



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO**

**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ESPECIALIZADA EN MICROBIOLOGÍA  
UNIDAD ACADÉMICA DE MEDICINA**

---

---

**MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN DE LA DIETA CON POLIMORFISMOS EN LOS  
GENES *LEPR*, *APOA2* Y *APOA5* Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD Y  
DISLIPIDEMIAS EN JÓVENES.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**P R E S E N T A:**

**Q.B.P. TERESA DOMINGUEZ REYES**

**DIRECTORA DE TESIS:**

**DRA. ISELA PARRA ROJAS**

**CODIRECTOR DE TESIS:**

**DR. SALVADOR MUÑOZ BARRIOS**

CHILPANCINGO, GRO., DICIEMBRE DE 2014




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO  
UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS  
UNIDAD ACADÉMICA DE MEDICINA  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ESPECIALIZADA EN MICROBIOLOGÍA  
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

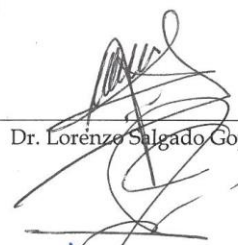
APROBACIÓN DE TESIS

En la ciudad de Chilpancingo, Guerrero, siendo los 01 días del mes de septiembre de dos mil catorce, se reunieron los miembros del Comité Tutorial designado por la Academia de Posgrado de la Maestría en Ciencias Biomédicas, para examinar la tesis titulada "Estudio de la interacción de la dieta con polimorfismos en los genes LEPR, APOA2 y APOA5 y su relación con la obesidad y dislipidemias en jóvenes", presentada por la alumna Teresa Domínguez Reyes, para obtener el Grado de Maestría en Ciencias Biomédicas. Después del análisis correspondiente, los miembros del comité manifiestan su aprobación de la tesis, autorizan la impresión final de la misma y aceptan que, cuando se satisfagan los requisitos señalados en el Reglamento General de Estudios de Posgrado e Investigación Vigente, se proceda a la presentación del examen de grado.

El Comité Tutorial

  
Dra. Isele Parra Rojas  
Dirección de tesis


  
Dra. Natividad Castro Alarcón

  
Dr. Lorenzo Salgado Goytia


  
Dr. Eduardo Castañeda Saucedo

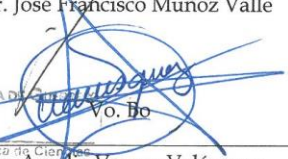
  
Dr. José Francisco Muñoz Valle

  
Vo. Bo

  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO  
UAGRO  
Coordinación del Posgrado  
en Ciencias Biomédicas

Dra. Isele Parra Rojas  
Coordinadora del Posgrado en Ciencias  
Biomédicas

  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO  
UAGRO  
Unidad Académica de Ciencias  
Químico Biológicas

  
Vo. Bo  
Dra. Amalia Vences Velázquez  
Directora de la Unidad Académica de Ciencias  
Químico Biológicas

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Investigación en obesidad y diabetes de la Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad Autónoma de Guerrero, en Chilpancingo, Guerrero. Bajo la asesoría de:

DIRECTORA DE TESIS

**Dra. Isela Parra Rojas**

CODIRECTOR DE TESIS

**Dr. Salvador Muñoz Barrios**

COMITÉ TUTORAL

**Dra. Natividad Castro Alarcón**

**Dr. Lorenzo Salgado Goytia**

**Dr. Eduardo Castañeda Saucedo**

ASESOR EXTERNO

**Dr. José Francisco Muñoz Valle**

Universidad de Guadalajara.

Durante el periodo en que la C. Teresa Domínguez Reyes curso la maestría en Ciencias Biomédicas, recibió beca de CONACYT número 484169

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi directora de tesis, Dra Isela Parra Rojas, por su apoyo incondicional, motivación y confianza en la realización de este trabajo, por su enseñanza, paciencia y tiempo dedicado. Muchas gracias, ¡Dios la bendiga!*

*A mi codirector de tesis, Dr. Salvador Muñoz Barríos, por su gran apoyo, motivación y asesoría en la realización de este trabajo.*

*A mis sinodales, Dra. Natividad Castro Alarcón, Dr. Lorenzo Salgado Goytía, Dr. Eduardo Castañeda Saucedo y a mi asesor externo Dr. José Francisco Muñoz Valle por sus aportaciones y sugerencias para la mejora de este trabajo. Gracias a todos y cada uno de ustedes, ¡Dios los bendiga!*

*A la Dra. Ma. Elena Moreno Godínez y a la Dra. Iris Paola Guzmán Guzmán por su invaluable apoyo en la realización del presente trabajo.*

*A mis compañeros del laboratorio Inés, Samuel, Ceci, Lúnda, Química Aralía y a mis demás compañeritos que han compartido esos días inolvidables durante la estancia en el laboratorio. ¡Muchas gracias a todos, Dios los bendiga!*

*A mis amigos Marco, Laura, Rocío, Abdiel, Daniel, Eli, Zule, Meche, Toño, Elía, Ing. Luis Antonio y al Dr. Arturo por su gran apoyo y amistad.*

*A mis compañeros de maestría, gracias por compartir su amistad a lo largo de estos dos años y espero que sean muchos años más.*

## *DEDICATORIAS*

*A DIOS principalmente por darme la fuerza y paciencia necesaria para culminar esta etapa en mi vida, por permitirme conocer a personas tan maravillosas que ahora forman parte de mí, por darme una familia con la que puedo contar en todo momento y por llenarme siempre de bendiciones.*

*A mis padres por darme la vida y formarme día con día, en especial a mi mamá, por todo el esfuerzo que has realizado para que pudiera superarme, por todo el amor y el apoyo que me has brindado a lo largo de mi vida, por ayudarme y darme la fortaleza para cumplir mis sueños, nunca terminaré de agradecer a Dios por darme al mejor ángel que pudiera tener ¡Gracias mamá!*

*A mis hermanos Toña, Reme y Moy por su apoyo incondicional y palabras de aliento, ¡los quiero! ¡Dios los bendiga!*

*A mis sobrinitos Luis y Fernandito que han sido motivo de alegría e inspiración.*

*A mi madrina Mary y a mi tía Esther, por sus palabras de aliento y apoyo, ¡Dios las cuide y proteja siempre!*

*A toda mi familia y amigos.*

*Teresa Domínguez Reyes.*

<b>ÍNDICE</b>	<b>Pág.</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>9</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>14</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>31</b>

## RESUMEN

La dieta es un factor ambiental importante que interactúa con los genes para modular la probabilidad de desarrollar trastornos en el metabolismo de los lípidos o su implicación en la presencia de otras enfermedades crónicas como la obesidad.

**Objetivo.** Analizar la interacción de la dieta con los polimorfismos 668 A/G y 1968 G/C en el gen *LEPR*, -265 T/C y -1730 G/T en el gen de la *APOA2* y -1131 T/C y 56 C/G en el gen *APOA5* y su relación con la obesidad y dislipidemias en jóvenes universitarios del estado de Guerrero. **Metodología.** Se incluyeron en el estudio a 200 jóvenes entre 18 y 25 años de edad, los cuales presentaron peso normal y obesidad, se determinaron sus medidas clínicas, bioquímicas, antropométricas y también se realizó una evaluación nutricional. La genotipificación de los polimorfismos se realizó por PCR-RFLP. **Resultados.** Se encontraron las siguientes frecuencias genotípicas en el grupo control, para el polimorfismo -1131 T/C: 69% T/T, 29% T/C y 2% C/C y para el polimorfismo 56 C/G fue: 7% C/C, 33% C/G y 60% G/G ambos en el gen de *APOA5*; para los polimorfismos 1968 G/C y 668 A/G en el gen *LEPR* fueron: 72% G/G, 28% G/C, 0% C/C y 30% A/A, 50% A/G y 20% G/G respectivamente; para el polimorfismo -265 T/C fue: 69% T/T, 30% T/C y 1% C/C y para el polimorfismo -1730 G/T el 100% fueron G/G en el gen de *APOA2*. Se observaron niveles disminuidos de colesterol HDL para los portadores de los genotipos T/C+C/C (41 vs 45 mg/dL;  $p=0.02$ ) del polimorfismo -1131 T/C en el gen *APOA5* y presentaron una mayor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (AGPS). Los portadores de los genotipos T/C+C/C del polimorfismo -265 T/C en el gen *APOA2* tuvieron un menor consumo de AGPS. Los portadores de los genotipos A/G+G/G del polimorfismo 668 A/G en el gen *LEPR* tuvieron un aumento en los niveles de colesterol LDL (111 vs 103 mg/dL;  $p=0.02$ ). Se encontró una asociación del consumo de ácidos grasos saturados (AGS) ( $\geq 12$  g/día) y de lípidos ( $\geq 83$  g/día) con la presencia de obesidad (OR=4.4, IC95% 2.0-9.3;  $p<0.001$  y OR=3.8, IC 95% 1.8-7.9;  $p<0.001$ , respectivamente). Para el polimorfismo 668 A/G en el gen *LEPR* los portadores de los genotipos A/G+G/G tienen 9.9 veces más riesgo de presentar niveles de colesterol total  $\geq 200$  mg/dL (OR=9.9, IC95% 1.7-59.4;  $p=0.002$ ). Además

se encontró que los portadores del alelo G tienen 2.1 veces mayor riesgo de tener niveles de colesterol total  $\geq 200$  mg/dL (OR=2.1, IC95% 1.15-3.8;  $p=0.008$ ).

En el análisis de interacción, se encontró que los portadores de los genotipos A/G+G/G del polimorfismo 668 A/G en el gen *LEPR* con una ingesta de AGS  $\geq 12$  g/día tienen 3.7 veces más riesgo de presentar obesidad (OR=3.7, IC95% 1.6-8.6;  $p=0.001$ ), 3.8 veces mayor riesgo de presentar niveles de colesterol sérico  $\geq 200$  mg/dL (OR=3.8, IC95% 1.5-9.8;  $p=0.003$ ) y 2.7 veces más riesgo de tener niveles de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL (OR=2.7, IC95% 1.0-6.9;  $p=0.03$ ). En el análisis realizado en los consumidores de lípidos  $\geq 83$  g/d, se encontró que tienen 3.4 veces más riesgo de tener obesidad (OR=3.4, IC95% 1.4-8.2;  $p=0.003$ ) y 4.1 veces más riesgo de tener niveles de colesterol  $\geq 200$  mg/dL (OR=4.1, IC 95% 1.6-10.8;  $p=0.002$ ), que aquellos que tienen una menor ingesta de lípidos. Los portadores del genotipo G/G del polimorfismo 56 C/G en el gen *APOA5* tienen 3.5 veces más riesgo de presentar obesidad cuando tienen una ingesta de AGS  $\geq 12$  g/día (OR=3.5, IC 95% 1.6-7.6;  $p=0.0007$ ) y 2.7 veces más riesgo cuando tienen una ingesta  $\geq 83$  g/d de lípidos (OR=2.7, IC95% 1.3-5.7;  $p=0.008$ ). **Conclusión:** Se observó una interacción gen-dieta para los polimorfismos 668 A/G en el gen *LEPR* y 56 C/G en el gen de *APOA5* con una mayor ingesta de AGS y lípidos asociados a obesidad y dislipidemias, así como también se encontró asociación del alelo G del polimorfismo 668 A/G del gen *LEPR* con niveles de colesterol total  $\geq 200$  mg/dL.

