

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA**



Casa abierta al tiempo

**EFFECTO DE 4 VARIANTES EN LOS GENES *SOD2*, *CAT*, *GPX1* Y *GPX7* SOBRE
FACTORES DE RIESGO CARDIO-METABÓLICO Y MARCADORES SÉRICOS DE
INFLAMACIÓN EN NIÑOS DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN BIOLOGÍA EXPERIMENTAL

PRESENTA:

Q.F.B. PERLA GABRIELA CORONA SALAZAR

COMITÉ DE TUTORES:

CO-DIRECTOR: DR. MIGUEL ALEXANDER VÁZQUEZ MORENO

CO-DIRECTOR: DR. GERARDO BLANCAS FLORES

ASESOR: DR. MIGUEL CRUZ LÓPEZ

Ciudad de México, México, octubre 2021

Declaración de originalidad

El (La) que suscribe **Perla Gabriela Corona Salazar**, alumno (a) del posgrado en **Biología Experimental**, de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud, de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa y autor(a) de la tesis o idónea comunicación de resultados titulada: **“Efecto de 4 variantes en los genes SOD, CAT, GPX1 y GPX7 sobre factores de riesgo cardio-metabólico y marcadores séricos de inflamación en niños de la ciudad de México”**,

Declaro que:

1. La tesis o idónea comunicación de resultados que presento ante el H. Jurado para la obtención del grado de **Maestra en Biología Experimental** es de mi autoría y original creación, producto del resultado de mi trabajo de investigación personal e individual; el cual cuenta con las correspondientes citas textuales del material bibliográfico utilizado y con el debido otorgamiento de los créditos autorales.
2. En la tesis o idónea comunicación de resultados no he reproducido párrafos completos; ilustraciones, fotografías, diagramas, cuadros y tablas, sin otorgamiento del crédito autoral y fuente correspondiente.
3. En consecuencia, relevo de toda responsabilidad a la Universidad Autónoma Metropolitana de cualquier demanda o reclamación que llegara a formular alguna persona física o moral que se considere con derecho sobre la tesis o idónea comunicación de resultados, respondiendo por la autoría y originalidad de la misma, asumiendo todas las consecuencias económicas y jurídicas si ésta no fuese de mi creación.

La presente declaración de originalidad se firma en la Ciudad de México el 10 de octubre del 2021.

Atentamente



Perla Gabriela Corona Salazar

Nombre y firma del alumno

El programa de Maestría en Biología Experimental de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 001481, en el Nivel Consolidado, y cuenta con apoyo del mismo Consejo, clave DAFCYT-2003IMPTNNN0020

Número de registro de beca otorgada por CONACYT: 754171

El jurado designado por la Comisión Académica del Posgrado en Biología Experimental de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la Tesis titulada:

“Efecto de 4 variantes en los genes *SOD2*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* sobre factores de riesgo cardio-metabólico en niños de la Ciudad de México”

que presentó

Perla Gabriela Corona Salazar

El día 19 de octubre del año 2021

Sinodales

Presidente: Dra. Norma Edith López Diaz-Guerrero

Secretario: Dr. Miguel Cruz López

Vocal 1: Dra. María de los Ángeles Fortis Barrera

Vocal 2: Dr. Jaime Héctor Gómez Zamudio

COMITÉ TUTOR

Co-director externo: Dr. Miguel Alexander Vázquez Moreno.

Unidad de Investigación Médica en Bioquímica de la UMAE. Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo “XXI” Instituto Mexicano del Seguro Social.

Co-director interno: Dr. Gerardo Blancas Flores.

SNI I. Profesor Titular C. Laboratorio de Farmacología W 203. Departamento de Ciencias de la Salud, DCBS, Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa.

Asesor: Dr. Miguel Cruz López:

SNI III. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica de la UMAE. Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo “XXI” Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESUMEN

Antecedentes: La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por la acumulación excesiva de grasa corporal. En México la prevalencia de sobrepeso y obesidad es de 38.2% de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud 2020. Esta enfermedad se ha relacionado con alteraciones metabólicas y con estrés oxidante, por esta razón es importante su estudio desde el enfoque genético antioxidante.

Objetivo: Investigamos la asociación de la obesidad infantil con SNP's de genes que codifican enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa.

Material y métodos: El estudio se llevó a cabo en 410 niños de 6 a 12 años (204 con peso normal y 206 con obesidad) de la Ciudad de México. Se determinaron parámetros antropométricos, un perfil bioquímico (HDL, LDL, CT, TG, glucosa, insulina) por método enzimático colorimétrico, además, marcadores de inflamación (IL-6, IL-10, leptina, adiponectina) por ELISA y se realizó la genotipificación de los SNP's presentes en genes antioxidantes (*SOD2* rs4880, *CAT* rs769214, *GPX1* rs1050450 y *GPX7* rs835337).

Resultados: Se encontró que el SNP *SOD2* rs4880 y *CAT* rs769214 disminuyen significativamente los niveles de leptina ($\beta = -0.085 \pm 0.835$ $p = 0.043$) e IL-6 ($\beta = -0.144 \pm 3.928$, $p = 0.048$), respectivamente, independientemente del diagnóstico de obesidad. Además, encontramos que exclusivamente en niños con obesidad *CAT* rs769214 disminuye los niveles de IL-10 ($\beta = -0.318 \pm 19.224$,

p = 0.010), mientras que *GPX1* rs1050450 disminuye los niveles de leptina ($\beta = -0.203 \pm 2.058$, p = 0.032) e IL-6 ($\beta = -0.251 \pm 8.410$, p = 0.025) y aumenta los niveles de insulina ($\beta = 0.193 \pm 0.970$, p = 0.017).

Conclusiones: Nuestros resultados ponen en evidencia que los SNP's *SOD2* rs4880, *CAT* rs769214 y *GPX1* rs1050450 ejercen efectos importantes sobre marcadores bioquímicos y de inflamación en población infantil mexicana.

ABSTRACT

Background: Obesity is a chronic disease characterized by the excessive accumulation of body fat. In Mexico, the prevalence of overweight and obesity is 38.2% according to the 2020 National Health Survey. This disease has been related to metabolic alterations and oxidative stress, for this reason its study from the antioxidant genetic approach is important.

Objective: We investigated the association of childhood obesity with SNP genes that encode antioxidant enzymes such as superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase.

Material and methods: The study was carried out in 410 children from 6 to 12 years old (204 with normal weight and 206 with obesity) from Mexico City. Anthropometric parameters, a biochemical profile (HDL, LDL, CT, TG, glucose, insulin) were determined by colorimetric enzymatic method, in addition, inflammation markers (IL-6, IL-10, leptin, adiponectin) by ELISA and the genotyping of SNPs present in antioxidant genes (SOD2 rs4880, CAT rs769214, GPX1 rs1050450 and GPX7 rs835337).

Results: It was found that the SNP SOD2 rs4880 and CAT rs769214 significantly decrease the levels of leptin ($\beta = -0.085 \pm 0.835$ $p = 0.043$) and IL-6 ($\beta = -0.144 \pm 3.928$, $p = 0.048$), respectively, regardless of the diagnosis of obesity. Furthermore, we found that exclusively in children with obesity, CAT rs769214 decreased IL-10 levels ($\beta = -0.318 \pm 19.224$, $p = 0.010$), while GPX1 rs1050450 decreases leptin levels

($\beta = -0.203 \pm 2.058$, $p = 0.032$) and IL-6 ($\beta = -0.251 \pm 8.410$, $p = 0.025$) and increases insulin levels ($\beta = 0.193 \pm 0.970$, $p = 0.017$).

Conclusions: Our results show that the SNPs SOD2 rs4880, CAT rs769214 and GPX1 rs1050450 exert important effects on biochemical and inflammation markers in Mexican children.

INDICE

I.- INTRODUCCIÓN	1
I.1 Definición de obesidad.....	1
I.2 Epidemiología de la obesidad.....	2
I.3 Factores de riesgo de obesidad	2
<i>I.3.1 Modificables.....</i>	<i>3</i>
<i>I.3.2 No modificables.....</i>	<i>4</i>
I.4 Obesidad y factores de riesgo cardio-metabólicos.....	5
<i>I.4.1 Proceso inflamatorio de bajo grado.....</i>	<i>5</i>
<i>I.4.2 Resistencia a la insulina</i>	<i>7</i>
<i>I.4.3 Dislipidemia</i>	<i>9</i>
I.5 Especies reactivas de oxígeno en la obesidad.....	9
<i>I.5.1 Origen de las especies reactivas de oxígeno.....</i>	<i>10</i>
<i>I.5.2 Daño ocasionado por especies reactivas de oxígeno</i>	<i>12</i>
I.6 Sistemas antioxidantes	15
<i>I.6.1 Sistema antioxidante no enzimático.</i>	<i>15</i>
<i>I.6.2 Sistema antioxidante enzimático.</i>	<i>16</i>
I.7 Estrés oxidante	21
<i>I.7.1 Estrés oxidante relacionado con inflamación.....</i>	<i>22</i>
I.8 Efecto de los SNP's en genes de enzimas antioxidantes	23
II. ANTECEDENTES	26
III. JUSTIFICACIÓN.....	28
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
V. HIPÓTESIS.....	29
VI. OBJETIVOS	29
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	30
VIII. RESULTADOS	41
IX. DISCUSIÓN.....	54
X. CONCLUSIONES	59
XI. REFERENCIAS	60
XIII. ANEXOS.....	72
XIII.1 CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO	72
XIII.2 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	76

I.- INTRODUCCIÓN

En México se ha observado un crecimiento acelerado en la prevalencia de obesidad, actualmente el país se encuentra en los primeros lugares de obesidad infantil y adulta a nivel mundial. Por esta razón existe un gran interés por estudiar y asociar nuevos posibles marcadores de obesidad como los marcadores de estrés oxidante en población infantil de México. La obesidad es una enfermedad considerada un problema de salud pública debido a su alta prevalencia y a las complicaciones metabólicas a las que conlleva (resistencia a la insulina [RI], diabetes tipo 2 [DT2], dislipidemia y enfermedades cardiovasculares). El estudio de la obesidad se ha abordado principalmente desde el enfoque genético y ambiental, sin embargo, otras alteraciones como el estrés oxidante y algunos SNP's de genes que codifican enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa (*SOD2* rs4880, *CAT* rs769214, *GPX1* rs1050450 y *GPX7* rs835337), tienen un papel importante en la enfermedad (Gusti, Qusti, Alshammari, Toraih, & Fawzy, 2021; Ruperez, Gil, & Aguilera, 2014).

I.1 Definición de obesidad

La obesidad se define como la acumulación excesiva de grasa corporal que resulta perjudicial para la salud (NOM-008-SSA3-2010, 2010; OMS, 2017), y en México se ha convertido en un problema de salud pública por su alta frecuencia, costos e impacto nacional (INSP, 2018).

En adultos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone el diagnóstico de obesidad para personas que presentan un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 (OMS, 2017). En el caso de población infantil, el IMC es específico para

la edad y el género y se clasifica como percentil del IMC (CDC, 2015). De acuerdo con el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), los niños de 5 a 19 años se consideran con peso normal si se encuentran entre los percentiles 5 y 85, con sobrepeso entre los percentiles 85 y 95 y obesidad ≥ 95 (CDC, 2015; Secretaría de Salud, 2018).

I.2 Epidemiología de la obesidad

En México la prevalencia de obesidad en adultos es de 33.3%, es la segunda más alta en el mundo (OECD, 2017). En cuanto a obesidad infantil, la OMS en 2017 reportó que 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos y más de 340 millones de niños y adolescentes de 5 a 19 años presentaban sobrepeso u obesidad (OMS, 2017). De acuerdo con el Global Health Observatory (GHO), México es uno de los cinco países de Latinoamérica con una alta prevalencia de sobrepeso en niños menores de 5 años (9.0%), junto con Argentina (9.9%), Paraguay (11.7%), Barbados (12.2%) y Belice (13.7%). En el caso de los niños mayores de 5 años, México es el país con la prevalencia más alta de sobrepeso (43.9%) en Latinoamérica (INSP, 2018). Las cifras son alarmantes y demuestran que México es un país con un problema importante en salud infantil. Además, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT 2020) reportó que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en población infantil mexicana de 5 a 11 años era de 19.6% y 18.6 %, respectivamente (Shamah, 2020).

I.3 Factores de riesgo de obesidad

Un factor de riesgo se define como cualquier característica o rasgo presente en un individuo que aumenta la probabilidad de sufrir una enfermedad (OMS, 2020). La

obesidad es una enfermedad de origen multifactorial, y sus factores de riesgo se clasifican en dos tipos, modificables y no modificables (NIH, 2020).

1.3.1 Modificables

Los factores de riesgo modificables son aquellos que pueden cambiar e incluyen: malos hábitos alimenticios, baja o nula actividad física, incluso problemas de sueño, que representan un estilo de vida poco saludable (Dávila, 2015). Los hábitos alimenticios se van adquiriendo desde la infancia, si existe una mala alimentación, esto ocasiona el desarrollo de problemas de salud en edad adulta. Además, se sabe que la lactancia materna en los primeros 6 meses de vida disminuye la probabilidad de padecer obesidad en la infancia (INSP, 2018).

La dieta del mexicano es rica en productos con un alto contenido de grasas y carbohidratos, aunado al elevado consumo de bebidas azucaradas (INSP, 2018). ENSANUT 2020 reportó que la población infantil de 5-11 años presentó el mayor consumo de productos lácteos endulzados y cereales dulces, destacando que un factor importante de la mala alimentación es la falta de tiempo para preparar alimentos saludables, esto propicia a que la población consuma preferentemente “comida rápida o chatarra”, obstaculizando la adopción de dietas saludables (INSP, 2018; Shamah, 2020). La inactividad física también representa un factor importante para desarrollar obesidad, ya que el estilo de vida sedentario y la preferencia por realizar actividades como ver televisión o usar dispositivos electrónicos implican menor gasto de energía y por lo tanto una mayor acumulación de grasa corporal. También el insomnio y tener un tiempo corto de sueño se ha asociado con el desarrollo de obesidad (Shamah, 2020).

1.3.2 No modificables

Los factores de riesgo no modificables son aquellos que no pueden cambiar con el tiempo, se incluyen los aspectos genéticos, la raza, el género y la edad. Diversos estudios poblacionales han determinado que entre el 40-75% de la heredabilidad de la variación del IMC se atribuye a causas genéticas, como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP; Single Nucleotide Polymorphism) que se deben a sustituciones de un solo nucleótido en una posición específica del genoma. Se han reportado SNP's en genes que participan en la regulación de vías metabólicas o ejes de regulación de ingesta energética como el *INSIG2* rs7566605, *FTO* rs8050136 y *MC4R* rs17782313, donde las variantes de riesgo se asocian a obesidad (Canizales, 2008; Lopez-Rodriguez et al., 2020). Otra causa genética es la variación en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés) que incluye deleciones, inserciones y duplicaciones de más de 1Kb (Feuk, Carson, & Scherer, 2006), específicamente se ha reportado que CNV's en los genes del receptor de leptina (*LEPR*), del neuropéptido Y (*NPY4R*) y del gen de la amilasa (*AMY 1*) se asocian con obesidad (Mejia-Benitez et al., 2015; Vazquez-Moreno et al., 2020).

En México la prevalencia de obesidad es mayor en mujeres (40.2%) que en hombres (37.5%) (Shamah, 2020). Por otro lado, la ascendencia mixta: asiático/europeo, latino/europeo y hawaiano/asiático se han relacionado un IMC más alto en comparación con grupos étnicos amerindios o europeos (Costa-Urrutia et al., 2020).

I.4 Obesidad y factores de riesgo cardio-metabólicos.

Los factores de riesgo cardio-metabólicos se refieren a factores que aumentan la probabilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular o DT2 (Chatterjee et al., 2012).

La obesidad infantil se asocia con RI, hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión, las cuales se consideran factores de riesgo cardio-metabólicos. Cabe mencionar que estos factores de riesgo pueden presentarse desde la infancia y continuar en la edad adulta (Chung, Onuzuruike, & Magge, 2018; Klunder-Klunder, Flores-Huerta, & Cruz, 2013; Sanchez-Pozos & Menjivar, 2016).

I.4.1 Proceso inflamatorio de bajo grado

El tejido adiposo (TA) está compuesto principalmente por adipocitos, preadipocitos, células inmunológicas y células endoteliales. Su función principal es el almacenamiento de ácidos grasos en función del balance energético del organismo (Esteve Rafols, 2014). El tejido adiposo se clasifica en dos tipos, tejido adiposo pardo o marrón, y tejido adiposo blanco. El tejido adiposo pardo está constituido por adipocitos multiloculares de coloración pardo/marrón, la cual se debe a la gran cantidad de mitocondrias y citocromos que contiene. El tejido adiposo pardo existe casi exclusivamente en mamíferos recién nacidos y en animales que hibernan, ya que oxida ácidos grasos más rápido que el tejido adiposo blanco, con el fin de incrementar la producción de calor.

El tejido adiposo blanco está compuesto por adipocitos uniloculares, tienen una sola gota de grasa (Sánchez, 2016). Desde el punto de vista funcional, este tejido se puede subdividir en grasa estructural y grasa de reserva. La grasa estructural sirve para el

mantenimiento de la posición de los órganos, por otro lado, la reserva de grasa es el almacén de energía, ya que, por su captación de ácidos grasos libres, su conversión a triglicéridos y su posterior hidrólisis a ácidos grasos libres como fuente de energía, provee al organismo de una reserva energética. Este tejido está vinculado directamente con obesidad (Mayorga, 2007; Sánchez, 2016).

El tejido adiposo es considerado un órgano endocrino ya que secreta proteínas, denominadas adipocinas, que contribuyen a la regulación energética. Una de ellas es la adiponectina (30 kDa), que promueve la sensibilidad a la insulina y disminuye la expresión de moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias. Las concentraciones plasmáticas de adiponectina se correlacionan negativamente con la acumulación de grasa corporal (Klunder-Klunder et al., 2013; Martínez J, 2019). Otra adipocina es la leptina (16kDa), considerada una hormona anorexigénica por causar saciedad; su actividad se ve disminuida en obesidad, lo que se considera como resistencia a la leptina (Suárez W, 2017). EL TA también se encarga de secretar otro conjunto de moléculas denominadas citocinas, como interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), denominadas citocinas proinflamatorias. Estas citocinas aumentan sus niveles en la obesidad y están involucradas en el desarrollo de la RI (Hernández J, 2018). Otra citocina secretada por el TA es la interleucina 10 (IL-10), citocina antiinflamatoria, sus niveles disminuyen en obesidad (Febbraio, 2014).

