5 μL Master Mix y 5 μL de muestra; para cada sonda se tomaron 4 controles positivos y 8 controles negativos, estos fueron acomodados en cada placa con el objetivo de evaluar la calidad del procedimiento.

Tabla 5. Componentes de la reacción de PCR en tiempo real

Reactivos	Concentración stock	Volumen (μL)	Volumen de 96 pocillos (μL)
H ₂ O		2.5	248
Genotyping Master Mix	2X	2.5	248
Sonda	40X	0.0625	5.94
DNA	5 ng/μL	5	
Total		10.06	501.94

ng= nanogramos, μL= microlitros

Después de finalizar y sellar la placa, se preparó la plantilla de la placa en el software Quantstudio versión 1.3, añadiendo los controles negativos y positivos, y verificando que el analizador estuviera correctamente configurado en el modo de genotipificación para asegurar su correcta detección por el equipo. Se siguieron las condiciones del termociclador sugeridas por el fabricante (Tabla 6). En la Tabla 7 se muestran los materiales y equipos que fueron necesarios para la genotipificación.

Tabla 6. Temperatura del termociclador para la PCR en tiempo real

Etapa	Número de ciclos	Tiempo	Temperatura (°C)
1	1	30 segundos	60
2	1	10 minutos	95
		15 segundos	95
3	50	1 minutos	60
4	1	30 segundos	60

°C= grados centígrados

Tabla 7. Materiales y equipos utilizados para la genotipificación

Material	Equipo
Placas de 96 pocillos Guantes PCR-cooler Tubos eppendorf de 600 µL y de 5 µL Puntillas para pipetas de 0-10 µL Puntillas para pipetas de 10-100 µL Cubierta adhesiva para placas de TaqMan Pañuelos kimwipes	Micropipeta (0-10 µL) Micropipeta (10-100 µL) NanoDrop 2000 de Thermo Scientific Termociclador QuantStudio™ Software v1.1. Pipetas de 0-10 µL y de 10- 100µL Vórtex Centrifuga Microcentrifuga

6.15 Plan de análisis

Se creó una base de datos con la información recopilada en el reclutamiento. Posterior a esto se llevó a cabo el análisis estadístico descriptivo donde se obtuvo la mediana y percentiles de las características generales de la población. Después, se identificaron los fenotipos de obesidad visceral y el índice aterogénico en la población, utilizando los puntos de corte del VAI, CC y de los índices aterogénicos, para finalmente calcular los porcentajes correspondientes del total de la población.

Para el análisis de las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos del gen *APOE* en el grupo de estudio, se utilizó la prueba estadística de χ^2 para determinar el equilibrio de Hardy-Weinberg y para analizar las diferencias estadísticamente significativas.

Para el objetivo tres primero se agrupó a la población según el alelo que eran portadoras, de la siguiente forma: para el grupo con el alelo E2-E3 se incluyeron los haplotipos E2/E3, E3/E3, E2/E4 y en el grupo E4 fueron los haplotipos E3/E4, E4/E4. Posteriormente, se examinó la relación de los polimorfismos rs7412 y rs429358 del gen *APOE* con los fenotipos del índice aterogénico, el índice de adiposidad visceral y de circunferencia de cintura en el grupo de estudio, mediante las pruebas de regresión lineal simple y regresión logística binaria por el alelo que portaban.

Todo el análisis estadístico se realizó por medio del software SPSS versión 25 y se estableció en todos los análisis un nivel de significancia de $p < 0.05$.

7. RESULTADOS

Para este trabajo de investigación se realizó un reclutamiento en el periodo de septiembre a diciembre del 2023, posteriormente se construyó una base de datos con 150 expedientes del cual se eliminaron a 7 mujeres debido a la falta de muestra de sangre para el análisis bioquímico y un expediente incompleto. De esta manera, se obtuvo una muestra final de 143 mujeres de 50 a 75 años.

7.1 Características generales de la población

En la tabla 8 se muestran las características generales de la población. Los datos se muestran en medianas y percentiles, se muestra que la mediana para la edad es de 59 años en este grupo, IMC de 27,9 Kg/cm², con una circunferencia de cintura de 92 cm, que se encuentran por encima de los límites recomendados. Con respecto a los índices aterogénicos se obtuvieron medianas de 4.34 para el CT/HDL indicando un valor normal, 2.71 para LDL/HDL lo que indicando un riesgo aterogénico y un valor de 2.27 para el índice TG/HDL y de VAI 1.91, indicando que estos dos últimos están dentro de los puntos de corte normales.

Tabla 8. Características generales de la población

Variable	Mediana	Percentiles (25-75)
Edad (años)	59	(54 - 70)
Talla (m)	1.56	(1.51 - 1.61)
Peso (kg)	69.1	(61 - 78.9)
IMC (Kg/m ²)	27.9	(25.1 - 32.7)
PS (mmHg)	121	(109 - 134)
PD (mmHg)	73	(64 - 80)
Glucosa (mg/dL)	87	(80 - 95)
Triglicéridos (mg/dL)	109	(77 - 158)
Colesterol Total (mg/dL)	206	(180 - 235)
Colesterol HDL (mg/dL)	47	(41 - 56)
Colesterol LDL (mg/dL)	130.8	(108.6 - 157.4)
CT/ HDL	4.34	(3.6 - 5.07)
LDL/HDL	2.71	(2.22 - 3.42)
TG/HDL	2.27	(1.58 - 3.5)
CC (cm)	92	(86 - 100.5)
VAI	1.91	(1.24 - 3.02)

N=143. Los datos de la población se muestran en medianas y percentiles 25-75, PS: presión sistólica, PD: presión diastólica, IMC: índice de masa corporal, TG: triglicéridos, CT: colesterol total, HDL: lipoproteína de baja densidad, LDL: lipoproteína de alta densidad, CC: circunferencia de cintura, VAI: índice de adiposidad visceral.

7.1.1 Frecuencias del fenotipo de obesidad visceral

Se identificó el fenotipo de obesidad visceral medida por VAI y por CC, en la población estudiada. En la tabla 9 se observa que el 67% de la población presentó obesidad visceral medida por CC y un 33% tenían una CC inferior a 88 cm. En cuanto a la obesidad visceral medida por VAI solo un 49% mostró el fenotipo de obesidad visceral.

Tabla 9. Frecuencias encontradas en la población del fenotipo de obesidad visceral medida por el índice de adiposidad visceral (VAI) y circunferencia de cintura.

Obesidad visceral medida por VAI y CC				
	VAI normal	VAI elevado	CC normal (<88 cm)	CC elevada (>88 cm)
%	49	51	33	67

N= 143. Los datos se muestran en porcentajes (%), VAI= índice de adiposidad visceral, CC: circunferencia de cintura. En el grupo de VAI normal se incluye los dos puntos de corte: rango de edad 50 a 65 años: <1.92; >65 años: <2, y en el VAI elevado: 50 a 65 años: >1.92, >65 años: >2.

En la tabla 10, se observa que el 55% de las mujeres que presentaron un VAI normal (<1.92), mantenían una CC <88cm, mientras que el resto excedían el punto de corte para circunferencia de cintura; y el 20% que presentaron un VAI elevado, tenían una CC fuera de los rangos normales (>88 cm).

Tabla 10. Distribución de la obesidad visceral por VAI y CC

	Obesidad visceral	
	%	
	VAI normal	VAI elevado
CC normal (<88 cm)	55	80
CC elevada (>88 cm)	45	20

N= 143. Los datos se muestran en porcentajes (%), VAI= índice de adiposidad visceral, CC: circunferencia de cintura

7.1.2 Determinación del riesgo aterogénico en la población estudiada.

En la tabla 11, se muestra el riesgo aterogénico de la población estudiada, medido mediante los diferentes índices aterogénicos; se encontró que el 80% mostraron un riesgo aterogénico por el índice de LDL/HDL, un 41% con CT/HDL y un 34% con el TG/HDL presentaron de igual forma un riesgo aterogénico, en cambio un 20% (LDL/HDL), 66% (TG/HDL) y un 59% (CT/HDL) de la población no presentaron un riesgo aterogénico.

Tabla 11. Prevalencia del riesgo aterogénico en la población obtenida mediante diferentes índices aterogénicos

Categorías	Índices aterogénicos		
	CT/HDL	LDL/HDL	TG/HDL
Sin riesgo aterogénico	59	20	66
Con riesgo aterogénico	41	80	34

N=143. Los datos se muestran en porcentajes (%), TG: triglicéridos, CT: colesterol total, HDL: lipoproteína de baja densidad, LDL: lipoproteína de alta densidad

7.2 Determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs7412 y rs429358 del gen *APOE*

Se obtuvieron las frecuencias genotípicas y alélicas de cada polimorfismo del gen *APOE*. En las figuras 10 y 11 se presentan las gráficas obtenidas mostrando la discriminación alélica de los SNPs analizados.

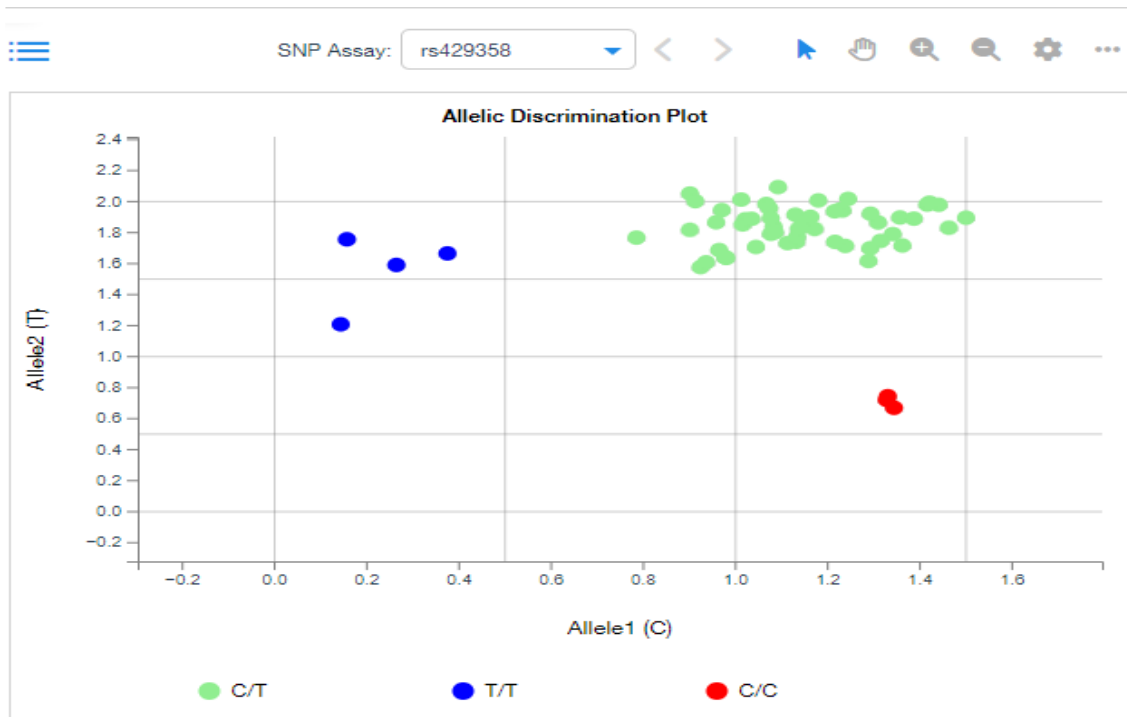


Figura 10. Gráfica de discriminación alélica del polimorfismo rs429358 del gen *APOE*. Los puntos rojos son los homocigotos CC, los azules a los homocigotos TT y los puntos verdes corresponden a los heterocigotos CT.

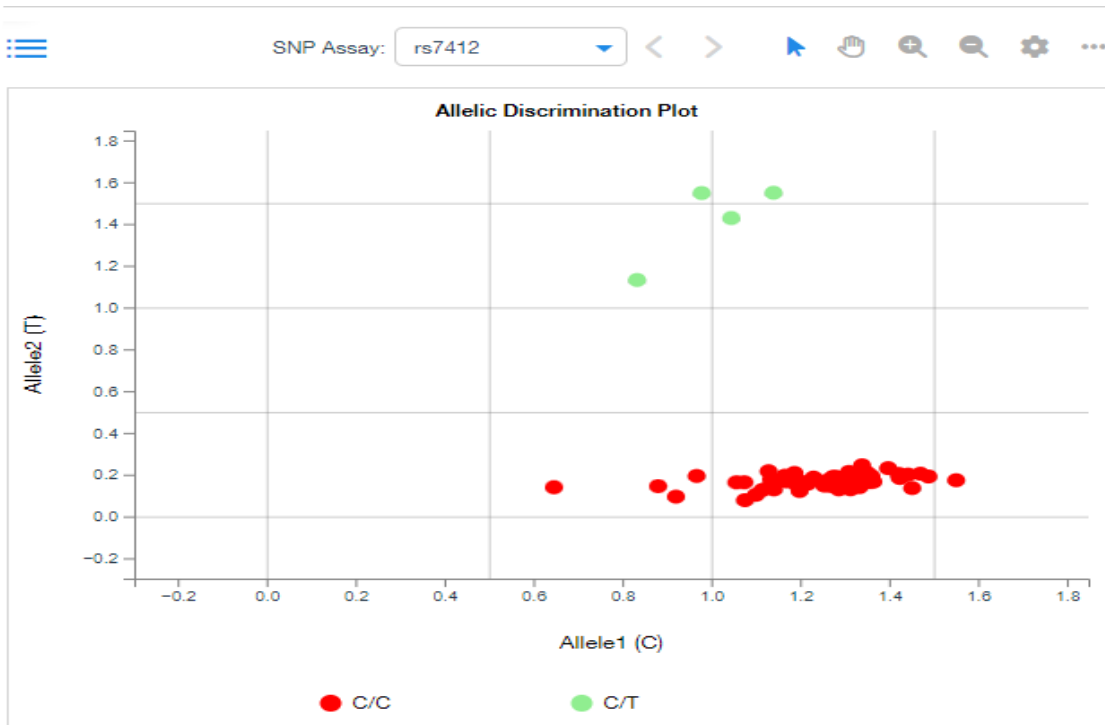


Figura 11. Gráfica de discriminación alélica del polimorfismo rs7412 del gen *APOE*. Los puntos rojos son los homocigotos CC y los puntos verdes corresponden a los heterocigotos CT.