**Palabras clave:** Dislipidemia, Obesidad, *LEPR*, *APOA2*, *APOA5*, Interacción gen-dieta.



## ABSTRACT

Diet is an important environmental factor that interacts with genes to modulate the likelihood of developing disorders in lipid metabolism and their involvement in the presence of other chronic diseases such as obesity. **Aim:** Analyzing the interaction of the diet with the following polymorphisms: 668 A/G and 1968 G/C in the *LEPR* gene, -265 G/A and -1730 G/T in the *APOA2* gene and -1131 T/C and 56 C/G in the *APOA5* gene and its relationship with obesity and dyslipidemia in young students of the state of Guerrero. **Methodology:** The study included 200 young between 18 to 25 years old who had normal weight and obesity, clinical, biochemical and anthropometric measurements were determined. A nutritional assessment applied by a nutritionist was conducted. Genotyping of polymorphisms was performed by PCR-RFLP. **Results:** The following genotype frequencies in the control group were found, for the -1131 polymorphism T/C: 69% T/T, 29% T/C and 2% C/C and for the polymorphism 56 C/G was 7% C/C, 33% C/G and 60% G/G both in *APOA5* gene; for polymorphisms 1968 G/C and 668 A/G in the *LEPR* gene were: 72% G/G, 28% G/C, 0% C/C to 30% A/A, 50% A/G and 20% G/G, respectively; for polymorphism -265 T/C was: 69% T/T, 30% T/C and 1% C/C and polymorphism -1730 G/T 100% were G/G in the *APOA2* gene. All polymorphisms were in Hardy Weinberg equilibrium. Carriers of the T/C+C/C genotypes of polymorphism -1131 T/C in the *APOA5* gene had decreased levels of HDL cholesterol (41 vs 45 mg/dL;  $p=0.02$ ) and also an increased intake of polyunsaturated fatty acids (PUFA). Carriers of the T/C+C/C genotypes of the polymorphism -265 T/C in the *APOA2* gene had a lower consumption of PUFA. Carriers of the A/G+G/G genotypes of the polymorphism 668 A/G in the *LEPR* gene had increased levels of LDL cholesterol (111 vs 103 mg/dL;  $p=0.02$ ). An association of saturated fatty acids (SFA) intake ( $\geq 12$  g/day) and lipid ( $\geq 83$  g/day) with the presence of obesity was found (OR = 4.4, 95% CI 2.0-9.3,  $p<0.001$  and OR=3.8, 95% CI 1.8-7.9;  $p<0.001$  respectively).

In addition it was found that G allele carriers have 2.1 times greater risk of total cholesterol  $\geq 200$  mg/dL (OR=2.1, 95%CI 1.15-3.8;  $p=0.008$ ). Similarly, in the analysis of interaction the carriers of the genotypes A/G+G/G with a higher intake of SFA ( $\geq 12$  g/d) are 3.7 times more likely to be obese (OR=3.7, 95% CI 1.6-8.6,  $p=0.001$ ) as well

as 3.8 times greater risk of having serum cholesterol levels above 200 mg/dL (OR 3.8, 95% CI 1.5-9.8,  $p=0.003$ ) and 2.7 times the risk of triglycerides have levels above 150 mg/dL (OR=2.7, 95% CI 1.0-6.9,  $p=0.03$ ). In the analysis with lipid intake above 83 g/d was found to have 3.4 times higher risk of obesity (OR=3.4, 95% CI 1.4-8.2;  $p=0.003$ ) and 4.1 times more likely to have cholesterol levels above 200 mg/dL (OR=4.1, 95% CI 1.6-10.8;  $p = 0.002$ ) than those with a lower intake of lipids. The G/G genotype of the polymorphism 56 C/G in the *APOA5* gene are 3.5 times more likely to be obese when they have a SFA intake  $\geq 12$  g/day (OR=3.5, 95% CI 1.6-7.6,  $p=0.0007$ ) and 2.7 times greater risk when they an intake  $\geq 83$  g/day of lipids (OR=2.7, 95% CI 1.3-5.7,  $p=0.008$ ). **Conclusion:** A gene-diet interaction for 668 A/G polymorphisms in the *LEPR* gene and 56 C/G in the *APOA5* gene with a higher intake of SFA and lipids associated with obesity and dyslipidemia was observed and association of the G allele polymorphism 668 A/G of *LEPR* gene was also found with levels of total cholesterol  $\geq 200$  mg/dL.

**Keywords:** Dyslipidemia, Obesity, *LEPR*, *APOA2*, *APOA5*, gene-diet interaction.

## INTRODUCCIÓN

La nutrición es parte de cada individuo desde la concepción hasta la muerte. Por lo tanto se considera como uno de los factores ambientales más importantes que interactúa con nuestros genes para aumentar o disminuir la probabilidad de desarrollar obesidad o trastornos en el metabolismo de los lípidos (Dolores Corella *et al.*, 2007). De esta manera, el cambio de la dieta puede influir junto con los factores genéticos en la generación de diferentes perfiles de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), incluyendo las que se observan en la dislipidemia aterogénica (Krauss, 2005), además de que se ha demostrado que cambiando el perfil de ácidos grasos de la dieta pueden alterar la expresión de neuropéptidos hipotalámicos implicados en la regulación de la ingesta de alimentos y el balance energético (Wang *et al.*, 2002).

La variabilidad genética ha sido reportada en diversos estudios de asociación con los genes identificados en el metabolismo de lípidos y la obesidad, sin embargo las asociaciones entre muchas de esas variantes ha sido controversial (Cambien y Tiret, 2007). Uno de los argumentos más aceptados para explicar la pérdida de replicación entre estudios, ha sido la existencia de interacciones gen-ambiente, el cual se refiere a los diferentes efectos fenotípicos de diversos ambientes en individuos con igual genotipo o a efectos del mismo medio ambiente en los individuos con diferente genotipo. El estudio de la interacción gen-ambiente permite un análisis integral, de los factores que pueden estar implicados en el desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades y también facilita la generación de medidas de prevención para las enfermedades crónicas (Hunter DJ, 2005).

Dentro de los genes implicados en el desarrollo de la obesidad y/o dislipidemias están el *LEPR*, *APOA2* y *APOA5*. El gen *LEPR* mediante corte y empalme del RNA mensajero produce múltiples isoformas del receptor de leptina (a, b, c, d, e y f). Todas las isoformas tienen un dominio extracelular de unión a leptina, pero solamente la forma, LEPRb, contiene un dominio intracelular completo requerido para la señalización celular (Morris y Rui, 2009), regulando la expresión de neuropéptidos implicados en la regulación de la ingesta alimentaria y del peso

corporal (González-Jiménez *et al.*, 2010). LEPRb, se expresa de manera abundante en el hipotálamo (Trayhurn y Bing, 2006) y es por lo tanto es crucial para la acción de la leptina (Morris y Rui, 2009). Se han reportado diversos polimorfismos en el gen incluyendo al SNP 668 A/G, el cual está situado en el exón 6 que codifica para el dominio extracelular del receptor, este SNP produce un cambio del aminoácido glutamina por arginina en el codón 223 (Q223R) (CAG por CGG), lo cual implica un cambio en la carga de neutra a positiva, por lo tanto disminuye la interacción de la leptina con su receptor alterando de esta manera la señalización de la leptina (Paracchini *et al.*, 2005). De igual manera, el SNP 1968 G/C produce un cambio del aminoácido lisina por asparagina en el codón 656 (K656N) (AAG por AAC) en el exón 14, lo cual implica un cambio en la carga de positivo a neutro alterando la funcionalidad del receptor (Mars M *et al.*, 2004; Paracchini *et al.*, 2005). En estudios de asociación, se ha encontrado que estos polimorfismos están relacionados con sobrepeso y obesidad así como también con niveles elevados de leptina (Murugesan *et al.*, 2010, Guízar-Mendoza *et al.*, 2005).

En cuanto al gen *APOA2*, se han realizado diversos estudios tanto en humanos como en animales en los que se ha encontrado asociación con obesidad, diabetes y resistencia a la insulina (Castellani *et al.*, 2008, Corella *et al.*, 2007). Para el polimorfismo -265 T/C se ha encontrado que el alelo C está asociado con niveles disminuidos de la apolipoproteína A2 (*APOA2*), por lo tanto debido a que se ha sugerido que está implicada en la señalización de la saciedad, su baja expresión daría lugar a un mayor apetito, el cual sería preferiblemente para alimentos ricos en grasas saturadas y este mayor consumo de grasa daría lugar a un mayor peso corporal y/o resistencia a la insulina (Corella *et al.*, 2011).

Por otro lado, la apolipoproteína A5 (*APOA5*) se expresa principalmente en hígado donde se secreta a la circulación ligada a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y partículas de quilomicrones y ha sido asociada con hipertrigliceridemia. En cuanto a su estructura, destaca un importante componente alfa hélice en un contexto de predominio hidrofóbico donde el extremo C-terminal tiene un papel importante en la unión de la proteína a los lípidos. Así, se

ha sugerido que APOA5 juega un papel importante en la hidrólisis de los componentes lipídicos de las lipoproteínas, siendo ésta, proteína clave en la unión a los proteoglicanos de membrana plasmática de la célula endotelial, permitiendo de esta manera la actividad lipolítica endotelial sobre las VLDLs, debido a ésta unión mediada por APOA5 se mantienen cercanas las VLDL a la LPL endotelial (Forte *et al.*, 2009). La expresión del gen *APOA5* está modulada por varios factores, dentro de los cuales se incluyen los factores de transcripción PPAR-gamma1 y HNF-4 alpha2, que afectan al metabolismo de los TG (Saavedra N *et al.*, 2010). De esta manera existen diversos estudios de asociación en los cuales se ha demostrado que los SNP -1131 T/C y 56 C/G se asocian con hipertrigliceridemia en diversas poblaciones del mundo (Sánchez-Moreno C *et al.*, 2011; Lai CQ, 2003).

En cuanto al polimorfismo 56 C/G se ha encontrado que implica un cambio de aminoácido, de serina (Ser) por triptófano (Trp) (Ser19Trp), por lo cual se conoce que mutaciones en esta molécula pueden alterar la capacidad de unión de los receptores de las lipoproteínas al producirse un cambio hidrofílico de Ser por el hidrófobo Trp en el péptido señal ya que puede inducir alteraciones en la estructura secundaria de la proteína con su correspondiente impacto en la estructura terciaria, mediante el aumento de la probabilidad en la formación de la estructura alfa hélice inducida por los residuos 14-16 en los portadores de la variante 19Trp. Este cambio estructural alteraría la capacidad de la proteína, ya sea por afectación de la inserción de la proteína naciente en el retículo endoplásmico rugoso, por alteración de la separación del péptido señal o incluso por conferir en caso de los portadores de la variante 19Trp una incapacidad para la interacción con los receptores lipídicos (Lai *et al.*, 2004).

De acuerdo a estudios de interacción gen-dieta, se ha reportado que para el polimorfismo -265 T/C en el gen *APOA2*, entre los que consumieron una dieta baja en grasas saturadas ( $\leq 22$  g/d) no fue estadísticamente asociado con el Índice de masa corporal (IMC). Por el contrario, el genotipo C/C fue asociado con un IMC elevado y con un mayor consumo de grasas saturadas ( $\geq 22$  g/d) (Corella *et al.*, 2011). Por otra parte, se encontró una interacción significativa entre el genotipo y la

dieta en grasas, en presencia de obesidad. En el caso del polimorfismo -1131 T/C del gen *APOA5*, los participantes homocigotos para el alelo T, tuvieron una asociación positiva entre el consumo de grasa y la obesidad, mientras que en los portadores del alelo C, no hubo asociación entre una mayor ingesta de grasa y un mayor IMC. Asimismo, se observaron interacciones genotipo-dieta en grasas para lipoproteínas ricas en triglicéridos (Sánchez-Moreno C *et al.*, 2011).

Los efectos de la interacción de los polimorfismos relacionados con la obesidad y dislipidemias son por lo tanto importantes, ya que permitirán eventualmente la identificación de los individuos con riesgo de obesidad, así como el desarrollo de complicaciones asociadas y la identificación de quienes tengan una menor respuesta a las intervenciones dietéticas y que por lo tanto requieren, una restricción dietética mayor o mejor balanceada (Perusse y Bouchard, 2000).

