



**Centro de Investigación en
Alimentación y Desarrollo, A.C.**

**POLIMORFISMO PRO12ALA DEL GEN *PPARG* Y SU
ASOCIACIÓN CON OBESIDAD EN ADULTOS DE
SONORA: INFLUENCIA DEL CONSUMO DE ÁCIDOS
GRASOS SATURADOS Y *TRANS***

Por:

Josefina Aguayo Armendáriz

TESIS APROBADA POR LA

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS

APROBACIÓN

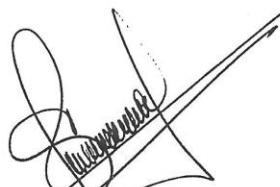
Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Josefina Aguayo Armendáriz, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias.

Silvia Y. Moya C.

Dra. Silvia Yolanda Moya Camarena
Directora de Tesis

Maricela Montalvo Corral

Dra. Maricela Montalvo Corral
Asesora



Dra. Martha Nydia Ballesteros Vásquez
Asesora



Dra. Graciela Caire Juvera
Asesora

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director de tesis.



Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada durante el posgrado.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD) por contribuir a mi formación académica.

Al Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SS/IMSS/ISSSTE-CONACYT por el financiamiento del proyecto (SALUD-2013-01-201746).

A la Jurisdicción Sanitaria I de la Secretaría de Salud de Sonora y todo su personal, por permitirme realizar el trabajo de campo.

A todos los participantes que hicieron posible este trabajo de investigación.

A la Dra. Silvia Moya por hacerme parte de su proyecto y su valiosa amistad. Gracias por la oportunidad de formar parte del Laboratorio de Nutrición Molecular. Mi respeto y admiración, siempre la tendré presente.

A la Dra. Maricela Montalvo, por su paciencia, gracias por el apoyo con las técnicas de laboratorio; Dra. Martha Nydia Ballesteros, por su buen ánimo y ejemplo, gracias por permitirme trabajar en el Laboratorio de Metabolismo de Lípidos, y ayudarme con la evaluación dietaria; Dra. Graciela Caire, por orientarme y darme palabras de aliento, gracias por apoyarme con el análisis estadístico. A las tres, muchas gracias por tanto aprendizaje y por su amistad.

A la Dra. Sandra Ibáñez, por su gran apoyo durante el trabajo de campo; M. en C. Elizabeth Artalejo, por su colaboración en esta investigación; Dr. Diego Espinoza, por su ayuda en la revisión del manuscrito; QBC Mónica Reséndiz,

por su apoyo en el laboratorio; Dra. Araceli Pinelli, por el ánimo brindado durante todo el proceso; Dr. Jesús Hernández, gracias por las instalaciones del Laboratorio de Inmunología.

Al Dr. Alfredo Padilla y Dr. Guillermo Hernández, por contribuir a mi formación como médico; Dr. Gerardo Álvarez, por alentarme a seguir el camino de la investigación desde mis primeros años en la escuela de medicina; Dra. Lucely Cetina, gracias por recibirme en el departamento de investigación del INCAn algunos años atrás, guardo sus palabras y ejemplo en mi corazón.

A mis compañeros de laboratorio y generación de posgrado; gracias Karla por los buenos y malos momentos que pasamos y superamos juntas, eres parte importante de este trabajo. Lorena, gracias por tu valiosa ayuda.

A todos mis amigos, gracias por estar. Lucía, gracias por además ser parte de esto. Los quiero.

A mi familia; Alejandra y Elizabeth, son lo mejor de mi vida; Mamá, no tengo palabras para agradecerte todo lo que haces por mí, lo verdaderamente importante lo he aprendido de ti; Papá, gracias por tu apoyo incondicional y por creer en mí cuando te dije que quería tomar un camino distinto. Los amo.

A Dios; Señor Jesucristo, gracias por darme la fortaleza y paz para seguir adelante a pesar de cualquier circunstancia.

DEDICATORIA

“Mientras trabajas en un sueño Jesucristo trabaja en ti, porque Dios está más interesado en tu carácter que en tu carrera, porque no llevarás tu carrera al cielo pero si tu carácter. No se trata de lo que has hecho, se trata de quién te has convertido en el proceso.”

Y a Aquel que es poderoso para hacer todas las cosas mucho más abundantemente de lo que pedimos o entendemos, según el poder que actúa en nosotros.

Efesios 3:20

CONTENIDO

LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABLAS	x
RESUMEN	xi
ABSTRACT	xiii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	3
II.1 Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas (PPARs)	3
II.2 Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas Gama (PPAR gama)	8
II.3 Polimorfismo Pro12Ala de <i>PPARG</i>	10
II.4 Alelo Ala y Obesidad en Distintas Poblaciones	13
III. HIPÓTESIS	16
IV. OBJETIVO GENERAL	17
IV.1 Objetivos Específicos	17
V. MATERIALES Y MÉTODOS	18
V.1 Diseño y Marco Muestral.....	18
V.2 Identificación del Polimorfismo Pro12Ala.....	19
V.3 Estimación de la Composición Corporal	20
V.4 Evaluación Antropométrica.....	20
V.5 Evaluación Dietaria	22
V.6 Determinación del Nivel de Actividad Física	23
V.7 Análisis Estadístico	23
VI. RESULTADOS	25
VI.1 Genotipificación.....	26
VI.2 Frecuencias Genotípicas y Alélicas del Polimorfismo Pro12Ala de <i>PPARG</i> en Adultos de Sonora	28
VI.3 Evaluación Dietaria	31
VI.4 Asociación del Polimorfismo Pro12Ala con Obesidad y Grasas Dietarias.....	35
VII. DISCUSIÓN	38
VII.1 Prevalencia del Polimorfismo Pro12Ala en Adultos de Sonora	39
VII.2 Evaluación Dietaria y Consumo de Ácidos Grasos Saturados y <i>Trans</i>	41

CONTENIDO (Continuación)

VII.3 Asociación del Polimorfismo Pro12Ala de <i>PPARG</i> con Obesidad	44
VIII. CONCLUSIONES	47
IX. REFERENCIAS	48

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Activación de la transcripción por PPARs en el núcleo del adipocito.....	4
2	Regulación de la transcripción por ácidos grasos poliinsaturados.....	6
3	Polimorfismos en el receptor PPAR gama 2.....	11
4	Gráfica representativa de la discriminación alélica del polimorfismo Pro12Ala del gen <i>PPARG</i> por fluorescencia de sondas TaqMan.....	27
5	Distribución del total de la energía proveniente de macronutrientes en sujetos con y sin obesidad de acuerdo al cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos.....	31

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Características antropométricas y de estilo de vida de los sujetos de estudio (n = 69).....	26
2	Distribución de las frecuencias genotípicas del polimorfismo Pro12Ala de <i>PPARG</i> en adultos de Sonora...	28
3	Frecuencias alélicas del polimorfismo Pro12Ala de <i>PPARG</i> en adultos de Sonora evaluados en el presente estudio y en otras poblaciones de México.....	29
4	Distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala en adultos de Sonora respecto a la presencia de obesidad (n = 69).....	29
5	Características antropométricas y de estilo de vida en sujetos con y sin obesidad de acuerdo al genotipo del polimorfismo Pro12Ala de <i>PPARG</i>	30
6	Consumo promedio diario de macronutrientes de los sujetos de estudio (n = 63).....	32
7	Consumo promedio diario de macronutrientes de sujetos con y sin obesidad de acuerdo al genotipo del polimorfismo Pro12Ala (n = 63).....	33
8	Consumo promedio de grasa en gramos por día de sujetos con y sin obesidad de acuerdo al genotipo del polimorfismo Pro12Ala (n = 63).....	34
9	Genotipo Pro12Ala de <i>PPARG</i> y su asociación con la presencia de obesidad y variables antropométricas (n = 69)..	36
10	Genotipo Pro12Ala de <i>PPARG</i> y su asociación con variables dietarias (n = 63).....	37
11	Genotipo Pro12Ala de <i>PPARG</i> y su asociación con el porcentaje de grasa corporal de acuerdo al consumo de grasas saturadas y <i>trans</i>	37

RESUMEN

Se ha buscado la asociación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* con obesidad en distintas poblaciones, obteniendo resultados controversiales. Algunos estudios sugieren que esta asociación depende de la dieta, específicamente de los ácidos grasos. La población de Sonora se caracteriza por un consumo elevado de grasas saturadas y *trans*, y una prevalencia alta de obesidad. Por ello, nuestro objetivo fue determinar la frecuencia del polimorfismo Pro12Ala de *PPARG* en adultos de Sonora y su asociación con obesidad, así como la influencia del consumo de grasas saturadas y *trans* en esta asociación.

En este estudio de corte transversal participaron adultos de ambos sexos, de 18 a 50 años. Se realizó la evaluación antropométrica (peso, talla, circunferencias de cintura y cadera), y de composición corporal (bioimpedancia eléctrica), a los participantes (n = 69). Se determinó la presencia del polimorfismo Pro12Ala, a partir de ADN genómico obtenido de sangre venosa periférica, por qPCR. Para evaluar el consumo de grasas, se aplicó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos. Se determinó la asociación de Pro12Ala con obesidad por regresión logística univariada y multivariada.

La variante heterocigota Pro12Ala de *PPARG* estuvo presente en once participantes (15.94 %). Las frecuencias alélicas fueron 0.92 para el alelo silvestre Pro, y 0.08 para el mutante Ala. Se encontró asociación del polimorfismo Pro12Ala con el porcentaje de grasa corporal (RM ajustada = 1.08; IC 95 % 1.00-1.17; $p = 0.048$) y con obesidad central (RM ajustada = 7.38; IC 95 % 1.19-45.77; $p = 0.032$). Se observó un posible efecto modificador del consumo de grasas saturadas y *trans* en estas asociaciones. Además, la dieta hipercalórica alta en grasas saturadas y *trans* de los adultos de Sonora es aparentemente más perjudicial en portadores del alelo Ala.

Se concluye que la asociación de la variante Pro12Ala del gen *PPARG* con el porcentaje de grasa corporal y con la presencia de obesidad central en adultos de Sonora, y el posible efecto modificador del consumo de grasas saturadas y *trans* en estas asociaciones, aportan evidencia a una posible interacción gen-nutriente-salud.

Palabras clave: Polimorfismo Pro12Ala; Gen *PPARG*; Obesidad; Ácidos Grasos Dietarios; Interacción Gen-Nutriente-Salud.

ABSTRACT

The association between the Pro12Ala polymorphism of the *PPARG* gene and obesity in diverse populations has produced conflicting results. Some studies suggest that this association is dependent upon diet, specifically dietary fatty acids. Sonora's population is characterized for having a diet rich in saturated and *trans* fats, and a high prevalence of obesity. Our aim was to determine the frequency of the Pro12Ala polymorphism of the *PPARG* gene in adults living in Sonora and its association with obesity, as well as the influence of saturated and *trans* fat consumption on the association.

For this cross-sectional study, we recruited men and women 18 to 50 y old ($n = 69$). Anthropometric measurements (weight, height, waist and hip circumferences) and body composition (bioelectrical impedance) were assessed. The presence of the Pro12Ala polymorphism of *PPARG* was determined from genomic DNA obtained from blood samples, using real-time PCR. To evaluate the consumption of dietary fats, a semiquantitative food frequency questionnaire was applied. The association of the Pro12Ala variant with obesity was established by univariate and multivariate logistic regression.

The heterozygous variant Pro12Ala of *PPARG* was identified in eleven participants (15.94 %). The allele frequencies were 0.92 for the wild Pro allele, and 0.08 for the mutant Ala allele. We found an association of the Pro12Ala polymorphism with body fat percentage (Adjusted OR = 1.08; 95 % CI 1.00-1.17; $p = 0.048$) and with central obesity (Adjusted OR = 7.38; 95 % CI 1.19-45.77; $p = 0.032$). A possible modifier effect, regarding saturated and *trans* fat consumption, was observed on the associations. Additionally, the hypercaloric diet rich in saturated and *trans* fats of adults living in Sonora is apparently more deleterious in Ala allele carriers.

We conclude that the association of the Pro12Ala variant of the *PPARG* gene with body fat percentage and with the presence of central obesity in adults living in Sonora, and a possible modifier effect regarding saturated and *trans* fat consumption on the associations, provide evidence to a possible gene-nutrient-health interaction.

Keywords: Pro12Ala Polymorphism; *PPARG* Gene; Obesity; Dietary Fatty Acids; Gene-Nutrient-Health Interaction.

I. INTRODUCCIÓN

La obesidad es una patología compleja, multifactorial, en la cual la predisposición genética juega un papel importante. Aparece ser una enfermedad de etiología poligénica, afectada por factores ambientales, entre los cuales el más importante podría ser la dieta (Flier y Maratos-Flier, 2012). Constituye un problema de salud pública a nivel mundial, por lo que es de interés identificar los factores genéticos que se asocian a ella. En el 2008, se estimó que la prevalencia mundial de obesidad en adultos era de más de medio billón de personas (WHO, 2014). En México, 7 de cada 10 adultos tienen sobrepeso u obesidad, y la prevalencia total nacional para obesidad abdominal es de 73.9 %. En Sonora, 30.7 % de los hombres y 41.6 % de las mujeres tienen obesidad definida por un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 (ENSANUT, 2012).

El gen *PPARG* ha sido estudiado para dilucidar la fisiopatología de la obesidad. Este gen codifica para el receptor hormonal nuclear PPAR gama 2, el cual tiene actividad como factor de transcripción activado por ligando, y se encuentra involucrado en la adipogénesis y homeostasis de glucosa (Auwerx, 1999; Hara et al., 2000; Ren et al., 2002). Entre los ligandos que activan a PPAR gama 2 están los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta, razón por la cual se cree que su consumo está directamente relacionado con el fenotipo metabólico (Medina-Gómez et al., 2007).

La variante más común del gen *PPARG* es el polimorfismo de un solo nucleótido Pro12Ala. Este polimorfismo le confiere una disminución de la función al receptor PPAR gama 2. Se ha buscado la asociación de Pro12Ala

con resistencia a la insulina, obesidad, y diabetes tipo 2, obteniendo resultados controversiales. El IMC en portadores del alelo Ala depende del tipo de ácido graso que se consume en mayor cantidad, por lo que se sugiere una interacción gen-nutriente-salud (Luan et al., 2001; Garaulet et al., 2011). Esto podría explicar la relación inconsistente de Pro12Ala con obesidad en distintas poblaciones.

En Sonora, la frecuencia alélica del polimorfismo Pro12Ala se conoce únicamente para un grupo de yaquis. La población de este estado se caracteriza por un consumo alto de ácidos grasos saturados y *trans*, y bajo de poliinsaturados, así como por una prevalencia alta de obesidad y sus patologías asociadas. Por ello, el objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia de la variante Pro12Ala del gen *PPARG* en adultos residentes de Sonora, y su asociación con obesidad, así como la influencia del consumo de ácidos grasos saturados y *trans* en esta asociación.

II. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

II.1 Receptores Activados por Proliferadores de Peroxisomas (PPARs)

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, PPARs por sus siglas en inglés, forman uno de los grupos de la superfamilia de receptores hormonales nucleares. Otros grupos de esta superfamilia están formados por los receptores de las vitaminas liposolubles A y D, receptores de hormonas tiroideas y de esteroides (Issemann y Green, 1990; Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999). Todos ellos funcionan como factores de transcripción activados por ligando, que regulan la expresión de genes involucrados en distintos procesos del metabolismo humano. Los PPARs están implicados en la transcripción de genes que regulan la diferenciación celular y la tumorigénesis, así como el metabolismo de glucosa y lípidos (Desvergne y Wahli, 1999; Boitier et al., 2003). Por esto último, se les conoce también como sensores celulares citoplasmáticos de estos nutrimentos, y reguladores maestros del balance energético.

Todos los receptores hormonales nucleares están compuestos por tres dominios principales. Tienen un dominio de unión a su ligando en el extremo carboxilo terminal, uno de unión al ADN con dos dedos de zinc, y uno de activación independiente del ligando en el extremo amino terminal. Al ser activados por sus respectivos ligandos, sufren un cambio conformacional y viajan del citoplasma al núcleo celular (Sheu et al., 2005). Una vez en el núcleo celular, los dedos de zinc se unen al ADN mediante su elemento de respuesta para PPARs (PPRE, *Peroxisome Proliferator Response Element*). PPRE es una secuencia de nucleótidos conservada en la región promotora o potenciadora de los genes diana de estos factores de transcripción (Tugwood et al., 1992). Para

que los PPARs se unan al PPRE, necesitan formar un heterodímero con el receptor X retinoide (RXR), como se ilustra en la Figura 1. Éste puede encontrarse formando heterodímeros con otros receptores hormonales nucleares, incluidos otros PPARs (Issemann et al., 1993).

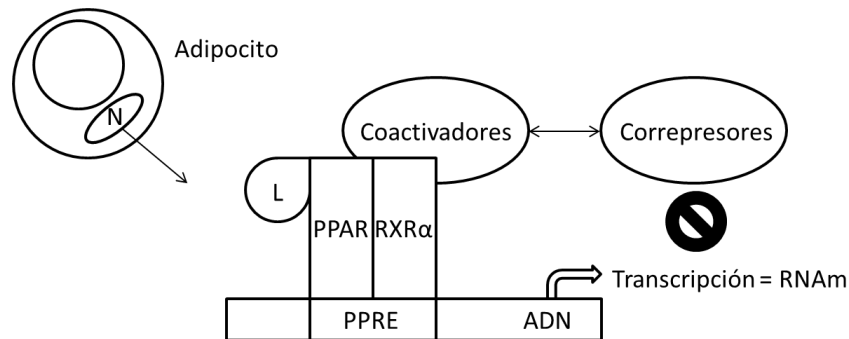


Figura 1: Activación de la transcripción por PPARs en el núcleo del adipocito.

Un heterodímero PPAR:RXR que no ha sido activado por un ligando se encuentra unido a proteínas correpresoras, por lo que no tiene la capacidad para inducir la transcripción. Cuando un ligando activa al heterodímero, las proteínas correpresoras se disocian del complejo y se da el reclutamiento de proteínas coactivadoras. Las proteínas correpresoras y coactivadoras son específicas de cada célula y tejido. Su disociación y reclutamiento depende del cambio conformacional que haya sufrido el factor de transcripción, en este caso PPAR, tras haber sido activado por un ligando específico (Higgins y DePaoli, 2010). Una vez reclutadas las proteínas coactivadoras, se activa el promotor y empieza la transcripción. Es así como inicia el proceso de expresión genética de las proteínas implicadas en los caminos metabólicos en los que participan los PPARs.

II.1.1 Subtipos

Los tres subtipos conocidos de PPARs son alfa, beta y gama; cada uno es codificado por su propio gen, el cual lleva el mismo nombre. Los PPARs se encuentran en las células de prácticamente todos los tejidos del cuerpo

humano, sin embargo cada subtipo se expresa mayormente en ciertos tejidos. Por esta razón, cada uno participa en mayor medida en un camino metabólico específico al ser activado por su ligando e iniciar la transcripción genética.

El receptor PPAR alfa se expresa en mayor cantidad en tejidos energéticamente demandantes como el cardíaco, hepático y músculo esquelético. Participa en la transcripción de genes que codifican para proteínas involucradas en el catabolismo de lípidos y beta oxidación de grasas, mayormente. Su activación por ligandos está relacionada con un mayor uso de los ácidos grasos como sustrato energético, y por tanto una disminución de la acumulación de lípidos en plasma y tejidos (Chan et al., 2013).

PPAR beta se encuentra en todos los tejidos del organismo humano, con una ligera predominancia en el tracto digestivo, específicamente en colon. Este subtipo también se conoce como PPAR delta, y participa en la diferenciación celular y tumorigénesis. Se encuentra involucrado en la correcta implantación del embrión, y en el desarrollo de cáncer de mama, próstata y de intestino grueso (Zuo et al., 2014). PPAR beta/delta es el menos comprendido de los PPARs, quizá por ser ubicuo. A diferencia de éste, PPAR gama ha sido muy explorado en los últimos años, y se describe ampliamente en su propio apartado.

II.1.2 Ligandos

El dominio de unión al ligando de los PPARs tiene más sitios de unión que el de otros receptores hormonales nucleares, lo que les permite unirse a una gran diversidad de compuestos exógenos o endógenos para su activación (Sheu et al., 2005). Los de origen exógeno se pueden clasificar en naturales y sintéticos, los endógenos son producto del metabolismo de lípidos. Los ligandos exógenos sintéticos son compuestos fabricados por la industria farmacéutica para el control de enfermedades metabólicas. Tanto los ligandos exógenos naturales

como los endógenos están relacionados con la dieta. Los ácidos grasos dietarios, directamente asociados a los niveles de ácidos grasos libres en plasma (AlSaleh et al., 2011), son los ligandos más ampliamente estudiados de estos receptores hormonales nucleares.

Ligandos exógenos. Los ácidos grasos insaturados provenientes de la dieta, especialmente los poliinsaturados (PUFAs), se unen y activan a los PPARs (Krey et al., 1997). El ácido linoleico (omega 6) y el ácido alfa linolénico (omega 3), son ácidos grasos esenciales poliinsaturados que al activar a los PPARs participan en la homeostasis de glucosa y lípidos. Esto sucede porque se induce la transcripción de un patrón genético para la síntesis de proteínas que se asocian a una mayor sensibilidad a la insulina y beta oxidación de grasas (Kliwer et al., 1997; Xu et al., 1999), como se muestra en la Figura 2. Es por ello que dichos ácidos grasos, especialmente el ácido alfa linolénico, son usados para la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

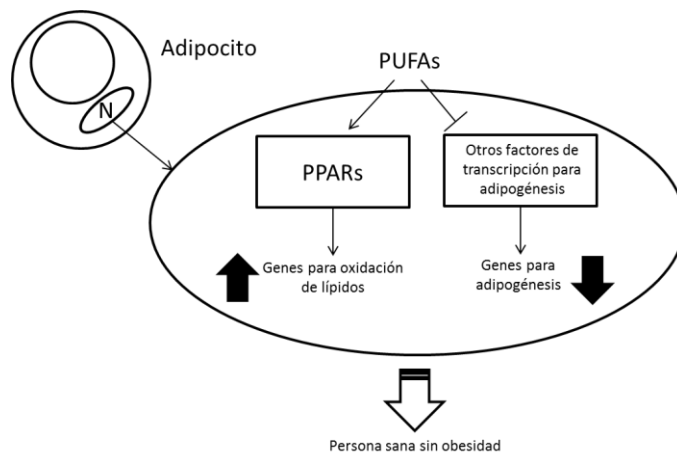


Figura 2: Regulación de la transcripción por ácidos grasos poliinsaturados (Modificada de Clarke, 2001).

La industria farmacéutica ha creado agonistas específicos para algunos subtipos de PPARs. Estos ligandos sintéticos han sido ampliamente utilizados en la práctica clínica para el control de enfermedades metabólicas como dislipidemias y diabetes tipo 2. Los medicamentos de elección para el tratamiento de dislipidemias dependientes de triglicéridos son agonistas de

PPAR alfa conocidos como fibratos. Por otro lado, las tiazolidinedionas son agonistas específicos de PPAR gama. Se les conoce comúnmente como glitazonas, y constituyen un grupo de hipoglucemiantes orales utilizados como primera línea de tratamiento para diabetes tipo 2 (Schoonjans y Auwerx, 2000).

El patrón de expresión genética inducido por la activación de los PPARs depende del ligando, el tejido y la célula en cuestión. Por ello, no se ha logrado encontrar fármacos que induzcan únicamente la expresión de genes asociados a sensibilidad a la insulina, sin provocar efectos adversos como ganancia de peso a expensas de masa grasa. Los ácidos grasos poliinsaturados podrían ejercer sus efectos benéficos al inducir un patrón de expresión genética favorable. Esto es, mayor expresión de proteínas que participan en la oxidación de lípidos y sensibilidad a la insulina, y menor de las que participan en la adipogénesis.

Ligandos endógenos. Los PPARs se consideran sensores celulares de lípidos porque su mayor actividad es a través de ligandos endógenos, como los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y eicosanoides derivados del metabolismo lipídico. Tanto el ácido araquidónico, producto del ácido linoleico, como los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) derivados del alfa linolénico, son potentes agonistas de los PPARs. Las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa actúan sobre estos últimos ácidos para formar eicosanoides; el leucotrieno B₄ es ligando y activador de PPAR alfa, y la prostaglandina PGJ₂ de PPAR gama (Krey et al., 1997).

Los ácidos grasos dietarios compiten por la actividad de las enzimas delta-5-desaturasa y delta-6-desaturasa, necesarias para la biosíntesis de ácidos grasos de cadena larga a partir de grasas esenciales poliinsaturadas. Los ácidos grasos saturados de la dieta disminuyen el metabolismo de los ácidos grasos esenciales, al competir por estas enzimas. Los ácidos grasos *trans* provocan una mayor disminución que los saturados, aún en presencia de

cantidades adecuadas de grasas esenciales (Mahfouz et al., 1984; Larqué et al., 2003). Esto se traduce en una menor síntesis de ligandos endógenos para los PPARs ante un alto consumo de grasas saturadas y *trans*.

II.2 Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas Gama (PPAR gama)

PPAR gama ha recibido mucha atención, ya que su mayor expresión es en el tejido adiposo blanco y pardo. Tiene una alta expresión en células y tejidos del sistema inmunológico, específicamente en macrófagos, por lo que se asocia a la respuesta inflamatoria (Daynes y Jones, 2002; Straus y Glass 2007). Participa en la transcripción de genes involucrados en la adipogénesis, almacenamiento de lípidos, y homeostasis de glucosa (Rosen et al., 1999; Ren et al., 2002). Se encuentra involucrado en la supresión de la osteoblastogénesis, y se le atribuye cierta participación en el recambio óseo (Kawai et al., 2010). Este receptor podría jugar un papel clave en la fisiopatología de la obesidad y las enfermedades asociadas a ella, desde el síndrome metabólico hasta diferentes tipos de cáncer.

II.2.1 Factor de Transcripción

PPAR gama es un factor de transcripción indispensable para la diferenciación de adipocitos a partir de sus células precursoras, las células mesenquimáticas y los fibroblastos (Rosen et al., 1999; Barak et al., 1999). La activación de la transcripción de los genes que participan en la adipogénesis trae como resultado la formación de adipocitos pequeños que almacenan ácidos grasos a la vez que secretan leptina y adiponectina. Sin embargo, cuando la concentración de ácidos grasos libres en plasma es muy alta a causa de un consumo excesivo de grasas dietarias, PPAR gama induce una mayor acumulación de lípidos en estos adipocitos. Los adipocitos hipertrofiados secretan factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), resistina, e incluso ácidos

grasos al torrente sanguíneo, induciendo resistencia a la insulina y un estado de inflamación crónica (Kubota et al., 1999).

Se ha indagado en el mecanismo de acción de las tiazolidinedionas con el propósito de comprender la actividad transcripcional de PPAR gama. Al examinar el efecto de la pioglitazona contra placebo en pacientes diabéticos, se encontró que los ácidos grasos libres en ayuno y el TNF-alfa disminuyeron, a la vez que aumentó la adiponectina en plasma. A pesar de que incrementó la masa grasa, la concentración plasmática de leptina no cambió significativamente (Miyazaki et al., 2004). La activación farmacológica de PPAR gama se asocia a un tejido adiposo que secreta menos ácidos grasos y más adiponectina a circulación, provocando mayor sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa (Maeda et al., 2001; Yang et al., 2003). Los ácidos grasos poliinsaturados, y otros compuestos bioactivos de la dieta, podrían activar a este factor de transcripción sin aumentar la expresión de genes asociados a adipogénesis. Su estudio llevará a identificar nuevas terapias dietéticas para la prevención y manejo de trastornos metabólicos.

Los ácidos grasos saturados y *trans* provenientes de la dieta alteran la expresión de genes asociados a sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, en parte vía PPAR gama. En el tejido adiposo de ratas alimentadas con ácidos grasos saturados y *trans*, se encontró un nivel alto de ARN mensajero de resistina. El consumo de grasas saturadas se asoció a niveles bajos de ARN mensajero de adiponectina y proteína transportadora de glucosa tipo 4 (GLUT 4), y altos de lipoproteína lipasa (LPL). Por otro lado, la ingestión de grasas *trans* disminuyó el ARN mensajero de PPAR gama y LPL. El efecto de los ácidos grasos *trans* para PPAR gama y resistina no cambió al aumentar el contenido de ácido linoleico en la dieta (Saravanan et al., 2005). El consumo alto de este tipo de grasas es un factor de riesgo conocido para trastornos metabólicos; habrá que dilucidar su mecanismo de acción en la fisiopatología de estas enfermedades a través de PPAR gama.

II.2.2 Gen *PPARG*

El gen que codifica para PPAR gama es *PPARG*, y se encuentra en la posición 25 del brazo corto del cromosoma 3 (3p25). Durante el proceso de expresión genética de este subtipo de PPAR, se da una modificación post-transcripcional conocida como corte y empalme alternativo. Dicha modificación resulta en tres isoformas del receptor: PPAR gama 1, 2 y 3. PPAR gama 1 y 3 son receptores idénticos; se distinguen porque la isoforma tres se transcribe a partir de un promotor distinto en el mismo gen. PPAR gama 2 tiene treinta aminoácidos más en su extremo amino terminal. PPAR gama 1 se expresa en muchos tejidos; PPAR gama 3 se encuentra en tejido adiposo y colon. PPAR gama 2 es la isoforma específica de los adipocitos, y se considera marcador de la diferenciación adipogénica (Greene et al., 1995; Beamer et al., 1997; Fajas et al., 1998).

