



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Maestría en Investigación Clínica Experimental en Salud

Campo Disciplinario: Bioquímica Clínica

Efecto del tipo de proteína dietaria sobre la
resistencia a la insulina en sujetos con obesidad

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN
CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL EN SALUD

P R E S E N T A

L.N. María del Rocío Guizar Heredia

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Martha Guevara Cruz

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Revisores:

Dr. Armando Roberto Tovar Palacio. Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán.

Dr. Samuel Canizales Quinteros. Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Dra. Andrea Sachi Díaz Villaseñor. Instituto de Investigaciones
Biomédicas. UNAM.

Dr. Miguel Cruz López. Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Apoyo por parte de GRANT CONACYT PN 2016-01-3324



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	1
2.1 Resistencia a la Insulina.....	1
2.1.1 Determinación de la resistencia a la insulina.....	3
2.2 Tratamiento dietario durante la obesidad.....	5
2.3 Aminoácidos y la resistencia a la insulina.....	7
2.3.1 Aminoácidos: características.....	7
2.4 Aminoácidos de cadena ramificada.....	8
2.4.1 Catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada.....	9
2.4.2 Asociación entre los aminoácidos de cadena ramificada y la resistencia a la insulina.....	10
2.5 Factores que influyen en la concentración de aminoácidos de cadena ramificada y resistencia a la insulina.....	11
2.5.1 Factores fenotípicos.....	12
2.5.2 Factores genéticos.....	13
2.6 Polimorfismos.....	13
2.6.1 Polimorfismos de enzimas catabolizadoras de aminoácidos de cadena ramificada; BCKDH y BCAT.....	14
3. Planteamiento del problema.....	16
4. Justificación.....	17
5. Hipótesis.....	17
6. Objetivo General	17
6.1 Objetivos Particulares.....	18
7. Metodología.....	18
Diseño del estudio.....	18
Criterios de selección.....	18
Variables del estudio.....	20

Maniobra de la consulta.....	25
Técnicas utilizadas.....	25
Análisis estadístico.....	29
Preceptos éticos para la investigación en humanos.....	30
8. Resultados.....	31
8.1 Descripción de la población de estudio.....	31
8.2 Tipo y cantidad de proteína dietaria sobre la resistencia la insulina y la concentración de aminoácidos en sujetos con obesidad.....	35
8.3 La proteína dietaria y el perfil de aminoácidos de acuerdo a la presencia del polimorfismo BCKDH rs45500792.....	40
8.4 La proteína dietaria y la resistencia a la insulina de acuerdo a la presencia del polimorfismo BCKDH rs45500792.....	45
8.5 La proteína dietaria y el perfil de aminoácidos de acuerdo a la presencia del polimorfismo BCAT rs11548193.....	52
8.6 La proteína dietaria y la resistencia a la insulina de acuerdo a la presencia del polimorfismo BCAT rs11548193.....	57
9. Discusión.....	65
10. Conclusión.....	69
11. Limitaciones.....	70
12. Perspectivas.....	70
13. Bibliografía.....	71
14. Anexos.....	79

1. Introducción

La prevención de obesidad y sus principales complicaciones médicas, como la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2 (DT2) y enfermedad cardiovascular, se han convertido en una prioridad de salud. Una de las complicaciones metabólicas más frecuentes en la obesidad es la resistencia a la insulina (RI), un factor de riesgo clave para el desarrollo de DT2 (1). Además, la RI contribuye también al desarrollo de enfermedad coronaria, dislipidemias, hipertensión y aterosclerosis (1–3).

La pérdida de peso inducida por la restricción de la energía dietética es la piedra angular de la terapia para las personas con obesidad, ya que mejora o incluso normaliza la sensibilidad a la insulina y las comorbilidades relacionadas (4). Sin embargo, la pérdida de peso inducida por la dieta también disminuye la masa de tejido magro (5,6), lo que podría tener efectos adversos en la función física (7,8).

Aunque a menudo se recomienda aumentar la ingesta proteica durante la pérdida de peso, existen datos que sugieren que un consumo alto de proteína podría tener efectos metabólicos perjudiciales (9). Interesantemente se ha demostrado que existe una asociación positiva entre el consumo de proteína y el incremento en la concentración circulante de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) y el aumento en la resistencia a la insulina (RI) durante la terapia dietaria en la obesidad. Hay múltiples factores que influyen en la concentración de AACR y RI (10). Basándose en la evidencia actual, estos factores se pueden dividir en dos aspectos principales: factores fenotípicos y factores genéticos. Factor fenotípico se refiere a la raza, sexo y patrón dietético. Mientras que la parte genética se refiere a la actividad de las enzimas encargadas del catabolismo de los AACR y las variantes genéticas, como los polimorfismos de un solo nucleótido de dichas enzimas (10).

2. Antecedentes

2.1 Resistencia a la Insulina

La RI se define como la incapacidad de los tejidos de responder a la acción de esta hormona al inhabilitar la captación de glucosa dentro de las células de tejidos blanco como el músculo esquelético y el tejido adiposo (11). Además, hay un aumento en la producción de glucosa hepática y alteraciones en el metabolismo de los lípidos

en tejido adiposo y tejido hepático (12). La RI periférica causa que las células- β pancreáticas secreten más insulina, proceso conocido como hiperinsulinemia compensatoria. Por otro lado, durante la RI también puede presentarse una depleción de estas células causando una constante hiperglicemia y presencia de DT2 (2).

A nivel molecular, los mecanismos por los que se genera la RI pueden ser múltiples y pueden variar entre individuos. La RI es consecuencia de la deficiencia en la señalización de la insulina, la cual puede ser causada por alteraciones celulares, además de mutaciones genéticas o modificaciones post-traduccionales en el receptor de la insulina o en alguna de sus proteínas río abajo (2,12).

La acción de la insulina es mediada por cascadas de señalización intracelular, donde la fosforilación inicial del receptor de insulina en residuos de tirosina (Tyr) conlleva a diversos eventos de fosforilación de cinasas de Tyr y serina/treonina (Ser/Thr). Estas cinasas son las responsables de transmitir la señal de la insulina desde la membrana celular hasta el núcleo donde se lleva a cabo la activación de factores de transcripción para la regulación de eventos metabólicos dentro de la célula. Específicamente, una vez que la insulina se ha unido a su receptor este se autofosforila y posteriormente el receptor fosforila a los sustratos del receptor de insulina (IRS, por las siglas en inglés) los cuales una vez fosforilados permiten la unión de la proteína cinasa de fosfatidil inositol (PI3K, por sus siglas en inglés). La PI3K genera fosfatidilinositol trifosfato los cuales reclutan a la proteína cinasa B (PKB/AKT). AKT es capaz de activar una serie de proteínas con diversas funciones que en conjunto llevan a cabo la mayoría de los efectos metabólicos de esta hormona incluyendo la activación de los transportadores de la glucosa como GLUT4 **(Figura 1)** (13,14).

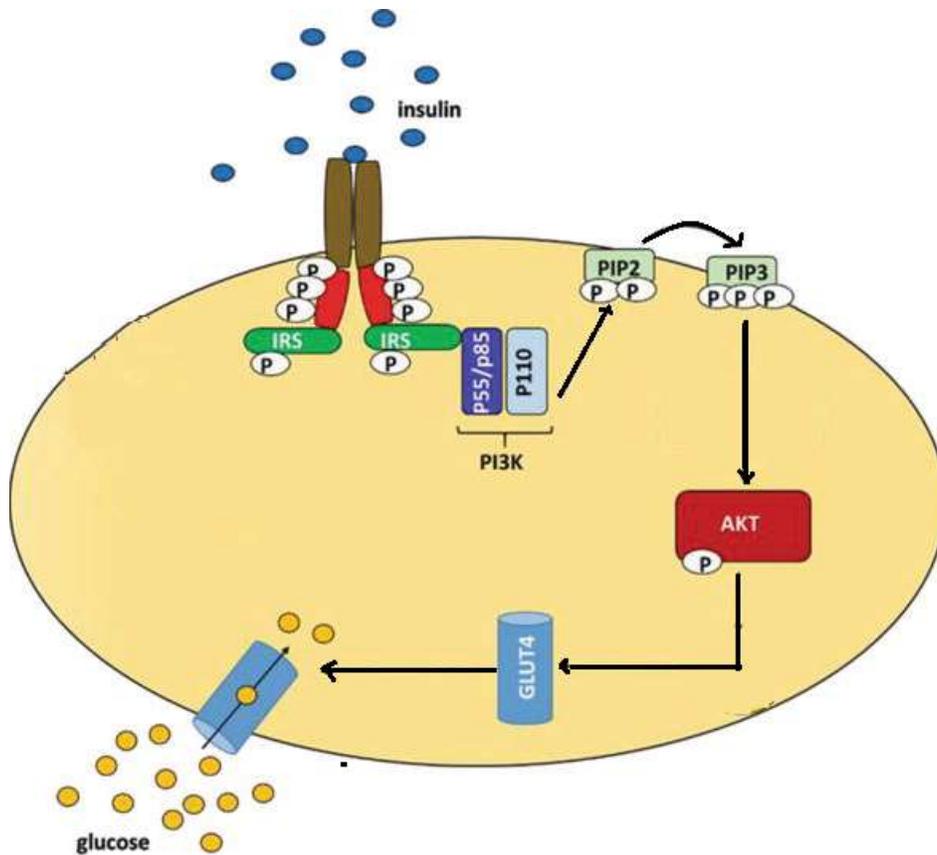


Figura 1. Cascada de señalización de la insulina. La insulina se une a su receptor, desencadenando su dimerización y la autofosforilación en sus residuos de tirosina, fosforilando a la proteína IRS. Una vez fosforilada forma un complejo con PI3K, que a su vez fosforila a PIP2, lo que resulta en la formación de PIP3. AKT se fosforila y activa para posteriormente llevar a cabo la translocación de GLUT4 a la membrana celular, permitiendo así la entrada de glucosa a la célula. Adaptado de Świderska y colaboradores, 2018 (15).

2.1.1 Determinación de la resistencia a la insulina

Por el contrario a la RI, la sensibilidad a la insulina es la respuesta normal de los tejidos a la acción de esta hormona. En la práctica clínica existen diversas técnicas para determinar ambos fenómenos fisiopatológicos. El clamp hiperinsulinémico-euglicémico se considera el estándar de oro para determinar RI, sin embargo, es una técnica compleja y costosa. Lo que ha llevado a crear métodos más sencillos y menos costosos (16), como el cálculo de la evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR, por sus siglas en inglés) y el índice quantitative insulin check index (QUICKI, por sus siglas en inglés) para la evaluación de la sensibilidad a la insulina. Además, se han desarrollado diversos índices de RI

que no utilizan la determinación de insulina; como el índice que incluye el producto de la concentración de glucosa y triacilglicéridos en ayuno (índice TyG), el producto de la concentración de glucosa, triacilglicéridos e índice de masa corporal (IMC) (índice TyG*IMC) y el índice de triacilglicéridos entre la concentración de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (índice TG/HDL) (17).

En un estudio realizado en población mexicana se obtuvieron los puntos de corte con mayor sensibilidad y especificidad de cada uno de los índices para evaluar RI, todos comparados contra el estándar de oro; clamp hiperinsulinémico-euglucémico. El índice con mayor sensibilidad y especificidad fue el índice TyG*IMC con un punto de corte de 208, mientras que el índice con mayor área bajo la curva fue el HOMA-IR (**Figura 2**) (17).

Punto de corte con mejor desempeño de cada índice subrogado, y sensibilidad, especificidad

Índice	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
HOMA-IR	1.22	84.6	48.8
QUICKI	0.345	57.1	30.2
HOMA2S%	50.6	42.8	76.7
TyG	8.17	85.7	32.5
TyG*IMC	208	92.8	51.1
Triglicéridos/HDL	1.97	49.2	27.0

Figura 2. Adaptado de Almeda-Valdés y colaboradores, 2018.

El HOMA-IR es un índice establecido en 1985 por Matthews y colaboradores que puede ser utilizado en estudios clínicos y epidemiológicos. Este modelo no sólo evalúa la RI, también permite valorar la funcionalidad de las células- β pancreáticas (11). El cálculo está basado en la relación entre la glucemia basal en suero y las concentraciones de insulina, evaluando el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina (18). Por lo tanto, una respuesta disminuida a la secreción de insulina estimulada por la glucosa refleja una función deficiente de las células β pancreáticas (19). A continuación se presenta la fórmula del cálculo para HOMA-IR:

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulina en ayuno } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glucosa en ayuno } (\text{mmol/L}) / 22.5$$

Las concentraciones de glucosa e insulina son modificadas por unos valores numéricos, calculados a partir de modelos matemáticos originales, los cuales hacen que estas fórmulas tengan una buena correlación con los resultados obtenidos mediante el clamp euglucémico-hiperinsulinémico. En un individuo sano el HOMA-IR está cercano al 1, valores por encima de 1 representan un nivel creciente de resistencia a la insulina. Sin embargo, los puntos de corte deben considerarse según la población estudiada (19).

El punto de corte para determinar RI a partir del índice HOMA-IR varía ampliamente según la edad, el origen étnico, el sexo, el estado de salud, entre otras variables y va desde 1.7 como en población japonesa hasta 3.8 en población francesa. En un estudio realizado por Almeda-Valdés y colaboradores en el 2018, en población mexicana obtuvieron un punto de corte de 1.22, sin embargo, con una baja especificidad del 48.8% (17), mientras que en otro estudio realizado por Aguilar-Salinas en una muestra representativa de la población mexicana el punto de corte para presencia de resistencia a la insulina fue >2.4 , representando el percentil 90 del total de la población estudiada (20). Para este proyecto de investigación se tomó en cuenta el estudio de Aguilar-Salinas con un punto de corte utilizado para HOMA-IR ≥ 2.5 .

2.2 Tratamiento dietario durante la obesidad

La obesidad es una enfermedad de origen multifactorial, la cual conlleva un tratamiento multidisciplinario; una parte importante de éste es el tratamiento dietario a implementar. Diversas guías internacionales refieren que el tratamiento dietario para la obesidad debe estar enfocado principalmente en la restricción calórica, recomendado una disminución de 500 a 750 kcal/día (21). La distribución de macronutrientes en la dieta puede variar, proteínas del 10 – 20%, lípidos del 20 – 30% y los hidratos de carbono alrededor del 50 – 55% del total del requerimiento energético (22). El consumo de grasa saturada debe ser menor del 7% de las

kilocalorías totales de la dieta, mientras que las grasas monoinsaturadas deben estar entre el 15 y 20%, las poliinsaturadas entre el 6 y 11% y el consumo de colesterol menor de 200 mg/día. Por otro lado, el consumo de azúcar en la dieta debe ser menor del 10% (23).

Otra de las estrategias dietarias que ha ganado interés durante la pérdida de peso inducida por dieta es el aumento en la ingesta de proteínas, debido a que a) ayuda a preservar la masa de tejido magro (5,6), b) puede inducir saciedad y por lo tanto reducir la ingesta de energía en las próximas comidas; y c) preserva la energía en reposo y aumentar el efecto térmico de los alimentos durante un periodo de restricción de energía, en comparación con los otros macronutrientes (9).

Aunque muchos estudios han evaluado el efecto de las dietas altas en proteína sobre la función metabólica, no existe un consenso sobre su uso durante la obesidad, ni sobre qué tipo de proteína debe utilizarse y en qué cantidades (5,24). Se ha publicado que la variación de la fuente de proteína en lugar de la cantidad podría representar un enfoque más seguro para el tratamiento de desórdenes metabólicos, como es la RI. Un ejemplo es la proteína de las leguminosas, como la soya, la cual se ha reportado puede mejorar la sensibilidad a la insulina al disminuir los triacilglicéridos hepáticos y la producción de ceramidas en presencia de una dieta alta en grasa saturada (**Figura 2**) (25).

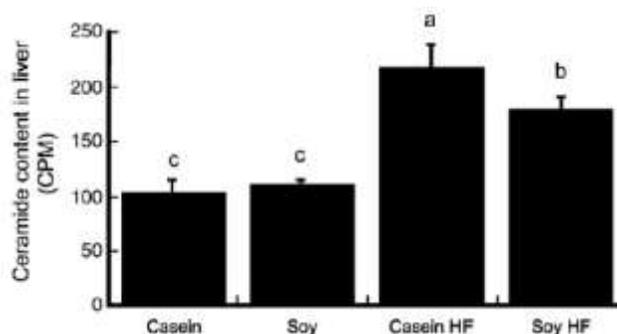


Figura 2. Concentración de ceramidas en hígado en ratas alimentadas con caseína o proteína de soya con contenido normal y alta en grasa saturada (25).

Mientras que las dietas moderadas y altas en carne se relacionan con la presencia de RI (24). Por el contrario, las dietas bajas en productos cárnicos reducen la

probabilidad de presentar RI, además, disminuyen la concentración de AACR postprandial (26). Esto probablemente se deba a que la proteína animal en su mayoría contiene mayores concentraciones de los AACR (leucina, isoleucina y valina) y del aminoácido metionina en comparación con la proteína de origen vegetal (27,28).

2.3 Aminoácidos y la resistencia a la insulina

Diversos estudios muestran que el perfil de aminoácidos y metabolitos de aminoácidos de pacientes con obesidad, se asocian con el desarrollo de RI (29,30), principalmente los AACR (31).

2.3.1 Aminoácidos: características

Los aminoácidos son compuestos orgánicos que forman parte de las proteínas. Los 20 principales aminoácidos de las proteínas se componen de un grupo amino, un grupo carboxilo, un hidrógeno y un grupo R, el cuál confiere propiedades únicas dentro de la estructura y función de la proteína (**Figura 3**). Los aminoácidos pueden ser clasificados según su capacidad para interactuar con el agua: 1) no polares (hidrofóbicos), 2) polares con carga negativa (ácidos), 3) polares con carga positiva (básicos) y 4) polares neutros (sin carga). También se pueden dividir en aminoácidos indispensables y no indispensables. Los aminoácidos indispensables no pueden ser sintetizados por el organismo y por lo tanto, deben ser obtenidos a través de la dieta, éstos son nueve: histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Por el contrario los aminoácidos no indispensables pueden ser sintetizados por el organismo a partir de productos intermedios del Ciclo de Krebs y otras vías metabólicas y son los que se citan a continuación: asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamato, tirosina, glicina, prolina y serina. Existe además una tercera clasificación conocida como aminoácidos condicionales, que por lo regular son no indispensables, excepto en periodos de estrés o crecimiento como la arginina, glutamina e histidina (32–34).

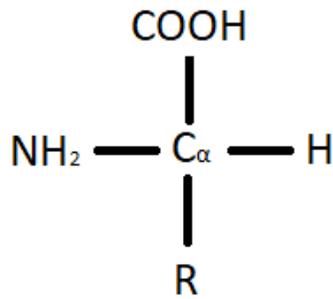


Figura 3. Estructura química de un aminoácido.

Por otro lado, existen otros subtipos de clasificaciones de aminoácidos. Como los aminoácidos aromáticos, cuya lateral posee un anillo aromático: fenilalanina, tirosina y triptófano. Y los AACR leucina, isoleucina y valina (33). Este proyecto de investigación se enfocó en los AACR.

2.4 Aminoácidos de cadena ramificada

La leucina, isoleucina y valina, son conocidos como AACR, término derivado por su estructura de cadenas laterales (**Figura 4**). Estos aminoácidos son indispensables y tienen diversas funciones como sintetizar proteínas, aumentar la secreción de insulina y recientemente se ha reportado que participan en la lipólisis, la lipogénesis, así como en el metabolismo y el transporte de la glucosa (35,36).

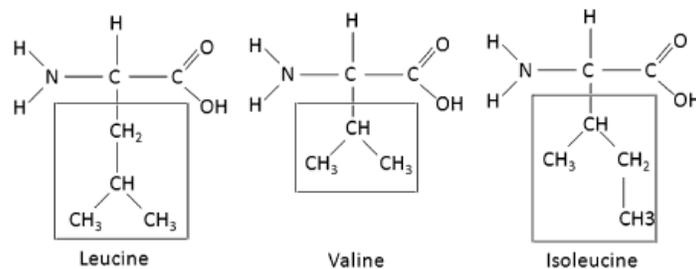


Figura 4. Estructura química de los tres aminoácidos de cadena ramificada; leucina, valina e isoleucina (35).

En conjunto los AACR constituyen el 33% del total de aminoácidos en el cuerpo. Al ser indispensables el consumo humano de estos debe ser de 40, 20 y 19 mg/kg/día de leucina, valina e isoleucina, respectivamente (35). Estos aminoácidos se encuentran principalmente en productos de origen animal como las carnes rojas y

los lácteos; por ejemplo la carne de cerdo contiene 5.840 g/100g de la sumatoria de estos aminoácidos, mientras que el queso fresco contiene 6.301 g/100g. Sin embargo, también se pueden encontrar en productos con proteína de origen vegetal como la proteína de soya que en contiene 4.291g/28g (37). Un consumo adecuado de estos AACR es importante para un crecimiento y desarrollo normales durante la niñez. En la etapa adulta estos aminoácidos se requieren para mantener la proteína corporal estable, sin embargo, cuando se consumen en exceso estos no se almacenan y son degradados por el organismo (35,38).

2.4.1 Catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada

El catabolismo de los AACR requiere de dos pasos enzimáticos. El primer paso es la transaminación catalizada por la aminotransferasa de cadena ramificada (BCAT, por sus siglas en inglés), la cual se encuentra de forma ubicua en el organismo. Esta enzima cuenta con dos isoformas, la mitocondrial (BCATm) y la citosólica (BCATc), ésta última es una isoforma cuya actividad se lleva a cabo afuera de la mitocondria. La BCAT es una enzima dependiente de la vitamina B-6, piridoxal fosfato (PLP, por sus siglas en inglés). En la primera mitad de la reacción, el PLP reacciona con el grupo α -amino de los AACR, para realizar la transferencia del grupo α -amino a un α -cetoglutarato liberando glutamato y los cetoácidos de cadena ramificada correspondientes. La descarboxilación oxidativa de los cetoácidos resultantes del primer paso, se lleva a cabo por el complejo enzimático deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH, por sus siglas en inglés) el cual se localiza en la mitocondria(**Figura 5**) (35,38,39). Posterior a este paso, la oxidación de los productos restantes se lleva a cabo por diferentes enzimas para cada AACR.

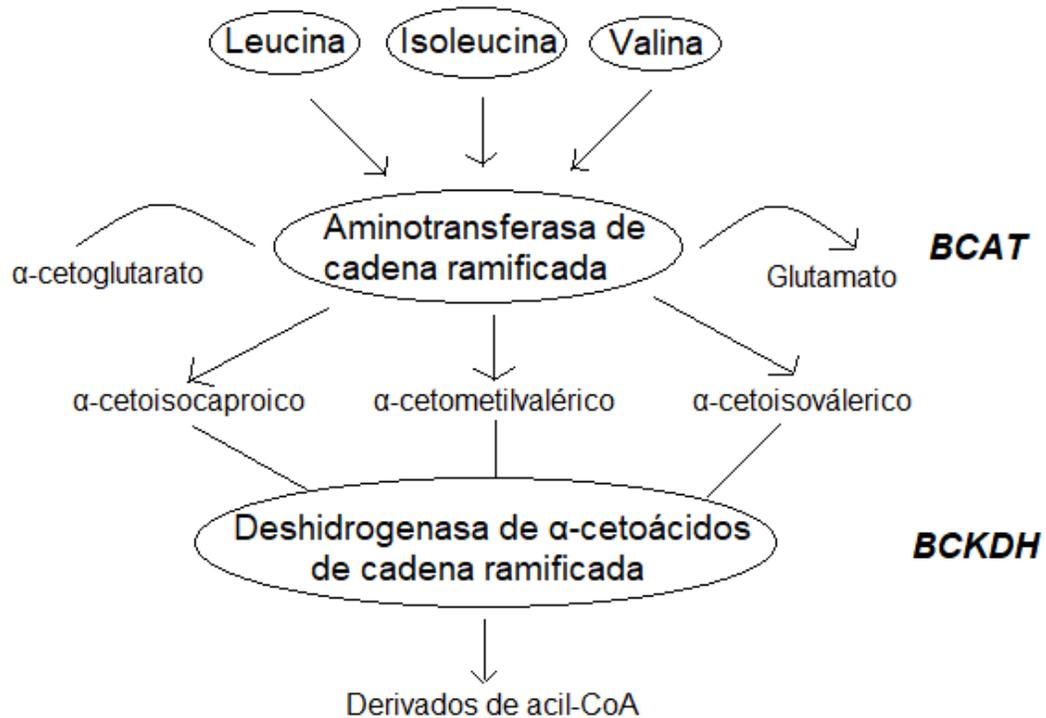


Figura 5. Vía del catabolismo de aminoácidos de cadena ramificada. El primer paso es la transaminación de los AACR, leucina (Leu), isoleucina (Ile) y valina (Val), catalizada por las isoenzimas de BCAT (BCATm y BCATc) formando cetoácidos. El α -cetoglutarato es el α -cetoácido aceptor del grupo nitrógeno de los AACR, dando glutamato como producto. El segundo paso es la descarboxilación oxidativa, catalizada por el complejo enzimático BCKDH.