Por lo anterior, el propósito de este estudio fue conocer la probable interacción de la dieta con los polimorfismos en los genes *LEPR*, *APOA2* y *APOA5* y si se asocian con la obesidad y dislipidemias en jóvenes guerrerenses.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Participantes y diseño de estudio**

Se incluyeron 200 jóvenes universitarios de 18 a 25 años de edad, 100 con peso normal (IMC de 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>) y 100 con obesidad (IMC  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>), no relacionados genéticamente y cuyos padres y abuelos fueron originarios del estado de Guerrero; se excluyeron aquellos jóvenes que se sometieron a un régimen alimenticio o tratamiento para bajar de peso previo a la captación, así como a mujeres embarazadas.

Se obtuvo la firma del consentimiento informado de todos los participantes de acuerdo a la declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Guerrero. Se eliminaron las personas con muestras sanguíneas insuficientes, hemolizadas o con DNA degradado.

### **Características antropométricas y bioquímicas**

La determinación del peso de los participantes fue realizada en un analizador de composición corporal (TFB-300 GS, Tanita Corporation of America Inc EUA) con los pies descalzos, ropa ligera y en ayuno, de igual manera se midió la estatura con un estadímetro (BM-214, Seca, Alemania). A partir de estas medidas se obtuvo el IMC con la fórmula  $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$  (kg/m<sup>2</sup>). La distribución de grasa corporal se determinó mediante la evaluación antropométrica, incluyendo el índice cintura-cadera, lo cual se realizó con una cinta antropométrica (203, Seca, Alemania), a la altura del ombligo y los trocánteres mayores. La presión arterial se midió con un baumanómetro automático (MX3 OMRON Plus) y la lectura se reportó en mmHg.

Las concentraciones de glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos fueron determinadas con métodos enzimáticos (Spinreact, España) y analizadas de acuerdo a las recomendaciones del fabricante en un equipo semiautomatizado (Spinlab, Spinreact, España).

## **Información de la dieta**

La ingesta dietética se estimó con un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos descrito y validado (Hernandez-Avila *et al.*, 1998). Se utilizó el software de Nutrición Nutrimind (México) para el análisis de los datos, obteniéndose la ingesta de macronutrientes para cada individuo así como la ingesta total de energía. El software contiene más de 2000 alimentos y permite el ingreso de otros que no se consumen con frecuencia, para el cálculo de los macronutrientes se basa en las tablas de alimentos fuente como el Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes 1era y 2da Versión, USDA (Estados Unidos), Argenfoods (Argentina), Revista peruana de cardiología Julio-Diciembre 2000 y Tabla de composición de alimentos de Chile. La evaluación nutricional la realizó una Licenciada en Nutrición.

## **Genotipificación de los polimorfismos**

El DNA genómico fue extraído de leucocitos de sangre periférica por el método DTAB-CTAB y almacenado a -20 °C. La obtención de los genotipos de los polimorfismos 1968 G/C, 668 A/G, 56 C/G, -1131 T/C, -265 T/C y -1730 G/T de los genes *LEPR*, *APOA5* y *APOA2*, respectivamente, se realizó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa y de polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (PCR-RFLP), empleando los iniciadores y enzimas de restricción mostrados en la tabla 1. El diseño de los iniciadores y la identificación de las enzimas de restricción se obtuvieron a partir del software primer 3 y NEBcutter V2.0 respectivamente.



**Tabla 1: Secuencia de los iniciadores, enzimas y tamaños de fragmentos de PCR-RFLP**

SNP	INICIADORES	FRAGMENTO	ENZIMA	FRAGMENTOS
<b>GEN LEPR</b>				
1968 G/C	S 5'-AATCCAGCCTACACAGTTGT-3' A 5'-CTTCCAAAGTAAAGTGACATTTTTCGC-3'	224 pb	<i>BstUI</i>	G/G 224 G/C 224, 198, 26 C/C 198, 26
668 A/G	S 5'-AAACTCAA CGACACTCTC CTT-3' A 5'-TGAAGTACATTAGAGGTGA-3'	80 pb	<i>MspI</i>	A/A 80 A/G 80, 57, 23 G/G 57, 23
<b>GEN APOA5</b>				
56 C/G	S 5'-CACAGAGGTTGAGGCAGCAGA-3' A 5'-GGCTCTGGCTCTTCTTTCAGG-3'	335 pb	<i>Sau96I</i>	C/C 151, 77, 40, 35, 31, 1 C/G 186, 151, 77, 40, 35, 31, 1 G/G 186, 77, 40, 31, 1
-1131 T/C	S 5'-GGAGC TTGTGAACGTGTGTATGAGT-3' A 5'-CCCCAGGAAC TGG AGC GAA ATT-3'	187 pb	<i>MseI</i>	T/T 157 y 30 T/C 187, 157 y 30 C/C 187
<b>GEN APOA2</b>				
-265 C/T	S 5'-GATAAGGTTGAGAGATGAGATCT-3' A 5'-GTGAGGATAAACAAGTTGGAGAA-3'	310 pb	<i>SmlI</i>	C/C 167, 143 C/T 310, 167, 143 T/T 310
-1730 G/T	S 5'-GAATAGTTCTGCTAGCACTTAC-3' A 5'-CAAATGAGTACTACTCATTAAG-3'	162 pb	<i>NheI</i>	G/G 151, 11 G/T 162, 151, 11 T/T 162

### Condiciones para PCR y RFLP del polimorfismo 1968 G/C del gen *LEPR*.

De acuerdo a las condiciones reportadas por Marino-Ortega (2011), el volumen total de la mezcla de reacción fue de 20 µL, conteniendo: buffer 1x, MgCl<sub>2</sub> 1.25 mM, dNTPs 0.05 mM, iniciadores 0.2 mM de cada uno, 1 U de *Taq* DNA polimerasa y 0.3 µg/µL de DNA, bajo las siguientes condiciones de reacción: desnaturalización inicial a 94°C durante 5 min, seguidos de 30 ciclos para la amplificación: desnaturalización a 94°C por 30 seg, alineamiento a 63°C por 30 seg, extensión a 72°C por 30 seg y una extensión final a 72°C por 5 min. Para la genotipificación el producto de PCR fue digerido con 5 U de la enzima de restricción *BstUI* (New England BioLabs) a 60°C por tres horas, esta enzima reconoce el sitio 5'...CG▼CG...3' (tabla 1).

### Condiciones para PCR y RFLP del polimorfismo 668 A/G del gen *LEPR*.

De acuerdo a las condiciones reportadas por Ramos-Arellano(2009), la mezcla de reacción se realizó en un volumen final de 25 µL, adicionando buffer 1x, 0.5 µg/µL de DNA genómico, iniciador sentido y antisentido 0.16 mM, dNTPs 0.02 mM, MgCl<sub>2</sub> 3.8 mM y *Taq* DNA polimerasa 2.0 U (invitrogen, EUA); bajo las siguientes condiciones de reacción: desnaturalización inicial a 94°C durante 5 min, seguidos de 30 ciclos para la amplificación: desnaturalización a 94°C por 30 seg, alineamiento a 63°C por 30 seg, extensión a 72°C por 1 min y una extensión final a 72°C por 5 min. Para la genotipificación, el producto de PCR fue digerido con 5 U de la enzima de restricción

*MspI* (New England Biolabs Inc, EUA) a 37°C durante 3 horas, esta enzima reconoce el sitio 5`...C▼CGG... 3` (tabla 1).

#### **Condiciones para PCR y RFLP del polimorfismo 56 C/G del gen APOA5**

El volumen total de la mezcla de reacción fue de 19 µL, conteniendo: buffer 1x, MgCl<sub>2</sub> 1.05 mM, dNTPs 0.026 mM, iniciadores 0.10 mM de cada uno, 0.5 U de *Taq* DNA polimerasa y 0.2 µg/µL de DNA, bajo las siguientes condiciones de reacción: desnaturalización inicial a 94°C durante 5 min, seguidos de 30 ciclos para la amplificación: desnaturalización a 94°C por 1 min, alineamiento a 60°C por 30 seg, extensión a 72°C 1 min y una extensión final a 72°C por 3 min. El producto de PCR fue digerido con 5 U de la enzima de restricción *Sau96I* (New England BioLabs Inc, EUA) a 37°C por tres horas, esta enzima reconoce el sitio 5`...G▼GNCC...3`, obteniendo fragmentos mostrados en la tabla 1.

#### **Condiciones para PCR y RFLP del polimorfismo -1131 T/C del gen APOA5**

El volumen total de la mezcla de reacción fue de 19 µL, conteniendo: buffer 1x, MgCl<sub>2</sub> 1.05 mM, dNTPs 0.026 mM, iniciadores 0.10 mM de cada uno, 0.5 U de *Taq* DNA polimerasa y 0.2 µg/µL de DNA, bajo las siguientes condiciones de reacción: desnaturalización inicial a 94°C durante 5 min, seguidos de 25 ciclos para la amplificación: desnaturalización a 94°C por 30 seg, alineamiento a 58°C por 30 seg, extensión a 72 °C por 30 seg y una extensión final a 72°C por 2 min. El producto de PCR fue digerido con 5 U de la enzima de restricción *MseI* (New England BioLabs Inc, EUA) a 37°C por tres horas, esta enzima reconoce el sitio 5`...CG▼CG...3`, obteniendo fragmentos mostrados en tabla 1.

#### **Genotipificación del polimorfismo -265 T/C en el gen de APOA2**

El volumen total de la mezcla de reacción fue de 20 µL, conteniendo: buffer 1x, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, dNTPs 0.0125 mM, iniciadores 0.10 mM de cada uno, 0.5 U de *Taq* DNA polimerasa y 0.2 µg/µL de DNA, bajo las siguientes condiciones de reacción: desnaturalización inicial a 94°C durante 5 min, seguidos de 30 ciclos para la amplificación: desnaturalización a 94°C por 1 min, alineamiento a 62°C por 1 min, extensión a 72°C por 1 min y una extensión final a 72°C por 5 min. El producto de PCR, será digerido con 5 U de la enzima de restricción *SmlI* (New England BioLabs

Inc, EUA) a 55°C por tres horas, esta enzima reconoce el sitio 5`... C▼T Y R A G...3`, obteniéndose fragmentos mostrados en tabla 1.

### **Genotipificación del polimorfismo -1730 G/T en el gen de *APOA2*.**

El volumen total de la mezcla de reacción fue de 20 µL, conteniendo: buffer 1x, MgCl<sub>2</sub> 1.25 mM, dNTPs 0.05 mM, iniciadores 0.2 mM de cada uno, 1 U de *Taq* DNA polimerasa y 0.3 µg/µL de DNA, bajo las siguientes condiciones de reacción: desnaturalización inicial a 94°C durante 5 min, seguidos de 30 ciclos para la amplificación: desnaturalización a 94°C por 1 min, alineamiento a 64°C por 1 min, extensión a 72°C por 1 min y una extensión final a 72°C por 7 min.

El producto de PCR de pb, fue digerido con 3 U de la enzima de restricción *NheI* (Thermo scientific, Eugene Oregón EUA) a 37 °C por 16 horas, esta enzima reconoce el sitio 5`...G▼CTAGC...3`, obteniendo fragmentos mostrados en tabla 1.