II.3 Polimorfismo Pro12Ala de *PPARG*

Se han identificado algunos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen *PPARG* (Figura 3). El más común en diferentes poblaciones alrededor del mundo es la mutación *missense* o “en sentido equivocado”, que produce el cambio de citosina a guanina (CCA a GCA) en el codón 12 del exón B. El exón B codifica los treinta aminoácidos en el extremo amino terminal del receptor que definen la isoforma PPAR gama 2 específica para adipocitos. Dicha mutación provoca la sustitución del aminoácido prolina por alanina, resultando en la variante genética Pro12Ala para heterocigotos y Ala12Ala para homocigotos. El cambio de un aminoácido por otro modifica significativamente la estructura de la proteína sintetizada, alterando su función como receptor y factor de transcripción (Yen et al., 1997).

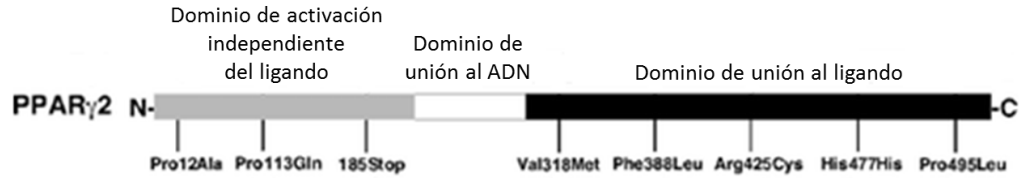


Figura 3: Polimorfismos en el receptor PPAR gama 2 (Modificada de Knouff y Auex, 2004).

El alelo Ala tiene una frecuencia alta en caucásicos y baja en asiáticos. Al ser identificado, se reportó una frecuencia de 0.12 en americanos caucásicos, 0.10 en mexico-americanos, y 0.01 en chinos (Yen et al., 1997). Desde entonces, se ha buscado su prevalencia en habitantes de diversos países y etnias. En poblaciones europeas se le ha encontrado con la misma frecuencia que en el resto de las poblaciones caucásicas. En México, la frecuencia alélica reportada para mestizos mexicanos es de 0.10. Entre los grupos amerindios mexicanos, los triquis tienen la mayor frecuencia alélica con 0.20, seguidos por los yaquis con 0.17, y los mayas y mazahuas con 0.16 (Canizales-Quinteros et al., 2007). Tomando en cuenta las ecuaciones de genética poblacional, hasta el 25 % de una población caucásica podría ser portadora de dicho alelo (Stumvoll y Häring, 2002). Ésta aseveración es probable en ciertas poblaciones caucásicas mestizas, como la mexicana.

II.3.1 Afinidad por el Elemento de Respuesta a PPAR (PPRE)

El receptor PPAR gama 2, codificado a partir del gen *PPARG* con el polimorfismo Pro12Ala, tiene una afinidad más baja por PPRE, y por tanto una menor habilidad para activar la transcripción (Deeb et al., 1998). Al usar una tiazolidinediona para estimular a PPAR gama 2 con este polimorfismo, hubo menor actividad transcripcional e inducción de la adipogénesis *in vitro* que al estimular al receptor sin la mutación (Masugi et al., 2000).

La actividad adecuada de PPAR gama 2 es necesaria para mantener la expresión de genes asociados a un adipocito maduro, eficiente, que almacene

lípidos, secrete adiponectina, y exprese la proteína transportadora de glucosa tipo 4 (GLUT4). Mutaciones en el gen *PPARG* resultan en una disminución de hasta un 50 % de la cantidad de RNA mensajero de diversas proteínas involucradas en la internalización de lípidos, almacenamiento de triglicéridos, y sensibilidad a la insulina (Tamori et al., 2002). PPAR gama 2 con la mutación Pro12Ala podría tener mucha menor capacidad para activar a sus genes diana, con respecto a un factor de transcripción sin alguna mutación.

II.3.2 Posibilidad de Incrementar el Riesgo Genético para Obesidad

La obesidad es una condición de exceso de tejido adiposo, el cual se compone de adipocitos, preadipocitos, y macrófagos. El adipocito sobrecargado de ácidos grasos secreta factores proinflamatorios y agentes protrombóticos hasta llegar a un estado de hipoxia y apoptosis, lo que provoca la activación de los macrófagos vecinos. Estos secretan factor de necrosis tumoral alfa y citocinas proinflamatorias, lo que resulta en el reclutamiento de una mayor cantidad de ellos. Es así como este tejido se convierte en un sitio de inflamación sostenida, tornándose resistente a la insulina (Flier y Maratos-Flier, 2012).

PPAR gama 2 regula la expresión genética de factores proinflamatorios y antiinflamatorios en el adipocito (Tamori et al., 2002). Un defecto en su función provocaría una relación desproporcionada de estos factores, lo que podría contribuir al desarrollo de adipocitos disfuncionales. Éstos, conservarían su capacidad de almacenar lípidos para proteger órganos como corazón e hígado, pero secretarían menos adipocinas antiinflamatorias como adiponectina. Ante un alto consumo calórico, se generaría adipogénesis y menor sensibilidad a la insulina, creando un círculo vicioso de inflamación de bajo grado. Todo ello aunado a un alto consumo de ácidos grasos saturados y *trans*, con la consiguiente disminución de ligandos naturales para PPAR gama 2, resultaría perjudicial para portadores del polimorfismo Pro12Ala.

II.4 Alelo Ala y Obesidad en Distintas Poblaciones

La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial, por lo que es de interés identificar los factores genéticos que contribuyen a esta patología (Flier y Maratos-Flier, 2012; WHO, 2014). Su asociación con el polimorfismo Pro12Ala no se ha podido determinar de forma concluyente. En algunas poblaciones los genotipos Pro12Ala y Ala12Ala se asocian con un IMC mayor que el de los portadores del genotipo silvestre Pro12Pro, mientras que en otras sucede lo contrario. Por otro lado, hay quienes no encuentran asociación alguna. Esto nos lleva a pensar que dicho polimorfismo está involucrado en la predisposición genética para obesidad, sin embargo se ve afectado por factores ambientales, entre los cuales la dieta podría ser el más importante.

II.4.1 Poblaciones con Consumo Alto de Grasas Insaturadas

El consumo alto de ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados aparenta ser un factor de protección para obesidad en portadores del polimorfismo Pro12Ala. En un grupo de adultos finlandeses, los portadores del alelo Ala tuvieron un IMC más bajo, y presentaron mayor sensibilidad a la insulina que los del genotipo Pro12Pro (Deeb et al., 1998). La dieta tradicional finlandesa incluye un consumo alto de pescados de agua fría ricos en ácidos grasos poliinsaturados. En españoles con sobrepeso y obesidad, portar el alelo Ala se asoció a niveles más bajos de insulina plasmática en ayuno. Estos españoles consumían una dieta alta en proteína y grasa, sin embargo la mayor parte de las grasas ingeridas eran monoinsaturadas (Garaulet et al., 2011).

Se han reportado interacciones gen-nutriente para el polimorfismo Pro12Ala. En una población inglesa caucásica, se observó que ante una relación alta de ácidos grasos poliinsaturados con respecto a saturados en la dieta, el IMC era menor en portadores de este polimorfismo. Cuando esta relación disminuía, el IMC aumentaba (Luan et al., 2001). En españoles con obesidad, los portadores

del alelo Ala tuvieron un porcentaje de grasa corporal y un IMC menor que aquellos sin la variante genética. Esto sólo fue significativo cuando el consumo de grasas monoinsaturadas fue mayor o igual al 56% del total de grasas ingeridas (Garaulet et al., 2011). Dichas interacciones entre el polimorfismo Pro12Ala y el consumo de ácidos grasos dificultan establecer su asociación con el IMC, y por tanto con obesidad.

II.4.2 Poblaciones con Consumo Alto de Grasas Saturadas

Por otro lado, portar el polimorfismo Pro12Ala se ha considerado un factor de riesgo para obesidad; esto sucede en poblaciones caracterizadas por un consumo elevado de grasas saturadas. En un grupo de mexico-americanos residentes del estado de Texas, portar el alelo Ala se asoció fuertemente a un mayor IMC, circunferencia de cintura, y niveles de leptina en plasma (Cole et al., 2000). En mestizos mexicanos y en población yaqui, los portadores del polimorfismo tuvieron un IMC más alto que quienes no lo portaban (Canizales-Quinteros et al., 2007). En adultos de Qatar, población caracterizada por una rápida urbanización con el consiguiente incremento de la prevalencia de obesidad, Pro12Ala fue un factor de riesgo independiente para hipertensión. No se encontró asociación entre el polimorfismo y obesidad, sugiriendo que ésta es modulada por múltiples factores, incluyendo la dieta (Bener et al., 2013).

El polimorfismo Pro12Ala es la primera variante genética identificada que afecta de manera importante el riesgo de padecer diabetes tipo 2, enfermedad fuertemente asociada a obesidad en población mexicana (Stumvoll y Häring, 2002; Rull et al., 2005). En adultos uruguayos portadores del alelo Ala, se observó una asociación entre diabetes tipo 2 y el consumo alto de ácidos grasos saturados y *trans* (Pisabarro et al., 2004). Esto sugiere que podría haber una interacción entre las grasas dietarias del tipo *trans* y el polimorfismo Pro12Ala. Se sabe que las grasas saturadas y *trans* son un factor de riesgo

para obesidad y diabetes tipo 2; habrá que comprobar que su consumo tiene un mayor impacto en la salud de las personas portadoras de este polimorfismo.

En Sonora, la frecuencia alélica del polimorfismo Pro12Ala se conoce únicamente para un grupo de yaquis, a pesar de haber una prevalencia alta de obesidad. El 30.7% de los hombres y el 41.6% de las mujeres adultas de Sonora tienen un IMC mayor o igual a 30 (ENSANUT, 2012). Esta población se caracteriza por un consumo alto de grasas saturadas y *trans*, y bajo de poliinsaturadas (Amaya, 2011; Guillot, 2012; Román, 2014). El consumo de ácidos grasos *trans* es hasta 5 veces mayor al recomendado, y el de omega 3 es casi inexistente (Ballesteros et al., 2005; Valenzuela, 2010). Actualmente, la Organización Mundial de la Salud busca que los alimentos estén libres de ácidos grasos *trans* de origen industrial, ya que hay evidencia científica de que éstos son más perjudiciales a la salud que los saturados (Uauy et al., 2009; Kiage et al., 2014).

Por lo anterior, la población de Sonora es un buen modelo para estudiar la asociación entre el polimorfismo Pro12Ala y la obesidad, así como la influencia del consumo de ácidos grasos saturados y *trans* en esta asociación.

III. HIPÓTESIS

La variante Pro12Ala del gen *PPARG* en adultos residentes de Sonora, está asociada con la presencia de obesidad, y esta asociación depende del consumo de ácidos grasos saturados y *trans*.

IV. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de la variante Pro12Ala del gen *PPARG* en adultos residentes de Sonora, y su asociación con obesidad, así como la influencia del consumo de ácidos grasos saturados y *trans* en esta asociación.

IV.1 Objetivos Específicos

1. Determinar la presencia del polimorfismo Pro12Ala en un grupo de adultos residentes de Sonora, y calcular la frecuencia alélica.
2. Evaluar el consumo de ácidos grasos saturados y *trans* en esta población, mediante la aplicación de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos.
3. Evaluar la asociación entre el polimorfismo y la presencia de obesidad, analizando el papel de la ingestión de ácidos grasos en esta asociación.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

V.1 Diseño y Marco Muestral

Se diseñó un estudio de corte transversal, abierto a la población general. El tamaño de muestra se calculó a partir de la fórmula para dos proporciones, con base en la literatura reportada para el polimorfismo Pro12Ala de *PPARG*, con un poder estadístico de 80 %, a un nivel de confianza del 95 % (n = 156).

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2} \quad (1)$$

Participaron hombres y mujeres, de dieciocho a cincuenta años de edad. La Secretaría de Salud de Sonora, a través de la Jurisdicción Sanitaria I, brindó apoyo con los participantes. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: haber residido en Sonora durante al menos cinco años, encontrarse en su peso normal (IMC < 25 kg/m²), o tener obesidad (IMC ≥ a 30 kg/m²). Se excluyeron de este estudio a las personas diagnosticadas con diabetes mellitus tipo 1 y 2, hipertensión, o enfermedades tiroideas, así como a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. No se incluyeron en este protocolo a voluntarios bajo tratamiento farmacológico o dietario para sobrepeso u obesidad. Se excluyeron también a las personas con procedimientos de cirugía bariátrica.

Se aplicó un cuestionario médico breve para obtener información general de salud de los participantes. Se obtuvo una muestra sanguínea, y se realizó bioimpedancia eléctrica, así como una evaluación antropométrica, dietaria, y de actividad física. Los participantes se clasificaron de acuerdo al índice de masa

corporal, obteniendo así un grupo de personas con obesidad y otro con peso normal. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A. C., y las personas que decidieron participar tuvieron el derecho y la obligación de firmar un documento de consentimiento informado, antes de su participación.

V.2 Identificación del Polimorfismo Pro12Ala

La identificación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* se realizó en ADN genómico, obtenido a partir de una muestra de 5 ml de sangre venosa periférica. Los participantes se encontraban en ayuno de al menos ocho horas. Las muestras se obtuvieron por venopunción convencional de la vena antecubital, y se colectaron en tubos *Vacutainer*[®] con EDTA K2 como anticoagulante. La purificación del ADN genómico leucocitario se llevó a cabo con el kit comercial *QIAmp DNA Mini Kit QIAGEN*[®] (No. de catálogo 51304, lote 124109031), siguiendo las instrucciones del fabricante. Se determinó la concentración y pureza de las muestras utilizando el espectrofotómetro *NanoDrop*[™] 1000 (Thermo Fisher Scientific, USA), y se almacenaron a -20° C.

Se amplificó el ADN para realizar un análisis de mutaciones por PCR en tiempo real (qPCR), haciendo uso de un kit comercial específico para el polimorfismo, según las especificaciones del fabricante. El kit *TaqMan*[®] *SNP Genotyping Assay* para rs1801282 (Pro12Ala de *PPARG*) fue adquirido de *Applied Biosystems*[®]. Se utilizó un volumen de 12.5 µl de Master Mix, 1.25 µl de Stock SNP 20X, y 10.25 µl de agua libre de DNAsas. A esta mezcla se le añadió 1 µl de ADN (15 ng de ADN total), para obtener un volumen final de reacción de 25 µl. El programa de termociclado fue de 40 ciclos de 10 min a 95°C, 15 s a 92°C, y 1 min a 60°C. El equipo utilizado fue el termociclador para PCR en tiempo real *StepOne*[™] *Real-Time PCR System* (No. de serie 271003848; Applied Biosystems; Foster City CA, USA).

Los ensayos de genotipificación por discriminación alélica se llevaron a cabo por medio de la presencia de dos sondas en cada reacción de amplificación, para el sitio específico del polimorfismo Pro12Ala. La sonda complementaria a “Pro” (alelo C) fue marcada con el fluorocromo VIC, y la complementaria a “Ala” (alelo G) con el fluorocromo FAM. Los ensayos se analizaron con el programa computacional *StepOne* versión 2.3, 2012 (Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, USA).