En una persona con obesidad, los adipocitos sufren cambios estructurales, hipertrofia (aumento en el volumen de la célula) e hiperplasia (aumento en el número de células), sin embargo a la hipertrofia se le atribuyen consecuencias metabólicas, como el aumento en la concentración de adipocinas y citocinas proinflamatorias (Eichwald &

Talbot, 2020). Por otro lado, la obesidad también se caracteriza por un infiltrado de células del sistema inmune hacia el TA. Esto porque los adipocitos liberan una proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1); esta proteína atrae monocitos y favorece su diferenciación a macrófagos M1. Cabe mencionar que los monocitos en TA tienen la capacidad de diferenciarse en macrófagos M1 (proinflamatorios) y M2 (antiinflamatorios). En obesidad predominan los macrófagos M1, los M2 se encuentran regulados negativamente. Los macrófagos M1 en TA aumentan la producción de citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 y TNF- α , promueven la disfunción del tejido adiposo, aumentan el riesgo de RI y alteran la tolerancia a la glucosa (Castoldi, Naffah de Souza, Camara, & Moraes-Vieira, 2015; Eichwald & Talbot, 2020; Toros X, 2005). Por otro lado, los macrófagos M2 tienen propiedades antiinflamatorias, ya que secretan IL-10, intervienen en el mantenimiento de la homeostasis tisular y frecuentemente se encuentran en el TA de personas delgadas (Chylikova, Dvorackova, Tauber, & Kamarad, 2018).

Debido a los altos niveles de citocinas proinflamatorias que persisten durante todo el desarrollo de la enfermedad, se considera a la obesidad como un proceso inflamatorio crónico de bajo grado (Hernández J, 2018).

1.4.2 Resistencia a la insulina

La RI es un trastorno metabólico caracterizado por una respuesta atenuada a la acción de la insulina (Picos S, 2015). El aumento en la secreción TNF- α e IL-6 evitan la fosforilación de la tirosina en los receptores de insulina (acción necesaria para la correcta actividad de los transportadores de glucosa) (Godínez S, 2002; Sánchez, 2016). Este efecto provoca la elevación de glucosa en circulación, la reducción de

glucosa intracelular y un incremento en la secreción de insulina con el fin de compensar la elevación de glucosa en circulación (hiperinsulinemia) (Gómez J, 2010). Sin embargo, se ha descrito que la demanda cada vez mayor de insulina y la resistencia a su actividad genera altos niveles de glucosa en sangre y desarrollo de DT2 (Gómez J, 2010). Además, esta condición metabólica contribuye al desarrollo de la *Acantosis nigricans* (AN), trastorno epidérmico que se caracteriza por un engrosamiento aterciopelado que afecta zonas como el pliegue posterior del cuello, axilas, superficies flexoras de la piel y el ombligo. Es considerada un marcador no invasivo de RI, además se ha asociado con obesidad y se ha reportado que puede ser un factor de riesgo cardio-metabólico en niños (López-Alvarenga et al., 2020).

Hay diferentes métodos para el diagnóstico de RI en la clínica, algunos de ellos son el índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) y QUICKI (Quantitative Insulin Check Index). Ambos son modelos matemáticos que utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno, y correlacionan la función de las células β y la sensibilidad a la insulina. La diferencia radica en que QUICKY utiliza funciones logarítmicas y es un método invasivo (Martínez A, 2011).

En obesidad hay niveles altos de triglicéridos en tejido hepático, esto incrementa la probabilidad de desarrollar RI. Se sabe que la RI está asociada con dislipidemia y es un riesgo de enfermedad cardiovascular (Gonzalez A, 2011). Existen dos índices que relacionan niveles de triglicéridos y RI:

1. El índice triglicéridos / colesterol de lipoproteínas de alta densidad (TG/HDL) en ayuno. Se ha considerado un marcador de aterogénesis, se relaciona con

síndrome metabólico y está asociado con RI, podría funcionar como un marcador preventivo de RI (Baez, 2017).

2. El índice triglicéridos/glucosa en ayuno (TG/G). Este índice ha servido para identificar RI y es un marcador útil para predecir hipertensión y síndrome metabólico en niños y adolescentes (Simental-Mendia et al., 2019).

1.4.3 Dislipidemia

La dislipidemia se define como un trastorno metabólico caracterizado por la elevación de triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y reducción de HDL. Este padecimiento se ha descrito como una complicación de la obesidad, ya que la hipertrofia e inflamación de bajo grado que se presenta eleva la filtración de ácidos grasos libres a la circulación, estos se absorben y acumulan en el tejido muscular y hepático, provocando lipotoxicidad, que se denota por la deficiencia en su funcionalidad (Gomez-Hernandez, Perdomo, & Benito, 2013). Una complicación que puede presentarse durante el curso de obesidad y dislipidemia es la aterosclerosis (Toros X, 2005).

1.5 Especies reactivas de oxígeno en la obesidad

El metabolismo celular normal produce moléculas altamente inestables y tóxicas denominadas especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés). Algunas de estas moléculas son radicales, es decir, tienen electrones desapareados. Ejemplo de ellas son el radical superóxido (O_2^{\bullet}), el radical hidroxilo ($\bullet OH$) y el radical peróxido (ROO^{\bullet}). En concentraciones normales las ROS intervienen en la señalización celular, inducción de la respuesta mitogénica y defensa contra agentes infecciosos (Carvajal, 2019). Sin embargo, existen situaciones donde la concentración de ROS sobrepasa

los límites normales, alterando la función celular al reaccionar agresivamente con lípidos, proteínas o DNA (Carvajal, 2019; Mohseni et al., 2018). Al existir un desbalance entre la concentración de ROS y los sistemas antioxidantes, se genera estrés oxidante (EO) (Carvajal, 2019). Sin embargo, el organismo cuenta con dos sistemas antioxidantes como defensa al EO, el primero actúa de forma enzimática y el segundo no enzimática. La función de ambos mecanismos es transformar ROS altamente reactivas e inestables en moléculas con menor toxicidad y más estables (Mohseni et al., 2018).

1.5.1 Origen de las especies reactivas de oxígeno

La cadena transportadora de electrones de la mitocondria y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NOX) son las fuentes de producción más importantes de las ROS (Carvajal, 2019).

1.5.1.1 Producción de ROS en la cadena transportadora de electrones

La mitocondria es el organelo celular que se encarga de la generación de energía a través de la fosforilación oxidativa. En este proceso hay un transporte de electrones a través de complejos proteicos denominados cadena transportadora de electrones. Estos electrones provienen de la oxidación de glucosa en la célula. El oxígeno procedente del intercambio de gases en los pulmones llega a las células y es el aceptor final de electrones y protones de la cadena transportadora, dando lugar a la formación de agua en la matriz mitocondrial. Debido a que el oxígeno es un gas, tiene la capacidad de difundir a través de membrana y concentrarse en el espacio intermembrana, cerca de la cadena de electrones. En el proceso de transferencia de electrones por los complejos proteicos, es posible que haya fuga de electrones hacia

el espacio intermembrana, y que esta fuga sea aprovechada por el oxígeno. De esta manera, el oxígeno recibe esos electrones y se transforma en radical superóxido y puede ingresar al citoplasma a través de canales de aniones dependientes de voltaje (Fainstein, 2008; Zuluaga A, 2012).

1.5.1.2 Producción de ROS en la NADPH oxidasa

La NADPH oxidasa (NOX) es una enzima que se encuentra en células fagocíticas, como neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, monocitos etc. Cuando estas células se encuentran en contacto con un patógeno, lo reconocen mediante receptores tipo toll (TLR) y posteriormente lo fagocitan. En ese momento la NOX se activa, recibiendo un electrón de la nicotinamida adenin dinucleótido fosfato reducido (NADPH), localizada en la membrana del fagosoma y lo dona al oxígeno que está dentro del fagosoma. De esta manera se produce el radical superóxido que es utilizado para atacar y eliminar a los patógenos (DeVallance, Li, & Pagano, 2019; Fainstein, 2008).

La función principal de los TLR es iniciar la respuesta inmune innata contra patógenos o moléculas exógenas. En humanos, la familia de los TLRs contempla 11 miembros, de los cuales especialmente el TLR2 y el TLR4 están relacionados con la respuesta inflamatoria en obesidad. Se ha reportado que la activación de estos receptores regula mediadores proinflamatorios como citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión. Debido al aumento de adipocitos y a la infiltración de monocitos en la obesidad, los TLR2/4 amplifican la producción de citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo, lo cual provoca el estado de inflamación crónico (Akhter et al., 2019). Además, si consideramos que en la obesidad se requiere una mayor actividad metabólica por la demanda de energía en el tejido adiposo, se necesita un suministro de oxígeno cada

vez mayor (Akhter et al., 2019; Fernandez-Sanchez et al., 2011). Por esta razón hay neovascularización en el tejido adiposo que genera mayor producción de especies reactivas de oxígeno (Akhter et al., 2019).

1.5.2 Daño ocasionado por especies reactivas de oxígeno

Los altos niveles de ROS tienen la capacidad de dañar macromoléculas como proteínas, lípidos y el DNA (Mohseni et al., 2018).

1.5.2.1 Daño a proteínas

El radical hidroxilo es la molécula que inicia la oxidación en proteínas, seguido por el radical superóxido, estas moléculas rompen enlaces peptídicos y dañan grupos químicos que se encuentran unidos al carbono α de cada uno de los aminoácidos que conforman a las proteínas. Los grupos aromáticos y los grupos que presentan azufre son los que se oxidan más rápido. La oxidación de las proteínas ocasiona importantes cambios en estructura, ocurre fragmentación de aminoácidos cuando hay daño en los enlaces peptídicos; o dimerización, cuando se oxidan grupos químicos de los residuos de aminoácidos, esto da lugar a entrecruzamientos ya sea entre dos tirosinas o residuos lisina y arginina con grupos carbonilo. Otro tipo de daño a proteínas es el desdoblamiento, en este caso hay cambios conformacionales que modifican y perjudican directamente la función fisiológica de las proteínas; particularmente en enzimas, las modificaciones conformacionales pueden llevarse a cabo en sitios catalíticos provocando la inactivación (Fainstein, 2008; Zuluaga A, 2012).

La oxidación de proteínas también puede generar derivados carbonilos como aldehídos y cetonas. La producción de carbonilos es un indicador de oxidación no

específico, pero se ha utilizado como un indicador factible y reproducible (Diaz A, 2006).

1.5.2.2 Daño a lípidos

Las membranas celulares están compuestas por una bicapa lipídica, son fluidas y permeables a ciertas moléculas. Las ROS tienen la capacidad de reaccionar con los lípidos y perjudicar la membrana celular comprometiendo su función. Los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana celular son el blanco para las ROS. La lipoperoxidación es el deterioro o degradación oxidativa de los lípidos poliinsaturados y este proceso consta de 3 etapas: iniciación, propagación y terminación (Zuluaga A, 2012). Primero las ROS atacan a los ácidos grasos poliinsaturados, aprovechando los grupos metileno que se encuentran junto a los dobles enlaces, roban un átomo de hidrógeno y provocan que el ácido graso quede como lípido radical, este lípido es estabilizado por un arreglo molecular y así transformarse en lípido peroxil o radical peroxil, para ello existe una reacción con oxígeno molecular. El lípido peroxil es inestable y tiene la capacidad de atraer un hidrógeno de un grupo metileno del ácido graso que se encuentre junto a él y así transformarse en un hidroperóxido o lípido peróxido. Sin embargo, el ácido graso del cual se tomó el hidrógeno ahora será un lípido radical que posteriormente se transformará en lípido peroxil y robará un hidrógeno del siguiente ácido graso, en conjunto hace una reacción en cadena, denominada etapa de propagación. Finalmente, la terminación del proceso ocurre cuando el lípido radical reacciona con otra molécula, ya sea otro radical lipídico y formen un dímero que queda dentro de la membrana o que el lípido radical encuentre una molécula antioxidante que sea capaz de donar el hidrógeno y se termine la reacción en cadena. Los efectos de la lipoperoxidación van desde dañar la fluidez de

la membrana, su permeabilidad y función, esto se traduce en disminución de actividad de receptores membranales o muerte celular (Fainstein, 2008). Cabe mencionar que a partir del lípido peroxil se forma malondialdehído (MDA), una molécula comúnmente utilizada como indicador de daño oxidante por lipoperoxidación (Fernandez-Sanchez et al., 2011; Marseglia et al., 2014).

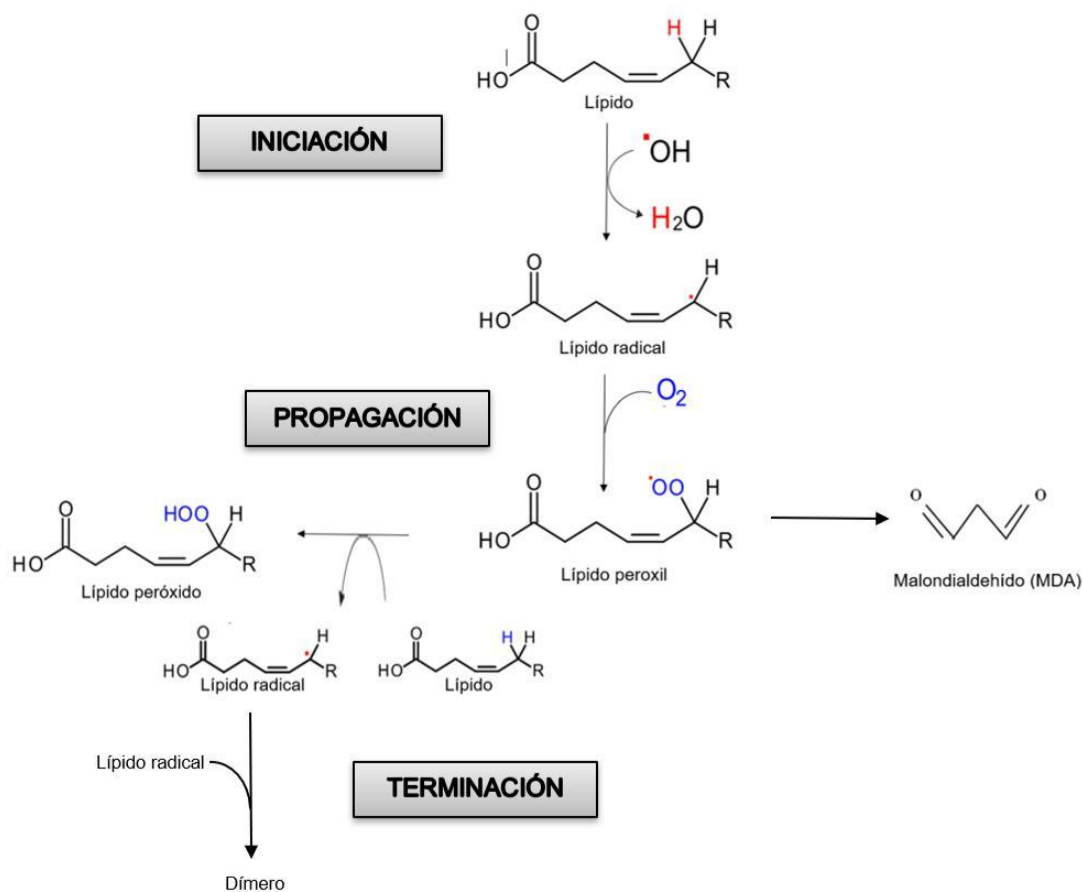


Figura 1. Proceso de lipoperoxidación. Modificada de (Fainstein, 2008).

1.5.2.3 Daño al DNA

El radical superóxido se considera poco reactivo para el DNA, sin embargo, la capacidad del radical para transformarse en peróxido de hidrógeno por vía enzimática y posteriormente convertirse en radical hidroxilo le confiere un alto poder reactivo para

atacar al DNA de tres formas. La primera es degradando a la desoxirribosa al quitarle átomos de hidrógeno a los carbonos que la conforman (C4 y C5). En la segunda se oxidan las bases nitrogenadas, donde la guanina es la base mayormente afectada por presentar el potencial de ionización más bajo en comparación con los demás componentes del DNA. En la tercera, los radicales aprovechan la capacidad de adherirse a las bases nitrogenadas provocando la formación de aductos. Estas reacciones provocan daños importantes en la molécula de DNA y provocan la generación de mutaciones, carcinogénesis e incluso muerte celular (Carvajal, 2019; Fainstein, 2008; Zuluaga A, 2012).

I.6 Sistemas antioxidantes

Los sistemas antioxidantes mantienen la homeostasis de las ROS en la célula (Mohseni et al., 2018), reduciendo la toxicidad de los radicales libres al aceptar sus electrones desapareados, eliminando así su carácter reactivo e inestabilidad. Existen dos mecanismos antioxidantes, el sistema antioxidante no enzimático y el sistema antioxidante enzimático (Carvajal, 2019).

I.6.1 Sistema antioxidante no enzimático.

El mecanismo no enzimático involucra la acción de la vitamina A, C, E, glutatión, cobre, zinc y magnesio entre otros (Carvajal, 2019). La mayoría de estas moléculas antioxidantes se obtienen de la dieta. La vitamina C es hidrosoluble y neutraliza radicales libres en compartimientos acuosos de la piel. La vitamina E es de carácter liposoluble, su poder antioxidante radica en el grupo hidroxilo, el cual dona su protón para neutralizar radicales libres y es importante para proteger membranas celulares.

El glutatión es un tripéptido endógeno, su síntesis se lleva a cabo en el hígado, tiene la capacidad de donar un protón, de esta manera se transforma en glutatión reducido, que posteriormente es convertido nuevamente a glutatión por la enzima glutatión reductasa (Mariaca C, 2016).

1.6.2 Sistema antioxidante enzimático.

El sistema antioxidante enzimático incluye la acción de las enzimas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPX), catalasa (CAT), peroxirredoxina (PRX) hemooxigenasa, tioredoxinas, entre otras (Pisoschi & Pop, 2015).

El mecanismo de acción de las enzimas antioxidantes comienza con la enzima SOD, seguido de CAT y GPX. Primero SOD lleva a cabo la dismutación del radical superóxido, se produce peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular. El peróxido de hidrógeno tiene dos posibles rutas, la primera es unirse a GPX que permite la oxidación del glutatión. La segunda es descomponerse en agua y oxígeno por acción de CAT (Fernandez-Sanchez et al., 2011; Habib, Saad, Elsharkawy, & Attia, 2015).

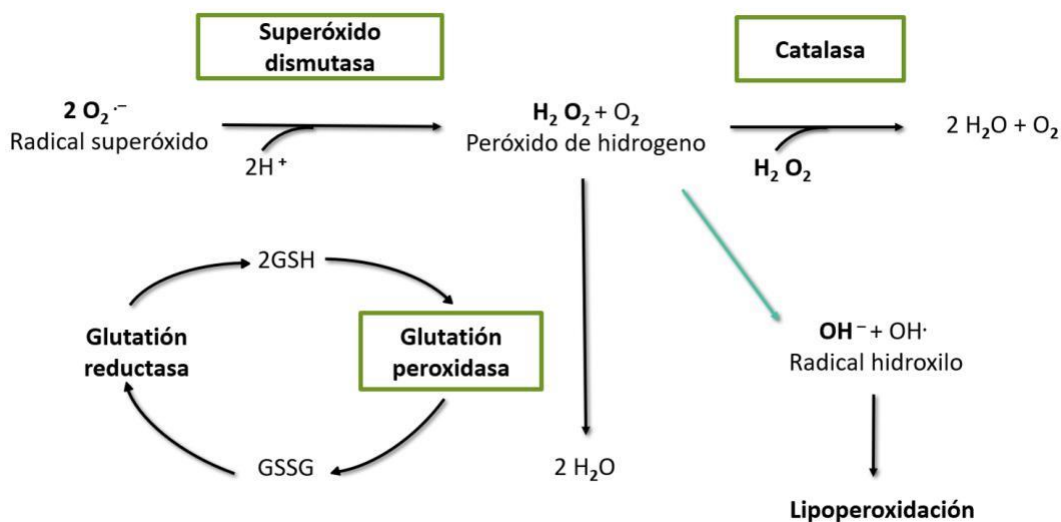
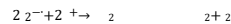


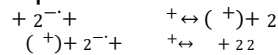
Figura 2. Mecanismo antioxidante enzimático. Modificada de (Pandey & Rizvi, 2010).