### **Análisis estadístico**

La información obtenida fue analizada en el paquete estadístico STATA v.12.0 (College Station, Texas EUA). Se obtuvieron medias y desviaciones estándar de las variables cuantitativas simétricas y la comparación entre grupos se realizó mediante la prueba de t student y/o ANOVA; y para las variables cuantitativas no simétricas se obtuvieron mediana y percentiles 5 y 95; la comparación entre los grupos se realizó mediante la prueba de Mann Whitney y/o Kruskal Wallis. También se determinaron las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y la comparación entre los grupos de estudio (jóvenes obesos y con peso normal) se realizó mediante la prueba estadística de Chi cuadrada ( $X^2$ ). Las frecuencias genotípicas y alélicas para los polimorfismos estudiados se realizaron por conteo directo y se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg en el grupo control. Se empleó la prueba de Mantel-Haenszel y se realizaron modelos de interacción para analizar la asociación de los SNPs en los genes *LEPR*, *APOA2* y *APOA5* con el aumento en el consumo de grasas saturadas y la determinación de OR para la presencia de obesidad y dislipidemias. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

### Características de los grupos de estudio.

Se incluyeron en el estudio 200 jóvenes universitarios de 18 a 25 años de edad, originarios del estado de Guerrero, del total de la población estudiada, 116 (58%) fueron mujeres y 84 (42%) hombres, no se observaron diferencias significativas ( $p \geq 0.05$ ) en cuanto a edad y género.

La comparación de los grupos de estudio se observan en la tabla 1. Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en todas las medidas clínicas y bioquímicas, las cuales se encontraron más altas en el grupo de jóvenes con obesidad, a excepción del colesterol HDL el cual se encontró con niveles séricos disminuidos. De igual manera los jóvenes sin obesidad refirieron realizar actividad física con mayor frecuencia a diferencia de los jóvenes con obesidad (datos no mostrados).

En cuanto a la ingesta nutricional se encontró un mayor consumo de calorías y macronutrientes expresados en gramos/día (g/d) en el grupo de jóvenes con obesidad, sin embargo no se observaron diferencias cuando fueron expresados en % de ingesta energética diaria, así como también en el consumo de colesterol (mg/día) (Tabla 1).

**Tabla 1: Variables clínicas, bioquímicas y nutricionales por grupo de estudio**

Variables	Total n=200	Jóvenes sin obesidad n=100	Jóvenes con obesidad n=100	Valor <i>p</i>
<b>Clínicas</b>				
Edad	20.9±1.9	20.7±1.9	21.2±1.8	0.05*
Sexo				
Mujeres	116(58)	65(56)	51(44)	
Hombres	84(42)	35(41.7)	49(58.3)	0.05 <sup>a</sup>
Peso (kg)	70.6(47.2-108.1)	56.4(43.4-68.6)	91.4(75.2-113.7)	<0.001 <sup>Δ</sup>
Talla (cm)	162.7±9.1	160.9±8.9	164.5±9	0.005*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.3(19.4-37.4)	21.5(18.9-24.5)	33(30-40.5)	<0.001 <sup>Δ</sup>
Cintura (cm)	88.3(71-116.9)	78(69.7-87)	106(91.7-123)	<0.001 <sup>Δ</sup>
Cadera (cm)	101(85-123.5)	92(84.2-99.2)	115(103.7-128.5)	<0.001 <sup>Δ</sup>
Masa grasa (g)	23.3(6.4-44.8)	10.2(5.7-18.1)	32.8(24.3-49.5)	<0.001 <sup>Δ</sup>
Porcentaje grasa (%)	28.3(11.3-44.4)	18.5(9.5-29.4)	37.3(26.4-46.4)	<0.001 <sup>Δ</sup>
PA Sistólica (mmHg)	109.8±12.8	102.8±9.8	116.9±11.4	<0.001*
PA Diastólica (mmHg)	69(56-86)	66(54-77)	73(62-91)	<0.001 <sup>Δ</sup>
<b>Bioquímicas</b>				
Glucosa (mg/dL)	83(68.5-104)	80(68-97.5)	85.5(70-105.5)	<0.001 <sup>Δ</sup>
Colesterol total (mg/dL)	159.5(110-227)	149.5(106.5-217.5)	167.5(114-229.5)	0.002 <sup>Δ</sup>
Colesterol LDL (mg/dL)	108(58.5-177.5)	95.5(54.5-155.5)	114(63-196)	<0.001 <sup>Δ</sup>
Triglicéridos (mg/dL)	96(48-214)	78(45.5-183.5)	121(52-302.5)	<0.001 <sup>Δ</sup>
Colesterol HDL (mg/dL)	44(30-74)	47(29.5-74.5)	42.5(30-63)	0.005 <sup>Δ</sup>
<b>Nutricionales</b>				
Calorías (kcal/d)	2424.5(1608-4295.5)	2184.5(1464-3210.5)	2659.5(1963.5-4674.5)	<0.001 <sup>Δ</sup>
Carbohidratos (g/d)	318(205.5-581.5)	298.5(191-438)	350.5(217.5-693)	<0.001 <sup>Δ</sup>
Proteínas (g/d)	103(61.5-170)	94.5(60.5-139.5)	117.6(65-193.5)	<0.001 <sup>Δ</sup>
Lípidos (g/d)	79(44.5-141.5)	69.5(40.5-106)	88.5(56-157.5)	<0.001 <sup>Δ</sup>
ÁGS (g/d)	11(4.5-23)	9.5(3-17)	13(6.5-29.5)	<0.001 <sup>Δ</sup>
ÁGMS (g/d)	17(6.5-38.5)	15(4-25.5)	20.5(10-41.5)	<0.001 <sup>Δ</sup>
ÁGPS (g/d)	9(3.5-19)	7(2.5-16.5)	11(4.5-21)	<0.001 <sup>Δ</sup>
Colesterol (mg/d)	263.5(47.5-546)	263.4(41-536.5)	264(90.5-559)	0.69 <sup>Δ</sup>

\*Datos proporcionados como media ± DE. Prueba de t de Student. <sup>a</sup>Datos proporcionados en n y porcentajes. Prueba de  $\chi^2$ .  
<sup>Δ</sup>Datos proporcionados en medianas (p5-p95). Prueba de Mann Whitney. IMC: Índice de Masa Corporal. PA: Presión Arterial.  
 AGS: Ácidos grasos saturados. AGMS: Ácidos grasos monosaturados. AGPS: Ácidos grasos poliinsaturados.

## **Asociación de la ingesta nutricional con medidas antropométricas y bioquímicas.**

En el análisis de correlación entre las medidas antropométricas y la ingesta nutricional diaria se encontró que el peso fue significativamente correlacionado con la ingesta total de calorías ( $r=0.55$ ,  $p<0.001$ ), carbohidratos ( $r=0.45$ ,  $p<0.001$ ), proteínas ( $r=0.46$ ,  $p<0.001$ ), lípidos ( $r=0.48$ ,  $p<0.001$ ), ácidos grasos monosaturados ( $r=0.47$ ,  $p<0.001$ ) y ácidos grasos poliinsaturados ( $r=0.45$ ,  $p<0.001$ ). De igual manera la circunferencia de cintura se correlacionó significativamente con la ingesta de calorías ( $r=0.52$ ,  $p<0.001$ ) y de lípidos totales ( $r=0.47$ ,  $p<0.001$ ), sin embargo no se observó correlación con la ingesta de colesterol en la dieta diaria. En cuanto a los parámetros bioquímicos, se encontró una baja correlación positiva entre la ingesta de calorías y

los niveles de triglicéridos ( $r=0.28$ ,  $p<0.001$ ) y con la ingesta de carbohidratos ( $r=0.29$ ,  $p<0.001$ ) (Tabla 2).

### **Frecuencia de polimorfismos y alelos de acuerdo a los grupos de estudio.**

Todos los polimorfismos analizados en este estudio, se encontraron en equilibrio de Hardy Weinberg en el grupo control ( $\chi^2=0.01$ ,  $p=0.91$  para el polimorfismo 668 A/G;  $\chi^2=2.6$ ,  $p=0.10$  para el polimorfismo 1968 G/C;  $\chi^2=0.27$ ,  $p=0.60$  para el polimorfismo -1131 T/C;  $\chi^2=0.67$ ,  $p=0.41$  para el polimorfismo 56 C/G y  $\chi^2=1.35$ ,  $p=0.24$  para el polimorfismo -265 T/C), en cuanto al polimorfismo -1730 G/T se encontró en un 100% al genotipo G/G por lo que no se determinó el equilibrio génico. No hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución de genotipos y alelos por grupo de estudio (Tabla 3).

**Tabla 2: Correlación de macronutrientes con variables antropométricas y bioquímicas**

Variables	Calorías (kcal)	Carbohidratos (g/d)	Proteínas (g/d)	Lípidos totales (g/d)	Ác. grasos saturados (g/d)	Ác grasos monosaturados (g/d)	Ác grasos poliinsaturados (g/d)	Colesterol (mg/d)
<b>r (valor p)*</b>								
<b>Antropométricas</b>								
Peso (kg)	<b>0.55 (&lt;0.001)</b>	<b>0.45 (&lt;0.001)</b>	<b>0.46 (&lt;0.001)</b>	<b>0.48 (&lt;0.001)</b>	0.44 (<0.001)	<b>0.47 (&lt;0.001)</b>	<b>0.45 (&lt;0.001)</b>	0.12 (0.08)
Talla (cm)	0.42 (<0.001)	0.34 (<0.001)	0.38 (<0.001)	0.34 (<0.001)	0.28 (<0.001)	0.32 (<0.001)	0.23 (<0.001)	0.12 (0.09)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.43 (<0.001)	0.34 (<0.001)	0.34 (<0.001)	0.39 (<0.001)	0.37 (<0.001)	0.39 (<0.001)	0.40 (<0.001)	0.104 (0.14)
Masa grasa (g)	0.35 (<0.001)	0.29 (<0.001)	0.26 (<0.001)	0.32 (<0.001)	0.32 (<0.001)	0.35 (<0.001)	0.31 (<0.001)	0.016 (0.82)
Cintura (cm)	<b>0.52 (&lt;0.001)</b>	0.43 (<0.001)	0.39 (<0.001)	<b>0.47 (&lt;0.001)</b>	0.41 (<0.001)	0.44 (<0.001)	0.44 (<0.001)	0.05 (0.47)
Cadera (cm)	0.42 (<0.001)	0.34 (<0.001)	0.32 (<0.001)	0.35 (<0.001)	0.35 (<0.001)	0.35 (<0.001)	0.32 (<0.001)	0.02 (0.79)
Índice c-c	0.42 (<0.001)	0.35 (<0.001)	0.29 (<0.001)	0.39 (<0.001)	0.30 (<0.001)	0.37 (<0.001)	0.43 (<0.001)	0.06 (0.38)
<b>Bioquímicas</b>								
Glucosa	0.09 (0.18)	0.06 (0.39)	0.098 (0.17)	0.05 (0.48)	0.07 (0.28)	0.08 (0.26)	-0.007 (0.92)	-0.11 (0.12)
Colesterol	0.08 (0.25)	0.06 (0.41)	0.02 (0.75)	0.08 (0.23)	0.11 (0.13)	0.15 (0.04)	0.09 (0.17)	0.12 (0.07)
Triglicéridos	<b>0.28 (&lt;0.001)</b>	<b>0.29 (&lt;0.001)</b>	0.16 (0.02)	0.16 (0.02)	0.13 (0.06)	0.16 (0.02)	0.17 (0.013)	0.06 (0.38)
Col-HDL	-0.14 (0.05)	-0.08 (0.24)	-0.13 (0.07)	-0.13 (0.06)	-0.07 (0.29)	-0.001 (0.98)	-0.11 (0.12)	-0.03 (0.63)
Col-LDL	0.17 (0.017)	0.20 (0.004)	0.10 (0.16)	0.09 (0.16)	0.12 (0.09)	0.13 (0.07)	0.15 (0.03)	0.008 (0.91)