2.4.2 Asociación entre los aminoácidos de cadena ramificada y la resistencia a la insulina

Existe una asociación entre el aumento de las concentraciones circulantes de AACR y la RI durante la obesidad, y se ha observado que dicho aumento podría predecir el futuro desarrollo de DT2, por lo que el aumento de los AACR podría considerarse como un biomarcador asociado con la disminución de la acción de la insulina (**Figura 6**) (30). Newgard y colaboradores demostraron que los AACR, los aminoácidos aromáticos y algunos productos de los AACR como las acil-carnitinas se relacionan con la sensibilidad a la insulina y con el HOMA-IR; lo que supone una firma metabólica que contribuye al desarrollo de RI (40). En un estudio realizado por López y colaboradores se demostró que el aumento de las concentraciones plasmáticas de AACR puede deberse a un consumo de una dieta urbanizada rica

en alimentos de origen animal y alimentos industrializados ricos en hidratos de carbono refinados en comparación con una dieta rural basada principalmente en tortillas, frijoles, frutas y verduras (26). Por otro lado, existe evidencia que indica que el aumento principalmente en el consumo de leucina y valina aumenta significativamente el riesgo de presentar RI (41). Además, en un meta-análisis donde se investigó la importancia de los AACR en la dieta y su relación con los AACR circulantes y el riesgo de padecer obesidad y DT2, se encontró que la ingesta dietaria de los AACR se relaciona positivamente con la DT2 e inversamente con la obesidad (42). Por lo tanto, estas observaciones sugieren que modular los niveles plasmáticos de los aminoácidos circulantes, en particular los AACR, representa una oportunidad para restablecer la sensibilidad a la insulina durante la obesidad y el retardo de la aparición de la DT2.

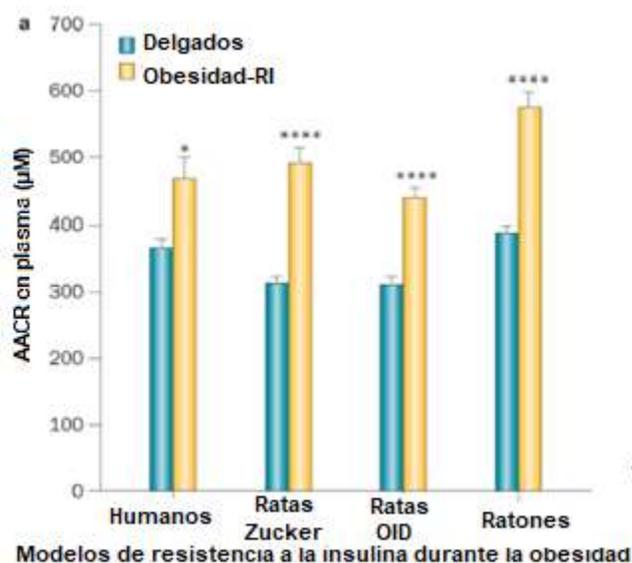


Figura 6. Asociación entre los niveles plasmáticos de AACR y resistencia a la insulina durante la obesidad en humanos, ratas Zucker ob/ob, ratas con obesidad inducida por dieta (DIO), y ratones ob/ob. Adaptado de Adams y colaboradores, 2015 (31).

2.5 Factores que influyen en la concentración de aminoácidos de cadena ramificada y resistencia a la insulina

La relación entre los AACR y la RI puede ser regulada mediante múltiples factores, estos pueden dividirse principalmente en dos: factores fenotípicos y factores

genotípicos. Dentro de los factores fenotípicos se encuentran la raza, el sexo y los patrones dietarios. Mientras que en los factores genotípicos están las variantes genéticas, como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de las enzimas catabolizadoras de los AACR, particularmente del complejo deshidrogenasa de alfa-cetoácidos de cadena ramificada (*BCKDH*, por sus siglas en inglés) y de la aminotransferasa de aminoácidos de cadena ramificada (*BCAT2*, por sus siglas en inglés) (10).

2.5.1 Factores fenotípicos

a) Raza: La raza se refiere a cada uno de los grupos en los que se subdividen la especie humana teniendo en cuenta ciertas características físicas distintivas (43). En un análisis estratificado por etnia, se encontró una asociación positiva entre los niveles de AACR y la RI en sujetos caucásicos e hispanos. Después de un seguimiento de 5 años esta asociación continuó entre los AACR y el riesgo de desarrollar DT2 en ambos grupos, pero no en afroamericanos (10). En población mexicana de igual forma se ha observado una asociación positiva entre los niveles de AACR y la RI (44).

b) Sexo: Existe evidencia que indica una relación entre las concentraciones de AACR y su relación con RI de acuerdo al sexo. En un estudio finlandés se observó una asociación positiva entre los AACR y RI en hombres en comparación con las mujeres (45). Además, en un estudio en jóvenes universitarios de San Luis Potosí en México se mostró que la concentración de los AACR fue menor en las mujeres que en los hombres. Sugiriendo que la concentración de los aminoácidos circulantes se regula también por el sexo (46).

c) Patrón dietario: Existen pocos estudios que evalúan la relación entre el patrón dietario, los AACR y su relación con la RI. En el estudio de Shah y colaboradores, encontraron que los AACR correlacionan positivamente con HOMA-IR, sin embargo, no encontraron relación entre los AACR que se consumieron a través de la dieta con aquellos encontrados en circulación (47). Por otro lado, Würtz y colaboradores demostraron que la ingesta dietaria, principalmente de proteína, se

relaciona con concentraciones basales de metabolitos como valina, fenilalanina y tirosina (45).

2.5.2 Factores genéticos

Si bien existen factores en el estilo de vida determinantes para el desarrollo de RI, se sabe que el riesgo de un individuo de padecerla también puede estar determinado por factores genéticos (11).

2.6 Polimorfismos

Un polimorfismo se define como una variación en la secuencia del DNA de un segmento de nucleótidos en particular y debe presentarse $\geq 1\%$ de la población. Cuando los polimorfismos sólo afectan a un solo nucleótido, se les llama polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) (48).

Algunos SNP desempeñan un papel biológico importante en el desarrollo de enfermedades, debido a que constituyen SNP funcionales, es decir, pueden afectar la secuencia del gen, y por lo tanto del mRNA que codifican a las mismas proteínas que son sus productos finales (49). Los SNP funcionales se clasifican según la región donde se ubican y su efecto (50).

Los SNP funcionales de promotores de genes codificantes de proteínas y no codificantes se llaman SNP reguladores (rSNP), variantes que afectan la expresión génica. Mientras que los que se encuentran en los mRNA primarios (aquellos que contienen intrones) como en los mRNA secundarios (aquellos que ya no contiene intrones, incluidas las regiones no traducidas 5'UTR y 3'UTR) llegando a afectar la estructura y función de los RNA se les llama SNP RNA estructurales (srSNP). Por otro lado, los SNP funcionales de la secuencia codificante (aquellos que se encuentran en los exones) se clasifican en sinónimos y no sinónimos (50).

- a) Sinónimos: no alteran la secuencia del gen; involucran un cambio de nucleótido y de un codón, sin que ocurra un cambio en el aminoácido que codifique, llegando a afectar la estructura y función de los mRNA.
- b) No sinónimo: existen dos subvariaciones de estos SNP, ambos afectan la secuencia, estructura y la función proteica.

- 1) Sin sentido: generan un codón de paro y terminación prematura de la proteína.
- 2) Sentido erróneo: generan un cambio de aminoácido.

A cada posible variante del polimorfismo se le llama alelo. Los SNP tienen dos alelos de los cuales están representados por la sustitución de una base por otra. Según la clasificación basada en la frecuencia observada en las poblaciones, los alelos se clasifican en alelo silvestre o común y alelo mutante o no común. A cada pareja de alelos observados en un individuo se le denomina genotipo. Un individuo puede tener uno de tres genotipos: homocigoto común para el alelo más frecuente, homocigoto no común para el alelo menos frecuente y heterocigoto en presencia de ambos alelos (51).

Actualmente se ha descrito que la presencia de variantes genéticas de las enzimas que catabolizan a los AACR como las presentes en los genes de las enzimas que codifican a los genes *BCAT* y *BCKDH* están asociadas con menores concentraciones de AACR en suero, indicando que estas variantes genéticas podrían incrementar la actividad enzimática de las proteínas codificadas por estos genes (44).

2.6.1 Polimorfismos de enzimas catabolizadoras de aminoácidos de cadena ramificada; *BCKDH* y *BCAT*

a) *BCKDH* rs45500792

El SNP rs45500792 del gen *BCKDH*, se encuentra en el cromosoma 19q13.2., en la región codificante, es un srSNP y se localiza en la región UTR'5 (**Figura 7**). Sus alelos son T>G con una frecuencia de T=86% y G=14% a nivel mundial (52), mientras que en México se reportó una frecuencia de 13% para el alelo no común (G) (44). Los genotipos son: TT homocigoto común, TG heterocigoto, GG homocigoto no común (52).

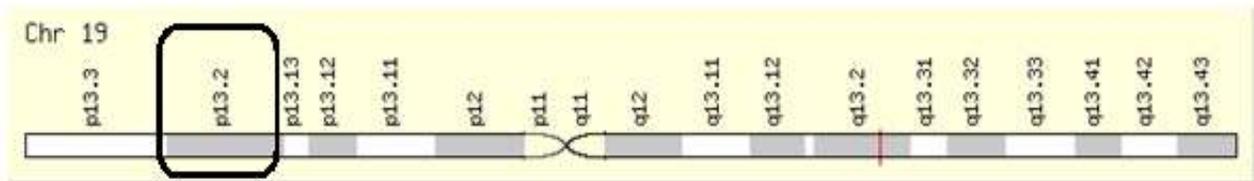


Figura 7. Localización del SNP *BCKDH* rs45500792 en el cromosoma 19q13.2, en su región codificante(52).

c) *BCAT* rs11548193

El SNP rs11548193 del gen *BCAT* se encuentra en el cromosoma 19q13.33 (**Figura 8**). Se clasifica como SNP no sinónimo; el cambio de nucleótido se encuentra en la posición 16251 de guanina → citocina, dando un cambio de aminoácido de treonina → arginina en el aminoácido 94. Sus alelos son G>C con una frecuencia mundial de G=78% y C=22% (53), en México se reportó frecuencia de 26% para el alelo no común (C) (44). Los genotipos son: GG homocigoto común, GC heterocigoto, CC homocigoto no común (53).

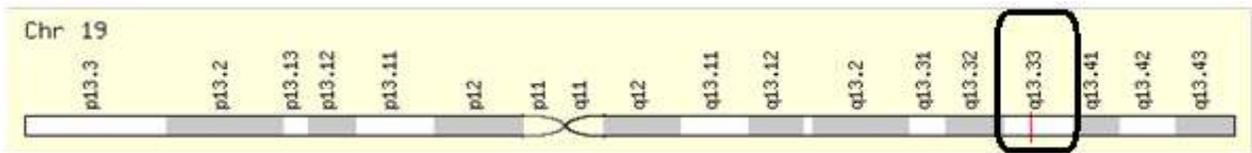


Figura 8. Localización del SNP *BCAT* rs11548193 en el cromosoma 19q13.33(53).

c) Estudios relacionados a *BCKDH* rs45500792 y *BCAT* rs11548193 y la resistencia a la insulina

En el laboratorio de Fisiología de la Nutrición del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se realizó un estudio en participantes con sobrepeso y obesidad con y sin resistencia a la insulina, detectaron que los sujetos con mayor concentración en plasma de AACR tenían una mayor RI e índice de masa corporal, los cuales se asociaron a la disminución en la expresión de las enzimas *BCKDH* y *BCAT2* en adipocitos y a la presencia de los polimorfismos *BCAT2* (rs11548193) y *BCKDH* (rs45500792) (**Figura 9**) (44).

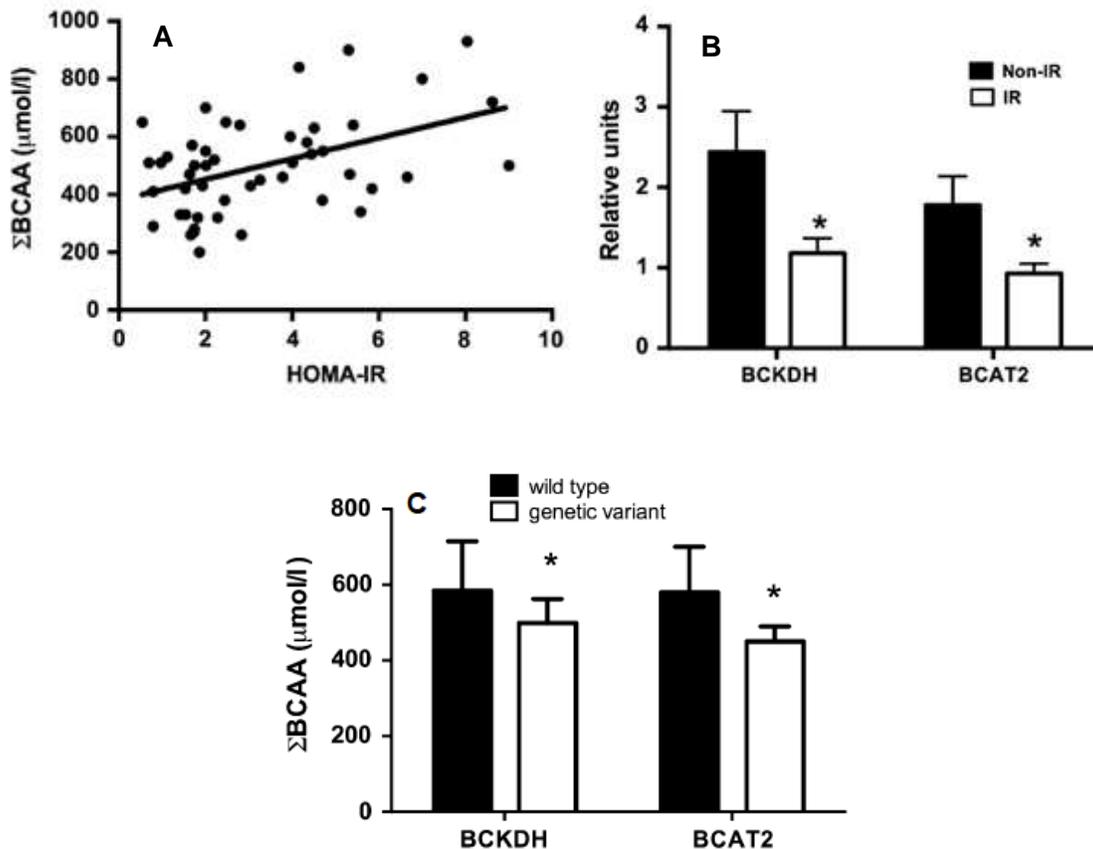


Figura 9. A) Correlación de Σ AACR y HOMA-IR, $r = 0.45$ $p < 0.001$. B) Expresión génica del tejido adiposo visceral de la *BCKDH* y la *BCAT2* en sujetos con resistencia a la insulina (IR) y sin resistencia a la insulina (non-IR). C) Relación entre la Σ AACR y la presencia de variantes genéticas de los genes *BCKDH* y *BCAT2*. y $*p < 0.05$ (44).

1. Planteamiento del problema

La mitad de los pacientes con obesidad tienen resistencia a la insulina (RI). La RI en presencia de obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de DT2, enfermedad coronaria, dislipidemias, hipertensión y arteroesclerosis. El tratamiento inicial para la RI son los cambios en el estilo de vida, principalmente estrategias dentro del tratamiento dietario como la restricción calórica. Sin embargo, es importante enfatizar la importancia de la composición de macronutrientes dentro de la dieta. Múltiples estudios han abordado recomendaciones enfocadas al tipo de grasa e hidratos de carbono que se deben incluir en el tratamiento para este tipo de pacientes. Sin embargo, aún no se tiene muy claro si la cantidad de proteína o el

origen de la proteína dietaria se asocian con la obesidad, ya que se ha relacionado con el desarrollo de RI y del riesgo de padecer DT2.

2. Justificación

Se sugiere que un consumo elevado de proteína podría tener efectos metabólicos negativos en la salud, debido a la cantidad de AACR y su relación con la RI. Mientras que un consumo bajo involucra disminución en la masa muscular lo que conlleva a pérdida en la funcionalidad. Además, variantes en los genes de las enzimas que catabolizan a los AACR podrían estar involucradas en el aumento de los AACR en plasma en pacientes con un mayor índice de masa corporal en presencia de RI.

Por otro lado, evidencia sugiere que la concentración de AACR puede ser modulada por la cantidad y tipo de proteína dietaria dependiendo de la presencia de los SNP de las enzimas que metabolizan a estos aminoácidos. Además, el patrón dietario de un individuo es capaz de aumentar o disminuir el riesgo de presentar RI. Por lo que es importante establecer la asociación que existe entre la concentración de AACR, la presencia de los SNP de las enzimas que catabolizan a estos aminoácidos y el patrón dietario, con el fin de en un futuro se tengan intervenciones dietarias que ayuden a la RI, particularmente enfocadas al requerimiento proteico tanto en cantidad como en tipo.

3. Hipótesis

Existe en sujetos con obesidad una asociación entre la cantidad y tipo de proteína dietaria con las concentraciones séricas de AACR y la RI.

Existe una asociación entre las variantes genéticas de las enzimas que catabolizan los AACR con las concentraciones de los AACR.

6. Objetivo General

Asociar el tipo y cantidad de proteína con las concentraciones de AACR con RI de acuerdo a la presencia de los polimorfismos *BCKDH* y *BCAT2* en sujetos con obesidad.

6.1 Objetivos Particulares

- Evaluar la asociación entre el tipo y cantidad de proteína dietaria con la resistencia a la insulina en sujetos con obesidad.
- Conocer la relación entre los aminoácidos de cadena ramificada, el consumo de proteína dietaria y la resistencia a la insulina en sujetos con obesidad.
- Determinar si existe relación entre la presencia de los SNP de los genes BCKDH y BCAT y la concentración de aminoácidos de cadena ramificada en pacientes con obesidad.

7. Metodología

Se seleccionaron a los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión. Estos pacientes fueron captados mediante publicidad en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Además, se incluyeron participantes captados mediante diversos convenios: Clínica de Obesidad de Tláhuac, empresa mexicana Coppel, Comisión Mexicana de Restauranteros (CMR) y Escuela Secundaria General No.1 Antonio Caso (padres de familia). En total se incluyeron a 559 participantes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Diseño del estudio

Estudio transversal con los siguientes criterios de selección:

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión

- Masculino y femenino.
- Adultos entre 18 y 60 años.
- $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Mexicanos mestizos: padres y abuelos nacidos en México.
- Alfabetizados.
- Firma del consentimiento informado.

b) Criterios de exclusión

- Participantes con cualquier tipo de diabetes.
- Participantes con hipertensión arterial
- Participantes con enfermedad renal diagnosticado por algún médico
- Participantes con enfermedades adquiridas que produzcan secundariamente obesidad y diabetes como hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Cushing, fibrosis quística, entre otros.
- Pérdida de peso > 3 kg en los últimos 3 meses.
- Enfermedades catabólicas como el cáncer y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- Estado de gravidez.
- Tratamiento con medicamentos:
 - Tratamiento o fármacos antihipertensivos (diuréticos tiacílicos, de asa o ahorradores de potasio, IECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, alfa bloqueadores, calcio antagonistas, beta bloqueadores).
 - Tratamiento con hipoglucemiantes (sulfonilureas, metilglinidas, biguanidas, incretinas) o insulina.
 - Tratamiento con estatinas, fibratos u otros fármacos para control de la dislipidemia.
 - Uso de medicamentos esteroides, quimioterapia, inmunosupresores o radioterapia.
 - Anorexigénicos o que aceleren la pérdida de peso como sibutramina u orlistat.
 - Uso de suplementos de proteína.

c) Criterios de eliminación

- Participantes que hayan retirado su consentimiento del estudio.

Diseño de Estudio

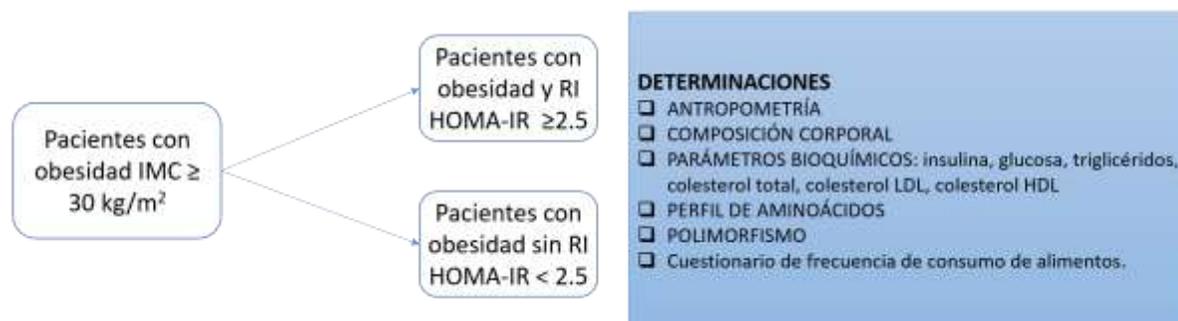


Figura 10. Diagrama del diseño del estudio.

Variables del estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Glucosa sérica en ayuno	La concentración de glucosa en la sangre con 12 horas de ayuno mediante colorimetría enzimática.	Cuantitativa continua	mg/dL
Insulina sérica en ayuno	La concentración de insulina en la sangre con 12 horas de ayuno mediante ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas.	Cuantitativa continua	mUI/dL
Colesterol sérico total	Medición de colesterol sérico por medio de colorimetría enzimática.	Cuantitativa continua	mg/dL
Colesterol-HDL sérico	Medición de lipoproteína de alta densidad de colesterol con un método enzimático colorimétrico homogéneo.	Cuantitativa continua	mg/dL
Colesterol-LDL sérico	Medición de la lipoproteína de baja densidad de colesterol con un método enzimático colorimétrico homogéneo.	Cuantitativa continua	mg/dL
Triglicéridos séricos	Medición de los triglicéridos séricos por el método de colorimetría enzimática.	Cuantitativa continua	mg/dL

Alanina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	de	Cuantitativa continua	μM
Arginina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	de	Cuantitativa continua	μM
Aspartato plasmático	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	de	Cuantitativa continua	μM
Glutamina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	de	Cuantitativa continua	μM
Glutamato plasmático	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	de	Cuantitativa continua	μM
Glicina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	de	Cuantitativa continua	μM
Histidina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	de	Cuantitativa continua	μM
Serina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	de	Cuantitativa continua	μM
Tirosina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	de	Cuantitativa continua	μM
Prolina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	de	Cuantitativa continua	μM
Leucina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	de	Cuantitativa continua	μM

Isoleucina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	Cuantitativa continua	μM
Lisina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	Cuantitativa continua	μM
Fenilalanina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	Cuantitativa continua	μM
Valina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	Cuantitativa continua	μM
Metionina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	Cuantitativa continua	μM
Triptófano plasmático	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	Cuantitativa continua	μM
Treonina plasmática	Medición de perfil de aminoácidos por HPLC	Cuantitativa continua	μM
Sumatoria de aminoácidos de cadena ramificada en plasma	Es la sumatoria de los aminoácidos leucina, isoleucina y valina en plasma	Cuantitativa continua	μM
Presión arterial sistólica	Corresponde al valor máximo de la presión arterial cuando el corazón está en sístole.	Cuantitativa continua	mmHg
Presión arterial diastólica	Corresponde al valor mínimo de la presión arterial cuando el corazón está en diástole.	Cuantitativa continua	mmHg
Peso corporal	Medida en kilogramos, mediante la báscula ajustada diariamente.	Cuantitativa continúa	Kg

Circunferencia de cintura	Medida en centímetros en el punto más prominente del abdomen al final de una espiración normal mediante una cinta métrica ajustada milimétricamente.	Cuantitativa continua	cm
Masa grasa	Corresponde a aquella masa compuesta de grasas estructurales y de depósito determinada por bioimpedancia.	Cuantitativa continua	Porcentaje
Masa músculo esquelética	Corresponde a aquella masa constituida el tejido muscular determinada por bioimpedancia.	Cuantitativa continua	Porcentaje
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento.	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Condición anatómica que distingue al hombre de la mujer.	Dicotómico	Masculino / femenino
Resistencia a la insulina	Condición fisiopatológica donde hay un aumento en los niveles de insulina y glucosa	Dicotómico	Presencia o ausencia
HOMA-IR	Índice para medir la presencia de resistencia a la insulina: (glucosa en ayunas (μ UI/mg) * insulina en ayunas (μ UI/mL))/22.5	Cuantitativa continua	≥ 2.5 presencia de resistencia a la insulina
Genotipo <i>BCAT</i>	Genotipo <i>BCAT</i> (rs11548193) por medio de PCR en tiempo real por discriminación alélica.	Nominal	Homocigoto GG Heterocigoto GC Homocigoto no común CC
Genotipo <i>BCKDH</i>	Genotipo <i>BCKDH</i> (rs45500792) por medio de PCR en tiempo real por discriminación alélica.	Nominal	Homocigoto TT Heterocigoto TG Homocigoto no común GG
Kilocalorías	Cantidad de kilocalorías consumidas a lo largo del último año, medidas a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.	Cuantitativa continua	kcal

Proteína	Cantidad de proteína consumida a lo largo del último año, medida a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.	Cuantitativa continua	%
Proteína animal	Cantidad de proteína animal consumida a lo largo del último año, medida a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.	Cuantitativa continua	%
Proteína vegetal	Cantidad de proteína vegetal consumida a lo largo del último año, medida a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.	Cuantitativa continua	%
Hidratos de carbono	Cantidad de hidratos de carbono consumidos a lo largo del último año, medidos a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.	Cuantitativa continua	%
Grasa total	Cantidad de grasas totales consumidas a lo largo del último año, medidas a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.	Cuantitativa continua	%
Grasa Animal	Cantidad de grasa animal consumida a lo largo del último año, medida a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.	Cuantitativa continua	%
Grasa vegetal	Cantidad de grasa vegetal consumida a lo largo del último año, medida a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.	Cuantitativa continua	%
Grasa monoinsaturada	Cantidad de grasa monoinsaturada consumida a lo largo del último año, medida a través de un	Cuantitativa continua	%

	cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.		
Grasa poliinsaturada	Cantidad de grasa poliinsaturada consumida a lo largo del último año, medida a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.	Cuantitativa continua	%
Grasa saturada	Cantidad de grasa saturada consumida a lo largo del último año, medida a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.	Cuantitativa continua	%

Maniobra de la consulta

1. Se seleccionaron a los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión, se les informó sobre las características del estudio y posteriormente firmaron el consentimiento informado (las mediciones se realizaron en una única visita) (Anexo I).
2. Se les realizó una historia clínico-nutricional (Anexo II).
3. Se realizaron mediciones antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura) y de composición corporal (masa grasa y masa músculo esquelética) mediante bioimpedancia eléctrica y medición de presión arterial.
4. Se realizó la historia de frecuencia de consumo de alimentos (SNUT) (Anexo III).
5. Se realizó la toma de muestra sanguínea para la determinación de glucosa, insulina, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triacilglicéridos en suero y perfil de aminoácidos en plasma.
6. Además, se tomó otra muestra sanguínea para el aislamiento de ADN de leucocitos para la determinación de los polimorfismos de las enzimas relacionadas con aminoácidos de cadena ramificada (*BCAT* Y *BCKDH*).