V.3 Estimación de la Composición Corporal

Se estimó la composición corporal de los voluntarios en ayuno, utilizando un equipo portátil de bioimpedancia eléctrica tetrapolar (*ImpediMed IMP5TM*). Para estimar los porcentajes de masa libre de grasa y grasa, a partir de los valores de resistencia y reactancia obtenidos, se utilizó la ecuación para población mexicana diseñada por Macías y colaboradores (2007).

V.4 Evaluación Antropométrica

Se realizó la evaluación antropométrica a todos los participantes, en ayuno de ocho horas. Dicha evaluación consistió en la medición de peso, talla, circunferencias de cintura y cadera. Con estas mediciones se calcularon los índices de masa corporal (IMC) y cintura-cadera (ICC). Las mediciones se realizaron por personal entrenado para este propósito.

V.4.1 Peso

Para medir el peso corporal, se utilizó una balanza electrónica digital con una capacidad de 0 a 150 ± 0.05 kg (AND FU-150 KA1. A&D Co. LTD Japan). La medición fue tomada con la persona bien posicionada sobre la balanza, descalza, con prendas ligeras o, de ser posible, la menor cantidad de ropa necesaria (Jelliffe y Jelliffe, 1989).

V.4.2 Talla

Se obtuvo la talla de cada participante haciendo uso de un estadiómetro portátil *SECA®* (rango 0.7-2.05 metros). Para obtener una medición precisa, la persona se posicionó erguida, relajada, con los brazos a los lados del cuerpo y la cabeza en el plano de Frankfurt. Se pidió no portar accesorios en la cabeza, objetos distractores en los bolsillos, ni calzado, así como mantener los talones unidos. Talones, glúteos, y cabeza estuvieron alineados tocando la superficie vertical del estadiómetro. Para llevar a cabo la lectura, se le pidió a la persona que realizara una respiración profunda. El dato se obtuvo al término de la exhalación (Jellife y Jellife, 1989).

V.4.3 Índice de Masa Corporal (IMC)

Se calculó el IMC (peso en kg / talla en m²) a partir de los datos obtenidos para peso y talla. Con este cálculo, se clasificó a los participantes de acuerdo a su estado nutricional, haciendo uso de los puntos de corte establecidos por la Organización Mundial de la Salud. Se consideró con obesidad a cualquier participante con un IMC mayor o igual a 30 kg/m² (WHO, 2008).

V.4.4 Circunferencias de Cintura y Cadera

Se midió la circunferencia de cintura y de cadera a cada participante, usando una cinta antropométrica flexible de Gulick (150 cm). La persona se encontraba de pie, con los brazos cruzados hacia el pecho. La medición de circunferencia de cintura se realizó tomando como punto de referencia la cicatriz umbilical. La circunferencia de cadera se midió a nivel de la parte más ancha de los glúteos (WHO, 2008).

V.4.5 Índice Cintura-Cadera (ICC)

A partir de las circunferencias de cintura y cadera, se calculó el índice cintura-cadera (cintura en cm / cadera en cm). El diagnóstico de obesidad central se hizo en mujeres con un ICC mayor o igual a 0.8, y en hombres cuando este parámetro fue mayor o igual a 1.0 (WHO, 2008).

V.5 Evaluación Dietaria

Se estimó el consumo energético y la ingestión habitual de ácidos grasos, en el último año de cada voluntario, a través de la aplicación de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos. Este cuestionario fue elaborado por Quizán y modificado para grasas por Guillot (2012). Para obtener mayor precisión en el registro de tamaños y cantidades, se utilizó una carpeta de modelos de alimentos de cartón.

Los datos obtenidos se codificaron y analizaron individualmente, usando el programa computacional *ESHA Food Processor II* versión 10.3, 2008. Este programa utiliza tablas de composición de alimentos para la población de Estados Unidos de Norteamérica, por lo que se incluyeron alimentos regionales. Para ello, se utilizaron las tablas de composición de alimentos para la población sonoreense, elaboradas en el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (Grijalva et al., 1995). Así mismo, se utilizaron los datos de contenido de ácidos grasos *trans* de cuarenta alimentos en la dieta sonoreense, generados en el laboratorio de lípidos de este mismo centro de investigación (Martínez, 2010). Con esta información, se estimó el porcentaje de consumo que representa cada tipo de ácido graso del total de grasas consumidas en la dieta, así como el consumo de grasas en gramos por día.

V.6 Determinación del Nivel de Actividad Física

Se determinó el nivel de actividad física (NAF) de cada participante empleando un método de registro diario durante tres días, de los cuales dos correspondieron a días entre semana y uno fue de fin de semana (Haggarty et al., 1997). El formato de registro consistió en anotar la actividad física realizada cada 15 minutos durante el transcurso de cada día, incluyendo las horas de sueño. El NAF de cada persona se obtuvo y clasificó de acuerdo al rango de categorías establecidas previamente por el comité FAO/WHO/UNU en el 2001.

V.7 Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico, se evaluó la normalidad de los datos de las diferentes variables. Se realizaron pruebas de *t* de *Student* para comparación de medias de variables continuas, o en su caso, la prueba no paramétrica de *Mann Whitney*. Se empleó la prueba de Chi-cuadrada para el análisis de la distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala, y comparación de proporciones en adultos con y sin obesidad.

Para determinar la asociación del polimorfismo Pro12Ala (variable dependiente) con obesidad y grasas dietarias, se realizaron análisis de regresión logística multivariada, utilizando las razones de momios y sus intervalos de confianza al 95 %. Se probaron modelos separados con variables independientes categóricas y continuas. Como categóricas, se analizaron la presencia o ausencia de obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), y de obesidad central de acuerdo al índice cintura-cadera y los criterios de la OMS para hombres y mujeres adultas (2008). Como continuas, se analizaron el IMC, porcentaje de grasa corporal, circunferencias de cintura y cadera, consumo energético, y porcentaje de energía proveniente de cada tipo de grasa. Se consideraron las siguientes variables de ajuste: consumo energético, actividad física, edad y sexo.

Además, para evaluar el posible efecto del consumo de ácidos grasos saturados y *trans* en la asociación del polimorfismo Pro12Ala con obesidad, se realizaron análisis de interacción. Se utilizó el consumo de grasas saturadas y *trans* en gramos por día, obesidad central como variable categórica, y porcentaje de grasa corporal como variable continua, considerando una interacción significativa a una $p < 0.1$.

Se estratificó a los sujetos de estudio en grupos de consumo alto y bajo de grasas saturadas y *trans*, respectivamente, de acuerdo a las medianas de consumo en gramos por día. Se realizaron análisis de regresión logística univariada, utilizando las razones de momios y sus intervalos de confianza al 95 %. Se probaron modelos separados para cada grupo de consumo, en los cuales el polimorfismo Pro12Ala fue la variable dependiente. Como variables independientes se probaron la presencia o ausencia de obesidad central, y el porcentaje de grasa corporal como variable continua.

Los datos se procesaron en el paquete estadístico NCSS versión 2007 (Number Cruncher Statistical System for Windows, Kaysville, Utah). Se estimaron significancias a una $p \leq 0.05$.

VI. RESULTADOS

El tamaño de muestra calculado, en base a la fórmula para dos proporciones y la literatura reportada para la variante Pro12Ala de *PPARG*, fue de 156 sujetos. Por distintos factores, principalmente la rigurosidad de los criterios de inclusión, sólo 69 personas participaron en el presente estudio cumpliendo con los criterios establecidos (49 mujeres y 20 hombres).

Las características antropométricas y de estilo de vida de los participantes se muestran en la Tabla 1. Treinta y tres personas presentaron obesidad de acuerdo al IMC ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), y treinta y seis tuvieron un IMC normal ($\text{IMC} > 18 \text{ y} < 25 \text{ kg/m}^2$). Todos los parámetros antropométricos fueron significativamente diferentes entre ambos grupos ($p < 0.05$), a pesar de no encontrarse diferencia en el nivel de actividad física ($p = 0.47$). Ambas medias para el nivel de actividad física (1.57 mMB con obesidad; 1.59 mMB sin obesidad) se encuentran dentro de la categoría de estilo de vida sedentario (FAO/OMS/UNU 2001). No hubo diferencia en el consumo de tabaco, sin embargo los sujetos sin obesidad presentaron un mayor consumo de alcohol ($p < 0.05$), y su promedio de edad fue significativamente menor al de los sujetos con obesidad ($p < 0.05$).

Tabla 1. Características antropométricas y de estilo de vida de los sujetos de estudio (n = 69).

Parámetro	Con obesidad ¹ n = 33	Sin obesidad n = 36	p
Edad (años)	36.7 ± 7.7	26.4 ± 4.9	<0.05
Peso (kg)	92.0 ± 14.3	59.8 ± 8.3	<0.05
IMC (kg/m ²)	35.3 ± 5.0	22.0 ± 1.7	<0.05
Grasa corporal (%)	40.7 ± 6.7	24.9 ± 5.5	<0.05
Cintura (cm)	107.5 ± 10.9	78.2 ± 7.2	<0.05
Cadera (cm)	118.3 ± 9.3	95.6 ± 4.8	<0.05
ICC	0.91 ± 0.06	0.81 ± 0.05	<0.05
² NAF (mMB)	1.57 ± 0.13	1.59 ± 0.16	0.47
Tabaco (cigarros/día)	0.5 ± 1.3	0.4 ± 1.7	0.45
Alcohol (mL/día)	174.5 ± 451	317.6 ± 823	<0.05 [‡]

Media ± desviación estándar. Diferencia entre grupos evaluada por *t* de *Student* para datos normales y [‡]U de *Mann-Whitney* para datos no normales ($p < 0.05$). ¹Obesidad determinada por el índice de masa corporal (IMC ≥ 30 kg/m²). ²NAF, n = 31 con obesidad y 34 sin obesidad. *Abreviaturas:* IMC, índice de masa corporal; ICC, índice cintura-cadera; NAF, nivel de actividad física; mMB, múltiplo del metabolismo basal.

VI.1 Genotipificación

Se obtuvo ADN genómico, puro e íntegro, para los ensayos de genotipificación por qPCR. La muestra de ADN de cada participante se amplificó y analizó con el programa computacional *StepOneTM*. Éste, agrupó algorítmicamente los datos y asignó un genotipo a cada muestra mediante discriminación alélica para el polimorfismo Pro12Ala de *PPARG*. No se encontró el genotipo mutante homocigoto (Ala12Ala) en nuestra población de estudio, y el programa no pudo discriminar las muestras en los tres genotipos posibles. Por ello, se analizaron con la función “*2-Cluster Calling*”, permitiendo agruparlas en el genotipo silvestre Pro12Pro (alelos C/C) y mutante heterocigoto Pro12Ala (alelos C/G), como se observa en la Figura 4.

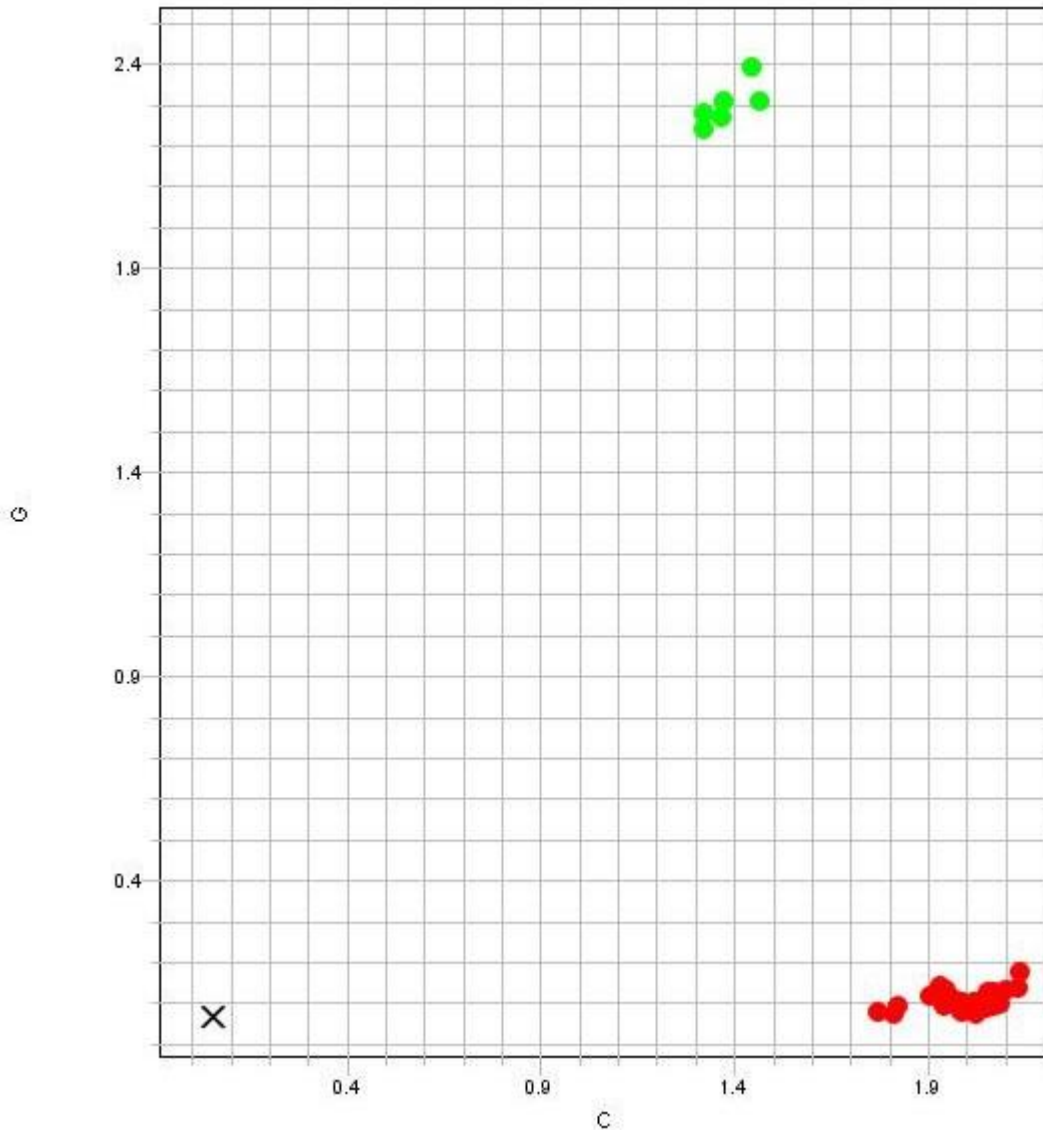


Figura 4. Gráfica representativa de la discriminación alélica del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* por fluorescencia de sondas TaqMan. Cada punto en la gráfica representa una muestra; los homocigotos Pro12Pro aparecen como un punto rojo, y los heterocigotos Pro12Ala como un punto verde. La "X" representa el control negativo.

VI.2 Frecuencias Genotípicas y Alélicas del Polimorfismo Pro12Ala de *PPARG* en Adultos de Sonora

Tras analizar la variante Pro12Ala de *PPARG*, se calculó la frecuencia genotípica (proporción de individuos con cada genotipo posible), y alélica (proporción de cada alelo para el locus dado en nuestra población de estudio). Cincuenta y ocho personas presentaron el genotipo silvestre Pro12Pro, once el genotipo mutante en su variante heterocigota Pro12Ala, y ninguna el genotipo mutante homocigoto Ala12Ala. También se calcularon las frecuencias genotípicas por sexo, resultando 40 mujeres y 18 hombres con el genotipo silvestre, 9 mujeres y 2 hombres con el mutante heterocigoto (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de las frecuencias genotípicas del polimorfismo Pro12Ala de *PPARG* en adultos de Sonora.