\* Prueba de correlación de Spearman. Índice c-c: Índice cintura-cadera

**Tabla 3: Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos estudiados.**

Gen/polimorfismo	Genotipo n (%)	Casos n=100	Controles n=100	Valor <i>p</i>
<b>LEPR</b>				
<b>668 A/G</b>				
A/A	63 (31.5)	33 (33)	30 (30)	0.84 <sup>a</sup>
A/G	96 (48)	46 (46)	50 (50)	
G/G	41 (20.5)	21 (21)	20 (20)	
<b>ALELOS</b>				
A	222 (0.56)	112 (0.56)	110 (0.55)	0.84 <sup>a</sup>
G	178 (0.44)	88 (0.44)	90 (0.45)	
<b>1968 G/C</b>				
G/G	137 (68.5)	65 (65)	72 (72)	0.10*
G/C	59 (29.5)	31 (31)	28 (28)	
C/C	4 (2)	4 (4)	0 (0)	
<b>ALELOS</b>				
G	333 (0.83)	161 (0.80)	172 (0.86)	0.14 <sup>a</sup>
C	67 (0.17)	39 (0.20)	28 (0.14)	
<b>APOA5</b>				
<b>-1131 T/C</b>				
T/T	139 (69.5)	70 (70)	69 (69)	0.60*
T/C	59 (29.5)	30 (30)	29 (29)	
C/C	2 (1)	0 (0)	2 (2)	
<b>ALELOS</b>				
T	337 (0.84)	170 (0.85)	167 (0.84)	0.68 <sup>a</sup>
C	63 (0.16)	30 (0.15)	33 (0.16)	
<b>56 C/G</b>				
C/C	11 (5.5)	4 (4)	7 (7)	0.53*
C/G	72 (36)	39 (39)	33 (33)	
G/G	117 (58.5)	57 (57)	60 (60)	
<b>ALELOS</b>				
C	94 (0.24)	47 (0.24)	47 (0.24)	1.0 <sup>a</sup>
G	306 (0.76)	153 (0.76)	153 (0.76)	
<b>APOA2</b>				
<b>-265 T/C</b>				
T/T	143 (71.5)	74 (74)	69 (69)	0.56*
T/C	54 (27)	24 (24)	30 (30)	
C/C	3 (1.5)	2 (2)	1 (1)	
<b>ALELOS</b>				
T	340 (0.85)	172 (0.86)	168 (0.84)	0.57 <sup>a</sup>
C	60 (0.15)	28 (0.14)	32 (0.16)	
<b>-1730 G/T</b>				
G/G	200(100)	100	100	-
G/T	-	-	-	
T/T	-	-	-	
<b>ALELOS</b>				
G	400 (1.0)	200 (1.0)	200 (1.0)	-
T	-	-	-	

Los genotipos analizados en la población se encuentran en Equilibrio de Hardy Weinberg. \* Prueba exacta de Fisher.

<sup>a</sup> Prueba  $\chi^2$ .



### **Características clínicas bioquímicas y nutricionales de acuerdo a los polimorfismos estudiados.**

Al analizar por genotipos las características clínicas, bioquímicas y nutricionales para el polimorfismo -1131 T/C en el gen de *APOA5* en todos los jóvenes estudiados, se encontró que los portadores de los genotipos T/C+C/C tienen niveles disminuidos de colesterol HDL ( $p=0.02$ ) y una mayor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados ( $p=0.037$ ) en comparación con los portadores del genotipo T/T.

Para el polimorfismo -265 T/C en el gen de *APOA2*, se encontró que los jóvenes portadores del genotipo T/T tienen un mayor consumo de ácidos grasos poliinsaturados ( $p=0.02$ ) a diferencia de los portadores de los genotipos T/C+C/C.

De igual manera se encontró que para el polimorfismo 668 A/G en el gen *LEPR*, los jóvenes portadores de los genotipos A/G+G/G tienen un incremento en los niveles séricos de colesterol LDL ( $p=0.02$ ) a diferencia de los portadores del genotipo A/A (Tabla 4).

Se realizó el mismo análisis para los polimorfismos 56 C/G en el gen de *APOA5* y 1968 G/C en el gen *LEPR*, sin embargo, no se encontraron diferencias de las variables analizadas comparadas de acuerdo al genotipo (datos no mostrados).

**Tabla 4: Variables clínicas, bioquímicas y nutricionales de acuerdo a los polimorfismos en los genes *APOA5*, *APOA2* y *LEPR*.**

Variables	Polimorfismo -1131 T/C en el gen <i>APOA5</i>		Valor p	Polimorfismo -265 T/C en el gen <i>APOA2</i>		Valor p	Polimorfismo 668 A/G en el gen <i>LEPR</i>		Valor p
	T/T n=139 (69.5) <sup>a</sup>	T/C+C/C n=61 (30.5) <sup>a</sup>		T/T n= 143(71.5) <sup>a</sup>	T/C+C/C n= 57(28.5) <sup>a</sup>		A/A n=63(31.5) <sup>a</sup>	A/G+G/G n=137(68.5) <sup>a</sup>	
	<b>Clínicas</b>								
Edad	21(18-25)	20(18-24)	0.47 <sup>Δ</sup>	21(18-24)	21(18-24)	0.98 <sup>Δ</sup>	21(18-24)	21(18-24)	0.72 <sup>Δ</sup>
Peso (kg)	74.3(46-108.7)	69.5(48.2-106.5)	0.76 <sup>Δ</sup>	74.3(47.7-105.8)	68.2(47.1-109.2)	0.80 <sup>Δ</sup>	75.7(47.1-109)	69.5(47.4-107.6)	0.94 <sup>Δ</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30(19.1-37)	24.4(20-40.4)	0.72 <sup>Δ</sup>	30(19.6-37)	24.1(19.1-40.5)	0.62 <sup>Δ</sup>	30.7(19.5-36.8)	24.7(19.1-37.5)	0.92 <sup>Δ</sup>
Cintura (cm)	89(70.5-117.8)	87(73-115)	0.85 <sup>Δ</sup>	91.5(72-115.5)	86(67-120.5)	0.29 <sup>Δ</sup>	90(72-115)	88.2(70.5-122)	0.88 <sup>Δ</sup>
PA Sistólica (mmHg)	109.3±12.7	111.1±12.9	0.35 <sup>*</sup>	110(90-133)	109(89-133)	0.47 <sup>Δ</sup>	108.4±11.4	110.5±13.4	0.28 <sup>*</sup>
PA Diastólica (mmHg)	69(56-86)	69(55-86)	0.89 <sup>Δ</sup>	69(56-85)	70(57-91)	0.99 <sup>Δ</sup>	69.1±8.8	70.2±9.7	0.45 <sup>*</sup>
<b>Bioquímicas</b>									
Glucosa (mg/dL)	84(70-104)	82(66-102)	0.34 <sup>Δ</sup>	83(69-104)	83(68-104)	0.54 <sup>Δ</sup>	84(71-98)	83(68-104)	0.70 <sup>Δ</sup>
Colesterol total (mg/dL)	160(110-232)	150(106-209)	0.14 <sup>Δ</sup>	160(110-220)	157(109-249)	0.67 <sup>Δ</sup>	153(111-195)	162(110-234)	0.07 <sup>Δ</sup>
Colesterol LDL (mg/dL)	109(56-190)	106(62-152)	0.57 <sup>Δ</sup>	110(53-175)	106(68-203)	0.99 <sup>Δ</sup>	103(51-150)	111(62-194)	<b>0.02<sup>Δ</sup></b>
Triglicéridos (mg/dL)	94(48-208)	104(48-227)	0.32 <sup>Δ</sup>	94(48-227)	98(47-198)	0.32 <sup>Δ</sup>	93(49-188)	100(48-221)	0.19 <sup>Δ</sup>
Colesterol HDL (mg/dL)	45(31-75)	41(28-57)	<b>0.02<sup>Δ</sup></b>	44(30-74)	45(30-72)	0.95 <sup>Δ</sup>	43(27-68)	45(31-74)	0.50 <sup>Δ</sup>
<b>Nutricionales</b>									
Calorías (kcal/d)	2440(1590-4474)	2411(1748-3728)	0.79 <sup>Δ</sup>	2427(1713-4273)	2411(1590-4789)	0.86 <sup>Δ</sup>	2452(1756-3766)	2418(1406-4537)	0.72 <sup>Δ</sup>
Carbohidratos (g/d)	318(197-607)	318(214-457.6)	0.87 <sup>Δ</sup>	318(207-567)	320(204-596)	0.74 <sup>Δ</sup>	318(233-525)	318(197-634)	0.89 <sup>Δ</sup>
Proteínas (g/d)	105(61-192)	100(67-156.9)	0.56 <sup>Δ</sup>	101(62-162)	107(60-194)	0.63 <sup>Δ</sup>	108(74.7-160)	101(58-182)	0.46 <sup>Δ</sup>
Lípidos (g/d)	81(41-150)	77(45-127)	0.58 <sup>Δ</sup>	78(47-142)	84(41-141)	0.98 <sup>Δ</sup>	80(53-126)	79(41-145)	0.69 <sup>Δ</sup>
ÁGS (g/d)	11(4-26)	11(5-18)	0.45 <sup>Δ</sup>	11(5-22)	10(4-26)	0.27 <sup>Δ</sup>	11(6-19)	11(4-26)	0.97 <sup>Δ</sup>
ÁGMS (g/d)	17(7-40)	16(6-28)	0.18 <sup>Δ</sup>	17(7-39)	16(5-31)	0.23 <sup>Δ</sup>	17(8-33)	17(5-40)	0.86 <sup>Δ</sup>
ÁGPS (g/d)	8(3-20)	10(4-18)	<b>0.037<sup>Δ</sup></b>	9(4-20)	8(3-17)	<b>0.02<sup>Δ</sup></b>	9(4-17)	9(3-20)	0.61 <sup>Δ</sup>
Colesterol (mg/d)	258(48-535)	273(30-617)	0.91 <sup>Δ</sup>	275(70-547)	245(30-538)	0.26 <sup>Δ</sup>	261(66-500)	267(46-553)	0.56 <sup>Δ</sup>

\*Datos proporcionados como media ± DE. Prueba de t de Student. <sup>a</sup> Datos proporcionados en n y porcentajes. <sup>Δ</sup> Datos proporcionados en medianas (p5-p95). Prueba de Mann Whitney. IMC: Índice de Masa Corporal. PA: Presión Arterial. AGS: Ácidos grasos saturados. AGMS: Ácidos grasos monosaturados. AGPS: Ácidos grasos poliinsaturados.

## **Interacción de la dieta rica en grasas con los polimorfismos y la presencia de obesidad y/o dislipidemias.**

Antes de realizar el análisis de interacción entre los genotipos de los polimorfismos con la ingesta de grasas saturadas y lípidos, se realizó por separado el análisis de asociación entre los genotipos de los polimorfismos, así como también el análisis de la ingesta de ácidos grasos saturados ( $\geq 12$  g/d) y lípidos ( $\geq 83$  g/d) con la presencia de obesidad y/o dislipidemias y se encontró que los jóvenes que consumen ácidos grasos saturados  $\geq 12$  g/d tienen 4.4 veces más riesgo de ser obesos, que los que tienen una ingesta menor (OR=4.4, IC 95% 2.0-9.3;  $p < 0.001$ ). Esta asociación también se observó cuando había un consumo de lípidos  $\geq 83$  g/d los cuales tienen 3.8 veces más riesgo de tener obesidad, que aquellos jóvenes que tienen una menor ingesta (OR=3.8, IC 95% 1.8-7.9;  $p < 0.001$ ).

De igual manera se encontró que para el polimorfismo 668 A/G en el gen *LEPR*, aquellos portadores de los genotipos A/G+G/G tienen 9.9 veces más riesgo de tener niveles de colesterol  $\geq 200$  mg/dL (OR=9.9, IC 95% 1.7-59.4;  $p = 0.002$ ), a diferencia de los portadores del genotipo A/A. Además se encontró que los portadores del alelo G tienen 2.1 veces mayor riesgo de tener niveles de colesterol total  $\geq 200$  mg/dL (OR=2.1, IC 95% 1.15-3.8;  $p = 0.008$ ), que los portadores del alelo A (datos no mostrados).