1.6.2.1 Superóxido dismutasa

La SOD es una enzima encargada de transformar el radical superóxido en peróxido de hidrógeno. Fue descubierta en 1939 por T. Mann y D. Keilin como una proteína de cobre en glóbulos rojos y se nombró eritrocupreína, años después J McCord describió la actividad enzimática de esta proteína y desde entonces se nombró superóxido dismutasa (Bannister, 1988). La acción de esta enzima es catalizar la dismutación del radical superóxido según la reacción:



Misma que se lleva a cabo en dos pasos.



Primero el radical superóxido llega al centro catalítico de la enzima y se une a la Arg 143, puesto que el radical tiene un electrón desapareado, lo dona al Cu^{2+} y este se transforma en Cu^+ . Este cambio del cobre provoca que se rompa el enlace entre el cobre y la histidina 63 de la SOD, de esta manera la histidina 63 se protona. Una vez que el radical superóxido cede su electrón, se transforma en oxígeno molecular y se libera (Perry, Shin, Getzoff, & Tainer, 2010). La segunda parte de la reacción ocurre muy similar a la primera parte, el radical superóxido llega al centro catalítico, se une a la Arg 143, simultáneamente a esto, cerca del centro catalítico hay una protonación de una molécula de agua (H_3O^+). El electrón que recibió el cobre en la primera etapa

de la reacción ahora es donado al segundo radical superóxido que se encuentra unido a la Arg 143. De esta manera el cobre se oxida a Cu^{2+} . Los dos electrones que posee el radical superóxido forman dos enlaces covalentes con dos protones, un protón proviene de la molécula de agua protonada que estaba cerca del sitio catalítico y otro protón proviene de una histidina 63 que se había protonado. A su vez se libera el H_2O_2 formado y se regenera la unión cobre-histidina lo que permite que la SOD esté preparada para catalizar otra reacción (Fainstein, 2008; Perry et al., 2010).

Debido a que el superóxido no tiene la capacidad de difundir con facilidad a través de las membranas celulares, es importante controlar sus niveles en los diferentes sitios en donde se forme. Por esta razón existen tres tipos de enzimas dentro de la familia de superóxido dismutasa: SOD1, SOD2 y SOD3, que llevan a cabo la misma actividad de dismutar el radical superóxido, pero en diferentes compartimientos celulares (Carvajal, 2019; Pisoschi & Pop, 2015).

SOD1 o CuZn-SOD es un homodímero de 32 KDa ubicado en el citosol, el núcleo y la membrana externa de la mitocondria, esta enzima tiene en su centro catalítico cobre y zinc (Mohseni et al., 2018). El cobre tiene importancia catalítica mientras que el zinc le confiere estabilidad a la enzima. El gen *SOD1* se ubica en la región q22 del cromosoma 21, se conforma por 5 exones y 4 intrones y es regulado por los factores de transcripción AP-1, AP-2 y NF- κ B (Fainstein, 2008; Lewandowski, Kepinska, & Milnerowicz, 2020; Miao & St Clair, 2009).

SOD2 o Mn-SOD es un tetrámero de 22 KDa ubicado en la mitocondria, específicamente cerca de la membrana interna mitocondrial, ya que es ahí donde se lleva a cabo el transporte de electrones de la cadena respiratoria y en donde hay una

formación considerablemente alta de radical superóxido. Esta enzima tiene magnesio en su centro catalítico (Mohseni et al., 2018). El gen *SOD2* se encuentra en la región q25 del cromosoma 6, compuesto por 5 exones y 4 intrones, y su regulación se lleva a cabo por los factores de transcripción NF- κ B y AP-2. Se sabe que su expresión es inducida por TNF- α , IL-6 y lipopolisacáridos (LPS) entre otras moléculas (Fainstein, 2008; Miao & St Clair, 2009).

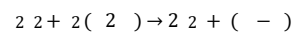
SOD3 o CuZn-SOD es un tetrámero de 135KDa que solo se encuentra en el espacio extracelular y en su centro catalítico hay presencia de cobre y zinc (Mohseni et al., 2018). Se sabe que esta enzima se encuentra unida a la heparina y a fibras de colágeno tipo I. El gen *SOD3* que se encuentra en la región q21 del cromosoma 4, está organizado en 3 exones y 2 intrones y es regulado por los factores de transcripción como NF- κ B y AP-1. Una característica importante de esta enzima es que presenta una glucosilación en Asn 89 que la hace diferente a las otras dos SOD (Fainstein, 2008).

1.6.2.2 Catalasa

Si bien el H_2O_2 tiene la capacidad de fácil difusión a través de la membrana celular, ya dentro de la célula puede reaccionar con metales de transición como Cu^+ o Fe^{2+} y transformarse en radical hidroxilo, molécula altamente reactiva e inestable. Esta enzima logra descomponer el peróxido de hidrogeno en oxígeno molecular y agua, de esta manera se evita que el H_2O_2 genere radical hidroxilo (Nandi, Yan, Jana, & Das, 2019). La CAT es una enzima de 60 KDa, fue descubierta en 1819 por Louis Thenard y se sabe que estas enzimas tienen un grupo hemo como grupo prostético e incluso

exhiben alta actividad de peroxidasa y está asociada a peroxisomas en la célula (Mohseni et al., 2018). Tienen cuatro dominios, el extremo amino terminal (70 aminoácidos) y tres dominios estructurales que se localizan en una región globular: barril-β, dominio de conexión y el dominio α-helicoidal. El gen que codifica a la catalasa es el gen *CAT*, presente en el cromosoma 11 región p13 (Chistiakov et al., 2004; Fainstein, 2008; Ighodaro O, 2018).

El mecanismo de acción de esta enzima consiste en utilizar dos moléculas de peróxido de hidrógeno según la reacción:



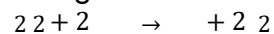
La reacción catalizada por la catalasa es sumamente rápida, su actividad está dividida en dos pasos, primero hay un rompimiento del enlace oxígeno-oxígeno del peróxido de hidrógeno, esto genera la liberación de una molécula de agua y el átomo de oxígeno que queda, se une al Fe del grupo hemo que está presente en el sitio catalítico de la enzima. Posterior a esto se transfieren dos protones al oxígeno para formar una molécula de agua, los protones provienen del grupo catalítico de la enzima (Fainstein, 2008; Nandi et al., 2019).

1.6.2.3 Glutación peroxidasa

La GPX fue descubierta en 1957, es considerada una selenoproteína ya que su función depende del cofactor selenio. Su actividad antioxidante radica en reducir el peróxido de hidrógeno a agua y peróxidos de lípidos a sus correspondientes alcoholes

en mitocondria y citosol. Para realizar esta función, la enzima necesita la molécula de glutatión reducido (GSH), la cual dona equivalentes reductores a la reacción, esto hace que GSH se oxide y pase a glutatión oxidado (GSSG) (Ighodaro O, 2018; Zuluaga A, 2012).

El mecanismo de esta enzima es el siguiente:



La familia de enzimas glutatión peroxidasa la componen diferentes isoenzimas. Existen al menos 8 enzimas GPX en humanos (GPX1-GPX8). Los genes GPX 1-8 están presentes en los cromosomas 3, 14, 5, 19, 6, 6, 1 y 5 respectivamente. La GPX1 es la selenoproteína más abundante en todas las células, GPX2 se localiza en el tracto gastrointestinal, la GPX3 en riñón y fluidos extracelulares. La GPX4 es considerada la única selenoproteína que descompone los hidroperóxidos de lípidos y tiene una estructura monomérica. La GPX5 tiene actividad independiente de selenio (Ighodaro O, 2018).

I.7 Estrés oxidante

En 1985 se determinó el concepto de EO como una situación de desequilibrio oxidante. En condiciones normales debe existir un equilibrio entre los niveles de especies oxidantes, es decir, especies reactivas de oxígeno y la capacidad del sistema antioxidantes para controlarlos. Cuando hay EO, hay un desequilibrio, ya sea que las

especies reactivas de oxígeno aumenten o los sistemas antioxidantes disminuyan (Fainstein, 2008; Mohseni et al., 2018).

1.7.1 Estrés oxidante relacionado con inflamación.

La generación de especies reactivas de oxígeno se ha relacionado con el estado inflamatorio crónico por medio de diferentes mecanismos. El primer mecanismo es la estimulación de la vía de señalización de NF- κ B, el cual es un factor de transcripción que tiene suma importancia en la expresión de genes que participan en la regulación del crecimiento, diferenciación, apoptosis celular e inflamación. La vía clásica de activación de NF- κ B es mediante la estimulación de los receptores proinflamatorios, esto genera la activación de un complejo I κ B quinasas (IKK) que fosforilan a I κ B, (represor transcripcional de NF- κ B), al estar fosforilado I κ B, libera a NF- κ B, lo que permite translocarse al núcleo, para unirse a los sitios B del DNA y activar la transcripción génica. Cuando hay estrés oxidante, los niveles altos de especies reactivas de oxígeno y en particular el H₂O₂, oxidan residuos de cisteína de IKK, esto estimula la fosforilación de I κ B, se libera NF- κ B y promueve la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias. El segundo mecanismo es la activación del inflammasoma (NLRP3) por las ROS. La alta generación de ROS estimula el inflammasoma presente en las células, esto activa a la caspasa 1, lo que a su vez provoca la liberación IL-1 β , esta interleucina regula la liberación de otras citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α (Morgan & Liu, 2011).

Por otro lado, se sabe que la inflamación aumenta la generación de ROS y esto se puede explicar por diferentes procesos. Uno de ellos es mediante la activación de la

enzima NOX, la cual se localiza en la membrana de células del sistema inmune, cuenta con subunidades membranales y citosólicas, estas últimas deben ser fosforiladas para unirse a las subunidades membranales y ensamblar la NOX correctamente. Los receptores membranales de citocinas proinflamatorias (TNF- α y IL-6) provocan vías de señalización que permiten la fosforilación de las subunidades citosólicas de NOX, esto genera el ensamble de la enzima y así, esta pueda realizar su función de producir radical superóxido (Marseglia et al., 2014).

I.8 Efecto de los SNP's en genes de enzimas antioxidantes

En los últimos años se han identificado variaciones en el genoma humano, ejemplo de ello, son los polimorfismos de un solo nucleótido, denominados SNP. Se definen como la variación en una sola posición en la secuencia de DNA y se presentan con una frecuencia mayor o igual al 1% en la población. Los SNP pueden encontrarse en zonas no codificantes o en zonas codificantes, en este caso, si el SNP se genera dentro de un gen, puede provocar variación en la secuencia de aminoácidos y estar asociado a algunas enfermedades (Nature, 2014).

Tabla 1. SNP's en genes de enzimas antioxidantes

GEN	SOD2	CAT	GPX1	GPX7
SNP	rs4880	rs769214	rs1050450	rs835337
CROMOSOMA	6q25.3	11p13	3p21.3	1p32
POSICIÓN	16 G/A	844 A/G	198 G/A	G/A
FRECUENCIA EN MEXICANOS	G(0.648)/ A(0.352)	A(0.461)/ G(0.539)	G(0.812)/ A(0.188)	G(0.734)/ A(0,266)
ASOCIACIÓN	Obesidad y baja actividad enzimática de SOD	Obesidad infantil	Obesidad en adultos	IMC en adultos
REFERENCIAS	(Lewandowski et al., 2020)	(Hernandez- Guerrero et al., 2018)	(Hernandez Guerrero et al., 2015)	(Chang et al., 2013)

1.8.1 SNP's del gen SOD

Existen más de 100 SNP's en el gen que codifica la enzima SOD, algunos de ellos se han encontrado asociados con actividad enzimática y procesos metabólicos (Tabla 1). Es el caso del *SOD1* rs2234694, el genotipo C/C provoca una menor actividad de la enzima total SOD. El *SOD3* rs1799895, provoca la sustitución de Arg213Gly en la región de unión de la enzima SOD3, esto a su vez, genera un aumento de SOD3 extracelular. Uno de los SNP's más estudiados es el *SOD2* rs4880 (C/T), que presenta una sustitución de valina por alanina en el aminoácido 16 provocando cambios conformacionales en la secuencia de dirección mitocondrial de SOD2 (Lewandowski et al., 2020), ya que no se forma la estructura secundaria α hélice, en su lugar se forma la estructura hoja β plegada, ocasionando una actividad antioxidante reducida (Pourvali, Abbasi, & Mottaghi, 2016). Además, provoca una variabilidad en la concentración de malondialdehído, leptina y colesterol y está asociada con el desarrollo de obesidad en población adulta, nefropatía diabética e incluso enfermedades cardiovasculares. (Lewandowski et al., 2020; Pourvali et al., 2016).

1.8.2 SNP's del gen CAT

Los SNP's en el gen *CAT* se han asociado con diferentes enfermedades, algunos son considerados factor de riesgo metabólico, es el caso del *CAT* rs769214 (-844 G/A) que se localiza en la región promotora de *CAT*, está asociado con un mayor riesgo de padecer obesidad infantil (Ruperez et al., 2013). Este SNP también se ha asociado con IMC Z-score y niveles altos de la proteína de unión a ácidos grasos en adipocitos (A-FABP). Por su parte, el *CAT* rs1001179 (-262 C/T) es un SNP que se localiza en la

región 5' no traducida de CAT, (UTR), y se cree que está asociado a una disminución en la actividad enzimática de CAT (Ruperez et al., 2014).

1.8.3 SNP's del gen GPX

El gen *GPX1* posee distintos SNP's, uno de ellos es el *GPX1* rs1050450 (C/T), que provoca el cambio de una citocina por una timina, esto genera la sustitución del aminoácido prolina por leucina en la posición 198 de la proteína, uno de los efectos que desencadena este cambio es la disminución en la actividad enzimática de GPX en eritrocitos, aumento en productos de lipoperoxidación, razón por la cual potencia el EO. También se ha estudiado su relación con diabetes, cáncer y enfermedades cardiovasculares. En los últimos años este SNP se ha asociado con obesidad mórbida, niveles altos de triglicéridos, insulina, presión sistólica y diastólica (Hernandez Guerrero et al., 2015; Shuvalova, Kaminnyi, Meshkov, & Kukharchuk, 2010). Mientras que el SNP *GPX7* rs835337 (A/G) que se localiza cerca del promotor del gen *GPX7*, se ha asociado con una menor expresión de la enzima GPX7 en depósitos de grasa abdominal, niveles elevados de malondialdehído, además está asociado con IMC (Chen, Wei, Hsu, Su, & Lee, 2016).

II. ANTECEDENTES

Se ha estudiado la relación que existe entre la obesidad y los SNP's que codifican enzimas antioxidantes, importantes para mantener el estado redox. Un estudio en población adulta polaca informo que el *SOD2* rs4880(C/T) está asociado con la alteración en la actividad de SOD y una mayor predisposición a padecer obesidad y daño a células pancreáticas (Lewandowski et al., 2020). Un trabajo en 2016 reportó

que el *CAT* rs1001179 (C/T) y *SOD2* rs4880(C/T) estaban asociados a un mayor porcentaje de grasa visceral en mujeres mexicanas (Hernandez-Guerrero et al., 2016). En 2018, el mismo grupo de trabajo realizó un estudio en mujeres mexicanas sometidas a una intervención dietética y reportó que quienes portaban el ancestro de los SNP's *GPX1* rs1050450 (G/A) y *CAT* rs1001179 (C/T) mejoraron sus niveles de IMC, presión arterial, glucosa y LDL, en comparación con las que portaban la variante de riesgo (Hernandez-Guerrero et al., 2018). Por otra parte, Eddaikra y colaboradores en 2018 reportaron la asociación del *CAT* rs1001179(C/T) y *SOD2* rs4880(C/T) con diabetes tipo1 en población adulta de Argelia (Eddaikra et al., 2018). Rupérez en 2013 encontró asociación del *CAT* rs769214 (G/A) con obesidad en población infantil, los individuos con el alelo de riesgo tenían mayor peso e IMC y niveles más altos de insulina (Ruperez et al., 2013). Por otro lado, Chang y colaboradores determinaron la asociación del *GPX7* rs835337(A/G) con IMC en adultos británicos y finlandeses (Chang et al., 2013). En 2014 Zhang y colaboradores encontraron asociación del *GPX1* rs1050450 (C/T) con un alto riesgo de enfermedad cardio vascular en población oriental (Zhang et al., 2014). En 2015 un estudio en adultos mexicanos encontró asociación del *GPX1* rs1050450(C/T) con obesidad mórbida (Hernandez Guerrero et al., 2015). En 2017, un estudio en población adulta griega diagnosticada con dislipidemia, reportó la asociación del *CAT* rs1001179(C/T) con hemoglobina glucosilada, IMC y niveles altos de triglicéridos (Goulas et al., 2017).

Como se ha revisado, el EO se relaciona con inflamación, un estudio en población infantil de Montenegro reportó en 2019 que el exceso de TA genera niveles más altos de ROS (Jaksic et al., 2019). También, en población infantil egipcia se determinó que

el aumento de leptina, TNF- α e IL-6, se relaciona con la generación de ROS (Habib et al., 2015). Paltoglou y colaboradores en 2017 estudiaron población infantil griega con obesidad y reportaron que, en obesidad, el EO y la generación de citocinas proinflamatorias son procesos íntimamente relacionados (Paltoglou et al., 2017).

Hasta la fecha no se ha reportado ningún estudio que aborde la asociación de los SNP's de genes que codifican enzimas antioxidantes (*SOD2* rs4880, *CAT* rs769214, *GPX1* rs1050450 y *GPX7* rs835337) con obesidad infantil en México. Tomando en cuenta la estructura genética particular de la población mexicana, que los estudios que han relacionado SNP's de genes de enzimas antioxidantes con obesidad infantil son limitados y, además, que el EO se relaciona íntimamente con la inflamación, resulta interesante determinar la asociación de SNP's de genes que codifican enzimas antioxidantes con obesidad, marcadores de riesgo-cardio-metabólico y marcadores de inflamación en población infantil mexicana con obesidad.

III. JUSTIFICACIÓN

La obesidad infantil es un problema de salud a nivel mundial debido a que se asocia con complicaciones metabólicas como DT2, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y riesgo de muerte prematura en la edad adulta. Existen estudios que reportan a estas complicaciones metabólicas como una consecuencia de la interacción de EO e inflamación crónica en la edad adulta. Por otro lado, los SNP's presentes en genes que codifican enzimas antioxidantes se han asociado con obesidad y marcadores de riesgo cardio-metabólico e inflamación en adultos (Lewandowski et al., 2020). Sin embargo, los estudios en población infantil son

limitados. Además, en estudios de asociación genética, se ha descrito que el componente Nativo Americano representa mayor riesgo de desarrollar DT2 (Sanchez-Pozos & Menjivar, 2016). Tomando en cuenta que la estructura genética de la población mexicana es particular, ya que se compone de un 65% Nativo Americano, 30% Europeo y 5 % Africano (Martinez-Fierro et al., 2009) y que hay una alta prevalencia de obesidad infantil en México, es importante realizar un estudio que evalué el efecto de los SNP's presentes en genes que codifican enzimas antioxidantes sobre los marcadores de inflamación y riesgo cardio-metabólico, en niños mexicanos con obesidad infantil.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las 4 variantes en los genes *SOD2*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* se asocian a obesidad y presentan algún efecto sobre los marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación en población infantil de la Ciudad de México?