Genotipo	Total n = 69 (%)	Mujeres n = 49 (%)	Hombres n = 20 (%)
Pro12Pro	58 (84)	40 (82)	18 (90)
Pro12Ala	11 (16)	9 (18)	2 (10)
Ala12Ala	0 (0)	0 (0)	0 (0)

En la Tabla 3 se muestra la distribución de las frecuencias alélicas de la variante Pro12Ala de *PPARG* en adultos de Sonora: 0.92 para el alelo Pro y 0.08 para el alelo Ala. Se comparó dicha distribución con las frecuencias reportadas en otras poblaciones de México, sin encontrar diferencia significativa entre la población en el presente estudio, la mestiza mexicana ($p = 0.52$), y la purépecha ($p = 0.55$). Por el contrario, se encontraron diferencias significativas con respecto a las poblaciones yaqui ($p = 0.05$), mazahua y triqui ($p < 0.05$). Se observa diferencia con respecto a la población maya, sin embargo no se alcanzó significancia estadística. También se analizó la distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala con respecto a la presencia de obesidad, sin encontrarse diferencias entre genotipos (Tabla 4).

Tabla 3. Frecuencias alélicas del polimorfismo Pro12Ala de *PPARG* en adultos de Sonora evaluados en el presente estudio y en otras poblaciones de México.

Población	Alelos	
	Pro	Ala
Sonora ¹	0.92	0.08
Mestizos ² <i>p</i> = 0.52	0.90	0.10
Yaquis ² <i>p</i> = 0.05	0.83	0.17
Purépechas ² <i>p</i> = 0.55	0.95	0.05
Mazahuas ² <i>p</i> = 0.04	0.84	0.16
Mayas ² <i>p</i> = 0.06	0.84	0.16
Triquis ² <i>p</i> = 0.01	0.80	0.20

Significancia estadística al comparar por χ^2 la población de Sonora en estudio respecto a otras poblaciones de México ($p \leq 0.05$). ¹Presente estudio; ²Canizales-Quinteros et al (2007).

Tabla 4. Distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala en adultos de Sonora respecto a la presencia de obesidad¹ (n = 69).

	Con obesidad n = 33 (%)	Sin obesidad n = 36 (%)
Genotipo		
Pro12Pro	27 (39.13)	31 (44.93)
Pro12Ala	6 (8.7)	5 (7.25)
	<i>p</i> = 0.627	
Frecuencia alélica		
Pro	60 (43.48)	67 (48.55)
Ala	6 (4.35)	5 (3.62)
	<i>p</i> = 0.642	

Significancia estadística al comparar por χ^2 los genotipos y frecuencias alélicas entre sujetos con y sin obesidad ($p \leq 0.05$). ¹Obesidad determinada por el índice de masa corporal (IMC ≥ 30 kg/m²).

Las personas con el genotipo mutante Pro12Ala sin obesidad tuvieron un porcentaje de grasa corporal y un IMC significativamente mayor al de las personas sin obesidad con el genotipo silvestre Pro12Pro (Tabla 5). No se encontraron diferencias en los parámetros antropométricos entre los sujetos con obesidad respecto al genotipo.

Tabla 5. Características antropométricas y de estilo de vida en sujetos con y sin obesidad¹ de acuerdo al genotipo del polimorfismo Pro12Ala de *PPARG*.

Parámetro	Pro12Pro		p^2	Pro12Ala		p^3
	Con obesidad n = 27	Sin obesidad n = 31		Con obesidad n = 6	Sin obesidad n = 5	
Peso (kg)	92.5 ±15.3	59.1 ±8.7	0.63	89.4 ±9.3	63.7 ±3.6	0.26
IMC (kg/m²)	35.3 ±5.2	21.8 ±1.6	0.93	35.5 ±4.1	23.5 ±1.2	0.03
GC (%)	40.2 ±6.9	23.9 ±4.9	0.32	43.2 ±5.9	30.8 ±5.8	0.01
Cintura (cm)	107.3 ±10.9	77.7 ±7.6	0.83	108.4 ±12.2	81.1 ±3.2	0.34
Cadera (cm)	118.6 ±10	95.4 ±4.9	0.69	116.9 ±5.5	97.3 ±4.3	0.42
ICC	0.90 ±0.06	0.81 ±0.05	0.50	0.92 ±0.07	0.83 ±0.06	0.40
NAF⁴ (mMB)	1.55 ±0.12	1.59 ±0.17	0.08	1.66 ±0.18	1.62 ±0.11	0.69
Tabaco⁵	0.39 ±1.15	0.46 ±1.8	0.54	0.75 ±1.8	0.0 ±0.0	0.19 [†]
Alcohol⁶	210.7 ±493	364.9 ±879	0.06 [†]	11.35 ±23.2	24.5 ±40.5	0.02 [†]

Media ± desviación estándar.¹Obesidad definida por el índice de masa corporal (IMC ≥ 30 kg/m²). Significancia estadística al comparar a los sujetos ²con obesidad Pro12Pro vs con obesidad Pro12Ala, y ³sin obesidad Pro12Pro vs sin obesidad Pro12Ala. Diferencia entre grupos evaluada por *t* de *Student* para datos normales y [†]U de *Mann-Whitney* para datos no normales ($p \leq 0.05$). ⁴NAF, n = 26 con obesidad y 29 sin obesidad para el genotipo Pro12Pro, n = 5 con obesidad para el genotipo Pro12Ala. ⁵Tabaco en cigarros por día, ⁶alcohol en mililitros por día. *Abreviaciones:* IMC, índice de masa corporal; GC, grasa corporal; ICC, índice cintura-cadera; NAF, nivel de actividad física; mMB, múltiplo del metabolismo basal.

VI.3 Evaluación Dietaria

Para la evaluación dietaria, se aplicó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, estimando así el consumo promedio diario de macronutrientes en el último año de los sujetos de estudio. Los datos que se presentan corresponden a 63 sujetos (6 personas decidieron no continuar en el estudio). El consumo energético promedio de los sujetos con obesidad fue $3,237.7 \pm 1,322$ kilocalorías por día, significativamente mayor al consumo de los sujetos sin obesidad ($2,571.2 \pm 1,204$; $p = 0.04$). La distribución de la energía en los participantes con y sin obesidad se muestra en la Figura 5. El consumo de carbohidratos y grasas fue similar entre ambos grupos, sin embargo los sujetos sin obesidad tuvieron un mayor porcentaje de energía proveniente de proteínas (17.7 ± 3.3 % con obesidad; 19.3 ± 3.0 sin obesidad; $p = 0.04$). Al comparar entre los participantes con y sin obesidad, no hubo diferencias significativas en los porcentajes de energía proveniente de los diferentes tipos de grasas consumidas (Tabla 6).

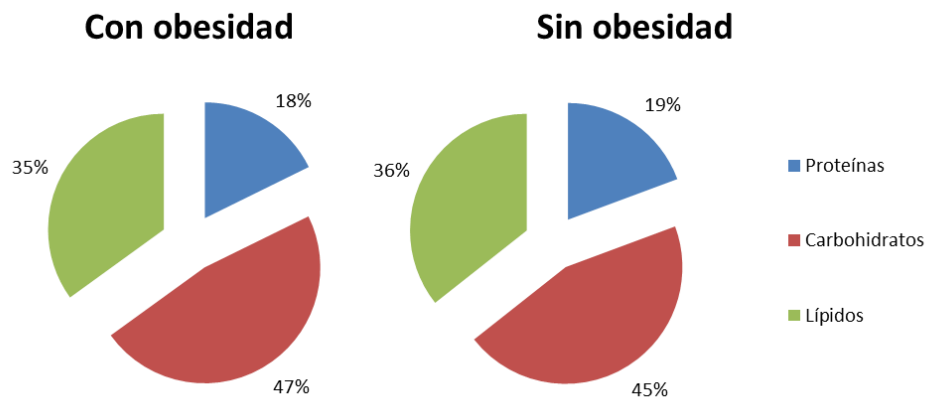


Figura 5. Distribución del total de la energía proveniente de macronutrientes de acuerdo al cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, en sujetos con y sin obesidad definida por el índice de masa corporal ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Tabla 6. Consumo promedio diario de macronutrientes de los sujetos de estudio (n = 63).

Nutrimiento	Con obesidad ¹ n = 29	Sin obesidad n = 34	p
Energía (kcal)	3,237.7 ± 1,322	2,571.2 ± 1,204	0.04
% Proteínas	17.7 ± 3.3	19.3 ± 3.0	0.04
% Carbohidratos	47.3 ± 5.8	45.0 ± 5.4	0.11
% Grasas	35.0 ± 4.7	35.6 ± 4.5	0.57
Saturadas (%)	11.3 ± 1.9	11.0 ± 2.3	0.51
Monoinsaturadas (%)	10.8 ± 2.5	11.7 ± 2.5	0.18
Poliinsaturadas (%)	4.4 ± 1.2	4.7 ± 1.3	0.41
Omega 6 (g)	12.1 ± 5.6	10.1 ± 5.5	0.16
Omega 3 (g)	3.3 ± 2.3	2.6 ± 2.7	0.09 [†]
n-6/n-3	4.7 ± 2.1	5.1 ± 2.1	0.43
AA/EPA	10.4 ± 7.6	8.2 ± 5.5	0.25 [†]
Trans (%)	2.4 ± 1.3	2.0 ± 1.3	0.18 [†]
Ácido elaídico (g)	2.0 ± 2.3	1.4 ± 1.6	0.39 [†]
Ácido linoelaídico (g)	4.4 ± 3.7	2.8 ± 3.2	0.02 [†]
Ácido vaccénico (g)	1.2 ± 1.2	0.9 ± 1.7	0.05 [†]
Colesterol (mg)	433.6 ± 280.6	396.6 ± 186.9	0.54

Media ± desviación estándar. Diferencia entre grupos evaluada por *t* de *Student* para datos normales y [†]U de *Mann-Whitney* para datos no normales ($p \leq 0.05$). ¹Obesidad definida por el índice de masa corporal (IMC ≥ 30 kg/m²). Abreviaciones: n-6/n-3, relación omega 6-omega 3; AA/EPA, relación ácido araquidónico-eicosapentaenólico.

Los sujetos sin obesidad que presentan el genotipo mutante heterocigoto Pro12Ala tuvieron un consumo energético significativamente menor que los que portan esta misma variante y tienen obesidad ($p = 0.02$) (Tabla 7). Por el contrario, no se encontró diferencia en el consumo energético entre personas con y sin obesidad que presentan el genotipo silvestre Pro12Pro ($p = 0.26$). Así mismo, se encontró diferencia significativa en el porcentaje de energía proveniente de proteínas entre sujetos con y sin obesidad portadores del alelo Ala, sin encontrar diferencia entre quienes no lo portan. También se observó diferencia en el porcentaje energético proveniente de grasas saturadas entre individuos con y sin obesidad portadores de Pro12Ala ($p = 0.05$).

Tabla 7. Consumo promedio diario de macronutrientes de sujetos con y sin obesidad¹ de acuerdo al genotipo del polimorfismo Pro12Ala (n = 63).

Nutrimento	Pro12Pro		<i>p</i>	Pro12Ala		<i>p</i>
	Con obesidad n = 24	Sin obesidad n = 29		Con obesidad n = 5	Sin obesidad n = 5	
E° (kcal)	3,097.5 ±1,242	2,709.1 ±1,247	0.26	3,910.6 ±1,637	1,770.9 ±376	0.02
% Prot.	18.03 ±3.4	18.99 ±2.89	0.27	16.24 ±2.01	21.4 ±3.2	0.02
% Carbs.	47.31 ±6.27	45.01 ±5.4	0.16	47.2 ±3.34	45.06 ±6.02	0.51
% Grasas	34.64 ±4.9	35.99 ±4.54	0.30	36.56 ±3.06	33.56 ±3.57	0.19
AGS (%)	10.96 ±1.77	11.09 ±2.33	0.83	12.92 ±1.78	10.14 ±1.99	0.05
AGM (%)	10.94 ±2.66	11.74 ±2.54	0.27	10.3 ±1.47	11.26 ±2.08	0.42
AGP (%)	4.51 ±1.32	4.71 ±1.27	0.59	4.02 ±0.32	4.6 ±1.56	0.44
Trans (%)	2.36 ±1.4	2.13 ±1.34	0.54	2.56 ±1.05	1.54 ±0.8	0.12
Colesterol (mg)	435.3 ±299.8	411.1 ±193.6	0.72	425.04 ±185.2	312.43 ±123.8	0.29

Media ± desviación estándar. Significancia estadística al comparar a los sujetos con obesidad vs sin obesidad para cada genotipo. Diferencia entre grupos evaluada por *t* de Student ($p \leq 0.05$). ¹Obesidad definida de acuerdo al índice de masa corporal (IMC ≥ 30 kg/m²). *Abreviaturas:* E°, energía; Prot. proteínas; Carbs. carbohidratos; AGS, ácidos grasos saturados; AGM, ácidos grasos monoinsaturados; AGP, ácidos grasos poliinsaturados.

Se comparó el consumo de grasa en gramos por día entre sujetos con y sin obesidad, de acuerdo al genotipo del polimorfismo Pro12Ala, encontrando diferencias significativas únicamente entre portadores del alelo Ala (Tabla 8). El consumo promedio diario de grasa total, saturada y *trans* fue significativamente mayor en los individuos con obesidad ($p < 0.05$). Es importante considerar que el de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas omega 6 fue menor en los sujetos sin obesidad ($p < 0.05$).

Tabla 8. Consumo promedio de grasa en gramos por día de sujetos con y sin ¹obesidad de acuerdo al genotipo del polimorfismo Pro12Ala (n = 63).