Al realizar el análisis de interacción entre los genotipos de los polimorfismos estudiados con la ingesta de ácidos grasos saturados o lípidos totales y la presencia de obesidad y/o dislipidemias, se encontró que los portadores del genotipo G/G del polimorfismo 56 C/G en el gen de *APOA5* y un consumo  $\geq 12$  g/d de ácidos grasos saturados, tienen 3.5 veces más riesgo de presentar obesidad que aquellos que tienen un menor consumo (OR=3.5, IC 95% 1.6-7.6;  $p = 0.0007$ ). De igual manera se encontró que los jóvenes con el mismo genotipo y con un consumo  $\geq 83$  g/d de lípidos tienen 2.7 veces más riesgo de presentar obesidad que aquellos con una ingesta baja (OR=2.7, IC 95% 1.3-5.7;  $p = 0.008$ ).

Para el caso del polimorfismo 1968 G/C en el gen *LEPR* se encontró que aquellos jóvenes portadores de los genotipos G/C+C/C y con una ingesta mayor de lípidos, tienen 0.3 veces menor riesgo de presentar niveles séricos disminuidos de HDL, que aquellos con un consumo mayor (OR=0.3, IC 95% 0.1-0.9;  $p=0.02$ ).

Similarmente, se encontró que los portadores de los genotipos A/G+G/G del polimorfismo 668 A/G en el gen *LEPR* con una ingesta  $\geq 12$  g/d de ácidos grasos saturados, tienen 3.7 veces más riesgo de presentar obesidad, que aquellos con una ingesta menor (OR=3.7, IC 95% 1.6-8.6;  $p=0.001$ ); de igual manera se encontró que tienen 3.8 veces mayor riesgo de presentar niveles de colesterol sérico  $\geq 200$  mg/dL (OR=3.8, IC 95% 1.5-9.8;  $p=0.003$ ) y 2.7 veces más riesgo de tener niveles de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL (OR=2.7, IC 95% 1.0-6.9;  $p=0.03$ ), a diferencia de aquellos que tenían un menor consumo de ácidos grasos saturados. En los portadores de los mismos genotipos y que tuvieron un consumo de lípidos  $\geq 83$  g/d, se encontró que tienen 3.4 veces más riesgo de ser obesos (OR=3.4, IC 95% 1.4-8.2;  $p=0.003$ ) y 4.1 veces más riesgo de tener niveles de colesterol total  $\geq 200$  mg/dL (OR=4.1, IC 95% 1.6-10.8;  $p=0.002$ ), que aquellos que tienen una menor ingesta de lípidos.

**Tabla 4: Interacción de los polimorfismos estudiados con la ingesta de grasas saturadas ( $\geq 12$  g/d) y lípidos ( $\geq 83$  g/d)**

Variables	Obesidad (IMC $\geq 30$ Kg/m <sup>2</sup> )	Colesterol $\geq 200$ mg/dL	Triglicéridos $\geq 150$ mg/dL	LDL $\geq 100$ mg/dL	HDL $\leq 40$ mg/dL
<b>OR(IC 95%); valor p*</b>					
AGS. $\geq 12$ g/d	<b>4.4(2.0-9.3); &lt;0.001</b>	1.9(0.8-4.6); 0.16	1.4(0.6-3.3); 0.5	1.4(0.7-2.6); 0.3	0.8(0.4-1.5); 0.5
Lípidos $\geq 83$ g/d	<b>3.8(1.8-7.9); &lt;0.001</b>	1.9(0.8-4.8); 0.14	1.1(0.5-2.7); 0.7	1.3(0.7-2.4); 0.4	0.7(0.3-1.4); 0.3
<b>Gen APOA5</b>					
<b>Polimorfismo -1131 T/C</b>					
Genotipo T/C+C/C	0.9(0.4-1.7); 0.7	0.7(0.3-1.7); 0.5	0.8(0.3-1.9); 0.6	0.9(0.5-1.7); 0.7	1.7(0.9-3.4); 0.09
Interacción T/C+C/C - ÁGS ( $\geq 12$ g/d)	1.2(0.5-3.3); 0.7	0.6(0.1-2.6); 0.5	1.2(0.4-3.8); 0.7	1.1(0.4-2.7); 0.9	2.1(0.8-5.7); 0.15
Interacción T/C+C/C - Lípidos ( $\geq 83$ g/d)	0.9(0.4-2.5); 0.9	0.7(0.1-2.8); 0.6	1.1(0.3-3.8); 0.9	1.2(0.4-3.4); 0.8	1.5(0.5-4.2); 0.45
<b>Polimorfismo 56 C/G</b>					
Genotipo G/G	1.2(0.6-2.3); 0.6	0.8(0.3-1.9); 0.6	0.5(0.3-1.1); 0.1	0.8(0.5-1.4); 0.4	0.9(0.5-1.5); 0.6
Interacción G/G - ÁGS ( $\geq 12$ g/d)	<b>3.5(1.6-7.6); 0.0007</b>	1.0(0.4-2.6); 1.0	1.1(0.4-2.9); 0.8	0.9(0.47-1.6); 0.6	0.7(0.4-1.6); 0.4
Interacción G/G - Lípidos ( $\geq 83$ g/d)	<b>2.7(1.3-5.7); 0.008</b>	1.2(0.4-3.1); 0.8	1.2(0.5-3.0); 0.6	0.8(0.4-1.6); 0.5	0.8(0.4-1.6); 0.5
<b>Gen LEPR</b>					
<b>Polimorfismo 1968 G/C</b>					
Genotipo G/C+C/C	1.2(0.6-2.5); 0.5	0.6(0.2-1.7); 0.3	0.7(0.3-1.9); 0.5	0.7(0.4-1.5); 0.4	0.8(0.4-1.6); 0.5
Interacción G/C+C/C - ÁGS ( $\geq 12$ g/d)	2.1(0.9-5.3); 0.09	0.6(0.2-2.2); 0.4	0.8(0.2-2.8); 0.8	1.3(0.6-2.9); 0.3	0.5(0.2-1.2); 0.1
Interacción G/C+C/C - Lípidos ( $\geq 83$ g/d)	2.3(0.9-6.1); 0.07	1.2(0.3-3.9); 0.8	0.6(0.2-2.4); 0.5	1.7(0.7-4.4); 0.2	<b>0.3(0.1-0.9); 0.02</b>
<b>Polimorfismo 668 A/G</b>					
Genotipo A/G+G/G	1.0(0.5-2.1); 1.0	<b>9.9(1.7-59.4); 0.002</b>	1.4(0.6-3.3); 0.4	1.1(0.6-2.1); 0.7	0.7(0.3-1.3); 0.2
Interacción A/G+G/G - ÁGS ( $\geq 12$ g/d)	<b>3.7(1.6-8.6); 0.001</b>	<b>3.8(1.5-9.8); 0.003</b>	<b>2.7(1.0-6.9); 0.03</b>	1.9(0.9-4.1); 0.08	0.9(0.4-1.9); 0.7
Interacción A/G+G/G - Lípidos ( $\geq 83$ g/d)	<b>3.4(1.4-8.2); 0.003</b>	<b>4.1(1.6-10.8); 0.002</b>	2.0(0.8-5.3); 0.14	1.5(0.7-3.2); 0.3	1.0(0.4-2.1); 0.9
<b>Gen APOA2</b>					
<b>Polimorfismo -265 T/C</b>					
Genotipo T/C+C/C	0.7(0.4-1.4); 0.3	0.8(0.3-2.1); 0.6	0.5(0.2-1.1); 0.1	0.8(0.4-1.5); 0.6	0.9(0.4-1.9); 0.8
Interacción T/C+C/C - ÁGS ( $\geq 12$ g/d)	2.4(0.9-6.3); 0.1	0.9(0.2-3.7); 0.9	0.4(0.1-1.6); 0.2	1.5(0.6-3.9); 0.4	1.3(0.5-3.6); 0.6
Interacción T/C+C/C - Lípidos ( $\geq 83$ g/d)	1.5(0.6-3.6); 0.3	0.6(0.1-2.7); 0.5	0.3(0.08-1.1); 0.06	0.7(0.3-1.7); 0.4	1.2(0.4-3.4); 0.7

\* OR ajustado por edad, género y actividad física. OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza. AGS: Ácidos Grasos Saturados. La categoría de referencia es el genotipo con mayor y/o menor frecuencia con una ingesta baja en lípidos y/o AGS.

## DISCUSIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica compleja en la que están implicados muchos factores de riesgo, los cuales se clasifican como ambientales y genéticos, debido a esto, la estrategia fundamental para el estudio del desarrollo de la obesidad requiere tanto del estudio de estos factores, así como su interacción. La obesidad se caracteriza por un desequilibrio energético, entre las calorías consumidas y gastadas, además se sabe que está asociada a factores de riesgo cardiovascular tales como las dislipidemias (Arellano *et al.*, 2004). En el presente trabajo se encontraron diferencias significativas en cuanto a las características clínicas, bioquímicas y nutricionales entre los jóvenes que presentaron peso normal y obesidad, encontrando que hay una mayor ingesta diaria de energía calórica total y de macronutrientes en el grupo de jóvenes con obesidad, lo cual explica el desarrollo y la persistencia del exceso de peso en este grupo de estudio. Además, se encontró que presentan niveles bajos de colesterol HDL en comparación de los jóvenes con peso normal, el cual se sabe que está asociado con la obesidad y se considera un factor de riesgo cardiovascular (Peloso *et al.*, 2010).

En el análisis de correlación entre la ingesta nutricional diaria y las medidas bioquímicas se encontró una correlación positiva entre la ingesta de calorías y los niveles de triglicéridos, al igual que con la ingesta de carbohidratos. En cuanto a las medidas antropométricas se encontró una correlación positiva con la ingesta de los macronutrientes, se ha reportado que los nutrientes también regulan la ingesta de alimentos a corto plazo dependiendo de la composición del alimento, por lo que pueden afectar la intensidad y duración de la sensación de saciedad (Palou *et al.*, 2004). El control de la ingesta de alimentos y la regulación del almacenamiento de grasas puede ser considerado como un sistema de retroalimentación con sistemas aferentes y eferentes proporcionando información y generando instrucciones del sistema nervioso central. Los factores aferentes que modulan la ingesta de alimentos puede ser dividido en tres grupos; 1) señales que originan del sistema sensorial; 2) mensajes aferentes originados del tracto gastrointestinal y 3) señales post-ingesta derivados de sus metabolitos o su metabolismo. Estos mensajes originados en la periferia son transmitidos por el sistema nervioso central, el

cual monitorea las señales internas, por lo tanto, el efecto de los péptidos en nutrientes específicos sugiere que los péptidos podrían funcionar en parte por la modulación de mecanismos básicos de la alimentación para inducir a la selección de un nutriente en concreto de la dieta (Bray, 1992). Se ha observado que las proteínas (Blundell, 2006; Nijima y Meguid, 1995; Rogers y Blundell, 1994) y los carbohidratos tienen un mayor efecto de saciedad, a diferencia de las grasas, debido a la secreción de colecistocinina o por la acción directa de ciertos aminoácidos en el SNC en el caso de las proteínas, o por la secreción de péptidos saciantes como la amilina en el caso de los carbohidratos. Además, se ha encontrado que según el tipo de ácidos grasos se pueden encontrar diferencias en la saciedad, siendo los de cadena corta y las grasas poliinsaturadas los que tiene mayor efecto (Lawton *et al.*, 2000).