V. HIPÓTESIS

Las 4 variantes en los genes *SOD2*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* estarán asociadas a obesidad infantil, mayor riesgo cardio-metabólico y a la alteración de marcadores de inflamación.

VI. OBJETIVOS

VI.1 General

Analizar la asociación de 4 variantes en los genes *SOD2*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* con factores de riesgo cardio-metabólicos y marcadores de inflamación en niños de la Ciudad de México.

VI.2 Específicos

- Determinar la asociación de las variantes en los genes *SOD2*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* con obesidad infantil.
- Estimar el efecto de la interacción entre las variantes génicas en *SOD2*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* y obesidad infantil sobre marcadores de inflamación y riesgo cardio-metabólico.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1 Participantes

El estudio se llevó a cabo con 410 niños de 6 a 12 años (204 con peso normal y 206 con obesidad) y de ambos sexos, reclutados en diferentes Centros de Seguridad Social del IMSS en la Ciudad de México. Los niños participantes firmaron la carta de asentimiento y los padres (o el tutor legal) una carta de consentimiento informado. El trabajo de tesis forma parte del proyecto "*Estudio de las variantes en los genes SOD2, CAT, GPX1 Y GPX7 como marcadores de estrés oxidante en obesidad infantil*", aprobado por la Comisión Nacional de Investigación Científica y la Comisión de Ética del IMSS, con número de registro 2016-785-100.

VII.2 Criterios de inclusión

Se incluyeron al estudio, niños:

- de 6 a 12 años.
- de ambos sexos.
- no emparentados

- con un IMC \geq percentil 95 (casos),
- con IMC entre los percentiles 5 y 85 (controles),
- que aceptaron participar en el estudio firmando la carta de asentimiento y con consentimiento informado de los padres o tutores.

II.3 Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio los niños que al momento del muestreo:

- presentaban enfermedades crónicas o infecciosas agudas,
- que se encontraban bajo un programa de reducción de peso, con o sin tratamiento farmacológico.

VII.4 Mediciones antropométricas

A todos los participantes del estudio se les tomaron medidas antropométricas. El peso se midió con una báscula digital (Seca) y la altura con un estadímetro portátil (Seca). El IMC se calculó dividiendo el peso (kg) entre el cuadrado de la talla (m^2) (CDC, 2015). La presión arterial sistólica/diastólica (PAS / PAD, respectivamente) se midió por duplicado con un baumanómetro digital dejando pasar 5 minutos entre las dos mediciones.

VII.4.1 Clasificación de casos y controles

Los casos y controles de obesidad se clasificaron de acuerdo con el percentil de IMC propuestos por la CDC. Para el grupo de casos se incluyeron los participantes con un IMC mayor a 95 percentil y para el grupo control los participantes con un IMC entre 5 y 85 percentil.

VII.5 Toma de muestra sanguínea

Los participantes fueron programados para asistir en ayuno de 8-10 horas para la toma de muestra de sangre periférica por venopunción. A cada niño se le tomaron dos muestras de sangre en tubos con EDTA y dos sin anticoagulante. Uno de los dos tubos con EDTA y los dos tubos sin anticoagulante se centrifugaron a 3500 rpm por 15 minutos, posteriormente del tubo con EDTA se hicieron alícuotas de plasma de 500µL y de los tubos sin anticoagulante se hicieron alícuotas de suero de 500µL. El otro tubo con EDTA se utilizó para la extracción de DNA.

VII.6 Determinación del perfil bioquímico

La determinación del perfil bioquímico se realizó en las muestras de suero. Las determinaciones de glucosa, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos se realizaron por ensayo enzimático colorimétrico en equipo automatizado utilizando los siguientes kits: Glucose colorimetric assay (kit 10009582, Cayman), Colesterol fluorometric assay (kit 10007640, Cayman), HDL and LDL quantification colorimetric (kit K613-100, Cayman), Trigliceride colorimetric assay (kit 10010303, Cayman). La determinación de insulina se realizó por quimioluminiscencia (Siemens Immulite).

VII.6.1 Determinación de glucosa.

Método enzimático glucosa oxidasa (GOD) / peroxidasa (POD)

La producción de rojo de quinonimina es proporcional a la concentración de glucosa en la muestra. El color fue cuantificado al medir absorbancia a 510 nm. Intervalo de referencia: En suero 70-105 mg/dL.

En niños y adolescentes la concentración aceptable de glucosa = <100mg/dL

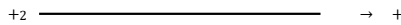
El esquema de reacción es:



VII.6.2 Determinación de colesterol total (CT).

En la determinación de CT, los esteres de colesterol de la muestra reaccionan con la enzima colesterol esterasa, colesterol oxidasa y finalmente con peroxidasa para dar lugar a la formación de quinonimina, compuesto colorimétrico, su producción es proporcional a la concentración de colesterol en la muestra y fue determinado a una absorbancia de 510 nm. En niños y adolescentes la concentración aceptable de CT= <170 mg/dL. Se consideran valores altos a partir de ≥200 mg/dL

El esquema de reacciones:



VII.6.3 Determinación de colesterol LDL

Método enzimático colorimétrico, consta de dos etapas, primero la muestra es tratada con colesterol esterasa (CHE) y colesterol oxidasa (CO), ambas enzimas reaccionaran con las lipoproteínas no LDL (quilomicrones, VLDL y HDL) ya que un compuesto

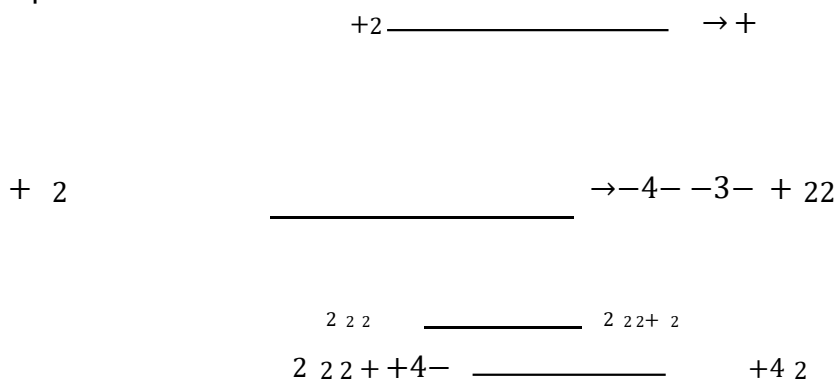
adicional protege al colesterol LDL (N-Etil-N-(2-Hidroxo-3-Sulfopropil)-3,5-Dimetoxianlina), el peróxido de hidrógeno producido por la reacción enzimática de las no LDL es descompuesto por la catalasa.

Posteriormente el reactivo protector es removido por el azida de sodio, en ese momento la CHE y CO reaccionan únicamente con el LDL. Se forma un complejo colorido azul y su producción es proporcional a la concentración de LDL.

El peróxido de hidrógeno producido por la reacción enzimática con LDL oxida el cromógeno originando un complejo colorido azul. La determinación de absorbancia se realizó a 620 nm.

En niños y adolescentes la concentración aceptable de LDL = <110 mg/dL. Se consideran valores altos, con riesgo a enfermedad coronaria a partir de ≥130 mg/dL

El esquema de reacciones:

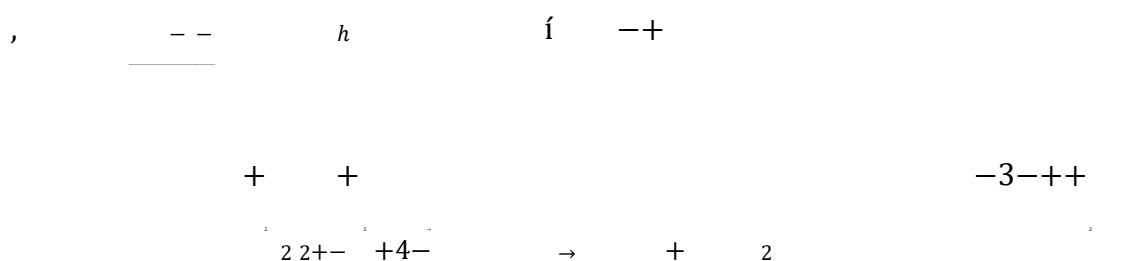


VII.6.4 Determinación de colesterol HDL

Método enzimático colorimétrico, el proceso se lleva a cabo en dos etapas, en la primera, la muestra interacciona con anticuerpos anti-β-lipoproteína humana, todas las lipoproteínas no HDL (VLDL, LDL) se unen a ellos y se bloquean. Luego se añade CHE y CO que reaccionan solo con el HDL. Se produce un complejo de color azul, su producción es proporcional a la concentración de HDL. La medición de absorbancia se realizó a 620 nm.

En niños y adolescentes la concentración aceptable de HDL = >45 mg/dL. Se consideran valores bajos, a partir de <40 mg/dL

El esquema de reacciones:

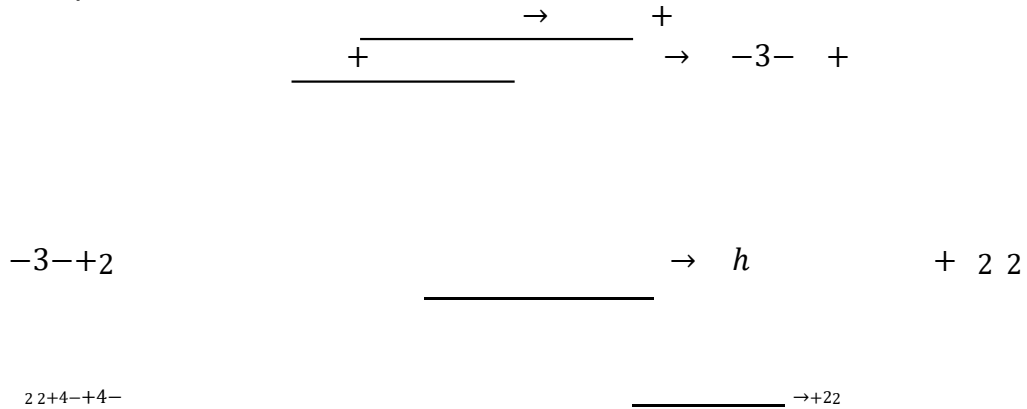


VII.6.5 Determinación de triglicéridos

Método enzimático colorimétrico, los triacilglicéridos de la muestra reaccionan con lipoprotein lipasa, luego participa glicerol cinasa y glicerol fosfato oxidasa y finalmente la peroxidasa. Se produce rojo de quinonimina que es directamente proporcional a la concentración de triglicéridos en la muestra. La medición de absorbancia se realizó a 510 nm.

En niños y adolescentes la concentración aceptable de TG = <90 mg/dL. Se consideran valores altos a partir de ≥130 mg/dL

El esquema de reacciones:

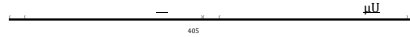


VII.6.6 Determinación de insulina

En la determinación de insulina se usaron anticuerpos anti-insulina, que formaron un complejo tipo sándwich, al final de la reacción se agregó un substrato quimio-luminiscente que generó una señal proporcional a la concentración de insulina en la muestra.

VII.6.6.1 Índice HOMA-IR

El índice HOMA-IR se obtuvo utilizando la fórmula propuesta por Matthews (Matthews et al., 1985).



VII.7 Definición de factores de riesgo cardio-metabólico

Se consideraron como factores de riesgo cardio-metabólicos (IDF, 2007):

- Obesidad (IMC \geq 90 percentil)
- Triglicéridos \geq 150mg/dL
- HDL $<$ 40mg/dL
- Presión arterial sistólica \geq 130/diastólica \geq 85mmHg
- Glucosa \geq 100 mg/dL

VII.8 Determinación del perfil pro y antiinflamatorio

La determinación del perfil pro y antiinflamatorio (IL-6, adiponectina, IL-10, y leptina) se realizó por ELISA en muestras de plasma de los niños. Se utilizaron los kits: Human Interleukin 6 (IL-6) immunoassay, Human Adiponectin ELISA" (EZHADP-61K), Human Interleukin 10 (IL-10) immunoassay y Human Leptin "Dual Range" ELISA" (EZHL-80SK).

VII.8.1 Determinación de IL-6, adiponectina, IL-10 y leptina

Se realizó por ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) tipo Sandwich. La muestra se incubó en un pocillo recubierto con anticuerpo monoclonal de rata

específico para cada analito, las moléculas del analito presentes en la muestra se unieron a este anticuerpo, posteriormente se adicionó un segundo anticuerpo monoclonal de rata con biotina y se unió a las moléculas del analito capturadas, se formó un complejo tipo “sandwich”. Se realizó un lavado de materiales no unidos a las muestras, después se adicionó estreptavidina-peroxidasa de rábano picante, esta molécula se unió a los anticuerpos biotinilados inmovilizados en el pocillo, se realizó un lavado para eliminar el exceso de conjugados de enzimas libres y finalmente se cuantificaron los conjugados de anticuerpos-enzimas inmovilizados. La actividad enzimática se midió a 450 nm. La absorbancia es directamente proporcional a la cantidad del analito presente en la muestra. El kit de IL-6 tiene un rango de medición de 1–100 ng/mL de IL-6. El kit de adiponectina tiene un rango de medición de 1.5–100 ng/mL de adiponectina. En el caso del kit de IL-10 tiene un rango de medición de 1– 100 ng/mL de IL-10. Y finalmente el kit de leptina tiene un rango de medición de 0.5-100 ng/mL de leptina.

VII.9 Genotipificación de SNP's de genes que codifican enzimas antioxidantes

VII.9.1 Extracción de DNA

De células mononucleares de sangre periférica en tubos con EDTA. Se realizó la extracción de DNA utilizando el equipo AutoGeneFlex. En método consistió en adicionar una solución de lisis al tubo de sangre que contiene EDTA, con el fin de romper membrana celular, los núcleos y mitocondrias se sedimentaron mediante centrifugación, eliminando el sobrenadante. Posteriormente se resuspendió la muestra con una solución de desnaturalización que contenía proteinasa K para digerir

las proteínas. El DNA se precipitó adicionando isopropanol y se recuperó por centrifugación, se realizaron dos lavados con etanol al 70% y se dejaron secar. Finalmente, el DNA se resuspendió en una solución de hidratación y se almacenó a -70°C hasta su uso.

Se cuantificó la concentración de DNA midiendo la absorbancia a 260 utilizando el equipo EPOCH Biotek. Además, se obtuvo el cociente 260/280 para comprobar la calidad del DNA (valor 1.8-2.3). Para determinar su integridad se realizó electroforesis en gel de agarosa al 0.8%, seguido de la tinción con bromuro de etidio, se analizaron los geles en el equipo Fusión-Fx (Vilber). Una vez corroborada la concentración e integridad de las muestras de DNA, se procedió a realizar diluciones para obtener una concentración de 30-50 ng/μL.

VII.9.2 Genotipificación de SNP's de SOD2, CAT y GPX1 y GPX7

La determinación de los genotipos de los SNP's se realizó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real utilizando el equipo 7900HT (Applied Biosystems). Se utilizaron sondas Taqman (Tabla 2). Se validaron los resultados al hacer el genotipado de al menos el 10% de las muestras seleccionadas al azar.

Tabla 2. Sondas TaqMan para la determinación SNP's en genes de enzimas antioxidantes.

GEN	SNP	CATALOGO SONDA TaqMan	CROMOSOMA	POSICION	FRECUENCIA EN MEXICANOS
<i>SOD2</i>	rs4880	C___8709053_10	6q25.3	16 G/A	G(0.648)/A(0.352)
<i>CAT</i>	rs769214	C___7618104_20	11p13	844 A/G	A(0.461)/G(0.539)
<i>GPX1</i>	rs1050450	C_175686987_10	3p21.3	198 G/A	G(0.812)/A(0.188)
<i>GPX7</i>	rs835337	C_____80748_10	1p32	G/A	G(0.734)/A(0.266)

VII.10 Análisis estadístico

Se determinó la normalidad de distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov Smirnov. Según la normalidad de los datos se utilizaron las pruebas t de Student y U de Mann Whitney para comparar las características bioquímicas y de inflamación entre los grupos de casos y controles. La prueba Chi cuadrada se empleó para comparar frecuencias. Para estimar la asociación de los SNP's presentes en los genes *SOD2*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* con obesidad, se utilizó regresión logística binaria ajustada por edad y sexo. La asociación entre los SNP's de los genes *SOD2*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* y los marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación, se evaluó con la prueba de regresión lineal ajustada por edad, sexo y diagnóstico de obesidad. La evaluación del efecto de la interacción entre los SNP's en los genes *SOD2*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* y el sexo, sobre la frecuencia de obesidad se realizó con regresión logística binaria ajustado por edad, mientras que el efecto de la interacción entre los

SNP's en los genes *SOD2*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* y el diagnóstico de obesidad, sobre los marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación se realizó con regresión lineal ajustando por edad y sexo. Los análisis se realizaron en el software estadístico SPSS 22.0. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

VIII. RESULTADOS

VIII.1 Descripción de la población de estudio

El estudio contempló un total de 410 niños (204 con peso normal y 206 con obesidad; 44.9% niñas) con una edad promedio de 9.4 años. Los parámetros antropométricos, los marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación se describen en la tabla

3. Al comparar estos parámetros por categoría de peso, se observó que el grupo de niños con obesidad presenta valores significativamente más altos de circunferencia de cintura y cadera, PAS, PAD, LDL, CT, TG, insulina, HOMA-IR y leptina ($p < 0.001$), y menor concentración de HDL que los niños con peso normal ($p < 0.001$). Al comparar los mismos parámetros entre niñas y niños (Tabla 4) se encontró que las niñas presentan niveles más altos de glucosa ($p = 0.015$) y niveles más bajos de leptina ($p = 0.003$).