Nutrimento g/día/año	Pro12Pro			Pro12Ala		
	Con obesidad n = 24	Sin obesidad n = 29	<i>p</i>	Con obesidad n = 5	Sin obesidad n = 5	<i>p</i>
Grasa total	120.2 ±49.35	107.3 ±45	0.32	161.9 ±79.46	65.77 ±13.17	0.03
AGS	38.59 ±18.25	33.27 ±15.44	0.26	58.45 ±31.21	19.72 ±4.5	0.03
AGM	37.52 ±16.27	34.60 ±15.57	0.51	44.15 ±18.39	22.58 ±7.6	0.04
AGP	15.34 ±6.27	13.76 ±5.78	0.34	17.79 ±8.2	9.04 ±3.37	0.06
Omega 6	11.37 ±4.8	10.8 ±5.63	0.70	15.71 ±7.95	6.06 ±2.56	0.03
Omega 3	2.94 ±1.87	2.79 ±2.8	0.30 [†]	4.73 ±3.73	1.51 ±1.15	0.10
n-6/n-3	4.71 ±2.05	5.09 ±2.11	0.50	4.67 ±2.49	5.31 ±2.43	0.69
AA/EPA	9.73 ±7.44	8.09 ±5.9	0.37	13.4 ±8.29	8.6 ±1.78	0.24
Trans	7.99 ±5.51	6.67 ±5.6	0.18 [†]	12.37 ±8.49	3.08 ±1.71	0.04
Ác. Ela.	1.71 ±2.06	1.57 ±1.67	0.89 [†]	3.65 ±3.02	0.66 ±0.37	0.09 [*]
Ác. Lino.	3.92 ±2.99	3.06 ±3.43	0.08 [†]	6.69 ±5.98	1.55 ±1.2	0.10
Ác. Vacc.	1.22 ±1.28	0.98 ±1.81	0.18 [†]	1.26 ±0.93	0.34 ±0.47	0.08

Media ± desviación estándar. Diferencia entre grupos evaluada por *t* de Student para datos normales, [†]U de Mann-Whitney para datos no normales, y ^{*}*t* de Student-Welch para varianzas heterogéneas (*p* ≤ 0.05). ¹Obesidad definida por el índice de masa corporal (IMC ≥ 30 kg/m²). Abreviaturas: AGS, ácidos grasos saturados; AGM, ácidos grasos monoinsaturados; AGP, ácidos grasos poliinsaturados; n-6/n-3, relación omega 6-omega 3; AA/EPA, relación ácido araquidónico-eicosapentaenoico; Ác. Ela., ácido elaidico; Ác. Lino., ácido linoelaidico; Ác. Vacc., ácido vaccénico.

VI.4 Asociación del Polimorfismo Pro12Ala con Obesidad y Grasas Dietarias

Se realizaron análisis de regresión logística multivariada para establecer una asociación entre el polimorfismo Pro12Ala de *PPARG* y obesidad (Tabla 9). No se encontró asociación entre la variante Pro12Ala y obesidad definida por el índice de masa corporal ($p = 0.756$). Se probaron modelos separados con las diversas variables antropométricas, encontrando una tendencia con respecto al porcentaje de grasa corporal: las personas que portan el alelo Ala, tienen 7 % mayor probabilidad de tener mayor porcentaje de grasa corporal con respecto a las que no lo portan (RM = 1.07; IC 95% 0.99-1.14; $p = 0.071$). Al incluir el consumo energético y la actividad física como variables de ajuste en dicho modelo, la tendencia aumentó al 8 % de probabilidad, y adquirió significancia estadística (RM = 1.08; IC 95 % 1.00-1.17; $p = 0.048$). Es decir, existe una asociación independiente del genotipo Pro12Ala de *PPARG* con el porcentaje de grasa corporal.

Por otro lado, se encontró una fuerte asociación de la variante Pro12Ala de *PPARG* con la presencia de obesidad central de acuerdo a los criterios de la OMS para hombres y mujeres adultas (2008). La asociación univariada de Pro12Ala con la presencia de obesidad central no alcanzó significancia estadística (RM = 3.78; IC 95 % 0.91-15.72; $p = 0.068$), sin embargo, al ajustar por edad, actividad física y consumo energético, ésta resultó significativa (RM = 7.38; IC 95 % 1.19-45.77; $p = 0.032$). Es decir, las personas que portan el alelo Ala son 7.38 veces más propensas a tener obesidad central que aquellas que no lo portan. También se exploró la posible asociación entre la variante Pro12Ala y el consumo de grasas dietarias mediante regresión logística, sin encontrar asociación alguna (Tabla 10).

Se realizaron análisis de interacción para evaluar el posible efecto del consumo de grasas saturadas y *trans* en la asociación de Pro12Ala con el porcentaje de grasa corporal y con la presencia de obesidad central. No se encontraron

interacciones estadísticamente significativas ($p > 0.1$). Aun así, se exploró la asociación del polimorfismo con obesidad, estratificando por consumo alto y bajo de grasas saturadas y de grasas *trans*. Se encontró un posible efecto modificador del consumo de estas grasas en la asociación de Pro12Ala con el porcentaje de grasa corporal (Tabla 11). Así, cuando el consumo de grasas saturadas o *trans* es elevado, existe una asociación cercana a la significancia ($p = 0.070$ y $p = 0.087$, respectivamente), mientras que esta asociación se pierde completamente cuando existen consumos bajos de grasas.

Además, no se encontró asociación de Pro12Ala con obesidad central en el grupo de sujetos con consumo bajo de grasas saturadas (RM = 3.00; IC 95 % = 0.46-19.59; $p = 0.251$) o de grasas *trans* (RM = 3.56; IC 95 % = 0.54-23.39; $p = 0.187$). No se pudo evaluar el efecto del consumo de grasas saturadas y *trans* en la asociación de Pro12Ala con obesidad central, para los grupos de consumo alto de estas grasas, debido al tamaño de muestra.

Tabla 9. Genotipo Pro12Ala de *PPARG* y su asociación con la presencia de obesidad y variables antropométricas (n = 69).

Variables de interés	RM	IC 95%	P
†Obesidad ¹	1.25	0.31-5.08	0.756
IMC (kg/m ²) ^{1,2}	1.04	0.95-1.14	0.383
Grasa corporal (%) ^{1,2}	1.08	1.00-1.17	0.048
Cintura (cm) ^{3,4}	1.01	0.97-1.06	0.562
Cadera (cm) ^{3,4}	1.00	0.95-1.06	0.990
*Obesidad central ^{1,2,3}	7.38	1.19-45.77	0.032

Análisis de regresión logística multivariada, modelos independientes para cada variable ($p \leq 0.05$). †Obesidad definida por el índice de masa corporal (IMC ≥ 30 kg/m²). *Obesidad central de acuerdo a los criterios de la OMS para el índice cintura-cadera en hombres y mujeres adultas (2008). Variables de ajuste: ¹consumo energético, ²actividad física, ³edad y ⁴sexo. *Abreviaturas:* RM, razón de momios; IC, intervalos de confianza; IMC, índice de masa corporal.

Tabla 10. Genotipo Pro12Ala de *PPARG* y su asociación con variables dietarias (n = 63).

Variables de interés	RM	IC 95%	P
Calorías (kcal) ¹	1.00	0.99-1.00	0.849
Grasa total (%)	0.98	0.84-1.15	0.835
Saturada (%)	1.11	0.82-1.51	0.492
Monoinsaturada (%)	0.90	0.66-1.22	0.486
Poliinsaturada (%)	0.81	0.44-1.46	0.475
<i>Trans</i> (%)	0.89	0.51-1.56	0.678

Análisis de regresión logística multivariada, modelos independientes para cada variable ($p \leq 0.05$). ¹Modelo ajustado por sexo, edad, y actividad física. *Abreviaturas:* RM, razón de momios; IC, intervalos de confianza.

Tabla 11. Genotipo Pro12Ala de *PPARG* y su asociación con el porcentaje de grasa corporal de acuerdo al consumo de grasas saturadas y *trans*¹.

Grupo de consumo	RM	IC 95 %	P
Alto en saturadas	1.20	0.98-1.47	0.070
Bajo en saturadas	1.03	0.94-1.13	0.476
Alto en <i>trans</i>	1.16	0.98-1.38	0.087
Bajo en <i>trans</i>	1.06	0.96-1.17	0.236

Análisis de regresión logística univariada, modelos independientes para cada grupo de consumo ($p \leq 0.05$). ¹Consumo de grasas saturadas y *trans* en gramos por día. Grupos formados de acuerdo a las medianas de consumo (33.24 g para grasas saturadas y 5.25 g para grasas *trans*). Grupos de consumo alto de grasas saturadas y *trans* n = 32, respectivamente; grupos de consumo bajo n = 31, respectivamente. *Abreviaturas:* RM, razón de momios; IC, intervalos de confianza.

VII. DISCUSIÓN

El primer aspecto a considerar en la presente investigación es el tamaño de muestra alcanzado, 44.23 % de la muestra originalmente calculada. Además, se tuvo mayor participación de mujeres que de hombres para ambos grupos de estudio (con y sin obesidad), es decir, las mujeres representaron el 71 % de la muestra total. Sin embargo, los resultados obtenidos son concordantes con otros estudios, por lo que podrían contribuir a la posibilidad de una interacción gen-nutriente-salud con respecto al polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG*.

El análisis de las características de estilo de vida de los participantes reveló un nivel de actividad física sedentario para el 83 % de los sujetos estudiados. Tanto los sujetos con obesidad como aquellos sin ésta tuvieron promedios de actividad dentro de la clasificación sedentaria (1.57 mMB con obesidad, 1.59 mMB sin obesidad) según el comité FAO/OMS/UNU 2001. Las actividades mayormente registradas por los individuos, según el método de registro de actividad física, fueron “sentado tranquilamente” y “sentado en el escritorio”. Además, pocos sujetos reportaron practicar actividad física estructurada con regularidad. Estos resultados son consistentes con lo anteriormente descrito para la población adulta de Sonora (Valenzuela, 2010; Román, 2014).

Si bien se reconoce la importancia de practicar actividad física regularmente como parte de un estilo de vida saludable, algunos estudios demuestran que el porcentaje de grasa corporal se asocia con la dieta independientemente de la actividad (Foster-Schubert et al., 2012; Drenowatz et al., 2014). Esto concuerda con las diferencias significativas en todos los parámetros antropométricos entre los grupos con y sin obesidad, a pesar del sedentarismo observado en la

población total en estudio. Sin embargo, es importante mencionar que la edad promedio del grupo sin obesidad fue significativamente menor a la del grupo con obesidad. Se sabe que la composición corporal se ve afectada por la edad (St-Onge y Gallagher 2010), lo cual se refleja en nuestros resultados.

VII.1 Prevalencia del Polimorfismo Pro12Ala en Adultos de Sonora

La prevalencia de la variante heterocigota Pro12Ala del gen *PPARG* en el presente estudio fue similar a la reportada para la población mestiza de la Ciudad de México (Canizales-Quinteros et al., 2007), y la zona occidente del país (Vázquez-Del Mercado et al., 2015). Dicha variante se presentó en el 19.85 % de la población de la Ciudad de México y sus alrededores (n = 131), 19.73 % de diversas zonas del occidente de México (n = 375), y 15.94 % de Sonora (n = 69). No se identificó a la variante homocigota Ala12Ala en el presente estudio, al igual que en el realizado por Canizales-Quinteros y colaboradores (2007). La frecuencia del alelo Ala fue similar en adultos de Sonora (0.08), mestizos de la Ciudad de México (0.10), y del occidente del país (0.12), considerando las diferencias en los tamaños de muestra.

Al comparar las frecuencias alélicas del polimorfismo Pro12Ala entre adultos de Sonora y poblaciones amerindias mexicanas (Tabla 3), se observa que en las poblaciones yaqui, maya y mazahua se duplica la frecuencia del alelo Ala. La población triqui presentó dicho alelo 2.5 veces más que la población de Sonora. Por otro lado, la frecuencia del alelo Ala en población purépecha fue baja en comparación con el resto de las poblaciones amerindias, pero se asemeja a la mestiza mexicana y a la estudiada en la presente investigación. Algunos investigadores atribuyen este hecho al origen de la población purépecha, probablemente distinto al de otros grupos amerindios, ya que se han documentado diferencias en otros marcadores genéticos (Gamboa et al., 2001; Loeza et al., 2002; Canizales-Quinteros et al., 2007). Cabe mencionar que la población pima de una comunidad en el centro de Arizona también presentó

una frecuencia del alelo Ala similar a la mestiza mexicana, y diferente a otros grupos amerindios (0.09) (Muller et al., 2003).

La frecuencia del alelo Ala en poblaciones mexico-americanas es similar a la reportada para mestizos mexicanos y para la población de Sonora en el presente estudio. Tras identificarse el polimorfismo Pro12Ala de *PPARG*, se reportó en 0.10 para un grupo de mexico-americanos (Yen et al., 1997). Así mismo, los individuos participantes del *San Antonio Family Heart Study* en Texas presentaron una frecuencia alélica de 0.12 (Cole et al., 2000). Estas frecuencias son similares a las encontradas en diversas poblaciones europeas (0.09 española, 0.07 italiana, 0.12 francesa), y diferentes a las asiáticas y africanas (0.04 para la japonesa, china y etíope, respectivamente) (Scacchi et al., 2007).

Lo anteriormente expuesto concuerda con el análisis de diversidad genómica en población mestiza mexicana realizado por Silva-Zolezzi y colaboradores (2009). En dicho estudio se determinó que los mestizos de Sonora tienen una proporción ancestral más cercana a la europea que a la amerindia, y más lejana a la africana con respecto a otras regiones del país.

Al analizar la distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala respecto a la presencia de obesidad definida por el IMC, no se encontraron diferencias entre genotipos ni alelos (Tabla 4). En contraste, Canizales-Quinteros y colaboradores (2007) reportaron diferencias significativas, tanto en la distribución genotípica como alélica entre sujetos mestizos mexicanos con sobrepeso y obesidad vs sujetos con IMC normal. Por su parte, Vázquez-Del Mercado y colaboradores (2015) reportaron diferencias significativas en la distribución genotípica de Pro12Ala entre adultos con y sin obesidad de acuerdo al IMC, más no para las frecuencias alélicas. Ambos estudios reportaron una mayor ocurrencia de los genotipos mutantes en personas con sobrepeso y obesidad, y obesidad respectivamente. Dicha

diferencia entre el presente estudio y los realizados en otras poblaciones mestizas de México podría deberse a nuestro reducido tamaño de muestra.

Se compararon las características antropométricas entre sujetos respecto a los dos genotipos identificados en el presente estudio, Pro12Pro y Pro12Ala. En sujetos sin obesidad (edad promedio 26.4 ± 4.9 años), el porcentaje de grasa corporal fue significativamente mayor en los portadores del alelo mutante Ala (30.8 ± 5.75 %) que en quienes no lo portan (23.9 ± 4.92 %). Estos sujetos podrían tener mayor predisposición genética a la aparición de enfermedades crónicas relacionadas con adiposidad en edades relativamente tempranas, aún en ausencia de obesidad *per se*. Por ejemplo, se ha reportado la asociación independiente del alelo Ala con hipertensión en diversas poblaciones (Kim et al., 2007; Bener et al., 2013). También se ha observado que mujeres con el genotipo mutante homocigoto Ala12Ala podrían tener mayor riesgo de presentar cáncer de mama (Wang et al., 2007). Además, es bien conocida la asociación de este polimorfismo con intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, y diabetes tipo 2.

VII.2 Evaluación Dietaria y Consumo de Ácidos Grasos Saturados y *Trans*

Los resultados del cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos muestran, una vez más, que la población de Sonora se caracteriza por mantener una dieta hipercalórica rica en grasas. El consumo energético promedio, tanto en sujetos con obesidad ($3,237.7 \pm 1,322$ kcal) como en sujetos sin ella ($2,571.2 \pm 1,204$ kcal), es mayor al recomendado para la población adulta mexicana. Según las Guías Alimentarias y de Actividad Física de la Academia Nacional de Medicina y el Instituto Nacional de Salud Pública, los adultos mexicanos de 19 a 59 años de edad deben consumir 1,700 a 2,100 kilocalorías diarias (ANM, 2015). La dieta hipercalórica sonoreense, aunada al estilo de vida sedentario, es un factor contribuyente al aumento del riesgo

cardio-metabólico y enfermedades crónicas, incluida la obesidad, en esta población (Valenzuela, 2010; Guillot, 2012; Román, 2014).