En la tabla 12, se observan las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos analizados. En cuanto al rs429358, el genotipo más frecuente fue el CT con un 96% y para el rs7412 el de mayor frecuencia fue el CC con un 97%. Para el rs42358, el alelo de menor frecuencia (MAF) fue el T (49%); en cambio para el rs7412, el MAF fue el alelo T con frecuencia del 1%.

Se encontró que el rs429358 no cumplió con el equilibrio de Hardy Weinberg al presentar una $p < 0.001$; en cambio el rs7412 si lo hizo ($p=0.865$) (Tabla 12). De acuerdo con otros estudios en mestizos mexicanos, esta desviación de Hardy–Weinberg es un efecto de la población mestiza. El haplotipo más frecuente en la población estudiada fue el E3/E4 (93%) (Tabla 12).

Tabla 12. Frecuencias genotípicas y alélicas encontradas en la población de mujeres postmenopáusicas

<i>APOE</i>	Genotipo	N	%	<i>p</i> HWE	
rs429358	TT	5	3	<0.001	
	CT	137	96		
	CC	1	1		
	Alelos				
	T	147	49		
	C	139	51		
rs7412	TT	0 (0)	0 (0)	0.865	
	CT	4	3		
	CC	139	97		
	Alelos				
	T	4	1		
	C	282	99		
Haplotipos					
	E2/E3	1	1		
	E2/E4	3	2		
	E3/E3	4	3		
	E3/E4	134	93		
	E4/E4	1	1		

N=143. Frecuencia (N) y porcentaje (%) de los genotipos y alelos de la población. La *p* corresponde a la prueba del equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE).

7.3 Características generales de la población dividida por alelos.

Dado que la prevalencia de varios de los haplotipos estudiados fue muy pequeña, se decidió agruparlos para los siguientes estudios; se hizo un grupo denominado E2-E3 que incluyó los haplotipos E2/E3, E3/E3, E2/E4 y un segundo grupo llamado E4 que incluyó a E3/E4 y E4/E4. Posteriormente, se compararon las características generales de la población en ambos grupos; al dividir la población por alelos se encontró diferencias significativas en el peso ($p=0.019$) y el IMC ($p=0.019$) entre los dos grupos, siendo mayores los valores encontrados en el grupo de las portadoras del alelo E4. En cuanto a las demás variables, no se observaron diferencias significativas (Tabla 13).

Tabla 13. Comparación de las características generales de la población dividida por alelos

Variables	E2-E3 (n= 8) Mediana (P25 - P75)	E4 (n= 135) Mediana (P25 - P75)	<i>p</i>
Peso (Kg)	61.4 (53.7 - 64.9)	69.8 (61.4 - 79.7)	0.019*
IMC (Kg/m ²)	26.7 (22.7 - 27.9)	28 (26.6 - 32.8)	0.019*
PS (mmHg)	120 (107 - 125)	122 (110 - 134)	0.660
PD (mmHg)	72 (60 - 80)	74 (66 - 80)	0.538
Glucosa (mg/dL)	88 (78.7- 96)	87 (80 - 95)	0.926
Colesterol Total (mg/dL)	171.5 (147.75 - 250.50)	206 (181 - 234)	0.292
Triglicéridos (mg/dL)	92 (64 - 169.75)	109 (77 - 157)	0.592
Colesterol HDL (mg/dL)	47 (39 - 56)	47 (41 - 56)	0.916
Colesterol LDL (mg/dL)	105.9 (83.5 - 166.35)	132.4 (109.8 - 155.8)	0.312
CT/HDL	3.6 (3.2 - 4.6)	4.3 (3.6 - 5)	0.201
LDL/HDL	2.3 (1.6 - 3.1)	2.7 (2.2 - 3.5)	0.188
TG/HDL	1.4 (1.3 - 4.1)	2.2 (1.6 - 3.5)	0.562
VAI	1.23 (0.98 - 3.56)	1.95 (1.30 - 2.96)	0.556
CC (cm)	88 (72.7 - 95.6)	92 (86 - 101)	0.122

n=143. Los datos de la población se muestran en medianas y percentiles 25-75. PS: presión sistólica, PD: presión diastólica, IMC: índice de masa corporal, TG: triglicéridos, CT: colesterol total, HDL: lipoproteína de baja densidad, LDL: lipoproteína de alta densidad, CC: circunferencia de cintura, VAI: índice de adiposidad visceral. En el grupo E2-E3 se incluye: E2/E3, E3/E3, E2/E4 y en el E4: E3/E4, E4/E4. *Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). El valor de *p* corresponde al de la prueba U de Mann Whitney.

7.4 Asociación de los polimorfismos rs7412 y rs429358 del gen *APOE* con variables bioquímicas y de composición corporal

En la tabla 14 se presentan las asociaciones de las variables de composición corporal y del análisis bioquímico con los grupos de haplotipos de *APOE* resultantes; se encontró que las participantes portadoras del alelo E4 presentaron un mayor peso ($p=0.045$) así como también se observó una tendencia a un mayor IMC ($p=0.074$) que las del grupo E2-E3. Con las demás variables no se presentaron diferencias significativas.

Tabla 14. Asociación de los alelos del gen *APOE* con las variables bioquímicas y de composición corporal

Variables	E2-E3 (n= 8)	E4 (n= 135)	r ² ajustado	β	β Estandarizada	p	IC 95% Inferior / superior
Peso (Kg)	61.4 (53.7- 64.9)	69.8 (61.4 - 79.7)	0.037	10.295	0.168	0.045*	0.230 / 20.360
IMC (Kg/m ²)	26.7 (22.7 - 27.9)	28 (26.6 - 32.8)	0.005	4.202	0.152	0.074**	-0.420 / 8.825
PS (mmHg)	120 (107 - 125)	122 (110 - 134)	0.003	1.169	0.014	0.873	-13. 240 / 15.577
PD (mmHg)	72 (60 - 80)	74 (66 - 80)	0.086	1.522	0.027	0.743	-7. 642 / 10.687
Glucosa (mg/dL)	88 (78.7 - 96)	87 (80 - 95)	0.014	3.495	0.024	0.779	-21.030 / 28.021
Colesterol Total (mg/dL)	171.5 (147.75 - 250.50)	206 (181 - 234)	0.010	20.236	0.107	0.206	-11.274 / 51.746
Triglicéridos (mg/dL)	92 (64 - 169.75)	109- (77 - 157)	0.011	24.673	0.070	0.411	-34.455 / 83.801
Colesterol HDL (mg/dL)	47 (39 - 56)	47 (41 - 56)	0.047	-0.950	-0.017	0.841	-10.279 / 8.380
Colesterol LDL (mg/dL)	105.9 (83.5 - 166.35)	132.4 (109.8 - 155.8)	0.004	16.589	0.101	0.235	-10.892 / 44.070

N=143. Los datos de la población se muestran en medianas y percentiles 25-75. Se muestran los valores R² ajustado, de β, β estandarizada y IC: intervalo de confianza. IMC= índice de masa corporal, PS: presión sistólica, PD: presión diastólica. En el grupo E2-E3 se incluye: E2/E3, E3/E3, E2/E4 y en el E4: E3/E4, E4/E4. Diferencia estadísticamente significativa (p<0.05), ** tendencia a diferencia estadísticamente significativa. Regresión lineal ajustada por calorías totales, tiempo de menopausia y actividad física.

7.5 Asociación de los polimorfismos rs7412 y rs429358 de *APOE* con índices aterogénicos y el fenotipo de obesidad visceral.

En la tabla 15 se presentan las asociaciones de los alelos de *APOE* con los índices aterogénicos y el fenotipo de obesidad visceral medido por VAI y por CC en la población del estudio. Solo hubo asociación significativa de la variable circunferencia de cintura, y los alelos de *APOE* ya que el grupo E4 presentó valores mayores que E2-E3.

Tabla 15. Asociación de los alelos del gen *APOE* con el índice aterogénico y la obesidad visceral.

Variables	E2-E3 (n= 8)	E4 (n= 135)	r ² ajustado	β	β Estandarizada	p	IC 95% Inferior / superior
Índices aterogénicos							
CT/HDL	3.6 (3.2 - 4.6)	4.3 (3.6 - 5)	0.046	0.599	0.132	0.112	-0.142 / 1.340
LDL/HDL	2.3 (1.6 - 3.1)	2.7 (2.2 - 3.5)	0.028	0.497	0.130	0.121	-0.134 / 1.129
TG/HDL	1.4 (1.3 - 4.1)	2.2 (1.6 - 3.5)	0.014	0.564	0.058	0.492	-1.053 / 2.180
Obesidad visceral							
VAI	1.23 (0.98 - 3.56)	1.95 (1.30 - 2.96)	0.017	0.463	0.057	0.497	-0.883 / 1.809
CC (cm)	88 (72.7 - 95.6)	92 (86 - 101)	0.039	9.725	0.180	0.032*	0.871 / 18.578

N=143. Los datos de la población se muestran en medianas y percentiles 25-75. Se muestran los valores R² ajustado, de β, β estandarizada y IC: intervalo de confianza. IMC= índice de masa corporal, CC= circunferencia de cintura. En el grupo E2-E3 se incluye: E2/E3, E3/E3, E2/E4 y en el E4: E3/E4, E4/E4. Diferencia estadísticamente significativa (p<0.05), ** tendencia a diferencia estadísticamente significativa. Regresión lineal ajustada por calorías totales, tiempo de menopausia y actividad física.

7.6 Efecto de la obesidad visceral medida por VAI sobre la asociación de los polimorfismos de *APOE* con variables antropométricas, bioquímicas e índices aterogénicos en mujeres postmenopáusicas

Se llevó a cabo una regresión lineal para conocer si existe una asociación entre los alelos del gen *APOE* con el índice de adiposidad visceral y se realizó una regresión logística binaria para determinar la presencia de riesgo de adiposidad visceral. Se dividió a la población según los puntos de corte del VAI, y se clasificaron en dos grupos: normal (n = 70) y elevado (n = 73).

En la tabla 16, se muestra que no hubo alguna asociación estadísticamente significativa entre los alelos de *APOE*, sin embargo, se muestra una tendencia de asociación estadísticamente significativa en el grupo de VAI elevado con la variable de peso, donde se muestra un peso mayor en el alelo E4 (p=0.093) y otra tendencia en el grupo de VAI normal con la CC (p=0.085), donde se observa que los valores son mayores en el alelo E4 en comparación a los alelos E2-E3.

Después de realizar los análisis de regresión lineal, se llevó a cabo el análisis de regresión binaria, el cual se muestra en la tabla 17; se observó que no hubo asociación significativa del índice de adiposidad visceral y los alelos del gen *APOE*.

Tabla 16. Asociación de los alelos del gen *APOE* dividido por el índice de adiposidad visceral (VAI)

Variables	Índice de adiposidad visceral (VAI)									
	Normal					Elevado				
	E2-E3 (n= 5)	E4 (n= 68)	β	P	IC 95% Inferior / superior	E2-E3 (n= 3)	E4 (n= 67)	β	P	IC 95% Inferior / superior
Peso (kg)	61.9 (56.8 - 68.2)	66.5 (60 - 80.6)	8.519	0.244	-5.944 / 22.983	57.3 (50.9 - 57.3)	70.5 (65.1 - 78.9)	12.664	0.093**	-2.159 / 27.486
IMC (kg/m ²)	26.7 (22 - 29.5)	27.7 (24.8 - 32.2)	4.550	0.204	-2.536 / 11.635	26.8 (22.4 - 26.8)	28.5 (26.2 - 33.5)	4.078	0.186	-2.021 / 10.178
CC (cm)	78 (70 - 96.5)	88.5 (82.5 - 96.8)	10.485	0.085**	-1.485 / 22.455	92 (84 - 92)	94 (89 - 104)	6.851	0.327	-7.003 / 20.705
Colesterol Total (mg/dL)	157 (148.5 - 256)	202.5 (185 - 228)	13.229	0.467	-22.843 / 49.302)	186 (121 - 186)	217 (179 - 250)	22.418	0.435	-34.528 / 79.363
Triglicéridos (mg/dL)	73 (54.5 - 92)	77.5 (59.5 - 100)	10.609	0.454	-17.491 / 38.709	172 (163 - 172)	155 (129 - 188)	-5.069	0.928	-117.200 / 107.061
Colesterol HDL (mg/dL)	53 (46 - 64)	54 (46.2 - 61.5)	-0.445	0.947	-13.865 / 12.975	39 (33 - 39)	44 (38 - 49)	4.283	0.361	-5.020 /13.586
Colesterol LDL (mg/dL)	97 (87.6 - 173.6)	130.2 (115.4 - 151.2)	12.008	0.430	-18.181 / 42.196	114.4 (53.2 - 114.4)	134.4 (108.4 - 163.2)	18.991	0.461	-32.133 / 70.115
CT/HDL	3.5 (2.9 - 4)	3.7 (3.2 - 4.3)	0.397	0.335	-0.419 /1.213	4.7 (3.6 - 4.7)	4.8 (4.3 - 5.6)	0.183	0.708	-0.790 / 1.156
LDL/HDL	2.2 (1.7 - 2.7)	2.4 (1.9 - 2.9)	0.358	0.322	-0.359 / 1.074	2.9 (1.6 - 2.9)	3.2 (2.5 - 3.7)	0.275	0.583	-0.719 / 1.269
TG/HDL	1.3 (1.1 - 1.4)	1.6 (1.1 - 1.9)	0.274	0.274	-0.223 / 0.771	4.1 (3.9 - 4.1)	3.5 (2.8 - 4.3)	-0.474	0.760	-3.559 / 2.611

N=143. Los datos de la población se muestran en medianas y percentiles 25-75. CC= circunferencia de cintura, VAI= índice de adiposidad visceral, IMC= índice de masa corporal. En el grupo E2-E3 se incluye: E2/E3, E3/E3, E2/E4 y en el E4: E3/E4, E4/E4. En el grupo de VAI normal se incluye los dos puntos de corte: 50 a 65 años: <1.92, >65 años: <2 y en el VAI elevado: 50 a 65 años: >1.92, >65 años: >2. Diferencia estadísticamente significativa (p<0.05), ** tendencia a diferencia estadísticamente significativa. Regresión lineal ajustada por calorías totales, tiempo de menopausia y actividad física.