Tabla 3. Características antropométricas, marcadores de riesgo cardiovascular y de inflamación en casos y controles de obesidad

Variable	Peso normal N=204	Obesidad N=206	p
N (% niñas) #	91 (44.66)	93 (45.1)	0.913
Edad (años) *	9 (8-11)	9 (8-11)	0.518
IMC (kg/m ²)*	16.61 (15.34-17.73)	24.20 (22.75-26.50)	<0.001
C-Cintura (cm)*	57.75 (54.40-62.97)	79.80 (74.80-86.10)	<0.001
C-Cadera (cm)*	70.20 (65.07-75.60)	90.90 (85.10-96.80)	<0.001
PAS (mmHg)*	95.00 (90.00-100.00)	105.50 (98.75-110.00)	<0.001
PAD (mmHg)*	65.00 (60.00-70.00)	70.00 (61.00-75.00)	<0.001
LDL (mg/dL)*	90.50 (79.00-109.00)	104.50 (88.00-121.00)	<0.001
HDL (mg/dL)*	51.00 (44.00-59.00)	43.00 (35.75-51.00)	<0.001
CT (mg/dL)*	145.00 (126.00-168.00)	160.00 (142.00-180.00)	<0.001
TG (mg/dL)*	69.00 (55.00-88.00)	112.00 (83.00-149.50)	<0.001
Glucosa (mg/dL)*	79.00 (74.00-85.00)	80.00 (74.00-85.00)	0.639
Insulina (μU/mL)*	4.35 (2.38-6.37)	9.00 (4.6-14.90)	<0.001
HOMA-IR*	0.95 (0.60-1.40)	2.10 (1.17-3.42)	<0.001
Adiponectina (μg/mL)*	3.34 (2.76-4.33)	3.24 (2.46-4.64)	0.363
Leptina (ng/mL)*	10.00 (5.87-17.52)	32.04 (25.44-40.78)	<0.001
IL-6 (pg/mL)*	19.37 (11.54-43.53)	20.16 (10.77-44.97)	0.987
IL-10 (pg/mL)*	49.85 (26.57-126.60)	59.12(29.75-157.42)	0.269

*U de Mann Whitney, # X². Abreviaturas; C-Cintura: circunferencia de cintura, C-Cadera: circunferencia de cadera, CT: colesterol Total, HDL: lipoproteína de alta densidad, HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina, IL-16: interleucina 6, IL-10: interleucina 10, IMC: índice de masa corporal, LDL: lipoproteína de baja densidad, N: número de sujetos, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, TG: triglicéridos. Los valores con significancia estadística (p<0.05) se indican en negritas.

Tabla 4. Características antropométricas, marcadores de riesgo cardiovascular y de inflamación en niñas y niños

Variable	Niñas N=184	Niños N=226	p
Obesidad (%)#	93 (50.5)	113 (50.0)	0.913
Edad (años) *	9 (8-11)	9 (8-11)	0.628
IMC (kg/m²)*	19.85 (16.40-24.24)	20.44 (16.80-24.20)	0.637
C-Cintura (cm)*	65.10 (56.77-78.22)	64.40 (56.60-76.60)	0.580
C-Cadera (cm)*	74.60 (67.60-87.90)	76.65 (67.67-87.30)	0.834
PAS (mmHg)*	100.00 (90.00-109.00)	100.00 (90.00-110.00)	0.329
PAD (mmHg)*	66.50 (60.00-70.00)	69.00 (60.00-72.00)	0.099
LDL (mg/dL)*	97.00 (84.00-113.00)	96.00 (83.00-116.00)	0.665
HDL (mg/dL)*	48.00 (40.00-57.00)	47.00 (40.00-55.00)	0.233
CT (mg/dL)*	150.00 (138.00-174.00)	153.00 (132.50-177.00)	0.690
TG (mg/dL)*	85.00 (57.00-129.00)	87.00 (69.00-117.00)	0.199
Glucosa (mg/dL)*	80.00 (75.00-86.00)	78.00 (73.00-84.00)	0.015
Insulina (μU/mL)*	5.48 (2.90-10.75)	6.26 (3.7-11.60)	0.166
HOMA-IR*	1.30 (0.70-2.70)	1.40 (0.80-2.50)	0.586
Adiponectina (μg/mL)*	3.33 (2.65-4.45)	3.30 (2.52-4.49)	0.905
Leptina (ng/mL)*	12.88 (5.86-29.05)	18.94 (10.13-31.33)	0.003
IL-6 (pg/mL)*	21.25 (12.50-43.34)	17.82 (9.61-44.37)	0.218
IL-10 (pg/mL)*	54.16 (26.98-147.86)	54.14 (29.75-131.28)	0.866

*U de Mann Whitney, # X². Abreviaturas; C-Cintura: circunferencia de cintura, C-Cadera: circunferencia de cadera, CT: colesterol Total, HDL: lipoproteína de alta densidad, HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina, IL-16: interleucina 6, IL-10: interleucina 10, IMC: índice de masa corporal, LDL: lipoproteína de baja densidad, N: número de sujetos, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, TG: triglicéridos. Los valores con significancia estadística (p<0.05) se indican en negritas.

Tabla 5. Asociación de obesidad con marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación

Variable	OR	IC 95%	p
PAS (mmHg)	1.099	1.072-1.125	<0.001
PAD (mmHg)	1.053	1.028-1.078	<0.001
LDL (mg/dL)	1.025	1.015-1.034	<0.001
HDL (mg/dL)	0.939	0.921-0.958	<0.001
CT (mg/dL)	1.015	1.009-1.022	<0.001
TG (mg/dL)	1.032	1.025-1.040	<0.001
Glucosa (mg/dL)	1.006	0.982-1.030	0.639
Insulina (µU/mL)	1.282	1.198-1.371	<0.001
HOMA-IR	5.069	3.196-8.040	<0.001
Adiponectina (µg/mL)	0.964	0.820-1.134	0.660
Leptina (ng/mL)	1.179	1.140-1.219	<0.001
IL-6 (pg/mL)	0.999	0.992-1.006	0.772
IL-10 (pg/mL)	1.002	0.999-1.005	0.172

Asociación ajustada por edad y sexo. Abreviaturas; C-Cintura: circunferencia de cintura, C-Cadera: circunferencia de cadera, CT: colesterol Total, HDL: lipoproteína de alta densidad, HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina, IC 95%: intervalo de confianza al 95%, IL-6: interleucina 6, IL-10: interleucina 10, LDL: lipoproteína de baja densidad, OR: razón de probabilidades, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, TG: triglicéridos. Los valores con significancia estadística ($p < 0.05$) se indican en negritas.

VIII.2 Asociación de marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación con obesidad.

En la tabla 5 se describe el análisis de asociación entre marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación con obesidad, ajustado por edad y sexo. Se encontró que PAS, PAD, LDL, CT, TG, insulina, HOMA-IR y leptina se asocian positiva y significativamente con obesidad (Odd ratio [OR] $\geq 1.015 \leq 5.069$; $p < 0.001$).

Por otro lado, el nivel de HDL se asoció negativamente con obesidad (OR = 0.939, $p < 0.001$).

VIII.3 Control de calidad de genotipificación.

Se analizó la distribución alélica de los SNP's de interés en el grupo de niños con peso normal (Tabla 6). Tres SNP's cumplieron el equilibrio Hardy Weinberg (EHW) después de la corrección por Bonferroni para pruebas múltiples ($p < 0.0125$). El *GPX1* rs1050450 no cumplió con el EHW ($p < 0.001$). Las frecuencias de los alelos menores: *SOD2* rs4880-G, *CAT* rs769214-G, *GPX1* rs1050450-A y *GPX7* rs835337-A fueron 66.4%, 35.6%, 11.9% y 18.2%, respectivamente, resultados muy similares comparados con la base de datos 1000 Genomas (1000G) en población mexicana. Al comparar el recuento de alelos de cada SNP con el recuento del catálogo del 1000G no encontramos diferencias significativas, excepto en *CAT* rs769214 ($p < 0.001$).

SNP	Recuento de alelos		Recuento de alelos en 1000 genomas		MAF	1000G MAF	HWE p valor	Comparación del recuento de alelos p-valor
	Ancestro	Variante	G	A				
<i>SOD2</i> rs4880(G/A)	279	141	83	45	0.664	0.648	0.098	0.740
<i>CAT</i> rs769214(A/G)	264	146	69	59	0.356	0.539	0.998	<0.001
<i>GPX1</i> rs1050450(G/A)	389	53	104	24	0.119	0.188	<0.001	0.048
<i>GPX7</i> rs835337(G/A)	376	84	94	34	0.182	0.266	0.018	0.038

Tabla 6. Control de calidad de genotipificación en población con peso normal

X^2 para comparar el conteo de alelos en el estudio con la población de referencia mexicana-estadounidense adulta del Proyecto 1000 Genomas. MAF, frecuencia de alelo menor; HWE, equilibrio de Hardy-Weinberg. Los valores p significativos después de la corrección por Bonferroni ($p < 0.0125$) se representan en negritas.

VIII.4 Asociación de los SNP's con obesidad

Al comparar las frecuencias genotípicas entre niños con peso normal y con obesidad, no se encontraron diferencias significativas ($p \geq 0.291$; Tabla 7). Por otra parte, se analizaron los modelos de herencia aditivo, dominante y recesivo, para cada SNP en asociación con obesidad, pero no se encontró asociación significativa en ningún modelo ($P_{\text{Aditivo}} \geq 0.186$; $P_{\text{Dominante}} \geq 0.265$; $P_{\text{Recesivo}} \geq 0.229$; Tabla 8).

Tabla 7. Frecuencias genotípicas de los SNP's clasificados por grupos de peso.

SNP	Peso normal	Obesidad	p
SOD2 rs4880 GG, N (%) GA, N (%) AA, N (%)	98 (46.74) 83 (39.67) 29 (13.59)	106 (52.87) 68 (33.91) 26 (13.22)	0.4222
CAT rs769214 AA, N (%) GA, N (%) GG, N (%)	85 (29.41) 94 (61.76) 26 (8.82)	82 (39.73) 89 (43.15) 35 (17.12)	0.4686
GPX1 rs1050450 GG, N (%) GA, N (%) AA, N (%)	180 (81.52) 29 (13.04) 12 (5.43)	149 (78.95) 26 (13.82) 14 (7.24)	0.6888
GPX7 rs835337 GG, N (%) AG, N (%) AA, N (%)	159 (68.95) 58 (25.26) 13 (5.79)	133 (74.10) 41 (23.02) 5 (2.88)	0.2910

X² para comparar las frecuencias genotípicas en la población de estudio. Los valores con significancia estadística ($p < 0.05$) se indican en negrita.

Tabla 8. Análisis de asociación de los modelos de herencia para cada SNP con obesidad.

SNP	Aditivo		Dominante		Recesivo	
	OR, IC 95%	p	OR, IC 95%	p	OR, IC 95%	p
<i>SOD2</i> rs4880(G/A)	0.874 (0.651-1.175)	0.349	0.783 (0.517-1.187)	0.783	0.952 (0.515-1.759)	0.874
<i>CAT</i> rs769214(A/G)	1.144 (0.821-1.594)	0.427	1.092 (0.682-1.749)	0.713	1.424 (0.737-2.752)	0.292
<i>GPX1</i> rs1050450(G/A)	1.152 (0.786-1.687)	0.468	1.183 (0.689-2.031)	0.543	1.365 (0.562-3.319)	0.492
<i>GPX7</i> rs835337(G/A)	0.762 (0.509-1.140)	0.186	0.764 (0.468-1.248)	0.265	0.488 (0.152-1.569)	0.229

Regresión logística binaria ajustada por edad y sexo. Abreviaturas: IC: intervalo de confianza al 95%, OR: razón de probabilidades. Los valores con significancia estadística ($p < 0.05$) se indican en negritas.

VIII.5 Efecto de la interacción entre sexo y los SNP's sobre la frecuencia de obesidad.

No se encontró un efecto significativo de la interacción entre sexo y los SNP's sobre la frecuencia de obesidad ($p \geq 0.082$; Tabla 9).

Tabla 9. Efecto de la interacción entre los SNP's y sexo sobre la frecuencia de obesidad

Variable de interacción con sexo	OR	IC 95%	p
<i>SOD2</i> rs4880(G/A)	0.994	0.807-1.225	0.958
<i>CAT</i> rs769214(A/G)	0.935	0.742-1.179	0.570
<i>GPX1</i> rs1050450(G/A)	0.888	0.710-1.109	0.295
<i>GPX7</i> rs835337(G/A)	0.813	0.644-1.027	0.082

Regresión logística ajustada por edad, sexo, genotipo crudo. Abreviaturas: IC: intervalo de confianza al 95%, OR: razón de probabilidades. Los valores con significancia estadística ($p < 0.05$) se indican en negritas.

VIII.6 Asociación de los SNP's con marcadores de riesgo cardio-metabólico e inflamación.

Se realizó un análisis de asociación de los SNP's con los marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación, ajustado por edad, sexo y el diagnóstico de obesidad (Tabla 10). Se encontró una asociación negativa entre *SOD2* rs4880 y los niveles de leptina ($\beta = -0.085 \pm 0.835$ $p = 0.043$). Por otro lado, *CAT* rs769214 presentó una asociación negativa con el nivel de IL-6 ($\beta = -0.144 \pm 3.928$, $p = 0.048$) y una asociación positiva con el nivel de IL-10 ($\beta = 0.168 \pm 12.352$ $p = 0.039$). Los SNP's *GPX1* rs1050450 y *GPX7* rs835337 no presentaron asociación con marcadores de riesgo metabólico y de inflamación ($P_{GPX1rs1050450} \geq 0.118$ y $P_{GPX7rs835337} \geq 0.094$, respectivamente; Tabla 10).

Tabla 10. Asociación de los SNP's con marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación.

Variable	<i>SOD2</i> rs4880(G/A)	<i>CAT</i> rs769214A/G	<i>GPX1</i> rs1050450(G/A)	<i>GPX7</i> rs835337(G/A)
PAS (mmHg)	0.014±0.748 (0.760)	-0.057±0.850 (0.271)	-0.030±0.949 (0.528)	-0.027±0.934 (0.577)
PAD (mmHg)	0.003±0.666 (0.960)	-0.004±0.762 (0.940)	-0.079±0.861 (0.134)	-0.051±0.848 (0.338)
LDL (mg/dL)	-0.043±1.766 (0.406)	0.037±1.979 (0.510)	-0.008±2.337 (0.875)	0.029±2.327 (0.588)
HDL (mg/dL)	-0.011±0.836 (0.820)	0.013±0.924 (0.812)	0.069±1.066 (0.176)	-0.018±1.085 (0.719)
CT (mg/dL)	-0.050±2.313 (0.342)	0.001±2.628 (0.988)	0.042±3.042 (0.440)	0.039±3.041 (0.481)
TG (mg/dL)	-0.015±3.266 (0.731)	-0.060±3.863 (0.240)	0.036±4.249 (0.445)	0.051±4.275 (0.285)
Glucosa (mg/dL)	-0.040±0.606 (0.448)	0.026±0.694 (0.661)	0.018±0.796 (0.743)	0.092±0.800 (0.094)
Insulina (μU/mL)	-0.015±0.493 (0.763)	0.086±0.570 (0.130)	0.079±0.619 (0.118)	0.007±0.625 (0.891)
HOMA-IR	-0.034±0.108 (0.504)	-0.047±0.134 (0.477)	0.031±0.135 (0.553)	0.008±0.139 (0.881)
Adiponectina (μg/mL)	-0.034±0.111 (0.564)	-0.078±0.130 (0.225)	-0.001±0.148 (0.986)	-0.070±0.132 (0.232)
Leptina (ng/mL)	-0.085±0.835 (0.043)	-0.053±0.982 (0.257)	-0.020±1.166 (0.649)	0.016±1.056 (0.714)
IL-6 (pg/mL)	0.007±3.537 (0.912)	-0.144±3.928 (0.048)	0.027±5.065 (0.693)	0.004±4.354 (0.956)
IL-10 (pg/mL)	-0.126±11.169 (0.100)	-0.168±12.352 (0.039)	0.097±16.128 (0.213)	0.048±14.521 (0.544)

Regresión lineal ajustada por edad, sexo, diagnóstico de obesidad. Abreviaturas CT: colesterol Total, HDL: lipoproteína de alta densidad, HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina, IL-16: interleucina 6, IL-10: interleucina 10, LDL: lipoproteína de baja densidad, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, TG: triglicéridos. Los valores se reportan como $\beta \pm$ error estándar (p valor). Los valores con significancia estadística ($p < 0.05$) se indican en negritas.

VIII.7 Efecto de la interacción entre obesidad y los SNP's sobre marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación.

Se analizó el efecto de la interacción entre obesidad y los SNP's sobre los marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación ajustado por edad y sexo (Tabla 11). La interacción entre obesidad y el SNP *CAT* rs769214 presentó un efecto positivo sobre PAD ($\beta = 0.133 \pm 0.552$, $p = 0.023$) y un efecto negativo sobre IL-10 ($\beta = -0.163 \pm 8.477$, $p = 0.043$). También la interacción entre obesidad y *GPX1* rs1050450 mostró un efecto negativo sobre los niveles de leptina ($\beta = -0.169 \pm 0.916$, $p = 0.004$) e IL-6 ($\beta = -0.180 \pm 2.932$, $p = 0.009$). Esta misma interacción presentó un efecto positivo sobre los niveles de insulina ($\beta = 0.134 \pm 0.0393$, $p = 0.030$).

Tabla 11. Efecto de la interacción obesidad-SNP's sobre marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación.

Variables	OB-SOD2rs4880(G/A)	OB-CATrs769214(A/G)	OB-GPX1rs1050450(G/A)	OB-GPX7rs835337(G/A)
	$\beta \pm ES (p)$	$\beta \pm ES (p)$	$\beta \pm ES (p)$	$\beta \pm ES (p)$
PAS (mmHg)	0.009±0.584 (0.866)	-0.005±0.661 (0.927)	0.039±0.587 (0.463)	0.008±0.599 (0.890)
PAD (mmHg)	-0.065±0.484 (0.216)	0.133±0.552 (0.023)	0.083±0.503 (0.127)	0.023±0.515 (0.694)
LDL (mg/dL)	-0.049±1.298 (0.356)	-0.024±1.472 (0.683)	-0.079±1.362 (0.153)	0.051±1.434 (0.383)
HDL (mg/dL)	0.016±0.626 (0.757)	-0.002±0.690 (0.972)	0.001±0.649 (0.988)	0.016±0.687 (0.782)
CT (mg/dL)	-0.032±1.678 (0.548)	-0.047±1.906 (0.428)	-0.046±1.740 (0.410)	0.076±1.823 (0.195)
TG (mg/dL)	0.008±2.756 (0.877)	-0.087±3.107 (0.139)	0.022±2.743 (0.685)	0.090±2.929 (0.121)
Glucosa (mg/dL)	0.029±0.429 (0.580)	-0.37±0.487 (0.526)	0.036±0.449 (0.509)	0.001±0.472 (0.971)
Insulina (µU/mL)	0.004±0.393 (0.937)	0.066±0.441 (0.292)	0.134±0.393 (0.019)	-0.013±0.831 (0.401)
Adiponectina (µg/mL)	-0.006±0.081 (0.916)	-0.058±0.093 (0.375)	-0.010±0.090 (0.878)	-0.019±0.081 (0.764)
Leptina (ng/mL)	0.017±0.817 (0.764)	0.028±0.924 (0.654)	-0.169±0.916 (0.006)	-0.069±0.854 (0.261)
IL-6 (pg/mL)	0.078±2.561 (0.260)	-0.004±2.771 (0.959)	-0.180±2.932 (0.012)	-0.072±2.560 (0.312)
IL-10 (pg/mL)	-0.004±8.037 (0.960)	-0.163±8.477 (0.043)	-0.120±9.720 (0.155)	-0.014±8.812 (0.868)

Tamaño del efecto por regresión lineal ajustada por edad, sexo, genotipo crudo. Abreviaturas: CT: colesterol Total, HDL: lipoproteína de alta densidad, HOMA-I modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina, triglicéridos IL-16: interleucina 6, IL-10: interleucina 10, LDL: lipoproteína de baja densidad, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica, TG. Los valores se reportan como $\beta \pm$ error estándar (p valor). Los valores con significancia estadística ($p < 0.05$) indican en negritas.