Técnicas utilizadas

Estas mediciones se realizaron con un ayuno de entre 10 y 12 horas aproximadamente, a temperatura ambiente y con ropa ligera.

Mediciones antropométricas

- **Composición corporal.** El peso y la composición corporal como la masa magra y la masa musculoesquelética fueron tomados con un analizador de composición corporal de bioimpedancia eléctrica (Inbody 720). Los participantes debían colocar los pies en los electrodos en la base del equipo y los brazos separados del cuerpo agarrando los electrodos correspondientes sin moverse.
- **Circunferencia de cintura.** La circunferencia de cintura se realizó siguiendo la técnica de Lohman (54), utilizando para su medición una cinta métrica flexible marca SECA. La medición se realizó entre el punto más bajo del borde intercostal y la cresta iliaca. Si esto no era posible al tacto, se medía el punto medio de esos dos referentes anatómicos, en el punto más prominente del abdomen.
- **Estatura.** La talla se tomó con un estadímetro automático (The biospace BSM370), para lo cual se pidió a los participantes estar descalzos y posicionados en plano de Frankfort. Además, debían mantener los pies y rodillas juntas, con los glúteos y la espalda recta pegados al estadímetro.
- **Presión arterial.** La presión arterial se midió con un baumanómetro digital (Omron, HEM-781INT), el participante se encontraba sentado con ambos brazos descubiertos; se tuvo al participante en reposo por lo menos 5 minutos. La medición se realizó en ambos brazos, aquella medición que salía más alta se volvía a repetir en el mismo brazo. Posteriormente se realizó un promedio de las tres mediciones (cada medición se tomó con un espacio de 5 minutos).
- **Parámetros bioquímicos en suero.** Se tomó muestra de sangre a los participantes después de un ayuno de 10 a 12 horas. La toma de muestra se realizó con la aplicación de un torniquete con duración menor a 1 minuto. Posteriormente, la sangre se centrifugó a 3000 rpm por 10 min y se separó el suero en alícuotas diferentes. El suero se mantuvo a una temperatura de -80°C.

Para las concentraciones séricas de glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triacilglicéridos, las mediciones se determinaron a través de métodos enzimáticos y colorimétricos mediante el autoanalizador (Cobas C111).

La concentración de glucosa se determinó mediante un método enzimático empleando a la enzima hexocinasa. La hexocinasa cataliza la fosforilación de glucosa a glucosa-6-fosfato. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa oxida a la glucosa-6-fosfato en presencia de NADP. La cantidad de NADPH formado durante la reacción es directamente proporcional a la concentración de glucosa.

Los analitos fueron evaluados posterior a la calibración y a la evaluación de los controles positivos y negativos.

- **Medición de insulina.** La medición de la hormona insulina se determinó a través de un método de ensayo inmunoenzimático (ELISA) tipo sándwich (ALPCO Insulin ELISA).
- **Aislamiento de ADN.** De la muestra tomada de sangre total en el tubo con EDTA, se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos, se tomó la placa leucocitaria y se mantuvo a -80°C . El aislamiento de ADN se realizó por medio del Kit de Qiagen Posteriormente se cuantificó en Nanodrop a una longitud de onda de 260 nm y 280 nm; las muestras debían tener una concentración mínima de 10 ng/ml y una proporción A260/A280 entre 1.8 a 2 para corroborar su pureza.
- **Determinación de los polimorfismos.** Para detectar la presencia de los polimorfismos de las enzimas catabolizadoras de los aminoácidos de cadena ramificada se utilizaron ensayos TaqMan (Roche) mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Esta técnica permite copiar segmentos de ADN hasta mil millones de veces (amplificación) y generar grandes cantidades de genes específicos u otros segmentos de ADN. La técnica utiliza ADN polimerasa que amplifica fragmentos de hasta algunos miles de pares de bases de una molécula de ADN grande. En la técnica de PCR en tiempo real, la acumulación de ADN diana es monitoreada durante el

proceso. Esto se consigue añadiendo sondas fluorescentes a la mezcla de la reacción. Para el caso de TaqMan, se utilizan sondas que producen fluorescencia al ser digeridas por la actividad 5' nucleasa de la polimerasa Taq.

El ensayo de discriminación alélica es un ensayo múltiple (más de un par de primer/sonda por reacción) de punto final, que detecta variantes de una secuencia única de ácido nucleico. La presencia de los dos primers en cada reacción permite la genotipificación de dos posibles variantes en un solo sitio en una secuencia. En este ensayo se utiliza un par de detectores de colorantes fluorescentes, donde cada uno hace una perfecta unión con el tipo silvestre (alelo 1) y el otro con la mutación (alelo 2). El tiempo real clasifica las muestras como: homocigotos (muestras con el alelo 1 o 2) y heterocigotos (muestras que contienen los dos alelos).

En una placa de 96 pozos se agregó 4 µl del ADN previamente aislado, 0.5 µl de sonda Taqman, 5 µl de Master Mix (buffer, MgCl, DNTPS y ADN polimerasa) y 0.5 µl de agua libre de RNasas y DNasas. Se centrifugó a 8000 rpm durante 1 minuto y se introdujo al equipo LightCycler 480 Roche.

Equilibrio de Hardy-Weinberg

El principio de Hardy-Weinberg (H-W) establece que después de una generación de apareamientos al azar, las frecuencias genotípicas de un solo locus pueden ser representadas por una función binomial (2 alelos) o multinomial (varios alelos) de las frecuencias alélicas. Si no actúan las fuerzas evolutivas, las frecuencias alélicas se mantienen(55).

En consecuencia, se puede decir que una población se encuentra en equilibrio de H-W cuando las frecuencias alélicas de la siguiente generación no cambian; es decir, cuando permanecen en equilibrio constante. Este principio fue determinado por 'chi' cuadrada de bondad de ajuste para comprobar si los alelos observados eran diferentes de los esperados y, así, establecer el equilibrio de H-W(55), nosotros utilizamos el programa ubicado en la siguiente página web: <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>.

- **Determinación de perfil de aminoácidos.** El procedimiento se llevó a cabo a través de un dispositivo de muestreo (Agilent; G1367F) acoplado a un HPLC (Agilent 1260 infinity) y aun detector de fluorescencia (Agilent; G1321B). Se utilizó una columna ZORBAX Eclipse AAA, la cual se mantuvo a una temperatura de 40°C. Las condiciones cromatográficas fueron de acuerdo al inserto técnico de la columna. Se utilizaron dos fases: Fase A: 40mM Na₂HPO₄, pH 7.8 y Fase B: acetronitrilo:metanol:agua (45:45:10 v/v). Los aminoácidos fueron derivatizados con reactivos utilizados para la derivatización de aminoácidos primarios OPA (o-ftalaldehído), y FMOC (cloroformiato 9-Fluorenilmetil) para la derivatización de aminoácidos secundarios. Los aminoácidos se caracterizaron a través de su tiempo de retención comparado con estándares puros. La detección se llevó a cabo por fluorescencia (340nm excitación y 450nm emisión).

La preparación de las muestras consistió en lo siguiente: Se descongeló una alícuota de plasma y se tomó 150 µl de plasma y se le adicionó 38 µl de ácido sulfosalicílico al 10%, se incubaron 30 minutos en refrigeración y se centrifugaron a 14000 rpm por 10 minutos a 4°C. Se tomaron 100 µl del sobrenadante y se les agregó 1 µl del estándar interno (norvalina; 15 mM) y se procedió a la derivatización e inyección de la muestra.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas en promedios y en desviación estándar; y en medianas e intervalos de confianza y las variables dicotómicas como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se evaluaron mediante Z de Kolmogorov-Smirnov para analizar su tipo de distribución. En caso de que los datos no tuvieran una distribución de normal, se realizó la transformación logarítmica antes del análisis. El valor significativo de p se estableció en > 0.05 de una cola. Los datos fueron analizados por el programa SPSS (versión 20.00 SPSS Inc. Chicago. IL).

El análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg, que observa la distribución de genotipos, se realizó con la prueba de chi cuadrada de bondad de ajuste.

Luego, se comprobó mediante un programa web. Cuando el valor de p fue > 0.05 , se consideró que la población estaba en equilibrio de H-W.

La asociación entre la concentración de aminoácidos en plasma y el consumo de proteína dietaria así como con el índice HOMAR-IR se realizó mediante una correlación de Pearson. La visualización de la correlación se realizó mediante un Heatmap con el programa GraphPad Prism (versión 7.0 para Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA), cuando el valor de p fue > 0.05 , se consideró como valor significativo.

Preceptos éticos para la investigación en humanos

Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente después de una explicación completa del estudio. Este consentimiento fue presentado al Comité de Ética del INCMNSZ para su aprobación. El ensayo clínico fue registrado con el número 2373.

8. Resultados

8.1 Descripción de la población de estudio

Los participantes fueron captados mediante publicidad en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y en diversas Instituciones como Coppel, CMR, Clínica de Obesidad de Tláhuac y la Escuela Secundaria General No.1 Antonio Caso. El estudio fue realizado de febrero del 2018 a febrero del 2019. Durante este periodo existieron alrededor de 950 interesados para participar en el proyecto, de los cuales sólo 857 fueron valorados para saber si cumplían los criterios de inclusión y sólo 569 cumplieron con los criterios tras su valoración (Figura 11).

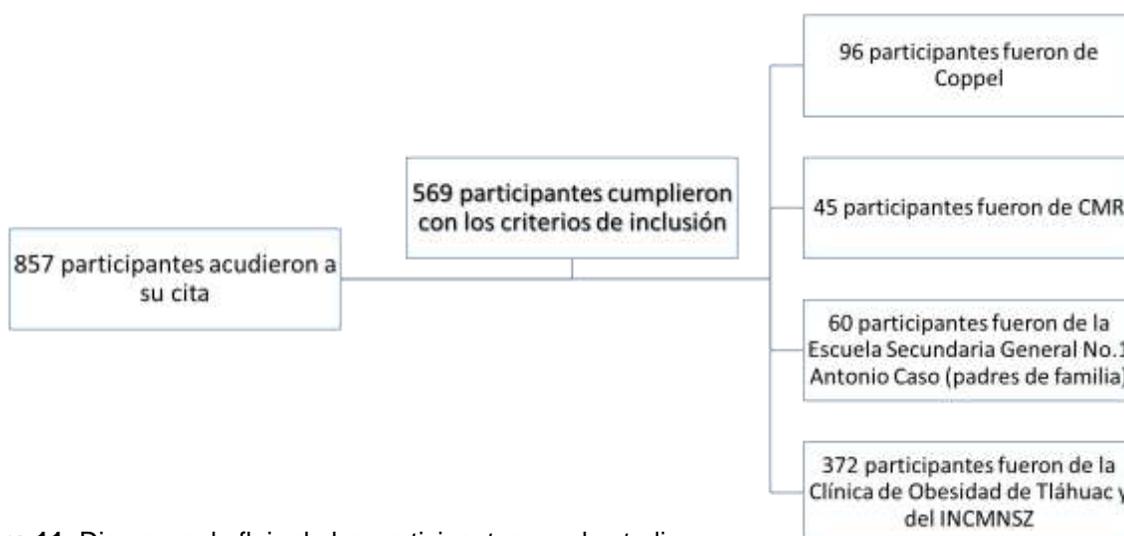


Figura 11. Diagrama de flujo de los participantes en el estudio.

Las características antropométricas y bioquímicas de la población de los 569 participantes del estudio mostraron que el 69.2% fueron mujeres, mientras que la edad promedio fue de 39 años con un IMC de 35.2 kg/m². El HOMA-IR tuvo un promedio en la población de 4.47 ± 3.87. Se analizaron los parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos de los participantes del estudio que se muestran en el **Cuadro 1**. Observando que los valores promedio de glucosa, triacilglicéridos, colesterol LDL y masa grasa están por arriba de los parámetros normales en la población estudiada.

Cuadro 1. Características antropométricas y bioquímicas de los participantes

Variable	N = 569	Valores Normales
Sexo M / H	394/175	N/A
Edad, años	39 ± 10.5	N/A
Peso, kg	90.8 ± 15.7	N/A
IMC, kg/m ²	35.2 ± 4.81	18.5 – 24.9
Cintura, cm	105 ± 11.6	< 80 mujeres / <90 hombres
MG, kg	41 ± 10.3	
MG, %	45.1 ± 7.59	< 25
MM, kg	35.1 ± 12.7	
MM, %	38.7 ± 14.0	
PAS, mmHg	112 ± 13.3	120
PAD, mmHg	78 ± 10.5	80
Glucosa, mg/dL	97.5 ± 30.3	< 100
Colesterol total, mg/dL	189 ± 41.6	< 200
Triacilglicéridos, mg/dL	174 ± 115	< 150
Colesterol HDL, mg/dL	42.1 ± 11.9	> 40 hombres / > 50 mujeres
Colesterol LDL, mg/dL	122 ± 34.0	< 110
Insulina, UI	18.0 ± 14.2	
HOMA-IR	4.47 ± 3.87	< 2.5

Los resultados son presentados como medias ± desviación estándar. MG, masa grasa. MM, masa musculoesquelética. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. IMC, índice de masa corporal.

Al analizar los resultados del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (SNUT) se observó que la población total consume 2430 kcal (2245 - 2616), mientras que la distribución de macronutrientes fue mayor en el consumo de grasa y menor en proteína. Teniendo un predominio en el consumo de proteína animal, al igual que en grasas el predominio en su consumo fue de origen animal como se muestra en el **Cuadro 2**.

Cuadro 2. Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (SNUT) de los participantes

Variable	Mediana (IC 95%)
Kilocalorías, Kcal	2430 (2245 - 2616)
Proteína gr	83.3 (76.6 – 90.0)
Proteína gr/kg	0.93 (0.85 – 1.00)
Proteína %	13.8 (13.6 – 14.1)
Proteína animal %	7.83 (7.56 – 8.11)
Proteína vegetal %	6.04 (5.82 – 6.24)
Hidratos de carbono %	49.3 (48.6 – 50.1)
Grasa total %	35.4 (34.8 – 36.0)
Grasa animal %	18.1 (17.6 – 18.7)
Grasa vegetal %	17.2 (16.6 – 17.8)
Grasa saturada %	10.4 (10.2 – 10.7)
Grasa monoinsaturada %	14.9 (14.6 – 15.2)
Grasa poliinsaturada %	7.28 (7.02 – 7.53)

Los resultados son presentados en medianas e intervalos de confianza.

Por otro lado se determinó el perfil de aminoácidos en plasma mediante HPLC de la población total, los resultados se muestran en el **Cuadro 3**. Se observó diferentes concentraciones en nuestra población con obesidad en comparación con sujetos sanos.

Cuadro 3. Perfil de aminoácidos de plasma de los participantes

Aminoácido (μM)	Media (Población de estudio)	Obesos (Newgard C, 2009)	Normopeso sin presencia de RI (Guevara-Cruz M, 2017)
Aspartato	7.02 \pm 6.22	N/A	14.1 (4.03)
Glutamato	93.4 \pm 83.9	N/A	21.4 (13.2)
Asparagina	26.8 \pm 7.42	N/A	30.5 (13.6)
Suma aspartato/asparagina	N/A	20.1 (17.3 – 23.8)	N/A
Serina	83.6 \pm 20.3	115 (100 – 131)	85.5 (24.2)
Glutamina	333 \pm 123	N/A	N/A
Suma glutamato/glutamina	N/A	118 (91.4 – 143)	N/A
Histidina	41 \pm 16.0	81.6 (73.5 – 88.9)	60.2 (19.0)
Glicina	179 \pm 67.7	282 (245 – 319)	161 (70.1)
Treonina	102 \pm 30.4	N/A	78.8 (28.5)
Arginina	64.8 \pm 24.3	135 (116 – 148)	45.1 (16.5)
Alanina	372 \pm 76.3	433 (394 – 492)	242 (84.1)
Tirosina	61.1 \pm 11.4	79.5 (68.5 – 90.0)	32.3 (10.2)
Cisteína	227 \pm 85.2	N/A	8.80 (3.57)
Valina	197 \pm 32.3	281 (249 – 332)	104 (33.5)
Metionina	14.0 \pm 9.65	27.5 (25.1 – 30.7)	16.8 (3.82)
Triptófano	37.3 \pm 7.38	N/A	91.6 (28.5)
Fenilalanina	45.2 \pm 9.54	72.6 (66.3 – 78.9)	N/A
Isoleucina	57.1 \pm 27.5	170 (150-200)	33.3 (10.8)
Leucina	93.9 \pm 27.0		69.4 (19.8)
Lisina	137 \pm 29.5	N/A	N/A
Prolina	256 \pm 101	176 (155 – 231)	121 (47.7)
Σ BCAA	349 \pm 67.3	451	206

Los resultados son presentados como medias y desviación estándar.

8.2 Tipo y cantidad de proteína dietaria sobre la resistencia la insulina y la concentración de aminoácidos en sujetos con obesidad

Se dividieron a los participantes en sujetos con RI y sin RI, tomando como punto de corte el índice HOMA-IR ≥ 2.5 para sujetos con RI y menor a 2.5 sin RI. Observamos que de acuerdo a las características antropométricas y bioquímicas el 65% de los pacientes presentaron RI. Al comparar ambos grupos observamos que el peso, IMC, circunferencia de cintura y la masa grasa son mayores en los participantes con RI, mientras que el colesterol HDL es mayor en los pacientes sin RI **Cuadro 4.**

Cuadro 4. Características antropométricas y bioquímicas de los pacientes clasificados por presencia o ausencia de resistencia a la insulina			
Variable	HOMA-IR < 2.5 N = 199	HOMA-IR ≥ 2.5 N = 370	Valor <i>P</i> *
Sexo M / H	132/67	261/109	0.15
Edad, años	38.8 \pm 10.2	39.6 \pm 10.6	0.48
Peso, KG	86.8 \pm 13.0	92.9 \pm 16.6	0.002
IMC, Kg/m ²	33.7 \pm 3.35	36.0 \pm 5.27	0.001
Cintura, cm	101 \pm 10.3	107 \pm 11.7	0.003
MG, kg	38.3 \pm 8.28	42.4 \pm 11.0	0.001
MM, kg	36.4 \pm 13.7	34.4 \pm 12.2	0.07
PAS, mmHg	111 \pm 13.7	112 \pm 14.2	0.98
PAD, mmHg	77.1 \pm 9.56	79.1 \pm 10.7	0.36
Glucosa, mg/dL	89.7 \pm 25.7	101 \pm 31.8	0.034
Colesterol total, mg/dL	189.9 \pm 44.2	189 \pm 39.6	0.19
Triglicéridos, mg/dL	153.5 \pm 98.7	186 \pm 122	0.06
Colesterol HDL, mg/dL	44.6 \pm 12.8	40.8 \pm 11.1	0.047
Colesterol LDL, mg/dL	120 \pm 35.4	124 \pm 33.2	0.34
Insulina, UI	7.25 \pm 3.04	23.9 \pm 14.4	0.001
HOMA-IR	1.60 \pm 0.87	6.02 \pm 3.97	0.001

Sin presencia de resistencia a la insulina con HOMA-IR <2.5; con presencia de resistencia a la insulina con un HOMA-IR ≥ 2.5 . Resultados presentad en promedios \pm desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes. *Análisis estadístico fue realizado por chi cuadrada. MG, masa grasa. MM, masa musculoesquelética. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. IMC, índice de masa corporal.

De acuerdo a las características del consumo de alimentos observamos que existe una tendencia a haber un mayor consumo de proteínas en los pacientes sin RI en comparación con los de RI, pero no se observó predominio en algún un tipo de proteína en particular. Por otra parte, el consumo de hidratos de carbono tiende a ser mayor en sujetos con RI. En cuanto al consumo del tipo y cantidad de grasa se observó diferencia estadística en el consumo de grasa saturada **Cuadro 5**.

Cuadro 5. Características del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (SNUT) en presencia y ausencia de resistencia a la insulina

Variable	HOMA-IR < 2.5 N = 199	HOMA-IR ≥ 2.5 N = 370	Valor P*
Kilocalorías	2507 (2150 – 2864)	2389 (2177 – 2601)	0.38
Proteína %	14.1 (13.7 – 14.6)	13.7 (13.4 – 13.9)	0.18
Proteína gr/kg	1.01 (0.86 – 1.16)	0.88 (0.80 – 0.96)	0.28
Proteína Animal %	7.87 (7.39 – 8.34)	7.81 (7.48 – 8.15)	0.30
Proteína Vegetal %	6.32 (6.00 – 6.65)	5.89 (5.66 – 6.13)	0.86
Hidratos de Carbono %	48.7 (47.5 – 49.9)	49.7 (48.7 – 50.7)	0.36
Hidratos de Carbono gr	304 (264 – 344)	294 (270 – 318)	0.35
Grasa Animal %	17.8 (16.9 – 18.7)	18.3 (17.6 – 19.1)	0.29
Grasa Vegetal %	17.9 (16.9 – 18.9)	16.8 (16.1 – 17.6)	0.51
Grasa Total %	35.8 (34.7 – 36.8)	35.2 (34.4 – 36.0)	0.21
Grasa Saturada %	10.4 (10.1 – 10.7)	10.5 (10.2 – 10.7)	0.045
Grasa Monoinsaturada %	15.2 (14.7 – 15.7)	14.7 (14.3 – 15.1)	0.52
Grasa Poliinsaturada %	7.23 (6.80 – 7.65)	7.31 (6.99 – 7.63)	0.45

Sin presencia de resistencia a la insulina con HOMA-IR <2.5; con presencia de resistencia a la insulina con un HOMA-IR ≥ 2.5. Resultados presentados en medianas e intervalos de confianza del 95%. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes.

Los resultados del perfil de aminoácidos en los pacientes con y sin RI mostraron que las concentraciones de aspartato, glutamato, serina, glicina y arginina son mayores en aquellos sin la presencia de RI, mientras que sólo la leucina mostró concentraciones mayores en los pacientes con RI (**Cuadro 6**).