Si bien se observó diferencia significativa entre el consumo energético de adultos con y sin obesidad ($p = 0.04$), ésta se perdió al comparar entre sujetos con el genotipo silvestre Pro12Pro ($p = 0.26$) (Tabla 7). Sin embargo, la significancia aumentó al comparar entre sujetos con y sin obesidad portadores del alelo mutante Ala ($p = 0.02$). Los sujetos con el genotipo Pro12Ala, sin obesidad, tuvieron un consumo promedio de $1,770.9 \pm 376$ kilocalorías diarias, mientras que en aquellos con obesidad el promedio fue de $3,910.6 \pm 1,637$ kilocalorías. Es decir, la obesidad en portadores del alelo Ala podría depender del consumo energético total. Por otro lado, para portadores del genotipo silvestre Pro12Pro, la presencia de obesidad dependería de algunos otros factores, y no sólo del consumo de energía.

El porcentaje de energía proveniente de proteínas fue significativamente mayor en el grupo sin obesidad que en el grupo con ésta ($p = 0.04$). Los sujetos sin obesidad tuvieron un promedio de 19.3 ± 3.0 %, ligeramente mayor al recomendado para población adulta mexicana, el cual se estableció en 15 a 18 % del consumo energético total (ANM, 2015). Por otro lado, el promedio de los sujetos con obesidad fue 17.7 ± 3.3 %. Esta diferencia fue más significativa al comparar entre sujetos con y sin obesidad portadores del alelo Ala ($p = 0.02$), y perdió significancia estadística al comparar entre portadores del genotipo silvestre Pro12Pro ($p = 0.27$). Se ha reconocido que las dietas con porcentajes más altos de energía proveniente de proteínas inducen mayor pérdida de peso, y mejoran el perfil de lípidos en plasma (Skov et al., 1999; Noakes et al., 2005; Wycherley et al., 2012). Es probable que los individuos portadores del alelo Ala sean mayormente beneficiados por dietas hiperprotéicas, a comparación de los individuos con el genotipo Pro12Pro.

El porcentaje de energía proveniente de carbohidratos fue similar para ambos grupos de estudio (47 % con obesidad vs 45 % sin obesidad). Dichos porcentajes se encuentran por debajo de la recomendación emitida por la Academia Nacional de Medicina (2015), la cual se estableció en 50 a 55 % del consumo energético diario. Sin embargo, los alimentos ricos en carbohidratos simples, como bebidas azucaradas y tortillas de harina de trigo, fueron los principales aportadores de energía. Es importante mencionar que algunos estudios sugieren que la calidad de la dieta tiene mayor impacto que el consumo energético total, tanto en la composición corporal como en otros marcadores de riesgo cardio-metabólico (Sloth et al., 2009; Babio et al., 2014).

No hubo diferencia en el porcentaje de energía proveniente de grasa total entre sujetos con y sin obesidad (35.0 ± 4.7 %, y 35.6 ± 4.5 %, respectivamente). Ambos porcentajes se encuentran por arriba de la recomendación para población adulta mexicana (30 % o menos), según la Academia Nacional de Medicina (2015), y son similares al reportado para adultos sonorenses (32.8 %) (Román, 2014). El porcentaje de energía proveniente de grasas saturadas fue mayor al recomendado (menos de 7 %) en ambos grupos de estudio (11.3 % con obesidad, 10.95 % sin obesidad). Al comparar dicho porcentaje entre sujetos con y sin obesidad respecto al polimorfismo Pro12Ala, se observó diferencia únicamente entre los portadores del alelo Ala (12.92 % con obesidad, 10.14 % sin obesidad; $p = 0.05$). Las grasas son el macronutriente con mayor aporte energético por gramo consumido, por lo que será importante promover un menor consumo en esta población.

Por otro lado, el consumo de grasas poliinsaturadas se encontró por debajo de las recomendaciones (6 a 10 %), y fue de 4.43 % y 4.69 % para adultos con y sin obesidad, respectivamente. Para ambos grupos, el porcentaje proveniente de grasas monoinsaturadas fue similar al de grasas saturadas. El de ácidos grasos *trans* se encontró por encima de las recomendaciones nacionales (ANM, 2015) e internacionales actuales (< de 1 %, o eliminarlos por completo). No

hubo diferencia en el colesterol dietario entre adultos con y sin obesidad, y también fue mayor a las recomendaciones nacionales de 120 a 130 mg por cada mil kilocalorías. El consumo alto de grasas saturadas y *trans*, y bajo de poliinsaturadas, es un patrón característico de la población tanto escolar como adulta de Sonora (Amaya, 2011; Guillot, 2012; Román 2014).

Al comparar el consumo de grasa en gramos por día, se encontraron diferencias significativas sólo entre sujetos con el genotipo Pro12Ala (Tabla 8). El consumo promedio diario de grasa total, saturada y *trans* fue mayor en los individuos con obesidad que en aquellos sin ésta ($p < 0.05$). Estos resultados concuerdan con lo reportado por Pisabarro y colaboradores (2004). En dicho estudio se observó que el consumo de grasas saturadas y *trans*, en gramos por día, fue significativamente mayor en individuos portadores del alelo Ala con diabetes tipo 2 que en aquellos sin la enfermedad. Ésta diferencia en el consumo de grasas saturadas y *trans* no se encontró entre sujetos con y sin diabetes portadores del genotipo silvestre Pro12Pro. Es probable que el alto consumo de estas grasas sea un factor de mayor importancia en el desarrollo de obesidad, y enfermedades asociadas a ésta, en sujetos portadores del alelo Ala que en aquellos con el genotipo silvestre.

Los sujetos portadores del alelo Ala sin obesidad tuvieron un menor consumo de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados omega 6, en gramos por día, que los sujetos con obesidad portadores del alelo ($p < 0.05$). Esto podría deberse al menor consumo energético observado en dicho grupo. Sin embargo será importante promover el consumo de estas grasas benéficas, especialmente monoinsaturadas, sustituyendo grasas saturadas y *trans*.

VII.3 Asociación del Polimorfismo Pro12Ala de *PPARG* con Obesidad

Uno de los principales objetivos de este trabajo de investigación fue evaluar la asociación del polimorfismo Pro12Ala de *PPARG* con la presencia de obesidad.

Si bien no se encontró asociación con obesidad definida por el índice de masa corporal, se encontró una asociación independiente de Pro12Ala con el porcentaje de grasa corporal (RM = 1.08; IC 95 % 1.00-1.17; $p = 0.048$). Además, se encontró una fuerte asociación entre Pro12Ala y la presencia de obesidad central (RM = 7.38; IC 95 % 1.19-45.77; $p = 0.032$). Lo anterior concuerda con los resultados publicados recientemente por Vázquez-Del Mercado y colaboradores (2015). En dicho estudio se observó que los mestizos mexicanos portadores del genotipo Ala12Ala mostraron elevados índices de adiposidad, incluyendo el índice de volumen abdominal y área total de adiposidad en cm^2 .

La obesidad abdominal, especialmente visceral, es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes tipo 2, y enfermedad cardiovascular. Esto se debe a que su acumulación se encuentra estrechamente ligada a la respuesta inflamatoria. El tejido adiposo produce diversas citocinas, sin embargo la grasa visceral se ha considerado la mayor productora de adipocinas proinflamatorias como resistina, y moléculas como el factor de necrosis tumoral alfa (Guerre-Millo, 2004; Bastard et al., 2006). Además, se ha demostrado que los ácidos grasos saturados y *trans* presentes en la dieta se depositan en la grasa abdominal. Incluso se reportó que los ácidos grasos saturados presentes en la grasa visceral guardan una asociación positiva con el colesterol LDL y triglicéridos, y una relación inversa con el colesterol HDL (Guillot, 2012). Por lo anterior, es plausible que los portadores del polimorfismo Pro12Ala sean más susceptibles a las enfermedades crónicas asociadas a adiposidad, incrementando este riesgo ante un consumo elevado de grasas saturadas y *trans*.

Es importante mencionar que el presente estudio, según nuestro mejor saber y entender, es el primero en México en el cual se busca la asociación del polimorfismo Pro12Ala con obesidad considerando la dieta. No se encontró asociación entre la variante heterocigota Pro12Ala, consumo energético total y

los diferentes porcentajes de energía provenientes de grasa. Hasta el momento, no existe evidencia suficiente que respalde una mayor susceptibilidad genética por un consumo alto de grasas en portadores de este polimorfismo. Sin embargo, los resultados de la evaluación dietaria revelaron que el consumo elevado de grasas saturadas y *trans* aparenta ser un factor ambiental más perjudicial para quienes portan el alelo Ala. Además, se encontró un posible efecto modificador del consumo de grasas saturadas y *trans* en la asociación independiente de la variante Pro12Ala con el porcentaje de grasa corporal. Así mismo, se observó que la asociación de Pro12Ala con la presencia de obesidad central desaparece cuando existe un consumo bajo de grasas saturadas o de grasas *trans*.

La asociación independiente de la variante Pro12Ala del gen *PPARG* con el porcentaje de grasa corporal y con la presencia de obesidad central en adultos de Sonora, y el posible efecto modificador del consumo de grasas saturadas y *trans* en estas asociaciones, aportan evidencia a una posible interacción gen-nutriente-salud. Futuras investigaciones deberán encaminarse a la identificación de otros polimorfismos asociados a obesidad en población mexicana, y a la interacción entre éstos y con la dieta para conferir un fenotipo a sus portadores. Pro12Ala también podría llegar a considerarse un biomarcador subrogado para ciertas enfermedades crónicas, lo cual permitiría una intervención nutricional temprana, preventiva, en portadores de este polimorfismo.

Este trabajo de investigación podría contribuir a establecer recomendaciones dietarias específicas para la población de Sonora, así como a elaborar intervenciones en salud pública más efectivas.

VIII. CONCLUSIONES

El polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* se presentó en el 15.94 % de la muestra de adultos de Sonora estudiada. No se identificó a la variante homocigota Ala12Ala en esta población. Las frecuencias alélicas fueron 0.92 para el alelo silvestre Pro y 0.08 para el alelo mutante Ala, similares a las reportadas para diversas poblaciones europeas.

La población adulta de Sonora mantiene una dieta hipercalórica alta en grasas saturadas y *trans*, y baja en poliinsaturadas, lo cual representa un factor de riesgo ambiental para obesidad, aparentemente más perjudicial en portadores del alelo mutante Ala.

Se encontró un posible efecto modificador del consumo de grasas saturadas y *trans* en la asociación independiente de la variante Pro12Ala con el porcentaje de grasa corporal. Así mismo, se observó que la asociación de Pro12Ala con la presencia de obesidad central desaparece cuando existe un consumo bajo de grasas saturadas o de grasas *trans*. No hubo asociación del polimorfismo con el consumo energético total, ni con los porcentajes de energía proveniente de los diferentes tipos de grasa.

Se concluye que la asociación de la variante Pro12Ala del gen *PPARG* con el porcentaje de grasa corporal y con la presencia de obesidad central en adultos de Sonora, y el posible efecto modificador del consumo de grasas saturadas y *trans* en estas asociaciones, aportan evidencia a una posible interacción gen-nutriente-salud.

IX. REFERENCIAS

Academia Nacional de Medicina (ANM). 2015. Guías alimentarias y de actividad física en contexto de sobrepeso y obesidad en la población mexicana. Primera edición.

AlSaleh A., O'Dell S.D., Frost G.S., Griffin B.A., Lovegrove J.A., Jebb S.A., Sanders T.A.; RISCK Study investigators. 2011. Interaction of PPAR γ Pro12Ala with dietary fat influences plasma lipids in subjects at cardiometabolic risk. *J Lipid Res.* 52:2298-2303.

Amaya M. 2011. Evaluación del patrón de predominancia de las subfracciones de la lipoproteína HDL y su asociación con el riesgo cardiovascular en niños de edad escolar. Tesis de maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora.

Auwerx J. 1999. PPAR γ , the ultimate thrifty gene. *Diabetología.* 42:1033-1049.

Babio N., Toledo E., Estruch R., Ros E., Martínez-González M.A., Castañer O., Bulló M., Corella D., Arós F., Gómez-Gracia E., Ruíz-Gutiérrez V., Fiol M., Lapetra J., Lamuela-Raventós R.M., Serra-Majem L., Pintó X., Basora J., Sorlí J.V., Salas-Salvadó J. 2014. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ.* 186:E649-E657.

Ballesteros M.N., Cabrera R.M., Saucedo Mdel. S., Aggarwal D., Shachter N.S., Fernandez M.L. 2005. High intake of saturated fat and early occurrence of specific biomarkers may explain the prevalence of chronic disease in northern Mexico. *J Nutr.* 135:70-73.

Barak Y., Nelson M.C., Ong E.S., Jones Y.Z., Ruiz-Lozano P., Chien K.R., Koder A., Evans R.M. 1999. PPAR γ is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell* 4:585-595.

Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H., Capeau J., Feve B. 2006. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 17:4-12.

Beamer B.A., Negri C., Yen C.J., Gavrilova O., Rumberger J.M., Durcan M.J., Yarnall D.P., Hawkins A.L., Griffin C.A., Burns D.K., Roth J., Reitman M., Shuldiner A.R. 1997. Chromosomal localization and partial genomic structure of the human peroxisome proliferator activated receptor-gamma (hPPAR gamma) gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 233:756-759.

Bener A., Darwish S., Al-Hamaq A.O., Mohammad R.M., Yousafzai M.T. 2013. Association of PPARgamma 2 gene variant Pro12Ala polymorphism with hypertension and obesity in the aboriginal Qatari population known for being consanguineous. *Appl Clin Genet.* 6:103-111.

Boitier E., Gautier J.C., Roberts R. 2003. Advances in understanding the regulation of apoptosis and mitosis by peroxisome-proliferator activated receptors in pre-clinical models: relevance for human health and disease. *Comp Hepatol.* 2:3.

Canizales-Quinteros S., Aguilar-Salinas C.A., Ortíz-López M.G., Rodríguez-Cruz M., Villareal-Molina M.T., Coral-Vázquez R., Huertas-Vázquez A., Hernández-Caballero A., López-Alarcón M., Brito-Zurita O.R., Domínguez-Banda A., Martínez-Sánchez L.R., Canto-DeCetina T., Vilchis-Dorantes G., Rosas-Vargas H., Granados-Silvestre M.A., Medeiros-Domingo A., Menjivar M., Tusié-Luna M.T. 2007. Association of PPARG2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Hum Biol.* 79:111-119.

Chan S., Sun R., Zeng X., Choong Z., Wang H., Watt M.J., Ye J.M. 2013. Activation of PPARalpha ameliorates hepatic insulin resistance and steatosis in high fructose-fed mice despite increased endoplasmic reticulum stress. *Diabetes* 62:2095-2105.