Tabla 17. Asociación de los alelos del gen *APOE* con el riesgo del índice de adiposidad visceral

Fenotipo	E2-E3 N (%)	E4 N (%)	OR (95% CI)	<i>p</i>
Sin riesgo de VAI	5 (62.5)	68 (50.4)	1	-
Riesgo de VAI	3 (37.5)	67 (49.6)	2.310 (0.495 / 10.792)	0.287

N=143. Se muestran los valores de Odds Ratio (OR), VAI: índice de adiposidad visceral. Regresión logística, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

7.7 Efecto de la obesidad visceral medida por CC sobre la asociación de los polimorfismos de *APOE* con variables antropométricas, bioquímicas e índices aterogénicos en mujeres postmenopáusicas.

Se realizó una regresión lineal para saber si hay una asociación entre los alelos del gen *APOE* con la circunferencia de cintura, además se realizó una regresión logística para analizar si había presencia de riesgo de obesidad. Para estas pruebas estadísticas se hizo dos grupos, uno dentro del rango de Circunferencia de cintura ($n = 47$) y otro rebasando los límites ($n = 96$).

En la tabla 18, se observa que no hubo asociación estadísticamente significativa, pero se muestra que hubo tendencia en el grupo de CC elevada con las variables de los índices aterogénicos CT/HDL ($p= 0.083$) y LDL/HDL ($p= 0.075$).

Por otro lado, en la tabla 19, se muestra el análisis de regresión lineal binaria, el cual revela que no se encontró una asociación significativa entre las variables analizadas con la CC y los alelos del gen *APOE*.

Tabla 18. Asociación de los alelos del gen *APOE* dividido por la circunferencia de cintura

Variables	Circunferencia de cintura									
	CC normal (<88 cm)					CC elevada (>88 cm)				
	E2-E3 (n= 4)	E4 (n= 43)	β	P	IC 95% Inferior / superior	E2-E3 (n= 4)	E4 (n= 92)	β	P	IC 95% Inferior / superior
Peso (kg)	56.8 (51.3 - 61.6)	60.3 (54 - 65.1)	4.463	0.200	-2.452 / 11.378	64.1 (58.6 - 71.9)	75.1 (68.6 - 83.3)	7.677	0.264	-5.892 / 21.246
IMC (kg/m ²)	23.1 (20.6 - 26)	24.8 (22.5 -26.2)	1.660	0.139	-0.559 / 3.879	27.9 (27 - 30.3)	30.1 (27.5 - 35.2)	3.361	0.324	-3.366 / 10.088
Colesterol Total (mg/dL)	201.5 (151.75 - 250.5)	202 (185 - 231)	6.432	0.764	-36.605 / 49.470	166.5 (127.5 - 241.5)	208 (179.2 - 242)	31.641	0.188	-15.745 / 79.027
Triglicéridos (mg/dL)	79 (51.25 - 153.25)	90 (65 - 130)	8.651	0.744	-44.555 / 61.857	125 (76.5 - 125)	123.5 (88.2 - 161.2)	23.724	0.628	-73.127 / 120.575
Colesterol HDL (mg/dL)	47 (42.5 - 65)	52 (44 - 61)	0.479	0.938	-11.887 / 12.845	46 (34.5 - 56.7)	46 (40.2 - 53)	-2.729	0.696	-16.559 / 11.101
Colesterol LDL (mg/dL)	130 (96.2 - 166.35)	129.6 (110.2 - 152.4)	4.026	0.823	-32.031 / 40.084	96.9 (59.7 - 167)	133.5 (109.6 - 159.2)	28.496	0.180	-13.356 / 70.347
VAI	1.01 (0.80 -2.82)	1.46 (0.92 -2.39)	0.162	0.767	-0.937 / 1.261	2.43 (1.23 - 4.32)	2.22 (1.53 - 3.27)	0.368	0.741	-1.842 / 2.579
CT/HDL	3.5 (3.2 - 5)	3.9 (3.3 - 4.8)	0.157	0.755	-0.853 /1.167	4 (2.9 - 4.6)	4.4 (3.7 - 5.2)	0.951	0.083**	-0.127 / 2.029
LDL/HDL	2.3 (2 - 3.4)	2.5 (2 - 3.2)	0.110	0.791	-0.722 / 0.941	2.2 (1.5 - 3.1)	2.9 (2.3 - 3.53)	0.851	0.075**	-0.087 / 1.788
TG/HDL	1.4 (1 - 3.2)	1.7 (1.1 - 2.9)	0.225	0.743	-1.153 / 1.604	2.8 (1.4 - 4.9)	2.5 (1.8 - 3.58)	-0.487	0.717	-2.171 / 3.146

N=143. Los datos de la población se muestran en medianas y percentiles 25-75. CC= circunferencia de cintura, VAI= índice de adiposidad visceral, IMC= índice de masa corporal. En el grupo E2-E3 se incluye: E2/E3, E3/E3, E2/E4 y en el E4: E3/E4, E4/E4. Diferencia estadísticamente significativa (p<0.05), ** tendencia a diferencia estadísticamente significativa. Regresión lineal ajustada por calorías totales, tiempo de menopausia y actividad física.

Tabla 19. Asociación de los alelos del gen *APOE* con el riesgo del fenotipo de obesidad visceral medida por circunferencia de cintura

Fenotipo	E2-E3 N (%)	E4 N (%)	OR (95% CI)	p
CC normal (<88 cm)	4 (50)	43 (31.9)	1	-
CC elevada (>88 cm)	4 (50)	92 (68.1)	2.140 (0.511 / 8.962)	0.298

N=143. CC= circunferencia de cintura. Se muestran los valores de Odds Ratio (OR), CC: circunferencia de cintura. Regresión logística, diferencia estadísticamente significativa (p<0.05)

7.8 Efecto de los índices aterogénicos sobre la asociación de los polimorfismos rs7412 y rs429358 del gen *APOE* con variables antropométricas, bioquímicas e índices aterogénicos en mujeres postmenopáusicas.

Se realizó una regresión lineal para conocer si hay asociación entre los alelos del gen *APOE* con los índices aterogénicos y también se hizo una regresión logística para conocer si había presencia de riesgo aterogénico. Para estos análisis la población se dividió según los puntos de corte de cada índice aterogénico y se clasificaron en dos grupos: riesgo aterogénico y sin riesgo aterogénico. En la tabla 20, se muestra que no hubo una asociación estadísticamente significativa entre los alelos del gen *APOE* y el índice CT/HDL. Sin embargo, se observó una tendencia en el grupo sin riesgo aterogénico con la variable circunferencia de cintura ($p=0.060$).

En cuanto al índice LDL/HDL, se observó en la tabla 21, una asociación entre los alelos de *APOE* con la variable colesterol total ($p=0.021$) en el grupo sin riesgo aterogénico. Además, se mostró una tendencia en los valores de LDL ($p=0.077$) presentando el valor más alto en las portadoras del alelo E4. Otra tendencia presente fue la relación con la circunferencia de cintura en el grupo con riesgo aterogénico (>2) ($p= 0.061$).

Al utilizar el índice aterogénico resultante de la relación TG/HDL, se encontró asociación de los alelos de *APOE*, en el grupo “sin riesgo aterogénico”, con la CC ($p= 0.043$) y una tendencia con el VAI ($p=0.083$), por otro lado, en el grupo con riesgo aterogénico, se observó una tendencia de asociación con el peso ($p=0.085$), siendo las participantes portadoras del alelo E4 quienes mantuvieron los valores más elevados (Tabla 22).

Posterior a los análisis de regresión lineal, se hicieron los estudios de asociación con pruebas de regresión binaria de los tres índices por separados; los resultados se presentan en las tablas 23, 24 y 25. No se observó asociación

significativa de las variables analizadas con los índices y los alelos del gen *APOE* en ninguno de los casos.

Tabla 20. Asociación de los alelos del gen *APOE* dividido por el índice aterogénico de Castelli I CT/HDL

Variables	Índice aterogénico de Castelli I (CT/HDL)									
	Sin riesgo aterogénico (<4.5)					Riesgo aterogénico (>4.5)				
	E2-E3 (n=6)	E4 (n= 79)	β	P	IC 95% Inferior / superior	E2-E3 (n= 2)	E4 (n= 56)	β	P	IC 95% Inferior / superior
Peso (kg)	61.4 (56 - 65.3)	68.7 (59.3 - 80.4)	9.985	0.145	-3.517/ 23.486	58.3 (50.9 - 58.3)	70 (65.6 - 79.42)	12.182	0.121	-3.306 / 27.670
IMC (kg/m ²)	26.7 (22.9 - 28.7)	27.9 (24.9 - 33.5)	3.875	0.163	-1.602 / 9.352	25.1 (22.4 - 25.1)	28.2 (26.2 - 32.5)	5.023	0.291	-4.416 / 14.462
Colesterol Total (mg/dL)	153.5 (140.5 - 254)	197 (173 - 217)	15.851	0.347	-17.501 / 49.202	216 (186 - 216)	230 (202 - 261)	13.909	0.656	-48.379 / 76.197
Triglicéridos (mg/dL)	80 (57.7 - 116.2)	97 (66 - 129)	18.263	0.387	-23.533 / 60.059	167.5 (163 - 167.5)	139 (99 - 172.5)	-17.408	0.823	-172.838 / 138.022
Colesterol HDL (mg/dL)	51.5 (39.7 - 61)	53 (46 - 59)	1.727	0.774	-10.226 / 13.680	41.5 (39 - 41.5)	42 (38 - 47.5)	1.104	0.832	-9.297 / 11.504
Colesterol LDL (mg/dL)	96.6 (72.8 - 168.1)	120.6 (04.4 - 142.2)	10.520	0.441	-16.514 / 37.555	141 (114.4 - 141)	151.9 (123.3 - 183.7)	15.336	0.584	-40.533 / 71.204
VAI	1.15 (0.90 - 2.07)	1.51 (1.01 - 2.27)	0.243	0.612	-0.707 / 1.194	3.51 (3.41 - 3.51)	2.66 (1.08 - 3.47)	-0.482	0.779	-3.914 / 2.949
CC (cm)	85 (70.5 - 96.2)	92 (82.5 - 101)	11.096	0.060**	-0.473 / 22.665	89.2 (84 - 89.2)	93 (87.6 - 101.7)	5.357	0.474	-9.538 / 20.252

N=143. Los datos de la población se muestran en medianas y percentiles 25-75. CC= circunferencia de cintura, VAI= índice de adiposidad visceral, IMC= índice de masa corporal. En el grupo E2-E3 se incluye: E2/E3, E3/E3, E2/E4 y en el E4: E3/E4, E4/E4. Diferencia estadísticamente significativa (p<0.05), ** tendencia a diferencia estadísticamente significativa. Regresión lineal ajustada por calorías totales, tiempo de menopausia y actividad física.

Tabla 21. Asociación de los alelos del gen *APOE* dividido por el índice aterogénico de Castelli II LDL/HDL

Variables	Índice aterogénico de Castelli II (LDL/HDL)									
	Sin riesgo aterogénico (<2)					Riesgo aterogénico (>2)				
	E2-E3 (n= 3)	E4 (n= 25)	β	P	IC 95% Inferior / superior	E2-E3 (n= 5)	E4 (n= 110)	β	P	IC 95% Inferior / superior
Peso (kg)	57.3 (52.6 - 57.3)	68.6 (57.6 - 82.8)	13.427	0.280	-11.657 / 38.512	61.9 (55.9 - 69.8)	70 (61.9 - 79)	8.068	0.178	-3.715 / 19.852
IMC (kg/m ²)	26.8 (20.1 - 26.8)	26.9 (23.9 - 32.8)	5.333	0.321	-5.553 / 16.220	26.7 (23.1 - 29.5)	28.2 (25.8 - 32.8)	3.397	0.231	-2.193 / 8.987
Colesterol Total (mg/dL)	147 (121 - 147)	185 (154.5 - 206.5)	73.673	0.021*	12.036 / 135.309	246 (168 - 256)	211 (185 - 238.2)	-4.720	0.794	-40.453 / 31.012
Triglicéridos (mg/dL)	73 (48 - 73)	86 (46.5 - 140.5)	86.339	0.429	-135.444 / 308.122	97 (74 - 167.5)	111 (86 - 159)	10.893	0.652	-36.825 / 58.611
Colesterol HDL (mg/dL)	50 (33 - 50)	57 (46 - 69.5)	16.055	0.241	-11.530 / 43.640	44 (40.5 - 64)	46 (40.7- 52.2)	-4.338	0.297	-12.537 / 3.861
Colesterol LDL (mg/dL)	79.4 (53.2 - 79.4)	101.8 (77.1 - 118.7)	40.280	0.077**	-4.650 / 85.211	162.6 (105 - 176)	141.7 (117.9- 162.2)	-2.271	0.881	-32.359 / 27.818
VAI	1.23 (0.75 - 1.23)	1.08 (0.62 - 2.46)	1.417	0.569	-3.652 / 6.485	1.24 (1.01 - 3.51)	2.09 (1.45 - 3.02)	0.340	0.534	-0.740 / 1.420
CC	92 (71 - 92)	92 (81.5 - 101)	8.817	0.402	-12.526 / 30.161	84 (73.5 - 95.2)	92 (87 - 101.3)	9.942	0.061**	-0.456 / 20.341

N=143. Los datos de la población se muestran en medianas y percentiles 25-75. CC= circunferencia de cintura, VAI= índice de adiposidad visceral, IMC= índice de masa corporal. En el grupo E2-E3 se incluye: E2/E3, E3/E3, E2/E4 y en el E4: E3/E4, E4/E4. Diferencia estadísticamente significativa (p<0.05), ** tendencia a diferencia estadísticamente significativa. Regresión lineal ajustada por calorías totales, tiempo de menopausia y actividad física.