VIII.8 Asociación del SNP *CAT* rs769214 con PAD y con los niveles de IL-10 en niños con peso normal y con obesidad.

También se evaluó la asociación del SNP *CAT* rs769214 con PAD y con los niveles de IL-10 en niños con peso normal y con obesidad por separado (Tabla 12). *CAT* rs769214 presentó asociación negativa y significativa con los niveles de IL-10 ($\beta = -0.318 \pm 19.224$, $p = 0.010$) en niños con obesidad. Esta asociación no fue significativa en niños con peso normal ($p = 0.797$, Tabla 12). La asociación entre *CAT* rs769214 y PAD no fue significativa en ninguno de los grupos de estudio ($p \geq 0.060$; Tabla 12).

Tabla 12. Asociación entre el *CAT* rs769214 y los niveles de PAD e IL-10 en niños con peso normal y con obesidad.

Variable	Peso normal		Obesidad	
	$\beta \pm ES$	p	$\beta \pm ES$	p
PAD	-0.156 \pm 1.076	0.060	0.127 \pm 1.071	0.128
IL-10	-0.028 \pm 15.370	0.797	-0.318 \pm 19.224	0.010

Regresión lineal ajustada por edad y sexo. Abreviaturas: IL-10: interleucina 10, PAD= presión arterial diastólica. Los valores se reportan como $\beta \pm$ error estándar (p valor). Los valores con significancia estadística ($p < 0.05$) se indican en negritas.

VIII.9 Asociación del SNP *GPX1* rs1050450 con los niveles de leptina, IL-6 e insulina en niños con peso normal y con obesidad.

De igual manera, se probó la asociación del SNP *GPX1* rs1050450 con los niveles de leptina, IL-6 e insulina en niños con peso normal y con obesidad por separado (Tabla 13). *GPX1* rs769214 solamente se asoció significativamente con los niveles de leptina, IL-6 e insulina en niños con obesidad ($\beta_{\text{Leptina}} = -0.203 \pm 2.058$, $p = 0.032$; $\beta_{\text{IL-6}} = -0.251 \pm 8.410$, $p = 0.025$; $\beta_{\text{Insulina}} = 0.193 \pm 0.970$, $p = 0.017$; Tabla 13). En el grupo de peso normal no se encontró ninguna asociación significativa ($p \geq 0.244$; Tabla 13).

Tabla 13. Asociación entre el *GPX1* rs1050450 y los niveles de leptina, IL-6 e insulina en niños con peso normal y con obesidad.

Variable	Peso normal		Obesidad	
	$\beta \pm \text{ES}$	p	$\beta \pm \text{ES}$	p
Insulina	-0.085 \pm 0.721	0.253	0.193 \pm 0.970	0.017
IL-6	0.102 \pm 6.255	0.244	-0.251 \pm 8.410	0.025
Leptina	0.054 \pm 1.398	0.424	-0.203 \pm 2.058	0.032

Regresión lineal ajustada por edad y sexo. Abreviaturas: IL-6: interleucina 6. Los valores se reportan como $\beta \pm$ error estándar (p valor). Los valores con significancia estadística ($p < 0.05$) se indican en negritas.

IX. DISCUSIÓN

Al analizar los parámetros bioquímicos entre las categorías de peso, encontramos que los niños con obesidad presentan niveles más altos de CT, LDL y TG. Posiblemente a medida que evolucione la obesidad en estos niños, los niveles de estos parámetros seguirán aumentando y representaran un riesgo para padecer dislipidemia y un posterior desarrollo de enfermedades cardiovasculares en la edad adulta (Noreña, 2018). El HDL es un factor importante para el diagnóstico de síndrome metabólico y semejante a lo reportado en otras poblaciones mexicanas con obesidad, en nuestro estudio los niveles de HDL en niños con obesidad fueron bajos. (Farook et al., 2015; Lopez-Rodriguez et al., 2020; Umer et al., 2017).

Los valores de PAS y PAD se encuentran elevados en los niños con obesidad. Si bien, los valores no están en límites de riesgo de acuerdo con su edad. Este criterio también es contemplado para diagnosticar síndrome metabólico. Un estudio en población infantil de México también reportó niveles altos de PAS y PAD en niños con obesidad (Garcia-Solis et al., 2016; Umer et al., 2017).

Encontramos que los niveles de insulina y HOMA-IR están elevados en niños con obesidad. Se ha reportado que el estado de inflamación característico en la obesidad provoca una desregulación en la producción de citocinas del tejido adiposo, una de ellas es TNF- α , la cual suprime la sensibilidad a la insulina, lo que genera un incremento en la producción de la hormona a fin de mantener y regular su función, sin embargo, no se corrige esta sensibilidad y en consecuencia se genera RI. Se sabe que en la pubertad hay aumento en los niveles de insulina, que con el tiempo se van regulando, pero no en pacientes con obesidad (Kelsey & Zeitler, 2016).

Por otro lado, la concentración de leptina fue significativamente más alta en el grupo de niños con obesidad. Esta evidencia también ha sido reportada en población con obesidad infantil y adolescente de México (Nirmalkar et al., 2018). Hay evidencia de que en el estado de obesidad hay aumento de leptina con una posterior resistencia, ya que se genera insensibilidad en los receptores hipotalámicos, lo que provoca inhibición en el control del apetito, favoreciendo a su vez la ganancia de peso corporal (Frithioff-Bojsoe et al., 2020; Morales, 2010).

Al comparar los parámetros bioquímicos por sexo, observamos niveles de glucosa ligeramente más altos en niñas que en niños, esto podría deberse al estado de crecimiento, ya que generalmente las niñas tienen periodo de crecimiento más temprano que los niños. (Marcovecchio & Chiarelli, 2013). Para el caso de leptina, las concentraciones fueron más altas en niños, lo que podría atribuirse al desarrollo hormonal y la ganancia de peso que implica el crecimiento (Kelsey & Zeitler, 2016; Marcovecchio & Chiarelli, 2013).

Los estudios de asociación entre obesidad infantil y factores de riesgo cardio-metabólico, comprueban que PAS, PAD, LDL, CT, TG, insulina y leptina se asocian a obesidad y tienen un papel importante en el desarrollo de síndrome metabólico en población infantil. Por lo tanto, si no se modifica el estilo de vida de los niños con obesidad podría haber importantes complicaciones cardio-metabólicas en la edad adulta (Lopez Fuenzalida et al., 2019).

Analizamos la frecuencia genotípica de cuatro SNP's (*SOD2* rs4880, *CAT* rs769214, *GPX1* rs1050450 y *GPX7* rs835337) entre grupos de peso, no encontramos diferencias significativas. Hasta la fecha no hay trabajos que reporten asociaciones entre estos SNP's y obesidad infantil. Un estudio en población adulta de Polonia encontró asociación entre el SNP *SOD2* rs4880 con obesidad (Lewandowski et al., 2020). Por otro lado, el SNP *GPX1* rs1050450 se reportó asociado con obesidad en población adulta de México (Hernandez Guerrero et al., 2015). En el caso de *CAT* rs769214 se ha encontrado asociado con obesidad prepuber en España y el *GPX7* rs835337 se reportó en asociación con IMC en adultos de China (Chang et al., 2013).

Posteriormente exploramos la asociación de los SNP's con factores de riesgo cardiometabólico y de inflamación, encontramos que el *SOD2* rs4880 tiene un efecto negativo en los niveles de leptina. Nuestros resultados podrían resultar contradictorios con lo publicado en población adulta de Turquía donde se reportó que la población con el genotipo variante AA presentó niveles más altos de leptina (Becer & Cirakoglu, 2015; Lewandowski et al., 2020). Incluso un estudio in vitro relacionó el SNP *SOD2* rs4880 con concentraciones altas de citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, TNF- α (Montano et al., 2012). Por otra parte, se sabe que el SNP *SOD2* rs4880 afecta la función y estructura de la enzima SOD e incluso se ha asociado con una disminución de la enzima en mitocondria (Ruperez, Gil, & Aguilera, 2014). Esto podría contribuir a un aumento de niveles de ROS y a su vez, un incremento en el estado inflamatorio. Sin embargo, hasta el momento no hay un estudio que asocie el SNP *SOD2* rs4880 con marcadores de inflamación en población infantil y considerando que la población mexicana tiene una estructura genética diferente a otras poblaciones, sería

interesante hacer estudios que nos permitan comparar nuestros resultados en estudios de replicación.

También encontramos una asociación negativa del SNP *CAT* rs769214 con los niveles de IL-6 e IL-10. Muy pocos estudios han publicado una relación entre este SNP con parámetros de inflamación. De hecho, un estudio en población adulta de Francia encontró que aquellos que portaban el genotipo variante GG presentaban niveles altos de IL-6 sin diferencia significativa además de niveles significativamente más altos de TNF- α (Hebert-Schuster et al., 2011). Se sabe que IL-10 tiene efectos antiinflamatorios, por lo que al disminuir sus niveles se favorece el estado de inflamación (Arslan, Erdur, & Aydin, 2010). Por lo que podríamos inferir que al presentarse el SNP *CAT* rs769214 disminuye la expresión y/o función de la enzima de *CAT* (Saify, Saadat, & Saadat, 2016), esto aumenta la concentración de ROS y esta situación contribuiría a un ambiente inflamatorio. De igual forma sería de gran importancia hacer más estudios para esclarecer los mecanismos moleculares de estas asociaciones.

Por otra parte, estudiamos el efecto de la interacción entre obesidad y los SNP's de interés sobre los marcadores de riesgo cardio-metabólico y de inflamación, se encontró un efecto positivo del *GPX1* rs1050450 sobre los niveles de insulina. Existe evidencia en población adulta de Japón, en la que el *GPX1* rs1050450 se relacionó con niveles altos de insulina (Kuzuya, Ando, Iguchi, & Shimokata, 2008). También encontramos un efecto negativo de esta interacción sobre los niveles de leptina e IL-6. Hoy en día no hay trabajos previos que estudien dichas asociaciones y nos permitan presentar estos resultados como replicación. Sin embargo, analizamos estas

asociaciones en niños de peso normal y con obesidad por separado y observamos que las tres variables (insulina, leptina e IL-6) solo se asocian a *GPX1* rs1050450 en el grupo con obesidad, por lo que se evidencia por primera vez que *GPX1* rs1050450 podría representar un papel importante en el metabolismo de glucosa, RI, e inflamación en presencia de obesidad infantil. En 2018 se estudió el *GPX1* rs1050450 en población adulta china con DT2 y no se encontró asociación con DT2 (Liu et al., 2018), sin embargo este SNP se ha relacionado con susceptibilidad a desarrollar aterosclerosis en pacientes con DT2 (Nemoto et al., 2007).

El presente proyecto tiene importantes fortalezas. Por ejemplo, es el primer estudio en el que se asocian SNP's de cuatro genes que codifican enzimas antioxidantes como *SOD2*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* con obesidad y marcadores de riesgo cardiometabólico y de inflamación en población infantil mexicana. Además, investigamos el efecto de la interacción entre la obesidad y los SNP's sobre parámetros cardiometabólicos y de inflamación. También se realizó un detallado análisis de los datos y control de calidad de la genotipificación. Dentro de las debilidades del estudio podemos destacar el limitado número de muestras que pudo afectar el equilibrio de Hardy Weinberg en el SNP *GPX1* rs1050450 aun después de la corrección por Bonferroni.

X. CONCLUSIONES

El fenotipo de obesidad correlaciona con la antropométrica y los parámetros bioquímicos.

Los niños con obesidad presentaron una diferencia promedió de hasta 15mg/dL de CT y LDL e hiperinsulinemia comparada con los niños de peso normal.

Las frecuencias genóticas de los alelos ancestrales de *SOD2*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* fueron más altas y estuvieron en equilibrio de Hardy Weinberg, excepto *GPX1*.

En población total, las variantes de los genes *SOD2* rs4880 y *CAT* rs769214 presentaron una asociación negativa con los niveles de leptina e IL-6, respectivamente.

En niños con obesidad la variante *CAT* rs769214 se asoció negativamente con los niveles de IL-10, la variante *GPX1* rs1050450 se asoció de forma negativa con leptina e IL-6; y positivamente con los niveles de insulina.

XI. REFERENCIAS

- Akhter, N., Madhoun, A., Arefanian, H., Wilson, A., Kochumon, S., Thomas, R., . . . Sindhu, S. (2019). Oxidative Stress Induces Expression of the Toll-Like Receptors (TLRs) 2 and 4 in the Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Implications for Metabolic Inflammation. *Cell Physiol Biochem*, 53(1), 1-18. doi:10.33594/000000117
- Arslan, N., Erdur, B., & Aydin, A. (2010). Hormones and cytokines in childhood obesity. *Indian Pediatr*, 47(10), 829-839. doi:10.1007/s13312-010-0142-y
- Baez, B., Zamora Gínez I, Gonzalez Duarte R. (2017). Índice de triglicéridos/lipoproteína de alta densidad unida a colesterol (TG/HDL-C) como criterio de riesgo para síndrome metabólico (SMet) y baja sensibilidad a la insulina en sujetos aparentemente sanos. *Gac Med Mex*, 153, 152-158.
- Bannister, W. H. (1988). From haemocuprein to copper-zinc superoxide dismutase: a history on the fiftieth anniversary of the discovery of haemocuprein and the twentieth anniversary of the discovery of superoxide dismutase. *Free Radic Res Commun*, 5(1), 35-42. doi:10.3109/10715768809068556
- Becer, E., & Cirakoglu, A. (2015). Association of the Ala16Val MnSOD gene polymorphism with plasma leptin levels and oxidative stress biomarkers in obese patients. *Gene*, 568(1), 35-39. doi:10.1016/j.gene.2015.05.009
- Canizales, S. (2008). Aspectos geneticos de la obesidad humana. *Rev End y Nutrición*, 16, 9-15.
- Carvajal, C. (2019). Especies reactivas de oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36, 91-100.
- Castoldi, A., Naffah de Souza, C., Camara, N. O., & Moraes-Vieira, P. M. (2015). The Macrophage Switch in Obesity Development. *Front Immunol*, 6, 637. doi:10.3389/fimmu.2015.00637

- CDC. (2015). Acerca del índice de masa corporal para niños y adolescentes. *Centers for Disease Control and Prevention*
https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/bmi/childrens_bmi/acerca_indice_masa_corporal_ninos_adolescentes.html.
- Chang, Y. C., Yu, Y. H., Shew, J. Y., Lee, W. J., Hwang, J. J., Chen, Y. H., . . . Lee, W. H. (2013). Deficiency of NPGPx, an oxidative stress sensor, leads to obesity in mice and human. *EMBO Mol Med*, *5*(8), 1165-1179. doi:10.1002/emmm.201302679
- Chatterjee, A., Harris, S. B., Leiter, L. A., Fitchett, D. H., Teoh, H., Bhattacharyya, O. K., & Cardiometabolic Risk Working, G. (2012). Managing cardiometabolic risk in primary care: summary of the 2011 consensus statement. *Can Fam Physician*, *58*(4), 389-393, e196-201. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22611605>
- Chen, Y. I., Wei, P. C., Hsu, J. L., Su, F. Y., & Lee, W. H. (2016). NPGPx (GPx7): a novel oxidative stress sensor/transmitter with multiple roles in redox homeostasis. *Am J Transl Res*, *8*(4), 1626-1640. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27186289>
- Chistiakov, D. A., Savost'anov, K. V., Turakulov, R. I., Titovich, E. V., Zilberman, L. I., Kuraeva, T. L., . . . Nosikov, V. V. (2004). A new type 1 diabetes susceptibility locus containing the catalase gene (chromosome 11p13) in a Russian population. *Diabetes Metab Res Rev*, *20*(3), 219-224. doi:10.1002/dmrr.442
- Chung, S. T., Onuzuruike, A. U., & Magge, S. N. (2018). Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci*, *1411*(1), 166-183. doi:10.1111/nyas.13602
- Chylikova, J., Dvorackova, J., Tauber, Z., & Kamarad, V. (2018). M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, *162*(2), 79-82. doi:10.5507/bp.2018.015
- Costa-Urrutia, P., Abud, C., Franco-Trecu, V., Colistro, V., Rodriguez-Arellano, M. E., Alvarez-Farina, R., . . . Granados, J. (2020). Effect of 15 BMI-Associated Polymorphisms, Reported for Europeans, across Ethnicities and Degrees of

- Amerindian Ancestry in Mexican Children. *Int J Mol Sci*, 21(2).
doi:10.3390/ijms21020374
- Dávila, J.-G., Jose de Jesús - Barrera, Antonio. (2015). Panorama de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 53, 240-249.
- DeVallance, E., Li, Y., & Pagano, P. J. (2019). The Role of NADPH Oxidases in the Etiology of Obesity and Metabolic Syndrome: Contribution of Individual Isoforms and Cell Biology. *Antioxid Redox Signal*, 31(10), 687-709. doi:10.1089/ars.2018.7674
- Díaz A, M. J. (2006). Consecuencias fisiológicas de la oxidación de proteínas por carbonilación en diversos sistemas biológicos. *TIP Rev especializada en ciencias químico-biológicas*, 9, 34-44.
- Eddaikra, A., Amroun, H., Raache, R., Galleze, A., Abdallah-Elhadj, N., Azzouz, M., . . . Attal, N. (2018). Clinical variables and ethnicity may influenced by polymorphism of CAT - 262C/T and MnSOD 47C/T antioxidant enzymes in Algerian type1 diabetes without complications. *Gene*, 670, 182-192. doi:10.1016/j.gene.2018.05.105
- Eichwald, T., & Talbot, S. (2020). Neuro-Immunity Controls Obesity-Induced Pain. *Front Hum Neurosci*, 14, 181. doi:10.3389/fnhum.2020.00181
- Esteve Rafols, M. (2014). Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr*, 61(2), 100-112. doi:10.1016/j.endonu.2013.03.011
- Fainstein, M. K. (2008). *Radicales libres y estrés oxidativo. Aplicaciones médicas* (E. M. Moderno Ed.).
- Farook, V. S., Reddivari, L., Chittoor, G., Puppala, S., Arya, R., Fowler, S. P., . . . Vanamala, J. (2015). Metabolites as novel biomarkers for childhood obesity-related traits in Mexican-American children. *Pediatr Obes*, 10(4), 320-327. doi:10.1111/ijpo.270
- Febbraio, M. A. (2014). Role of interleukins in obesity: implications for metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab*, 25(6), 312-319. doi:10.1016/j.tem.2014.02.004
- Fernandez-Sanchez, A., Madrigal-Santillan, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-Gonzalez, A., Esquivel-Chirino, C., . . . Morales-Gonzalez, J. A. (2011). Inflammation,

- oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci*, 12(5), 3117-3132.
doi:10.3390/ijms12053117
- Feuk, L., Carson, A. R., & Scherer, S. W. (2006). Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet*, 7(2), 85-97. doi:10.1038/nrg1767
- Frithioff-Bojsøe, C., Lund, M. A. V., Lausten-Thomsen, U., Hedley, P. L., Pedersen, O., Christiansen, M., . . . Holm, J. C. (2020). Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes*, 21(2), 194-202. doi:10.1111/pedi.12964
- Garcia-Solis, P., Reyes-Bastidas, M., Flores, K., Garcia, O. P., Rosado, J. L., Mendez-Villa, L., . . . Solis-Sainz, J. C. (2016). Fat mass obesity-associated (FTO) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *Br J Nutr*, 1-7.
doi:10.1017/S0007114516003779
- Godínez S, M. G., Márquez E, Vázquez S, Baeza R. (2002). La grasa visceral y su importancia en obesidad. *Rev Endocrinología y Nutrición*, 10, 121-127.
- Gomez-Hernandez, A., Perdomo, L., & Benito, M. (2013). [Role of white adipose tissue in vascular complications due to obesity]. *Clin Investig Arterioscler*, 25(1), 27-35.
doi:10.1016/j.arteri.2012.11.003
- Gómez J, L. G. (2010). Evaluación del paciente obeso. *Med & Laboratorio*, 16, 355-372.
- Gonzalez A, L. S., Sandra Argueta. (2011). Relación triglicéridos/colesterol-HDL elevada y resistencia a la insulina. *Cirugía y Cirujanos*, 79.
- Goulas, A., Agapakis, D., Apostolidis, A., Gouda, D., Anastassiadis, S., Trakatelli, C., . . . Hatzitolios, A. I. (2017). Association of the Common Catalase Gene Polymorphism rs1001179 With Glycated Hemoglobin and Plasma Lipids in Hyperlipidemic Patients. *Biochem Genet*, 55(1), 77-86. doi:10.1007/s10528-016-9777-2
- Gusti, A. M. T., Qusti, S. Y., Alshammari, E. M., Toraih, E. A., & Fawzy, M. S. (2021). Antioxidants-Related Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathione

- Peroxidase (GPX), Glutathione-S-Transferase (GST), and Nitric Oxide Synthase (NOS) Gene Variants Analysis in an Obese Population: A Preliminary Case-Control Study. *Antioxidants (Basel)*, 10(4). doi:10.3390/antiox10040595
- Habib, S. A., Saad, E. A., Elsharkawy, A. A., & Attia, Z. R. (2015). Pro-inflammatory adipocytokines, oxidative stress, insulin, Zn and Cu: Interrelations with obesity in Egyptian non-diabetic obese children and adolescents. *Adv Med Sci*, 60(2), 179-185. doi:10.1016/j.advms.2015.02.002
- Hebert-Schuster, M., Cottart, C. H., Laguillier-Morizot, C., Raynaud-Simon, A., Golmard, J. L., Cynober, L., . . . Nivet-Antoine, V. (2011). Catalase rs769214 SNP in elderly malnutrition and during renutrition: is glucagon to blame? *Free Radic Biol Med*, 51(8), 1583-1588. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.07.016
- Hernandez-Guerrero, C., Hernandez-Chavez, P., Romo-Palafox, I., Blanco-Melo, G., Parra-Carriedo, A., & Perez-Lizaur, A. (2016). Genetic Polymorphisms in SOD (rs2070424, rs7880) and CAT (rs7943316, rs1001179) Enzymes Are Associated with Increased Body Fat Percentage and Visceral Fat in an Obese Population from Central Mexico. *Arch Med Res*, 47(5), 331-339. doi:10.1016/j.arcmed.2016.08.007
- Hernandez-Guerrero, C., Parra-Carriedo, A., Ruiz-de-Santiago, D., Galicia-Castillo, O., Buenrostro-Jauregui, M., & Diaz-Gutierrez, C. (2018). Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes CAT and SOD affect the outcome of clinical, biochemical, and anthropometric variables in people with obesity under a dietary intervention. *Genes Nutr*, 13, 1. doi:10.1186/s12263-017-0590-2
- Hernandez Guerrero, C., Hernandez Chavez, P., Martinez Castro, N., Parra Carriedo, A., Garcia Del Rio, S., & Perez Lizaur, A. (2015). Glutathione Peroxidase-1 Pro200leu Polymorphism (Rs1050450) Is Associated with Morbid Obesity Independently of the Presence of Prediabetes or Diabetes in Women from Central Mexico. *Nutr Hosp*, 32(4), 1516-1525. doi:10.3305/nh.2015.32.4.9500

- Hernández J. (2018). La obesidad y la inflamación crónica de bajo grado. *Rev Cubana Endocrinol*, 29(1-3).
- IDF. (2007). Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *International Diabetes Federation*.
- Ighodaro O, A. O. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Elsevier*, 54(4).
- INSP. (2018). La obesidad en México, estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. *Instituto Nacional de Salud pública*
<https://www.insp.mx/avisos/4884-la-obesidad-mexico.html>.
- Jaksic, M., Martinovic, M., Gligorovic-Barhanovic, N., Vujacic, A., Djurovic, D., & Nedovic-Vukovic, M. (2019). Association between inflammation, oxidative stress, vitamin D, copper and zinc with pre-obesity and obesity in school children from the city of Podgorica, Montenegro. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 32(9), 951-957.
 doi:10.1515/jpem-2019-0086
- Kelsey, M. M., & Zeitler, P. S. (2016). Insulin Resistance of Puberty. *Curr Diab Rep*, 16(7), 64. doi:10.1007/s11892-016-0751-5
- Klunder-Klunder, M., Flores-Huerta, S., & Cruz, M. (2013). Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components. *BMC Public Health*, 13, 88. doi:10.1186/1471-2458-13-88
- Kuzuya, M., Ando, F., Iguchi, A., & Shimokata, H. (2008). Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to the metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort. *Am J Clin Nutr*, 87(6), 1939-1944. doi:10.1093/ajcn/87.6.1939
- Lewandowski, L., Kepinska, M., & Milnerowicz, H. (2020). Alterations in Concentration/Activity of Superoxide Dismutases in Context of Obesity and Selected Single Nucleotide Polymorphisms in Genes: SOD1, SOD2, SOD3. *Int J Mol Sci*, 21(14). doi:10.3390/ijms21145069

- Liu, D., Liu, L., Hu, Z., Song, Z., Wang, Y., & Chen, Z. (2018). Evaluation of the oxidative stress-related genes ALOX5, ALOX5AP, GPX1, GPX3 and MPO for contribution to the risk of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese population. *Diab Vasc Dis Res*, 15(4), 336-339. doi:10.1177/1479164118755044
- Lopez-Rodriguez, G., Estrada-Neria, A., Suarez-Dieguez, T., Tejero, M. E., Fernandez, J. C., & Galvan, M. (2020). Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: Differences by sex and genetic ancestry. *Gene*, 754, 144840. doi:10.1016/j.gene.2020.144840
- Lopez Fuenzalida, A., Illanes Aguilar, L., Rodriguez Canales, C., Contreras-Briceno, F., Duran Aguero, S., Herrera-Valenzuela, T., & Valdes-Badilla, P. A. (2019). [Cardiometabolic risk and variation of fat/adipose content according to body mass index in children from six to nine years old]. *Nutr Hosp*, 36(2), 379-386. doi:10.20960/nh.2071
- Marcovecchio, M. L., & Chiarelli, F. (2013). Obesity and growth during childhood and puberty. *World Rev Nutr Diet*, 106, 135-141. doi:10.1159/000342545
- Mariaca C, Z. M., Uribe P. (2016). Oxidación y antioxidantes: hechos y controversias. *Rev Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*, 24, 162-173.
- Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., Di Rosa, G., . . . Arrigo, T. (2014). Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*, 16(1), 378-400. doi:10.3390/ijms16010378
- Martinez-Fierro, M. L., Beuten, J., Leach, R. J., Parra, E. J., Cruz-Lopez, M., Rangel-Villalobos, H., . . . Rojas-Martinez, A. (2009). Ancestry informative markers and admixture proportions in northeastern Mexico. *J Hum Genet*, 54(9), 504-509. doi:10.1038/jhg.2009.65
- Martínez A, M. J., Alarcón M. (2011). Métodos diagnosticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 68, 397-404.

- Martínez J, J. S.-C., Manuel Martínez-Meraz, Itzcóatl López-Rivera, Rebeca Cabeza de Vaca, Paul Mondragón-Téran, Sofía Alcaraz-Estrada. (2019). Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2. *Med Int Méx*, 35, 389-396.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419. doi:10.1007/BF00280883
- Mayorga, M. P. (2007). El adipocito como órgano endocrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Rev. Med*, 15(2), 225-242.
- Mejia-Benitez, M. A., Bonnefond, A., Yengo, L., Huyvaert, M., Dechaume, A., Peralta-Romero, J., . . . Froguel, P. (2015). Beneficial effect of a high number of copies of salivary amylase AMY1 gene on obesity risk in Mexican children. *Diabetologia*, 58(2), 290-294. doi:10.1007/s00125-014-3441-3
- Miao, L., & St Clair, D. K. (2009). Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radic Biol Med*, 47(4), 344-356.
doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018
- Mohseni, R., Arab Sadeghabadi, Z., Goodarzi, M. T., Teimouri, M., Nourbakhsh, M., & Razzaghy Azar, M. (2018). Evaluation of Mn-superoxide dismutase and catalase gene expression in childhood obesity: its association with insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 31(7), 727-732. doi:10.1515/jpem-2017-0322
- Montano, M. A., da Cruz, I. B., Duarte, M. M., Krewer Cda, C., da Rocha, M. I., Manica-Cattani, M. F., . . . Lera, J. P. (2012). Inflammatory cytokines in vitro production are associated with Ala16Val superoxide dismutase gene polymorphism of peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine*, 60(1), 30-33. doi:10.1016/j.cyto.2012.05.022
- Morales, C. C. (2010). Obesidad y resistencia a la leptina. *Gac Med Bol*, 33(1).
- Morgan, M. J., & Liu, Z. G. (2011). Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kappaB signaling. *Cell Res*, 21(1), 103-115. doi:10.1038/cr.2010.178

- Nandi, A., Yan, L. J., Jana, C. K., & Das, N. (2019). Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 9613090. doi:10.1155/2019/9613090
- Nature, E. (2014). SNP. Retrieved from <https://www.nature.com/scitable/definition/snp-295/>
- Nemoto, M., Nishimura, R., Sasaki, T., Hiki, Y., Miyashita, Y., Nishioka, M., . . . Fukuda, K. (2007). Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography. *Cardiovascular diabetology*, 6(1), 1-7.
- NIH. (2020). Sobrepeso y obesidad. *National Heart, Lung and Blood Institute*, <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/overweight-and-obesity#:~:text=Lack%20of%20physical%20activity%22C%20unhealthy,risk%20for%20overweight%20and%20obesity.>
- Nirmalkar, K., Murugesan, S., Pizano-Zarate, M. L., Villalobos-Flores, L. E., Garcia-Gonzalez, C., Morales-Hernandez, R. M., . . . Garcia-Mena, J. (2018). Gut Microbiota and Endothelial Dysfunction Markers in Obese Mexican Children and Adolescents. *Nutrients*, 10(12). doi:10.3390/nu10122009
- NOM-008-SSA3-2010. (2010). Norma Oficial Mexicana 008-SSA3-2010. Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. *Diario Oficial de la Federación. México*, [http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5154226&fecha=5154204/5154208/5152010.](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5154226&fecha=5154204/5154208/5152010)
- Noreña, A. G. P., Sospedra Isabel, Martinez Miguel, Martinez Gerardo. (2018). Dislipidemia en niños y adolescentes: factores determinantes y recomendaciones para su diagnóstico y manejo. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 22.
- OECD. (2017). Health at a Glance 2017: OECD indicators. *Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico* <http://www.oecd.org/mexico/Health-at-a-a-Glance-2017-Key-Findings-MEXICO-in-Spanish.pdf>.

- OMS. (2017). Obesidad y sobrepeso. *Organización Mundial de la Salud*,
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- OMS. (2020). Factores de riesgo. *Organización Mundial de la Salud*,
https://www.who.int/topics/risk_factors/es/#:~:text=Un%20factor%20de%20riesgo%20es,sufrir%20una%20enfermedad%20o%20lesi%C3%B3n.
- Paltoglou, G., Schoina, M., Valsamakis, G., Salakos, N., Avloniti, A., Chatzinikolaou, A., . . . Mastorakos, G. (2017). Interrelations among the adipocytokines leptin and adiponectin, oxidative stress and aseptic inflammation markers in pre- and early-pubertal normal-weight and obese boys. *Endocrine*, *55*(3), 925-933.
 doi:10.1007/s12020-017-1227-3
- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2010). Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxid Med Cell Longev*, *3*(1), 2-12.
 doi:10.4161/oxim.3.1.10476
- Perry, J. J., Shin, D. S., Getzoff, E. D., & Tainer, J. A. (2010). The structural biochemistry of the superoxide dismutases. *Biochim Biophys Acta*, *1804*(2), 245-262.
 doi:10.1016/j.bbapap.2009.11.004
- Picos S, P. L. (2015). Resistencia insulínica y los componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos. *Rev Cubana Pediatría*, *87*, 449-459.
- Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, *97*, 55-74. doi:10.1016/j.ejmech.2015.04.040
- Pourvali, K., Abbasi, M., & Mottaghi, A. (2016). Role of Superoxide Dismutase 2 Gene Ala16Val Polymorphism and Total Antioxidant Capacity in Diabetes and its Complications. *Avicenna J Med Biotechnol*, *8*(2), 48-56. Retrieved from
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27141263>
- Ruperez, A. I., Gil, A., & Aguilera, C. M. (2014). Genetics of oxidative stress in obesity. *Int J Mol Sci*, *15*(2), 3118-3144. doi:10.3390/ijms15023118

- Ruperez, A. I., Olza, J., Gil-Campos, M., Leis, R., Mesa, M. D., Tojo, R., . . . Aguilera, C. M. (2013). Are catalase -844A/G polymorphism and activity associated with childhood obesity? *Antioxid Redox Signal*, 19(16), 1970-1975. doi:10.1089/ars.2013.5386
- Saify, K., Saadat, I., & Saadat, M. (2016). Influence of A-21T and C-262T genetic polymorphisms at the promoter region of the catalase (CAT) on gene expression. *Environ Health Prev Med*, 21(5), 382-386. doi:10.1007/s12199-016-0540-4
- Sanchez-Pozos, K., & Menjivar, M. (2016). Genetic Component of Type 2 Diabetes in a Mexican Population. *Arch Med Res*, 47(7), 496-505. doi:10.1016/j.arcmed.2016.12.007
- Sánchez, R. C., Muñoz L. (2016). El órgano adiposo, un arcoiris de regulación metabólica y endocrina. *Rev Cuba Endoc*, 27, 105-119.
- Secretaría de Salud, S. (2018). *Guía de Práctica Clínica de Sobrepeso y Obesidad en Niños y Adolescentes*. México
- Shamah, R. J. (2020). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. *Presentación de resultados*. *Salud Pública de México*, https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf.
- Shuvalova, Y. A., Kaminnyi, A. I., Meshkov, A. N., & Kukharchuk, V. V. (2010). Pro198Leu polymorphism of GPx-1 gene and activity of erythrocytic glutathione peroxidase and lipid peroxidation products. *Bull Exp Biol Med*, 149(6), 743-745. doi:10.1007/s10517-010-1041-x
- Simental-Mendia, L. E., Hernandez-Ronquillo, G., Gamboa-Gomez, C. I., Gomez-Diaz, R., Rodriguez-Moran, M., & Guerrero-Romero, F. (2019). The triglycerides and glucose index is associated with elevated blood pressure in apparently healthy children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 178(7), 1069-1074. doi:10.1007/s00431-019-03392-x
- Suárez W, S. A., Gonzalez José. (2017). Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr*, 44, 226-233.

- Toros X, R. C. y. F. J. (2005). La asociación de dislipidemia y trombosis en la inestabilidad de la placa aterosclerótica. *Rev Cubana Invest Bioméd*, 24.
- Umer, A., Kelley, G. A., Cottrell, L. E., Giacobbi, P., Jr., Innes, K. E., & Lilly, C. L. (2017). Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: a systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health*, 17(1), 683. doi:10.1186/s12889-017-4691-z
- Vazquez-Moreno, M., Mejia-Benitez, A., Sharma, T., Peralta-Romero, J., Locia-Morales, D., Klunder-Klunder, M., . . . Meyre, D. (2020). Association of AMY1A/AMY2A copy numbers and AMY1/AMY2 serum enzymatic activity with obesity in Mexican children. *Pediatr Obes*, 15(8), e12641. doi:10.1111/ijpo.12641
- Zhang, J. X., Wang, Z. M., Zhang, J. J., Zhu, L. L., Gao, X. F., & Chen, S. L. (2014). Association of glutathione peroxidase-1 (GPx-1) rs1050450 Pro198Leu and Pro197Leu polymorphisms with cardiovascular risk: a meta-analysis of observational studies. *J Geriatr Cardiol*, 11(2), 141-150. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2014.02.003
- Zuluaga A, G. A. (2012). Una mirada al estrés oxidativo en la célula. *Rev Med Risaralda*, 18, 145-154.

XIII. ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud Comisión Nacional de
Investigación Científica Unidad de Investigación Médica en Bioquímica,
Hospital de Especialidades CMN siglo XXI

XIII.1 CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Lugar:

Fecha: día ___ / mes ___ / año ___

TÍTULO DEL PROYECTO: “EFECTO DE 5 VARIANTES EN LOS GENES *SOD*, *CAT*, *GPX1* y *GPX7* SOBRE FACTORES DE RIESGO CARDIO-METABOLICO EN NIÑOS DE LA CIUDAD DE MEXICO. NUMERO DE REGISTRO R-2016-785-100.

ESTIMADO PARTICIPANTE:

La Unidad de Investigación Médica en Bioquímica del Hospital de Alta Especialidad Médica “Dr. Bernardo Sepúlveda” en Centro Médico Nacional Siglo XXI realiza un estudio en niños de 6 a 12 años de edad, el cual ha sido aprobado por las autoridades y el comité de ética del IMSS. El motivo de la presente carta es invitarte a participar en el estudio. Firmando esta carta autorizas tu participación y la realización de algunos estudios clínicos. Estos estudios son importantes para en que el futuro, se sepa cómo evitar enfermedades que puedan comprometer tu salud, desarrollo físico y social. Solicitamos que leas la siguiente información y nos preguntes cualquier duda. En caso de firmar esta carta, si lo deseas, puedes solicitar una copia.

2. PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

En nuestro país han aumentado en forma notable las personas con obesidad. Actualmente en México, 3 de cada 10 niños y 8 de cada 10 adultos presentan sobrepeso u obesidad. Las personas con este problema sufren más de diabetes y enfermedades del corazón y crónico degenerativas que provocan grandes gastos familiares y a las instituciones de salud. Además, a nivel mundial este tipo de enfermedades son la primera causa de muerte en los adultos. Se sabe que la población sube de peso porque ha cambiado su forma de vivir en dos aspectos, uno, come muchos alimentos poco saludables y menor cantidad de alimentos saludables, y dos, ya no hace ejercicio y las personas incluyendo los niños, pasan largo tiempo sentados frente a un televisor o una pantalla, en el automóvil o frente a un escritorio. Sin embargo, aunque muchas personas estén expuestas a estos factores, solo algunas sufren obesidad y otras no. Es posible que el problema principal sea la diferente forma de alimentarse o de ejercitarse, pero también la respuesta puede estar en la información genética de cada persona. Por ahora no se sabe mucho sobre el cómo la información genética de las personas puede o no evitar la obesidad que aumentan día tras día en la población mexicana.