Cuadro 6. Perfil de aminoácidos en presencia y ausencia de resistencia a la insulina

Variable (μM)	HOMA-IR < 2.5 N = 199	HOMA-IR \geq 2.5 N = 370	Valor <i>P</i> *
Aspartato	9.17 \pm 10.1	6.10 \pm 2.89	0.001
Glutamato	106 \pm 95.9	87.8 \pm 77.8	0.003
Asparagina	26.3 \pm 7.63	27.0 \pm 7.33	0.27
Serina	89.2 \pm 25.3	81.2 \pm 17.2	0.002
Glutamina	302 \pm 130	346 \pm 118	0.21
Histidina	43.7 \pm 19.0	39.9 \pm 14.4	0.26
Glicina	192 \pm 67.1	174 \pm 67.5	0.022
Treonina	98.6 \pm 31.5	104 \pm 29.8	0.47
Arginina	66.1 \pm 36.8	64.2 \pm 16.3	0.001
Alanina	357 \pm 78.6	379 \pm 74.6	0.46
Tirosina	57.5 \pm 11.6	62.6 \pm 10.9	0.59
Cisteína	234 \pm 85.6	223 \pm 85.1	0.36
Valina	196.4 \pm 28.7	197 \pm 33.0	0.51
Metionina	14.5 \pm 14.1	13.9 \pm 7.11	0.09
Triptófano	36.4 \pm 7.67	37.7 \pm 7.23	0.22
Fenilalanina	45.1 \pm 10.8	45.2 \pm 8.94	0.14
Isoleucina	52.7 \pm 14.0	58.9 \pm 31.4	0.74
Leucina	88.3 \pm 30.7	96.3 \pm 25.0	0.026
Lisina	136 \pm 31.8	138 \pm 28.4	0.20
Prolina	229 \pm 89.4	268 \pm 104	0.10
Σ BCAA	331 \pm 68.3	357 \pm 65.4	0.16

Sin presencia de resistencia a la insulina con HOMA-IR <2.5; con presencia de resistencia a la insulina con un HOMA-IR \geq 2.5. Resultados presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes.

Posteriormente realizamos un mapa de calor para describir la correlación entre el índice HOMA-IR y la concentración de aminoácidos de acuerdo a la presencia o ausencia de RI. Observamos que en presencia de RI los sujetos mostraron menores niveles circulantes del aminoácido histidina, mientras que las concentraciones circulantes de tirosina, isoleucina, leucina, prolina y la sumatoria de AACR fueron mayores en esta condición. Por el contrario, en ausencia de RI las concentraciones de glicina, prolina y asparagina fueron menores (**Figura 12**).

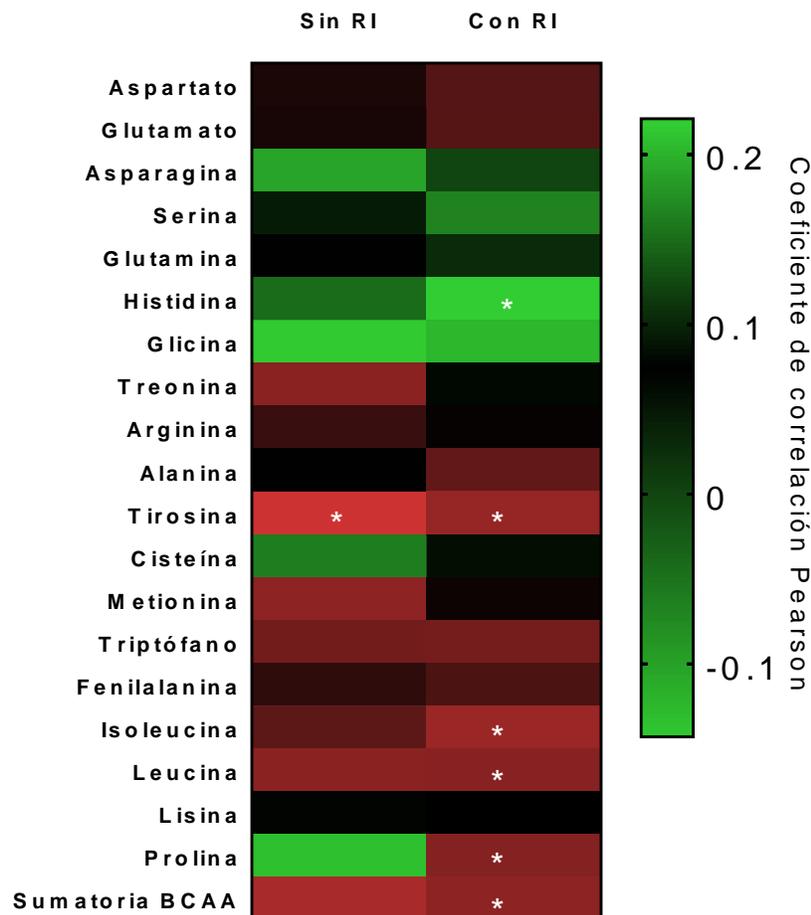


Figura 12. Heatmap de correlación entre el perfil de aminoácidos de los participantes y el índice HOMA-IR. Análisis estadístico realizado correlación de Pearson. *Se consideró una *p* significativa cuando el valor fue >0.05. BCAA, aminoácidos de cadena ramificada.

Además, se realizó la correlación entre la concentración de diferentes aminoácidos y el consumo de proteína total, vegetal y animal en presencia o ausencia de RI. En ambas condiciones se observó una tendencia en la sumatoria de AACR siendo más evidente con la proteína animal (**Figura 13**).

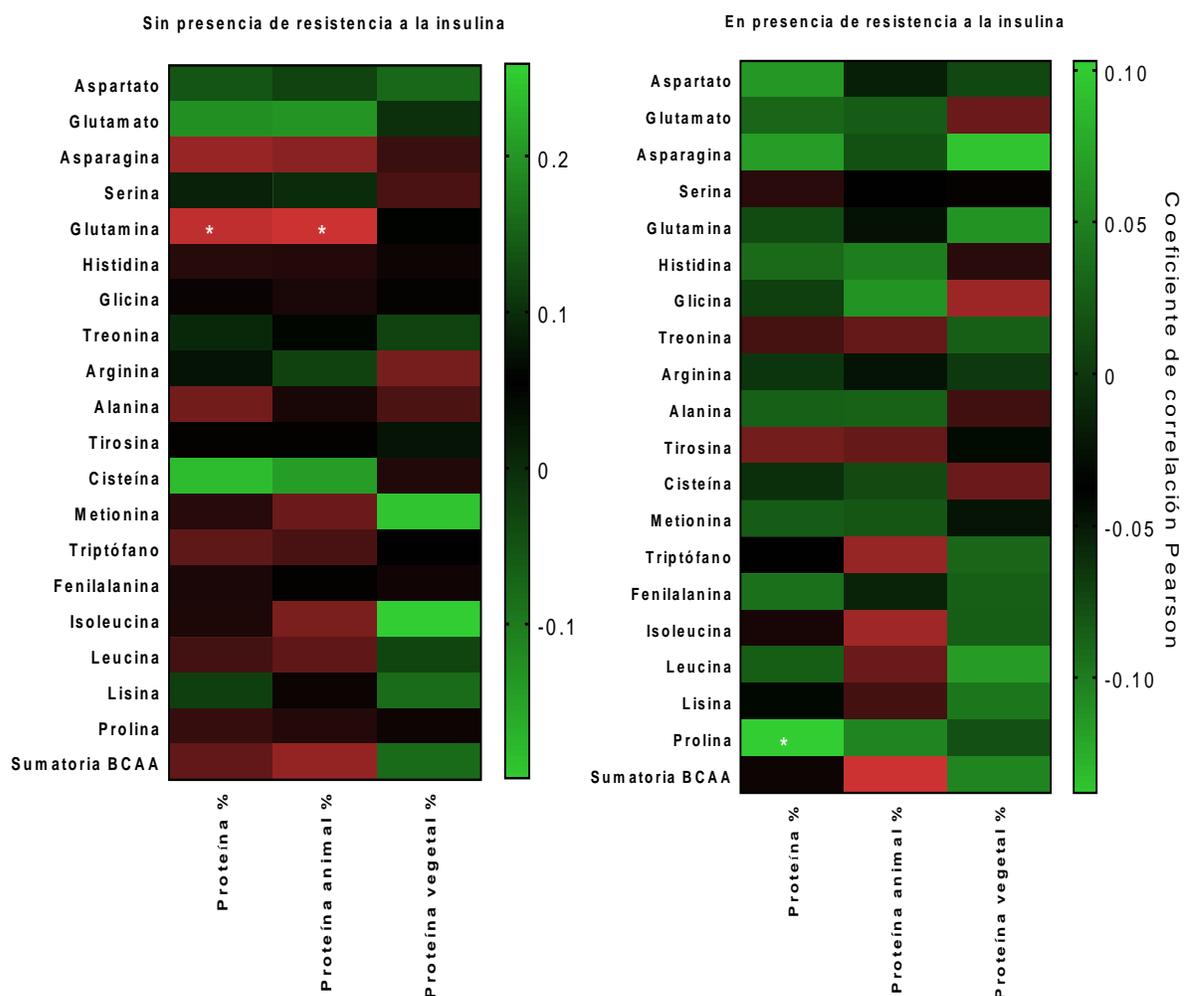


Figura 13. Heatmap de correlación entre el perfil de aminoácidos de los participantes, el consumo del tipo y cantidad de proteína dietaria y el índice HOMA-IR. Análisis estadístico realizado correlación de Pearson. *Se consideró una p significativa cuando el valor fue >0.05 . BCAA, aminoácidos de cadena ramificada.

8.3 La proteína dietaria y el perfil de aminoácidos de acuerdo a la presencia del polimorfismo *BCKDH* rs45500792

Después de haber realizado el análisis de los polimorfismos por discriminación alélica del ADN en cada paciente, se determinó el genotipo de cada polimorfismo correspondiente. La frecuencia alélica de acuerdo al alelo común y al alelo no común fue la siguiente: *BCKDH* alelo común T: 91% y alelo no común G: 8.78%

Cuadro 7. Se realizó el equilibrio de Hardy-Weinberg y con una $p= 0.469$ el SNP estuvo en equilibrio. El modelo recesivo y codominante se muestra en Anexo IV.

Cuadro 7. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP *BCKDH* rs45500792

Frecuencias genotípicas			Frecuencias alélicas		
Genotipo	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Genotipo	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
TT	518	91%	T	569	91%
TG	49	8.6%	G	569	8.78%
GG	2	0.3%			

Sin presencia de polimorfismo (homocigoto común, TT) y con presencia del polimorfismo (heterocigoto, TG y homocigoto común GG).

Posteriormente se compararon las características antropométricas, clínicas y bioquímicas de los participantes de acuerdo a la presencia o ausencia del polimorfismo *BCKDH*. Se observó que las concentraciones de triacilglicéridos fueron mayores en los participantes sin presencia del polimorfismo, mientras que el colesterol HDL fue mayor en presencia de éste **Cuadro 8.**

Cuadro 8. Características antropométricas y bioquímicas de los pacientes clasificados por presencia o ausencia del polimorfismo *BCKDH* rs45500792

Variable	TT (n=518)	TG + GG (n=51)	Valor <i>P</i> *
Sexo M / H	359/159	34/17	0.43
Edad, años	39.7 ± 10.4	36.0 ± 10.8	0.85
Peso, KG	90.5 ± 15.2	93.7 ± 19.6	0.07
IMC, Kg/m ²	35.1 ± 4.72	35.6 ± 5.76	0.054
Cintura, cm	105 ± 11.4	107 ± 13.1	0.08
MG, kg	40.8 ± 10.2	43.0 ± 11.6	0.28
MM, kg	35.0 ± 12.8	35.3 ± 12.2	0.96
PAS, mmHg	112 ± 14.0	113 ± 14.4	0.85
PAD, mmHg	78.4 ± 10.2	77.8 ± 11.0	0.47
Glucosa, mg/dL	97.0 ± 28.2	102 ± 46.7	0.06
Colesterol total, mg/dL	191 ± 41.0	176 ± 41.3	0.81
Triglicéridos, mg/dL	177 ± 119	147 ± 58.4	0.029
Colesterol HDL, mg/dL	42.0 ± 11.5	43.7 ± 15.5	0.015
Colesterol LDL, mg/dL	123 ± 33.7	117 ± 36.8	0.42
Insulina, UI	18.0 ± 14.3	18.4 ± 12.9	0.84
HOMA-IR	4.46 ± 3.89	4.58 ± 3.69	0.96

Sin presencia de polimorfismo (homocigoto común, TT) y con presencia del polimorfismo (heterocigoto, TG y homocigoto común GG). Los resultados son presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes. *Análisis estadístico fue realizado por chi cuadrada. MG, masa grasa. MM, masa musculoesquelética. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. IMC, índice de masa corporal.

Se realizó el análisis de consumo de alimentos y se observó que los participantes con el polimorfismo tuvieron un mayor consumo de kilocalorías totales y de proteína g/kg **Cuadro 9**. Sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto al patrón dietario de los participantes divididos en presencia o ausencia del polimorfismo (**Figura 14**).

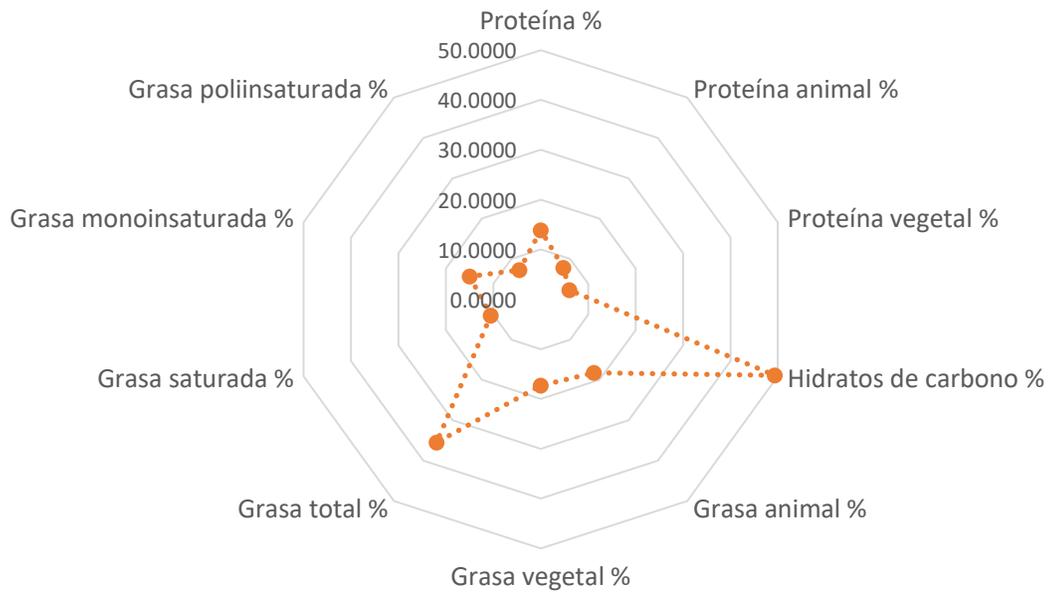
Cuadro 9. Características del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (SNUT) en presencia y ausencia del polimorfismo *BCKDH* rs45500792

Variable	TT (n=518)	TG + GG (n=51)	Valor <i>P</i> *
Kilocalorías	2397 (2215 – 2580)	2764 (1819 – 3709)	0.037
Proteína %	13.8 (13.6 – 14.1)	14.0 (13.1 – 15.0)	0.19
Proteína gr/kg	0.91 (0.85 – 0.98)	1.06 (0.62 – 1.49)	0.009
Proteína Animal %	7.79 (7.50 – 8.08)	8.22 (7.33 – 9.10)	0.49
Proteína Vegetal %	6.06 (5.86 – 6.26)	5.87 (5.18 – 6.56)	0.45
Hidratos de Carbono %	49.3 (48.5 – 50.1)	49.4 (46.9 – 52.0)	0.63
Hidratos de Carbono gr	294 (273 – 315)	332 (231 – 433)	0.06
Grasa Animal %	18.2 (17.5 – 18.8)	17.9 (16.2 – 19.7)	0.43
Grasa Vegetal %	17.3 (16.6 – 17.9)	16.9 (15.0 – 18.7)	0.68
Grasa Total %	35.5 (24.8 – 36.1)	34.9 (32.7 – 37.1)	0.71
Grasa Saturada %	10.4 (10.2 – 10.7)	10.6 (9.97 – 11.2)	0.49
Grasa Monoinsaturada %	14.9 (14.6 – 15.2)	14.8 (13.7 – 15.8)	0.50
Grasa Poliinsaturada %	7.26 (6.99 – 7.53)	7.44 (6.62 – 8.27)	0.78

Sin presencia de polimorfismo (homocigoto común, TT) y con presencia del polimorfismo (heterocigoto, TG y homocigoto común GG). Resultados presentados en medianas e intervalos de confianza del 95%. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes.

a)

BCKDH rs45500792 TT



b)

BCKDH rs45500792 TG+GG

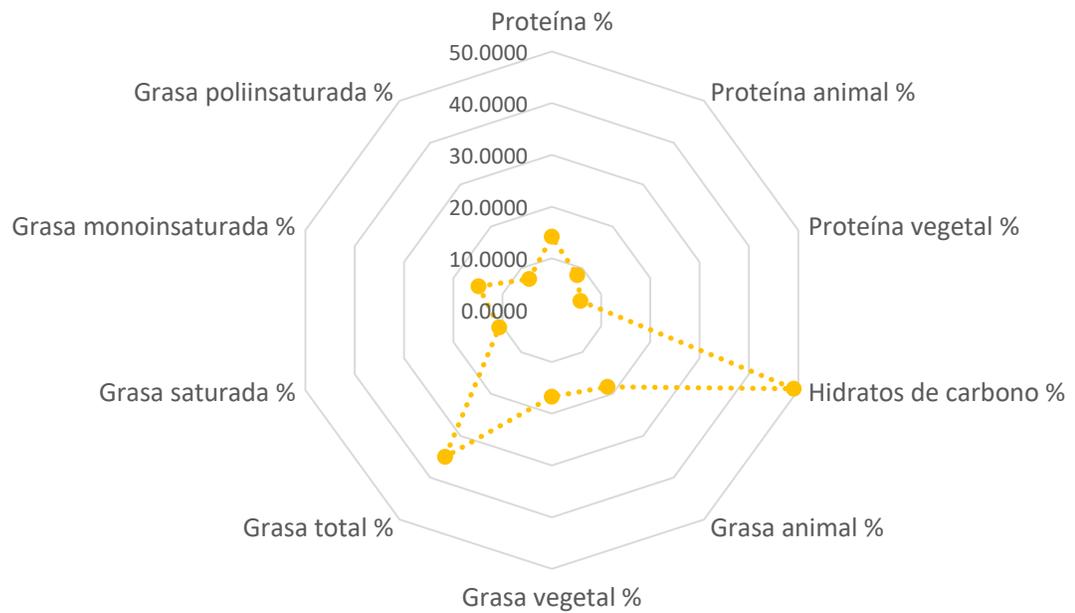


Figura 14. Gráfica de radar representando el patrón dietario de los participantes divididos por presencia o ausencia del polimorfismo *BCKDH* rs45500792; a) Homocigoto común TT, b) Heterocigoto y Homocigoto no común TG+GG. Datos presentados en porcentajes.

En cuanto al perfil de aminoácidos las concentraciones de los aminoácidos aspartato y glutamato fueron mayores en presencia del polimorfismo en comparación en aquellos que no lo presentaron **Cuadro 10**.

Cuadro 10. Perfil de aminoácidos en presencia y ausencia del polimorfismo *BCKDH* rs45500792

Variable (μM)	TT (n=518)	TG + GG (n=51)	Valor <i>P</i> *
Aspartato	6.67 \pm 5.63	9.09 \pm 8.76	0.003
Glutamato	87.1 \pm 80.2	127 \pm 97	0.001
Asparagina	27.4 \pm 7.15	23.0 \pm 7.90	0.57
Serina	84.1 \pm 19.2	81.1 \pm 26.0	0.27
Glutamina	344 \pm 120	268 \pm 125	0.29
Histidina	41.1 \pm 14.7	39 \pm 22.0	0.31
Glicina	179 \pm 61.2	178 \pm 98.7	0.12
Treonina	102 \pm 29.8	103 \pm 34.0	0.40
Arginina	64.5 \pm 24.2	66.5 \pm 24.8	0.93
Alanina	375 \pm 77.0	355 \pm 70.9	0.25
Tirosina	61.1 \pm 11.1	60.9 \pm 12.7	0.21
Cisteína	221 \pm 83.6	258 \pm 88.1	0.98
Valina	196 \pm 33.1	202 \pm 24.9	0.08
Metionina	14.0 \pm 7.32	14.1 \pm 18.5	0.12
Triptófano	37.2 \pm 7.18	38.3 \pm 8.48	0.07
Fenilalanina	45.4 \pm 9.32	43.7 \pm 10.7	0.53
Isoleucina	57.1 \pm 28.9	56.9 \pm 17.0	0.81
Leucina	93.7 \pm 27.9	94.6 \pm 21.2	0.13
Lisina	137 \pm 29.7	136 \pm 28.1	0.91
Prolina	262 \pm 99.3	222 \pm 111	0.90
Σ BCAA	350 \pm 67.9	344 \pm 64.1	0.26

Sin presencia de polimorfismo (homocigoto común, TT) y con presencia del polimorfismo (heterocigoto, TG y homocigoto común GG). Resultados presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes. Σ BCAA, sumatoria de aminoácidos de cadena ramificada.

8.4 La proteína dietaria y la resistencia a la insulina de acuerdo a la presencia del polimorfismo *BCKDH* rs45500792

Posteriormente, se compararon las características antropométricas, clínicas y bioquímicas de los participantes de acuerdo al grupo de RI y en presencia o no del polimorfismo de *BCKDH* encontrando interacción del SNP con el grupo de RI en el perfil de lípidos **Cuadro 11**.

Cuadro 11. SNP *BCKDH* rs45500792 Parámetros Antropométricos y Bioquímicos de los participantes en presencia y ausencia de resistencia a la insulina

Variable	HOMA-IR < 2.5			HOMA-IR ≥ 2.5			Valor <i>P</i> **	Valor <i>P</i> ***
	TT (n=182)	TG + GG (n=18)	Valor <i>P</i> *	TT (n=336)	TG + GG (n=33)	Valor <i>P</i> *		
Sexo, M/H	119/63	13/5	0.10	240/96	22/11	0.41	-	-
Edad, años	39.1 ± 10.1	35.9 ± 10.8	0.23	40 ± 10.6	36.1 ± 10.9	0.054	0.71	-
Peso, Kg	86.9 ± 13.0	86.1 ± 13.2	0.75	92.4 ± 16.0	97.9 ± 21.4	0.23	0.20	-
IMC, Kg/m ²	33.7 ± 3.37	32.9 ± 3.09	0.17	35.9 ± 5.15	37.0 ± 6.36	0.44	0.18	-
C. Cintura, cm	101 ± 10.4	100 ± 9.35	0.93	107 ± 11.4	110 ± 13.6	0.21	0.31	-
M. Grasa, Kg	38.4 ± 8.43	36.3 ± 6.45	0.28	42.0 ± 10.8	46.3 ± 12.3	0.038	0.053	-
M. Magra, Kg	36.7 ± 14.0	33.0 ± 9.91	0.48	34.2 ± 12.1	36.8 ± 13.2	0.81	0.16	-
PAS, mmHg	111 ± 13.7	110 ± 13.4	0.64	112 ± 14.2	114 ± 14.9	0.35	0.43	-
PAD, mmHg	77.4 ± 9.46	74.3 ± 10.3	0.15	79.0 ± 10.6	79.8 ± 11.1	0.85	0.23	-
Glucosa, mg/dl	88.4 ± 15.0	102 ± 71.6	0.63	101 ± 32.4	102 ± 26.3	0.27	0.11	0.047
Colesterol, mg/dl	189 ± 45.0	190 ± 36.4	0.87	191 ± 38.8	169 ± 42.4	0.003	0.07	0.06
Triglicéridos, mg/dl	154 ± 101	138 ± 60.4	0.80	189 ± 126	152 ± 57.5	0.19	0.50	0.001
Colesterol-HDL, mg/dl	43.8 ± 12.0	52.7 ± 17.5	0.042	41.0 ± 11.1	38.8 ± 11.9	0.23	0.003	0.001
Colesterol-LDL, mg/dl	120 ± 35.6	121 ± 34.8	0.82	124 ± 32.6	114 ± 38.1	0.056	0.30	0.30
Insulina, µIU/dl	7.30 ± 3.00	6.78 ± 3.39	0.55	23.8 ± 14.6	24.8 ± 11.7	0.19	0.71	0.001
HOMA-IR	1.62 ± 0.89	1.44 ± 0.67	0.43	5.99 ± 4.02	6.30 ± 3.52	0.22	0.68	0.001

Los resultados son presentados en medias y desviación estándar. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. IMC, índice de masa corporal.