Tabla 22. Asociación de los alelos del gen APOE dividido por el índice aterogénico de TG/HDL

Variables	Índice aterogénico (TG/HDL)									
	Sin riesgo aterogénico (<3)					Riesgo aterogénico (>3)				
	E2-E3 (n= 5)	E4 (n= 89)	β	P	IC 95% Inferior / superior	E2-E3 (n=3)	E4 (n=46)	β	P	IC 95% Inferior / superior
Peso (kg)	61.9 (56.8 - 68.2)	69.1 (60.4 - 80.3)	8.991	0.190	-4.530 / 22.512	57.3 (50.9 - 57.3)	69.8 (64.4 - 78.5)	13.796	0.085**	-1.996 / 29.588
IMC (kg/m ²)	26.7 (22 - 29.5)	27.9 (24.9 - 32.7)	4.425	0.175	-2.005 / 10.855	26.8 (22.4 - 26.8)	28.5 (26.1 - 33.6)	4.612	0.166	-1.992 / 11.216
Colesterol Total (mg/dL)	157 (148.5 - 256)	204 (182 - 234)	16.353	0.411	-23.010 / 55.715	186 (121 - 186)	214 (180.7 - 235.2)	19.360	0.496	-37.500 / 76.219
Triglicéridos (mg/dL)	73 (54.5 - 92)	90 (66 - 109.5)	18.678	0.225	-11.669 / 49.024	172 (163 - 172)	172 (148.5 - 199.5)	11.442	0.863	-120.930 / 143.814
Colesterol HDL (mg/dL)	53 (46 - 64)	52 (46 - 59)	-1.790	0.776	-14.232 / 10.651	39 (33 - 39)	41 (38 - 46)	2.478	0.596	-6.880 / 11.836
Colesterol LDL (mg/dL)	97.4 (87.6 - 173.6)	130.8 (113 - 161.9)	14.936	0.389	-19.371 / 49.242	114.4 (53.2 - 114.4)	133.5 (107.2 - 152.5)	14.106	0.563	-34.719 / 62.930
VAI	1.07 (0.85 - 1.23)	1.51 (1.05 - 1.93)	0.465	0.083**	-0.062 / 0.993	3.62 (3.41 - 3.62)	3.40 (2.94 - 3.98)	-0.044	0.976	-3.018 / 2.929
CC	78 (70 - 96.5)	90.5 (84 - 99.2)	11.842	0.043*	0.369 / 23.315	92 (84 - 92)	93.2 (88.7 - 104.1)	6.942	0.354	-7.982 / 21.866

N=143. Los datos de la población se muestran en medianas y percentiles 25-75. CC= circunferencia de cintura, VAI= índice de adiposidad visceral, IMC= índice de masa corporal. En el grupo E2-E3 se incluye: E2/E3, E3/E3, E2/E4 y en el E4: E3/E4, E4/E4. Diferencia estadísticamente significativa (p<0.05), ** tendencia a diferencia estadísticamente significativa. Regresión lineal ajustada por calorías totales, tiempo de menopausia y actividad física.

Tabla 23. Asociación de los alelos del gen *APOE* con el riesgo aterogénico por el índice aterogénico de Castelli I CT/HDL

CT/HDL	E2-E3 N (%)	E4 N (%)	OR (95% CI)	<i>p</i>
Sin riesgo aterogénico (<4.5)	6 (75)	79 (58.5)	1	-
Riesgo aterogénico (>4.5)	2 (25)	56 (41.5)	2.127 (0.414 / 10.925)	0.366

N=143. Se muestran los valores de Odds Ratio (OR), CT: colesterol total, HDL: lipoproteínas de alta densidad. Regresión logística, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

Tabla 24. Asociación de los alelos del gen *APOE* con el riesgo aterogénico por el índice aterogénico de Castelli II LDL/HDL

LDL/HDL	E2-E3 N (%)	E4 N (%)	OR (95% CI)	<i>p</i>
Sin riesgo aterogénico (<2)	3 (37.5)	25 (18.5)	1	-
Riesgo aterogénico (>2)	5 (62.5)	110 (81.5)	2.640 (0.592 / 11.782)	0.203

N=143. Se muestran los valores de Odds Ratio (OR), LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad. Regresión logística, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

Tabla 25. Asociación de los alelos del gen *APOE* con el riesgo aterogénico por el índice aterogénico TG/HDL

TG/HDL	E2-E3 N (%)	E4 N (%)	OR (95% CI)	<i>p</i>
Sin riesgo aterogénico (<3)	5 (62.5)	89 (65.9)	1	-
Riesgo aterogénico (>3)	3 (37.5)	46 (34.1)	0.861 (0.197 / 3.765)	(0.843)

N=143. Se muestran los valores de Odds Ratio (OR), TG: triglicéridos, HDL: lipoproteínas de alta densidad. Regresión logística, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$)

8. DISCUSION

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan un problema de salud pública, ya que constituyen a una de las principales causas de defunción a nivel mundial y en México. Se estima que 1 de cada 3 mujeres mueren por esta enfermedad y más del 45% de las mujeres en México tienen alguna enfermedad ECV, hay que recordar que las ECV son todas aquellas enfermedades donde se compromete el corazón y los vasos sanguíneos (Puente *et al.*, 2023). Entre los factores de riesgo para las ECV se encuentran la obesidad visceral, el índice aterogénico y los genes.

El fenotipo de obesidad visceral puede ser evaluado usando los marcadores circunferencia de cintura e índice de adiposidad visceral (VAI); por otra parte, el índice aterogénico implica la determinación de alteraciones en los niveles séricos de triglicéridos, colesterol total, HDL, LDL, evidenciando un estado metabólico desequilibrado (Hamzeh *et al.*, 2021; Lumsden *et al.*, 2020; Reyes-Barrera *et al.*, 2021). También hay genes relacionados con las ECV, entre ellos destaca el gen *APOE*; este gen que codifica para la proteína APOE, es de los más estudiados a nivel mundial; en numerosos estudios se le ha encontrado una relación directa con el metabolismo de lípidos, esto se debe a que sus diferentes isoformas (E2, E3, E4) se asocian funcionalmente con la afinidad en que se unirán a los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (r-LDL). En algunos estudios se ha observado que las personas portadoras del E4 tienen niveles más elevados de colesterol y LDL en comparación con los portadores de E3 y E2 (Ashiq *et al.*, 2021; Kofler *et al.*, 2012; Martínez *et al.*, 2019; Smalinskiene *et al.*, 2013; Sorlí *et al.*, 2002).

En este trabajo, se observó que la mediana de circunferencia de cintura (CC) en nuestra población fue de 92 cm, es similar a lo reportado por López y Arroyo (2016) en población mexicana de adultos mayores de más de 60 años donde se obtuvo una mediana de 95.5 cm, así mismo, fue parecida a la reportada por Puente y colaboradores (2023) en mujeres mexicanas de mayor de 50 años

(90 cm), además, en el mismo estudio se reportó la mediana de IMC la cual fue de 27.5 kg/m², que también es similar a lo obtenido en este trabajo.

En cuanto a la prevalencia de obesidad visceral, medida por circunferencia de cintura, se observó que fue mayor en la población de estudio con un 67% de las participantes presentando una mediana de 92 cm en comparación al estudio de Hernández y colaboradores (2020) donde se reporta que el 52.27% de las mujeres Venezuela presentan una CC mayor de 80 cm lo que podría identificar una distribución de grasa en la parte abdominal. Esta diferencia pudo estar presente de nuevo por el amplio rango de edad y las diferentes etapas en que la que se encontraban las mujeres del estudio. Por otra parte, también se utilizó el índice de adiposidad visceral (VAI) para medir la prevalencia de obesidad visceral con los puntos de corte descrito por Amato y colaboradores (2011). Los resultados obtenidos del VAI en este estudio fueron similares a lo descrito por Hernández y colaboradores (2020) en población venezolana, aunque su tamaño de muestra fue de solo 76 individuos, una n menor a la utilizada en este estudio y de esa muestra solo 42 eran mujeres, se observa que el 50% de ellas se encontraban en ambos grupos de VAI tanto para elevado como para normal. Lo que podría significar que casi la mitad de la población de mujeres postmenopáusicas de este estudio presentan obesidad visceral medida por VAI. En contraste, la prevalencia de obesidad visceral medida por VAI observadas en este estudio fueron menores que las descritas por Elizalde y colaboradores (2019) en población mexicana (>40 años) de ciudad de México donde se observa que presentan un VAI más elevado y con un riesgo de distribución de grasa visceral; estas diferencias pueden deberse a que la población de su estudio incluye hombre y mujeres, además, el grupo que se analizó en ese estudio fueron participantes con sobrepeso y obesidad, lo cual pudo influir en la prevalencia de obesidad visceral en ambos estudios, ya que en el presente estudio solo se incluyó mujeres postmenopáusicas sanas.

Los resultados del estudio sugieren que la población analizada presenta el fenotipo de obesidad visceral evidenciado por la circunferencia de cintura y VAI, con esto se resalta la relevancia de la implementación de estrategias preventivas para mejorar el estilo de vida y reducir el riesgo de ECV en la población mexicana.

En la población de estudio, se obtuvieron los valores de mediana del perfil lipídico, los cuales se observaron que fueron mayores comparado a lo reportado por Puente y colaboradores (2023) en población de mujeres mexicanas (15 a 50 años). Esta diferencia podría haber ocurrido por las características de la población utilizadas en ambos estudios, ya que en el presente estudio se incluyeron mujeres en etapa postmenopáusica donde tienden a presentar alteraciones en los valores del perfil lipídico en comparación a las mujeres que aún no se encuentran en esta etapa.

Además, se obtuvo la frecuencia del riesgo aterogénico por el índice de Castelli II (LDL/HDL) obtenido en este estudio fue mayor a lo descrito por Torre Cisneros y colaboradores (2019) donde menciona que su población adulta de Ecuador tuvo un 57% de riesgo aterogénico y en el índice de Castelli I (CT/HDL) obtuvo una frecuencia de 85%, siendo menor a nuestra población donde se obtuvo un 80% de riesgo aterogénico, esta diferencia pudo estar presente por varios factores, uno de ellos podría ser la proporción diferente de hombres y mujeres, lo cual podría haber influido en la frecuencia observada del alto riesgo aterogénico. Con estos hallazgos se sugiere que las mujeres postmenopáusicas incluidas en el estudio tienden a presentar valores elevados del perfil lipídico, lo que incrementa el riesgo aterogénico medido por los índices. La menopausia es una etapa crítica de riesgo cardiometabólico, aquí es donde las mujeres empiezan a tener cambios que favorecen el desarrollo de diversas alteraciones metabólicas como la obesidad visceral y un perfil lipídico alterado. Con lo anterior se destaca la importancia de brindar herramientas preventivas y de monitoreo temprano para el riesgo de ECV.

Por lo anterior, los resultados sugieren que la población estudiada podría estar presentando alteraciones negativas a nivel metabólico relacionado al índice aterogénico de LDL/HDL y por el fenotipo de obesidad visceral medida por circunferencia de cintura, con esto es importante recalcar la importancia de implementar estilos de vida saludables, como mecanismos de prevención para el riesgo ECV en la población mexicana.

Con respecto al papel de los polimorfismos rs7412 y rs429358 del gen *APOE*, en el grupo de estudio, se encontró que el rs7412 estuvo en equilibrio de Hardy Weinberg, y el rs429358 no cumplió con el mismo ($p = >0.05$).

Dada esta discrepancia y para descartar errores de genotipificación, se realizó una validación y comparación con muestras de una población del centro de nuestro país (Cuernavaca, Morelos) la cual ha sido caracterizada y estudiada en el Laboratorio de Metabolismo Óseo del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). Los resultados obtenidos de las dos poblaciones fueron similares (tabla 26). El genotipo más frecuente del rs429358 fue el CT en Morelos (95%) y en Monterrey (96%), para el rs7412 el genotipo más frecuente fue el CC en Morelos (94%) y en Monterrey (97%). Al realizar la prueba exacta de Fisher se mostró que fueron similares los resultados ($p=0.704$ y $p=0.399$). En cuanto a los haplotipos fue similar en ambas poblaciones ($p=0.663$), observando que el de mayor frecuencia fue el E3/E4. Estos resultados descartan que se haya incurrido en errores de genotipificación y concuerdan con un reporte reciente donde observan que los haplotipos E2/E4 E4/E4 se encuentran ausentes en un grupo de individuos sanos de la ciudad de México, (0 y 0.8%, respectivamente), mientras que el E3/E4 se observa en una frecuencia del 17.6%.

Tabla 26. Comparación de frecuencias genotípicas y alélicas presentes en la población de Monterrey y Morelos.

<i>APOE</i>	Genotipo	Monterrey n= 143	Morelos n= 86	<i>p</i>
rs429358	TT	5 (3)	0 (0)	0.704
	CT	137 (96)	82 (95)	
	CC	1 (1)	4 (5)	
	Alelos			
	T	147 (51)	82 (48)	
	C	139 (49)	90 (52)	
rs7412	TT	0 (0)	0 (0)	0.399
	CT	4 (3)	5 (6)	
	CC	139 (97)	81 (94)	
	Alelos			
	T	4 (1)	5 (3)	
	C	282 (99)	167 (97)	
Haplotipos				
rs429358/ rs7412	E2/E3	1 (1)	0 (0)	0.663
	E2/E4	3 (2)	5 (6)	
	E3/E3	4 (3)	0 (0)	
	E3/E4	134 (93)	77 (90)	
	E4/E4	1 (1)	4 (5)	

Los datos se muestran como frecuencias y porcentajes (%) de los genotipos y alelos de la población. El valor de *p* corresponde a la prueba exacta de Fisher.