Estos antecedentes son los que nos llevan a solicitar tu asentimiento para participar en nuestro estudio en el que te preguntaremos si alguno de tus familiares ha sufrido de diabetes, de alguna enfermedad del corazón o alguna otra enfermedad. También te preguntaremos algunas cosas de la actividad física que realizas y algunas otras de alimentación. Con una muestra de sangre que te tomaremos exploraremos algunos aspectos de tu salud, (veremos cómo está tu nivel de glucosa, insulina, triglicéridos y colesterol. Con la misma muestra de sangre analizaremos la información genética responsable de la actividad enzimática antioxidante que posee cada participante. De esta manera y

con tu participación, podremos identificar factores de riesgo de enfermedades en etapas tempranas de la vida para prevenir su desarrollo en el futuro.

3. PROCEDIMIENTOS

Si aceptas participar en el estudio, en dos a tres días antes de tu cita para medir estatura, pesarte y tomarte una muestra de sangre en tu correspondiente Unidad deportiva del IMSS, con ayuda de tus padres o tutores, contestarás un cuestionario. La honestidad al contestarlos, será muy importante en el desarrollo del estudio.

Después de contestar los cuestionarios, serás citado el próximo sábado a las 8:00 am en tu correspondiente Unidad deportiva del IMSS. Deberás presentarse en ayuno (sin consumir alimentos) de 8 a 10 horas y con ropa cómoda para medirte (peso, talla, circunferencia de cintura y cadera, toma de presión arterial y frecuencia cardiaca). Posteriormente te tomará una muestra de sangre (de 9 ml, equivalente a 3 cucharadas soperas) de uno de tus brazos. Con la sangre que te tomaremos, vamos a hacer un análisis para formar 4 grupos de participantes con obesidad y 4 grupos de participantes con peso normal. Cada grupo estará integrado por 20 participantes que serán seleccionados al azar.

Con los estudios que te realizaremos, vamos a poder ver cómo la información genética participa en el desarrollo de la obesidad. Por ahora sólo se sabe que, si se relaciona con la obesidad, pero es importante saber cómo.

Los resultados de tus estudios se entregarán 20 días después de haberte tomado las muestras, en una reunión junto con tus padres o tutores para que puedan visualizar la importancia de los hallazgos clínicos y darte una orientación médica, de actividad física y dietética.

4. RIESGOS Y MOLESTIAS

El protocolo de investigación no representa ningún riesgo para tu salud. Entre las posibles molestias están el dolor o la posibilidad de la formación de un "moretón" en el sitio de la punción, aun cuando este procedimiento sea realizado por expertos. Este moretón desaparecerá en unos días sin presentar otra consecuencia. Si llegaras a sufrir alguna molestia o duda antes de la obtención de la muestra, podrás aclararlas con nosotros.

5. BENEFICIOS QUE RECIBIRÁS SI PARTICIPAS EN EL ESTUDIO

Es importante aclarar que no se te cobrará por los estudios, ya que los estudios se realizarán de forma gratuita y voluntaria. **El beneficio directo** que recibirás, es que te realizaremos de manera gratuita un diagnóstico de salud, evaluando para detectar alteraciones que puedan atenderse y prevenir enfermedades y gastos innecesarios en tu familia. Tendrás la oportunidad de participar en actividades que te ayuden a prevenir la obesidad. Tus papás o tutores recibirán de manera confidencial, recomendaciones clínicas realizadas por médicos. Sin embargo, se te aclara que las recomendaciones que recibirán tus papás o tutores no corresponden a una hoja de atención médica o pase hacia algún área clínica específica y que no tenemos posibilidad de sugerirte o recetarte ningún tipo de tratamiento. **El beneficio indirecto** que obtendrás, es que contribuirás al descubrimiento de cómo se relacionan los genes de enzimas antioxidantes para predisponer al desarrollo de la obesidad.

6. PARTICIPACIÓN O RETIRO DEL ESTUDIO

Tu participación en el estudio es completamente voluntaria. Si decides participar y posteriormente desearas retirarte del estudio, tus papás o tutores pueden solicitarlo por escrito al Investigador Responsable sin que esto afecte la atención que tú y tu familia, tienen por parte del IMSS. De igual manera, tus papás o tutores podrán solicitar por escrito la destrucción de tus muestras siempre que no hayan sido utilizadas, hasta el momento en que decidan retirar su consentimiento y asentimiento. Toda la información y resultados recabados hasta antes de tu retiro se considerará parte de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica y no podrán ser eliminados.

7. PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO

Si tú, tus papás o tutores tienen dudas o quieren hablar con alguien sobre este estudio de investigación, pueden comunicarse de 8:00 a 16:00 h, de lunes a viernes con el Investigador Responsable del proyecto, el Dr. Miguel Cruz López, quién responderá todas sus dudas, o de ser necesario, asignará su caso a alguno de los investigadores involucrados. El teléfono es el 56276900 ext. 21477 o acudiendo directamente a la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica ubicada en el primer piso del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Dirección: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores, C.P. 06725, Ciudad de México.

8. PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si tú, tus papás o tutores tienen dudas o preguntas sobre tus derechos al participar en un estudio de investigación, pueden comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos 56276900-21216, de 9:00 a 16:00 h de lunes a viernes; o si así lo prefieren, al correo electrónico: comite.eticainv@imss.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos, piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc No. 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, Ciudad de México.

Por favor marca con una X la opción que desees

ENTIENDO LOS OBJETIVOS DEL PRESENTE ESTUDIO Y:

Si asiento mi participación en el estudio

No asiento mi participación en el estudio

Nombre completo del participante

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y sus padres o tutores y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su asentimiento a participar en el estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado (CI)

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el padre o tutor del participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma o huella digital del Testigo

Fecha

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma o huella digital del Testigo

Fecha

RESPONSABLE DEL PROYECTO: Dr. Miguel Cruz López. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Tel 56276900 ext. 21477

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Investigación en Salud Comisión Nacional de Investigación
Científica Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de
Especialidades CMN siglo XXI

XIII.2 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar:

Fecha: día ___ / mes ___ / año ___

- 1. TÍTULO DEL PROYECTO: “EFECTO DE 5 VARIANTES EN LOS GENES SOD, CAT, GPX1 y GPX7 SOBRE FACTORES DE RIESGO CARDIO-METABOLICO EN NIÑOS DE LA CIUDAD DE MEXICO. NUMERO DE REGISTRO R-2016-785-100.**

ESTIMADO PADRE DE FAMILIA O TUTOR:

La Unidad de Investigación Médica en Bioquímica del Hospital de Alta Especialidad Médica “Dr. Bernardo Sepúlveda” en Centro Médico Nacional Siglo XXI realiza un estudio en niños de 6 a 12 años de edad, el cual ha sido aprobado por las autoridades y el comité de ética del IMSS. El motivo de la presente carta es invitarlo a autorizar la participación de su hijo en el estudio, para lo cual solicitamos que lea la siguiente información y nos haga conocer cualquiera de sus dudas. En caso de firmar esta carta, usted recibirá una copia.

2. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

En nuestro país han aumentado en forma notable las personas con obesidad. Actualmente en México, 3 de cada 10 niños y 8 de cada 10 adultos tienen sobrepeso u obesidad. Las personas con este problema sufren más de diabetes tipo 2, hipertensión arterial, enfermedades del corazón y crónicas degenerativas que provocan grandes gastos familiares y a las instituciones de salud. Además, a nivel mundial este tipo de enfermedades son la primera causa de muerte de los adultos. Se sabe que la población está engordando porque ha cambiado su forma de vivir en dos aspectos, uno, come muchos alimentos poco saludables y menor cantidad de alimentos saludables, y dos, ya no hace ejercicio y las personas incluyendo los niños, pasan largo tiempo sentados frente a un televisor o una pantalla, en el automóvil o frente a un escritorio. Sin embargo, aunque muchas personas estén expuestas a estos factores, solo algunas sufren obesidad y otras no. Es posible que el problema principal sea la diferente forma de alimentarse o de ejercitarse, pero también la respuesta puede estar en la información genética de cada persona, ya que cada uno se comporta de manera diferente ante los factores ambientales, algunos presentándose como obesidad y otros no. Por ahora no se sabe mucho sobre el cómo se relacionan la información genética de las personas y los factores ambientales para explicar por qué las personas con obesidad aumentan día tras día, particularmente en la población mexicana, a diferencia de otras partes en el mundo.

Estos antecedentes son los que nos llevan a solicitar el consentimiento para que su hijo participe en nuestro estudio en el que se buscará cubrir aspectos como antecedentes heredofamiliares que abordan antecedentes de diabetes, hipertensión y otras enfermedades crónicas degenerativas en la familia del participante, aspectos de actividad física y alimentación. Además, por medio de una muestra de sangre, exploraremos aspectos bioquímicos (glucosa, insulina, triglicéridos y colesterol). Con la misma muestra de sangre analizaremos la información genética responsable de la actividad enzimática antioxidante que posee cada participante. De esta manera y con su participación, podremos identificar factores de riesgo de enfermedades crónicas degenerativas en etapas tempranas de la vida para prevenir su desarrollo en el futuro.

3. PROCEDIMIENTOS

Si consiente la participación de su hijo, en dos a tres días antes de su cita para estudios antropométricos y de sangre, con ayuda de usted y en su correspondiente Unidad deportiva del IMSS, él contestará (en aproximadamente 30 minutos) un cuestionario de antecedentes heredofamiliares, de actividad física y de alimentación. Los datos de estos cuestionarios son solo para fines estadísticos, y para mayor comodidad al contestarlos, nuestro personal podrá apoyarles en privado. La honestidad al contestarlos, será muy importante en el desarrollo del estudio.

Después de contestar los cuestionarios, el participante será citado el próximo sábado a las 8:00 am en su correspondiente Unidad deportiva del IMSS. Deberá presentarse en ayuno (sin consumir alimentos) de 8 a 10 horas y con ropa cómoda para realizarle mediciones antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura y cadera, toma de presión arterial y frecuencia cardíaca). Posteriormente se le tomará una muestra de sangre (de 9 ml, equivalente a una cucharada sopera) de uno de sus brazos. Las muestras de sangre se utilizarán para ver los niveles de glucosa, insulina, colesterol, triglicéridos, colesterol HDL (bueno) y LDL (malo). También se analizarán los genes de las enzimas antioxidantes. En base a este análisis, se formarán 4 grupos de participantes con obesidad y 4 grupos de participantes con peso normal. Cada grupo estará integrado por 20 participantes que serán seleccionados al azar.

Los resultados bioquímicos serán entregados 20 días después de haber tomado las muestras, en una reunión junto con usted y su hijo o tutorado para que puedan visualizar la importancia de los hallazgos clínicos y darle una orientación médica, de actividad física y dietética.

4. RIESGOS Y MOLESTIAS

El protocolo de investigación no representa ningún riesgo para la salud de los participantes. Entre las posibles molestias están el dolor o la posibilidad de la formación de un “moretón” en el sitio de la punción, aun cuando este procedimiento sea realizado por expertos. Este moretón desaparecerá en unos días sin presentar otra consecuencia. Si su hijo llegara a sufrir alguna molestia o duda antes de la obtención de la muestra, podrá aclararlas con nosotros.

5. BENEFICIOS QUE RECIBIRÉ SI MI HIJO PARTICIPA EN EL ESTUDIO

Es importante aclarar que usted no recibirá ningún pago por la participación de su hijo en este estudio, tampoco se le cobrará por los estudios, ya que los estudios se realizarán de forma gratuita y voluntaria. **El beneficio directo** que obtendrá su hijo es un diagnóstico de salud, evaluando factores ambientales, heredofamiliares, mediciones antropométricas y bioquímicas para detectar alteraciones que puedan atenderse y prevenir enfermedades y gastos innecesarios en su familia. Su hijo tendrá la oportunidad de participar en actividades de prevención y talleres de preparación y elección de alimentos. Usted recibirá de manera confidencial, recomendaciones clínicas para su hijo, realizadas por médicos. Se le aclara que estas recomendaciones no corresponden a una hoja de atención médica o pase hacia algún área clínica específica. Además, se le explica que no tenemos posibilidad de sugerirle o recetarle ningún tipo de tratamiento. **El beneficio indirecto** que obtendrá, es que su hijo contribuirá al descubrimiento de cómo se relacionan los genes de las enzimas antioxidantes con los nuevos estilos de vida para predisponer al desarrollo de la obesidad

6. PARTICIPACIÓN O RETIRO DEL ESTUDIO

La participación de su hijo en el estudio es completamente voluntaria. Si usted y su hijo deciden participar y posteriormente desearan retirarse del estudio, lo pueden hacer previa solicitud por escrito al Investigador Responsable sin que esto afecte la atención que usted y su familia, tienen por parte del IMSS. De igual manera ustedes podrán solicitar por escrito la destrucción de las muestras de su hijo que no hayan sido utilizadas hasta el momento en que decidan retirar su consentimiento. Toda la información y resultados recabados hasta antes de su retiro se considerarán parte de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica y no podrán ser eliminados.

8. PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

La información que nos proporcione su hijo (nombre, teléfono, dirección y las respuestas a los cuestionarios y pruebas clínicas) será resguardada y manejada de manera confidencial y por separado. El equipo de investigadores sabrá que su hijo está participando en este estudio y nadie más tendrá acceso a la información proporcionada. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo. A cada participante se le asignará un número para identificar sus datos. En todas las bases de datos electrónicas, así como en las muestras que serán analizadas experimentalmente, la identidad de cada participante estará protegida usando un código numérico en lugar de su nombre. Nunca manejaremos nombres o proporcionaremos los datos a ninguno de los colaboradores del estudio. Esta información solamente será conocida en nuestra Unidad de investigación por el responsable del proyecto.

9. GARANTÍA DE ATENCIÓN MÉDICA EN CASO NECESARIO

Como se le comento con anterioridad, los riesgos de participar en el estudio son mínimos, pero si llegara a ocurrir algún evento adverso, el participante será atendido por alguno de los médicos colaboradores y trasladado a la clínica del IMSS más cercana para recibir la atención y cuidados necesarios.

10. PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO

Si tiene dudas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación, puede comunicarse de 8:00 a 16:00 h, de lunes a viernes con el Investigador Responsable del proyecto, el Dr. Miguel Cruz López, quién responderá todas sus dudas o de ser necesario, asignará su caso a alguno de los investigadores involucrados. El teléfono es el 56276900 ext. 21477 o acudiendo directamente a la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica ubicada en el primer piso del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Dirección: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores, C.P. 06725, Ciudad de México.

11. PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene dudas o preguntas sobre los derechos de su hijo al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos 56276900-21216, de 9:00 a 16:00 h de lunes a viernes; o si así lo prefiere, al correo electrónico: comite.eticainv@imss.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de

Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc No. 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, Ciudad de México

12. DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Declaro que, tanto a mi hijo como a mí, se nos han informado los posibles riesgos de participar en el estudio, tales como la formación de un moretón en el sitio de la punción. También se me ha informado sobre los beneficios tales como la evaluación integral por el médico participante, la entrega de los resultados por escrito y la recomendación médica en caso de observar alguna alteración. Se nos explicó ampliamente que los datos de mi hijo serán manejados de forma anónima y confidencial, y que tiene la libertad de abandonar el estudio en el momento que lo desee. El investigador Responsable y el equipo de investigadores, se han comprometido a darnos información oportuna sobre cualquier duda o pregunta, riesgos y beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi hijo, si así lo solicitamos. Además, se me han otorgado los números telefónicos y correos electrónicos del Responsable del proyecto y de la Comisión de Ética. Igualmente, se me ha informado que en un futuro nos pueden contactar vía telefónica y correo electrónico si autorizo que las muestras de mi hijo sean almacenadas y resguardadas para futuros estudios, con la finalidad de contribuir a un mejor conocimiento sobre la susceptibilidad a padecer obesidad o al desarrollo de sus complicaciones

Además, los investigadores se comprometen al uso no lucrativo de los datos, esto es, que no se hará uso indebido en objetivos particulares o generales no descritos o relacionados del protocolo, que estén fuera de aspectos científicos y/o académicos y que no puedan contribuir a un mejor conocimiento sobre la susceptibilidad al desarrollo de obesidad y sus complicaciones. Igualmente se comprometen a garantizar la no comercialización de las muestras biológicas (sangre, suero, plasma, DNA, saliva o heces fecales) dentro y fuera del IMSS

Por favor marque con una X la opción que desee.

ENTIENDO LOS OBJETIVOS DEL PRESENTE ESTUDIO Y:

- Autorizo** la participación de mi hijo(a) y **sólo el uso de las muestras** de sangre, saliva, heces y DNA para este estudio
- Autorizo** la participación de mi hijo(a) y **el uso y almacenaje de sus muestras** de sangre, saliva, heces y DNA para estudios futuros que pudieran realizarse dentro de los 10 años siguientes
- No autorizo** la participación de mi hijo en el estudio

Nombre del padre o tutor

Firma o huella digital del padre o tutor

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y sus padres o tutores y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en el estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado (CI)

_ Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el padre o tutor del participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma o huella digital del Testigo

Fecha

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma o huella digital del Testigo

Fecha

RESPONSABLE DEL PROYECTO: Dr. Miguel Cruz López. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Tel 56276900 ext. 21477



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00234

Matrícula: 2192802450

EFFECTO DE 4 VARIANTES EN
LOS GENES SOD2, CAT,
GPX1 y GPX7 SOBRE
FACTORES DE RIESGO
CARDIO-METABÓLICO Y
MARCADORES SÉRICOS DE
INFLAMACIÓN EN NIÑOS
DE LA CIUDAD DE MEXICO.



Con base en la Legislación de la Universidad Autónoma Metropolitana, en la Ciudad de México se presentaron a las 10:00 horas del día 19 del mes de octubre del año 2021 POR VÍA REMOTA ELECTRÓNICA, los suscritos miembros del jurado designado por la Comisión del Posgrado:

DRA. NORMA EDITH LOPEZ DIAZ GUERRERO
DR. JAIME HECTOR GOMEZ ZAMUDIO
DRA. MARIA DE LOS ANGELES FORTIS BARRERA
DR. MIGUEL CRUZ LOPEZ

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretario el último, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRA EN BIOLOGIA EXPERIMENTAL

DE: PERLA GABRIELA CORONA SALAZAR

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBAR

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó a la interesada el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

PERLA GABRIELA CORONA SALAZAR
ALUMNA

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERPIANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CBS

DRA. SARA LUCÍA CAMARGO RICALDE

PRESIDENTA

DRA. NORMA EDITH LOPEZ DIAZ GUERRERO

VOCAL

DR. JAIME HECTOR GOMEZ ZAMUDIO

VOCAL

DRA. MARÍA DE LOS ANGELES FORTIS
BARRERA

SECRETARIO

DR. MIGUEL CRUZ LOPEZ

El presente documento cuenta con la firma -autógrafa, escaneada o digital, según corresponda- del funcionario universitario competente, que certifica que las firmas que aparecen en esta acta - Temporal, digital o dictamen- son auténticas y las mismas que usan los c.c. profesores mencionados en ella