*Análisis estadístico U-Mann Whitney. **Análisis estadístico análisis univariado. ***Análisis estadístico análisis univariado ajustado a sexo, edad e IMC.

De acuerdo al consumo de alimentos, se observó la interacción del SNP *BCKDH* y el grupo de RI con el consumo de porcentaje de proteínas totales, así como con el consumo de proteína gr/kg y el consumo de proteína vegetal, además, se observó también una interacción con el consumo hidratos de carbono y con la grasa saturada de acuerdo a la edad, sexo e IMC ($p < 0.05$) **Cuadro 12.**

Cuadro 12. SNP BCKDH rs45500792 Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (SNUT)

Variable	HOMA-IR < 2.5			HOMA-IR ≥ 2.5			Valor <i>P</i> **	Valor <i>P</i> ***	Valor <i>P</i> ***
	TT (n=182)	TG + GG (n=18)	Valor <i>P</i> *	TT (n=336)	TG + GG (n=33)	Valor <i>P</i> *			
Energía, kcal	2401 (2083- 2719)	3620 (1039 – 6202)	0.30	2396 (2172 – 2619)	2322 (1630 – 3013)	0.28	0.059	0.38	
Proteína, %	14.2 (13.7 – 14.7)	13.2 (12.1 – 14.3)	0.15	13.6 (13.3 – 13.9)	14.5 (13.2 – 15.8)	0.34	0.023	0.30	
Proteína, g/kg	0.96 (0.84 – 1.09)	1.51 (0.25 – 2.76)	0.52	0.89 (0.81 – 0.97)	0.82 (0.58 – 1.06)	0.09	0.028	0.92	
Proteína animal, %	7.86 (7.35 – 8.37)	7.95 (6.60 – 9.30)	0.69	7.76 (7.41 – 8.11)	8.36 (7.16 – 9.55)	0.31	0.49	0.06	
Proteína vegetal, %	6.42 (6.08 – 6.77)	5.27 (4.37 – 6.16)	0.026	5.86 (5.62 – 6.11)	6.18 (5.22 – 7.12)	0.53	0.054	0.007	
Hidratos de carbono, g	294 (256 – 332)	413 (160 – 665)	0.29	294 (269 – 319)	290 (197 – 383)	0.31	0.10	0.73	
Hidratos de carbono, %	48.7 (47.4 – 49.9)	48.8 (44.4 – 53.2)	0.97	49.9 (48.6 – 50.7)	49.8 (46.6 – 53.0)	0.92	0.84	0.004	
Grasa animal, %	17.8 (16.9 – 18.7)	17.9 (14.4 – 21.4)	0.75	18.3 (17.5 – 19.1)	17.9 (15.8 – 20.1)	0.98	0.99	0.31	
Grasa vegetal, %	18.0 (16.9 – 19.1)	17.2 (13.8 – 20.7)	0.70	16.9 (16.1 – 17.6)	16.7 (14.4 – 19.0)	0.91	0.90	0.09	
Grasa total, %	35.8 (34.8 – 36.9)	35.2 (30.6 – 39.8)	0.64	35.3 (34.4 – 36.1)	34.7 (32.1 – 37.3)	0.63	0.90	0.97	
Grasa saturada, %	10.4 (10.0 – 10.7)	10.8 (9.68 – 12.0)	0.46	10.5 (10.2 – 10.8)	10.4 (9.68 – 11.2)	0.85	0.63	0.025	
Grasa monoinsaturada,%	15.2 (14.7 – 15.7)	15.4 (13.3 – 17.4)	0.72	14.7 (14.3 – 15.1)	14.5 (13.2 – 15.8)	0.46	0.76	0.36	
Grasa poliinsaturada,%	7.21 (6.76 – 7.66)	7.42 (5.91 – 8.92)	0.81	7.29 (6.96 – 7.63)	7.46 (6.41 – 8.50)	0.35	0.92	0.12	

Los resultados son presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico U-Mann Whitney. **Análisis estadístico análisis univariado. ***Análisis estadístico análisis univariado ajustado a sexo, edad e IMC.

Se calculó la razón de momios (OR, por sus siglas en inglés odd ratio) para la concentración de aminoácidos según la presencia o ausencia del SNP *BCKDH*. La leucina y la prolina aumenta casi 7 veces el riesgo de presentar RI en presencia del polimorfismo, mientras que sin la presencia de éste el riesgo sólo aumenta 2.5 veces. La prolina por el contrario en presencia del polimorfismo aumenta el riesgo de presentar RI casi 5 veces, sin embargo, en ausencia del polimorfismo actúa como protector. Además, la serina aumenta el riesgo de presentar RI en presencia del polimorfismo en la misma magnitud que la prolina, pero al contrario de la ésta, la serina también aumenta el riesgo aunque en menor medida al no presentar el polimorfismo. Además, el aspartato sin importar el SNP *BCKDH* actúa como protector al riesgo de presentar RI (**Figura 15**). En cuanto a la glucemia, la leucina y la arginina aumentan considerablemente (4 y 2.6 veces, respectivamente) el riesgo de presentar una glucemia elevada en ausencia del polimorfismo. Mientras que es la treonina quién aumenta el riesgo 2.7 veces de presentar una glucemia elevada cuando se presenta el polimorfismo (**Figura 16**).

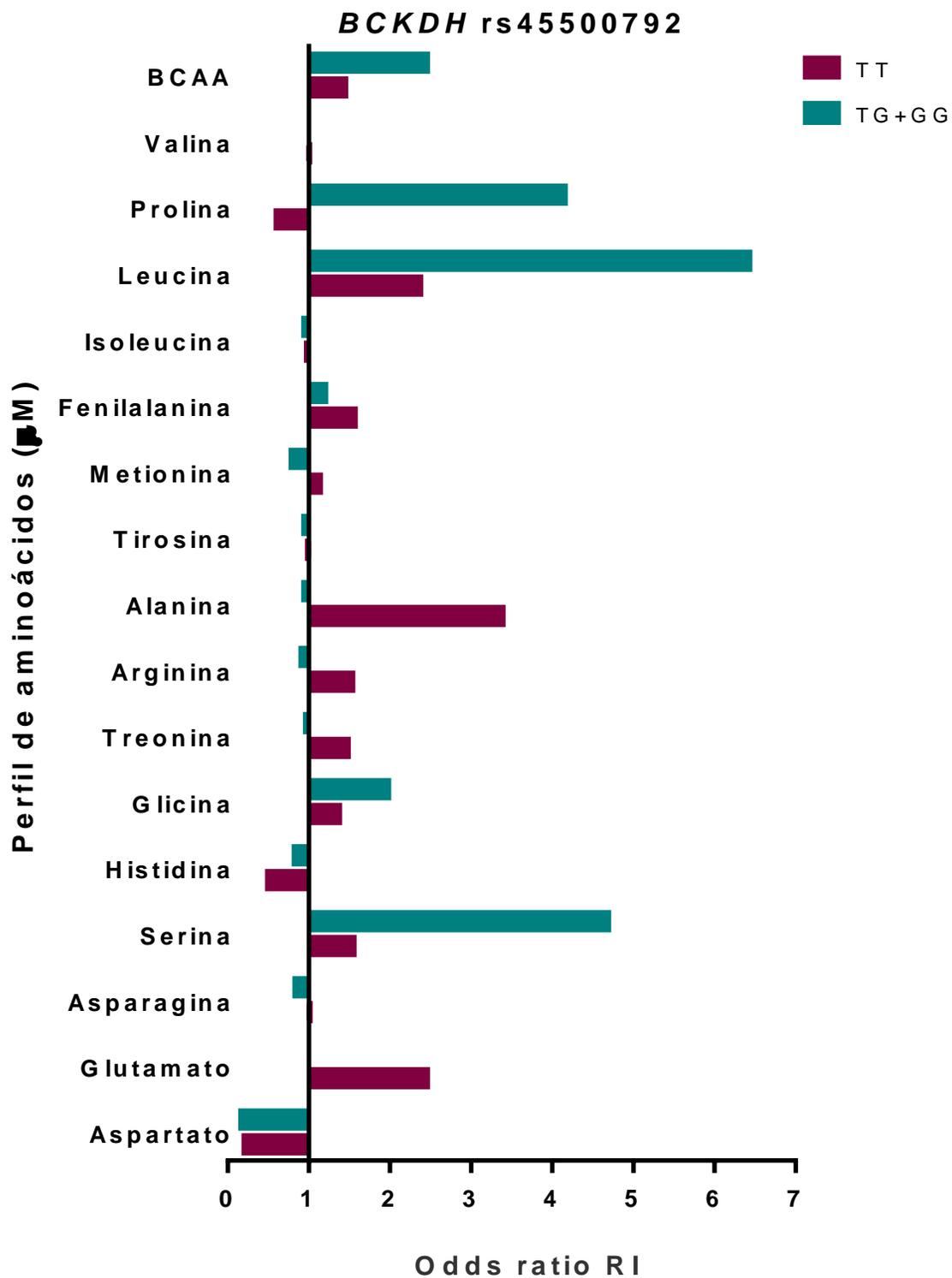


Figura 15. Razón de momios para el perfil de aminoácidos y el riesgo de presentar resistencia a la insulina. Homocigoto común: TT. Heterocigoto: TG. Homocigoto no común: GG.

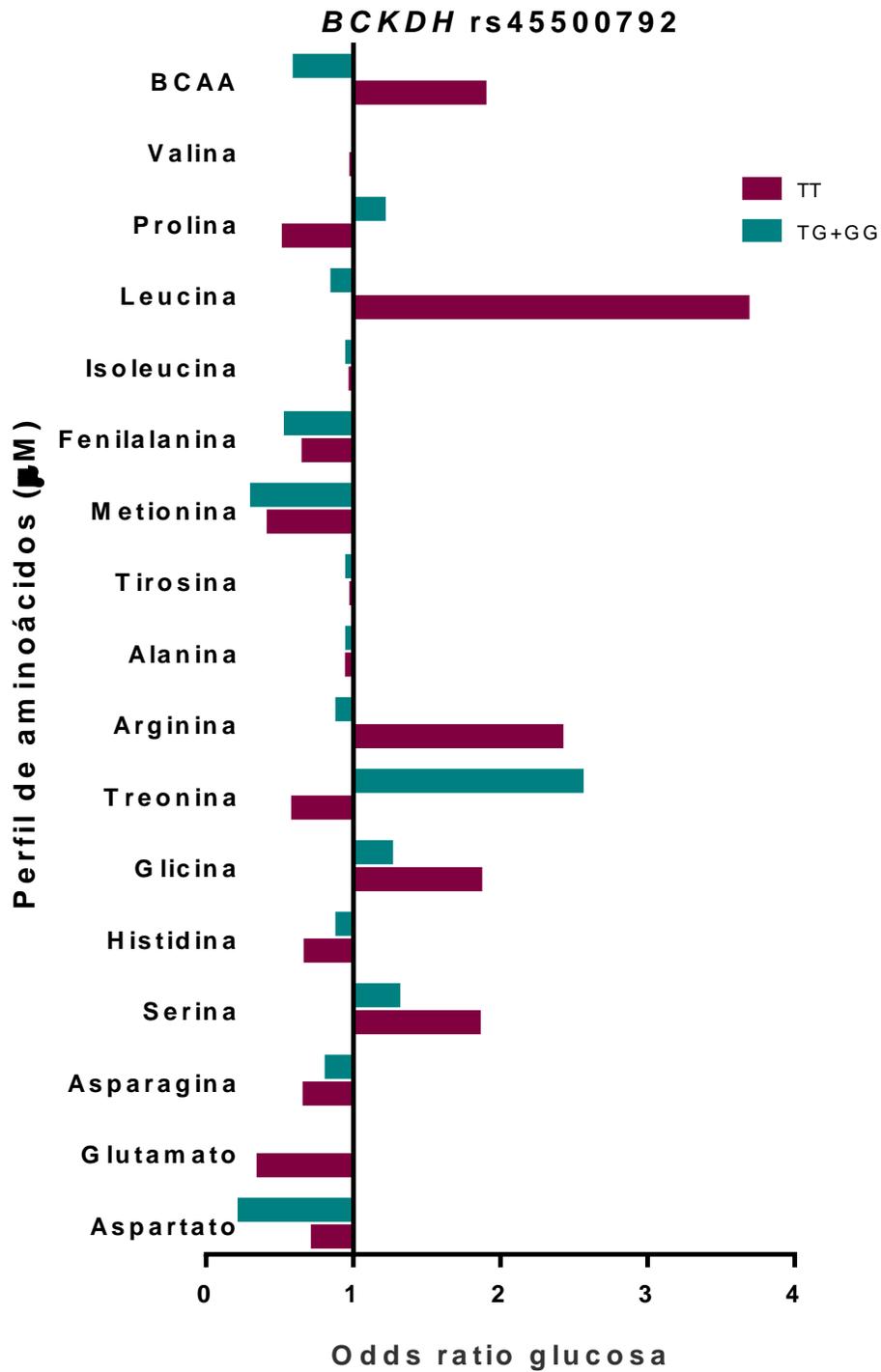


Figura 16. Razón de momios para el perfil de aminoácidos y el riesgo de presentar una glucemia elevada. Homocigoto común: TT. Heterocigoto: TG. Homocigoto no común: GG.

8.5 La proteína dietaria y el perfil de aminoácidos de acuerdo a la presencia del polimorfismo *BCAT* rs11548193

Después de haber realizado el análisis de los polimorfismos por discriminación alélica del ADN en cada paciente, se determinó el genotipo de cada polimorfismo correspondiente de *BCAT*. La frecuencia alélica de acuerdo al alelo común y al alelo no común fue la siguiente: *BCAT* alelo común G: 91 % y alelo no común C: 16 %

Cuadro 13. Se realizó el equilibrio de Hardy-Weinberg y con una $p= 0.213$ el SNP estuvo en equilibrio. El modelo recesivo y codominante se muestra en el Anexo V.

Cuadro 13. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP *BCAT* rs11548193

Frecuencias genotípicas			Frecuencias alélicas		
Genotipo	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Genotipo	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
GG	474	83.3%	G	569	91%
GC	88	15.4%	C	569	16%
CC	7	1.23%			

Sin presencia de polimorfismo (homocigoto común, GG) y con presencia del polimorfismo (heterocigoto, GC y homocigoto común CC).

Posteriormente se compararon las características antropométricas, clínicas y bioquímicas de los participantes de acuerdo a la presencia o no del polimorfismo de *BCAT* y se observaron diferencias significativas en las concentraciones de glucosa siendo mayores en aquellos que presentaron el polimorfismo **Cuadro 14.**

Cuadro 14. Características antropométricas y bioquímicas de los pacientes clasificados por presencia o ausencia del polimorfismo *BCAT* rs11548193

Variable	GG (n=303)	GC + CC (n=66)	Valor <i>P</i> *
Sexo M / H	331/143	63/32	0.31 ⁺
Edad, años	39.5 ± 10.4	38.4 ± 10.8	0.45
Peso, KG	90.3 ± 15.6	93.2 ± 16.2	0.34
IMC, Kg/m ²	35.1 ± 4.73	35.6 ± 5.21	0.48
Cintura, cm	104 ± 11.5	107 ± 11.9	0.48
MG, kg	40.7 ± 10.2	42.6 ± 11.0	0.19
MM, kg	35.0 ± 12.7	35.6 ± 13.0	0.73
PAS, mmHg	112 ± 14.0	111 ± 14.3	0.90
PAD, mmHg	78.4 ± 10.3	78.3 ± 10.5	0.74
Glucosa, mg/dL	96.2 ± 27.2	103 ± 42.3	0.033
Colesterol total, mg/dL	189 ± 41.5	193 ± 40.0	0.78
Triglicéridos, mg/dL	174 ± 114	175 ± 120	0.70
Colesterol HDL, mg/dL	42.3 ± 11.9	41.1 ± 11.7	0.70
Colesterol LDL, mg/dL	121 ± 33.9	129 ± 33.9	0.85
Insulina, UI	18.1 ± 14.5	17.7 ± 12.4	0.11
HOMA-IR	4.41 ± 3.83	4.77 ± 4.05	0.76

Sin presencia de polimorfismo (homocigoto común, GG) y con presencia del polimorfismo (heterocigoto, GC y homocigoto común CC). Los resultados son presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes. *Análisis estadístico fue realizado por chi cuadrada. MG, masa grasa. MM, masa musculoesquelética. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. IMC, índice de masa corporal.

Además, se compararon las características del consumo de alimentos y de acuerdo a la presencia o ausencia del polimorfismo no se encontraron diferencias significativas **Cuadro 15**. Por otro lado, no se observaron diferencias en el patrón dietario de los participantes divididos por la presencia o ausencia del polimorfismo (**Figura 17**).

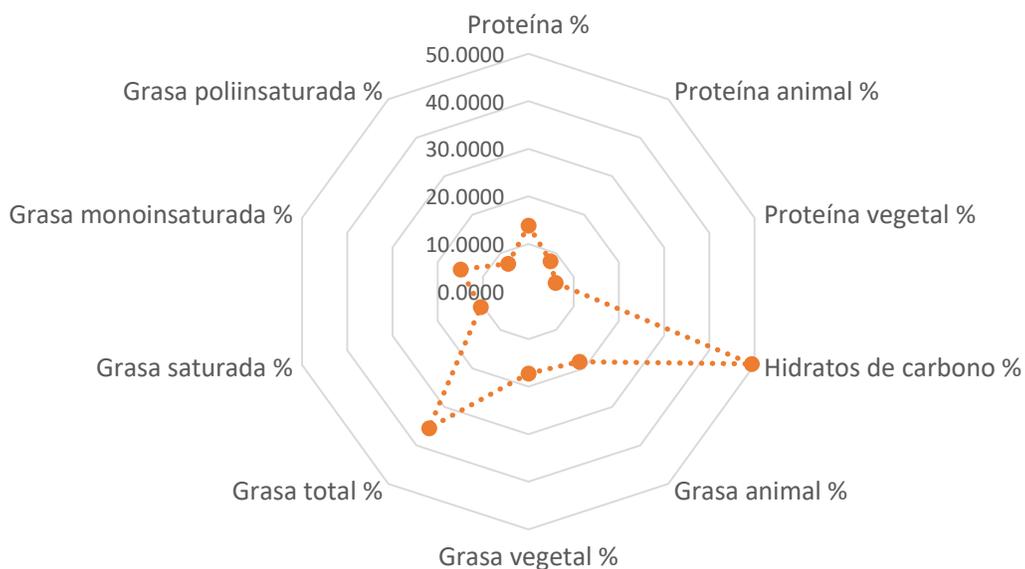
Cuadro 15. Características del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (SNUT) en presencia y ausencia del polimorfismo *BCAT rs11548193*

Variable	GG (n=303)	GC + CC (n=66)	Valor <i>P</i> *
Kilocalorías	2398 (2218 – 2577)	2588 (1933 – 3242)	0.22
Proteína %	13.8 (13.6 – 14.1)	13.8 (13.2 – 14.4)	0.94
Proteína gr/kg	0.92 (0.85 – 1.00)	0.95 (0.73 – 1.17)	0.42
Proteína Animal %	7.85 (7.54 – 8.16)	7.75 (7.15 – 8.35)	0.37
Proteína Vegetal %	6.03 (5.82 – 6.25)	6.10 (5.66 – 6.54)	0.57
Hidratos de Carbono %	49.3 (48.5 – 50.1)	49.5 (47.7 – 51.2)	0.58
Hidratos de Carbono gr	294 (272 – 316)	313 (248 – 379)	0.20
Grasa Animal %	18.2 (17.6 – 18.9)	17.7 (16.4 – 19.0)	0.85
Grasa Vegetal %	17.2 (16.5 – 17.8)	17.5 (16.0 – 18.9)	0.44
Grasa Total %	35.4 (34.8 – 36.1)	35.2 (33.5 – 37.0)	0.16
Grasa Saturada %	10.5 (10.2 – 10.7)	10.3 (9.91 – 10.8)	0.60
Grasa Monoinsaturada %	14.9 (14.6 – 15.2)	14.8 (14.1 – 15.6)	0.64
Grasa Poliinsaturada %	7.27 (6.99 – 7.55)	7.34 (6.73 – 7.95)	0.68

Sin presencia de polimorfismo (homocigoto común, GG) y con presencia del polimorfismo (heterocigoto, GC y homocigoto común CC). Resultados presentados en medianas e intervalos de confianza del 95%. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes.

a)

BCAT2 rs11548193 GG



b)

BCAT2 rs11548193 GC+CC

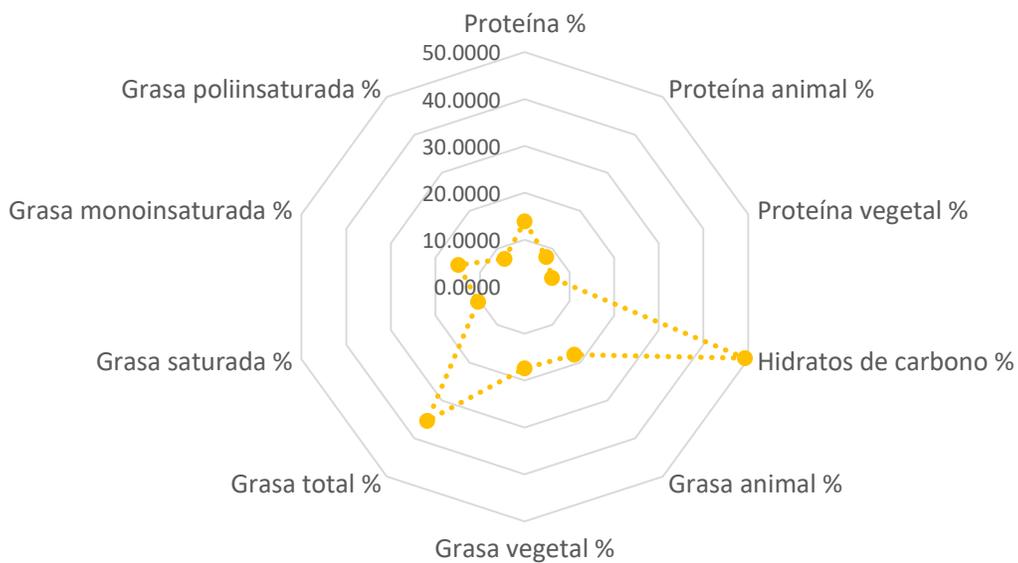


Figura 17. Gráfica de radar representando el patrón dietario de los participantes divididos por presencia o ausencia del polimorfismo *BCAT2* rs11548193; a) Homocigoto común GG, b) Heterocigoto y Homocigoto no común GC+CC. Datos presentados en porcentajes.

Al analizar los resultados del perfil de aminoácidos se observó que en los participantes que tenían el polimorfismo tuvieron mayores concentraciones de aspartato, glutamato, serina, arginina, cisteína, valina y fenilalanina. Las concentraciones de treonina fueron mayores en ausencia del polimorfismo **Cuadro 16.**

Cuadro 16. Perfil de aminoácidos en presencia y ausencia del polimorfismo *BCAT* rs11548193

Variable (μM)	GG (n=303)	GC + CC (n=66)	Valor <i>P</i> *
Aspartato	6.06 ± 3.54	9.47 ± 9.90	0.001
Glutamato	79.0 ± 63.1	130 ± 114	0.001
Asparagina	28.0 ± 6.89	23.7 ± 7.87	0.07
Serina	82.6 ± 18.4	86.2 ± 24.4	0.054
Glutamina	355 ± 110	274 ± 137	0.003
Histidina	41.6 ± 16.3	39.6 ± 15.33	0.53
Glicina	181 ± 66.9	174 ± 69.8	0.29
Treonina	104 ± 32.5	98.2 ± 23.8	0.008
Arginina	62.9 ± 16.6	69.6 ± 37.0	0.001
Alanina	373 ± 76.1	371 ± 77.5	0.96
Tirosina	61.4 ± 11.3	60.2 ± 11.5	0.73
Cisteína	221 ± 75.8	240 ± 104	0.002
Valina	196 ± 33.1	198 ± 24.0	0.043
Metionina	14.5 ± 10.5	12.7 ± 6.31	0.09
Triptófano	37.7 ± 7.26	36.5 ± 7.64	0.37
Fenilalanina	45.1 ± 8.92	45.4 ± 11.0	0.030
Isoleucina	56.0 ± 13.7	59.7 ± 47.0	0.07
Leucina	93.4 ± 28.4	95.2 ± 23.2	0.25
Lisina	138 ± 30.4	135 ± 27.0	0.53
Prolina	264 ± 100	237 ± 103	0.68
ΣBCAA	349 ± 64.9	347 ± 73.3	0.79

Sin presencia de polimorfismo (homocigoto común, GG) y con presencia del polimorfismo (heterocigoto, GC y homocigoto común CC). Resultados presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes. ΣBCAA, sumatoria de aminoácidos de cadena ramificada.