Un posible factor que pudo haber ocurrido en el equilibrio de Hardy Weinberg es la ascectía que tenemos los mexicanos la cual es americana, europea y africana, sin embargo, un estudio realizado en la zona centro de la República Mexicana no menciona el no haber cumplido con el equilibrio de Hardy Weinberg, entonces posiblemente se debería agrandar la n en el presente estudio como una solución para el cumplimiento del equilibrio de Hardy Weinberg y que no se observen la variabilidad en las frecuencias. Otra posible explicación, puede ser debido a la mezcla genética que hay en la población o a la selección natural que podría estar pasando con los diferentes alelos del gen *APOE*, este gen está involucrado al metabolismo de los lípidos y se ha visto asociado con diferentes enfermedades como las ECV y el Alzheimer (Genis-Mendoza., *et al.*, 2018). El alelo E4 ha sido el que se ha visto asociado con el riesgo de presentar enfermedades crónicas, mientras que el alelo E2 se

describe como el alelo protector. Si uno de estos dos alelos proporciona una mejor adaptación con relación al entorno o el estilo de vida de la persona, podría aumentar la frecuencia en la población. Otro factor que podría haber ocurrido (aunque muy poco probable) es un apareamiento no aleatorio en la población y con esto pudo haber un cambio en las frecuencias y alterado el equilibrio de Hardy Weinberg (Iniesta *et al.*, 2005)

Se procedió a comparar las frecuencias alélicas encontradas con las reportadas en el proyecto de 1000 genomas. En la tabla 27 se muestran los resultados. Se observó que la frecuencia del alelo T del rs429358 fue similar al alelo C, lo cual resultó diferente en las poblaciones de Asia ($p=0.001$), Los Ángeles con ascendencia mexicana ($p=0.001$), Europa ($p=0.001$), África ($p=0.001$) y en americanos ($p=0.001$) donde se mostró que el alelo de menor frecuencia (MAF) fue el C.

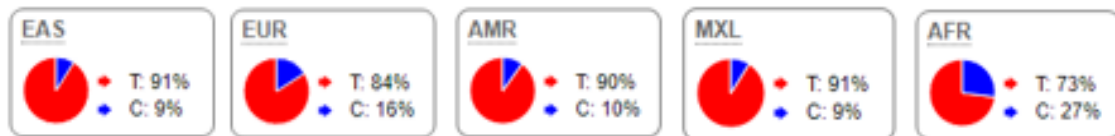


Figura 12. Frecuencias alélicas del polimorfismo rs429358 en diferentes poblaciones (Ensembl, 2024)

Para el rs7412 fue similar a lo reportado en población de Los Ángeles con ascendencia mexicana, en americanos, población de Asia, Europa y África mostrando que el alelo de mayor frecuencia era el C para ambas poblaciones (tabla 28).

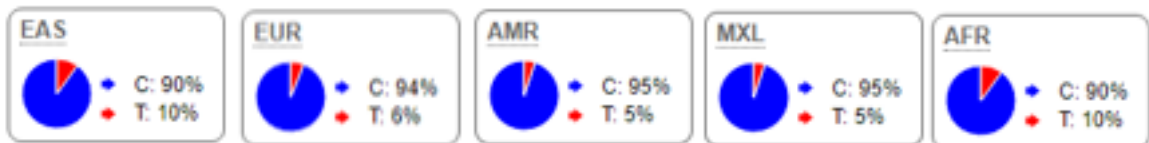


Figura 13. Frecuencias alélicas del polimorfismo rs7412 en diferentes poblaciones (Ensembl, 2024).

Tabla 27. Frecuencias alélicas del gen *APOE* en diferentes poblaciones

Estudio	Población	Frecuencia alélica n (%) rs429358		Frecuencia alélica n (%) rs7412		<i>p</i> *	<i>p</i> **
		T	C	C	T		
Población de estudio	Mujeres postmenopáusicas del área metropolitana de Monterrey, N.L.	139 (49)	147 (51)	282 (99)	4 (1)	-	-
Proyecto de 1000 genomas	Ancestría mexicana en Los Ángeles, California	117 (91) *	11 (10) *	122 (95)	6 (5)	0.001	0.0973
	Americanos	622 (90) *	72 (10) *	661 (95)	33 (5)	0.001	0.0973
	Europeos	850 (84) *	156 (16) *	943 (94)	63 (6)	0.001	0.0544
	Africanos	968 (73) *	354 (27) *	1186 (90)	136 (10)	0.005	0.005
	Asiáticos	921 (91) *	87 (9) *	907 (90)	101 (10)	0.001	0.005

Los datos se muestran en frecuencias y porcentajes. El valor de *p** corresponde a la prueba de Chi² del rs429358 y el valor de *p*** corresponde al rs7412. Las negritas son la diferencia estadísticamente significativa que hubo.

Al dividir la población por los haplotipos del gen *APOE*, se observó que en nuestro estudio el heterocigoto E3/E4 fue el haplotipo más frecuente. Al compararlo con diferentes poblaciones, se observó una diferencia significativa con las poblaciones de mexicanos, amerindios, americanos, población de Corea del Sur y de Croacia, donde el haplotipo más frecuente fue el E3/E3 seguido del E3/E4. En ninguna población se presentó el haplotipo homocigoto E2/E2, con excepción de la población de Washington y de Corea del Sur (tabla 28). Estas variaciones observadas pudieron haber ocurrido por el tamaño de muestra que utilizó cada estudio, las características de la población que se incluyó en cada estudio, la mezcla genética que existe. Con estos resultados, se observa que la población de este estudio tiene mayor frecuencia del haplotipo E3/E4, el cual se ha descrito que tiene un mayor riesgo a desarrollar ECV que los demás haplotipos. Por lo que, es importante destacar la identificación de marcadores genéticos para la prevención de ECV en la población mexicana.

Tabla 28. Frecuencias de los haplotipos del gen *APOE* en diferentes poblaciones

Estudio	Población	Frecuencias Haplotipos						<i>p</i>
		E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4	
-	Monterrey N= 143	0	1 (0.69)	3 (2.1)	4 (2.8)	135 (93.75)	1 (0.69)	-
Martínez, <i>et al.</i> , 2019	Amerindios N= 1997	0	15 (0.75)	6 (0.30)	1589 (79.57)	354 (17.73)	33 (1.65)	0.001
Genis-Mendoza., <i>et al.</i> , 2018	Mexicanos N= 1307	0	57 (4.36)	2 (0.1)	1005 (78.89)	218 (16.68)	23 (1.76)	0.001
Krishnamurthy K., <i>et al.</i> , 2024	Washington, USA N= 916	2 (0.15)	94 (10.26)	20 (2.18)	594 (64.84)	188 (20.52)	19 (2.07)	0.001
Lee D., <i>et al.</i> , 2011	Corea del sur N= 332 Mujeres postmenopausia	1 (0.3)	54 (16.3)	14 (4.2)	200 (60.2)	55 (16.6)	8 (2.4)	0.001
Hrvojka, <i>et al.</i> , 2011	Croacia N=208	0	30 (14.4)	12 (5.8)	109 (52.4)	52 (25.0)	5 (2.4)	0.001

Los datos se muestran en frecuencias y porcentajes (%)., Las negritas corresponden a la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

El siguiente objetivo fue examinar la asociación de los polimorfismos del gen *APOE* con los fenotipos de obesidad visceral y el índice aterogénico en las mujeres postmenopáusicas.

Se encontró una asociación significativa entre las mujeres portadoras del alelo E4 con un aumento de IMC y de peso en comparación con los alelos E2-E3; esto es similar a lo descrito por Martínez y colaboradores (2019) en una población amerindia donde menciona que tanto los portadores de E3 como los E4 tienden a tener niveles más elevados de IMC que el alelo E2. En el Reino Unido se realizó un estudio donde describe que los portadores del E4 tenían un mayor peso que los portadores de E3 y E2, también siguiendo el mismo estudio se observa que hay una asociación entre los portadores E4 y la masa grasa tipo androide (Ozen *et al.*, 2022). Los resultados del presente estudio en mujeres postmenopáusicas de Monterrey, Nuevo León muestran una asociación entre las portadoras del alelo E4 con el fenotipo de obesidad visceral medido por circunferencia de cintura; esta observación sugiere que el alelo E4 puede ser utilizado como marcador de riesgo para las ECV.

Los polimorfismos del gen *APOE*, han sido asociados con diferentes enfermedades como lo son la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares, Alzheimer (Kofler, *et al* 2012; Aguilar-Navarro *et al.*, 2021; Franco *et al.*, 2018; Smalinskiene *et al.*, 2013). Los portadores del alelo E4 son más susceptible a padecer demencia (Genis-Mendoza., *et al.*, 2018). En un estudio con población de China se demostró una relación entre el haplotipo E3/E4 y un riesgo elevado con enfermedades cardiovasculares en sujetos con DM2 y sin DM2 E4; en el mismo estudio se describe que los portadores del alelo E4 tienen un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares (Wu *et al.*, 2022). En diversos estudios se sugiere que el alelo E4 es considerado de riesgo en el surgimiento de distintas patologías, demostrando también su asociación con niveles elevados de colesterol total, LDL y triglicéridos (Martínez *et al.*, 2019). Lee y colaboradores (2010), mencionan que los alelos E3 y E4 pueden estar relacionados con

enfermedades de lípidos como la aterosclerosis (Lee *et al.*, 2010). En el presente estudio no se encontró asociación significativa con los niveles de lípidos de manera individual, esto posiblemente ocurrió debido a que el tamaño de muestra fue pequeño y a la baja frecuencia que se obtuvo para el grupo E2-E3. Sin embargo, los resultados sugieren que las mujeres postmenopáusicas de Monterrey Nuevo León con el alelo E4 podrían tener un mayor riesgo de presentar alguna enfermedad cardiovascular debido a que tienden a presentar una mayor circunferencia de cintura (88 cm). A pesar de no haber demostrado la relación con los lípidos de manera individual, se observó una tendencia al aumento en el riesgo aterogénico por los índices de CT/HDL y LDL/HDL en comparación al grupo de las portadoras con los alelos E2-E3.

Hasta la fecha, no se han reportado estudios de asociación genética con el índice de adiposidad visceral (VAI). En el estudio, se analizó la asociación de los polimorfismos del *APOE* con la obesidad visceral medida por VAI, se observó que las portadoras del E4 tienden a tener una circunferencia mayor a 88 cm cuando su VAI es norma (<2). Además, aquellas con un VAI superior a 2 tienden a presentar un peso corporal mayor en comparación a las portadoras de E2-E3. Con estos resultados, se destaca la importancia de continuar con investigaciones de este tipo para comprender la influencia de los polimorfismos del gen *APOE* que tienen a nivel metabólico. Además, apoyarían en el desarrollo de nuevas estrategias preventivas.

Los resultados obtenidos refuerzan la hipótesis propuesta de los polimorfismos rs439358 y rs7412 del gen *APOE* asociados con fenotipos de obesidad visceral en mujeres postmenopáusicas del área metropolitana de Monterrey, por lo cual los alelos de estos SNPs podrían ser utilizados como marcadores genéticos para la identificación de riesgo para enfermedades cardiovasculares.

Al realizar el estudio se presentaron fortalezas y limitaciones que se describen enseguida. Una de las principales fortalezas del estudio, es el primer estudio en realizar un análisis de asociación y mostrar resultados de los polimorfismos

del gen *APOE* con la obesidad visceral medida por el VAI en población de Monterrey. Otra fortaleza de este estudio es que incluyó una validación, en una población independiente de la región central de México, lo que cual resultado útil para descartar errores en la genotipificación.

Por otra parte, las limitaciones fue el tamaño de muestra que se obtuvo la cual fue de 143 mujeres postmenopáusicas y esto pudo afectar los resultados de las frecuencias y al estratificar la población para examinar la asociación. Otra limitación relacionada a esto fue que un polimorfismo no cumplió con el equilibrio de Hardy Weinberg, por lo que los resultados deben ser interpretados con precaución. Adicionalmente, cabe señalar que no se cuenta con datos de ancestría, los cuales podrían haber sido útiles para ajustar la potencial estratificación poblacional.

La información obtenida de este estudio podría ser fundamental para brindar una intervención y prevención para el riesgo de enfermedades cardiovasculares y así dar una mejor atención para mejorar la calidad de salud de la población estudiada.

9. CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos del estudio se puede concluir lo siguiente:

- La obesidad visceral puede ser medida de dos formas por circunferencia de cintura y por el índice de adiposidad visceral; sin embargo, el índice de adiposidad visceral incluye diferentes valores como la CC, IMC, TG y HDL, lo que podría volverlo más útil para la detección de obesidad visceral y el riesgo de ECV en mujeres postmenopáusicas.
- Es el primer trabajo donde se reportan las frecuencias alélicas y de haplotipos del gen *APOE* en mujeres postmenopáusicas del área metropolitana de Monterrey Nuevo León. En la población estudiada, el haplotipo más frecuente fue el E3/E4, lo que podría sugerir un riesgo elevado para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en la población de Monterrey.
- El alelo E4 en la población de Monterrey se asocia con el fenotipo de obesidad visceral medido por circunferencia de cintura (CC). Los portadores del alelo E4 tienden a presentar niveles elevados de los índices aterogénicos de CT/HDL y LDL/HDL cuando presentan una CC >88cm.