En cuanto a la distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas para el polimorfismo 668 A/G en el gen *LEPR*, se encontró el 30% para el genotipo A/A, 50% para el genotipo A/G y 20% para el genotipo G/G, siendo el alelo A (55%) el de mayor frecuencia. Este resultado no concuerda con un estudio realizado por Jiménez y cols en el 2004, en población infantil de Monterrey N.L. México, quienes encontraron una frecuencia del 37.04% para el G/G, 48.15% para el G/A y 14.81% para el A/A, siendo el alelo G el más frecuente (58.5%), como se sabe la población mexicana es una mezcla de ancestría amerindia y europea con una pequeña proporción de ancestría africana, sin embargo la distribución puede variar incluso en cada región, lo cual además interfiere en las frecuencias encontradas en diferentes poblaciones (Silva *et al.*, 2007).

De igual manera para el polimorfismo 1968 G/C en el gen *LEPR* las frecuencias observadas en este estudio son similares a las encontradas en un estudio realizado en población infantil del estado de Guerrero (Marino-Ortega, 2011). Estos resultados difieren de un estudio realizado en población brasileña en el cual se encontró al genotipo G/G (48.9%) como el más frecuente y el alelo C en un 23.5% (Oliveira *et al.*, 2013).

En el caso de las frecuencias genotípicas y alélicas para el polimorfismo -1730 G/T, en nuestro estudio se encontró al alelo G como el más frecuente (100%), en un estudio realizado en población estadounidense se reportó una frecuencia del 34% para el mismo alelo (Peloso *et al.*, 2010), debido a que este

polimorfismo ha sido poco estudiado no se conocen las frecuencias en otras poblaciones.

En cuanto al análisis comparativo de los grupos formados en base a los genotipos, en el presente estudio se encontró que los jóvenes portadores de los genotipos A/G+G/G del polimorfismo 668 A/G en el gen *LEPR*, solo presentaron un aumento en los niveles séricos de LDL, además se encontró que los portadores del alelo G tienen un mayor riesgo de tener niveles de colesterol  $\geq 200$  mg/dL, sin embargo en un estudio realizado en adolescentes con y sin obesidad del estado de Guanajuato se encontró asociación del alelo G con el porcentaje de grasa corporal (Guízar-Mendoza y López-Cardona, 2005), esto concuerda con un estudio realizado en Grecia en estudiantes de 16 a 19 años de edad en el cual se encontró que los portadores del alelo G en su forma homocigota tenían un mayor IMC y porcentaje de masa grasa a diferencia de los portadores del alelo A (Yiannakouris *et al.*, 2001). Se ha reportado que el cambio de A por G en el gen del receptor de leptina, el cual está situado en el exón 6 que codifica para la región extracelular del gen en la posición nucleotídica 668, confiere un cambio de aminoácido en el codón 223 (Q223R), cambiando la carga del aminoácido de neutra (Glutamina) a positiva (Arginina) afectando la unión del receptor con su ligando (Yiannakouris *et al.*, 2001), sin embargo es necesario mencionar que este no es el único polimorfismo en esta región del gen, por lo cual, puede actuar en combinación con otros polimorfismos y factores no genéticos como el ejercicio, entre otros, contribuyendo a lo que se conoce como resistencia a la leptina, favoreciendo de esta manera el fenotipo de obesidad.

Por otro lado, se ha observado que el receptor estimulador de la lipólisis (LSR) está activamente implicado en la regulación de la lipemia postprandial y en base a los resultados encontrados por Stenger y cols. se propone que la presencia de leptina es importante para mantener niveles óptimos de la proteína LSR para asegurar la eficiencia del metabolismo de lípidos durante la fase postprandial, lo cual puede ser complementario a su acción como factor de saciedad. Sin embargo si la señalización de leptina en el hígado es defectuosa, esto puede inducir niveles subóptimos de la expresión de la proteína LSR, la cual puede contribuir a lipemia postprandial elevada. Esto promueve un



aumento de lipemia en la periferia, principalmente en tejido adiposo. Se propone que la leptina modula el incremento de LSR lo cual proporciona un medio para aumentar la remoción de lípidos durante la fase postprandial y de esta manera contribuir a la dinámica de la distribución de lípidos y su utilización en diferentes tejidos (Stenger *et al.*, 2010).

En el mismo análisis comparativo por genotipos se encontró que los portadores del genotipo T/T del polimorfismo -265 T/C en el gen de *APOA2* tenían un mayor consumo de AGPS a diferencia de los portadores de los genotipos T/C+C/C, lo cual difiere de un estudio realizado en individuos con ancestría europea, donde encontraron que los portadores del genotipo C/C tienen un mayor IMC y una mayor ingesta de energía total (Corella *et al.*, 2007), ésta diferencia puede ser atribuida al tamaño de muestra empleada en el estudio, el cual comprendió 514 hombres y 564 mujeres, encontrando un mayor número de sujetos portadores del alelo C.

El gen *APOA2* es un miembro de la superfamilia de genes de apolipoproteínas, los cuales incluyen genes que codifican para apolipoproteínas solubles (por ejemplo *APOA1* y *APOA4*), que comparten su estructura genómica y varias funciones, de los cuales solo *APOA4* ha sido asociado en la regulación de la ingesta de alimentos, actuando como señal de saciedad, por lo tanto se cree que *APOA2* puede también estar involucrada en la regulación de la ingesta de alimentos (Tso *et al.*, 2001).

Al realizar el análisis de interacción de los genotipos A/G+G/G del polimorfismo 668 A/G en el gen *LEPR* con un mayor consumo de ácidos grasos saturados ( $\geq 12$  g/d), se observó una asociación con obesidad, niveles elevados de colesterol total ( $\geq 200$  mg/dL) y triglicéridos ( $\geq 150$  mg/dL). Por otro lado se encontró, que los portadores de los genotipos G/C+C/C del polimorfismo 1968 G/C en el mismo gen se ha asociado con un menor riesgo de tener niveles disminuidos de HDL cuando se tiene una mayor ingesta de lípidos ( $\geq 83$  g/d), sin embargo los mecanismos siguen siendo desconocidos.

Se ha establecido que los niveles de leptina disminuyen en hombres, en periodos cortos de ayuno o ante restricciones dietéticas, además es inhibida por el consumo de dietas ricas en grasas ya que inducen un descenso de

insulina (Isidori *et al.*, 2000), por lo cual se podría favorecer la hiperfagia y el consumo de este tipo de dieta (Alfenas y Mattes, 2003), sin embargo el mecanismo por el cual la insulina inhiben a la leptina son desconocidos aún.

En este estudio también se encontró una interacción del polimorfismo 56 C/G en el gen de *APOA5* con una ingesta mayor de AGS y lípidos y la presencia de obesidad, en un estudio realizado en ratones, se realizó la comparación entre aquellos que no expresaban el gen de *APOA5* y aquellos que si lo expresaban, los dos grupos fueron alimentados con una dieta alta en grasas durante 10 horas y se observó que el grupo de ratones que no expresaba el gen fueron hiperlipidémicos, de igual manera el efecto de la dieta se observó en el mismo grupo ya que presentaron mayor ganancia de peso y aumento de tejido adiposo blanco. En el mismo estudio se encontró que la *APOA5* actúa de manera directa en el sistema nervioso central, en la regulación de la ingesta de alimentos y actuando como una señal de saciedad, se sabe que la presencia del alelo G del polimorfismo 56 C/G, está implicado en la alteración de la función de la lipoproteína, lo cual sugiere la existencia de una relación entre la presencia del polimorfismo con la presencia de la obesidad y dislipidemia observada en nuestro estudio (Van de Berg *et al.*, 2013).

En cuanto al análisis de interacción de la dieta alta en grasas con la presencia de los polimorfismos -265 T/C y -1131 T/C en los genes *APOA2* y *APOA5* y la presencia de obesidad o dislipidemias, se obtuvo el valor de la media de grasas saturadas y de lípidos totales principalmente ( $\geq 12$  g/d y  $\geq 83$  g/d respectivamente), así como también la realización del modelo dominante de ambos polimorfismos (T/C+C/C) debido a la baja frecuencia del genotipo de riesgo (1.5% para el polimorfismo -265 T/C y 1% para el polimorfismo -1131 T/C), al realizar el análisis de interacción no encontramos resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, en población mediterránea, asiática y americana, se ha reportado la interacción del genotipo C/C del polimorfismo -265 T/C en el gen *APOA2* con la ingesta de ácidos grasos saturados y la presencia de mayor IMC, este efecto solo fue observado cuando el consumo de ácidos grasos saturados fue mayor de 22 g/d, debido a que los portadores del mismo genotipo pero con una ingesta menor de 22 g/d, no presentaron aumento en el IMC (Corella *et al.*, 2009; Corella *et al.*, 2011). Se

ha reportado en estudios realizados en ratones que la presencia del alelo C está implicado en la disminución de los niveles de la APOA2, debido a su ubicación en el elemento D, el cual es un sitio de unión de factores de transcripción (van 't Hooft *et al.*, 2001), sin embargo el alelo de riesgo en nuestra población fue muy poco frecuente (1%), por lo tanto no realizamos el modelo de interacción con efecto recesivo, a lo cual también se le podría atribuir la falta de asociación. Por otro lado, en varios estudios de asociación se ha demostrado que el alelo C del polimorfismo -1131 T/C en el gen de *APOA5* se relaciona con incremento en los niveles de triglicéridos (Haqparast *et al.*, 2011), sin embargo, se ha encontrado que en estudios de interacción gen-dieta los portadores del alelo C y que tienen una ingesta alta en grasas totales presentan niveles disminuidos de colesterol y triglicéridos en comparación con los portadores del alelo T y que presentan el mismo consumo de grasas, proponiendo de esta manera un efecto protector (Sánchez-Moreno *et al.*, 2011; Mattei *et al.*, 2009).

En esta población se encontró una interacción entre los polimorfismos 668 A/G en el gen *LEPR* y 56 C/G en el gen *APOA5* y el consumo de ácidos grasos saturados y lípidos totales, asociados con la obesidad y dislipidemias, proporcionando evidencia de que los nutrientes pueden interactuar con el genotipo para modular asociaciones con alteraciones metabólicas específicas, sin embargo se requiere de estudios de intervención dietética, los cuales pueden ser de particular importancia para mejorar el perfil de lípidos y/o la obesidad y por lo tanto reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

## CONCLUSIONES

- El consumo de macronutrientes y de ácidos grasos mono y poliinsaturados se relacionaron con el peso corporal, los lípidos totales con la circunferencia de cintura y la ingesta de carbohidratos con los niveles de triglicéridos. La obesidad se encontró asociada con el consumo de lípidos y particularmente de ácidos grasos saturados.
- Los portadores de los genotipos T/C+C/C del polimorfismo -1131 en el gen de *APOA5* presentaron un mayor consumo de ácidos grasos poliinsaturados y niveles disminuidos de colesterol HDL.
- Los portadores del genotipo T/T del polimorfismo -265 en el gen de *APOA2* presentaron un mayor consumo de ácidos grasos poliinsaturados.
- Los portadores de los genotipos A/G+G/G del polimorfismo 668 en el gen *LEPR* tuvieron un aumento en los niveles de colesterol LDL, además se encontró que los portadores de estos genotipos y que consumen una mayor cantidad de ácidos grasos saturados, tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.
- Los jóvenes que consumen mayor cantidad de lípidos, particularmente de ácidos grasos saturados y son portadores del genotipo G/G del polimorfismo 56 en el gen *APOA5*, tienen mayor riesgo de presentar obesidad.