8.6 La proteína dietaria y la resistencia a la insulina de acuerdo a la presencia del polimorfismo *BCAT* rs11548193

Posteriormente se compararon las características antropométricas, clínicas y bioquímicas de los participantes de acuerdo a la presencia o no de RI y en presencia o no del SNP de *BCAT* **Cuadro 17**. Al evaluar los resultados no se observaron diferencias significativas entre aquellos que presentaron o no el polimorfismo divididos por presencia o ausencia de RI. Sin embargo, al ajustar por edad, sexo e IMC fueron significativos los parámetros triacilglicéridos y colesterol HDL.

Cuadro 17. SNP BCAT2 rs11548193 Parámetros Antropométricos y Bioquímicos de los Participantes

Variable	HOMA-IR < 2.5			HOMA-IR ≥ 2.5			Valor P**	Valor P***
	GG (n=171)	GC + CC (n=29)	Valor P*	GG (n=303)	GC + CC (n=66)	Valor P*		
Sexo,M/H	116/55	16/13	0.32	214/89	48/18	0.09	-	-
Edad, años	38.7 ± 10.2	39.2 ± 10.0	0.73	40.0 ± 10.5	38.1 ± 11.2	0.18	0.31	-
Peso, Kg	86.5 ± 13.1	88.7 ± 12.7	0.33	92.4 ± 16.4	95.1 ± 17.2	0.25	0.92	-
IMC, Kg/m ²	33.6 ± 3.24	34.3 ± 3.95	0.46	36.0 ± 5.20	36.2 ± 5.60	0.96	0.63	-
C. Cintura, cm	100 ± 10.1	104 ± 10.9	0.046	107 ± 11.5	108 ± 12.2	0.33	0.27	-
M. Grasa, Kg	38.1 ± 8.20	39.4 ± 8.86	0.64	42.1 ± 10.9	43.9 ± 11.6	0.42	0.85	-
M. Magra, Kg	36.6 ± 14.0	34.9 ± 11.8	0.77	34.1 ± 11.9	35.9 ± 13.5	0.46	0.33	-
PAS, mmHg	111 ± 13.5	111 ± 14.9	0.92	112 ± 14.3	111 ± 14.1	0.66	0.60	-
PAD, mmHg	77.0 ± 9.30	78.1 ± 11.1	0.52	79.2 ± 10.8	78.3 ± 10.3	0.79	0.41	-
Glucosa, mg/dl	89.7 ± 27.4	89.6 ± 11.4	0.22	99.9 ± 26.5	109 ± 49.0	0.27	0.19	0.048
Colesterol, mg/dl	188 ± 44.8	198 ± 40.2	0.13	189 ± 39.5	190 ± 40.0	0.77	0.35	0.26
Triglicéridos, mg/dl	151 ± 84.0	165 ± 161	0.71	187 ± 126	179 ± 98.2	0.77	0.38	0.001
Colesterol-HDL, mg/dl	44.5 ± 13.1	45.4 ± 10.7	0.51	41.2 ± 11.0	39.2 ± 11.7	0.14	0.34	0.001
Colesterol-LDL, mg/dl	119 ± 36.1	126 ± 31.4	0.22	122 ± 32.6	131 ± 35.0	0.09	0.75	0.10
Insulina, µIU/dl	7.13 ± 2.98	7.96 ± 3.31	0.31	24.3 ± 14.7	21.9 ± 12.5	0.18	0.25	0.001
IR-HOMA	1.57 ± 0.89	1.76 ± 0.72	0.15	6.00 ± 3.93	6.09 ± 4.20	0.73	0.86	0.001

Los resultados son presentados en mediana ± error estándar. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. IMC, índice de masa corporal.

*Análisis estadístico U-Mann Whitney. **Análisis estadístico análisis univariado. ***Análisis estadístico análisis univariado ajustado a sexo, edad e IMC.

De acuerdo al consumo de alimentos, al ajustar por edad, sexo e IMC se observaron diferencias en todos los parámetros a excepción de porcentaje de proteína, grasa animal, grasa total y grasas mono y poliinsaturadas **Cuadro 18**.

Cuadro 18. SNP BCAT2 rs11548193 Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (SNUT)

Variable	HOMA-IR < 2.5			HOMA-IR ≥ 2.5			Valor <i>P</i> **	Valor <i>P</i> ***	Valor <i>P</i> ***
	GG (n=171)	GC + CC (n=29)	Valor <i>P</i> *	GG (n=303)	GC + CC (n=66)	Valor <i>P</i> *			
Energía, kcal	2545 (2128 – 2962)	2295 (1928 – 2661)	0.57	2315 (2160 – 2469)	2720 (1776 – 3663)	0.56	0.23	0.001	
Proteína, %	14.3 (13.8 – 14.8)	13.5 (12.4 – 14.5)	0.41	13.6 (13.3 – 13.9)	14.0 (13.3 – 14.6)	0.16	0.08	0.24	
Proteína, g/kg	1.03 (0.86 – 1.21)	0.88 (0.73 – 1.04)	0.68	0.86 (0.79 – 0.93)	0.98 (0.67 – 1.29)	0.75	0.19	0.017	
Proteína animal, %	7.92 (7.40 – 8.44)	7.55 (6.23 – 8.86)	0.53	7.81 (7.42 – 8.19)	7.84 (7.17 – 8.51)	0.40	0.52	0.012	
Proteína vegetal, %	6.39 (6.03 – 6.75)	5.95 (5.09 – 6.81)	0.65	5.83 (5.57 – 6.10)	6.17 (5.65 – 6.69)	0.62	0.18	0.002	
Hidratos de carbono, g	305 (258 – 352)	298 (242 – 355)	0.30	288 (267 – 309)	320 (228 – 413)	0.39	0.54	0.006	
Hidratos de carbono, %	48.3 (47.1 – 49.6)	50.7 (47.3 – 54.1)	0.13	49.9 (48.8 – 51.0)	48.9 (46.8 – 51.0)	0.50	0.10	0.001	
Grasa animal, %	18.2 (17.2 – 19.1)	15.8 (13.2 – 18.3)	0.037	18.2 (17.4 – 19.1)	18.6 (17.1 – 20.0)	0.33	0.07	0.18	
Grasa vegetal, %	17.8 (16.7 – 18.9)	18.7 (15.6 – 21.8)	0.48	16.8 (16.0 – 17.6)	16.9 (15.3 – 18.5)	0.79	0.51	0.07	
Grasa total, %	36.0 (34.9 – 37.1)	34.5 (31.2 – 37.9)	0.30	35.1 (34.2 – 36.0)	35.5 (33.4 – 37.6)	0.88	0.29	0.69	
Grasa saturada, %	10.4 (10.1 – 10.8)	10.3 (9.28 – 11.3)	0.68	10.5 (10.2 – 10.8)	10.4 (9.88 – 10.9)	0.97	0.85	0.005	
Grasa monoinsaturada,%	15.3 (14.7 – 15.8)	15.0 (13.5 – 16.5)	0.62	14.7 (14.3 – 15.1)	14.7 (13.9 – 15.6)	0.82	0.75	0.20	
Grasa poliinsaturada,%	7.29 (6.82 – 7.77)	6.87 (5.91 – 7.83)	0.42	7.25 (6.90 – 7.61)	7.55 (6.77 – 8.34)	0.47	0.34	0.22	

Los resultados son presentados en mediana ± error estándar. *Análisis estadístico U-Mann Whitney. **Análisis estadístico análisis univariado. ***Análisis estadístico análisis univariado ajustado a sexo, edad e IMC.

Al determinar el OR para la concentración de aminoácidos según la presencia o ausencia del SNP *BCAT*, se observó que la leucina y alanina aumentan de manera considerable el riesgo de presentar RI (2.5 y de 2.2 a 5 veces, respectivamente) sin importar la presencia o ausencia del SNP. Mientras que la prolina, histidina y aspartato actúan como protectores en ambos casos, siendo la prolina únicamente protector en presencia del polimorfismo (**Figura 18**). Por otro lado, la leucina en ausencia del SNP aumenta 9 veces el riesgo de presentar glucemia elevada, al igual que la arginina la cual aumenta 4.5 veces este riesgo. La glicina y la serina aumentan el riesgo de presentar glucemia elevada en presencia del polimorfismo (**Figura 19**).

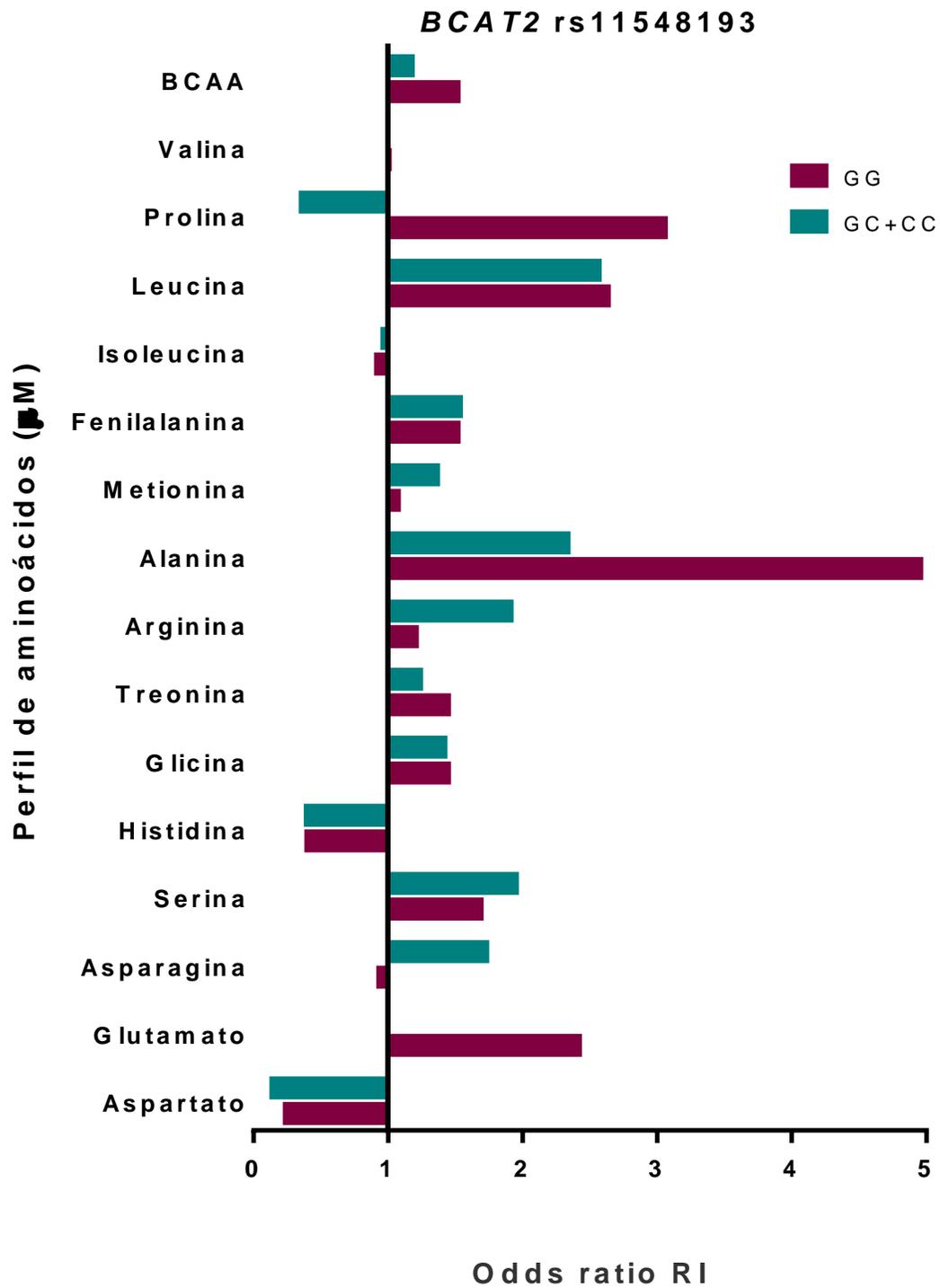


Figura 18. Razón de momios para el perfil de aminoácidos y el riesgo de presentar resistencia a la insulina. Homocigoto común: GG. Heterocigoto: GC. Homocigoto no común: CC.

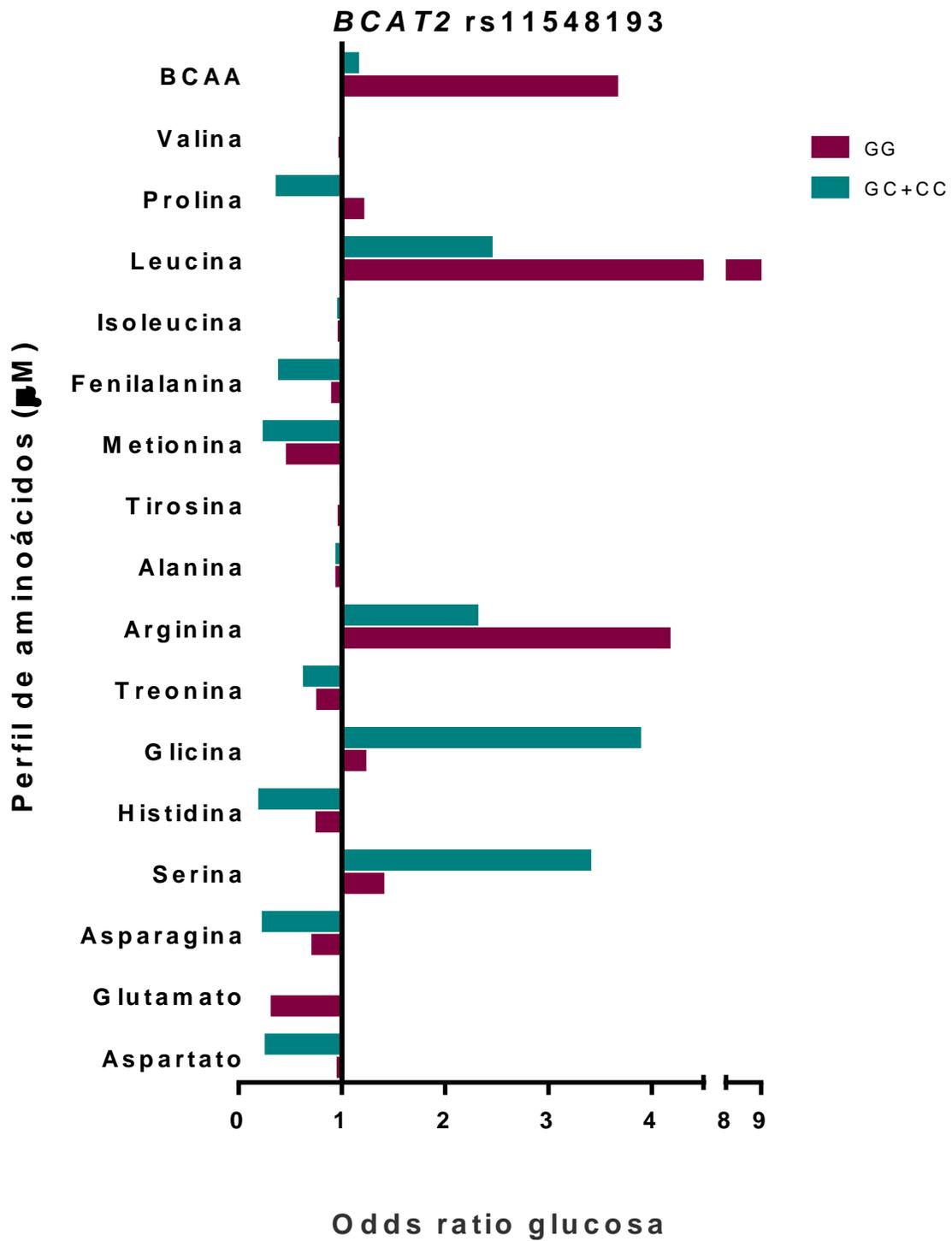


Figura 19. Razón de momios para el perfil de aminoácidos y el riesgo de presentar una glucemia elevada. Homocigoto común: GG. Heterocigoto: GC. Homocigoto no común: CC.

Por otro lado, al evaluar la correlación entre el perfil de aminoácidos con la presencia de ambos polimorfismos, se encontró que la presencia del polimorfismo *BCAT* tiene efectos positivos sólo en ausencia de RI pues hay una disminución de isoleucina, leucina, fenilalanina y de la sumatoria de los AACR. No observándose esto en presencia de RI. Además, se ve una ligera disminución en los aminoácidos serina y glutamina en presencia del polimorfismo en presencia de RI (**Figura 20**).

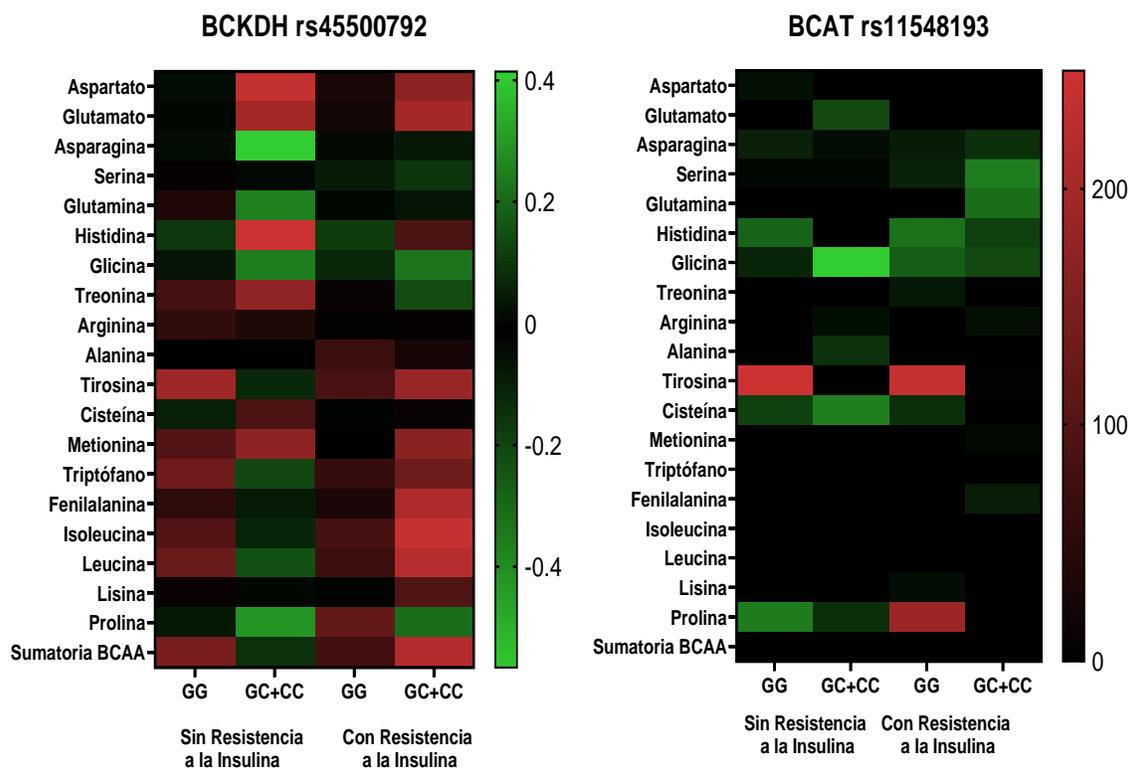


Figura 20. Heatmap de correlación entre el perfil de aminoácidos de los participantes, la presencia de los polimorfismos *BCKDH* rs45500792 y *BCAT2* rs11548193 y el índice HOMA-IR. Análisis estadístico realizado correlación de Pearson. *Se consideró una *p* significativa cuando el valor fue >0.05. BCAA, aminoácidos de cadena ramificada.

9. Discusión

Los resultados del presente estudio muestran la alta prevalencia de resistencia a la insulina en nuestra población con obesidad, la prevalencia encontrada fue del 65%, lo cual indica que más de la mitad de la población que padece obesidad puede presentar RI y no tener conocimiento de esta condición. Del 65% de la población predominaron las mujeres con un 70.5% y el tipo de obesidad promedio fue grado II.

Los participantes que presentaron RI tuvieron mayor peso, mayor índice de masa corporal, mayor cantidad de masa grasa y una mayor circunferencia de cintura. En un estudio realizado por Kim y colaboradores demostraron que el tener menor cantidad de masa magra, mayor cantidad de masa grasa, bajas concentraciones de colesterol HDL y obesidad abdominal se relaciona con la presencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina (56). Sugiriendo que el presentar RI durante la obesidad exagera el aumento de peso provocado probablemente por una compensación a la disminución de captura de glucosa en tejidos como el músculo y el tejido adiposo (57).

En este estudio se encontró una correlación positiva entre los sujetos con obesidad con RI y la concentración circulante de isoleucina, leucina y de la sumatoria de AACR, concordando con lo previamente publicado en la literatura en pacientes con obesidad (10,44,58). Varios estudios muestran resultados similares a los nuestros, y proponen que el aumento en las concentraciones de los AACR activan la vía de señalización de la proteína diana mTOR (mammalian Target of Rapamycin, por sus siglas en inglés), conllevando a una fosforilación en múltiples serinas de IRS1, lo que contribuye al desarrollo de RI (40). Aunado a la activación de la vía de mTOR, se sugiere que otro factor involucrado es un catabolismo deficiente de los AACR, provocado por una disfunción de las enzimas que llevan a cabo este proceso (59).

Interesantemente, se observó que las concentraciones de prolina se presentan de forma diferente en presencia o no de RI, siendo una correlación positiva en presencia de esta condición. Durante la obesidad se han reportado concentraciones elevadas de prolina (60,61), sin embargo, de forma contraria se ha reportado que la

prolina está asociada a un menor riesgo de presentar obesidad (62). En un estudio realizado in vitro en donde a islotes de ratones se expusieron de manera crónica con prolina, observaron una disfunción en las células beta pancreáticas con un aumento significativo de secreción de insulina basal y una disminución en la secreción de insulina estimulada por glucosa, sugiriendo que esto probablemente se deba a una regulación a la baja de genes relacionados al metabolismo de la insulina (63).

La tirosina se correlacionó positivamente en ausencia y presencia de RI lo que podría indicar que su relación se debe a la presencia de obesidad. Esto ha sido demostrado previamente en un estudio donde se correlacionó positivamente a la tirosina con la circunferencia de cintura, el índice de masa corporal y la masa grasa (64).

Por otro lado, al determinar la concentración de todos los aminoácidos, observamos que las concentraciones obtenidas fueron mayores en comparación de las concentraciones encontradas en otro estudio realizado en nuestro laboratorio en una población de adultos jóvenes sanos del estado de San Luis Potosí (46). Sin embargo, las concentraciones de AA que encontramos fueron casi similares a las publicadas por Newgard y colaboradores, las cuales fueron obtenidas a partir de una población de adultos con obesidad (40).

En este estudio evaluamos si el fenotipo y el genotipo tienen la capacidad de tener un efecto sobre la concentración de aminoácidos y la RI. En cuanto al fenotipo no observamos diferencias de acuerdo al sexo, mientras que en cuanto al patrón dietario observamos que el consumo de proteína en porcentaje principalmente con predominio animal se correlaciona con las concentraciones de glutamina. En un estudio realizado en una cohorte de mujeres demostraron que la glutamina es capaz de proveer hasta el 33% del total de proteínas en la dieta y que este aminoácido proviene principalmente de alimentos cárnicos (65). El hecho de que este efecto no se haya observado en los pacientes con RI difiere de resultados donde se ha demostrado que la glutamina modula la acción de la insulina y reduce el transporte de la glucosa (66).

Además, al analizar las concentraciones de prolina con el consumo de proteína dietaria, se observó una correlación negativa entre este aminoácido y el consumo de proteína total en porcentaje en presencia de RI. Lo cual es interesante ya que sin la presencia de la proteína dietaria, observamos una correlación positiva entre las concentraciones de prolina y la RI. La prolina es un AA no esencial y constituye el 30% de las proteínas en el organismo, por lo que es el aminoácido que más se requiere para síntesis proteica. Las concentraciones circulantes en plasma de prolina también pueden derivarse de la dieta y la degradación proteica intracelular, sin embargo, sólo el 60% de la prolina dietaria entra a la circulación portal (67). A pesar de ser un AA no esencial, en productos lácteos la prolina se encuentra en 24.8%, mientras que los AACR se encuentran presentes en un 19 a 21% (68). Lo cual podría estar relacionado con la correlación entre este AA y el consumo de proteína dietaria en pacientes con RI.