El estudio busca aportar conocimientos que faciliten el desarrollo de estrategias de intervención en los estilos de vida junto con marcadores para contribuir en la prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abondio, P., Sazzini, M., Garagnani, P., Boattini, A., Monti, D., Franceschi, C., & Giuliani, C. (2019). The genetic variability of *APOE* in different human populations and its implications for longevity. *Genes*, 10(3), 222. <https://doi.org/10.3390/genes10030222>

Aguilar-Navarro, S. G., Gonzalez-Aparicio, I. I., Avila-Funes, J. A., Juárez-Cedillo, T., Tusié-Luna, T., & Mimenza-Alvarado, A. J. (2021). Association between apoe ϵ 4 carrier status and cardiovascular risk factors on mild cognitive impairment among mexican older adults. *Brain Sciences*, 11(1), 68. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010068>

Alharbi, K. K., Syed, R., Alharbi, F. K., & Khan, I. A. (2017). Association of apolipoprotein E polymorphism with impact on overweight university pupils. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 21(1), 53-57. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.0190>

Amato, M. C., Giordano, C., Pitrone, M., & Galluzzo, A. (2011). Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids in health and disease*, 10, 1-8. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-183>

Ashiq, S., & Ashiq, K. (2021). The association of apolipoprotein-E (APOE) gene polymorphisms with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 22, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s43042-021-00135-2>

Barua, L., Faruque, M., Banik, P. C., & Ali, L. (2019). Atherogenic index of plasma and its association with cardiovascular disease risk factors among postmenopausal rural women of Bangladesh. *Indian Heart Journal*, 71(2), 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.04.012>

BECKMAN COULTER SYNCHRON System(s) (2015). Information Sheet. https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/B31851/%25%25/EN_GLUH.pdf

Budreviciute, A., Damiani, S., Sabir, D. K., Onder, K., Schuller-Goetzburg, P., Plakys, G., & Kodzius, R. (2020). Management and prevention strategies for non-communicable diseases (NCDs) and their risk factors. *Frontiers in public health*, 788. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.574111>

Contreras, C. L. (2018). Índice de adiposidad visceral como marcador de riesgo cardio-metabólico en población de policías con peso normal, sobrepeso y obesidad de la ciudad de León, Guanajuato. Universidad de Guanajuato. *Reposito institucional de la universidad de Guanajuato*. <http://repositorio.ugto.mx/handle/20.500.12059/3941>

Darroudi, S., Soflaee, S. S., Hosseini, Z. S., Farmad, M. S., Mirshafiei, H., Andalibi, M. S. S., & Moohebaty, M. (2022). The visceral adiposity index and lipid accumulation product as predictors of cardiovascular events in normal weight subjects. *Clinical Nutrition ESPEN*, 52, 190-197. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.10.015>

De la Torre-Cisneros, K., Acosta-Rodríguez, Z., & Aragundi-Intriago, V. (2019). Utilidad clínica de los índices aterogénicos para valoración de riesgo cardiovascular: un enfoque desde el laboratorio clínico. *Dominio de Las Ciencias*, 5(3), 57-70. <https://doi.org/10.23857/dc.v5i3.924>

Desjardins, P. y Conklin, D. (2010). Cuantificación de microvolúmenes NanoDrop de ácidos nucleicos. *JoVE (Diario de Experimentos Visualizados)*, (45), e2565. <https://doi.org/10.3791/2565>

DiNicolantonio, J. J., & O'Keefe, J. H. (2018). Effects of dietary fats on blood lipids: a review of direct comparison trials. *Open heart*, 5(2), e000871. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000871>

Elizalde-Barrera, C. I., Rubio-Guerra, A. F., Lozano-Nuevo, J. J., & Olvera-Gomez, J. L. (2019). Triglycerides and waist to height ratio are more accurate

than visceral adiposity and body adiposity index to predict impaired fasting glucose. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 153, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.05.019>

Ereqat, S., Cauchi, S., Eweidat, K., Elqadi, M., Ghatass, M., Sabarneh, A., & Nasereddin, A. (2022). Association of DNA methylation and genetic variations of the *APOE* gene with the risk of diabetic dyslipidemia. *Biomedical Reports*, 17(1), 1-10. <https://doi.org/10.3892/br.2022.1544>

Fernandez, M. L., & West, K. L. (2005). Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *The Journal of Nutrition*, 135(9), 2075-2078. <https://academic.oup.com/jn/article/135/9/2075/4664084>

Fernández-Macías, J. C., Ochoa-Martínez, A. C., Varela-Silva, J. A., & Pérez-Maldonado, I. N. (2019). Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses. *Archives of medical research*, 50(5), 285-294. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.08.009>

Fortunato, G., & Di Taranto, M. D. (2007). Polymorphisms and the expression of genes encoding enzymes involved in cardiovascular diseases. *Clínica chimica acta*, 381(1), 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.02.018>

Franco, L. P., Silveira, A. G. Z., Lima, R. S. D. A. V., Horst, M. A., & Cominetti, C. (2018). APOE genotype associates with food consumption and body composition to predict dyslipidaemia in Brazilian adults with normal-weight obesity syndrome. *Clinical Nutrition*, 37(5), 1722-1727. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.07.002>

Fu, L., Zhou, Y., Sun, J., Zhu, Z., Xing, Z., Zhou, S., ... & Tai, S. (2021). Atherogenic index of plasma is associated with major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01393-5>

Genis-Mendoza, AD, Martínez-Magaña, JJ, Bojórquez, C., Téllez-Martínez, JA, Jiménez-Genchi, J., Roche, A., & Martínez-Hernández, AG (2018). Programa de detección del alelo APOE-E4 en adultos mayores mexicanos con

deterioro cognitivo. *Gaceta Médica de México*, 154 (5), 555-560.
<https://doi.org/10.24875/GMM.18003784>

Gkouskou, K., Vasilogiannakopoulou, T., Andreakos, E., Davanos, N., Gazouli, M., Sanoudou, D., & Eliopoulos, A. G. (2021). COVID-19 enters the expanding network of apolipoprotein E4-related pathologies. *Redox biology*, 41, 101938.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101938>

Glovaci, D., Fan, W., & Wong, N. D. (2019). Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Current cardiology reports*, 21, 1-8.
<https://doi.org/10.1007/s11886-019-1107-y>

González, K., Fuentes, J., & Márquez, J. L. (2017). Physical inactivity, sedentary behavior, and chronic diseases. *Korean journal of family medicine*, 38(3), 111. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2017.38.3.111>

Goossens, G. H. (2017). The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obesity facts*, 10(3), 207-215.
<https://doi.org/10.1159/000471488>

Gulbahar, A., Caglar, G. S., & Arslanca, T. (2022). Evaluation of visceral adiposity index with cardiovascular risk factors, biomarkers in postmenopausal women to predict cardiovascular disease: a 10-year study. *Experimental Gerontology*, 170, 111986. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111986>

Hamzeh, B., Pasdar, Y., Mirzaei, N., Faramani, R. S., Najafi, F., Shakiba, E., & Darbandi, M. (2021). Visceral adiposity index and atherogenic index of plasma as useful predictors of risk of cardiovascular diseases: evidence from a cohort study in Iran. *Lipids in health and disease*, 20(1), 1-10.
<https://doi.org/10.1186/s12944-021-01505-w>

Hernández, G. S., & Machado, D. C. (2020). ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS ESTIMADORES DE ADIPOSIDAD Y SU RELACIÓN CON GLUCEMIA ALTERADA EN AYUNAS. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 18(1), 4-17.

Hernández, M. L., Williams, F. M., Potter, T., Valdes, A. M., Spector, T. D., & Menni, C. (2018). Genetic and microbiome influence on lipid metabolism and dyslipidemia. *Physiological genomics*, *50*(2), 117-126. <https://doi.org/10.1152/fisiolgenomics.00053.2017>

Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*, *19*, 333-341. <https://doi.org/10.1157/13078029>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2022). Estadísticas de defunciones registradas de enero a junio de 2021. <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf>

Kawai, T., Autieri, M. V., & Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *320*(3), C375-C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>

Keating, B. J., Tischfield, S., Murray, S. S., Bhangale, T., Price, T. S., Glessner, J. T., & FitzGerald, G. A. (2008). Concept, design and implementation of a cardiovascular gene-centric 50 k SNP array for large-scale genomic association studies. *PloS one*, *3*(10), e3583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003583>.

Kessler, T., & Schunkert, H. (2021). Coronary artery disease genetics enlightened by genome-wide association studies. *Basic to Translational Science*, *6*(7), 610-623. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.04.001>

Ko, S. H., & Jung, Y. (2021). Energy metabolism changes and dysregulated lipid metabolism in postmenopausal women. *Nutrients*, *13*(12), 4556. <https://doi.org/10.3390/nu13124556>

Kofler, B. M., Miles, E. A., Curtis, P., Armah, C. K., Tricon, S., Grew, J., & Minihane, A. M. (2012). Apolipoprotein E genotype and the cardiovascular disease risk phenotype: impact of sex and adiposity (the FINGEN study).

Atherosclerosis, 221(2), 467-470.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.042>

Krishnamurthy, H. K., Rajavelu, I., Reddy, S., Pereira, M., Jayaraman, V., Krishna, K., & Rajasekaran, J. J. (2024). Association of Apolipoprotein E (APOE) Polymorphisms with Serological Lipid and Inflammatory Markers. *Cureus*, 16(5). <https://10.7759/cureus.60721>

Lavie, C. J., Ozemek, C., Carbone, S., Katzmarzyk, P. T., & Blair, S. N. (2019). Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circulation research*, 124(5), 799-815. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312669>

Lee, D. J., Kim, K. M., Kim, B. T., Kim, K. N., & Joo, N. S. (2011). ApoE polymorphism may determine low-density lipoprotein cholesterol level in association with obesity and metabolic syndrome in postmenopausal Korean women. *Yonsei Medical Journal*, 52(3), 429. <https://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.3.429>

Li, W., Pi, L., Yuan, J., Gu, X., Wang, Z., Liu, Y., & Gu, X. (2021). Impact of platelet glycoprotein Ia/IIa C807T gene polymorphisms on coronary artery aneurysms of KD patients. *Cardiology Research and Practice*, 2021(1), 4895793. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad736>

López-Ortega, M., & Arroyo, P. (2016). Anthropometric characteristics and body composition in Mexican older adults: age and sex differences. *British Journal of Nutrition*, 115(3), 490-499. <https://doi.org/10.1017/S0007114515004626>

Lumsden, A. L., Mulugeta, A., Zhou, A., & Hyppönen, E. (2020). Apolipoprotein E (APOE) genotype-associated disease risks: a phenome-wide, registry-based, case-control study utilising the UK Biobank. *EBioMedicine*, 59, 102954. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102954>

Mahdavi-Roshan, M., Mozafarhashjin, M., Shoaibinobarian, N., Ghorbani, Z., Salari, A., Savarrakhsh, A., & Hekmatdoost, A. (2022). Evaluating the use of novel atherogenicity indices and insulin resistance surrogate markers in

predicting the risk of coronary artery disease: a case–control investigation with comparison to traditional biomarkers. *Lipids in Health and Disease*, 21(1), 126. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01732-9>

Mahley, O. R. (2016). Apolipoproteína E: de la enfermedad cardiovascular a los trastornos neurodegenerativos. *Revista de medicina molecular*, 94, 739-746. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1427-y>

Marais, A. D. (2019). Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*, 51(2), 165-176. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.002>

Marfell-Jones, M., Olds, T., Stewart, A., & Carter, L. (2008). Estándares internacionales para la evaluación antropométrica. *Sociedad internacional para el avance de la cineantropometría (ISAK)*. <https://consultorabl.com.ar/wp-content/uploads/2017/10/Manual-ISAK-en-espa%C2%A6ol-pdf.pdf>

Martínez-Magaña, J. J., Genis-Mendoza, A. D., Tovilla-Zarate, C. A., González-Castro, T. B., Juárez-Rojop, I. E., Hernández-Díaz, Y., & Nicolini, H. (2019). Association between *APOE* polymorphisms and lipid profile in mexican amerindian population. *Molecular genetics & genomic medicine*, 7(11), e958. <https://doi.org/10.1002/mgg3.958>

Martínez-Sánchez, F. D., Diaz-Jarquín, A., Vargas-Abonce, V. P., Torres-Cuevas, J. L., Guerrero-Castillo, A. P., Medina-Julio, D., Meza-Arana, C. E., Gullías-Herrero, A., & Gómez-Sámano, M. Á. (2022). Comparison of adiposity indices and their association with insulin resistance and β -cell dysfunction in primary prevention for diabetes in Mexican population. *Diabetes Epidemiology and Management*, 8, 100091. <https://doi.org/10.1016/j.deman.2022.100091>

Mehta, P. K., Gagnard, S., Schwartz, A., & Manson, J. E. (2022). Traditional and emerging sex-specific risk factors for cardiovascular disease in women. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 23(8), 288. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2308288>

Melo, E. A. S. D., Ferreira, L. E. D. S., Cavalcanti, R. J. F., Botelho Filho, C. A. D. L., Lopes, M. R., & Barbosa, R. H. D. A. (2021). Nuances between sedentary behavior and physical inactivity: cardiometabolic effects and cardiovascular risk. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 67, 335-343. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.67.02.20200746>

Morais, J. B. S., da Silva Dias, T. M., Cardoso, B. E. P., de Paiva Sousa, M., de Sousa, T. G. V., de Araújo, D. S. C., & do Nascimento Marreiro, D. (2022). Adipose tissue dysfunction: impact on metabolic changes? *Hormone and Metabolic Research*. <https://doi.org/10.1055/a-1922-7052>.

Moreno Valladares, A., Cartagena Perdomo, Á. E., & Mora Pabón, G. (2006). Apolipoprotein E and cardiovascular disease. *Revista de la Facultad de Medicina*, 54(1), 53-65. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000130>

Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - residuos peligrosos biológico-infecciosos - clasificación y especificaciones de manejo. Diario Oficial de la Federación, Estados Unidos Mexicanos. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/087ecolssa.html>

OMRON HEALTHCARE, INC. (2014) Monitor de Presión Arterial, Manual de instrucciones. https://cdn.omronhealthcare.la/4070108_1_C_HEM_7120_LA_IM_e03fcff79e.pdf

Ozen, E., Mihaylova, R. G., Lord, N. J., Lovegrove, J. A., & Jackson, K. G. (2022). Association between *APOE* genotype with body composition and cardiovascular disease risk markers is modulated by BMI in healthy adults: findings from the BODYCON study. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9766. <https://doi.org/10.3390/ijms23179766>

Piché, M. E., Tchernof, A., & Després, J. P. (2020). Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circulation Research*, 1477–1500. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316101>

Portilla, E. C., Muñoz, W., & Sierra, C. H. (2014). Genes and polymorphic variants associated with cardiovascular disease. *Revista Colombiana de Cardiología*, 21(5), 318-326. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2014.09.003>

Powell-Wiley, T. M., Poirier, P., Burke, L. E., Després, J. P., Gordon-Larsen, P., Lavie, C. J., & St-Onge, M. P. (2021). Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 143(21), e984-e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>

Pranavchand, R., & Reddy, B. M. (2013). Current status of understanding of the genetic etiology of coronary heart disease. *Journal of Postgraduate Medicine*, 59(1), 30. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.109492>

Puente-Barragán, A., Madrid-Miller, A., Nuriulú-Escobar, P., García-Jiménez, Y., & Anguiano-Torres, G. (2023). Initial results of the National Survey of Cardiovascular Risk Factors in Mexican women: «ENAFARC Mexico». *Cardiovascular and metabolic science*, 34(2), 45-53. <https://dx.doi.org/10.35366/111546>

QIAGEN sample and assay technologies. (2015). Gentra® puregene® handbook.