Clarke S.D. 2001. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr.* 131:1129-1132.

Cole S.A., Mitchell B.D., Hsueh W.C., Pineda P., Beamer B.A., Shuldiner A.R., Comuzzie A.G., Blangero J., Hixson J.E. 2000. The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24:522-524.

Daynes R.A., Jones D.C. 2002. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2:748-759.

Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M., Pihlajamaki J., Mykkanen L., Kuusisto J., Laakso M., Fujimoto W., Auwerx J. 1998. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet.* 20:284-287.

Desvergne B., Wahli W. 1999. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev.* 20:649-688.

Drenowatz C., Shook R.P., Hand G.A., Hébert J.R., Blair S.N. 2014. The independent association between diet quality and body composition. *Sci Rep.* 4:4928.

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). 2012. Resultados nacionales. Disponible en: encuestas.insp.mx

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). 2012. Resultados por entidad federativa, Sonora. Disponible en: encuestas.insp.mx

Fajas L., Fruchart J.C., Auwerx J. 1998. PPARgamma3 mRNA: a distinct PPARgamma mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett.* 438:55-60.

FAO/WHO/UNU. 2001. Human energy requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. Rome, 17-24 October.

Flier J.S., Maratos-Flier E. 2012. Biology of obesity. En: Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J., Loscalzo J. (eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Professional, New York, 36-43 p.

Foster-Schubert K.E., Alfano C.M., Duggan C.R., Xiao L., Campbell K.L., Kong A., Bain C., Wang C.Y., Blackburn G., McTiernan A. 2012. Effect of diet and exercise, alone or combined, on weight and body composition in overweight-to-obese post-menopausal women. *Obesity* 20:1628-1638.

Gamboa R., Vargas-Alarcón G., Medina-Urrutia A., Cardoso-Saldaña G., Hernández-Pacheco G., Zamora-González J., Posadas-Romero C. 2001. Influence of the apolipoprotein E polymorphism on plasma lipoproteins in a Mexican population. *Hum Biol.* 73:835-843.

Garaulet M., Smith C.E., Hernández-González T., Lee Y., Ordovás J.M. 2011. PPARgamma Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet. *Mol Nutr Food Res.* 55:1771-1779.

Guerre-Millo M. 2004. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab.* 30:13-19.

Guillot E. 2012. Contenidos de ácidos grasos trans en tejido adiposo subcutáneo y visceral como factor de riesgo cardiovascular y diabetes mellitus. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. Hermosillo, Sonora, México.

Greene M.E., Blumberg B., McBride O.W., Yi H.F., Kronquist K., Kwan K., Hsieh L., Greene G., Nimer S.D. 1995. Isolation of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma cDNA: expression in hematopoietic cells and chromosomal mapping. *Gene Expr.* 4:281-299.

Grijalva M.I., Caire G., Sánchez A., Valencia M.E. 1995. Composición química, fibra dietética y contenido de minerales en alimentos de consumo frecuente en el noroeste de México. *Arch Latinoam Nutr* 45:145-150.

Haggarty P., Valencia M.E., McNeill G., Gonzales N.L., Moya S.Y., Pinelli A., Quihui L., Saucedo M.S., Esparza J., Ashton J., Milne E., James W.P.T. 1997. Energy expenditure during heavy work and its interaction with body weight. *Br J Nutr.* 77:359-373.

Hara K., Kubota N., Tobe K., Terauchi Y., Miki H., Komeda K., Tamemoto H., Yamauchi T., Hagura R., Ito C., Akanuma Y., Kadowaki T. 2000. The role of PPARgamma as a thrifty gene both in mice and humans. *Br J Nutr.* 84 Suppl 2:S235-239.

Higgins L.S., DePaoli A.M. 2010. Selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) modulation as a strategy for safer therapeutic PPARgamma activation. *Am J Clin Nutr.* 91 Suppl 2:S267-72.

Issemann I., Green S. 1990. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 347:645-650.

Issemann I., Prince R.A., Tugwood J.D., Green S. 1993. The peroxisome proliferator-activated receptor: retinoid X receptor heterodimer is activated by fatty acids and fibrate hypolipidaemic drugs. *J Mol Endocrinol.* 11:37-47.

Jelliffe D.B., Jelliffe P. 1989. Community nutritional assessment. Oxford Med Pub NY:263.

Kawai M., Sousa K.M., MacDougald O.A., Rosen C.J. 2010. The many facets of PPARgamma: novel insights for the skeleton. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 299:E3-9.

Kiage J.N., Merrill P.D., Judd S.E., He K., Lipworth L., Cushman M., Howard V.J., Kabagambe E.K. 2014. Intake of trans fat and incidence of stroke in the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort. *Am J Clin Nutr.* 99:1071-1076.

Kim K., Lee S., Valentine R.J. 2007. Association of pro12ala polymorphism in the peroxisome proliferative-activated receptor gamma2 gene with obesity and hypertension in Korean women. *J Nutr Sci Vitaminol*. 53:239-246.

Kliwer S.A., Sundseth S.S., Jones S.A., Brown P.J., Wisely G.B., Koble C.S., Devchand P., Wahli W., Willson T.M., Lenhard J.M., Lehmann J.M. 1997. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:4318-4323.

Knouff C., Auwerx J. 2004. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology. *Endocr Rev*. 25:899-918.

Krey G., Braissant O., L'Horset F., Kalkhoven E., Perroud M., Parker M.G., Wahli W. 1997. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol Endocrinol*. 11:779-791.

Kubota N., Terauchi Y., Miki H., Tamemoto H., Yamauchi T., Komeda K., Satoh S., Nakano R., Ishii C., Sugiyama T., Eto K., Tsubamoto Y., Okuno A., Murakami K., Sekihara H., Hasegawa G., Naito M., Toyoshima Y., Tanaka S., Shiota K., Kitamura T., Fujita T., Ezaki O., Aizawa S., Kadowaki T. 1999. PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell*. 4:597-609.

Larque E., Garcia-Ruiz P.A., Perez-Llamas F., Zamora S., Gil A. 2003. Dietary trans fatty acids alter the compositions of microsomes and mitochondria and the activities of microsome delta6-fatty acid desaturase and glucose-6-phosphatase in livers of pregnant rats. *J Nutr*. 133:2526-2531.

Loeza F., Vargas-Alarcón G., Andrade F., Vergara Y., Rodríguez-Pérez J.M., Ruiz-Morales J.A., Alarcón-Segovia D., Granados J. 2002. Distribution of class I and class III MHC antigens in the Tarasco Amerindians. *Hum Immunol*. 63:143-148.

Luan J., Browne P.O., Harding A.H., Halsall D.J., O'Rahilly S., Chatterjee V.K., Wareham N.J. 2001. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes* 50:686-689.

Macías N., Alemán-Mateo H., Esparza-Romero J., Valencia M.E. 2007. Body fat measurement by bioelectrical impedance and air displacement plethysmography: a cross-validation study to design bioelectrical impedance equations in Mexican adults. *Nutr J*. 6:doi:10.1186/1475-2891-6-18.

Maeda N., Takahashi M., Funahashi T., Kihara S., Nishizawa H., Kishida K., Nagaretani H., Matsuda M., Komuro R., Ouchi N., Kuriyama H., Hotta K., Nakamura T., Shimomura I., Matsuzawa Y. 2001. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 50:2094-2099.

Mahfouz M.M., Smith T.L., Kummerow F.A. 1984. Effect of dietary fats on desaturase activities and the biosynthesis of fatty acids in rat-liver microsomes. *Lipids* 19:214-222.

Martínez M.L. 2010. Análisis del contenido y tipo de ácidos grasos trans de los principales alimentos incluidos en la dieta sonorense. Tesis de licenciatura. Universidad de Sonora-Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora, México.

Masugi J., Tamori Y., Mori H., Koike T., Kasuga M. 2000. Inhibitory effect of a proline-to-alanine substitution at codon 12 of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 on thiazolidinedione-induced adipogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 268:178-182.

Medina-Gomez G., Gray S.L., Yetukuri L., Shimomura K., Virtue S., Campbell M., Curtis R.K., Jimenez-Linan M., Blount M., Yeo G.S.H., Lopez M., Seppänen-Laakso T., Ashcroft F.M., Orešič M., Vidal-Puig A. 2007. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. *PLoS Genet.* 3(4):e64.

Miyazaki Y., Mahankali A., Wajcberg E., Bajaj M., Mandarino L.J., DeFronzo R.A. 2004. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:4312-4319.

Muller Y.L., Bogardus C., Beamer B.A., Shuldiner A.R., Baier L.J. 2003. A functional variant in the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 promoter is associated with predictors of obesity and type 2 diabetes in Pima indians. *Diabetes* 52:1864-1871.

Noakes M., Keogh J.B., Foster P.R., Clifton P.M. 2005. Effect of an energy restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr.* 81:1298-1306.

Nuclear Receptors Nomenclature Committee. 1999. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. *Cell* 97:161-163.

Pisabarro R.E., Sanguinetti C., Stoll M., Prendez D. 2004. High incidence of type 2 diabetes in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Pro12Ala

carriers exposed to a high chronic intake of trans fatty acids and saturated fatty acids. *Diabetes Care* 27:2251-2252.

Ren D., Collingwood T.N., Rebar E.J., Wolffe A.P., Camp H.S. 2002. PPARgamma knockdown by engineered transcription factors: exogenous PPARgamma2 but not PPARgamma1 reactivates adipogenesis. *Genes Dev.* 16(1):27-32.

Román D.O. 2014. Polimorfismos de un sólo nucleótido en el gen *ABCA1* relacionados con colesterol HDL en población sonorense. Tesis de maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora, México.

Rosen E.D., Sarraf P., Troy A.E., Bradwin G., Moore K., Milstone D.S., Spiegelman B.M., Mortensen R.M. 1999. PPARgamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. *Mol Cell.* 4:611-617.

Rull J.A., Aguilar-Salinas C.A., Rojas R., Rios-Torres J.M., Gomez-Perez F.J., Olaiz G. 2005. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Arch Med Res* 36:188-196.

Sacchi R., Pinto A., Rickards O., Pacella A., De Stefano G.F., Canella C., Corbo R.M. 2007. An analysis of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma2) Pro12Ala polymorphism distribution and prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in world populations in relation to dietary habits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 17:632-641.

Saravanan N., Haseeb A., Ehtesham N.Z., Ghafoorunissa. 2005. Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue. *Eur J Endocrinol.* 153:159-165.

Schoonjans K., Auwerx J. 2000. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 355:1008-1010.

Sheu S.H., Kaya T., Waxman D.J., Vajda S. 2005. Exploring the binding site structure of the PPAR gamma ligand-binding domain by computational solvent mapping. *Biochemistry* 44:1193-1209.

Silva-Zolezzi I., Hidalgo-Miranda A., Estrada-Gil J., Fernández-López J.C., Uribe-Figueroa L., Contreras A., Balam-Ortíz E., Del Bosque-Plata L., Velázquez-Fernández D., Lara C., Goya R., Hernández-Lemus E., Dávila C., Barrientos E., March S., Jiménez-Sánchez G. 2009. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106:8611-8616.

Skov A.R., Toubro S., Ronn B., Holm L., Astrup A. 1999. Randomized trial of protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 23:528-536.

Sloth B., Due A., Larsen T.M., Holst J.J., Heding A., Astrup A. 2009. The effect of a high-MUFA, low-glycemic index diet and a low-fat diet on appetite and glucose metabolism during a 6-month weight maintenance period. *Br J Nutr.* 101:1846-1858.

St-Onge M., Gallagher D. 2010. Body composition changes with aging: The cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? *Nutr.* 26:152-155.

Straus D.S., Glass C.K. 2007. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms. *Trends Immunol.* 28:551-8.

Stumvoll M., Haring H. 2002. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 51:2341-2347.

Tamori Y., Masugi J., Nishino N., Kasuga M. 2002. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in maintenance of the characteristics of mature 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes* 51:2045-2055.

Tugwood J.D., Issemann I., Anderson R.G., Bundell K.R., McPheat W.L., Green S. 1992. The mouse peroxisome proliferator activated receptor recognizes a response element in the 5' flanking sequence of the rat acyl CoA oxidase gene. *EMBO J.* 11:433-439.

Uauy R., Aro A., Clarke R., Ghafoorunissa R., L'Abbé M., Mozaffarian D., Skeaff M., Stender S., Tavella M. 2009. WHO Scientific Update on trans fatty acids: summary and conclusions. *Eur J Clin Nutr.* 63:S68-S75.

Valenzuela L.S. 2010. Consumo de ácidos grasos *trans* y su asociación con las concentraciones de HDL-C en población sonorenses. Tesis de maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. Hermosillo, Sonora, México.

Vázquez-Del Mercado M., Guzmán Ornela M.O., Corona-Meráz F.I., Ríos-Ibarra C.P., Reyes-Serratos E.A., Castro-Albarran J., Ruíz-Quezada S.L., Navarro-Hernández R.E. 2015. The 482Ser of *PPARGC1A* and 12Pro of *PPARG2* alleles are associated with reduction of metabolic risk factors even obesity in a Mexican-Mestizo population. *Biomed Res Int.* 2015:285491.

Wang Y., McCullough M.L., Stevens V.L., Rodríguez C., Jacobs E.J., Teras L.R., Pavluck A.L., Thun M.J., Calle E.E. 2007. Nested case-control study of energy regulation candidate gene single nucleotide polymorphisms and breast cancer. *Anticancer Res.* 27(1B):589-593.

World Health Organization (WHO). 2014. Global Health Observatory: Obesity, situation and trends. Available from: www.who.int

World Health Organization (WHO). 2008. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 8-11 December.

Wycherley T.P., Moran L.J., Clifton P.M., Noakes M., Brinkworth G.D. 2012. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 96:1281-1298.

Xu H.E., Lambert M.H., Montana V.G., Parks D.J., Blanchard S.G., Brown P.J., Sternbach D.D., Lehmann J.M., Wisely G.B., Willson T.M., Kliewer S.A., Milburn M.V. 1999. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell.* 3:397-403.

Yang W.S., Hsiung C.A., Ho L.T., Chen Y.T., He C.T., Curb J.D., Grove J., Quertermous T., Chen Y.D., Kuo S.S., Chuang L.M.; Sapphire Study Group. 2003. Genetic epistasis of adiponectin and PPARgamma2 genotypes in modulation of insulin sensitivity: a family-based association study. *Diabetologia* 46:977-983.

Yen C.J., Beamer B.A., Negri C., Silver K., Brown K.A., Yarnall D.P., Burns D.K., Roth J., Shuldiner A.R. 1997. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 241:270-274.

Zuo X., Xu M., Yu J., Wu J., Moussalli M.J., Manyam G.C., Lee S.I., Liang S., Gagea M., Morris J.S., Broaddus R.R., Shureiqi I. 2014. Potentiation of colon cancer susceptibility in mice by colonic epithelial PPAR-delta/beta overexpression. *J Natl Cancer Inst.* 106:dju052.