En cuanto al genotipo estudiamos dos SNPs de enzimas que están relacionadas al catabolismo de los AACR, *BCKDH* y *BCAT2*. Los resultados mostraron una concentración elevada de leucina (mayor a 69.4 μ M, concentración reportada en sujetos sanos (46)) en presencia del SNP de *BCKDH*, aumentando 6 veces el riesgo de presentar RI. Por otro lado, demostramos que este riesgo en presencia del polimorfismo únicamente se asocia a la insulina y no a las concentraciones de glucosa, ya que no observó un riesgo para el aumento de la glucemia. Esto probablemente se deba a que la leucina es el AACR que tiene mayor afinidad para regular al complejo proteico mTOR (69,70). Además, tanto la leucina como su metabolito el alfa-cetoisocaproato (α -KIC, por sus siglas en inglés) son secretagogos de insulina (71) lo que podría estar aumentando las concentraciones de esta hormona. Además, la leucina constituye un factor protector para la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en presencia del polimorfismo. Se sabe que la leucina atenúa la saciedad en el organismo y modula el metabolismo de la glucosa a través de mecanismos centrales y periféricos(71).

Independientemente del catabolismo de los AACR, se observó que las concentraciones de serina y la prolina elevadas aumentan el riesgo 4 veces de

presentar RI. Existe evidencia donde se correlaciona positivamente a la prolina con la RI (61). Además, estudios en líneas celulares han demostrado que altas dosis de prolina incrementan la secreción de insulina basal, regulan a la baja la expresión de genes relacionados con el metabolismo de la insulina, lo que sugiere que la prolina de alguna manera modifica la transcripción de genes del metabolismo de la insulina (63). Por otro lado, se ha reportado una asociación entre concentraciones elevadas de serina y la obesidad visceral (72).

Por otro lado, observamos que con el SNP *BCAT2*, los pacientes que no presentaban el polimorfismo tuvieron mayor riesgo de presentar RI asociadas con concentraciones elevadas de alanina (5 veces) y prolina (3 veces). Además, al analizar a estos mismos pacientes sin el SNP se observó que concentraciones elevadas de leucina se aumenta el riesgo de presentar concentraciones de glucosa elevadas 9 veces en comparación con aquellos pacientes que presentaban el SNP, en donde el riesgo sólo aumentó 2 veces. Es interesante observar que la leucina con o sin el SNP no tiene un efecto muy marcado en el riesgo de presentar RI, sin embargo, si tiene un efecto sobre la glucemia de estos pacientes, indicando que el efecto del SNP está asociado al metabolismo de la glucosa. Consideramos que el SNP de *BCAT2* probablemente esté aumentando la actividad de la enzima, lo que conllevaría a un eficiente catabolismo de los AACR y por ende un metabolismo de la glucosa efectivo. Existe evidencia en modelos animales que indica que una acumulación de los AACR es capaz de disminuir el metabolismo de la glucosa (73).

Por otra parte observamos que tanto el consumo calórico como la distribución de macronutrientes en nuestra población sobrepasan las recomendaciones de la Asociación Americana de Dietética para el manejo del sobrepeso y obesidad (21). Es de esperarse un consumo calórico elevado, un aumento en los hidratos de carbono y en el consumo de las grasa saturadas, además de un consumo bajo de proteína. Por lo que basándonos en estos resultados nosotros como nutriólogos estamos obligados ha aumentar la difusión y crear conciencia de promover estrategias nutricionales individualizadas y adecuadas para el manejo de pacientes con obesidad.

Interesantemente, al realizar el análisis univariado de los datos antropométricos, bioquímicos y el consumo de nutrimentos tanto para *BCKDH* como para *BCAT* no se observaron diferencias significativas. Sin embargo, al realizar este análisis ajustado por edad, sexo e IMC encontramos interacción entre el SNP de *BCKDH* y el consumo de proteína vegetal, hidratos de carbono y grasa saturada. Del mismo modo se observó una interacción en el SNP y las concentraciones de triacilglicéridos y del colesterol HDL. Se sabe que un exceso en el consumo de los hidratos de carbono conlleva a un aumento en las concentraciones de triacilglicéridos (74). Además, el consumo de grasas saturadas aumentan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular al aumentar las concentraciones del colesterol LDL y disminuir las concentraciones de colesterol HDL (75). En el mismo análisis realizado con el SNP de *BCAT2* encontramos interacción con la proteína, proteína animal, proteína vegetal, hidratos de carbono, grasa vegetal y grasa saturada y también se observó una interacción con los triacilglicéridos y el colesterol HDL. El haber obtenido diferencias tras el análisis ajustado por edad, sexo e IMC sugiere que nuestros datos están condicionados por alguna de esas tres variables. Por lo que nosotros creemos que el la variable sexo es la que está jugando un papel fundamental en el análisis ajustado. Esto debido a que tanto el peso como el IMC son más homogéneos entre los participantes a pesar de tener los tres grados de obesidad presentes. Sin embargo, una mayor proporción de mujeres se observó entre nuestros participantes, por lo que probablemente esto esté afectando a nuestros resultados.

10. Conclusión

Este estudio se llevó a cabo en una población mexicana y en sujetos con obesidad, donde las mujeres tuvieron mayor proporción de participación. La mitad de nuestra población presentó RI, la cuál se correlacionó con los AACR, principalmente la leucina aumentando 7 veces el riesgo de presentar RI en sujetos con el polimorfismo de *BCKDH* y 9 veces el riesgo de aumentar las concentraciones de glucosa en pacientes con el SNP de *BCAT2*.

Se observó que las concentraciones de tirosina correlacionan positivamente en pacientes con obesidad sin importar la presencia de RI. Por otro lado se observó que la prolina correlaciona positivamente en presencia de RI, sin embargo, al correlacionar con el consumo de proteína dietaria este efecto queda contrario. La glutamina fue otro de los aminoácidos que correlacionó positiva con el consumo de proteína, principalmente la de origen animal.

Interesantemente los AA prolina y serina en presencia del polimorfismo de *BCKDH* aumentan el riesgo de presentar RI casi 5 veces. Mientras que la prolina en presencia del polimorfismo *BCAT2* actúa como protector.

Observamos que el consumo calórico y la distribución de los macronutrientes en nuestra población exceden a lo recomendado por diversas asociaciones americanas. Sin embargo, el patrón dietario no cambió en presencia de los polimorfismos de las enzimas que catabolizan a los AACR.

Este estudio es el primero en evaluar la asociación entre la concentración de aminoácidos, dos polimorfismos de las enzimas que catabolizan a los AACR y el patrón dietario.

11. Limitaciones

Una de las limitaciones que tuvimos dentro de nuestro estudio fue que nuestra población no es representativa de la república mexicana, solo del centro del país. Otra limitación es que el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos utilizado puesto que no está enfocado en la composición de aminoácidos, lo cual hubiera enriquecido nuestro estudio.

12. Perspectivas

Es importante llevar a cabo un estudio donde se pueda probar qué tipo y cantidad de proteína dietaria es adecuada para una población cuyas características principales son obesidad y RI. Además, sería importante evaluar si estas variantes en la dieta modifican las concentraciones del perfil de aminoácidos de estos pacientes, así como la expresión de las enzimas que catabolizan a los AACR, para conocer si existe algún efecto sobre la RI.

13. Bibliografía

1. Cabello CM, Bair WB, Lamore SD, Ley S, Alexandra S, Azimian S, et al. NIH Public Access. 2010;46(2):220–31.
2. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. [Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update]. *Gac Med Mex [Internet]*. 2017;153(2):214–28.
3. Parker VER, Savage DB, O’Rahilly S, Semple RK. Mechanistic insights into insulin resistance in the genetic era. *Diabet Med*. 2011;28(12):1476–86.
4. Klein S. Outcome Success in Obesity. *Obes Res*. 2008;9(S11):354S-358S.
5. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr [Internet]*. 2012;96(6):1281–98. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/96/6/1281/4571449>
6. Leidy HJ, Clifton PM, Astrup A, Wycherley TP, Westerterp-plantenga MS, Luscombe-marsh ND, et al. The role of protein in weight loss and maintenance. Leidy, H. J., Clifton, P. M., Astrup, A., Wycherley, T. P., Westerterp-plantenga, M. S., Luscombe-marsh, N. D., ... Mattes, R. D. (2015). The role of protein in weight loss and maintenance 1 – 5, 101, 1320–1329. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(C):1320–9.
7. Samson M. Relationships between physical performance measures, age, height and body weight in healthy adults. *Age Ageing*. 2002;29(3):235–42.
8. Phillips SK, Rook KM, Siddle NC, Bruce SA, Woledge RC. Muscle weakness in women occurs at an earlier age than in men, but strength is preserved by hormone replacement therapy. *Clin Sci (Lond) [Internet]*. 1993;84(1):95–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8382141>
9. Brehm BJ, D’Alessio DA. Benefits of high-protein weight loss diets: Enough evidence for practice? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*.

2008;15(5):416–21.

10. Zhao X, Han Q, Liu Y, Sun C, Gang X, Wang G. The Relationship between Branched-Chain Amino Acid Related Metabolomic Signature and Insulin Resistance: A Systematic Review. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1–12.
11. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(8).
12. Plancarte JAOR y AA. BASES MOLECULARES DE LAS ACCIONES DE LA INSULINA. *Fac Med UNAM*. 2008;27(1):9–18.
13. Saltiel AR, Kahn CR. Glucose and Lipid Metabolism. *Glucose Homeost Insul Resist*. 2011;414(December):1–21.
14. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell [Internet]*. 2012;148(5):852–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.017>
15. Ewa Świdarska, Justyna Strycharz, Adam Wróblewski, Janusz Szemraj JD and AŚ. Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. *IntechOpen [Internet]*. 2018; Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/role-of-pi3k-akt-pathway-in-insulin-mediated-glucose-uptake>
16. Gutch M, Kumar S, Razi S, Gupta K, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab [Internet]*. 2015;19(1):160. Available from: <http://www.ijem.in/text.asp?2015/19/1/160/146874>
17. Almeda-Valdés P, Bello-Chavolla OY, Caballeros-Barragán CR, Gómez-Velasco D V., Viveros-Ruiz T, Vargas-Vázquez A, et al. Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gac Med Mex*. 2018;154:S50–5.
18. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, et al. *Diabetologia*. 1985;412–9.

19. Tinahones FJ. Diabetología Seminarios de diabetes Homeostatic Model Assessment (HOMA). Aplicaciones prácticas. *Diabetes*. 2008;24(4):291–5.
20. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gómez Pérez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* [Internet]. 2001;42(8):1298–307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483632>
21. Seagle HM, Strain GW, Makris A, Reeves RS. Position of the American Dietetic Association: weight management. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(2):330–46.
22. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. Reprint: 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2014;54(1):e3.
23. Organización Mundial de la Salud. Alimentación sana [Internet]. 2018. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
24. Rietman A, Schwarz J, Tomé D, Kok FJ, Mensink M. High dietary protein intake, reducing or eliciting insulin resistance? *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(9):973–9.
25. Tovar AR, Torres N. The role of dietary protein on lipotoxicity. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2010;1801(3):367–71.
26. López AM, Noriega LG, Diaz M, Torres N, Tovar AR. Plasma branched-chain and aromatic amino acid concentration after ingestion of an urban or rural diet in rural Mexican women. *BMC Obes*. 2015;2(1):4–9.
27. Tucker LA, LeCheminant JD, Bailey BW. Meat Intake and Insulin Resistance in Women without Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:1–10.
28. Schooneman MG, Vaz FM, Houten SM, Soeters MR. Acylcarnitines. *Diabetes*. 2012;62(1):1–8.

29. Hattersley JG, Pfeiffer AFH, Roden M, Petzke KJ, Hoffmann D, Rudovich NN, et al. Modulation of amino acid metabolic signatures by supplemented isoenergetic diets differing in protein and cereal fiber content. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):E2599–609.
30. Lackey DE, Lynch CJ, Olson KC, Mostaedi R, Ali M, Smith WH, et al. Regulation of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity. *Am J Physiol Metab.* 2013;304(11):E1175–87.
31. Adams SH. BCAA in metabolic signalling and IR. 2015;10(12):723–36.
32. MedlinePlus. Amino acids. MedlinePlus [Internet]. 2019;21–9. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/002222.htm>
33. Wu G. Amino acids: Metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids.* 2009;37(1):1–17.
34. Blue P, Blue P, li WW. Introduction 1.1. 2009;1–12.
35. Cole JT. Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition. *Branched Chain Amin Acids Clin Nutr.* 2014;1:13–25.
36. Zhang S, Zeng X, Ren M, Mao X, Qiao S. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: A review. *J Anim Sci Biotechnol.* 2017;8(1):4–15.
37. Agriculture USD of. USDA Food Composition Databases [Internet]. 2018. Available from: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>
38. Hutson SM, Sweatt AJ, Lanoue KF. 4th Amino Acid Assessment Workshop Branched-Chain Amino Acid Metabolism : Implications for Establishing Safe Intakes. *J Nutr.* 2005;1557–64.
39. Harper AE, Miller RH, Block KP. Branched-Chain Amino Acid Metabolism. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 1984;4(1):409–54. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.nu.04.070184.002205>

40. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, et al. A Branched-Chain Amino Acid-Related Metabolic Signature that Differentiates Obese and Lean Humans and Contributes to Insulin Resistance. *Cell Metab* [Internet]. 2009;9(4):311–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002>
41. Asghari G, Farhadnejad H, Teymoori F, Mirmiran P, Tohidi M, Azizi F. High dietary intake of branched-chain amino acids is associated with an increased risk of insulin resistance in adults. *J Diabetes*. 2018;10(5):357–64.
42. Okekunle AP, Zhang M, Wang Z, Onwuka JU, Wu X, Feng R, et al. Dietary branched-chain amino acids intake exhibited a different relationship with type 2 diabetes and obesity risk: a meta-analysis. *Acta Diabetol* [Internet]. 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1243-7>
43. Definición raza [Internet]. [cited 2019 May 18]. Available from: <https://dle.rae.es/?id=VFM92Rm%7CVFNMms4>
44. Serralde-Zúñiga AE, Guevara-Cruz M, Tovar AR, Herrera-Hernández MF, Noriega LG, Granados O, et al. Omental adipose tissue gene expression, gene variants, branched-chain amino acids, and their relationship with metabolic syndrome and insulin resistance in humans. *Genes Nutr*. 2014;9(6):1–10.
45. Würtz P, Mäkinen VP, Soininen P, Kangas AJ, Tukiainen T, Kettunen J, et al. Metabolic signatures of insulin resistance in 7,098 young adults. *Diabetes*. 2012;61(6):1372–80.
46. Guevara-Cruz M, Vargas-Morales JM, Méndez-García AL, López-Barradas AM, Granados-Portillo O, Ordaz-Nava G, et al. Amino acid profiles of young adults differ by sex, body mass index and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018;28(4):393–401. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.01.001>
47. Shah SH, Crosslin DR, Haynes CS, Nelson S, Turer CB, Stevens RD, et al. Branched-chain amino acid levels are associated with improvement in insulin

- resistance with weight loss. *Diabetologia*. 2012;55(2):321–30.
48. Torrades S. Diversidad del genoma humano: polimorfismos. *Offarm*. 2002;21(5):122–6.
 49. Vargas-alarc G, Tovilla-z C, Fragoso M. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas : Single nucleotide polymorphisms (SNPs): functional implications of regulatory-SNP (rSNP) . *Gac médica México VO* - 149 [Internet]. 2013;(2):220. Available from:
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsdnp&AN=edsdn p.4233417ART&lang=es>
 50. Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales M. Implicaciones funcionales de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes codificantes de proteínas y no codificantes en enfermedades multifactoriales. *Gac Med Mex*. 2017;153(2):238–50.
 51. Marco Antonio Checa Caratachea. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *REV INST NAL ENF RESP MEX*. 2007;20(3):213–21.
 52. rs45500792 RefSNP Report - dbSNP - NCBI [Internet]. [cited 2019 Apr 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs45500792>
 53. rs11548193 RefSNP Report - dbSNP - NCBI [Internet]. [cited 2019 Apr 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11548193>
 54. Martorell TGLAFRR. Anthropometric standardization reference manual. 1988.
 55. Mayo O. A Century of Hardy – Weinberg Equilibrium. 2019;11(3):249–56.
 56. Kim K, Park SM. Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults : a cross-sectional study. 2018;(September 2017):1–8.

57. Virtanen KA, Iozzo P, Ha K, Huupponen R, Parkkola R, Janatuinen T, et al. Increased Fat Mass Compensates for Insulin Resistance in Abdominal Obesity and Type 2 Diabetes. 2005;54(September).
58. Yoon MS. The emerging role of branched-chain amino acids in insulin resistance and metabolism. *Nutrients*. 2016;8(7).
59. Yoon MS, Choi CS. The role of amino acid-induced mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in insulin resistance. *Exp Mol Med*. 2016;48(1).
60. Zhou Y, Qiu L, Xiao Q, Wang Y, Meng X, Xu R, et al. Obesity and diabetes related plasma amino acid alterations. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1447–52.
61. Tai ES, Tan MLS, Stevens RD, Low YL, Muehlbauer MJ, Goh DLM, et al. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. *Diabetologia*. 2010;53(4):757–67.
62. Paul A, Xiaoyan O, Rennan W, Ying F, Changhao L. Higher intakes of energy - adjusted dietary amino acids are inversely associated with obesity risk. 2018;
63. Liu Z, Jeppesen PB, Gregersen S, Larsen LB, Hermansen K. Chronic exposure to proline causes aminoacidotoxicity and impaired beta-cell function: Studies in vitro. *Rev Diabet Stud*. 2016;13(1):66–78.
64. Mohorko N, Petelin A, Jurdana M, Biolo G, D ZJ. Elevated Serum Levels of Cysteine and Tyrosine : Early Biomarkers in Asymptomatic Adults at Increased Risk of Developing Metabolic Syndrome. 2015;2015.
65. Lenders CM, Liu S, Wilmore DW, Sampson L, Dougherty LW, Spiegelman D WW. Evaluation of a novel food composition database that includes glutamine and other amino acids derived from gene sequencing data. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(12):1433–9.
66. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Corless M, et al.

- Molecular Mechanisms of Glutamine Action. 2005;401(November 2004):392–401.
67. Burghardt RC, Johnson GA. Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition. *Amino Acids*. 2011;40(4):1053–63.
 68. Hanna G, Rejman K, Laskowski W. Milk and Dairy Products and Their Nutritional Contribution to the Average Polish Diet. 2019;
 69. Coenzyme A, Son SM, Park SJ, Lee H, Siddiqi F, Lee JE, et al. Short Article Short Article Leucine Signals to mTORC1 via Its Metabolite Acetyl-Coenzyme A. *Cell Metab* [Internet]. 2019;29(1):192-201.e7.
 70. Kolanu BR, Boddula V, Vadakedath S, Kandi V. Amino Acid (Leucine) Chromatography: A Study of Branched-Chain Aminoaciduria in Type 2 Diabetes. *Cureus*. 2017;9(3).
 71. Duan Y, Li F, Li Y, Tang Y, Kong X, Feng Z, et al. The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Amino Acids*. 2016;48(1):41–51.
 72. Takashina C, Tsujino I, Watanabe T, Sakaue S, Ikeda D, Yamada A, et al. Associations among the plasma amino acid profile, obesity, and glucose metabolism in Japanese adults with normal glucose tolerance. *Nutr Metab*. 2016;13(1):1–10.
 73. Li T1, Zhang Z2, Kolwicz SC Jr2, Abell L2, Roe ND2, Kim M2, Zhou B2, Cao Y2, Ritterhoff J2, Gu H2, Raftery D2, Sun H3 TR. Defective Branched-Chain Amino Acid (BCAA) Catabolism Disrupts Glucose Metabolism and Sensitizes the Heart to Ischemia-reperfusion Injury. 2017;25(2):374–85.
 74. Parks EJ. Effect of Dietary Carbohydrate on Triglyceride Metabolism in Humans. *J Nutr*. 2018;131(10):2772S-2774S.
 75. Siri-tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Saturated fat , carbohydrate , and cardiovascular disease 1 – 4. 2010;(5):502–9.

14. Anexos

Anexo I



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

EFEECTO DE LA PROTEÍNA DIETARIA Y LA RESTRICCIÓN DE ENERGÍA EN LA MEJORA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN SUJETOS CON OBESIDAD. (18 SEPTIEMBRE DE 2017, VERSIÓN 1)

Investigador principal: Dra. Martha Guevara Cruz
Dirección del Investigador: Av. Vasco de Quiroga No. 15 Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan CP. 14080, Ciudad de México.
Teléfono de contacto del Investigador: 54870900 ext 2801 y 2802
Investigadores participantes: Dra. Martha Guevara Cruz, LN. María del Rocío Guizar Heredia, MC Edgar Pichardo Ontiveros Dra. Lilia Guadalupe Noriega López, Dr. Armando Tovar Palacio, QFB. Guillermo Ordaz Nava, Dra. Nimbe Torres y Torres, MC Adriana Flores López, PLN Lilliana Arteaga.
Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: Versión uno. Septiembre del 2017.

INTRODUCCIÓN:

Este documento es una invitación a participar en un estudio de investigación del Instituto. Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento; pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Procedimiento para dar su consentimiento. Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar o no como sujeto de investigación en este proyecto. El investigador le debe explicar ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y usted tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quién usted decida consultarlo, antes de decidir si acepta participar. Cualquiera que sea su decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto (en caso de ser paciente).

Con el fin de tomar una decisión verdaderamente informada sobre si acepta participar o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los posibles riesgos y beneficios a su salud al momento de participar. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación, la cual podrá comentar con quien usted quiera, por ejemplo un familiar, su médico tratante, el investigador principal de este estudio o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final, una vez leída y entendida esta información, se le invitará a que forme parte del proyecto y si usted acepta, sin ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki, y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

_____	_____
Nombre del / de la Participante	Firma del / de la Participante
_____	_____
Fecha	Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir
_____	_____
Nombre del representante legal (si aplica)	Firma del representante legal
_____	_____
Fecha	
_____	_____
Nombre del Investigador	Firma del Investigador que explicó el documento
_____	_____
Fecha	
_____	_____
Nombre del Testigo 1	Firma del Testigo 1
_____	_____
Fecha	Relación con el participante
Dirección: _____	
_____	_____
Nombre del Testigo 2	Firma del Testigo 2
_____	_____
Fecha	Relación con el participante
Dirección: _____	
Lugar y Fecha: _____	

(El presente documento es original y consta de 11 páginas)

Anexo II



"EFECTO DE LA PROTEÍNA DIETARIA Y LA RESTRICCIÓN DE ENERGÍA EN LA MEJORA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN SUJETOS CON OBESIDAD."

Historia clínica

Fecha: _____

Nombre: _____ Edad: _____

Lugar de nacimiento: _____ Teléfono de casa: _____ Celular: _____

Ancestría:

Padres mexicanos

Sí No

Abuelos mexicanos

Sí No

Antecedentes personales patológicos:

Enfermedad	SI	NO
Diabetes		
HTA		
ECV		
Cáncer		
VIH		
Tiroides		
Renal		
Pancreática		
Vesícula biliar		
Hepática		
Otra:		

Medicamentos:

	SI	NO
Glucosa		
Triglicéridos		
Colesterol		
Presión arterial		
Peso corporal		
Otra:		

Tratamientos:

	SI	NO
Esteroides		
Quimioterapia		
Inmunosupresores		
Radioterapia		
Otra:		

Consumo de tabaco:

Sí No No. de cigarros al día/semana: _____ Ha fumado en los últimos 6 meses: Sí No

Consumo de alcohol:

Sí No

Evento cardiovascular en los últimos 6 meses:

Sí No

Perdido más de 3 kg en los últimos 3 meses:

Sí No

Embarazo actual/embarazada/lactancia en los últimos 6 meses:

Sí No

Anticonceptivos orales:

Sí No

Alergias a algún alimento:

Sí No

Cuál: _____

Síntomas gastrointestinales:

	SI	NO
Acidez		
Sx. Intestino irritable		
Diarrea crónica		
Estreñimiento crónico		
Otra:		

Uso de suplementos:

	SI	NO
Proteína		
Vitaminas		
Minerales		
Plantas medicinales		
Otra:		

Hábitos de alimentación

	SI	NO
Entre semana come en casa		
En fin de semana come en casa		
Prepara sus propios alimentos		
Le gusta cocinar		
Hace su propia despensa		
Ha estado en dietas		
Ha sabido llevar sus dietas		

Familia

	SI	NO
Vive solo/a		
Vive con integrantes de su familia		
Vive con su cónyuge		
Vive con sus hijos		
Total integrantes en casa:		

Anexo III



Instituto Nacional de Salud Pública
 Centro de Salud en Investigación Poblacional
Cuestionario de Frecuencia de Consumo

Nombre del Paciente _____
 Apellido Paterno Apellido Materno Nombre(s)

Nombre del Entrevistador _____

Nombre del Revisor _____

No. de identificación del Paciente _____

Fecha

Día	Mes	Año

Edad del Paciente (en años cumplidos) _____

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted productos lácteos?
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad.
 Encuestador: Por favor llene el círculo (no lo tache) y en la columna de la derecha el número correspondiente a la frecuencia de consumo reportada.

		FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO		MENOS DE UNA VEZ AL MES		VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA					
PRODUCTOS LÁCTEOS		NUNCA (0)	1-3 (1)	1 (2)	2-4 (3)	5-6 (4)	1 (5)	2-3 (6)	4-5 (7)	6 (8)		
1	UN VASO DE LECHE ENTERA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	□ □	
2	UNA REBANADA DE QUESO FRÍESCO O % TAZA COTTAGE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	□ □	
3	UNA REBANADA DE QUESO OAXACA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	□ □	
4	UNA REBANADA DE QUESO MANCHEGO O CHIHUAHUA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	□ □	
5	UNA CUCHARADA DE QUESO CREMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	□ □	
6	UNA TAZA DE YOGURTH O BULGAROS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	□ □	
7	UN SARQUILLO CON HELADO DE LECHE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	□ □	

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted frutas?
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad, incluya las frutas que estuvieron disponibles sólo en temporada.

¿Cuántas cucharaditas de azúcar le agrega usted a sus alimentos, a lo largo del día? Tome en cuenta lo que le pone al café, licuado, etc.
 _____ cucharaditas.

¿Le agrega usted sal a sus alimentos antes de probarlos?

Si _____ No _____

¿Se come usted el pellejo del pollo?

Si _____ No _____

¿Se come usted el gordito de la carne?

Si _____ No _____

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted vitaminas?

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12

¿Cuál o cuáles? _____

¿Cuántos meses del año pasado consumió usted suplemento de calcio?

0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12

¿Cuál o cuáles? _____

¿Considera usted que su alimentación ha cambiado durante el último año?

Si _____ No _____ (Si, si ha cambiado, preguntar:)

¿Porqué? _____

Observaciones _____

Anexo IV

Características antropométricas y bioquímicas de los pacientes clasificados por presencia o ausencia del polimorfismo <i>BCKDH</i> rs45500792 (Modelo Recesivo)			
Variable	TT+TG (n= 567)	GG (n=2)	Valor <i>P</i> *
Sexo M / H	393/174	1/1	0.521
Edad, años	39.3 ± 10.5	46.0 ± 12.7	0.372
Peso, KG	90.8 ± 15.7	85.1 ± 3.88	0.610
IMC, Kg/m ²	35.3 ± 4.80	33.3 ± 3.88	0.581
Cintura, cm	105 ± 11.6	99.8 ± 0.21	0.503
MG, kg	41.0 ± 10.3	39.4 ± 9.12	0.828
MM, kg	35.1 ± 12.8	27.6 ± 6.64	0.405
PAS, mmHg	112 ± 14.0	121 ± 23.3	0.352
PAD, mmHg	78.3 ± 10.3	86.0 ± 9.89	0.299
Glucosa, mg/dL	97.5 ± 30.4	90.9 ± 9.97	0.761
Colesterol total, mg/dL	189 ± 41.2	225 ± 43.8	0.221
Triglicéridos, mg/dL	174 ± 115	169 ± 23.8	0.945
Colesterol HDL, mg/dL	42.1 ± 11.8	58.1 ± 23.7	0.059
Colesterol LDL, mg/dL	122 ± 34.0	159 ± 29.4	0.128
Insulina, UI	18.1 ± 14.2	11.1 ± 9.70	0.490
HOMA-IR	4.48 ± 3.87	2.39 ± 1.90	0.447

Homocigoto común TT, heterocigoto TG y homocigoto no común GG. Los resultados son presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes. *Análisis estadístico fue realizado por chi cuadrada. MG, masa grasa. MM, masa musculoesquelética. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. IMC, índice de masa corporal.

Características del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (SNUT) en presencia y ausencia del polimorfismo *BCKDH* rs45500792 (Modelo Recesivo)

Variable	TT+TG (n= 567)	GG (n=2)	Valor <i>P</i> *
Kilocalorías	2428 ± 2157	2883 ± 2061	0.766
Proteína %	13.8 ± 2.86	15.6 ± 0.63	0.382
Proteína gr/kg	0.93 ± 0.85	1.36 ± 0.88	0.472
Proteína Animal %	7.82 ± 3.18	13.3 ± 1.35	0.016
Proteína Vegetal %	6.05 ± 2.22	2.36 ± 0.70	0.019
Hidratos de Carbono %	49.3 ± 8.82	42.4 ± 3.54	0.266
Hidratos de Carbono gr	297 ± 244	296 ± 193	0.996
Grasa Animal %	18.2 ± 6.77	11.8 ± 1.49	0.180
Grasa Vegetal %	17.2 ± 6.81	9.79 ± 0.24	0.122
Grasa Total %	35.5 ± 7.43	21.6 ± 1.75	0.008
Grasa Saturada %	10.4 ± 2.47	13.3 ± 1.01	0.106
Grasa Monoinsaturada %	14.9 ± 3.49	17.2 ± 1.90	0.351
Grasa Poliinsaturada %	7.28 ± 2.96	6.09 ± 0.65	0.569

Homocigoto común TT, heterocigoto TG y homocigoto no común GG. Resultados presentados en medianas e intervalos de confianza del 95%. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes.

**Perfil de aminoácidos en presencia y ausencia del polimorfismo *BCKDH* rs45500792
(Modelo Recesivo)**

Variable	TT+TG (n= 567)	GG (n=2)	Valor <i>P</i> *
Aspartato	7.03 ± 6.28	4.82 ± 0.19	0.617
Glutamato	93.4 ± 84.1	72.2 ± 13.0	0.722
Asparagina	26.7 ± 7.34	39.7 ± 8.73	0.013
Serina	83.5 ± 20.2	109 ± 18.0	0.076
Glutamina	332 ± 123	486 ± 64.7	0.079
Histidina	41.0 ± 16.1	27.5 ± 5.30	0.238
Glicina	178 ± 66.4	322 ± 138	0.003
Treonina	102 ± 30.3	116 ± 48.5	0.527
Arginina	64.7 ± 24.3	67.8 ± 19.7	0.858
Alanina	371 ± 75.3	500 ± 169	0.017
Tirosina	61.0 ± 11.3	79.6 ± 0.75	0.021
Cisteína	227 ± 85.0	134.2 ± 0.25	0.276
Valina	196 ± 32.2	217 ± 8.74	0.381
Metionina	14.0 ± 9.69	20.4 ± 0.07	0.351
Triptófano	37.2 ± 7.32	50.0 ± 6.93	0.014
Fenilalanina	45.3 ± 9.34	29.9 ± 29.0	0.023
Isoleucina	56.8 ± 27.3	85.5 ± 53.3	0.142
Leucina	93.7 ± 27.0	116 ± 20.6	0.240
Lisina	137 ± 29.3	173 ± 24.3	0.086
Prolina	255 ± 101	390 ± 42.7	0.062
ΣBCAA	348 ± 66.5	454 ± 133	0.025

Homocigoto común TT, heterocigoto TG y homocigoto no común GG. Resultados presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes. ΣBCAA, sumatoria de aminoácidos de cadena ramificada.

Características antropométricas y bioquímicas de los pacientes clasificados por presencia o ausencia del polimorfismo *BCKDH* rs45500792 (Modelo Codominante)

Variable	TT (n=518)	TG (n=49)	GG (n=2)	Valor <i>P</i> *
Sexo M / H	360/158	33/16	1/1	0.800
Edad, años	39.6 ± 10.4	35.6 ± 10.6	46 ± 12.7	0.28
Peso, KG	90.5 ± 15.2	94.1 ± 19.9	85.1 ± 3.88	0.269
IMC, Kg/m ²	35.1 ± 4.71	35.7 ± 5.78	33.3 ± 3.88	0.618
Cintura, cm	105 ± 11.4	107 ± 13.2	99.8 ± 0.21	0.369
MG, kg	40.8 ± 10.2	43.1 ± 11.8	39.4 ± 9.12	0.360
MM, kg	35.0 ± 12.8	35.9 ± 12.3	27.6 ± 6.64	0.644
PAS, mmHg	112 ± 14.0	112 ± 14.2	121 ± 23.3	0.624
PAD, mmHg	78.4 ± 10.2	77.5 ± 11.1	86.0 ± 9.89	0.486
Glucosa, mg/dL	97.0 ± 28.2	102 ± 47.6	90.9 ± 9.97	0.431
Colesterol total, mg/dL	191 ± 41.0	174 ± 40.5	225 ± 43.8	0.014
Triglicéridos, mg/dL	177 ± 119	146 ± 59.3	169 ± 23.8	0.210
Colesterol HDL, mg/dL	42.0 ± 11.5	43.1 ± 15.2	58.1 ± 23.7	0.137
Colesterol LDL, mg/dL	123 ± 33.7	115 ± 36.2	159 ± 29.4	0.089
Insulina, UI	18.0 ± 14.3	18.7 ± 13.0	11.1 ± 9.70	0.746
HOMA-IR	4.46 ± 3.88	4.67 ± 3.72	2.39 ± 1.90	0.700

Homocigoto común TT, heterocigoto TG y homocigoto no común GG. Los resultados son presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por ANOVA de 1 vía. MG, masa grasa. MM, masa musculoesquelética. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. IMC, índice de masa corporal.

**Características del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (SNUT)
en presencia y ausencia del polimorfismo *BCKDH* rs45500792 (Modelo
Codominante)**

Variable	TT (n=518)	TG (n=49)	GG (n=2)	Valor <i>P</i> *
Kilocalorías	2396 ± 2021	2759 ± 3275	2883 ± 2061	0.536
Proteína %	13.8 ± 2.82	14.0 ± 3.24	15.6 ± 0.63	0.644
Proteína gr/kg	0.91 ± 0.76	1.04 ± 1.50	1.36 ± 0.88	0.485
Proteína Animal %	7.81 ± 3.22	7.99 ± 2.86	13.3 ± 1.35	0.050
Proteína Vegetal %	6.06 ± 2.22	6.02 ± 2.27	2.36 ± 0.70	0.064
Hidratos de Carbono %	49.3 ± 8.85	49.8 ± 8.60	42.4 ± 3.54	0.508
Hidratos de Carbono gr	294 ± 231	333 ± 351	296 ± 193	0.580
Grasa Animal %	18.2 ± 6.84	18.2 ± 6.06	11.8 ± 1.49	0.408
Grasa Vegetal %	17.2 ± 6.87	17.2 ± 6.26	9.79 ± 0.24	0.302
Grasa Total %	35.3 ± 7.46	35.5 ± 7.15	21.6 ± 1.75	0.031
Grasa Saturada %	10.4 ± 2.50	10.4 ± 2.13	13.3 ± 1.01	0.271
Grasa Monoinsaturada %	14.9 ± 3.49	14.7 ± 3.60	17.2 ± 1.90	0.594
Grasa Poliinsaturada %	7.26 ± 2.97	7.50 ± 2.86	6.09 ± 0.65	0.742

Homocigoto común TT, heterocigoto TG y homocigoto no común GG. Resultados presentados en medianas e intervalos de confianza del 95%. *Análisis estadístico fue realizado ANOVA de 1 vía.

**Perfil de aminoácidos en presencia y ausencia del polimorfismo *BCKDH* rs45500792
(Modelo Codominante)**

Variable	TT (n=518)	TG (n=49)	GG (n=2)	Valor <i>P</i> *
Aspartato	6.66 ± 5.62	9.28 ± 8.91	4.82 ± 0.19	0.028
Glutamato	87.5 ± 80.1	130 ± 99.0	72.2 ± 13.0	0.006
Asparagina	27.4 ± 7.14	22.3 ± 7.10	39.7 ± 8.73	0.000
Serina	84.1 ± 19.2	79.8 ± 25.7	109 ± 18.0	0.088
Glutamina	344 ± 120	258 ± 118	486 ± 64.7	0.000
Histidina	41.3 ± 14.7	39.5 ± 22.3	27.5 ± 5.30	0.398
Glicina	179 ± 61.1	171 ± 93.6	322 ± 138	0.008
Treonina	102 ± 29.8	102 ± 33.8	116 ± 48.5	0.819
Arginina	64.4 ± 24.2	66.5 ± 25.2	67.8 ± 19.7	0.857
Alanina	375 ± 77.0	348 ± 60.0	500 ± 169	0.005
Tirosina	61.1 ± 11.1	60.0 ± 12.4	79.6 ± 0.75	0.060
Cisteína	221 ± 83.4	261 ± 87.0	134 ± 0.57	0.008
Valina	196 ± 33.0	201 ± 24.7	217 ± 8.74	0.463
Metionina	14.0 ± 7.35	13.8 ± 18.9	20.4 ± 0.07	0.642
Triptófano	37.1 ± 7.17	37.8 ± 8.23	50.0 ± 6.93	0.043
Fenilalanina	45.4 ± 9.30	44.3 ± 9.63	29.9 ± 29.0	0.058
Isoleucina	57.0 ± 28.9	55.6 ± 14.2	85.5 ± 53.3	0.323
Leucina	93.7 ± 27.9	93.7 ± 20.9	116 ± 20.6	0.502
Lisina	137 ± 29.7	135 ± 27.3	173 ± 24.3	0.191
Prolina	262 ± 99.2	214 ± 107	390 ± 42.7	0.003
ΣBCAA	350 ± 67.8	339 ± 57.5	454 ± 133	0.051

Homocigoto común TT, heterocigoto TG y homocigoto no común GG. Resultados presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por ANOVA de 1 vía. ΣBCAA, sumatoria de aminoácidos de cadena ramificada.

Anexo V

Características antropométricas y bioquímicas de los pacientes clasificados por presencia o ausencia del polimorfismo <i>BCAT</i> rs11548193 (Modelo Recesivo)			
Variable	GG+GC (n= 562)	CC (n= 7)	Valor <i>P</i> *
Sexo M / H	390/172	4/3	0.370
Edad, años	39.3 ± 10.5	37.4 ± 12.3	0.630
Peso, KG	90.8 ± 15.7	85.9 ± 10.8	0.413
IMC, Kg/m ²	35.2 ± 4.82	33.4 ± 2.44	0.320
Cintura, cm	105 ± 11.6	104 ± 9.01	0.756
MG, kg	41.1 ± 10.3	35.8 ± 6.73	0.178
MM, kg	35.1 ± 12.8	32.8 ± 6.94	0.642
PAS, mmHg	112 ± 14.0	108 ± 13.4	0.487
PAD, mmHg	78.4 ± 10.3	78 ± 8.32	0.916
Glucosa, mg/dL	97.0 ± 29.0	128 ± 87.2	0.007
Colesterol total, mg/dL	189 ± 41.2	205 ± 34.5	0.323
Triglicéridos, mg/dL	174 ± 114	213 ± 159	0.368
Colesterol HDL, mg/dL	42.2 ± 11.9	40.0 ± 11.8	0.629
Colesterol LDL, mg/dL	122 ± 34.1	127 ± 19.6	0.698
Insulina, UI	18.1 ± 14.2	17.9 ± 11.0	0.983
HOMA-IR	4.45 ± 3.82	6.41 ± 6.64	0.182

Homocigoto común GG, heterocigoto GC y homocigoto no común CC. Los resultados son presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes. *Análisis estadístico fue realizado por chi cuadrada. MG, masa grasa. MM, masa musculoesquelética. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. IMC, índice de masa corporal.

Características del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (SNUT) en presencia y ausencia del polimorfismo *BCAT* rs11548193 (Modelo Recesivo)

Variable	GG+GC (n= 562)	CC (n= 7)	Valor <i>P</i> *
Kilocalorías	2429 ± 2165	2418 ± 1202	0.989
Proteína %	13.8 ± 2.86	14.5 ± 2.20	0.535
Proteína gr/kg	0.93 ± 0.85	0.99 ± 0.42	0.843
Proteína Animal %	7.83 ± 3.21	8.57 ± 2.40	0.545
Proteína Vegetal %	6.04 ± 2.24	5.97 ± 1.05	0.938
Hidratos de Carbono %	49.4 ± 8.83	45.4 ± 6.55	0.838
Hidratos de Carbono gr	297 ± 245	278 ± 140	0.235
Grasa Animal %	18.1 ± 6.76	21.2 ± 7.46	0.232
Grasa Vegetal %	17.2 ± 6.78	20.6 ± 8.89	0.191
Grasa Total %	35.3 ± 7.44	41.8 ± 6.86	0.022
Grasa Saturada %	10.4 ± 2.47	10.9 ± 2.62	0.622
Grasa Monoinsaturada %	14.9 ± 3.50	16.4 ± 2.96	0.247
Grasa Poliinsaturada %	7.25 ± 2.93	9.34 ± 4.34	0.063

Homocigoto común GG, heterocigoto GC y homocigoto no común CC. Resultados presentados en medianas e intervalos de confianza del 95%. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes.

**Perfil de aminoácidos en presencia y ausencia del polimorfismo *BCAT* rs11548193
(Modelo Recesivo)**

Variable	GG+GC (n= 562)	CC (n= 7)	Valor <i>P</i> *
Aspartato	6.90 ± 5.78	12.1 ± 16.9	0.027
Glutamato	92.9 ± 83.5	109 ± 102	0.604
OAsparagina	26.9 ± 7.40	23.2 ± 7.51	0.190
Serina	83.5 ± 19.4	90.7 ± 47.8	0.353
Glutamina	334 ± 123	279 ± 130	0.249
Histidina	40.9 ± 16.0	41.5 ± 18.9	0.934
Glicina	179 ± 66.7	175 ± 109	0.859
Treonina	102 ± 30.4	98.1 ± 30.7	0.705
Arginina	64.5 ± 23.6	75.7 ± 48.0	0.226
Alanina	373 ± 76.4	331 ± 64.7	0.146
Tirosina	61.3 ± 11.2	49.7 ± 13.4	0.008
Cisteína	224 ± 81.4	312 ± 172	0.007
Valina	196 ± 32.2	215 ± 18.2	0.245
Metionina	14.0 ± 9.68	14.4 ± 9.95	0.924
Triptófano	37.4 ± 7.31	35.3 ± 10.3	0.465
Fenilalanina	45.2 ± 9.36	44.1 ± 16.4	0.774
Isoleucina	57.0 ± 27.7	55.4 ± 15.3	0.874
Leucina	93.8 ± 27.1	97.8 ± 24.3	0.696
Lisina	137 ± 29.5	134 ± 25.6	0.754
Prolina	257 ± 102	209 ± 70.8	0.218
∑BCAA	349 ± 67.2	339 ± 73.3	0.711

Homocigoto común GG, heterocigoto GC y homocigoto no común CC. Resultados presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por T Student de muestras independientes. ∑BCAA, sumatoria de aminoácidos de cadena ramificada.

Características antropométricas y bioquímicas de los pacientes clasificados por presencia o ausencia del polimorfismo *BCAT* rs11548193 (Modelo Codominante)

Variable	GG (n= 474)	GC (n= 88)	CC (n= 7)	Valor <i>P</i> *
Sexo M / H	331/143	59/29	4/3	0.685
Edad, años	39.5 ± 10.5	38.5 ± 10.7	37.4 ± 12.3	0.656
Peso, KG	90.3 ± 15.5	93.8 ± 16.4	85.9 ± 10.8	0.117
IMC, Kg/m ²	35.1 ± 4.72	35.8 ± 5.33	33.4 ± 2.44	0.263
Cintura, cm	104 ± 11.5	107 ± 12.1	104 ± 9.01	0.108
MG, kg	40.7 ± 10.2	43.3 ± 11.1	35.8 ± 6.73	0.062
MM, kg	35.0 ± 12.7	35.9 ± 13.4	32.8 ± 6.94	0.772
PAS, mmHg	112 ± 14.0	112 ± 14.4	108 ± 13.4	0.776
PAD, mmHg	78.4 ± 10.3	78.3 ± 10.7	78 ± 8.32	0.991
Glucosa, mg/dL	96.2 ± 27.2	101 ± 36.8	128 ± 87.2	0.008
Colesterol total, mg/dL	189 ± 41.4	192 ± 40.5	205 ± 34.5	0.503
Triglicéridos, mg/dL	174 ± 114	172 ± 117	213 ± 159	0.658
Colesterol HDL, mg/dL	42.4 ± 11.9	41.1 ± 11.7	40.0 ± 11.8	0.603
Colesterol LDL, mg/dL	121 ± 33.9	129 ± 34.8	127 ± 19.6	0.097
Insulina, UI	18.1 ± 14.5	17.6 ± 12.6	17.9 ± 11.0	0.958
HOMA-IR	4.41 ± 3.83	4.64 ± 3.80	6.41 ± 6.64	0.361

Homocigoto común GG, heterocigoto GC y homocigoto no común CC. Los resultados son presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por ANOVA de 1 vía. *Análisis estadístico fue realizado por chi cuadrada. MG, masa grasa. MM, masa musculoesquelética. PAS, presión arterial sistólica. PAD, presión arterial diastólica. IMC, índice de masa corporal.

**Características del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (SNUT)
en presencia y ausencia del polimorfismo *BCAT* rs11548193 (Modelo
Codominante)**

Variable	GG (n= 474)	GC (n= 88)	CC (n= 7)	Valor <i>P</i> *
Kilocalorías	2396 ± 1895	2602 ± 3239	2418 ± 1202	0.729
Proteína %	13.8 ± 2.89	13.7 ± 2.74	14.5 ± 2.20	0.790
Proteína gr/kg	0.92 ± 0.81	0.95 ± 1.06	0.99 ± 0.42	0.954
Proteína Animal %	7.86 ± 3.26	7.68 ± 2.91	8.57 ± 2.40	0.741
Proteína Vegetal %	6.03 ± 2.26	6.11 ± 2.16	5.97 ± 1.05	0.949
Hidratos de Carbono %	49.3 ± 8.91	49.8 ± 8.46	45.4 ± 6.55	0.725
Hidratos de Carbono gr	294 ± 227	316 ± 322	278 ± 140	0.428
Grasa Animal %	18.3 ± 6.90	17.4 ± 5.94	21.2 ± 7.46	0.284
Grasa Vegetal %	17.1 ± 6.80	17.2 ± 6.71	20.6 ± 8.89	0.424
Grasa Total %	35.5 ± 7.29	34.7 ± 8.21	41.8 ± 6.86	0.050
Grasa Saturada %	10.5 ± 2.51	10.3 ± 2.24	10.9 ± 2.62	0.728
Grasa Monoinsaturada %	14.9 ± 3.51	14.7 ± 3.45	16.4 ± 2.96	0.451
Grasa Poliinsaturada %	7.26 ± 2.97	7.17 ± 2.71	9.34 ± 4.34	0.173

Homocigoto común GG, heterocigoto GC y homocigoto no común CC. Resultados presentados en medianas e intervalos de confianza del 95%. *Análisis estadístico fue realizado por ANOVA de 1 vía.

**Perfil de aminoácidos en presencia y ausencia del polimorfismo *BCAT* rs11548193
(Modelo Codominante)**

Variable	GG (n= 474)	GC (n= 88)	CC (n= 7)	Valor <i>P</i> *
Aspartato	6.05 ± 3.53	9.25 ± 9.21	12.1 ± 16.9	0.000
Glutamato	78.8 ± 63.0	132 ± 115	109 ± 102	0.000
Asparagina	28.0 ± 6.88	23.8 ± 7.94	23.2 ± 7.51	0.000
Serina	82.7 ± 18.4	85.8 ± 21.9	90.7 ± 47.8	0.315
Glutamina	355 ± 110	274 ± 138	279 ± 130	0.000
Histidina	41.5 ± 16.4	39.5 ± 15.1	41.5 ± 18.9	0.622
Glicina	181 ± 66.8	174 ± 66.4	175 ± 109	0.698
Treonina	104 ± 32.5	98.3 ± 23.3	98.1 ± 30.7	0.315
Arginina	62.8 ± 16.6	69.1 ± 36.2	75.7 ± 48.0	0.059
Alanina	372 ± 76.1	375 ± 77.8	331 ± 64.7	0.339
Tirosina	61.4 ± 11.2	61.1 ± 11.0	49.7 ± 13.4	0.028
Cisteína	221 ± 75.6	234 ± 95.1	312 ± 172	0.013
Valina	196 ± 33.0	195 ± 23.9	215 ± 18.8	0.500
Metionina	14.5 ± 10.5	12.6 ± 6.08	14.4 ± 9.95	0.345
Triptófano	37.6 ± 7.26	36.6 ± 7.45	35.3 ± 10.3	0.424
Fenilalanina	45.1 ± 8.90	45.5 ± 10.5	44.1 ± 16.4	0.900
Isoleucina	56 ± 13.7	60.1 ± 48.7	55.4 ± 15.3	0.499
Leucina	93.3 ± 28.4	94.9 ± 23.3	97.8 ± 24.3	0.834
Lisina	138 ± 30.3	135.2 ± 27.3	134 ± 25.6	0.624
Prolina	264 ± 100	239 ± 105	209 ± 70.8	0.077
ΣBCAA	349 ± 64.8	348 ± 73.8	339 ± 73.3	0.922

Homocigoto común GG, heterocigoto GC y homocigoto no común CC. Resultados presentados en medias y desviación estándar. *Análisis estadístico fue realizado por ANOVA de 1 vía. ΣBCAA, sumatoria de aminoácidos de cadena ramificada.