<https://www.qiagen.com/jp/resources/download.aspx?id=bf32146a-77fd-40c2-8743-c28974f7935b&lang=en>

Ramotowski, B., Gurbel, P. A., Tantry, U., & Budaj, A. (2019). Smoking and cardiovascular diseases: paradox greater than expected? *Polish Archives of Internal Medicine*, 129(10), 700-706. <https://doi.org/10.20452/pamw.14931>

Reyes-Barrera, J., Sainz-Escárrega, V. H., Medina-Urritia, A. X., Jorge-Galarza, E., Osorio-Alonso, H., Torres-Tamayo, M., & Juárez-Rojas, J. G. (2021). Dysfunctional adiposity index as a marker of adipose tissue morpho-functional abnormalities and metabolic disorders in apparently healthy subjects. *Adipocyte*, 10(1), 142-152.

<https://doi.org/10.1080/21623945.2021.1893452>

Rodríguez-Carrillo, P. L., Aguirre-Tostado, P. I., Macías-Cervantes, M. H., Alegría-Torres, J. A., & Luevano-Contreras, C. (2021). Novel adiposity and biochemical–anthropometric indices to identify cardiometabolic risk and metabolic syndrome in Mexican adults. In *Healthcare*, 9(11), 1561. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111561>

Sánchez-Arias, A. G., Bobadilla-Serrano, M. E., Dimas-Altamirano, B., Gómez-Ortega, M., & González-González, G. (2016). Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel. *Revista Mexicana de Cardiología*, 27(S3), 98-102.

Secretaría de Salud [SSA]. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. (1988). <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>

Smalinskiene, A., Petkeviciene, J., Luksiene, D., Jureniene, K., Klumbiene, J., & Lesauskaite, V. (2013). Association between *APOE*, *SCARB1*, *PPARα* polymorphisms and serum lipids in a population of Lithuanian adults. *Lipids in health and disease*, 12, 1-8. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-120>

Solórzano Solórzano, S. L. (2018). Estudio de dislipidemias en pacientes adultos en el hospital de Machala. Machala, Ecuador: *Académica Española*.

Soppert, J., Lehrke, M., Marx, N., Jankowski, J., & Noels, H. (2020). Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Advanced drug delivery reviews*, 159, 4-33. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.019>

Sorlí, J. V., Velert, R., Guillén, M., Portolés, O., Ramírez, J. B., Iborra, J., & Corella, D. (2002). Effects of the apolipoprotein E polymorphism on plasma lipid levels and cardiovascular disease risk in a Mediterranean population. *Medicina Clínica*, 118(15), 569–574. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)72454-8](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(02)72454-8)

Tamay de Dios, L., Ibarra, C. y Velasquillo, C. (2013). Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real.

Investigación en discapacidad, 2 (2), 70-78. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=44427>

Tejedor, M. T., Garcia-Sobreviela, M. P., Ledesma, M., & Arbones-Mainar, J. M. (2014). The apolipoprotein E polymorphism rs7412 associates with body fatness independently of plasma lipids in middle aged men. *PloS one*, 9(9), e108605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108605>

Thermo fisher Scientific Inc. (2016). NanoDrop guia del usuario. <https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/3091-NanoDrop-One-User-Guide-v1.3-sw-SPANISH.pdf>

Thermo fisher Scientific Inc. (2017). TaqMan® SNP genotyping assays user guide. <https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/FMfcgzGrcjRLIDkKCpbJrwqDRgVbFBSG?projector=1&messagePartId=0.11>

Triguero, M. M., Martín, S. V., Pastor, S. G., & Mijares, A. H. (2012). Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(19), 1125-1129. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70438-9](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70438-9)

Vašková, H., Poráčová, J., Šlebodová, M., Kalafutová, S., Konečná, M., Sedlák, V. & Mydlárová Blaščíková, M. (2023). Polymorphisms rs562556 and rs2479409 of the PCSK9 gene associated with obesity and cardiovascular disease. *Central European Journal of Public Health*, 31(Suppl 1), S82-S88. <https://doi.org/10.21101/cejph.a7844>

Vrablik, M., Dlouha, D., Todorovova, V., Stefler, D., & Hubacek, J. A. (2021). Genetics of cardiovascular disease: how far are we from personalized CVD risk prediction and management? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4182. <https://doi.org/10.3390/ijms22084182>

Walsh, R., Jurgens, S. J., Erdmann, J., & Bezzina, C. R. (2023). Genome-wide association studies of cardiovascular disease. *Physiological reviews*, 103(3), 2039-2055. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2022>

Wang, Y., & Magliano, D. J. (2024). "New Trends in Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Diseases". *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2711. <https://doi.org/10.3390/ijms25052711>

Weissglas-Volkov, D., Aguilar-Salinas, C. A., Sinsheimer, J. S., Riba, L., Huertas-Vazquez, A., Ordonez-Sánchez, M. L., Rodriguez-Guillen, R., Cantor, R. M., Tusie-Luna, T., & Pajukanta, P. (2010). Investigation of variants identified in caucasian genome-wide association studies for plasma high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides levels in mexican dyslipidemic study samples. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 3(1), 31–38. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.908004>

Wu, L., Zhang, Y., Zhao, H., Rong, G., Huang, P., Wang, F., & Xu, T. (2022). Dissecting the association of apolipoprotein E gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 37. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.838547>

Yeh, K. H., Wan, H. L., Teng, M. S., Chou, H. H., Hsu, L. A., & Ko, Y. L. (2022). Genetic variants at the *APOE* locus predict cardiometabolic traits and metabolic syndrome: a Taiwan biobank study. *Genes*, 13(8), 1366. <https://doi.org/10.3390/genes13081366>

Zeljko, H. M., Škarić-Jurić, T., Narančić, N. S., Tomas, Ž., Barešić, A., Salihović, M. P., ... & Jančićjević, B. (2011). E2 allele of the apolipoprotein E gene polymorphism is predictive for obesity status in Roma minority population of Croatia. *Lipids in health and disease*, 10, 1-5. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-9>

Zhong, Z., Wu, H., Wu, H., & Zhao, P. (2018). Analysis of apolipoprotein E genetic polymorphism in a large ethnic hakka population in southern China. *Genetics and Molecular Biology*, 41(4), 742–749. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2017-0301>

Zhu, X., Yu, L., Zhou, H., Ma, Q., Zhou, X., Lei, T., & Lei, S. (2018). Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a

population-based cross-sectional study in China. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0686-8>

11. ANEXOS

Anexo 1. Expediente (Historia clínica)



HISTORIA CLÍNICA

Proyecto: Polimorfismos del gen *APOE* y su relación con la obesidad visceral y el índice aterogénico en mujeres postmenopáusicas de Monterrey, Nuevo León

Expediente _____ Fecha _____

DATOS PERSONALES	
Nombre	_____
Estado civil _____	Teléfono _____
Domicilio _____	_____
_____	_____
Edad _____	Fecha de nacimiento _____
Correo electrónico _____	Ocupación _____
_____	Número de hijos _____

Lugar de nacimiento
Personal _____
Abuelo paterno _____
Abuela paterna _____
Madre _____
Abuelo materno _____
Abuela materna _____

ANTECEDENTES DE SALUD / ENFERMEDAD
Enfermedad diagnosticada _____ ¿Cuál? _____
Intervenciones quirúrgicas _____ ¿Cuál? _____
Alergias _____ Especificar _____
Presión arterial _____
Padecimiento actual
Gastritis () Indigestión () Náuseas ()
Estreñimiento () Pirosis () Dentadura ()
Colitis () Diarrea () Úlcera ()
Otros: _____

	Personal	Familiar	Familiar. Patología.
Cardiopatías	()	()	

Diabetes Mellitus	()	()	

Hipertensión arterial	()	()	

Obesidad	()	()	

Hipercolesterolemia	()	()	

Hipertrigliceridemia	()	()	

Enfermedad hepática	()	()	

Enfermedad renal	()	()	

Trastornos hormonales	()	()	

Cáncer	()	()	

Osteoporosis y fracturas	()	()	

Hipertiroidismo	()	()	

Hiperparatiroidismo	()	()	

Síndrome de Cushing	()	()	

Insuficiencia renal	()	()	

Hepatopatías	()	()

Enfermedad de Crohn	()	()

Artritis reumatoide	()	()

Otra	_____	

ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS		
Número de embarazos _____	Partos _____	Cesáreas _____ Abortos _____

Embarazo actual _____	(SDG) Anticonceptivos _____	

ANÁLISIS BIOQUÍMICOS		
	Fecha	mg/dL
Glucosa	_____	_____
Triglicéridos	_____	_____
Colesterol total	_____	_____
Colesterol HDL	_____	_____
Colesterol LDL	_____	_____

INDICADORES DIETÉTICOS	
Número de comidas al día _____	¿Quién la prepara? _____
Desayuno ()	Comida ()
Cena ()	Colaciones () _____
Tiempo que tarda en consumir la comida _____	

¿Agrega sal a la comida ya preparada? _____

¿Ha modificado su alimentación en los últimos 6 meses? (Trabajo, estudio)

Apetito: Bueno _____ Malo _____ Regular _____

¿Toma algún complemento/suplemento? _____ ¿cual? y ¿por qué?

¿Ha utilizado medicamentos para bajar de peso? _____ ¿cuál?

¿Ha llevado algún régimen dietético? _____

Duración _____ Cuánto se apegó a ella _____

Vasos de agua natural al día (L-J) _____ (V-D)

Otras: Leche _____ Jugo _____ Café _____ Otra

Alcohol: Cerveza _____ Otra

Medicamentos que ha tomado los últimos 6 meses

Medicamento	Si / No	Tipos
Ácido acetilsalicílico		Aspirina
Acetoaminoafén		Paracetamol
Antiinflamatorios		Diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco
Diuréticos		Furosemida, hidrocloritiazida, amilorida, manitol, dorzolamida
Beta bloqueadores		Alprenolol labetolol, propanolol, pentubotol

Bloqueadores de calcio		Nicardipina, diltiazem, amlodipine
Nitratos		Isosorbida, nitroglicerina
Anti arrítmicos		Digoxina, atropina, quinidina
Hipo colesterolémicos		Estatinas (lovastatina, simvastatina, pravastatina), niacina (ácido nicotínico)
Hipolipidemiantes		Fibratos (fenofibrato, gemfibrozilo)
Hipoglucemiantes		Tolbutamida, glibormurida, clorpropamida, pioglitazona
Anti hipertensivos		Losartan, captopril, enalapril
Hormonas		Estradio, progesterona, corticoesteroides
Ansiolíticos		Clonazepam, diazepam, Lorazepam, buspirona, duloxetina
Antidepresivos		Fluoxetina, clomipramina, paroxetina, reboxetina, duloxetina
Anticonceptivos		
Ranitidina		
Laxantes		
Orlistat		
Otros		

INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS

Nombre _____ Expediente _____

	Medición 1	Medición 2
Peso		
Estatura		
IMC		
Circunferencia de cintura		
Circunferencia de cadera		
Índice cintura cadera		
Pliegue tricípital		
Pliegue bicipital		
Pliegue suprailíaco		
Pliegue subescapular		
Pliegue muslo medial		
Pliegue abdominal		

ACTIVIDAD FÍSICA	
¿Realiza actividad física o ejercicio? _____	¿Cuál?

¿Con _____	qué frecuencia?

¿Cuántos minutos? _____	¿Desde cuándo?

Describa una lista de actividades que realiza al día:	

Anexo 3. Carta de consentimiento informado



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dirigido a: mujeres de 50 a 70 años residentes del área metropolitana de Monterrey, NL.

Título del estudio: “Polimorfismos del gen *APOE* y su relación con la obesidad visceral y el índice aterogénico en mujeres postmenopáusicas de Monterrey, Nuevo León”

Nombre del Investigador Principal: Dr. Zacarías Jiménez Salas y Dr. Rafael Velázquez Cruz.

Fecha aprobación por el Comité de ética: -

Propósito del estudio:

Evaluar la asociación de los polimorfismos del gen *APOE* con el fenotipo de obesidad visceral y el índice aterogénico en mujeres postmenopáusicas de Monterrey, Nuevo León.

Le pedimos participar en este estudio porque usted forma parte de la población de 50 a 70 años que residen en el área metropolitana de Monterrey, Nuevo León y cumple con el requisito de no presentar alguna enfermedad crónica diagnosticada como diabetes mellitus, enfermedades óseas o síndrome de ovario poliquístico y/o que estuvieran en bajo algún tratamiento farmacológico o con alguna discapacidad física.

Procedimientos realizados en el estudio:

Si usted decide participar en este proyecto de investigación, los procedimientos realizados no le afectarán de manera absoluta en su salud, su participación consistirá en:

- Contestar la Historia clínica: se le solicitará complete un cuestionario de la manera más atenta y honesta posible).
- Permitir la extracción de 2 tubos, uno de 6 mL de sangre será para el análisis bioquímico de triglicéridos y colesterol total, HDL y LDL y el segundo tubo de 5 mL será para extracción de ADN.
- Evaluación de la composición corporal: en donde se debe acudir con ropa ligera y un ayuno de mínimo 12 horas.
- Las mediciones que se tomarán serán: estatura (con un estadiómetro BSM370) peso (Inbody S10), circunferencia de cintura (con una cinta Lufkin) de acuerdo con los protocolos estandarizados.

Las muestras de ADN serán extraídas y analizadas por la estudiante de maestría en ciencias Karla Vanessa Flores Arreguin en el Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) así como en el Instituto de Medicina Genómica en Ciudad de México.

Una vez terminado este estudio, si usted está de acuerdo, la muestra se almacenará en un banco de sueros (biobanco), en el cual se almacenará en las condiciones adecuadas para realizar otros estudios en el futuro relacionados con composición corporal. Este biobanco en el que se conservarán sus muestras pertenece al Laboratorio de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública de la UANL.