## REFERENCIAS

- ALFENAS, R. C. & MATTES, R. D. 2003. Effect of fat sources on satiety. *Obes Res*, 11, 183-7.
- ARELLANO, S., BASTARRACHEA, R., BOURGES, H., CALZADA, R., DAVALOS, A. & GARCIA, E. 2004. La obesidad en Mexico. *Endocrinol Nutr*, 12, 80-87.
- BRAY, G. 1992. Peptides affect the intake of specific nutrients and the sympathetic nervous system. *Am J C in Nutr* 1992;55:265S-7 15.
- BLUNDELL, J. E. 2006. Perspective on the central control of appetite. *Obesity (Silver Spring)*, 14 Suppl 4, 160S-163S.
- CAMBIEN FRANÇOIS AND TIRET LAURENCE. 2007. Genetics of Cardiovascular Diseases: From Single Mutations to the Whole Genome. *Circulation*, 116,1714-1724.
- CASTELLANI, L. W., NGUYEN, C. N., CHARUGUNDLA, S., WEINSTEIN, M. M., DOAN, C. X., BLANER, W. S., WONGSIRIROJ, N. & LUSIS, A. J. 2008. Apolipoprotein AII is a regulator of very low density lipoprotein metabolism and insulin resistance. *J Biol Chem*, 283, 11633-44.
- CORELLA, D., ARNETT, D. K., TSAI, M. Y., KABAGAMBE, E. K., PEACOCK, J. M., HIXSON, J. E., STRAKA, R. J., PROVINCE, M., LAI, C. Q., PARNELL, L. D., BORECKI, I. & ORDOVAS, J. M. 2007. The -256T>C polymorphism in the apolipoprotein A-II gene promoter is associated with body mass index and food intake in the genetics of lipid lowering drugs and diet network study. *Clin Chem*, 53, 1144-52.
- CORELLA, D., PELOSO, G., ARNETT, D. K., DEMISSIE, S., CUPPLES, L. A., TUCKER, K., LAI, C. Q., PARNELL, L. D., COLTELL, O., LEE, Y. C. & ORDOVAS, J. M. 2009. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med*, 169, 1897-906.
- CORELLA, D., TAI, E. S., SORLI, J. V., CHEW, S. K., COLTELL, O., SOTOS-PRIETO, M., GARCIA-RIOS, A., ESTRUCH, R. & ORDOVAS, J. M. 2011. Association between the APOA2 promoter polymorphism and body weight in Mediterranean and Asian populations: replication of a gene-saturated fat interaction. *Int J Obes (Lond)*, 35, 666-75.
- DOLORES CORELLA, C.-Q. L. S. D., L. ADRIENNE CUPPLES, A. K. M. & KATHERINE L. TUCKER, J. M. O. 2007. APOA5 gene variation modulates the effects of dietary fat intake on body mass index and obesity risk in the Framingham Heart Study. *J Mol Med*, 85, 119-128.
- FORTE, T. M., SHU, X. & RYAN, R. O. 2009. The ins (cell) and outs (plasma) of apolipoprotein A-V. *J Lipid Res*, 50 Suppl, S150-5.
- GONZALEZ-JIMENEZ, E., AGUILAR CORDERO, M. J., GARCIA GARCIA CDE, J., GARCIA LOPEZ, P. A., ALVAREZ FERRE, J. & PADILLA LOPEZ, C. A. 2010. [Leptin: a peptide with therapeutic potential in the obese]. *Endocrinol Nutr*, 57, 322-7.
- GUÍZAR-MENDOZA, J. A.-L., N; FLORES-MARTÍNEZ, SE; & LÓPEZ-CARDONA 2005. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *J Hum Hypertens*, 19, 341-346.
- HERNANDEZ-AVILA, M., ROMIEU, I., PARRA, S., HERNANDEZ-AVILA, J., MADRIGAL, H. & WILLETT, W. 1998. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex*, 40, 133-40.
- HUNTER DJ. 2005. Gene-environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet* 6,287–298.
- ISIDORI, A. M., STROLLO, F., MORE, M., CAPRIO, M., AVERSA, A., MORETTI, C., FRAJESE, G., RIONDINO, G. & FABBRI, A. 2000. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 1954-62.
- JIMENEZ Z, SOLIS E, CARRERAL, MORAM, AGUILAR M, CAMPOS E. Frecuencia del polimorfismo Q223R en el gen del receptor de leptina en una muestra de niños con obesidad en Monterrey N.L. 2° Congreso Internacional de Nutriología y Obesidad, 2 y 3 de Julio de 2004, Edición especial No7; Monterrey N.L. México: 64.

- KRAUSS, R. M. 2005. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, 2265-72.
- LAI, C. Q., DEMISSIE, S., CUPPLES, L. A., ZHU, Y., ADICONIS, X., PARNELL, L. D., CORELLA, D. & ORDOVAS, J. M. 2004. Influence of the APOA5 locus on plasma triglyceride, lipoprotein subclasses, and CVD risk in the Framingham Heart Study. *J Lipid Res*, 45, 2096-105.
- LAI CQ, T. E., TAN CE, CUTTER J, CHEW SK, ZHU YP, ADICONIS X, ORDOVAS JM. 2003. The APOA5 locus is a strong determinant of plasma triglyceride concentrations across ethnic groups in Singapore. *J Lipid Res*, 44, 2365-73.
- LAWTON, C. L., DELARGY, H. J., BROCKMAN, J., SMITH, F. C. & BLUNDELL, J. E. 2000. The degree of saturation of fatty acids influences post-ingestive satiety. *Br J Nutr*, 83, 473-82.
- MARINO-ORTEGA LA. 2011. *Polimorfismos 326 A/G y 1968 G/C en el receptor de leptina y su relacion con obesidad en niños guerrerenses*. Maestria, Universidad Autonoma de Guerrero.
- MARS M, VAN ROSSUM C, GRAAF C, HOEBEE B, GROOT M & KOK FJ 2004. Leptin Responsiveness to Energy Restriction: Genetic Variation in the Leptin Receptor Gene. *Obes Res* 12, 442-444.
- MATTEI, J., DEMISSIE, S., TUCKER, K. L. & ORDOVAS, J. M. 2009. Apolipoprotein A5 polymorphisms interact with total dietary fat intake in association with markers of metabolic syndrome in Puerto Rican older adults. *J Nutr*, 139, 2301-8.
- MORRIS, D. L. & RUI, L. 2009. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297, E1247-59.
- MUTCH, D. M., WAHLI, W. & WILLIAMSON, G. 2005. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J*, 19, 1602-16.
- MURUGESAN, D., ARUNACHALAM, T., RAMAMURTHY, V. & SUBRAMANIAN, S. 2010. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. *Indian J Hum Genet*, 16, 72-7.
- NIIJIMA, A. & MEGUID, M. M. 1995. An electrophysiological study on amino acid sensors in the hepato-portal system in the rat. *Obes Res*, 3 Suppl 5, 741S-745S.
- OLIVEIRA RD, CERDA A, GENVIGIR FD, SAMPAIO MF, ARMAGANIJAN D, BERNIK MM, DOREA EL, HIRATA MH, HINUY HM, HIRATA RD. 2013. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 57(9):677-84.
- ORDOVAS, J. M. 2008. Genotype-phenotype associations: modulation by diet and obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 16 Suppl 3, S40-6.
- PALOU, A., PICO, C. & BONET, M. L. 2004. Food safety and functional foods in the European Union: obesity as a paradigmatic example for novel food development. *Nutr Rev*, 62, S169-81.
- PARACCHINI, V., PEDOTTI, P. & TAIOLI, E. 2005. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 162, 101-14.
- PELOSO, G.M., DEMISSIE S., COLLINS D., MIREL D.B., GABRIEL S.B., CUPPLES L.A., ROBINS S.J., SCHAEFER E.J. & BROUSSEAU M.E. 2010. Common genetic variation in multiple metabolic pathways influences susceptibility to low HDL-cholesterol and coronary heart disease. *J. Lipid Re*, 51, 3524-3532.
- PERUSSE, L. & BOUCHARD, C. 2000. Gene-diet interactions in obesity. *Am J Clin Nutr*, 72, 1285S-1290S.
- RAMOS-ARELLANO, LE. 2009. *Polimorfismos A19G en el gen de leptina y A668G en su receptor y su relacion con las concentraciones de leptina serica y la hiperfagia en niños con obesidad*. Maestria, Universidad Autonoma de Guerrero.
- ROGERS, P. J. & BLUNDELL, J. E. 1994. Reanalysis of the effects of phenylalanine, alanine, and aspartame on food intake in human subjects. *Physiol Behav*, 56, 247-50.

- SAAVEDRA N, CUEVAS A, HERNANDEZ A, CAAMAÑO J, JARAMILLO P, LANAS F & L, A.-S. 2010. Polimorfismos genéticos de APOA5 se asocian a hipertrigliceridemia e hiperglicemia en individuos chilenos con enfermedad coronaria y controles. *Rev Chil Cardiol*, 29, 19-27.
- SÁNCHEZ-MORENO C, ORDOVÁS JM, SMITH CE, BARAZA JC, LEE YC & M., G. 2011. APOA5 gene variation interacts with dietary fat intake to modulate obesity and circulating triglycerides in a Mediterranean population. *The Journal of Nutrition*, 141, 380-385.
- SILVA I, PRICE AL, PATTERSON N, YU F, COX DR, WALISZEWSKA A, MCDONALD GJ, TANDON A, SCHIRMER C, NEUBAUER J, BEDOYA G, DUQUE C, VILLEGAS A, BORTOLINI MC, SALZANO FM, GALLO C, MAZZOTTI G, TELLO-RUIZ M, RIBA L, AGUILAR-SALINAS CA, CANIZALES-QUINTEROS S, MENJIVAR M, KLITZ W, HENDERSON B, HAIMAN CA, WINKLER C, TUSIE-LUNA T, RUIZ-LINARES A, REICH D. 2007. A genome wide admixture map for Latino populations. *Am J Hum Genet*, 80(6):1024-1036.
- STENGER, C., HANSE, M., PRATTE, D., MBALA, M. L., AKBAR, S., KOZIEL, V., ESCANYE, M. C., KRIEM, B., MALAPLATE-ARMAND, C., OLIVIER, J. L., OSTER, T., PILLOT, T. & YEN, F. T. 2010. Up-regulation of hepatic lipolysis stimulated lipoprotein receptor by leptin: a potential lever for controlling lipid clearance during the postprandial phase. *FASEB J*, 24, 4218-28.
- TRAYHURN, P. & BING, C. 2006. Appetite and energy balance signals from adipocytes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 361, 1237-49.
- TSO P, LIU M, KALOGERIS TJ, THOMSON AB. The role of apolipoprotein A-IV in the regulation of food intake. *Annu Rev Nutr* 2001;21:231-254
- VAN 'T HOOFT, F. M., RUOTOLO, G., BOQUIST, S., DE FAIRE, U., EGGERTSEN, G. & HAMSTEN, A. 2001. Human evidence that the apolipoprotein a-II gene is implicated in visceral fat accumulation and metabolism of triglyceride-rich lipoproteins. *Circulation*, 104, 1223-8.
- VAN DEN BERG SA, HEEMSKERK MM, GEERLING JJ, VAN KLINKEN JB, SCHAAP FG, BIJLAND S, BERBÉE JF, VAN HARMELEN VJ, PRONK AC, SCHREURS M, HAVEKES LM, RENSEN PC, VAN DIJK KW. 2013. Apolipoprotein A5 deficiency aggravates high-fat diet-induced obesity due to impaired central regulation of food intake. *FASEB J*. 27(8):3354-62
- WANG, H., STORLIEN, L. H. & HUANG, X. F. 2002. Effects of dietary fat types on body fatness, leptin, and ARC leptin receptor, NPY, and AGRP mRNA expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282, E1352-9.
- YIANNAKOURIS, N., YANNAKOULIA, M., MELISTAS, L., CHAN, J. L., KLIMIS-ZACAS, D. & MANTZOROS, C. S. 2001. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 4434-9.