Riesgos del estudio:

Usted puede sentir algunas inconveniencias o riesgos si decide participar en el estudio, por lo que le informamos de las posibles molestias o riesgos derivados de los procedimientos:

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

Los procedimientos serán realizados y monitoreados por personal capacitado, y en caso de algún evento adverso se contará con el apoyo de los servicios médicos de la universidad.

Confidencialidad de los datos:

- Las muestras serán etiquetadas con un número de folio, evitando la vinculación con los datos personales de los participantes.
- En la creación de la base de datos y muestras se identificarán los datos de los sujetos por medio del folio asignado y no con su nombre, asegurando la confidencialidad y conservando el anonimato.
- Las muestras biológicas obtenidas no serán utilizadas para líneas celulares permanentes ni inmortales.
- Los datos genéticos no se incluirán en algún expediente clínico ni se le proporcionarán a su médico.

Beneficios:

- Los beneficios que se obtendrán por participar en este estudio incluyen la evaluación de medidas antropométricas (peso corporal y circunferencia de cintura), análisis bioquímico (triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL).
- En el examen genético usted no obtendrá algún beneficio directo o inmediato, pero al proporcionar las muestras para
- obtención de información genética los datos ayudarán a comprender mejor cómo las variantes genéticas pueden afectar la salud y de esta manera poder ayudar a más personas en el futuro. Con lo anterior se generará información para este y estudios posteriores.

Participación Voluntaria/ Retiro del estudio:

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de decidir qué muestras son las que está de acuerdo en proporcionar o de

negarse a participar o de retirar su participación en el estudio en el momento en que desee. Podrá solicitar también que se retiren sus muestras del estudio sin que ello implique ningún tipo de consecuencia, para ello le pedimos dirigirse al investigador responsable del estudio
Dr. Zacarías Jiménez Salas.

Aviso de Privacidad:

El investigador principal de este estudio, Dr. Zacarías Jiménez Salas., es responsable del tratamiento y resguardo de los datos personales que proporcione, los cuales serán protegidos conforme a lo dispuesto por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. Los datos personales que le solicitaremos serán utilizados exclusivamente para las finalidades expuestas en este documento. Usted puede solicitar la corrección de sus datos o que sus datos se eliminen de nuestras bases o retirar su consentimiento para su uso. En cualquiera de estos casos le pedimos dirigirse al investigador responsable del proyecto a la siguiente dirección de correo _____.

<p>Por favor marque cada uno de los recuadros de abajo para indicar su decisión</p> <p><input type="checkbox"/> Mis muestras/información genética puede ser utilizada solo para este estudio.</p> <p><input type="checkbox"/> Mis muestras/información genética puede ser utilizada para este estudio y para investigación futura.</p> <p><input type="checkbox"/> Mis muestras pueden ser almacenadas en un banco de muestras/ biobanco.</p> <p><input type="checkbox"/> Sí deseo conocer los resultados de la información generada en este estudio.</p>
--

<p>Declaración de la persona que da el consentimiento</p> <ul style="list-style-type: none">• Se me ha leído esta Carta de consentimiento.• Me han explicado el estudio de investigación incluyendo el objetivo, los posibles riesgos y beneficios, y otros aspectos sobre mi participación en el estudio.• He podido hacer preguntas relacionadas a mi participación en el estudio, y me han respondido satisfactoriamente mis dudas.• Entiendo la información otorgada, estoy de acuerdo en participar en este estudio, de manera total o parcial, y también estoy de acuerdo en permitir que la información de salud sea usada como se describió antes.
--

PARTICIPANTE:

Nombre: _____

Firma: _____ Fecha/hora _____

TESTIGO 1

Nombre: _____

Firma: _____ Relación con la participante: _____

Fecha/hora: _____

TESTIGO 2

Nombre:

Firma: _____ Relación con la participante:

Fecha/hora: _____

Nombre y firma del investigador o persona que obtiene el consentimiento:

Nombre:

Firma: _____ Fecha/hora _____

Anexo 4. Póster para reclutamiento



CONVOCATORIA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Polimorfismos del gen APOE y su relación con obesidad visceral e índice aterogénico en mujeres postmenopáusicas de Monterrey, Nuevo León.

Número de registro: 23-FaSPyN-SA-15.TP

Investigador responsable:
Dr. Zacarias Jiménez Salas
Dr. Rafael Velázquez Cruz

Requisitos:

- Mujeres de 50 a 70 años
- Residentes de Monterrey, Nuevo León
- Sin enfermedades diagnosticadas como cáncer, enfermedad renal, hepática o cardíaca.

Procedimiento
Consulta nutricional, la cual se llevará a cabo el llenado de una historia clínica, una evaluación de la composición corporal (estatura, % grasa, músculo, peso y circunferencia de cintura) y se realizará una extracción de 2 tubos de sangre, uno para el análisis bioquímico (triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL) de 6ml y el segundo tubo de 5 ml será para el análisis de ADN.

Beneficios:
Evaluación e interpretación de los resultados de composición corporal, toma de presión sanguínea sin ningún costo y recomendaciones nutricionales.



Registro: 

Contacto:

LN. Karla Vanessa Flores Arreguín

 866-130-76-18

 karla.floresagn@uanl.edu.mx

APÉNDICE DE TABLAS

Tabla 9b. Comparación de características generales de la población dividida por el índice de adiposidad visceral

Variables	Índice de adiposidad visceral (VAI)		<i>p</i>
	Normal (n= 71)	Elevado (n= 70)	
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
Peso (Kg)	65.6 (60- 79.6)	70 (62.9- 78.5)	0.275
PS (mmHg)	125 (109- 136)	120 (111- 131)	0.469
PD (mmHg)	74 (64-82)	73 (66-80)	0.484
IMC (Kg/m ²)	27.6 (24.8- 31.5)	28.1 (26.2- 33.2)	0.145
Glucosa (mg/dL)	83 (76.5- 91.5)	90 (84-101.2)	0.000*
Colesterol Total (mg/dL)	202 (182- 228.5)	214 (178.7- 250)	0.000*
Triglicéridos (mg/dL)	77 (60-98.5)	157.5 (129- 185.7)	0.000*
Colesterol HDL (mg/dL)	54 (46.5- 61.5)	43.5 (38- 48.2)	0.000*
Colesterol LDL (mg/dL)	129.6 (111.2- 153)	133.5 (108.3- 163.5)	0.667
CT/HDL	3.7 (3.2- 4.3)	4.8 (4.3- 5.6)	0.000*
LDL/HDL	2.4 (1.9- 2.9)	3.1 (2.5- 3.7)	0.000*
TG/HDL	1.5 (1.1- 1.9)	3.5 (2.8- 4.3)	0.000*
VAI	1.28 (0.91- 1.59)	3.02 (2.88- 4.38)	0.000*
CC (cm)	88 (81.7- 96.7)	93.7 (89- 104)	0.001*

n=143. Los datos de la población se muestran en medianas y percentiles 25-75. PS: presión sistólica, PD: presión diastólica, IMC: índice de masa corporal, TG: triglicéridos, CT: colesterol total, HDL: lipoproteína de baja densidad, LDL: lipoproteína de alta densidad, CC: circunferencia de cintura, VAI: índice de adiposidad visceral. En el grupo de VAI normal se incluye los dos puntos de corte: 50 a 65 años: <1.92, >65 años: <2 y en el VAI elevado: 50 a 65 años: >1.92, >65 años: >2. * Diferencia estadísticamente significativa (p<0.05). El valor de *p* corresponde a de la prueba U de Mann Whitney.

Tabla 9C. Comparación de características generales de la población dividida por la circunferencia de cintura

Variables	Circunferencia de cintura		<i>p</i>
	CC normal (<88 cm)	CC normal (>88 cm)	
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
Peso (Kg)	60.3 (54-64.6)	75 (68- 82.9)	0.000*
PS (mmHg)	125 (111- 137)	120 (110-130)	0.090
PD (mmHg)	76 (63-82)	72 (66- 80)	0.382
IMC (Kg/m ²)	24.6 (22.5- 26.2)	29.9 (27.5- 34.3)	0.000*
Glucosa (mg/dL)	82 (74- 87)	90 (83- 97.7)	0.000*
Colesterol Total (mg/dL)	202 (183- 231)	207.5 (178.2- 242)	0.933
Triglicéridos (mg/dL)	90 (63- 130)	123.5 (87-162.7)	0.003
Colesterol HDL (mg/dL)	52 (44- 61)	46 (40- 53)	0.013*
Colesterol LDL (mg/dL)	129.6 (108.6- 155.8)	132.5 (108.7- 159.2)	0.933
CT/HDL	3.8 (3.3- 4.8)	4.4 (3.7- 5.1)	0.014*
LDL/HDL	2.5 (2- 3.2)	2.9 (2.2- 3.4)	0.098
TG/HDL	1.7 (1.1- 2.9)	2.5 (1.8- 3.6)	0.001*
VAI	1.45 (0.92- 2.39)	2.22 (1.52- 3.31)	0.000*
CC (cm)	81 (77.5-86)	96.2 (92- 104)	0.000*

n=143. Los datos de la población se muestran en medianas y percentiles 25-75. PS: presión sistólica, PD: presión diastólica, IMC: índice de masa corporal, TG: triglicéridos, CT: colesterol total, HDL: lipoproteína de baja densidad, LDL: lipoproteína de alta densidad, CC: circunferencia de cintura. * Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). El valor de *p* corresponde a de la prueba U de Mann Whitney.

Tabla 11b. Comparación de características generales de la población dividida por el riesgo aterogénico del índice Castelli I CT/HDL

Variables	Sin riesgo aterogénico (<4.5) Mediana (P25-P75)	Con riesgo aterogénico (>4.5) Mediana (P25-P75)	<i>p</i>
Peso (Kg)	67.9 (59.2- 79)		0.305
PS (mmHg)	121 (108- 134)	124 (114- 134)	0.286
PD (mmHg)	72 (63- 82)	74 (66-80)	0.770
IMC (Kg/m ²)	27.6 (24.8- 33.2)	28.1 (26.1- 32.4)	0.547
Glucosa (mg/dL)	87 (78- 93.50)	87 (80.7- 97)	0.321
Colesterol Total (mg/dL)	196 (167.5- 217.5)	230 (198.5- 261)	0.000
Triglicéridos (mg/dL)	97 (65.5- 128.5)	141.5 (99.7-172.2)	0.000
Colesterol HDL (mg/dL)	53 (46- 59)	42 (38-46.5)	0.000
Colesterol LDL (mg/dL)	118 (102.4- 143.4)	151.9 (123- 180.7)	0.000
LDL/HDL	2.3 (1.9- 2.6)	3.6 (3.2- 3.9)	0.000
TG/HDL	1.7 (1.2- 2.4)	3.1 (2.3- 4.2)	0.000
VAI	1.4 (0.9-2.2)	2.7 (2.1- 3.4)	0.000
CC (cm)	92 (82.2-100.7)	93 (87-100.2)	0.359

n=143. Los datos de la población se muestran en medianas y percentiles 25-75. PS: presión sistólica, PD: presión diastólica, IMC: índice de masa corporal, TG: triglicéridos, CT: colesterol total, HDL: lipoproteína de baja densidad, LDL: lipoproteína de alta densidad, CC: circunferencia de cintura, VAI: índice de adiposidad visceral. * Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). El valor de *p* corresponde a de la prueba U de Mann Whitney.

RESUMEN CURRICULAR

Licenciada en Nutrición Karla Vanessa Flores Arreguín
Candidata para el grado de Maestra en Ciencias en Nutrición

Polimorfismos del gen APOE y su relación con biomarcadores de obesidad visceral y riesgo aterogénico en mujeres postmenopáusicas

Datos personales

- **Lugar de nacimiento:** Monclova, Coahuila
- **Fecha de nacimiento:** 13 de octubre de 1999
- **Estado civil:** Soltera

Formación académica:

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Salud Pública y Nutrición

- Licenciatura en Nutrición (2017-2021)
- Maestría en Ciencias en Nutrición (2022-2024), Tesis: Polimorfismos del gen APOE y su relación con biomarcadores de obesidad visceral y riesgo aterogénico en mujeres postmenopáusicas.

Estancia de investigación

- 2023- 2024. Estancia de investigación en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo, Ciudad de México. Julio 2023 y Marzo 2024.



Otorga la presente

Constancia

A: *Florez Arreguín Karla Vanessa, Jiménez Salas Leticia, Velasco Cruz Rafael, Lloca Díaz Jorge
Martín*

Por su PARTICIPACIÓN en la convocatoria de trabajo de investigación en cartel con el trabajo titulado:
El índice aterogénico y la obesidad visceral como marcadores de riesgo para enfermedades cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas de
Monterrey, Nuevo León.
en el marco del 37° Congreso Nacional AMMFEN "La Nutriología en acción en una era de desafíos"
realizado del 17 al 19 de Abril de 2024 en la ciudad de León, Guanajuato, México.


Mtra. Mónica Minutti Sánchez Alcocer
Presidenta de la AMMFEN 2022-2024


Dra. Luz Elvia Vera Becerra
Coordinadora del Comité Organizador



37 CONGRESO
NACIONAL
AMMFEN 2024
León, Guanajuato

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

la presente

CONSTANCIA

Regina G. Sánchez Cano, Zacarías Jiménez Salas, Eduardo Campos Góngora, Erik Ramírez López, Rafael Velázquez Cruz, Diana C. Gual López, Karla V. Flores Arreguin, Ángel M. Cuello Peña.

Por la presentación en forma **ORAL** del trabajo titulado:

"POLIMORFISMO RS7108738-SOX6 ASOCIADO A EFECTO PROTECTOR FRENTE A OBESIDAD ABDOMINAL Y PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL TOTAL EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS EN MONTERREY, NUEVO LEÓN."



32° Congreso Nacional de Investigación e Innovación en Medicina

"Thriving Amidst Global Adversity"

Llevando a cabo del 26 al 28 de octubre en Monterrey, NL México

"Alere Flammam Veritatis"


Dr. med. **Adrián Camacho Ortiz**
Subdirector de Investigación
Dr. med. **Oscar Vidal Gutiérrez**
Director
Dr. **Leonardo Guadalupe Mancillas Adame**
Secretario de Vigilancia a la Investigación